



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية
الشعبية



République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de L'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب

Université Belhadj Bouchaib-Ain Témouchent

Faculté de science et Technologie
Département des Sciences de la Matière

THESE

Présentée pour l'obtention du **diplôme de DOCTORAT**

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : chimie

Spécialité : Chimie Organique

Par : DRICI Mohammed el amine

Intitulée

**Synthèse des molécules à activités biologique et thérapeutique
par des catalyseurs nanostructurés**

Soutenue publiquement, le 07/10/2024, devant le jury composé de :

Nom & Prénom(s)	Grade	Qualité	Etablissement de rattachement
Bailiche zohra	Pr	Présidente	Université - Ain Témouchent
Berrichi Amina	MCA	Directrice de Thèse	Université - Ain Témouchent
Bachir Redouane	Pr	Co- Directeur de Thèse	Université de Tlemcen
Fekih Nadia	MCA	Examinatrice	Université - Ain Témouchent
Attar Tarik	Pr	Examineur	L'école supérieure des science appliquées à Tlemcen
Datoussaid yazid	MCA	Examineur	L'école supérieure des science appliquées à Tlemcen

Année Universitaire : 2023/2024

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université Abou Bakr Belkaid, Tlemcen, sous la direction de madame Berrichi Amina maitre de conférence A à l'Université de Ain temouchent, à qui j'exprime mes vifs remerciements pour sa bonne humeur, son enthousiasme, ses conseils, ses encouragements et sa disponibilité qui m'ont permis de mener à terme ce travail, et surtout l'aide précieuse qu'elle m'a apportée pour la réalisation de ce manuscrit. Je n'oublie pas la totale confiance qu'elle m'a accordée à de nombreuses reprises.

Tout d'abord, j'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur le directeur du laboratoire Ziani Cherif chewki, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir accueillie au sein de laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique

Mes sincères remerciements vont à Mr Bachir Redouane, Professeur à l'Université de Tlemcen pour sa patience, ses qualités humaines et pour ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je voudrais exprimer ma profonde gratitude à Ms Beldjilali Mohamed maitre de conférence B a université de Ain temouchent et Ms Belkhdja Majid maitre-assistant à l'Université de Tlemcen m'avoir guidé tout au long de ces années de thèse. Merci encore pour ton amitiés, ta gentillesse, tes conseils et ta disponibilité.

J'exprime également, toute ma reconnaissance à madame, Bailich Zohra Professeur à l'Université de Ain Temouchent, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je remercie également, madame Fekih Nadia maitre de conférence A à L'université de Ain temouchent et M. Attar Tarik, professeur à L'école supérieure en science appliquées à Tlemcen et M. Datoussaid yazid maitre de conférence A à l'école supérieure en science applique à Tlemcen pour l'honneur d'avoir bien voulu examiner ce travail de thèse. Je

remercie également M. hassayain Réda pour sa disponibilité, ses précieux conseils et son écoute tout au long de mon parcours universitaire ;

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers les collègues qui m'ont apporté leur support morale et intellectuel au long de ma démarche

J'adresse également mes sincères remerciements au team technique, Mme MOKRI Fatima Zohra, Mr NEGADI Sofiane, pour leur patience et leur aide à la réalisation de différentes analyses effectuées dans cette étude au niveau de laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique à l'Université de Tlemcen (LCSCO).

Je remercie chaleureusement toutes les personnes du laboratoire de catalyse et Synthèse en Chimie Organique, qui m'ont accompagné durant ces années de doctorat et plus particulièrement benali, alaa, oussama, Sarra, zahra pour tous les bons moments passés ensemble ainsi que pour leur bonne humeur, leur gentillesse et l'ambiance joyeuse mise au laboratoire

J'adresse aussi mes sincères remerciements à Mr Reggaz mohamed directeur de contrôle de qualité et métrologie naftal pour leur aide pour sa patience, ses qualités humaines et pour ses judicieux conseils

Je remercie également Mr tekrouk Noureddine responsable laboratoire de contrôle de qualité de carburants pour ses précieux conseils et son écoute tout au long de mon parcours universitaire

Dédicace

*A mes très chers parents, pour leur encouragement, tendresse,
Amour et soutien durant mes études ; vous trouverez ici le fruit de vos sacrifices,
et je souhaite d'avoir réalisé l'un de vos rêves par ce travail*

*A mes très chers frères : Mehdi et Farah pour leur amour, patience et
compréhension.*

A tous mes amis.

A toute ma famille.

A tous ceux qui me sont chers ;

Pour leur présence de tous les instants,

Pour le soutien qu'ils m'ont apporté,

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

Je dédie ce travail

MERCI.

Sommaire

Introduction générale	1-3
Références	3

Chapitre I : Etude bibliographique

1	Introduction	4
2	Les propargylamines	4
2.1	Méthodes de synthèse des propargylamines	5
2.2	Les catalyseurs hétérogènes utilisés pour la synthèse des propargylamines par le couplage A3.	7
2.2.1	Les catalyseurs à base de cuivre	7
2.2.2	Les catalyseurs à base de fer	12
2.2.3	Les catalyseurs bimétalliques à base de cuivre et fer	14
3	Les pyrroles	16
3.1	Méthode de synthèse des pyrroles :	17
3.2	Les catalyseurs à base de fer et de cuivre utilisés en synthèse de pyrrole :	22
3.2.1	Les catalyseurs à base de fer	22
3.2.2	Les catalyseurs à base de cuivre	25
4	Les catalyseurs à base de phosphate en synthèse organique	26
5	Conclusion	32
	Références	33

Chapitre II : Etude expérimentale

1	Introduction	43
2	Produits chimique	43
3	Préparation des catalyseurs	44
3.1	Préparation de catalyseur FePO ₄	44
3.2	Préparation de catalyseur FeCuP	45
4	Synthèse de propargylamines en présence de catalyseur FePO ₄ et FeCuP	45
4.1	Le Couplage A3	45
4.1.1	Mode opératoire de couplage A3	45

Sommaire

4.1.2	Effet de solvant et température sur la synthèse de propargylamines par le couplage A3	46
4.2	Le couplage AHA	46
4.2.1	Mode opératoire de couplage AHA	46
4.2.2	Effet de solvant	47
5	Recyclage des catalyseurs	47
6	Diffèrent propargylamines synthétisé	48
7	Synthèse de pyrrole	55
7.1	Synthèse de pyrrole par la méthode (a)	55
7.1.1	Mode opératoire	55
7.1.2	Effet de la température, base et solvant sur la synthèse de pyrrol par la méthode (a)	56
7.2	Synthèse de pyrrole par la méthode (b)	56
7.2.1	Mode opératoire	56
7.2.2	Recyclage de catalyseurs FeCuP2	57
7.2.3	Diffèrent pyrrole synthétisé par la méthode (b)	58
8	Les méthodes d'analyse	60
8.1	Analyse thermique gravimétrique	60
8.2	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier	60
8.3	Spectroscopie RAMAN	60
8.4	La diffraction des rayons X (DRX)	61
8.5	Spectroscopie UV-visible à réflexion diffuse (DRUV)	61
8.6	Microscopie électronique à balayage (MEB)	61
8.7	Microscopie électronique à transmission (MET)	61
8.8	Chromatographie	61
8.9	Analyse par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	62
9	Activité biologique	62
9.1	Activité biologique de catalyseur	62
9.2	Activité biologique et thérapeutique des produits organiques	63

Sommaire

9.2.1	Activité thérapeutique	63
9.2.2	Activité biologique	63
9.2.2.1	Effet de piégeage du radical DPPH	63
9.2.2.2	Test du pouvoir antioxydant réducteur de fer (FRAP)	63
9.2.2.3	Évaluation de l'activité anti-inflammatoire in vitro	64
	Références	65

Chapitre III : Caractérisation des catalyseurs

1	Introduction	66
2	Caractérisation de catalyseur phosphate de fer FePO_4	66
2.1	Analyse par Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR).	66
2.2	Caractérisation par spectroscopie Raman	67
2.3	Caractérisation par UV-visible en réflexion diffuse (DR-UV)	68
2.4	Caractérisation par Diffraction des Rayons X (DRX)	68
2.5	L'analyse gravimétrique thermique (ATG)	69
2.6	Les isothermes d'adsorption d'azote et les distributions de taille de pores de FePO_4	70
2.7	Analyse par Microscopie électronique à balayage	72
2.8	Caractérisation par microscopie électronique en transmission (MET)	74
3	Caractérisation de catalyseur FeCuP	75
3.1	Analyse par Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR)	75
3.2	Caractérisation par spectroscopie Raman	76
3.3	Caractérisation par UV-visible en réflexion diffuse (DRUV)	77
3.4	Caractérisation par Diffraction des Rayons X (DRX)	77
3.5	Isotherme d'adsorption-désorption de l'azote et distribution des pores de cristaux de FeCuP .	78
3.6	Analyse par Microscopie électronique à balayage (MEB)	80
3.7	Analyse par spectroscopie élémentaire (EDX)	81
3.8	Caractérisation par microscopie électronique à transmission (MET)	83
4	Conclusion	85
	Reference	86

Chapitre IV : Les propargylamines et les pyrroles

1	Introduction	89
2	Synthèse de propargylamines en présence de catalyseur FePO ₄	89
2.1	Synthèse des propargylamines par le couplage A3	89
2.1.1	Optimisation des conditions de couplage A3	89
2.1.2	Synthèse de différentes structures de propargylamines par couplage A3	90
2.2	Synthèse des propargylamines par le couplage AHA	91
2.3	Stabilité du catalyseur FePO ₄ en couplage A3 et AHA	95
2.4	Mécanisme réactionnelle	95
3	Synthèse des propargylamines par le Couplage A3 en présence de FeCuP	96
3.1	Optimisation des conditions de couplage A3	96
3.2	Synthèse de différentes structures de propargylamines par couplage A3	98
3.3	Réutilisabilité de catalyseur FeCuP2	100
3.4	Mécanisme réactionnelle	101
4	Synthèse de pyrrole en présence de catalyseur FeCuPO ₄	101
4.1	Synthèse de pyrrol par la méthode (a)	102
4.2	Synthèse de pyrrol par la méthode (b)	104
4.3	Synthèse de différentes structures de pyrroles	106
4.4	Recyclage de catalyseur FeCuP2 dans la synthèse de pyrrole	108
4.5	Proposition de mécanisme de synthèse de pyrrole	109
5	Conclusion	111
	Référence	112

Chapitre V : Etude biologique et thérapeutique

1	Introduction	113
2	Les propargylamines	113
2.1	Activité thérapeutique	113
2.2	Activité biologique des propargylamines	118
2.2.1	Activité anti-oxydante	118
2.2.2	Activité anti inflammatoire	122

Sommaire

3	Activité biologique des pyrroles	124
4	Activité des matériaux à base de phosphate	127
5	Conclusion	130
	Références	131
	Conclusion générales	133
	Annexes	135

Abréviations

CH₃CN : Acétonitrile

DCM : Dichlorométhane

MCR : Multicomposnent Réaction

NPs : Nanoparticules

Rdt : Rendement

mL : Millilitre

DEA : diéthylamine

DCE : dichloroéthène

PF : point de fusion

R_f : rapport frontal

T_{amb} : température ambiante

mmol : millimole

FITR : Infrarouge à transformée de Fourier

RMN ¹H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton

RMN ¹³C : Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13

MEB : Microscopie Électronique à Balayage

Met : la microscopie électronique en transmission

eq : équivalent

h : heure

mg : milligramme

min : minute

Hz : hertz

mol : mole

°C : degré Celsius

ppm : partie par million

g : gramme

Ar : aromatique

q : Quadruplet

d : Doublet

t : Triplet

s : Singulet

m : Multiplet

DPPH : test de mesure l'activité antioxydante des composés capables de transférer des atomes d'hydrogène

FRAP : méthode du ferricyanure de potassium et du chlorure ferrique

A3 : Couplage entre une amine secondaire ; phénylacétylène, aldéhyde

AHA : Couplage entre une amine secondaire ; phénylacétylène, dihalogénoalcane

KA2 : Couplage entre une amine secondaire ; phénylacétylène, cétone

Liste des Figures

Figure I.1 : structure des propargylamines thérapeutiques.	4
Figure I.2 : Quelques des molécules à activités pharmacologique importantes synthétisées à partir des propargylamines.	5
Figure I.3 : Différentes approches pour la synthèse des propargylamines.	6
Figure I.4 : Les réactions de couplage pour la synthèse des propargylamines.	7
Figure I.5 : Hème b.	16
Figure I.6 : Structure des médicaments contenant le cycle du pyrrole.	17
Figure I.7 : Méthodes de synthèse des dérivés de pyrrole	18
Figure III.8 : Spectre infrarouge de catalyseur FePO ₄ .	66
Figure III.9 : Spectre Raman du matériau FePO ₄	67
Figure III.10 : Spectre UV visible du matériau FePO ₄	68
Figure III.11 : Diagrammes XRD pour le matériau FePO ₄	69
Figure III.12 : Courbes TGA et TDA pour le matériau FePO ₄	70
Figure III.13 : Isotherme d'adsorption-désorption de N ₂ et distributions de la taille des pores du matériau FePO ₄ mesurées à 77K	71
Figure III.14 : Analyse SEM et EDS de FePO ₄	73
Figure III.15 : Images MET de FePO ₄	74
Figure III.16 : Spectres infrarouges de catalyseur FeCuP2 (a), FeCuP1 (b), FeCuP3(c).	75
Figure III.17 : Spectre Raman du catalyseur FeCuP2 (a) et leur spectre déconvolué(b).	76
Figure III.18 : Spectre UV-Vis du catalyseur FeCuP2	77
Figure III.19 : Diffractogrammes DRX des catalyseurs FeCuP1 (a), FeCuP2 (b),FeCuP3 (c).	78
Figure III.20 : Isotherme d'adsorption-désorption de N ₂ et distributions de la taille des pores du matériau FeCuP2 mesurées à 77K.	79
Figure III.21 : Analyse MEB de catalyseur FeCuP1 (a), FeCuP2 (b), FeCuP3 (c)	81
Figure III.22 : Analyse EDX de catalyseur FeCuP1 (a), FeCuP2 (b), FeCuP3 (c)	82
Figure III.23 : Les images MET des catalyseurs FeCuP1 (a), FeCuP2 (b), FeCuP3 (c)	83
Figure III.24 : Image MET et distributions de la taille des particules du catalyseur FeCuP2	84
Figure IV.25 : Recyclage de catalyseur FePO ₄ dans la réaction de couplage A3 et AHA.	95
Figure IV.26 : Recyclage de catalyseur FeCuP2 dans la réaction de couplage A3.	100

Figure IV.27 : Recyclage de catalyseur FeCuP2 dans la synthèse de 1-(1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)éthan-1-one .	109
Figure V.28 : agents antioxydants	114
Figure V.29 : Présentation 3D et 2D de Docking moléculaire de 7aiv-E (a, b) et 7aiv-F (c, d) avec le ligand	116
Figure V.30 : présentation 3D et 2D de Docking moléculaire de 7aiv-G (a,b) et 7aiv-H (c,d) avec le ligand	117
Figure V.31 : Activité anti-oxydante des propargylamines et acide ascorbique par DPPH	120
Figure V.32 : IC50 des molécules à différentes concentrations par le teste de DPPH	121
Figure V.33 : Activité anti-oxydante des propargylamines et acide ascorbique par FRAP	122
Figure V.34 : Pourcentages d'inhibition de la dénaturation des protéines des propargylamines et du diclofénac de sodium.	123
Figure V.35 : CI50 d'échantillons à différentes concentrations par dénaturation protéique des propargylamines et diclofénac de sodium	123
Figure V 36 : Activité anti-oxydante des pyrroles et acide ascorbique par DPPH	125
Figure V37 : IC50 des Pyrroles à différentes concentrations par le teste de DPPH	126
Figure V.38 : Activité anti-oxydante des pyrroles et acide ascorbique par FRAP	127
Figure V.39 : Activité biologique des catalyseurs FeCuP2, FeCuP1, FeCuP3	129

Liste Des Schémas

Schéma I.1 : Synthèse de propargylamines catalysées par le ligand Cu(II)-imine@SiO ₂	8
Schéma I.2 : Synthèse de propargylamines catalysées par le nanocatalyseur Cu/ZnO/Al ₂ O ₃ .	9
Schéma I.3 : Synthèse de propargylamines <i>par</i> couplage KA ₂ catalysé par du ZIF-8 dopé au Cu.	9
Schéma I.4 : Synthèse sélective de propargylamines catalysée par Cu via A ₃	10
Schéma I.5 : 5wt% CuO _x /CeO ₂ -r catalyse la réaction de couplage A ₃ pour générer divers composés de propargylamine	11
Schéma I.6 : Couplage KA ₂ catalysé par du cuivre(I) coordonné au NHC bien défini construction simple et efficace d'alpha-propargylamines tertiaires.	12
Schéma I.7 : Synthèse des propargylamines par couplage A ₃ catalysé par FMNC.	13
Schéma I.8 : LAIL@MNP a catalysé la synthèse de propargylamines.	13
Schéma I.9 : la synthèse par couplage A ₃ vert des propargylamines Par le nanocatalyseur Fe ₃ O ₄ /TiO ₂ -EP-NAEP/Ni	14
Schéma I.10 : Synthèse de propargylamine catalysé par Fe ₃ O ₄ @CuSiO ₃ .	15
Schéma I.11 : Nouveau catalyseur nanomagnétique Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ -MPI-Cu pour la synthèse de propargylamines	15
Schéma I.12 : Complexe de manganèse catalyse la synthèse de pyrroles.	19
Schéma I.13 : Synthèse de <i>N</i> -Sulfonyl- et <i>N</i> -Acylpyrroles via une métathèse de fermeture de cycle réaction en tandem de déshydrogénation.	19
Schéma I.14 : Réactivité des azotures de vinyle et d'alcyne terminal catalysé par nanocuvivre	20
Schéma I.15 : Synthèse de 2-formylpyrroles à partir de sels d'iodure de pyridinium.	20
Schéma I.16 : Synthèse des pyrroles par cyclisation oxydative favorisée par IBX des <i>N</i> -hydroxyalkylénamines.	21
Schéma I.17 : Synthèse de pyrroles tri-substitués catalysée par le cuivre.	21
Schéma I.18 : Synthèse de divers pyrroles penta-substitués par un réarrangement catalysé par l'or	22

Schéma I.19 : Synthèse directe de pyrrolo[1,2- α]quinoxalines	22
Schéma I.20 : Synthèse de pyrroles via le catalyseur IRMOF-3	23
Schéma I.21 : Synthèse de pyrroles N-substitués dans l'eau en présence de catalysée de fer.	23
Schéma I.22 : Synthèse de 2H-pyrroles en présence de fer	24
Schéma I.23 : Exemple de structure de 3,4-dihydro-2H-pyrroles	24
Schéma I.24 : Synthèse de pyrroles en présence d'un catalyseur NiFe ₂ O ₄ @MCHMs	24
Schéma I.25 : La synthèse de pyrroles par cycloisomérisation de la cyclopropénylimine	25
Schéma I.26 : Cycloaddition [3 + 2] catalysée par le cuivre pour la synthèse multi-substituées de pyrrole.	26
Schéma I.27 : structures du pyrrole fonctionnalisés.	26
Schéma I.28 : synthèse d'acide adipique	27
Schéma I.29 : synthèse de 2-(furan-2-ylmethylene) malononitrile.	27
Schéma I.30 : synthèse de (Z)-3-(4-chlorophenyl)-2-(phenylsulfonyl) acrylonitrile	27
Schéma I.31 : synthèse des chalcones	28
Schéma I.32 : synthèse de certains flavanones.	28
Schéma I.33 : synthèse de vitamine B3.	28
Schéma I.34 : synthèse d'alkylation de Friedel – Crafts	29
Schéma I.35 : synthèse de 1,5-isomer ; 1,4-isomer de Cycloaddition 1,3-dipolaire	29
Schéma I.36 : Synthèse de 1,3-diphenyl-3-(phenylthio)propan-1-one	29
Schéma I.37 : synthèse de 4-(2-méthyl-1H-indol-3-yl)butan-2-one	30
Schéma I.38 : synthèse de Biginelli	30
Schéma I.39 : Réactions de benzylation du benzène avec du chlorure de benzyle	30
Schéma I.40 : Synthèse d'imidazole substitué en présence du catalyseur Fe-DTPMP	31
Schéma I.41 : Synthèse des dérivés de la polyhydroquinoléine.	31
Schéma II.42 : Couplage A3 d'une amine, une alcyne et un aldéhyde	46
Schéma II.43 : Effet de solvant et températures sur le Couplage A3 d'une amine, une alcyne et un aldéhyde.	46
Schéma II.44 : Couplage AHA d'une amine, un alcyne et un dihaloalcane.	47
Schéma II.45 : Effet de solvant sur le Couplage AHA d'une amine, un alcyne et un dihaloalcane.	47
Schéma II.46 : Étude de recyclabilité du catalyseur FePO ₄ dans le couplage AHA et A3	48
Schéma II.47 : Étude de recyclabilité du catalyseur FeCuP ₂ dans le couplage A3	48
Schéma II.48 : Synthèse de pyrrole par la méthode (a) en présence de catalyseur FeCuP ₂ .	56

Schéma II.49 : Etude des conditions opératoires de synthèse de pyrrole par la méthode (a)	56
Schéma II.50 : Synthèses de pyrrole par la méthode (a) en présence de catalyseur FeCuP2.	57
Schéma II.51 : Le recyclage du catalyseur FeCuP2 dans la synthèse de pyrrole par la méthode (b).	57
Schéma IV.52 : Le couplage A3 en présence du catalyseur FePO ₄	89
Schéma IV.53 : Synthèse de différentes structures de propargylamines par couplage A3 en présence du catalyseur FePO ₄	90
Schéma IV.54 : Couplage AHA en présence de catalyseur FePO ₄	94
Schéma IV.55 : Mécanisme de la réaction de couplage de AHA et A3 en présence de catalyseur FePO ₄ .	96
Schéma IV.56 : optimisation de couplage A3 par le FeCuP	96
Schéma IV.57 : Mécanisme de la réaction de couplage A3 en présence de catalyseur FeCuP.	101
Schéma IV.58 : Synthèse de pyrrole par la méthode (a) en présence du catalyseur FeCuP2	102
Schéma IV.59 : Synthèse de pyrrole par la méthode (b) en présence du catalyseur FeCuP2	102
Schéma IV.60 : Synthèse de pyrrole par la condensation de phénylacétylène et malononitrile	102
Schéma IV.61 : Synthèse de pyrrole par la condensation de phénylacétylène et cyano-acétate d'éthyle	103
Schéma IV.62 : Synthèse de pyrrole par la réaction en one pot de quatre composants	104
Schéma IV.63 : Synthèse de pyrrole par la réaction en one pot de quatre composants avec le catalyseur FeCuP2.	105
Schéma IV.64 : Synthèse des pyrroles en présence catalyseur FeCuP2.	106
Schéma IV.65 : Synthèse de 1-(1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)-2,5-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one	107
Schéma IV.66 : Synthèse de 1-(4-(2-chlorophenyl)-2,5-diméthyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one	107
Schéma IV.67 : Synthèse de 1-(2,5-diméthyl-1,4-diphényl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one	107
Schéma IV.68 : Synthèse de 1-(2-méthyl-1,4-diphényl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one	108
Schéma IV.69 : mécanisme réactionnelle générale de formation de pyrrole	110

Liste des tableaux

Tableau II.1 : Produits chimiques utilisés pour la préparation des catalyseurs et des molécules.	43
Tableau III.2 : comparaison entre les propriétés texturale de catalyseur FePO ₄ préparé et celle de la littérature	72
Tableau III.3 : Propriété textural des catalyseurs	79
Tableau IV.4 : Optimisation des conditions de la réaction de couplage A3 en présence du FePO ₄	90
Tableau IV.5 : Différentes structures de propargylamines synthétisés par couplage A3 en présence de catalyseur FePO ₄	91
Tableau IV.6 : Différentes structures de propargylamines synthétisés par couplage AHA en présence de catalyseur FePO ₄	94
Tableau IV.7 : Optimisation des conditions de la réaction de couplage A3 par le FeCuP	97
Tableau IV.8 : Optimisation des conditions de la réaction de couplage A3 par le FeCuP	97
Tableau IV.9 : Différentes structures de propargylamines synthétisés par couplage A3 en présence de catalyseur FeCuP ₂	98
Tableau IV.10 : Effet de la température sur la synthèse de pyrrol en présence de catalyseur FeCuP ₂	103
Tableau IV.11 : Effet de du base sur la synthèse de pyrrol en présence de catalyseur FeCuP ₂	104
Tableau IV.12 : Effet de la température et du solvant sur la synthèse de pyrrol.	105
Tableau IV.13 : Effet de masse de catalyseur sur la synthèse de pyrrol	106
Tableau V.14 : structure des propargylamines	118
Tableau V.15 : Structure des pyrroles	124
Tableau V.16 : zone d'inhibition bactériale	128

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Depuis plusieurs années, les recherches en chimie organique sont menées pour trouver des nouvelles technologies capables d'augmenter la vitesse des réactions chimiques par des procédés efficaces et économiques, la catalyse a suscité un vif intérêt en raison de ses propriétés spécifiques, elle joue un rôle très important dans la synthèse organique, ou un catalyseur permet d'abaisser l'énergie d'activation, orienter et accélérer la réaction [1].

Il s'agit essentiellement de développer des matériaux en phase homogène ou hétérogène de manière efficace qui améliorent la qualité de vie tout en réduisant les impacts négatifs sur l'environnement et la santé.

La réaction multi-composante (MCR) répond pleinement aux normes de protection de l'environnement. Elle répond à plusieurs principes de la chimie verte. Ces réactions sont largement utilisées en synthèse organique en raison de leur grand potentiel en médecine, en pharmacie et en chimie agricole [2].

Utilisant des catalyseurs homogènes et hétérogènes dans les réactions multi-composantes devenues une méthode de synthèse simple, avec une efficacité atomique élevée, des rendements élevés, une formation minimale de sous-produits et une formation sélective de liaisons multiples [3]. Parmi les réactions multi-composantes, nous avons la synthèse des propargylamines et des pyrroles.

Les propargylamines et les pyrroles jouent un rôle important en tant qu'intermédiaires pour la synthèse de nombreux composés azotés biologiquement actifs. Ils sont utilisés dans la fabrication de produits naturels, des molécules thérapeutiques, comme des molécules pour le traitement des maladies d'Alzheimer et de Parkinson [4]. Ces composés sont également importants pour la production de composés hétérocycliques azotés tels que la quinoléine, la phénanthroline, la pyrrolidine et l'indolizine [5].

Les catalyseurs hétérogènes jouent un rôle important dans la synthèse organique. Les chercheurs ont réalisé des améliorations significatives dans la conception de nouveaux matériaux en utilisant une méthode innovante. Les catalyseurs hétérogènes offrent de nombreux avantages dans les transformations chimiques, notamment la stabilité, non-toxicité, facilité de séparation, et réutilisation [6].

Les matériaux à base de métal-phosphate suscitent un grand intérêt depuis quelques années pour des applications catalytiques, électrochimique et biologiques en raison de leurs

Introduction générale

propriétés physico-chimiques [7]. Par conséquent, l'utilisation de catalyseurs à base de métal-phosphate est un choix souhaitable pour la synthèse des intermédiaires organiques.

L'objectif de ce travail est de préparer des nouveaux catalyseurs à base Fer Cuivre phosphate pour la synthèse des propargylamines et des pyrroles.

Ce manuscrit comprend cinq chapitres. Le premier chapitre décrit l'importance de propargylamines et pyrroles, les méthodes de synthèse et les différents catalyseurs utilisés dans ce contexte, ainsi que la littérature sur les catalyseurs à base de cuivre fer phosphate, notamment leurs sources, leurs structures, leurs utilisation en synthèse organique.

Le chapitre II, décrit les méthodes de préparation et de caractérisation des catalyseurs, ainsi que les méthodes de synthèse des propargylamines et de pyrroles.

Le chapitre III, résume les différents résultats de caractérisation des catalyseurs préparé FePO_4 et FeCuP .

Les résultats de l'activité des catalyseurs, leur stabilité en couplage AHA et A3 pour la synthèse de propargylamine et la synthèse de pyrrole sont présentés dans le chapitre IV.

Le chapitre V présente une étude théorique thérapeutique qui a été réalisé par le doking moléculaire .Cette étude est réalisée seulement pour les propargylamines. Dans le même chapitre une étude biologique est présentée pour les molécules organiques synthétisées et les catalyseurs FeCuP . Ainsi l'activité biologique des catalyseurs préparés a été discutée

A la fin, une conclusion générale est présentée à la fin de ce manuscrit.

Références

1. Dabhane, H., et al., *MgO nanoparticles: Synthesis, characterization, and applications as a catalyst for organic transformations*. Eur. J. Chem, 2021. **12**(1): p. 86-108.
2. Graziano, G., et al., *Multicomponent reaction-assisted drug discovery: a time-and cost-effective green approach speeding up identification and optimization of anticancer drugs*. International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(7): p. 6581.
3. Bhaskaruni, S.V., et al., *Ag₂O on ZrO₂ as a recyclable catalyst for multicomponent synthesis of indenopyrimidine derivatives*. Molecules, 2018. **23**(7): p. 1648.
4. Castellani, R.J., R.K. Rolston, and M.A. Smith, *Alzheimer disease*. Disease-a-month: DM, 2010. **56**(9): p. 484.
5. Wang, J., et al., *Metal-free multicomponent coupling reaction of aliphatic amines, formaldehyde, organoboronic acids, and propiolic acids for the synthesis of diverse propargylamines*. Tetrahedron Letters, 2015. **56**(7): p. 903-906.
6. Saptal, V.B., et al., *Single-atom catalysis in organic synthesis*. Angewandte Chemie International Edition, 2023. **62**(34): p. e202219306.
7. Saber, A., et al., *Heterogeneous catalysis of Friedel-Crafts alkylation by the fluorapatite alone and doped with metal halides*. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2003. **202**(1-2): p. 229-237.

Chapitre I : Etude bibliographique

1 Introduction :

En synthèse organique, plusieurs réactions nécessitent l'utilisation de catalyseurs homogènes et hétérogènes. Ces catalyseurs activent la liaison C-H pour former de nouvelles liaisons C-C. Un exemple pour ce type de réaction, est le couplage à trois composants d'alcynes, d'amines et d'aldéhydes et les réactions de condensation. Les réactions multi-composantes permettent le développement d'une nouvelle famille de produits à usage biologique et thérapeutique comme les propargylamines et les pyrroles. Dans ce chapitre les méthodes de synthèse des propargylamines et pyrroles ont été décrits ainsi les catalyseurs à base de cuivre et de fer utilisé dans leurs synthèses.

2 Les propargylamines :

Les propargylamines sont des composés organiques de formule $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{NH}_2$. Ce sont des composés utilisés comme précurseurs pour préparer d'autres composés hétérocycliques. Les premières synthèses de ces intermédiaires concerne la réaction de Delépine impliquant des halogénures de propargyle et de l'hexaméthylènetétramine [1]. Les dérivés propargylamines tels que la pargyline, la rasagiline et la sélégiline sont utilisés contre les maladies neurodégénératives comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer [1-4], et aussi la (-) Deprenyl (sélégiline) s'avère avoir une fonction anti-apoptotique [5], ce qui le rend utile pour le traitement symptomatique et neuroprotecteur (figure I.1) [6].

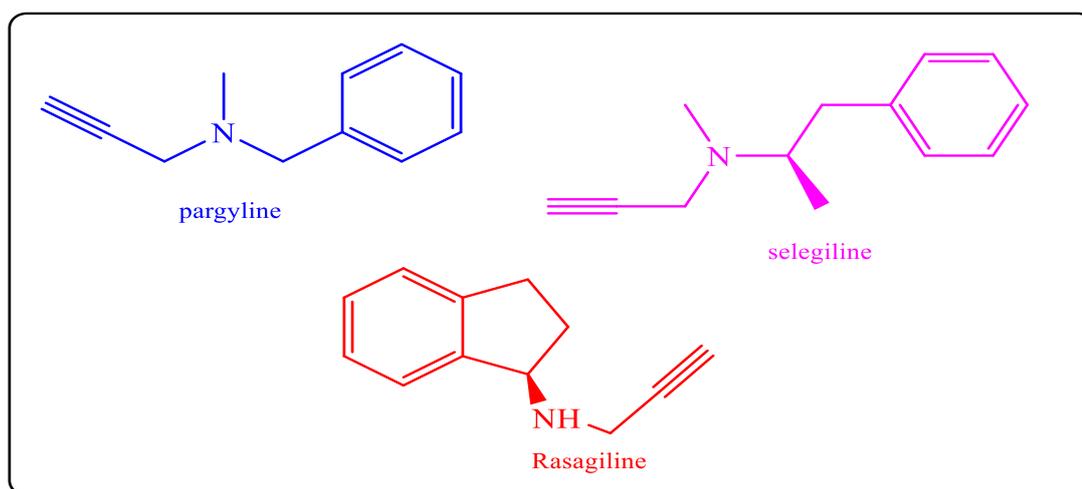


Figure I.1 : structure des propargylamines thérapeutiques

La rasagiline (*N*-méthyl-1-(*R*)-aminoindane) et la sélégiline (*N*-[(2*R*)-1-phénylpropan-2-yl]prop-2-yn-1-amine) sont également des inhibiteurs de la MAO-B et se révèlent efficaces pour le traitement de la maladie de Parkinson [7]. Les effets neuroprotecteurs de la rasagiline se sont révélés

dépendants de la fraction propargyle et indépendants de l'inhibition de la MAO-B. Il s'est avéré cliniquement efficace en monothérapie ou en complément de la lévodopa pour le traitement de la maladie de Parkinson [8]. Ainsi, d'autres hétérocycles pharmaceutiquement et synthétiquement importants comme l'imidazole, pyrrole, quinoléines et les imidazolines peuvent également être synthétisés à partir de propargylamines, (figure I.2) [9].

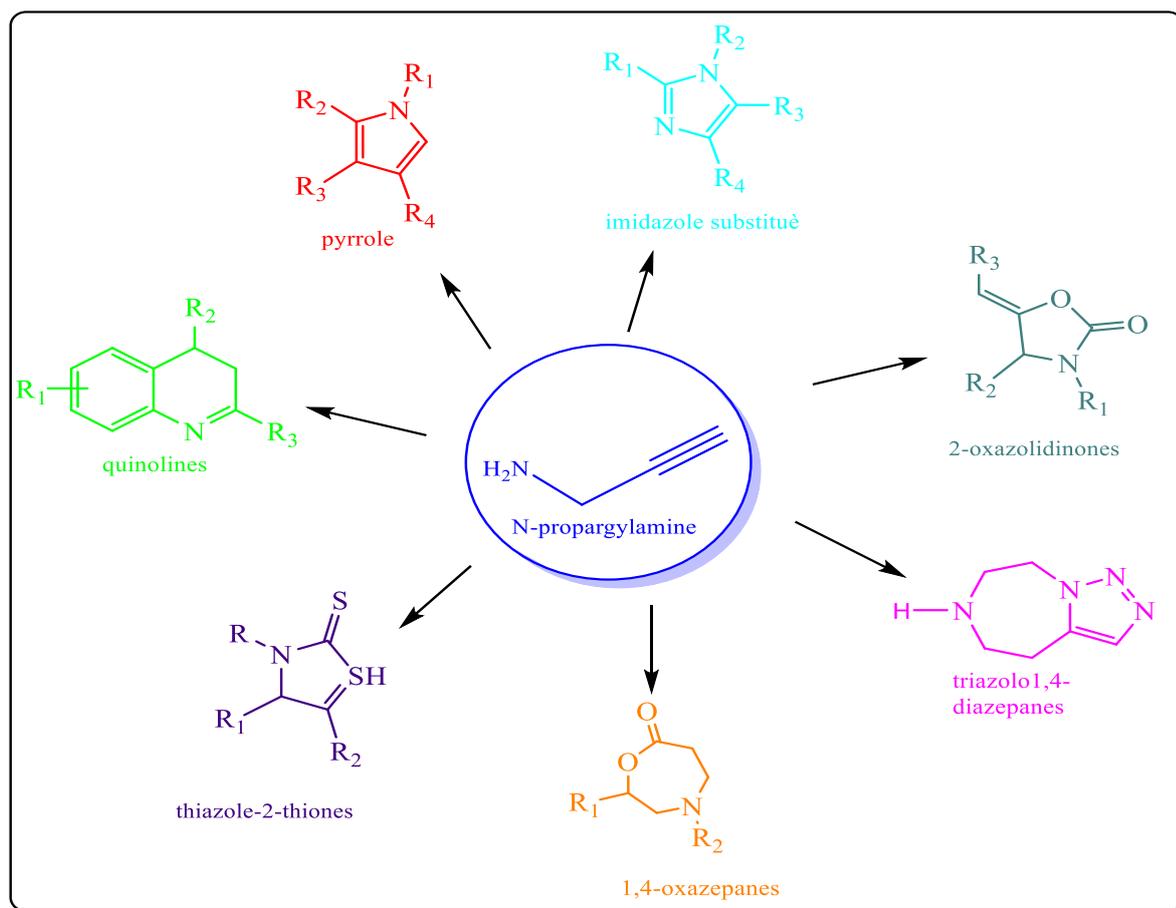


Figure I.2 : Quelques molécules à activités pharmacologique importantes synthétisées à partir des propargylamines

2.1 Méthodes de synthèse des propargylamines :

Les propargylamines structurellement simples peuvent généralement être synthétisées par des réactions d'alkylation simples telles que l'amination d'halogénures [10] de phosphates propargyliques ou de triflates propargyliques [11-13]. Alternativement, les propargylamines disponibles sont les dérivés N-substitués qui peuvent être fonctionnalisés par alkylation avec une variété d'halogénures d'alkyle, pour la synthèse des inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAO-B) ou les inhibiteurs de la déméthylase spécifique de la lysine 1 (LSD1) [14].

Une autre méthode populaire pour la fonctionnalisation des propargylamines est représentée par des réactions d'amination réductrice utilisant des aldéhydes et des cétones en présence de NaCNBH_3 ou de $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ comme agents réducteurs (figure I.3, réactions a-c) [15].

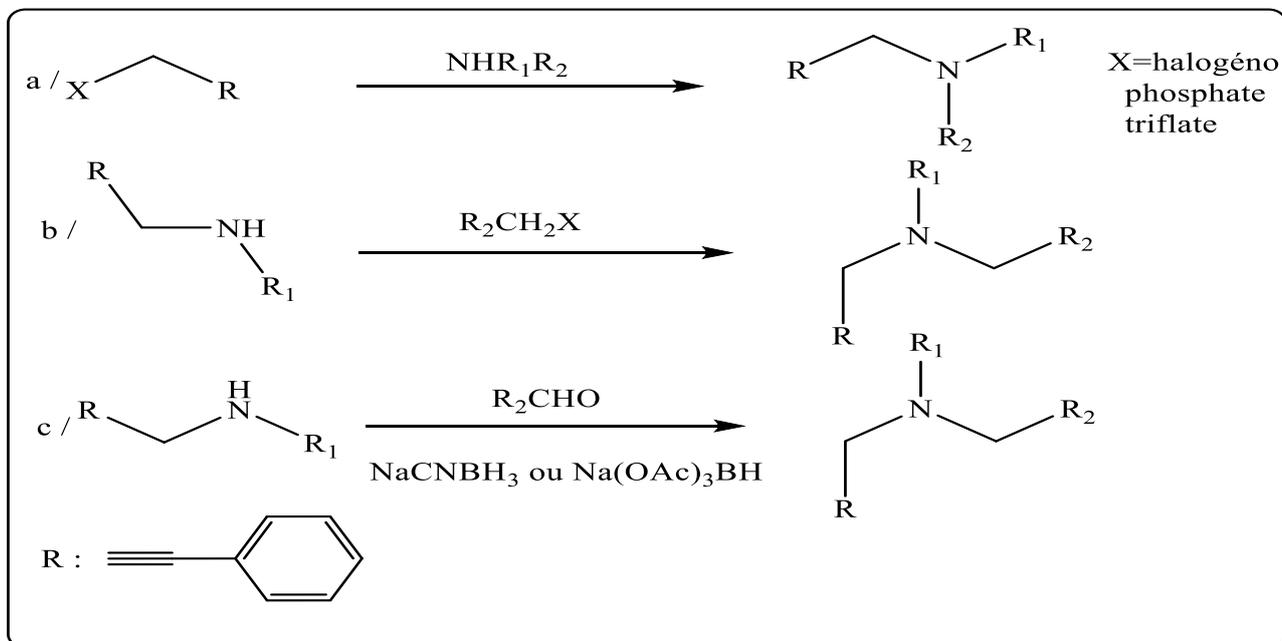


Figure I.3 : Différentes approches pour la synthèse des propargylamines

Parmi les différentes méthodes de synthèse, on a la réaction de couplage A3 d'un aldéhyde, l'amine et l'alcyne terminal en présence d'un catalyseur métallique [16] en un one pot. Dans certains cas, lorsque l'aldéhyde est remplacé par une cétone, on parle alors du couplage KA2 (figure I.4) [17].

Les propargylamines peuvent être préparés par la réaction d'amines secondaires avec une alcyne terminal dans des solvants chlorés (Couplage AHA), l'utilisation de dichlorométhane permet d'introduire du fragment de méthylène vers le produit final [18]. Cependant peu d'études ont été décrites pour la synthèse des propargylamines via ce type de couplage.

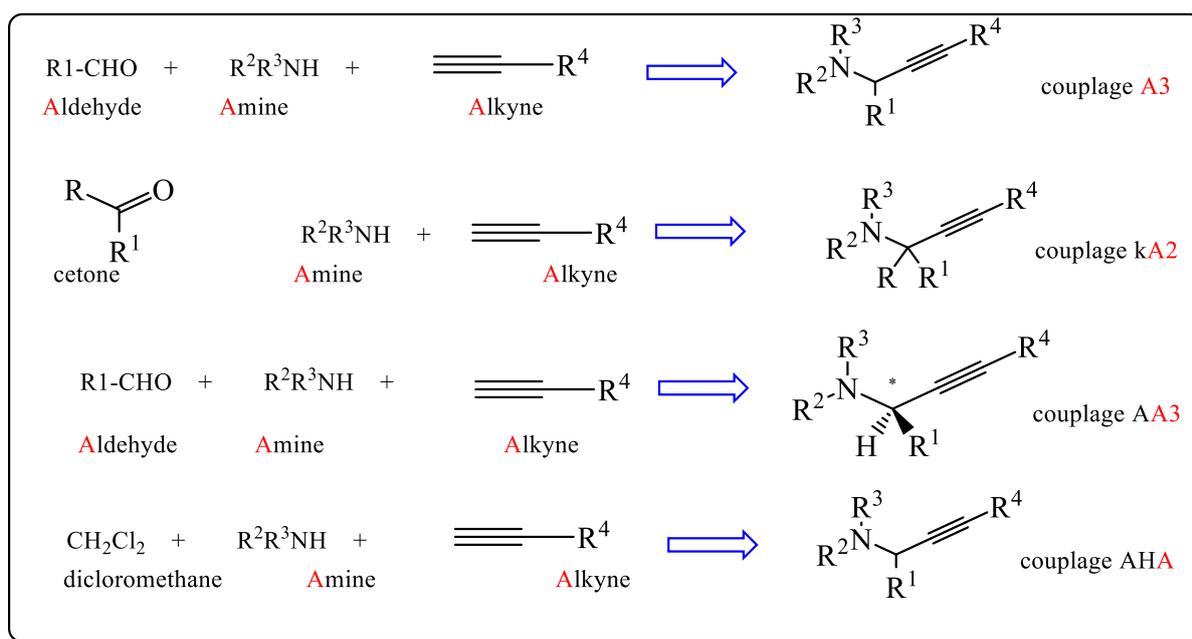


Figure I.4 : Les réactions de couplage A3, KA2 et AHA pour la synthèse des propargylamines.

D'autres méthodes en plus de la réaction de couplage A3 comprennent l'alcynylation de l'imine[19], l'alcynylation de l'alkylamine [20], l'amination de l'ester propargylique [21], et la réaction d'addition d'hydroamination/alkyne anti-Markovnikov en tandem, qui ont été étudiées au cours des deux dernières décennies [15]. Presque toutes ces méthodes nécessitent des catalyseurs métalliques hétérogènes ou homogènes à base de métaux de transition [22] .

2.2 Les catalyseurs hétérogènes utilisés pour la synthèse des propargylamines par le Couplage A3 :

2.2.1 Les catalyseurs à base de cuivre :

Depuis les années de 2000 ; Wang et coll. [23] ont démontré la synthèse de propargylamines par le couplage de Mannich à trois composants de l'aldéhyde, de l'alkyne terminal et de l'amine via l'activation C-H, catalysé par un catalyseur à base de cuivre supporté sur la silice. La réaction a donné les meilleurs résultats lorsqu'elle a été réalisée dans des conditions sans solvant à 80 °C en utilisant 1 mol% de silice-CHDA-Cu. Le catalyseur récupéré est efficace et stable pendant jusqu'à 15 cycles.

Ramón et coll. [24] ont utilisé du cuivre imprégné sur de la magnétite comme catalyseur pour la synthèse de propargylamines via une réaction multi composante d'alcynes terminaux, d'amines secondaires et d'aldéhydes. Les bons rendements ont été obtenus utilisant 0,1 % de catalyseur à 120 °C sans solvant. Les amines primaires n'ont pas permis d'obtenir le produit. Une réduction significative des rendements a été observée lorsque l'aldéhyde a été remplacé par la cétone.

Le Couplage à trois composants d'aldéhydes, d'amines et d'alcynes catalysé par des nanoparticules de cuivre supportés sur Titane CuNPs/TiO₂ a également été rapportée. L'utilisation de 0,5 mol% du catalyseur a donné les meilleurs résultats à 70 °C sans solvant, et les propargylamines souhaitées ont été obtenues avec des rendements modérés à excellents. Le catalyseur a été récupéré et réutilisé jusqu'à quatre cycles consécutifs [25] .

En 2017 ; Shouli et coll. [26] ont réalisé la réaction à plusieurs composants catalysés par les nanoparticules de cuivre supportées sur la magnétite, pour synthétiser les propargylamines. Les meilleurs résultats ont été obtenus à 80 °C, sans solvant. Le catalyseur était magnétiquement récupérable et peut être réutilisé jusqu'à cinq fois sans perte significative d'activité catalytique (Schéma I.1).

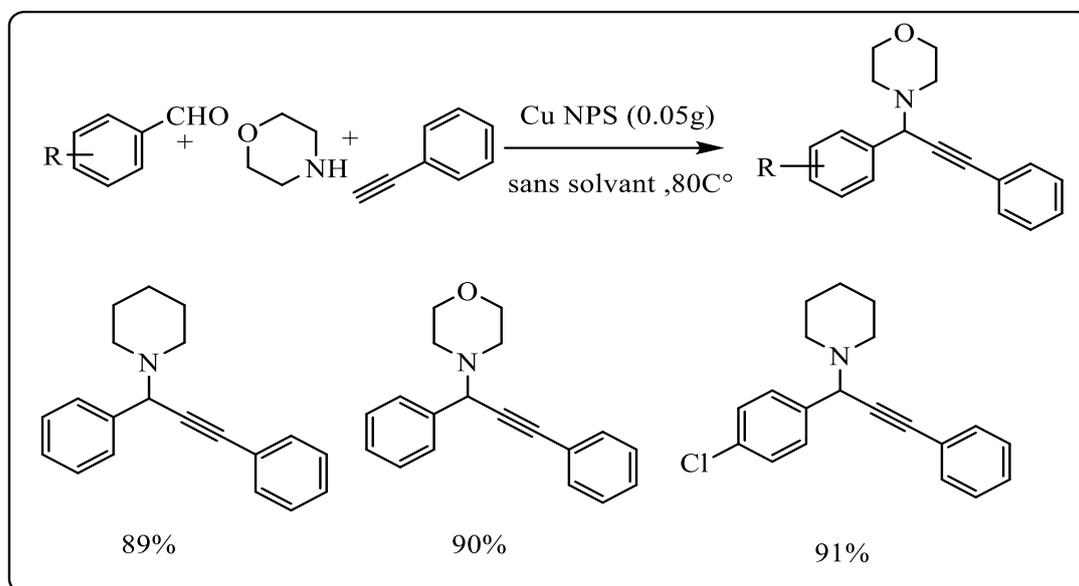


Schéma I.1 : Synthèse de propargylamines catalysées par le ligand Cu(II)-imine@SiO₂

En 2018 ; Sotoudehnia et coll. [27] ont mis en évidence un nanocatalyseur efficace et recyclable de CuO/Al₂O₃ supporté sur ZnO pour la synthèse de propargylamines. Le ZnO s'est avéré d'être un promoteur opérationnel qui aide à améliorer la réductibilité et la distribution des particules de cuivre. Alors que, le Al₂O₃ est introduit comme promoteur de constitution afin d'augmenter la surface, la résistance mécanique et la stabilité thermique du catalyseur. Des rendements plus élevés ont été donnés par des aldéhydes aromatiques ayant des substituants donneurs ou attracteurs d'électrons, des amines secondaires et du phénylacétylène (Schéma I.2).

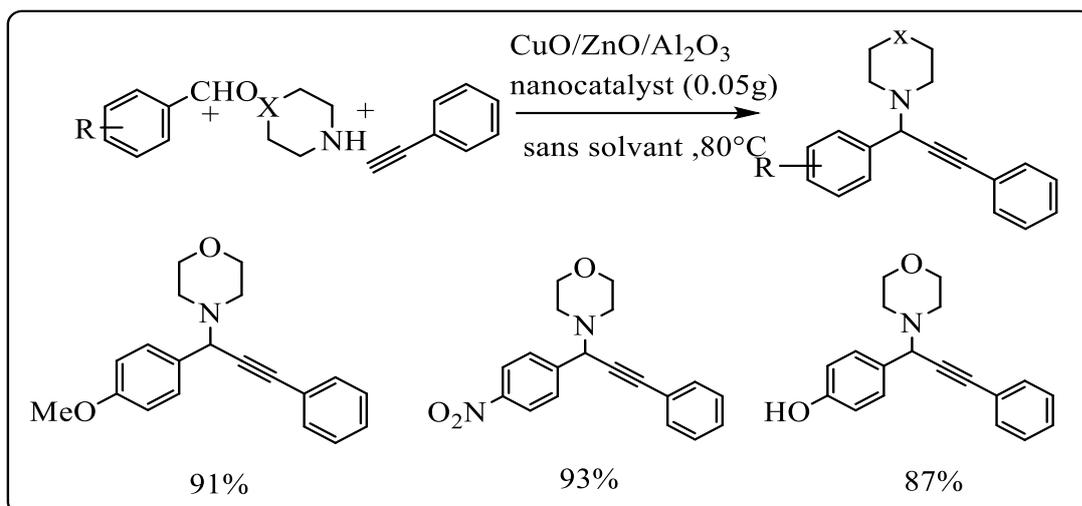


Schéma I.2 : Synthèse de propargylamines catalysées par le nanocatalyseur Cu/ZnO/Al₂O₃

En 2019 ; Rameshet coll [28] ont préparé des propargylamines ayant un centre de carbone quaternaire *via* un couplage KA2, catalysés par du Cu ZIF-8 dopé. Les conditions optimales pour la réaction sont, 120 °C, et 10 mg de catalyseur. Il a été observé que les alcynes aliphatiques nécessitent un temps de réaction prolongé par rapport au phénylacétylène. L'hydrogène acide des alcynes terminaux s'est avéré crucial dans cette stratégie. Une bonne recyclabilité a été démontrée par ce catalyseur (Schéma I3).

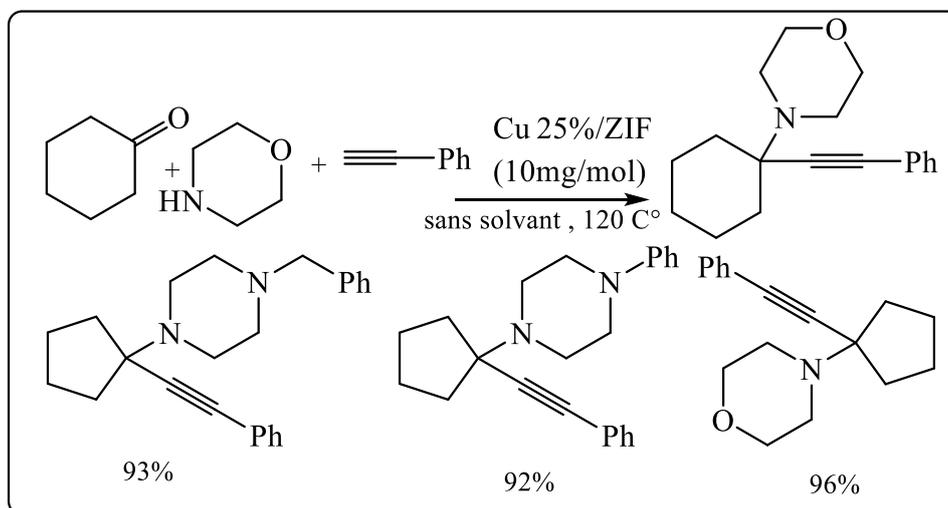


Schéma I.3 : Synthèse de propargylamines *par* couplage KA2 catalysé Par du ZIF-8 dopé au Cu.

En 2020 ; Feng et coll. [29] ont synthétisé des propargylamines par couplage A3, catalysé par un nouveau catalyseur CuI supporté sur des nanotubes de trititanate protonés (CuI/HTNT). Les aldéhydes aryles avec des groupes électroattracteurs ont donné d'excellents rendements par rapport

aux groupes électron donneurs. Des rendements plus élevés ont été obtenus à partir d'aldéhydes aliphatiques. Les amines secondaires cycliques, acycliques et hétérocycliques ont donné d'excellents rendements. En outre, les études sur la portée du substrat ont montré que l'aniline était inactive vis-à-vis cette méthode.

Récemment, de nouvelles structures de propargylamines ont été préparées par couplage A3/addition d'Aza-Michael à l'aide d'un catalyseur CuI sans solvant. Des rendements élevés ont été obtenus avec différentes structures d'oléfines (Schéma I.4) [30].

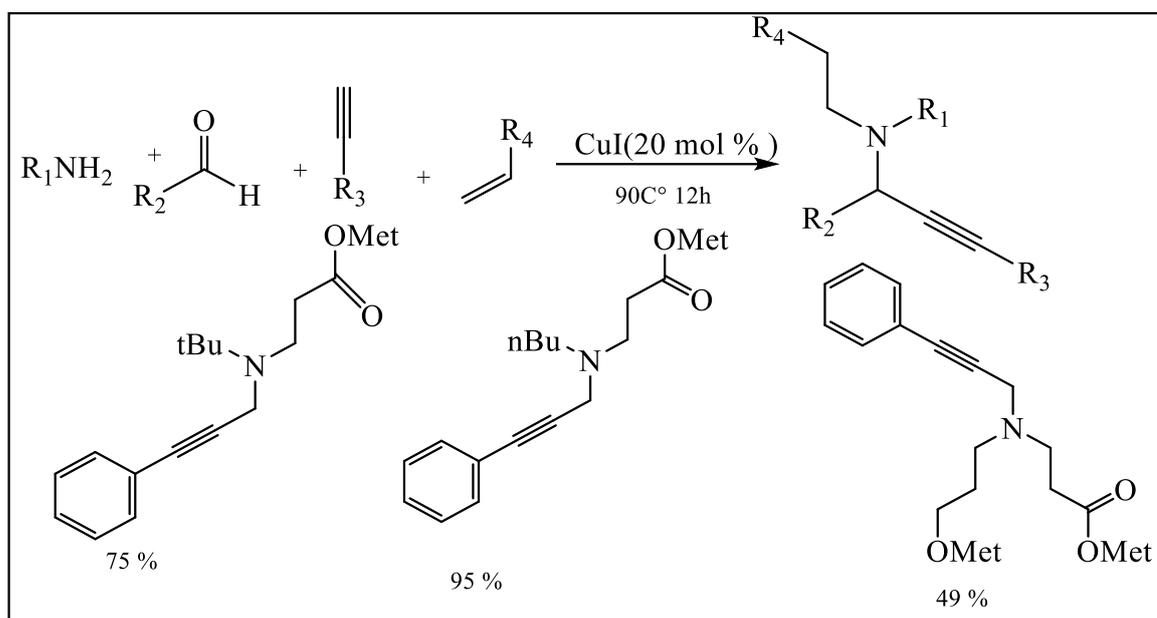


Schéma I.4 : Synthèse sélective de propargylamines catalysée par Cu via A3

Au court de l'années 2022 ; Wang et coll . [31] ont démontré le couplage à trois composants de phénylacétylène, d'amine et d'aldéhyde utilisant le CuO_x/CeO_2 en tant que catalyseur pour préparer propargylamine (Schéma I.5).

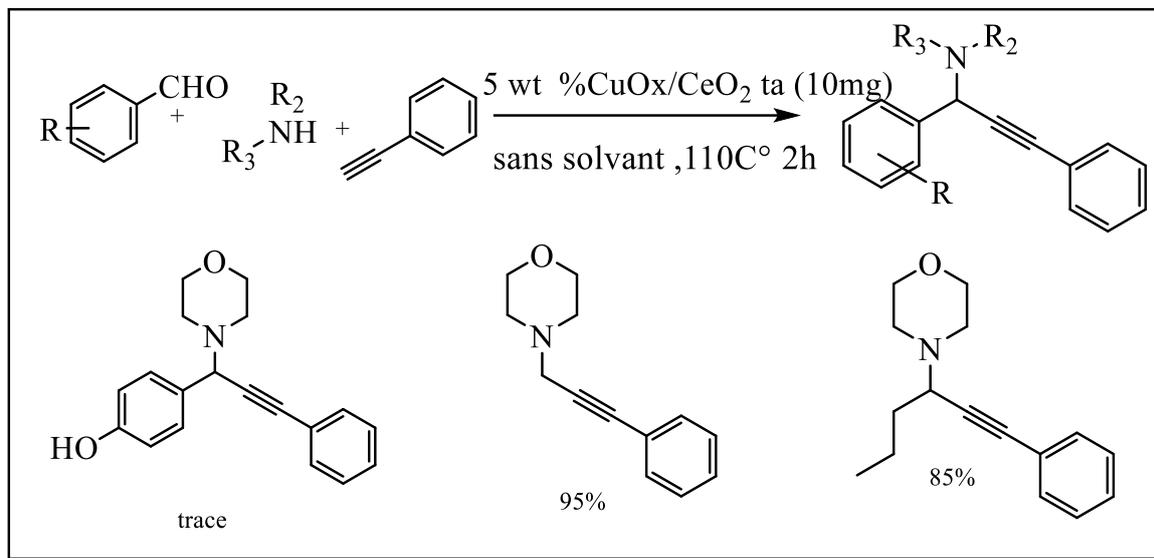


Schéma I.5 : 5wt% CuOx/CeO_{2-r} catalyse la réaction de couplage A3 pour générer divers composés de propargylamine

En 2023 ; Chalkidis et coll. [32] ont utilisé un nouveau protocole catalytique simple, hautement efficace et doux pour la synthèse de propargylamines α -tertiaires, via la réaction KA2 multi composant, utilisant des complexes de cuivre(I) durables et bien définis portant des ligands carbènes N-hétérocycliques . La méthodologie utilise une très faible charge de catalyseur sous un chauffage modéré pour réaliser la construction d'une large gamme de propargylamines avec des rendements bons à excellents dans des temps de réaction très courts. Les substrats difficiles, y compris les cétones linéaires acycliques, les cétones aromatiques et les alcynes aromatiques pauvres en électrons, ainsi que les substrats portant des fonctionnalités intéressantes sur le plan synthétique, sont bien tolérés (Schéma I.6).

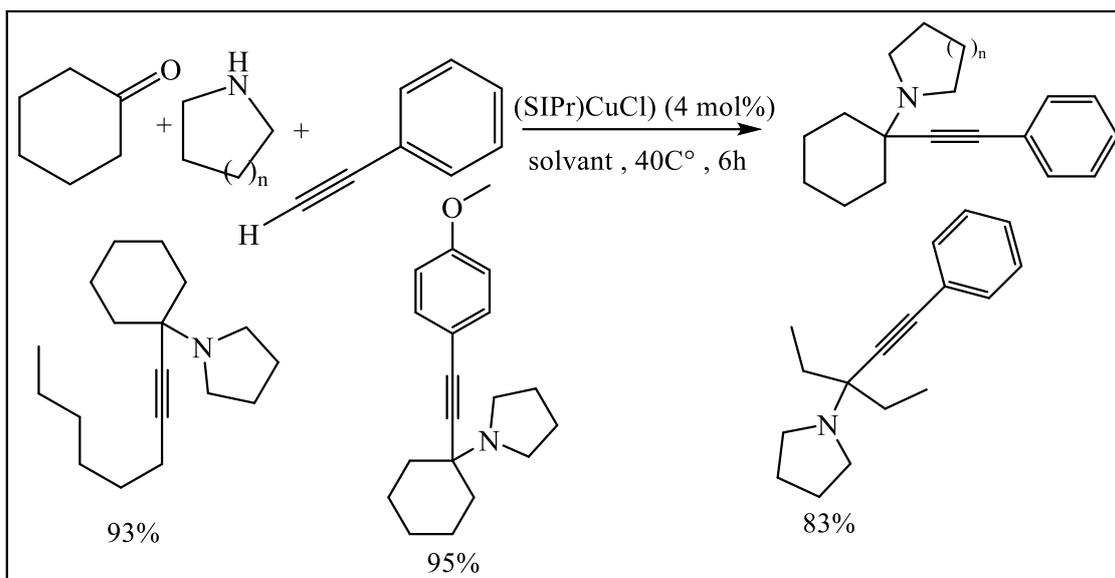


Schéma I.6 : Couplage KA2 catalysé par du cuivre(I) coordonné au NHC bien défini construction simple et efficace d'alpha-propargylamines tertiaires.

2.2.2 Les catalyseurs à base de fer :

Depuis 2017 ; des nanoparticules de fer ont été supportées sur SBA-15 ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SBA-15}$) [33], sur un nanocomposite d'oxyde de graphène ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-GO}$) [34] et sur le graphène réduit [35] avec une taille ne dépasse pas 50 nm, ces NPs ont été utilisés pour la synthèse de propargylamines dans des conditions ordinaires avec une bonne activité.

Sous irradiation ultrasonique, le $\text{h-Fe}_2\text{O}_3@\text{SiO}_2\text{-CD/Ag}$ [36] a été utilisé dans le couplage A3 et KA2 avec une réutilisation de catalyseur durant 6 cycles.

Le nanocomposite $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-mPMF/ZnO}$ [37] a été préparé par la méthode sol-gel, et le catalyseur a été utilisé dans le couplage A3 avec l'optimisation des conditions de réaction par plan d'expériences (DOE). Le modèle a prédit un rendement de 96%, ils utilisent 50 mg de catalyseur, 100 °C pendant 40 min. Le catalyseur a présenté un bon rendement dans un temps réduit.

En 2020 ; Gharibpour et coll [38] ont établi un nouveau catalyseur magnétiquement récupérable (FMNC). Il a été synthétisé à partir du complexe Cu(II) de ligands dendrimères et le MCM-41 modifié. Ce catalyseur est très efficace dans la réaction en un seul pot à trois composants d'aldéhydes, d'amines et de phénylacétylène pour former des propargylamines. La pyrrolidine a montré plus d'activité que les autres amines comme la pipéridine et la morpholine. L'activité du benzaldéhyde était affectée par les substituants halogénures ($\text{F} > \text{Cl} > \text{Br}$) (Schéma I.7).

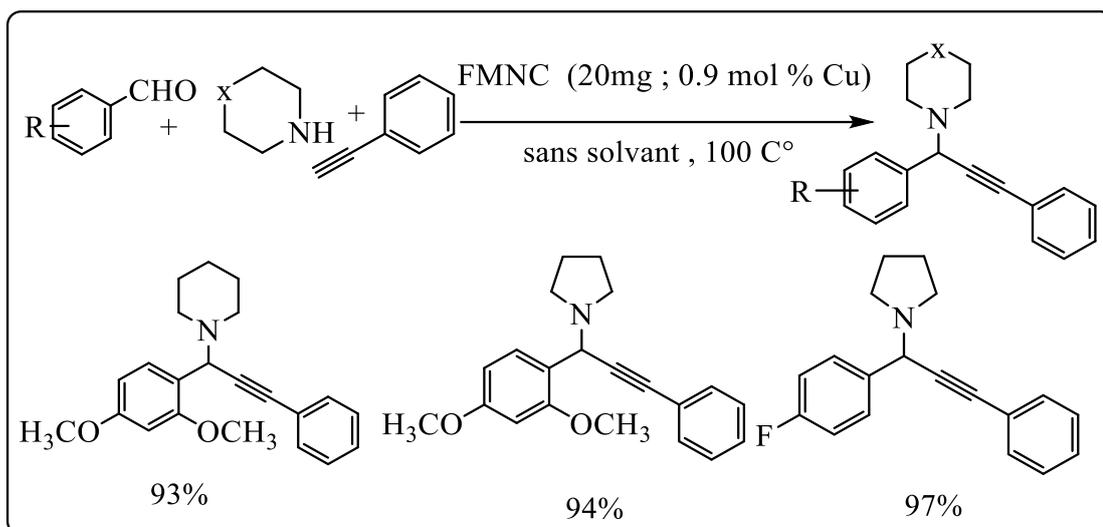


Schéma I.7 : Synthèse des propargylamines par couplage A3 catalysé par FMNC.

En 2022 ; Nguyen et coll. [39] ont préparé les propargylamines utilisant un catalyseur à base de liquide ionique supporté sur Fe_3O_4 de taille nanométrique (LAIL@MNP). La réaction est réalisée en un seul pot sous irradiation sans solvant, la réaction de phénylacétate, la pipéridine et l'aldéhyde en présence de 10 mg de LAIL@MNP a donné des propargylamines avec d'excellents rendements. Le catalyseur a été récupéré et réutilisé jusqu'à cinq cycles sans dégradation considérable du catalyseur (schéma I.8).

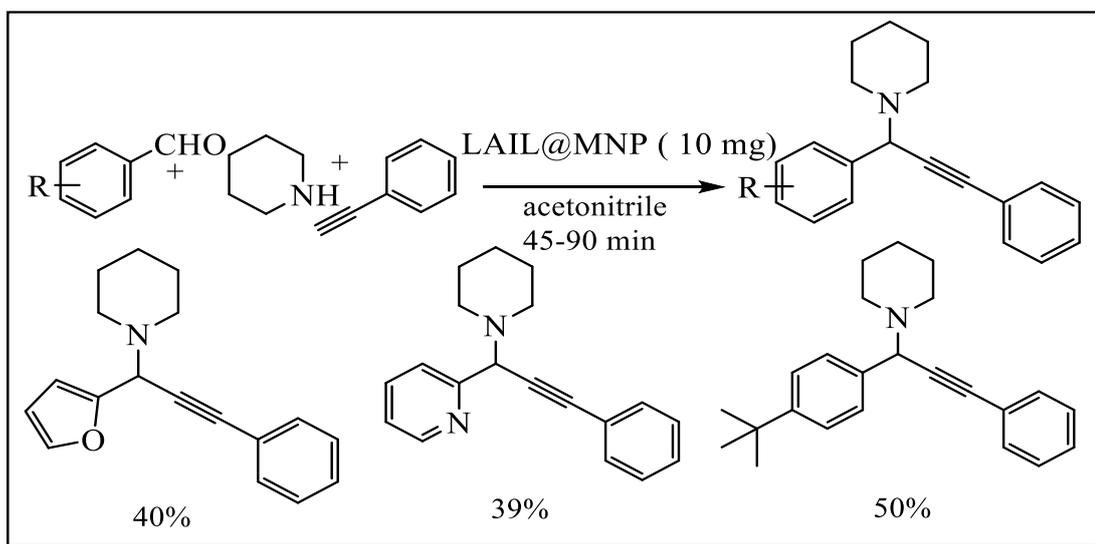


Schéma I.8 : LAIL@MNP a catalysé la synthèse de propargylamines.

Ensuite, le catalyseur CuO/MnO_2 a été synthétisé par le processus de co-précipitation avec une taille réduite de CuO , ce catalyseur est utilisé pour produire les propargylamines par le couplage

d'aldéhydes aromatiques, des amines et du phénylacétylène. Le nano-catalyseur CuO/MnO₂ est recyclable jusqu'à 7 fois [40, 41].

En 2024, Moaddeli et coll. [42] ont réalisé une recherche sur un nouveau catalyseur magnétique très efficace synthétisé modifiant la surface de Fe₃O₄/TiO₂ avec de l'épibromohydrine et des liens N-(2-aminoéthyl) pipérazine, puis en immobilisant des nanoparticules de Ni sur la surface du dioxyde de titane magnétique. Sa performance catalytique a été étudiée dans une réaction de couplage A3 d'amines, de divers aldéhydes et d'alcynes terminaux dans des conditions sans solvant, des dérivés de propargylamine ont été obtenus avec d'excellents rendements. En outre, le catalyseur est très stable et peut être réutilisé au moins six fois dans la synthèse de dérivés de la propargylamine avec de bons rendements (Schéma I.9).

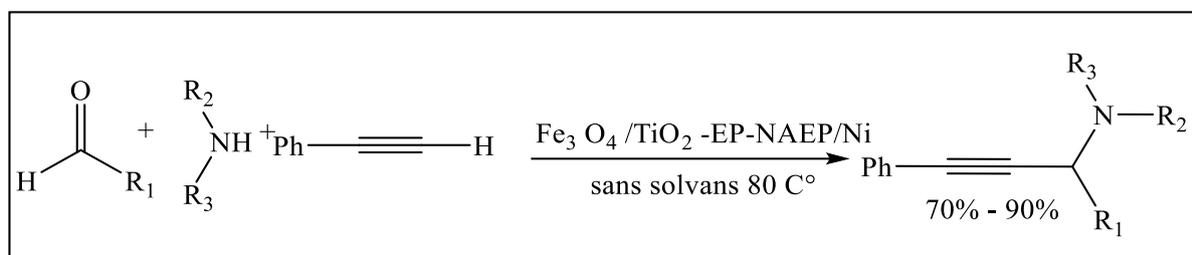


Schéma I.9 : la synthèse par couplage A3 vert des propargylamines Par le nanocatalyseur Fe₃O₄ /TiO₂ -EP-NAEP/Ni

2.2.3 Les catalyseurs bimétalliques à base de cuivre et fer :

En 2016 ; Rawat et coll [43] ont développé un catalyseur à base de Fe₃O₄-chitosan immobilisé par le Cu(II) (Fe₃O₄@CS@Schiffbase@Cu). Ce dernier est efficace et réutilisable pour la synthèse des propargylamines en une seule étape via le couplage A3 sous irradiation micro-ondes. Une faible teneur en cuivre (1.1 mol% Cu) donne lieu à une grande variété de structures utilisant différents aldéhydes aromatiques substitués, des amines secondaires et du phénylacétylène.

En raison de la faible activité catalytique, de la surface élevée du MCM-41 et de la facilité de modification de la surface, ce matériau a été utilisé pour synthétiser le complexe de dendrites Fe₃O₄@MCM-41-NE2-EDA-Cu (FMNC) et Fe₃O₄/MCM-4 [44] L'activité de ces trois catalyseurs a été démontré et le bon rendement a été obtenu avec le catalyseur modifier Fe₃O₄@MCM-41-NE2-EDA-Cu (FMNC) à cause de leur surface spécifique, et la présence de fer et de cuivre au même temps.

En 2020 ; Wang et coll [45] ont préparé des catalyseurs magnétiques à base de cuivre par la méthode de Stöber induite par magnétisme et par réaction hydrothermale (1D Fe₃O₄@CuSiO₃). La faible quantité de catalyseur a été utilisée dans la synthèse de propargylamines par couplage de céto-

acides, d'amines et d'alcynes dans des conditions sans solvant. La teneur élevée en Cu^{+2} ainsi que les structures uniques de silicate de cuivre ont présenté des performances catalytiques exceptionnelles. Le catalyseur peut être facilement séparé du produit organique final avec un aimant externe. De plus, ce type de catalyseur peut être recyclé jusqu'à six fois conservant son activité et stabilité. (Schéma I.10).

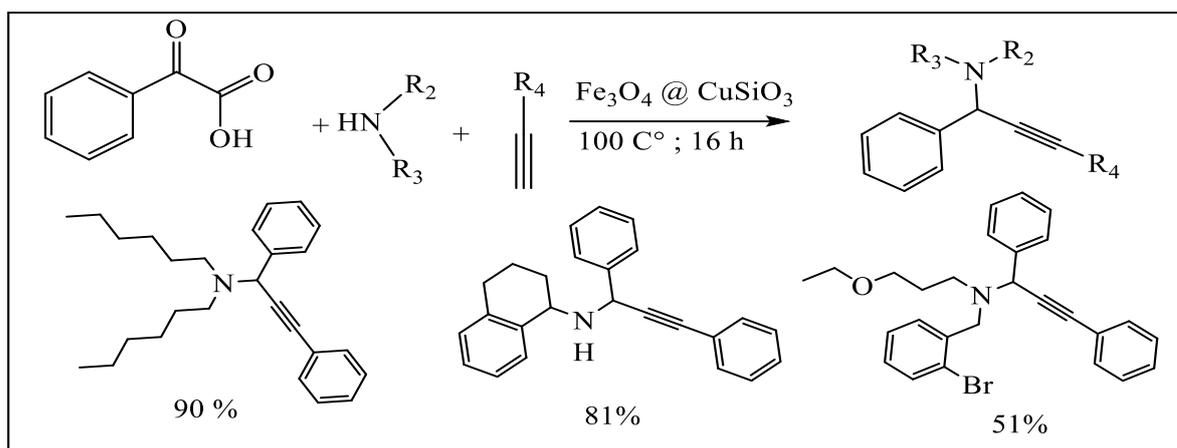


Schéma I.10 : Synthèse de propargylamine catalysé par $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CuSiO}_3$.

En 2022 ; Liu. Z et coll [46] font cet articles pour montrer que le complexe de cuivre(II) supporté à la surface de nanoparticules magnétiques modifiées avec de la 2-méthoxy-1-phényléthane-1-imine (nanocatalyseur $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-MPI-Cu(II)}$) est un nanocatalyseur efficace pour la synthèse de propargylamines. Le nanocomposite $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-MPI-Cu(II)}$ a présenté une activité catalytique élevée dans la synthèse des amines propargyles Le nanocatalyseur $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-MPI-Cu(II)}$ a été facilement récupéré par simple décantation magnétique et peut être réutilisé sept fois sans perte considérable d'activité catalytique (SchémaI.11).

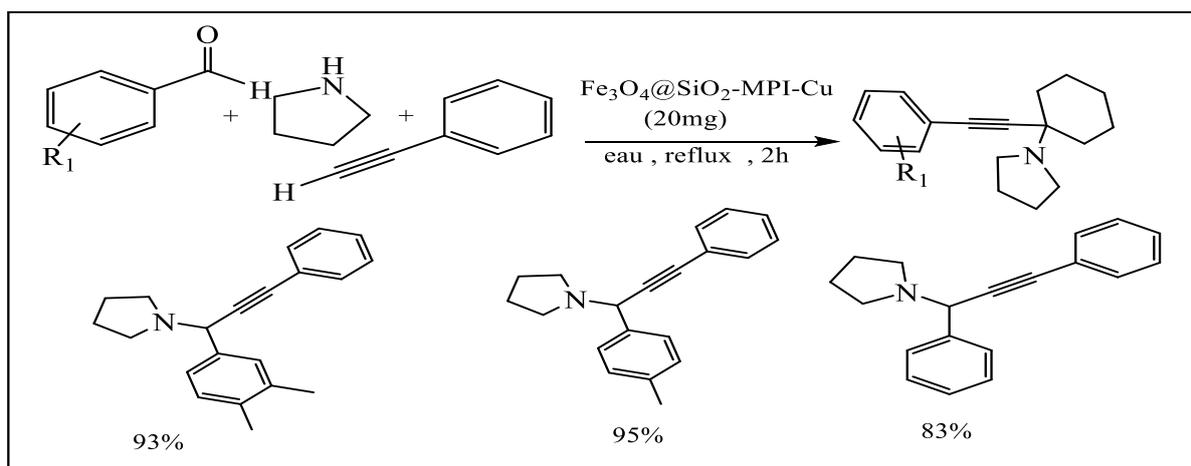


Schéma I.11 : Nouveau catalyseur nanomagnétique $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-MPI-Cu}$ pour la synthèse de propargylamines

3 Les pyrroles :

En 1834 ; Runge [47, 48]. a détecté l'origine du pyrrole pour la première fois comme un constituant du goudron de houille[49]. Plus tard, en 1857, il a isolé le pyrrole pour la première fois à partir de pyrolysats d'os [50]. Le pyrrole lui-même n'existe pas à l'état naturel, mais on trouve ses dérivés dans divers produits naturels. Les pyrroles sont des composants de macrocycles notamment la vitamine B12, les pigments biliaires comme la bilirubine et la biliverdine, les porphyrines de l'hème b (figure I.5),

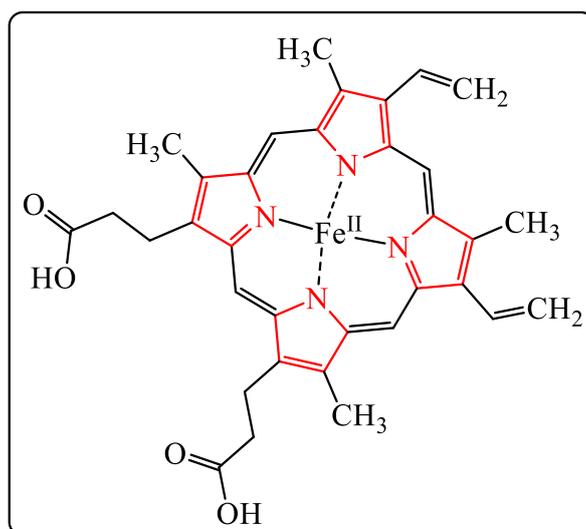


Figure I.5 : Hème b

Le pyrrole est un composé hétérocyclique à cinq membres, correspondant au formule générale C_4H_4NH [51]. Il s'agit d'un liquide volatile incolore, instable en présence d'air, où il noircit facilement. Une distillation préalable est donc nécessaire avant utilisation [52].

Les pyrroles et ses dérivés jouent un rôle important dans la chimie pharmaceutique et naturelle. Ils sont couramment largement utilisés comme intermédiaires dans la synthèse des produits pharmaceutiques, des médicaments comme atorvastatine - antihyperlipidémique, aloracetam utilisés pour le traitement de la maladie d'Alzheimer [53] des produits agrochimiques, des photographiques, des parfums et d'autres composés organiques.

Par exemple, la chlorophylle et l'hème sont des dérivés qui sont fabriqués par la formation de quatre anneaux de pyrrole à partir du système d'anneaux de porphyrine (figure I.6) En outre, ils sont utilisés comme catalyseurs pour les processus de polymérisation, et des inhibiteurs de corrosion et conservateurs.

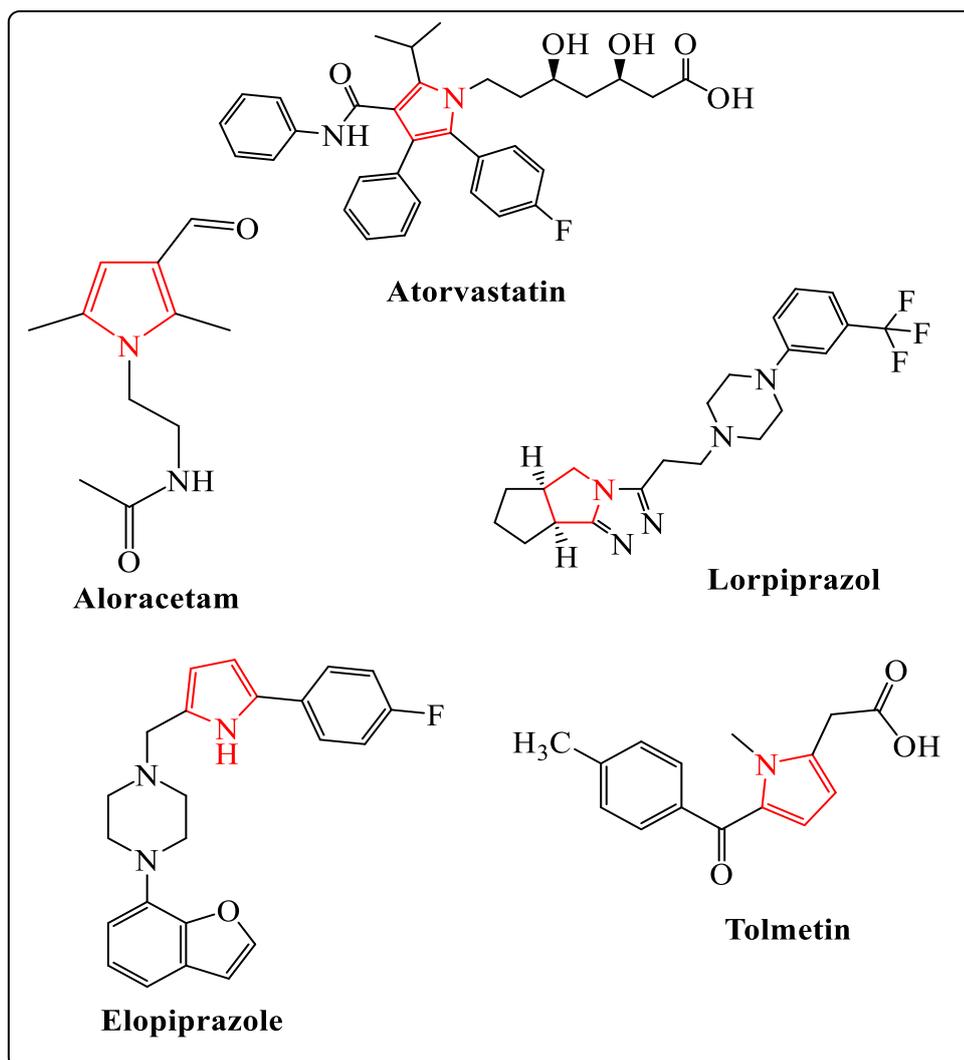


Figure I.6 : Structure des médicaments contenant le cycle du pyrrole

3.1 Méthode de synthèse des pyrroles :

Étant donné que le pyrrole et ses dérivés multi-substitués jouent un rôle important en synthèse organique ainsi qu'en biologie, les synthèses de composés hétérocycliques du pyrrole à cinq chaînons ont toujours été appréciées par les chercheurs. Au cours des dernières décennies, il existe de nombreuses méthodes de synthèse des pyrroles [54], comme la synthèse de Paal-Knorr [55], la synthèse de Hantzsch [56], la réaction de Barton-Zard [57], la synthèse de Van Leusen [58] et la synthèse de Piloty-Robinson [59]. (Figure I7).

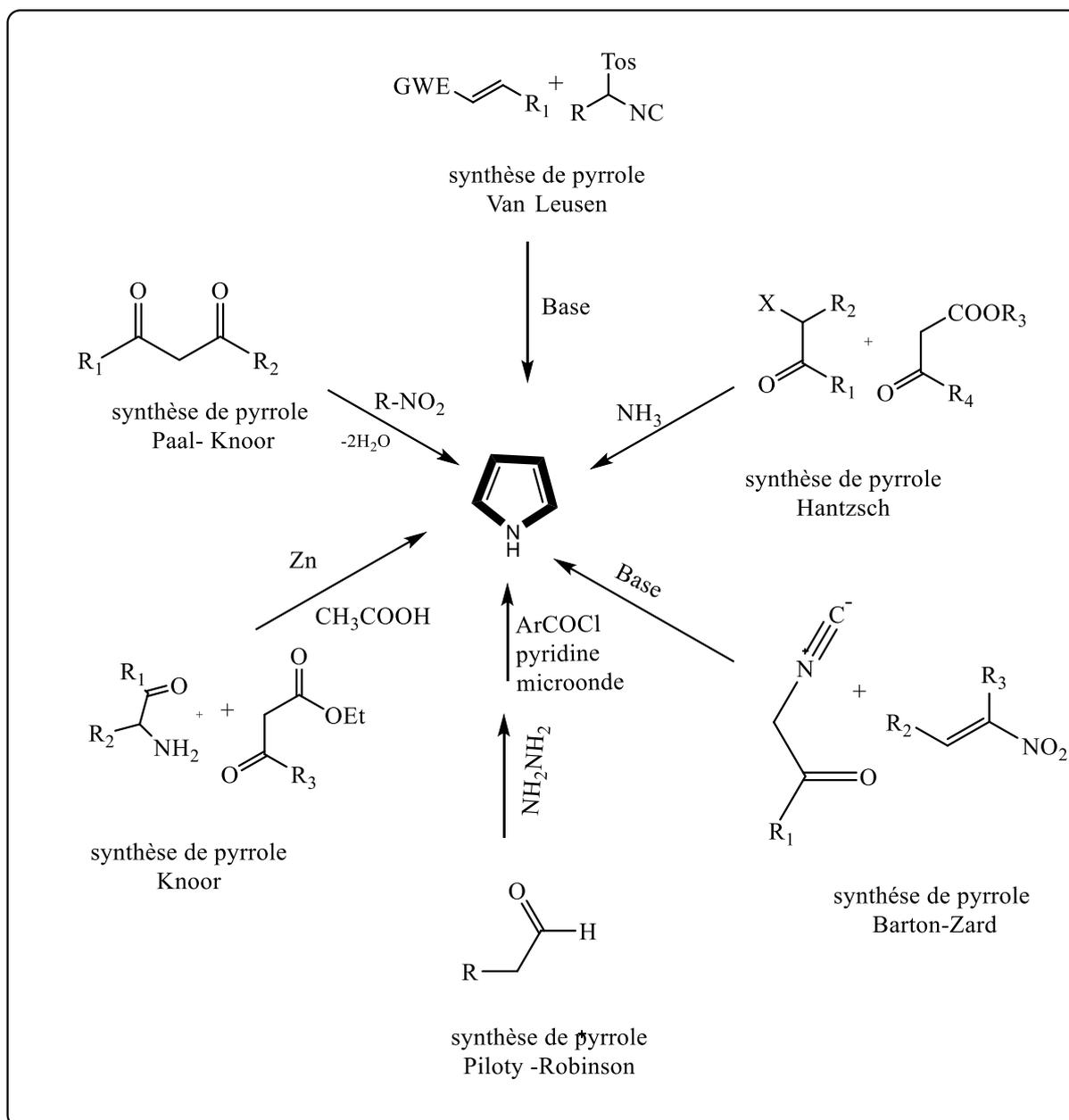


Figure I.7 : Méthodes de synthèse des dérivés de pyrrole

En 2018, Borghs et coll. [60] ont fait une conversion générale, sélective et économique catalysée par un métal. Ce dernier est un complexe de manganèse utilisé comme catalyseur pour la réaction de diols et d'amines primaires pour la synthèse de pyrroles 2,5-insubstitués de grande valeur en l'absence de solvants organiques. L'eau et l'hydrogène moléculaire sont les seuls produits secondaires. La réaction présente une sélectivité, évitant la formation de pyrrolidines, d'imides cycliques et de lactones (Schéma I.12).

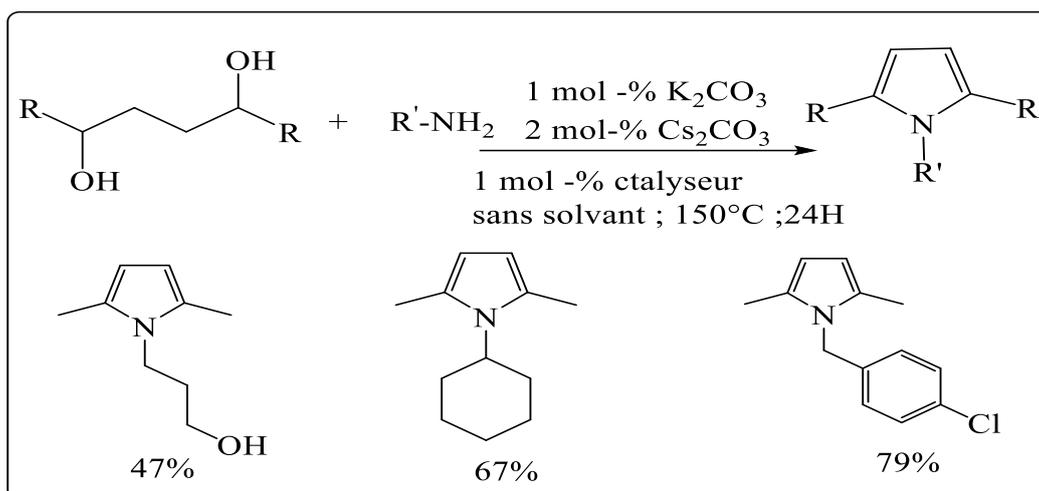


Schéma I.12 : Complexe de manganèse catalyse la synthèse de pyrroles

En 2019, Chen et coll . [61] prépare les *N*-sulfonyl- et *N*-acylpyrroles par métathèse de fermeture de cycle oléfinique de diallylamine suivie d'une aromatisation oxydative en présence du catalyseur de Grubbs de ruthénium et d'un catalyseur de cuivre approprié sous une atmosphère d'oxygène (Schéma I.13).

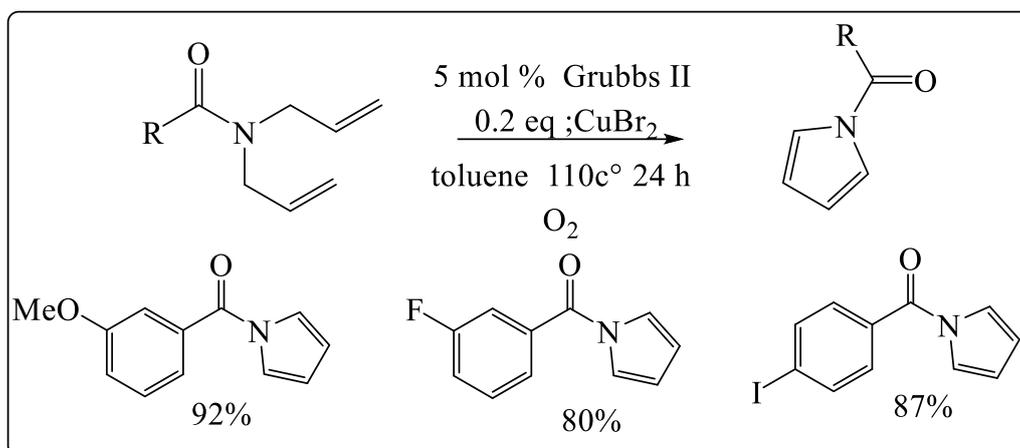


Schéma I.13 : Synthèse de *N*-Sulfonyl- et *N*-Acylpyrroles via une métathèse de fermeture de cycle réaction en tandem de déshydrogénation.

Dans la même années, Cen et coll . [62] ont préparé des pyrroles 2,5-disubstitués par la réaction d'azides vinyliques et des alcynes terminaux en présence de catalyseur nano cuivre, des bonnes rendements ont été obtenus avec des alcynes aryliques et aliphatiques. (Schéma I.14).

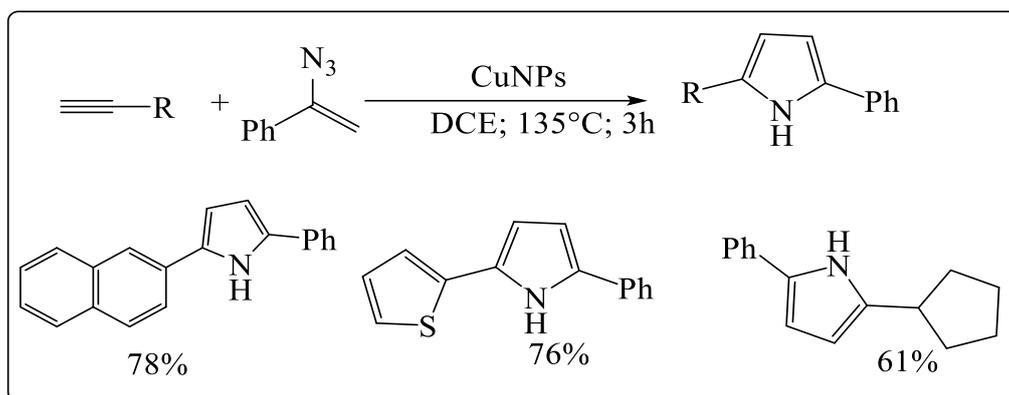


Schéma I.14 : Réactivité des azotures de vinyle et d'alcyne terminal catalysé par nanocuisse.

En 2020 ; Xu et coll. [63] ont préparé les 2-formylpyrroles par une réaction de pyridinium en présence de sel de I_2 avec des bons rendements dans des conditions opérationnelles simples. La réaction se déroule via une ouverture de cycle déclenchée par H_2O du sel de pyridinium et une séquence d'addition nucléophile intramoléculaire (Schéma I.15).

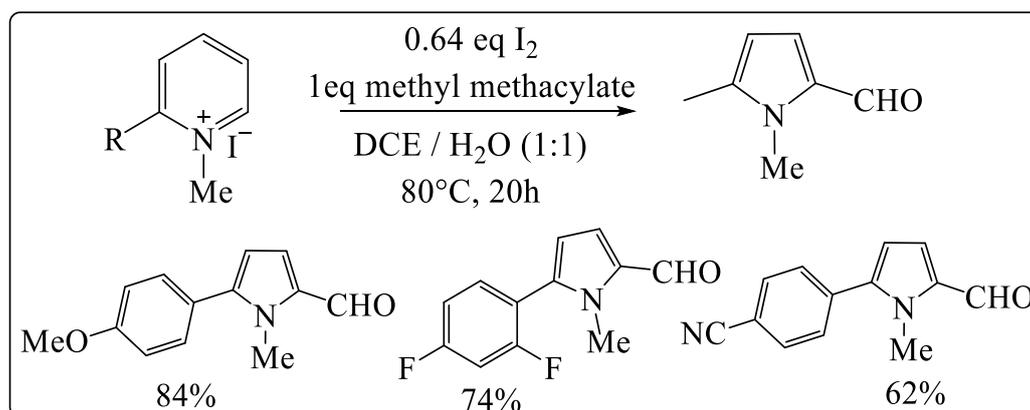


Schéma I.15 : Synthèse de 2-formylpyrroles à partir de sels d'iodure de pyridinium.

En 2020 aussi , Gao et coll . [64] ont réalisé une cyclisation oxydative catalysée par l'acide iodoxybenzoïque pour former une variété de pyrroles avec des bonnes sélectivités. Cette méthode offre l'utilisation de réactifs respectueux de l'environnement, une large gamme de substrats, des conditions de réaction douces et une efficacité élevée, (Schéma I16).

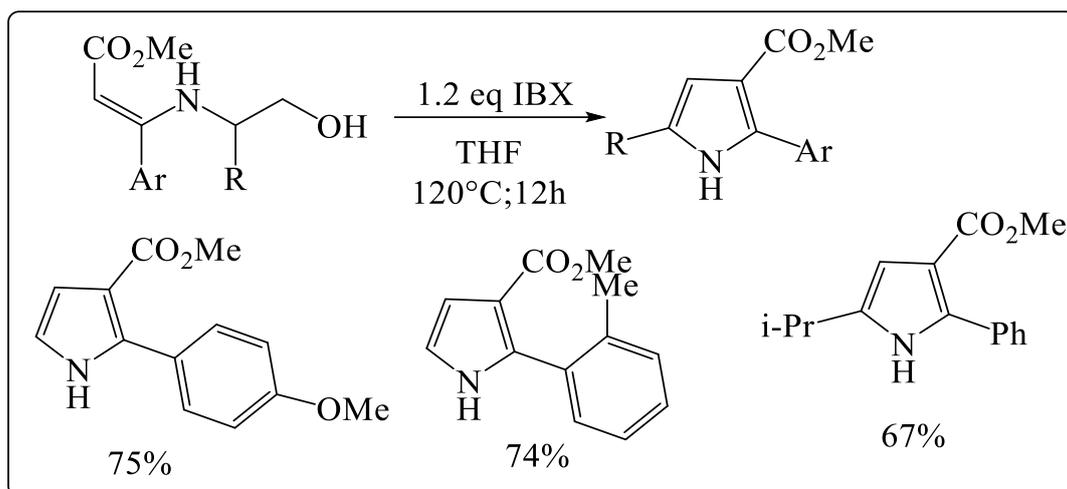


Schéma I.16 : Synthèse des pyrroles par cyclisation oxydative favorisée par IBX des *N*-hydroxyalkylénamines.

Deux ans plus tard, Fu et coll. [65] ont synthétisés les pyrroles polysubstitués en présence de l'iodure de cuivre comme catalyseur avec d'excellents rendements et une régiosélectivité élevée dans des conditions douces. La réaction se déroule par formation d'imine suivie d'une cyclisation avec un intermédiaire alcyne-Cu (Schéma I.17).

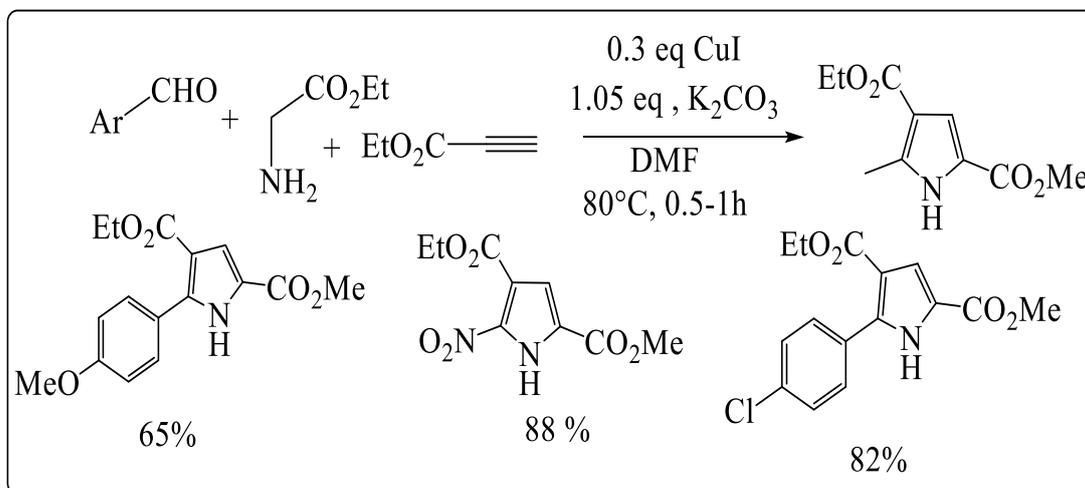


Schéma I.17 : Synthèse de pyrroles tri-substitués catalysée par le cuivre.

Ensuite, le même groupe [65] a synthétisé les pyrroles penta-substitués par un réarrangement propargyl-claisen catalysé par Au(I) suivie d'une cyclisation intermoléculaire avec d'excellents rendements (Schéma I.18)

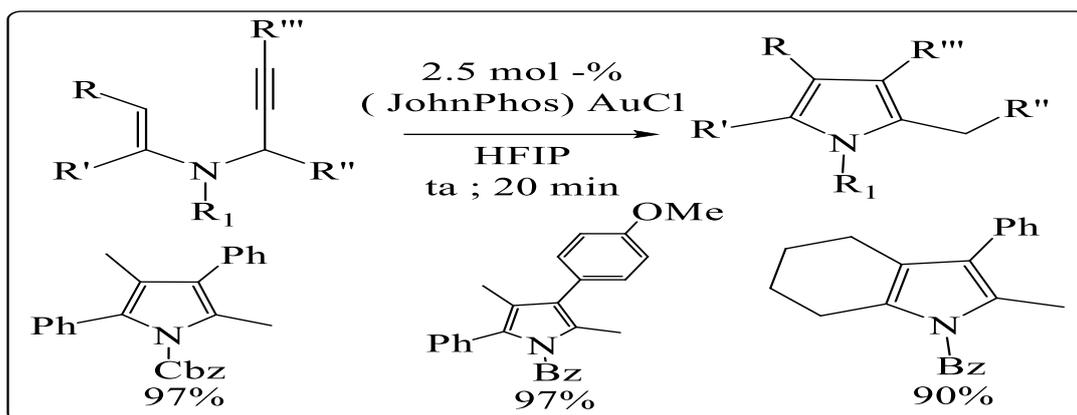


Schéma I.18 : Synthèse de divers pyrroles penta-substitués par un réarrangement catalysé par l'or

3.2 Les catalyseurs à base de fer et de cuivre utilisés en synthèse de pyrrole :

3.2.1 Les catalyseurs à base de fer :

En 2019, Xiao et coll. ont utilisé un catalyseur à base de fer dans la synthèse des pyrroles tétra-substitués, à partir de tryptamines, d'ynones et de nitro oléfines, avec des rendements acceptables. D'autres amines aromatiques et aliphatiques peuvent également être utilisées dans ce processus, ce qui permet d'obtenir les pyrroles tétrasubstitués hautement fonctionnalisés à base d'indole.

En 2020 Chun et coll. [66] ont réalisé la synthèse directe de pyrrolo[1,2- α]quinoxalines par la réaction de 1-(2-Nitrophényl)pyrroles et des alcools catalysée par le fer. Le complexe de fer tricarbonyl (η^4 -cyclopentadiénone) catalyse l'oxydation des alcools et la réduction des nitroarènes, et les aldéhydes et l'aniline correspondants sont générés in situ. L'annulation /oxydation de type Pictet-Spengler qui en résulte a complété la formation de la structure quinoxaline. Le protocole a toléré différents types de groupes fonctionnels et a fourni 29 échantillons de pyrrolo [1,2- α]quinoxalines substituées en position 4. La méthode développée a également été appliquée à la synthèse de polyhétérocycles supplément (schéma I.19).

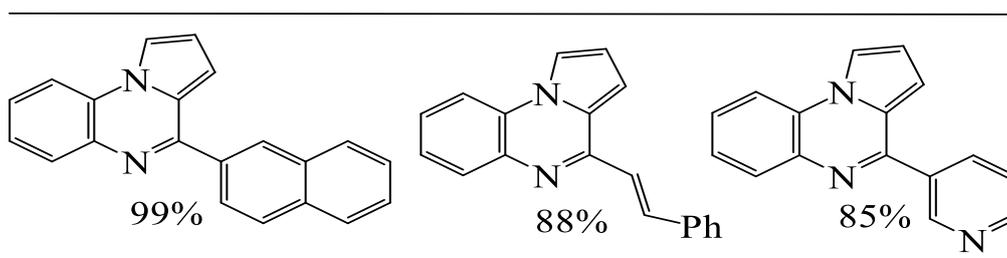


Schéma I.19 : Synthèse directe de pyrrolo[1,2- α]quinoxalines.

Une année plus tard, Makarov et coll. [67] ont démontré la Trans annulation intramoléculaire de furannes avec des O-acétyl-oximes catalysée par le fer pour la synthèse de pyrroles fonctionnalisés.

Les O-acétyl-oximes liés à des furyles subissent un réarrangement pour donner des pyrroles substitués en présence de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. La réaction étudiée a été intégrée dans un protocole de télescopage pour la synthèse d'une large gamme de pyrroles, qui pourraient trouver des applications possibles en tant que matrices flexibles pour la conception de chromophores push-pull en chimie organique.

Les pyrroles N-substitués ont été aussi synthétisés, par la méthode Paal-Knorr catalysée Par l'IRMOF-3 à température ambiante leur réactivité a été comparée à celle des catalyseurs zinc nitrat, fer nitrat et ZIF-8. Différents dicétones ont également utilisées, telles que le 1-phényl-1,4-pentandione et le 1,2- dibenzoyléthane, ainsi que la 2,5-hexadione, ce qui a permis d'obtenir des rendements élevés en pyrrole. Le catalyseur a été stable pendant 8 cycles (schéma I.20) [68].

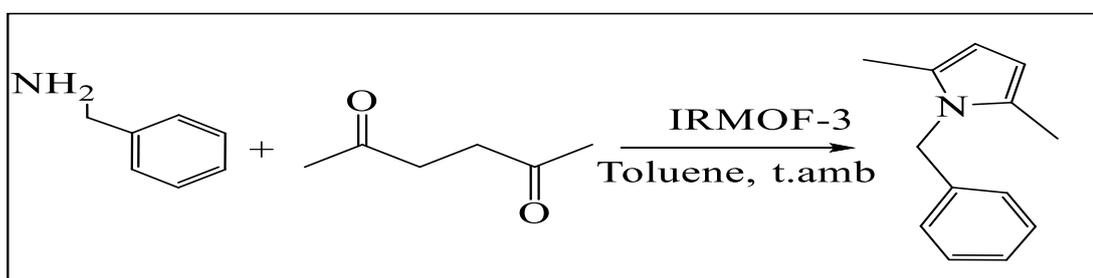


Schéma I.20 : Synthèse de pyrroles via le catalyseur IRMOF-3

Plusieurs pyrroles N-substitués sont facilement préparés à partir de la réaction de 2,5-diméthoxytétrahydrofurane et des aryl /alkyl, sulfonyl et acylamines dans des conditions de réaction très douces (schéma I.21) [69].

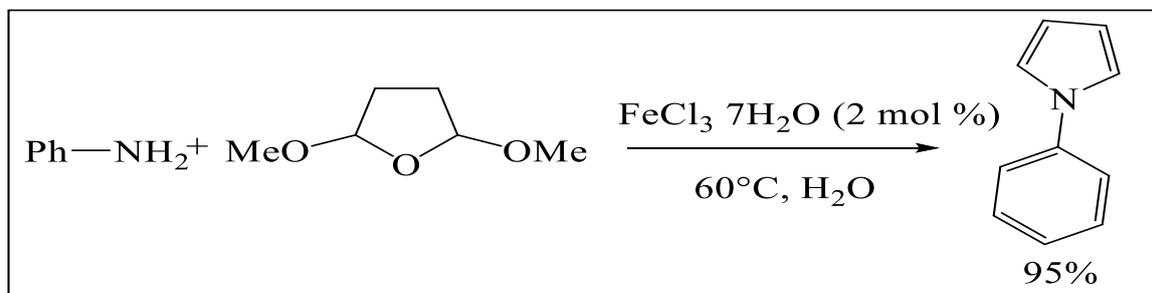


Schéma I.21 : Synthèse de pyrroles N-substitués dans l'eau en présence d'un catalyseur de fer

Les dérivés du 3,4-dihydro-2H-pyrrole ont été synthétisé par couplage déshydrogénant et coupure de la liaison C-C catalysés par la présence de fer .des bon rendement ont été obtenu a un temps réduit (schéma I.22 ; I.23) [70].

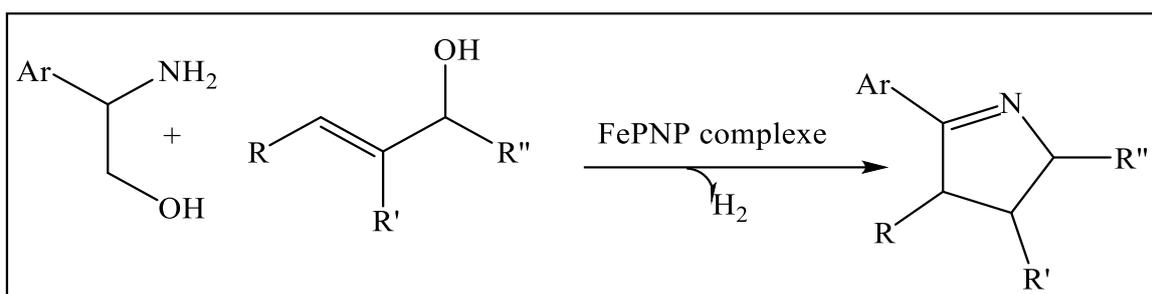


Schéma I.22 : Synthèse de 2H-pyrroles en présence de fer.

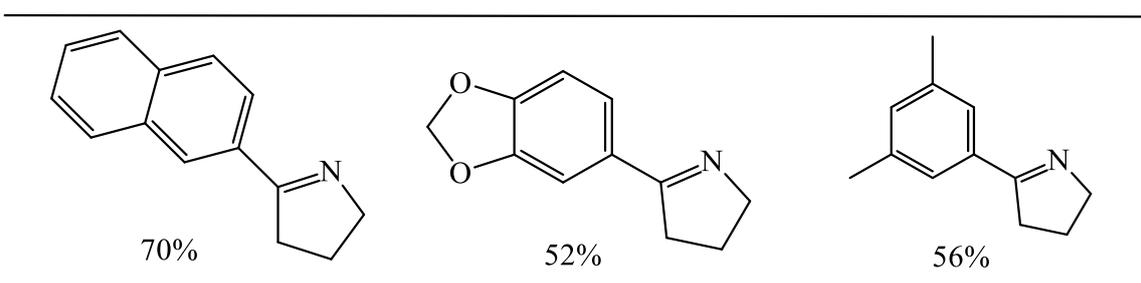
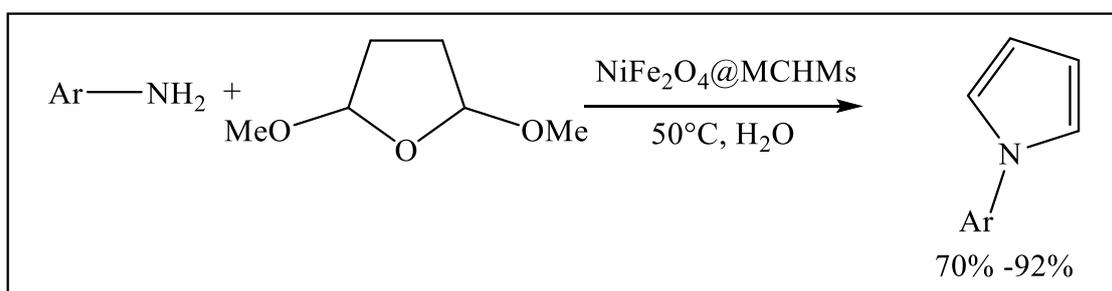


Schéma I.23 : Exemple de structure de 3,4-dihydro-2H-pyrroles.

En 2023 ; Mousavi et coll. [71] ont préparé un catalyseur NiFe_2O_4 supporté sur des microsphères de carbone modifié $\text{NiFe}_2\text{O}_4 @ \text{MCHMs}$ pour la synthèse en une seule étape de dérivés de pyrroles via la réaction entre le 2,5-diméthoxytétrahydrofurane et diverses d'amines aromatiques primaires. Le catalyseur présentait une surface élevée de $312,24 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ et une taille égale à $260,12 \text{ nm}$. La comparaison de l'activité de NiFe_2O_4 , MCHMs et $\text{NiFe}_2\text{O}_4 @ \text{MCHMs}$ a démontré un effet synergique entre le carbone et NiFe_2O_4 . Le catalyseur a démontré une activité élevée dans la synthèse de différentes structures de pyrroles avec une stabilité pendant six cycles sans perte d'activité (Schéma I.24).

Schéma I.24 : Synthèse de pyrroles en présence d'un catalyseur $\text{NiFe}_2\text{O}_4 @ \text{MCHMs}$.

3.2.2 Les catalyseurs à base de cuivre :

Différents catalyseurs ont été utilisés pour la synthèse des pyrroles en homogène et hétérogène. [72]

En 2019 ; Xu et coll. [73] ont développé la synthèse de pyrroles par la thiolation de liaisons C-H catalysée par le cuivre(I) au cours de la même année Konishi, K., et coll. [74] ont démontré la cycloisomérisation de la cyclopropénylimine catalysée par le cuivre. La réaction permet la construction régiosélective de pyrroles avec différentes substitutions, y compris des pyrroles entièrement substitués. La méthode a été appliquée avec succès à la synthèse de pyrroles N-fusionnés. (Schéma I.25).

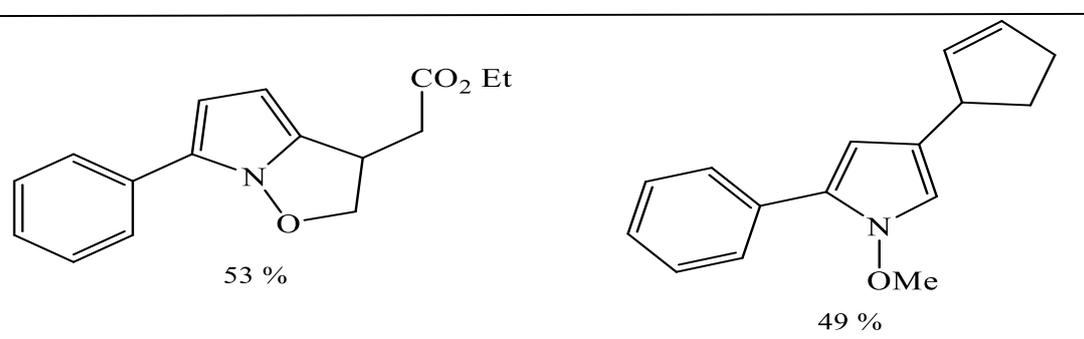


Schéma I.25 : La synthèse de pyrroles par Cycloisomérisation de la cyclopropénylimine

He et coll. [75] ont synthétisé en one pot les pyrroles 2,3,5-trisubstitués par une réaction multicomposante en présence de cuivre à partir de composés 1,3-dicarbonylés et d'acrylates en utilisant l'acétate d'ammonium comme source d'azote. La réaction permet la formation de liaisons C-C et C-N des pyrroles hautement fonctionnalisés. Cette méthode est simple sur le plan opérationnel, compatible avec une large gamme de groupes fonctionnels et permet d'obtenir des produits cibles avec des rendements modérés à bons.

En 2021, aussi Motornovet coll. [76] ont réalisé la synthèse facile de pyrrolidines et de pyrroles multi-substitués. Une voie efficace pour la synthèse de pyrrolidines multifonctionnelles basée sur la [3 + 2]-cyclo additiondiastéréosélective de nitroalcènes avec des ylures d'azométhine catalysée par le cuivre a été mise au point. Les transformations ultérieures des pyrrolidines, y compris l'aromatization oxydative en pyrrolines fluorées et en β -fluoro-NH-pyrroles (Schéma I.26).

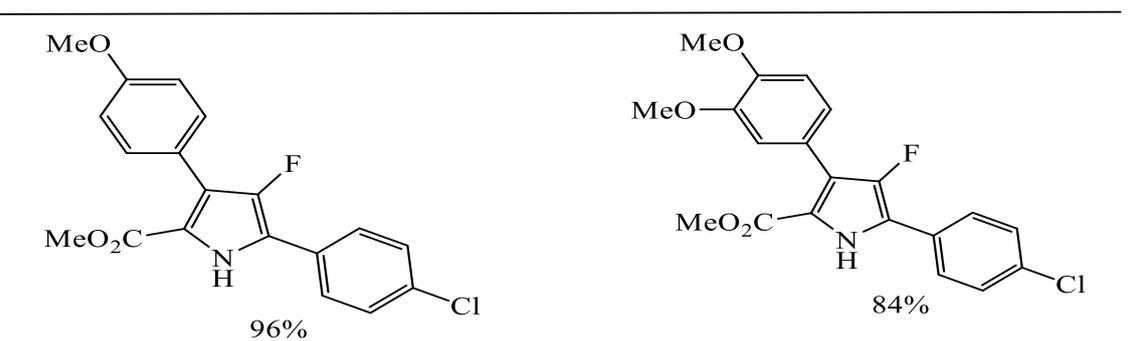


Schéma I.26 : Cycloaddition [3 + 2] catalysée par le cuivre pour la synthèse de pyrrole.

En 2022, Fu et coll. [77] ont synthétisé les pyrroles par l'annulation C-H/N-H d'énaminones et d'esters d'alcyne catalysée par le cuivre $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. La synthèse de pyrroles 2-vinyl et 2,3-dicarboxyl-fonctionnalisés a été réalisée en utilisant des esters d'alcyne terminaux et internes, respectivement. La synthèse de pyrroles 2-vinyl représente le premier exemple d'accès à des pyrroles 2-vinyl substitués via des réactions en cascade directes impliquant la vinylation et la formation d'anneaux pyrroles (Schéma I.27).

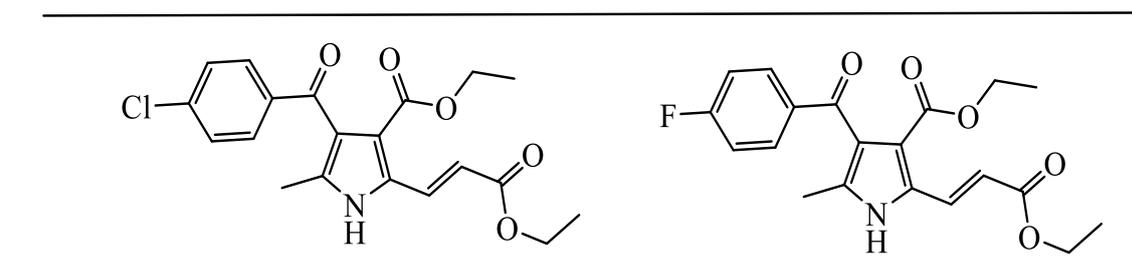


Schéma I.27 : structures du pyrrole fonctionnalisés.

4 Les catalyseurs à base de phosphate en synthèse organique :

Le phosphate naturel traité a été utilisé avec succès, pour la première fois en 1991, en catalyse hétérogène solide/liquide [78]. Ceci a permis l'ouverture d'une nouvelle voie de recherche permettant le développement de ce matériau et leur application. En générale, les catalyseurs à base de phosphate ont été utilisés plusieurs fois en électrochimie [79] et les réactions d'oxydation comme l'oxydation de (R)-Carvone catalysée par Na/NP [80], l'oxydation sélective en phase liquide de la cyclohexanone a l'acide adipique en présence d' O_2 moléculaire catalysée par FePO (Schéma I.28) [81].

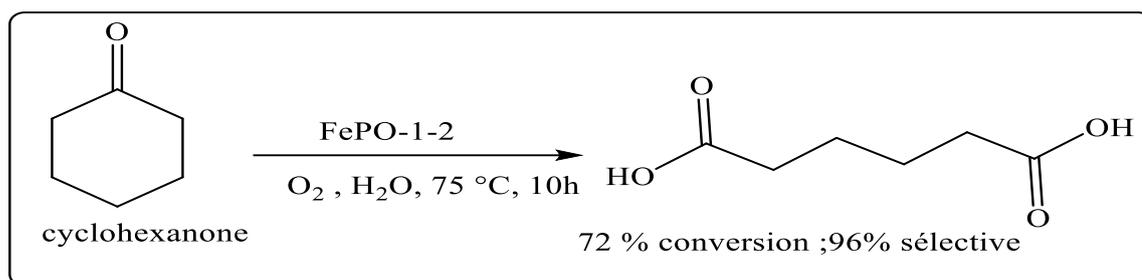


Schéma I.28 : Synthèse d'acide adipique

On outre, ce type de catalyseur a été utilisé dans la synthèse organique et différentes transformations, ci-dessus quelques réactions où les catalyseurs phosphate et métal phosphate ont été décrites.

La condensation de Knoevenagel est l'une des méthodes les plus importantes dans la synthèse des alcènes fonctionnalisés. Par sa simplicité, cette réaction est utilisée comme modèle pour tester l'activité catalytique basique de nombreux catalyseurs inorganiques. Les premières études rapportent l'utilisation des phosphates NP et le phosphate trisodique (TSP) [82], NP, KF/NP et Na/NP pour la synthèse des alcènes fonctionnalisés. L'ordre de réactivité est le suivant : Na/NP > KF/NP > NP [83] (schéma I.29).

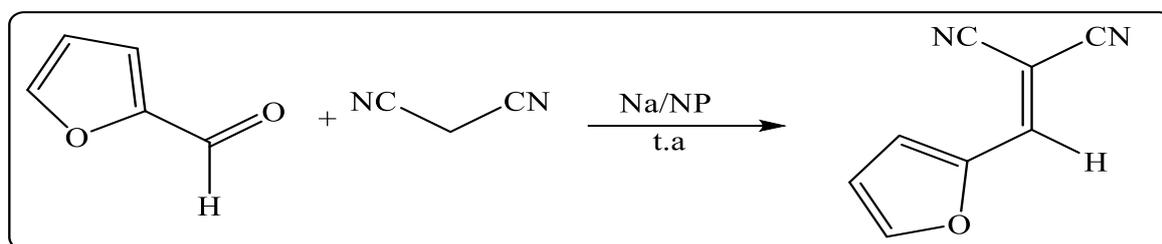


Schéma I.29 : Synthèse de 2-(furan-2-ylmethylene) malononitrile.

De nombreux catalyseurs phosphatés ont été utilisés dans la synthèse des arylsulphones [84-86]. (Schéma I.30). Dans cette réaction l'activation des phosphates NP permet d'améliorer les rendements (71 % -98%).

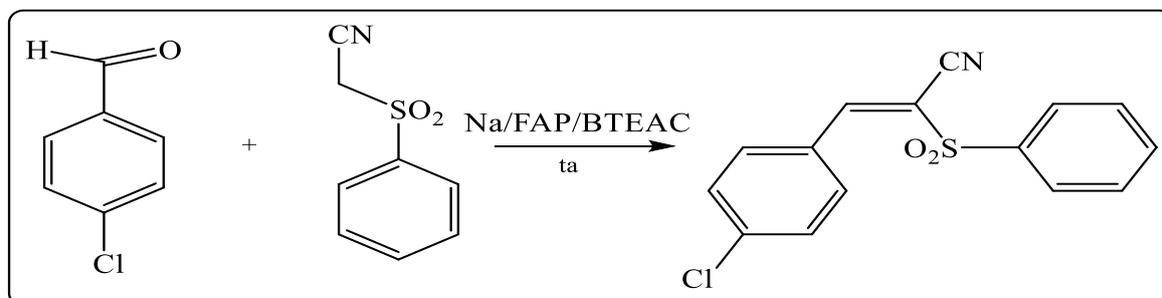


Schéma I.30 : Synthèse de (Z)-3-(4-chlorophenyl)-2-(phenylsulfonyl) acrylonitrile

Certaines chalcones sont des produits naturels, alors que d'autres ont des propriétés biologiques et pharmacologiques très intéressantes tels que inhibiteur d'enzymes, antimalarial, antimicrobien, anti-inflammatoire, anti-fongicide, antituberculeux, etc. La synthèse des chalcones peut se faire par la condensation de Claisen-Schmidt, différents catalyseurs phosphatés ont été utilisés pour réaliser cette synthèse (Schéma I.31). En absence de solvant, le NP est utilisé avec des rendements élevés 91% [87].

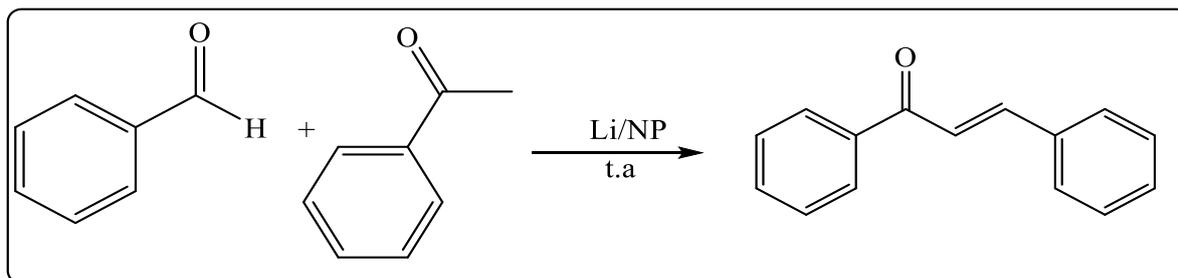


Schéma I.31 : Synthèse des chalcones

La synthèse de flavanones a été réalisée par KF/NP sans solvant [15]. Les résultats obtenus sont supérieurs à celle obtenus dans des conditions similaires avec le catalyseur zéolite, la sépiolite, l'hydrotalcite et l'oxyde de magnésium (Schéma I.32).

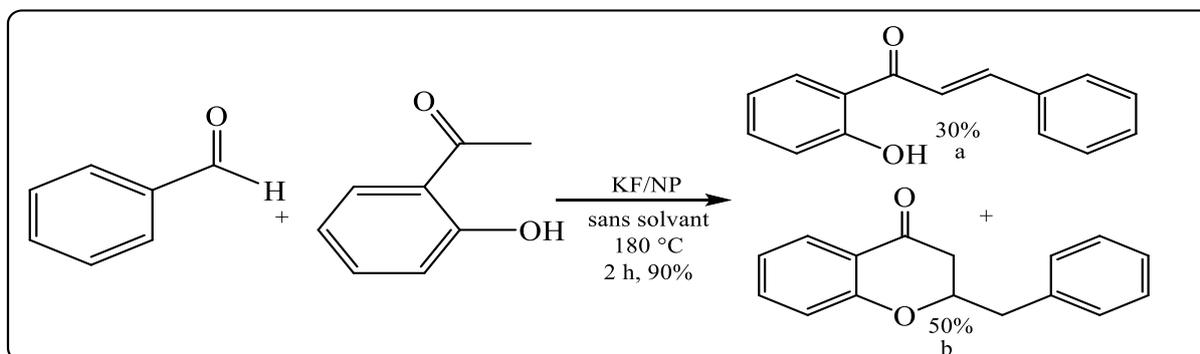


Schéma I.32 : La synthèse de certains flavanones.

L'hydratation des nitriles en amides est relativement difficile puisque l'utilisation de catalyseurs acides ou basiques forts conduisent très souvent à l'acide carboxylique correspondant. Différents catalyseurs phosphatés ont été utilisés. Les meilleurs rendements sont obtenus avec les phosphates modifiés par le sodium (Schéma I. 33) [88, 89].

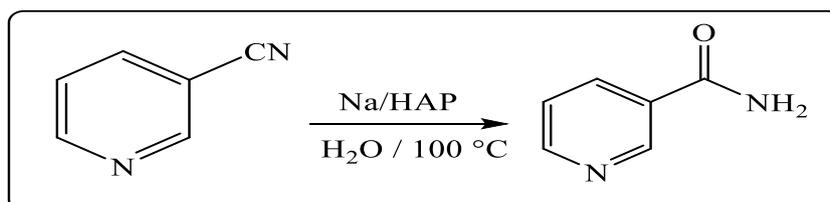


Schéma I.33 : Synthèse de vitamine B3.

La réaction de Friedel-Crafts a été rapportée utilisant le NP seul ou dopé par des sels métalliques comme catalyseur (Schéma I.34). Par exemple, le toluène est alkylé avec un rendement de 83 % en 2 h en présence du NP (0,5 g) et 98% en 5 min en présence de $ZnCl_2/NP$ [90].

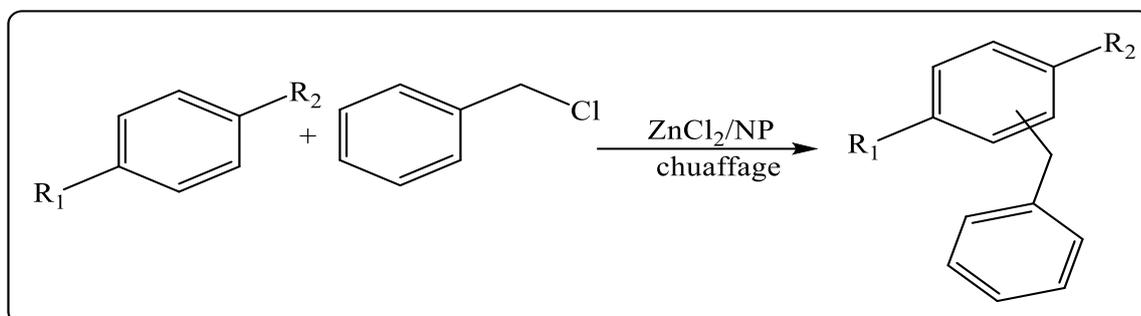


Schéma I.34 : synthèse d'alkylation de Friedel –Crafts

Le NP est utilisé dans la cycloaddition 1,3-dipolaire du N-9- propargyladénine avec un alkylazide (Schéma I.35). Les produits obtenus appartiennent à une famille de composés qui possèdent une grande importance en chimiothérapie antivirale. Un rendement global de 71% a été obtenu en 48 h avec $ZnCl_2$, 19 h avec le NP et 7 h avec le $ZnCl_2/NP$, ceci montre la synergie entre le NP et $ZnCl_2$ [91].

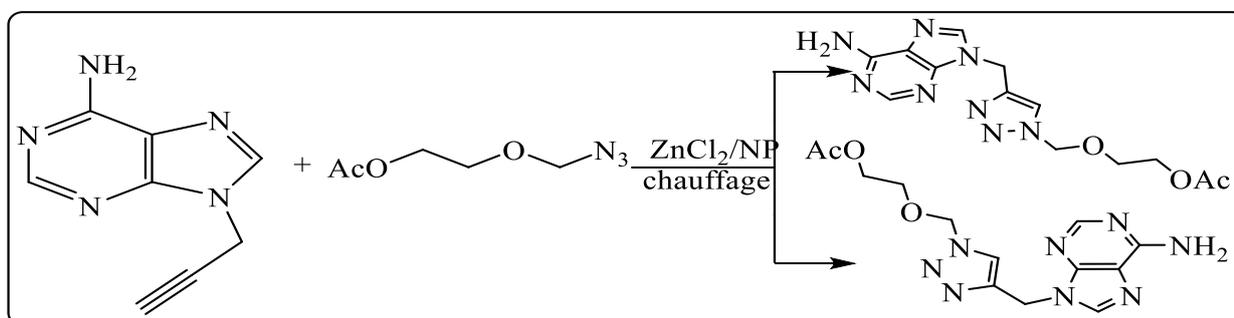


Schéma I.35 : Synthèse de 1,5-isomer ; 1,4-isomer de Cycloaddition 1,3-dipolaire

L'addition de Michael a été appliquée pour la formation des liaisons carbone-carbone, carbone-azote et carbone-soufre. De nombreux phosphates ont été utilisés et les résultats obtenus sont excellents, par exemple la formation de la liaison carbone-soufre (Schéma 36) [92-100] et la synthèse d'indole en présence de catalyseur $ZnBr_2/HAP$ (Schéma I.37) [101].

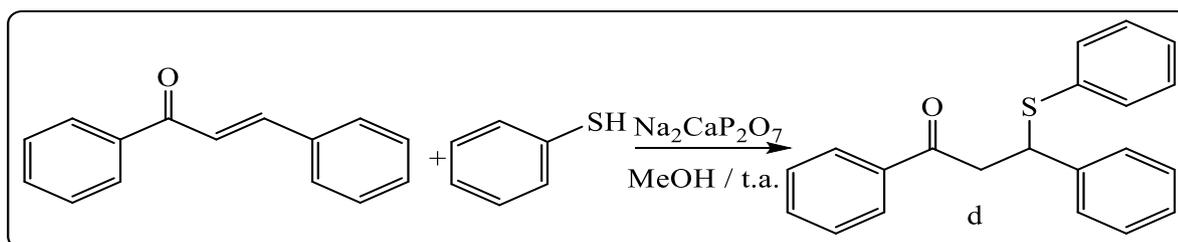


Schéma I.36 : Synthèse de 1,3-diphényl-3-(phénylthio)propan-1-one

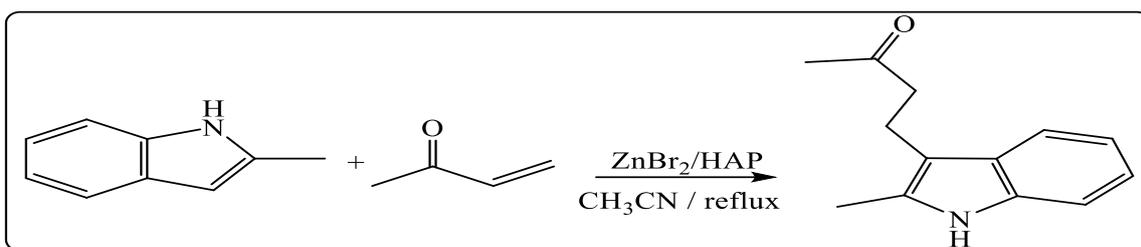


Schéma I.37 : Synthèse de 4-(2-méthyl-1H-indol-3-yl)butan-2-one

Les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones sont des composés possèdent des activités biologiques intéressantes. Leur synthèse a été réalisée par un catalyseur de phosphates (NP) dopés par le KF, ZnCl₂, Na, (Schéma I.38) [102-104].

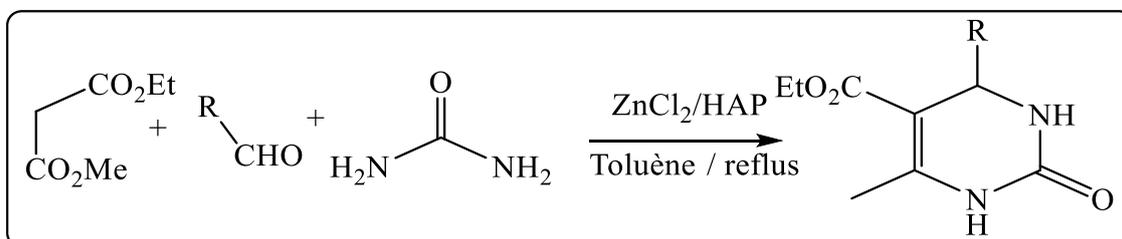


Schéma I.38 : Synthèse de Biginelli

Les nanotubes de fer- phosphate, Fe₂O₃, MoO₃ et FeMoP HPA ont été très actifs que les catalyseurs MoOx dans la benzoylation du benzène avec le chlorure de benzyle (schéma I.39). L'activité catalytique est attribuée à la présence d'espèces hétéro-polyacides FeMoP facilement réductibles, acides et poreuses. Ces matériaux peuvent être facilement séparés du système de réaction pour être réutilisés. Ils sont résistants à la lixiviation des espèces hétéro-polyacides actives [105].

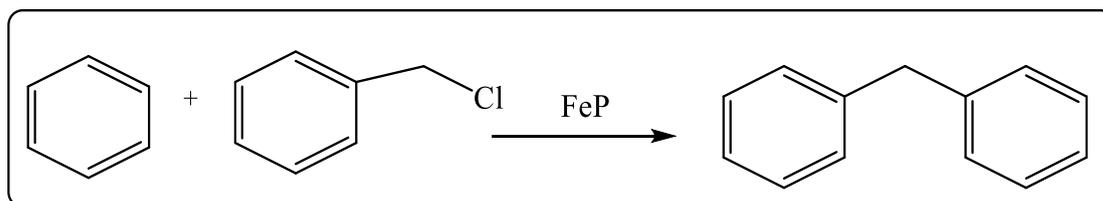


Schéma I.39 : Réactions de benzoylation du benzène avec du chlorure de benzyle

Les dérivés d'imidazoles 2, 4,5-trisubstitués ont été préparé en présence d'un nanocatalyseur à base de chlorure ferrique (II) et un ligand phosphonate (schéma I.40) Cette méthode présente de nombreux avantages tels que le temps de réaction court, un rendement élevé, des conditions sans solvant. Le catalyseur présente une bonne activité et stabilité. [106]

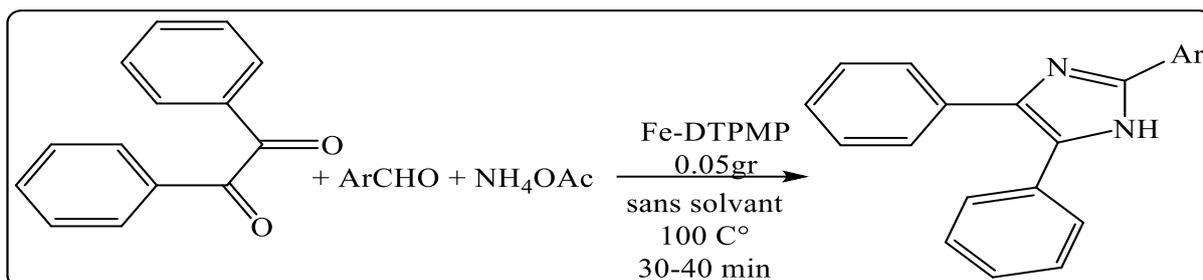


Schéma I.40 : Synthèse d'imidazole substitué en présence du catalyseur Fe-DTPMP

La réaction Hantzsch est utilisée pour la synthèse de dérivés de la polyhydroquinoléine en présence de phosphate de fer (III) dans l'éthanol par la condensation de dimedone, un aldéhyde et éthylacetoacetate [107], le catalyseur présente une bonne activité (Schéma I.41).

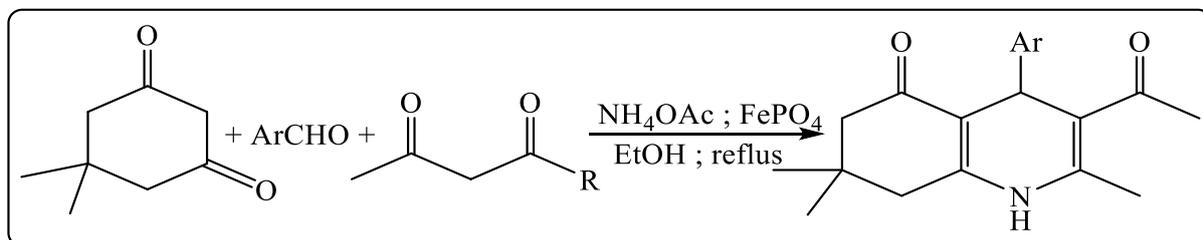


Schéma I.41 : Synthèse des dérivés de la polyhydroquinoléine.

5 Conclusion :

Dans ce chapitre des synthèses décrites dans la littérature des deux grandes familles des molécules organiques : propargylamines et les pyrroles.

Nous avons pu relever que la plupart de ces synthèses impliquant plusieurs étapes, et plusieurs stratégies de synthèse utilisant des réactifs spéciaux, des solvants organiques toxiques (le toluène, benzène, ...), et des différents catalyseurs homogènes et hétérogènes.

Les propargylamines ont été préparés par différents méthodes utilisant des catalyseurs à base de fer et de cuivre. Par contre, l'utilisant les catalyseurs métal-phosphate ont été jamais décrite.

Les pyrroles sont des produits à usage thérapeutique et montrent différentes activités biologiques. L'utilisation des catalyseurs hétérogènes à base de fer et de cuivre restent limités en synthèse organique. Ainsi, les catalyseurs à base de phosphate ne sont pas utilisés ni dans les réactions successives, ni dans la synthèse des pyrroles en one-pot.

On a démontré aussi, que les catalyseurs à base de phosphate ont été utilisés dans quelque réactions de synthèse organique, mais ne sont jamais décrites dans la synthèse des propargylamines et pyrroles ni en homogène, ni en hétérogène.

Référence

1. Lauder, K., et al., *Synthesis and reactivity of propargylamines in organic chemistry*. Chemical reviews, 2017. **117**(24): p. 14091-14200.
2. Boulton, A.A., et al., *Aliphatic propargylamines: new antiapoptotic drugs*. Drug development research, 1997. **42**(3-4): p. 150-156.
3. Marco-Contelles, J., et al., *ASS234, as a new multi-target directed propargylamine for Alzheimer's disease therapy*. Frontiers in neuroscience, 2016. **10**: p. 294.
4. Müller, T., et al., *Switch from selegiline to rasagiline is beneficial in patients with Parkinson's disease*. Journal of Neural Transmission, 2013. **120**(5): p. 761-765.
5. Maruyama, W., M.B. Youdim, and M. Naoi, *Antiapoptotic properties of rasagiline, N-propargylamine-1 (R)-aminoindan, and its optical (S)-isomer, TV1022*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2001. **939**(1): p. 320-329.
6. Rathur, H.M. and A.J. Boulton, *The diabetic foot*. Clinics in dermatology, 2007. **25**(1): p. 109-120.
7. Cereda, E., et al., *Efficacy of rasagiline and selegiline in Parkinson's disease: a head-to-head 3-year retrospective case-control study*. Journal of neurology, 2017. **264**(6): p. 1254-1263.
8. Bali, N.R. and P.S. Salve, *Impact of rasagiline nanoparticles on brain targeting efficiency via gellan gum based transdermal patch: A nanotheranostic perspective for Parkinsonism*. International journal of biological macromolecules, 2020. **164**: p. 1006-1024.
9. Horváth, I.T., *Solvents from nature*. Green Chemistry, 2008. **10**(10): p. 1024-1028.
10. Mao, F., et al., *Tacrine-propargylamine derivatives with improved acetylcholinesterase inhibitory activity and lower hepatotoxicity as a potential lead compound for the treatment of Alzheimer's disease*. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2015. **30**(6): p. 995-1001.
11. Kopka, I.E., Z.A. Fataftah, and M.W. Rathke, *Preparation of a series of highly hindered secondary amines, including bis (triethylcarbonyl) amine*. The Journal of Organic Chemistry, 1980. **45**(23): p. 4616-4622.
12. Hennion, G. and R.S. Hanzel, *The Alkylation of Amines with t-Acetylenic Chlorides. Preparation of Sterically Hindered Amines I*. Journal of the American Chemical Society, 1960. **82**(18): p. 4908-4912.
13. Czernecki, S. and J.-M. Valéry, *A Stereocontrolled Synthesis of a Lincosamine Precursor*. 1990.

14. Schmitt, M.L., et al., *Nonpeptidic propargylamines as inhibitors of lysine specific demethylase 1 (LSD1) with cellular activity*. Journal of medicinal chemistry, 2013. **56**(18): p. 7334-7342.
15. Abdel-Magid, A.F., et al., *Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. studies on direct and indirect reductive amination procedures1*. The Journal of organic chemistry, 1996. **61**(11): p. 3849-3862.
16. Wei, C., Z. Li, and C.-J. Li, *The development of A3-coupling (aldehyde-alkyne-amine) and AA3-coupling (asymmetric aldehyde-alkyne-amine)*. Synlett, 2004. **2004**(09): p. 1472-1483.
17. Rokade, B.V., J. Barker, and P.J. Guiry, *Development of and recent advances in asymmetric A3 coupling*. Chemical Society Reviews, 2019. **48**(18): p. 4766-4790.
18. Aguilar, D., M. Contel, and E.P. Urriolabeitia, *Mechanistic Insights into the One-Pot Synthesis of Propargylamines from Terminal Alkynes and Amines in Chlorinated Solvents Catalyzed by Gold Compounds and Nanoparticles*. Chemistry—A European Journal, 2010. **16**(30): p. 9287-9296.
19. Ji, J., et al., *Diastereoselectivity switch in cooperatively catalyzed three-component reactions of an aryldiazoacetate, an alcohol, and a β , γ -unsaturated α -keto ester*. The Journal of Organic Chemistry, 2011. **76**(14): p. 5821-5824.
20. Xu, X. and X. Li, *Copper/diethyl azodicarboxylate mediated regioselective alkynylation of unactivated aliphatic tertiary methylamine with terminal alkyne*. Organic Letters, 2009. **11**(4): p. 1027-1029.
21. Imada, Y., et al., *Copper (I)-catalyzed amination of propargyl esters. Selective synthesis of propargylamines, 1-alken-3-ylamines, and (Z)-allylamines*. The Journal of Organic Chemistry, 1994. **59**(9): p. 2282-2284.
22. Kaur, P., et al., *Chitosan-supported copper as an efficient and recyclable heterogeneous catalyst for A3/decarboxylative A3-coupling reaction*. Tetrahedron Letters, 2018. **59**(21): p. 1986-1991.
23. Li, P. and L. Wang, *A highly efficient three-component coupling of aldehyde, terminal alkyne, and amine via C–H activation catalyzed by reusable immobilized copper in organic–inorganic hybrid materials under solvent-free reaction conditions*. Tetrahedron, 2007. **63**(25): p. 5455-5459.
24. Aliaga, M.J., D.J. Ramón, and M. Yus, *Impregnated copper on magnetite: an efficient and green catalyst for the multicomponent preparation of propargylamines under solvent free conditions*. Organic & biomolecular chemistry, 2010. **8**(1): p. 43-46.

25. Albaladejo, M.J., et al., *Three-component coupling of aldehydes, amines, and alkynes catalyzed by oxidized copper nanoparticles on titania*. European Journal of Organic Chemistry, 2012. **2012**(16): p. 3093-3104.
26. Shouli, A., S. Menati, and S. Sayyahi, *Copper (II) chelate-bonded magnetite nanoparticles: A new magnetically retrievable catalyst for the synthesis of propargylamines*. Comptes Rendus Chimie, 2017. **20**(7): p. 765-772.
27. Sotoudehnia, Z., J. Albadi, and A.R. Momeni, *Solvent-free synthesis of propargylamines catalyzed by an efficient recyclable ZnO-supported CuO/Al₂O₃ nanocatalyst*. Applied Organometallic Chemistry, 2019. **33**(1): p. e4625.
28. Ramesh, P., et al., *Cu doped ZIF Catalyzed Synthesis of Propargyl Amines with Quaternary Carbon Center Under Solvent Free Conditions*. ChemistrySelect, 2019. **4**(31): p. 9045-9049.
29. Feng, H., et al., *Cu-Catalyzed Selective Synthesis of Propargylamines via A₃-Coupling/Aza-Michael Addition Sequence: Amine Loading Controls the Selectivity*. Asian Journal of Organic Chemistry, 2021. **10**(4): p. 762-765.
30. Reddy, B.R.P., et al., *CuI Supported on Protonated Trititanate Nanotubes: A Reusable Catalyst for the One-Pot Synthesis of Propargylamines via A₃-Coupling*. Asian Journal of Organic Chemistry, 2017. **6**(6): p. 712-719.
31. Wang, H., et al., *Synthesis of Propargylamine and Indolazine Derivatives Via Three-Component Reaction Catalyzed by Cu₂O/CeO₂ Materials*. Available at SSRN 4272426.
32. Chalkidis, S.G. and G.C. Vougioukalakis, *KA₂ Coupling, Catalyzed by Well-Defined NHC-Coordinated Copper (I): Straightforward and Efficient Construction of α -Tertiary Propargylamines*. European Journal of Organic Chemistry, 2023. **26**(48): p. e202301095.
33. Bhuyan, D., M. Saikia, and L. Saikia, *Magnetically recoverable Fe₃O₄@ SBA-15: An improved catalyst for three component coupling reaction of aldehyde, amine and alkyne*. Catalysis Communications, 2015. **58**: p. 158-163.
34. Mandal, P. and A.P. Chattopadhyay, *Excellent catalytic activity of magnetically recoverable Fe₃O₄-graphene oxide nanocomposites prepared by a simple method*. Dalton Transactions, 2015. **44**(25): p. 11444-11456.
35. Kujur, S. and D.D. Pathak, *Reduced graphene oxide-immobilized iron nanoparticles Fe(0)@rGO as heterogeneous catalyst for one-pot synthesis of series of propargylamines*. Research on Chemical Intermediates, 2020. **46**: p. 369-384.
36. Sadjadi, S., M. Malmir, and M. Heravi, *A green approach to the synthesis of Ag doped nano magnetic γ -Fe₂O₃@ SiO₂-CD core-shell hollow spheres as an efficient and heterogeneous*

- catalyst for ultrasonic-assisted A 3 and KA 2 coupling reactions*. RSC Advances, 2017. **7**(58): p. 36807-36818.
37. Shahamat, Z., F. Nemati, and A. Elhampour, *One-pot synthesis of propargylamines using magnetic mesoporous polymelamine formaldehyde/zinc oxide nanocomposite as highly efficient, eco-friendly and durable nanocatalyst: optimization by DOE approach*. Molecular Diversity, 2020. **24**: p. 691-706.
38. Gharibpour, N., M. Abdollahi-Alibeik, and A. Moaddeli, *Super Paramagnetic, MCM-41-Supported, Recyclable Copper-Complexed Dendrimer: A Novel Nanostructured Catalyst for Propargylamine Synthesis Under Solvent-Free Conditions*. ChemistrySelect, 2017. **2**(10): p. 3137-3146.
39. PH, N.H.T.V.T., *RSC Adv.* 2020; **10**: 25358–25363. doi: 10.1039/D0RA04008H.[CrossRef][Google Scholar].
40. Ghadirian, F., A.R. Momeni, and J. Albadi, *Catalytic application of a novel nano-catalyst of CuO/MnO₂ for the synthesis of propargylamine derivatives*. Iranian Journal of Catalysis, 2020. **10**(2): p. 155-161.
41. Moaddeli, A. and M. Abdollahi-Alibeik, *A nano magnetically mesoporous catalyst for the synthesis of propargylamine derivatives*. Journal of Porous Materials, 2018. **25**: p. 147-159.
42. Moeini-Eghbali, N. and H. Eshghi, *Immobilized nickel nanoparticles on modified magnetic titanium dioxide: a proficient and eco-friendly nanocatalyst for the green A₃-coupling synthesis of propargylamines*. Journal of Molecular Structure, 2024: p. 137727.
43. Hasan, K., et al., *Development of magnetic Fe₃O₄-chitosan immobilized Cu (II) Schiff base catalyst: An efficient and reusable catalyst for microwave assisted one-pot synthesis of propargylamines via A₃ coupling*. Catalysis Communications, 2023. **174**: p. 106588.
44. Feiz, A. and A. Bazgir, *Gold nanoparticles supported on mercaptoethanol directly bonded to MCM-41: an efficient catalyst for the synthesis of propargylamines*. Catalysis Communications, 2016. **73**: p. 88-92.
45. Wang, F., et al., *1D Fe₃O₄@ CuSiO₃ composites catalyzed decarboxylative A₃-coupling for propargylamine synthesis*. Chinese Chemical Letters, 2020. **31**(6): p. 1558-1563.
46. Liu, Z., D. Yuan, and Y. Su, *A Novel and Versatile Copper-Nanomagnetic Catalyst for Synthesis of Propargylamines and Diaryl Sulfides*. Catalysis Letters, 2023. **153**(3): p. 698-712.
47. Jusélius, J. and D. Sundholm, *The aromatic pathways of porphins, chlorins and bacteriochlorins*. Physical Chemistry Chemical Physics, 2000. **2**(10): p. 2145-2151.

48. David, L., et al., *Lehninger principles of biochemistry*. 2000.
49. Runge, F.F., *Ueber einige produkte der steinkohlendestillation*. *Annalen der Physik*, 1834. **107**(5): p. 65-78.
50. Tzankova, D., et al., *Synthesis of pyrrole and substituted pyrroles*. *Journal of Chemical Technology & Metallurgy*, 2018. **53**(3).
51. Çavdar, H., *Ru/C ile pirolün N alkil deęiřtirme reaksiyonları*. 2019, Fen Bilimleri Enstitüsü.
52. Liu, C., et al., *Bisthiophene/triazole based 4, 6-diamino-1, 3, 5-triazine triblock polyphiles: Synthesis, self-assembly and metal binding properties*. *Journal of Molecular Structure*, 2019. **1193**: p. 294-302.
53. Bhardwaj, V., et al., *Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics*. *Rsc Advances*, 2015. **5**(20): p. 15233-15266.
54. Ono, N. and T. Okujima, *Synthesis of pyrroles and their derivatives from isocyanides*. *Isocyanide Chemistry*, 2012: p. 385-429.
55. Paal, C., *Synthese von Thiophen-und Pyrrolderivaten*. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1885. **18**(2): p. 2251-2254.
56. Hantzsch, A., *Neue bildungsweise von pyrrolderivaten*. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1890. **23**(1): p. 1474-1476.
57. Barton, D.H., J. Kervagoret, and S.Z. Zard, *A useful synthesis of pyrroles from nitroolefins*. *Tetrahedron*, 1990. **46**(21): p. 7587-7598.
58. Van Leusen, A., et al., *A new and simple synthesis of the pyrrole ring system from Michael acceptors and tosylmethylisocyanides*. *Tetrahedron Letters*, 1972. **13**(52): p. 5337-5340.
59. Milgram, B.C., et al., *Microwave-assisted Piloty– Robinson synthesis of 3, 4-disubstituted pyrroles*. *The Journal of organic chemistry*, 2007. **72**(10): p. 3941-3944.
60. Borghs, J.C., et al., *Sustainable manganese-catalyzed solvent-free synthesis of pyrroles from 1, 4-diols and primary amines*. *Organic letters*, 2018. **21**(1): p. 70-74.
61. Chen, W., et al., *Synthesis of N-Sulfonyl-and N-Acylpyrroles via a Ring-Closing Metathesis/Dehydrogenation Tandem Reaction*. *Synthesis*, 2019. **51**(19): p. 3651-3666.
62. Cen, J., et al., *Switchable reactivity between vinyl azides and terminal alkyne by nano copper catalysis*. *Organic letters*, 2019. **21**(7): p. 2090-2094.
63. Xu, K., et al., *Synthesis of 2-Formylpyrroles from Pyridinium Iodide Salts*. *Organic Letters*, 2020. **22**(15): p. 6107-6111.

64. Gao, P., et al., *IBX-promoted oxidative cyclization of N-hydroxyalkyl enamines: a metal-free approach toward 2, 3-disubstituted pyrroles and pyridines*. The Journal of Organic Chemistry, 2020. **85**(12): p. 7939-7951.
65. Fu, W., et al., *Copper/Nitroxyl-Catalyzed Synthesis of Pyrroles by Oxidative Coupling of Diols and Primary Amines at Room Temperature*. The Journal of Organic Chemistry, 2022. **87**(19): p. 13389-13395.
66. Chun, S., et al., *Direct synthesis of pyrrolo [1, 2-a] quinoxalines via iron-catalyzed transfer hydrogenation between 1-(2-nitrophenyl) pyrroles and alcohols*. The Journal of Organic Chemistry, 2020. **85**(23): p. 15314-15324.
67. Makarov, A.S., A.A. Fadeev, and M.G. Uchuskin, *Intramolecular iron-catalyzed transannulation of furans with O-acetyl oximes: synthesis of functionalized pyrroles*. Organic Chemistry Frontiers, 2021. **8**(23): p. 6553-6560.
68. Phan, N.T., et al., *Paal–Knorr reaction catalyzed by metal–organic framework IRMOF-3 as an efficient and reusable heterogeneous catalyst*. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2012. **363**: p. 178-185.
69. Azizi, N., et al., *Iron-catalyzed inexpensive and practical synthesis of N-substituted pyrroles in water*. Synlett, 2009. **2009**(14): p. 2245-2248.
70. Cui, S., et al., *Synthesis of 2H-pyrroles via iron catalyzed dehydrogenative coupling and C–C bond cleavage*. Green Synthesis and Catalysis, 2021. **2**(3): p. 307-310.
71. Mousavi, S., et al., *Nickel ferrite nanoparticles doped on hollow carbon microspheres as a novel reusable catalyst for synthesis of N-substituted pyrrole derivatives*. Scientific Reports, 2023. **13**(1): p. 10840.
72. Martín, R., et al., *Cu-Catalyzed Tandem C–N Bond Formation for the Synthesis of Pyrroles and Heteroarylpyrroles*. Organic letters, 2007. **9**(17): p. 3379-3382.
73. Xu, W., et al., *Copper (I)-Catalyzed Thiolation of C–H Bonds for the Synthesis of Sulfenyl Pyrroles and Indoles*. Synthesis, 2019. **51**(02): p. 545-551.
74. Konishi, K., et al., *Copper-Catalyzed Cycloisomerization of Cyclopropenylimine for Synthesis of Pyrroles*. The Journal of Organic Chemistry, 2019. **84**(21): p. 14320-14329.
75. He, J.-P., et al., *Direct synthesis of 2, 3, 5-trisubstituted pyrroles via copper-mediated one-pot multicomponent reaction*. Organic & Biomolecular Chemistry, 2020. **18**(48): p. 9831-9835.
76. Motornov, V.A., et al., *Copper-catalyzed [3+ 2]-cycloaddition of α -halonitroalkenes with azomethine ylides: facile synthesis of multisubstituted pyrrolidines and pyrroles*. Organic & Biomolecular Chemistry, 2021. **19**(15): p. 3413-3427.

77. Fu, L., et al., *Copper-catalyzed C–H/N–H annulation of enamines and alkynyl esters for densely substituted pyrrole synthesis*. Chemical Communications, 2022. **58**(11): p. 1808-1811.
78. Sebti, S., M. Zahouily, and H. Lazrek, *Les phosphates: nouvelle famille de catalyseurs très performants*. Covaphos II, 2006. **4**: p. 19-21.
79. Lim, D.-K., et al., *Study of electrochemical hydrogen charge/discharge properties of FePO₄ for application as negative electrodes in hydrogen batteries*. Ceramics International, 2013. **39**(6): p. 6559-6568.
80. Fraile, J.M., et al., *Modified natural phosphates: easily accessible basic catalysts for the epoxidation of electron-deficient alkenes*. Green Chemistry, 2001. **3**(6): p. 271-274.
81. Bhanja, P., et al., *New hybrid iron phosphonate material as an efficient catalyst for the synthesis of adipic acid in air and water*. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2016. **4**(12): p. 7147-7157.
82. Sebti, S., A. Saber, and A. Rihhil, *Phosphate naturel et phosphate trisodique: nouveaux catalyseurs solides de la condensation de Knoevenagel en Milieu Hétérogène*. Tetrahedron Letters, 1994. **35**(50): p. 9399-9400.
83. Sebti, S.d., A. Smahi, and A. Solhy, *Natural phosphate doped with potassium fluoride and modified with sodium nitrate: efficient catalysts for the Knoevenagel condensation*. Tetrahedron letters, 2002. **43**(10): p. 1813-1815.
84. Zahouily, M., et al., *Na₂CaP₂O₇, a new catalyst for the synthesis of unsaturated arylsulfones*. Tetrahedron letters, 2003. **44**(16): p. 3255-3257.
85. Zahouily, M., et al., *Solid catalysts for the production of fine chemicals: the use of natural phosphate alone and doped base catalysts for the synthesis of unsaturated arylsulfones*. Tetrahedron, 2004. **60**(7): p. 1631-1635.
86. Zahouily, M., et al., *Sodium/fluorapatite as a new solid support for the synthesis of α , β -unsaturated arylsulfones*. Catalysis letters, 2004. **96**: p. 57-61.
87. Sebti, S., et al., *Claisen–Schmidt condensation catalysis by natural phosphate*. Applied Catalysis A: General, 2001. **206**(2): p. 217-220.
88. Solhy, A., et al., *Efficient hydration of nitriles to amides catalysed by sodium nitrate modified fluorapatite*. Tetrahedron letters, 2003. **44**(21): p. 4031-4033.
89. Bazi, F., et al., *A facile synthesis of amides by selective hydration of nitriles using modified natural phosphate and hydroxyapatite as new catalysts*. Applied Catalysis A: General, 2006. **301**(2): p. 211-214.

90. Sebti, S., A. Rhihil, and A. Saber, *Heterogeneous catalysis of the Friedel-Crafts alkylation by doped natural phosphate and tricalcium phosphate*. Chemistry Letters, 1996. **25**(8): p. 721-721.
91. Lazrek, H., Rochdi. A.; Kabbaj, Y.; Taourirte, M.; Sebti, S. Synth. Commun, 1999. **28**: p. 1057.
92. Sebti, S., et al., *Catalyse de la réaction de Michael par le fluorure de potassium supporté sur le phosphate naturel*. Tetrahedron letters, 1999. **40**(34): p. 6207-6209.
93. Zahouily, M., et al., *Natural phosphate doped with potassium fluoride: efficient catalyst for the construction of a carbon– carbon bond*. Organic process research & development, 2004. **8**(2): p. 275-278.
94. Abrouki, Y., et al., *A natural phosphate and doped-catalyzed Michael addition of mercaptans to α , β -unsaturated carbonyl compounds*. Tetrahedron Letters, 2002. **43**(49): p. 8951-8953.
95. Zahouily, M., et al., *Fluorapatite: efficient catalyst for the Michael addition*. Tetrahedron letters, 2003. **44**(12): p. 2463-2465.
96. Zahouily, M., et al., *Hydroxyapatite: new efficient catalyst for the Michael addition*. Catalysis Communications, 2003. **4**(10): p. 521-524.
97. Zahouily, M., Y. Abrouki, and A. Rayadh, *Na₂CaP₂O₇, a new catalyst for Michael addition*. Tetrahedron letters, 2002. **43**(43): p. 7729-7730.
98. Zahouily, M., et al., *Three components coupling catalysed by Na₂CaP₂O₇: synthesis of α -amino phosphonates under solvent-free conditions at room temperature*. Letters in Organic Chemistry, 2005. **2**(5): p. 428-432.
99. Zahouily, M., et al., *Natural phosphate and potassium fluoride doped natural phosphate: efficient catalysts for the construction of a carbon–nitrogen bond*. Tetrahedron letters, 2004. **45**(21): p. 4135-4138.
100. Zahouily, M., et al., *Catalysis by hydroxyapatite alone and modified by sodium nitrate: a simple and efficient procedure for the construction of carbon-nitrogen bonds in heterogeneous catalysis*. Arkivoc, 2005. **13**: p. 150-161.
101. Tahir, R., et al., *Zinc bromide supported on hydroxyapatite as a new and efficient solid catalyst for Michael addition of indoles to electron-deficient olefins*. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2006. **246**(1-2): p. 39-42.
102. El Badaoui, H., et al., *One-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones using ZnCl₂, CuCl₂, NiCl₂ and CoCl₂ doped hydroxyapatite*. Letters in Organic Chemistry, 2005. **2**(6): p. 561-565.

103. El Badaoui, H., et al., *Synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones catalysed by fluorapatite doped with metal halides*. Catalysis Communications, 2005. **6**(7): p. 455-458.
104. Badaoui, H.E., et al., *Lewis Acid–Doped Natural Phosphate: New Catalysts for the One-Pot Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1 H)-one*. Synthetic communications, 2005. **35**(19): p. 2561-2568.
105. Al-Mutairi, E., K. Narasimharao, and M. Mokhtar, *Heteropolyacid generated on the surface of iron phosphate nanotubes: structure and catalytic activity studies*. RSC advances, 2015. **5**(78): p. 63917-63929.
106. Arpanahi, F. and B. Mombeni Goodajdar, *Iron–phosphonate nanomaterial: as a novel and efficient organic–inorganic hybrid catalyst for solvent-free synthesis of tri-substituted imidazole derivatives*. Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials, 2020. **30**(7): p. 2572-2581.
107. Behbahani, F.K. and M. Homafar, *Synthesis of polyhydroquinoline derivatives through the hantzsch four component using iron (III) phosphate as a catalyst*. Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry, 2012. **42**(2): p. 291-295.

Chapitre II :
Etude
expérimentale

1 Introduction :

Ce chapitre est consacré à l'étude expérimentale où différentes méthodes de synthèse sont décrites notamment la synthèse du propargylamine et pyrrol, ainsi les méthodes de préparation et caractérisations des catalyseurs.

2 Produits chimique :

Le tableau II.1 résume les différents produits chimiques utilisés en synthèses de catalyseurs et des molécules organiques, les propargylamines et les pyrroles.

Tableau II.1 : Produits chimiques utilisés pour la préparation des catalyseurs et des molécules

Produits	Formule	Pureté %	Fournisseur	Masse molaire (g/mol)
Nitrate ferrique monohydrate	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	/	Aldrich	241,86
Hydrogénophosphate de potassium	K_2HPO_4	/	Aldrich	174,2
Urée	$\text{CO}(\text{NH}_2)_2$	99	BIOCHEM	60,06
Acide nitrique	HNO_3	99,9	Aldrich	/
Nitrate de cuivre (II) trihydratè	$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	/	Aldrich	241,606
Diethylamine	$\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$	99	FLUKA	73,14
Dichlorométhane	CH_2Cl_2	99	Sigma-Aldrich	84,93
Acétonitrile	$\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$	99	Sigma-Aldrich	41,05
Pipéridine	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$	99	Aldrich	85,14
Pyrrolidine	$\text{C}_4\text{H}_9\text{N}$	99,5	Aldrich	71,12
Morpholine	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$	99	Aldrich	87,12
Hexane	C_6H_{14}	95	Sigma-Aldrich	86,17
Acétate d'éthyle	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$	99,5	Sigma-Aldrich	88,11
DMF	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$	99	Aldrich	73,09
THF	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$	99	PROLABO	72,11
Dioxane	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$	99	PROLABO	88,11
Toluene	C_7H_6	99,5	Aldrich	92,14

chloroform	CHCl_3	99	Sigma-Aldrich	119,38
Acetate d'ammonium	$\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_2$	98	Sigma-Aldrich	77,08
Carbonatede potassium	CK_2O_3	99	Fluka	138,21
Diiodométhane	CH_2I_2	99	Sigma-Aldrich	267,84
benzaldehyde	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$	99	Sigma-Aldrich	106.12
Formaldehyde	CH_2O	/	Sigma-Aldrich	
4- fluorobenzaldehyde	$\text{C}_7\text{H}_5\text{FO}$	98	Sigma-Aldrich	124,11
3- chlorobenzaldehyde	$\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}$	97	Sigma-Aldrich	140,57
2- chlorobenzaldehyde	$\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}$	97	Sigma-Aldrich	140,57
DiButylamine	$\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}$	99.5	Sigma-Aldrich	73 ,14
1-methylbipyrazine	$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2$	99	Sigma-Aldrich	100.16
N-methyl-1- phenylmethanamine	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$	98	Sigma-Aldrich	135.21
Benzylamine	$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}$	99	Sigma-Aldrich	107.15
Aniline	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	99.5	Sigma-Aldrich	93.126
Nitroetane	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$	98	Sigma-Aldrich	75,7
Acetylacetone	$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$	99.5	Sigma-Aldrich	100,11
Cyanoacetate dethyle	$\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$	98	Sigma-Aldrich	113.11
Malononitrile	$\text{C}_3\text{H}_2\text{N}_2$	99	Sigma-Aldrich	66.06

3 Préparation des catalyseurs :

3.1 Préparation de catalyseur FePO_4 :

Pour la synthèse du catalyseur FePO_4 , 5 mL de solution aqueuse de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (2 M) a été mélangé avec 5 mL de solution de K_2HPO_4 (2 M) sous agitation, un précipité vert 'est formé ensuite 0,8 mL de solution de HNO_3 (60 % en poids) et 2,4 g d'urée ont été ajoutés à la solution. La solution obtenue a été transférée dans un réacteur en téflon à une température de

90 °C pour une réaction hydrothermale pendant 72h. Après ce temps, le précipité marron obtenu a été séparé par filtration, et lavé avec l'eau distillée sous irradiation ultrasonique trois fois et à la fin séché à l'air à 80 °C pendant une nuit.

3.2 Préparation de catalyseur FeCuP :

Le catalyseur FeCuP est préparé par la méthode hydrothermale utilisant les précurseurs métalliques en one pot ; on introduit une solution aqueuse de fer (2 M) et une solution de cuivre (2M) avec une solution de K_2HPO_4 sous agitation, un précipité vert s'est formé, ensuite, 0,8 mL de solution de HNO_3 a été ajouté goutte à goutte. Ensuite, 2,4 g d'urée est ajouté à la solution. La solution obtenue a été transférée dans un réacteur en téflon de 30 mL pour une réaction hydrothermale pendant 72h. Après la réaction, le précipité vert clair obtenu a été séparé par filtration, et suivi d'un lavage à l'eau distillée sous irradiation ultrasonique trois fois et à la fin le produit obtenu est séché à l'air pendant une nuit. Le catalyseur est nommé FeCuP2.

Deux autres catalyseurs ont été préparés par la même méthode et la même quantité des précurseurs, sauf la quantité d'urée pour le catalyseur FeCuP1 égale à 1,4 g et 3,4 g pour le catalyseur FeCuP3.

4 Synthèse de propargylamines en présence de catalyseur $FePO_4$ et FeCuP :

4.1 Le Couplage A3 :

4.1.1 Mode opératoire de couplage A3 :

Dans un ballon mono-col muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit en « one-pot » 2 mmol d'un alcyne terminal, 2,2 mmol d'une amine, et 2 mmol d'aldéhyde et 3 mL de solvant. Au bout d'un certain temps le ballon est refroidi puis on filtre notre catalyseur après on ajoute un mélange eau distiller / dichlorométhane pour récupérer la phase organique. Cette dernière est séchée sur Na_2SO_4 , puis le solvant est évaporé sous pression réduite dans un évaporateur rotatif muni d'une pompe à vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne.

Les catalyseurs utilisés en synthèse des propargylamines ce sont le $FePO_4$ et FeCuP1, FeCuP2, FeCuP3 avec une masse de 50 mg et 30 mg respectivement (schéma II.42).

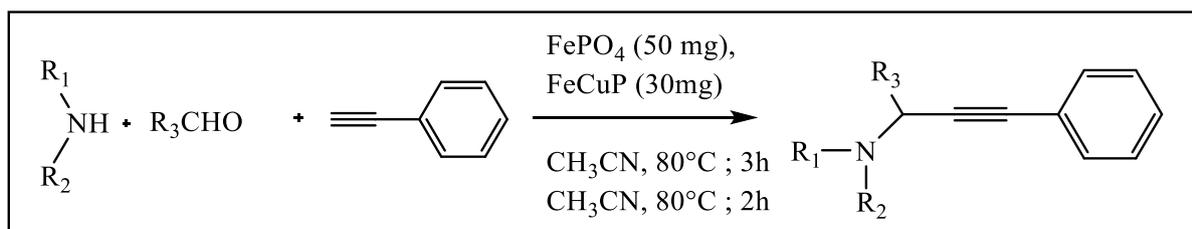


Schéma II.42 : Couplage A3 d'une amine, une alcyne et un aldéhyde

4.1.2 Effet de solvant et température sur la synthèse de propargylamines par le couplage A3 :

Dans un ballon mono-col muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit en « one-pot » 2 mmol d'un alcyne terminal, 2,2 mmol d'une amine, et 2 mmol d'aldéhyde et 3 mL de solvant le mélange a été chauffé a des températures déférente, au bout d'un certain temps le ballon est refroidi puis on filtre notre catalyseur après on ajoute un mélange eau distiller / dichlorométhane pour récupérer la phase organique. Cette dernière est séchée sur Na₂SO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite dans un évaporateur rotatif muni d'une pompe à vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne.

Dans cette étude les deux catalyseurs utilisés dans la synthèse des propargylamines ce sont le FePO₄ et FeCuP2 avec une masse de 50 mg et 30 mg respectivement. (Schéma II.43).

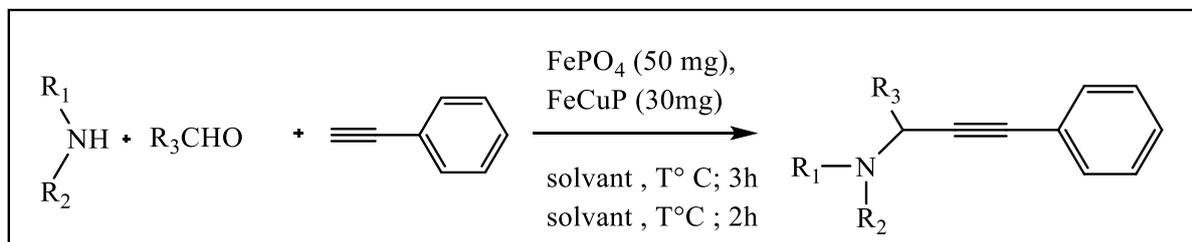


Schéma II.43 : Effet de solvant et températures sur le Couplage A3 d'une amine, une alcyne et un aldéhyde

4.2 Le couplage AHA :

4.2.1 Mode opératoire couplage AHA :

Dans un ballon mono-col muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit en « one-pot » 2 mmol d'un alcyne terminal, 2,2 mmol d'une amine, 2 mmol de diiodométhane avec 50 mg de FePO₄ (schéma II.44). Au bout d'un 5h, le ballon est refroidi et le catalyseur a été récupéré par simple filtration. Le filtrat obtenu est décanté dans une ampoule à décanté. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ , puis le solvant est évaporé sous pression réduite dans un évaporateur rotatif muni d'une pompe à vide. Le résidu obtenu est purifié ensuite séparé par chromatographie sur colonne.

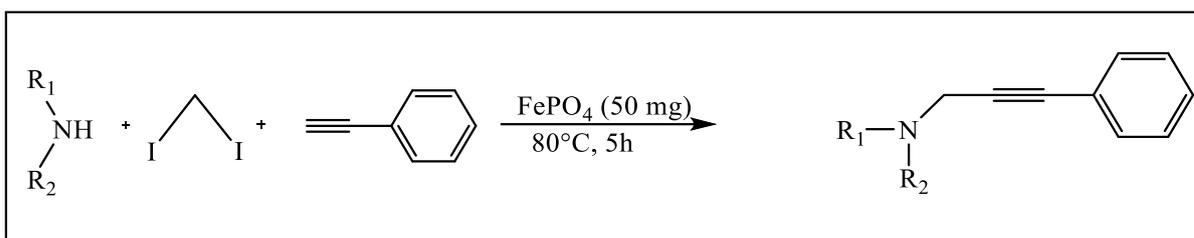


Schéma II.44 : Couplage AHA d'une amine, un alcyne et un dihaloalcane.

4.2.2 Effet de solvant :

Dans un ballon mono-col muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit en « one-pot » 2 mmol d'un alcyne terminal, 2,2 mmol d'une amine, 2 mmol de diiodomethane avec 50 mg de FePO₄ en présence d'un solvant (schéma II.45). Au bout d'un 5h le ballon est refroidi le catalyseur a été récupéré par simple filtration. Le filtrat obtenu est décanté dans une ampoule à décanté. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite dans un évaporateur rotatif muni d'une pompe à vide. Le résidu obtenu est purifié ensuite séparé par chromatographie sur colonne.

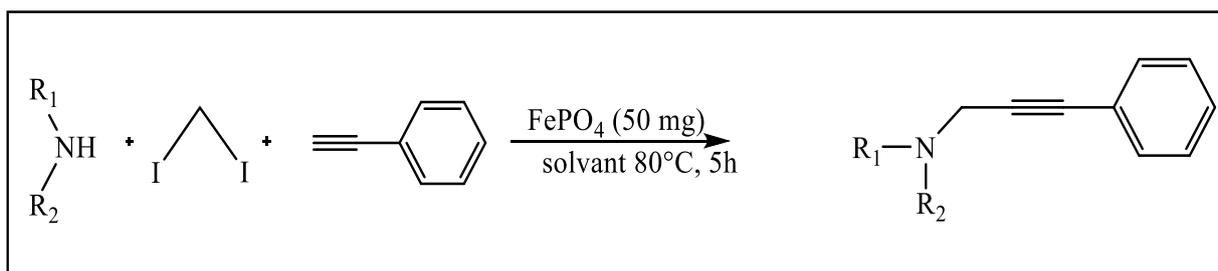


Schéma II.45 : Effet de solvant sur le Couplage AHA d'une amine, un alcyne et un dihaloalcane.

5 Recyclage des catalyseurs :

Après le premier cycle dans les deux couplages A3 et AHA, le catalyseur ont été séparé du mélange réactionnel par une simple filtration. Puis il a été lavé avec le dichlorométhane et l'eau distillé pour éliminer toute résiduels organiques et inorganiques. Les catalyseurs recyclés ont été utilisés de nouveau dans la réaction du couplage de synthèse des propargylamines par les deux méthodes.

- Le catalyseur FePO₄ a été réutilisé dans la synthèse de propargylamine par couplage A3 et AHA d'un alcyne, diiodomethane et une amine (schéma II.46).
- Le catalyseur FeCuP2 a été réutilisé dans la synthèse de propargylamine par couplage A3 d'un alcyne, un aldéhyde et une amine (schéma II.47).

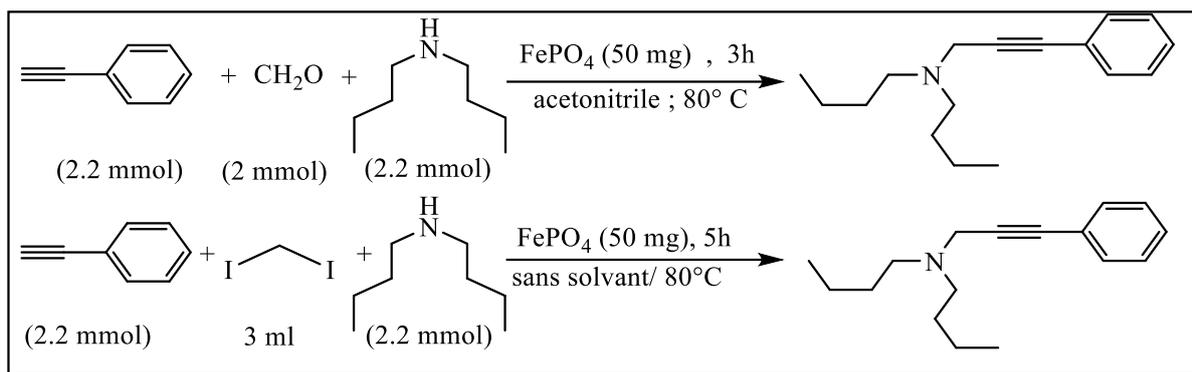


Schéma II.46 : Étude de recyclabilité du catalyseur FePO_4 dans le couplage AHA et A3

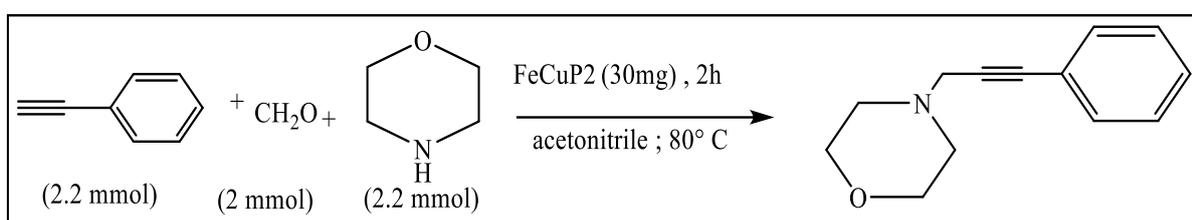
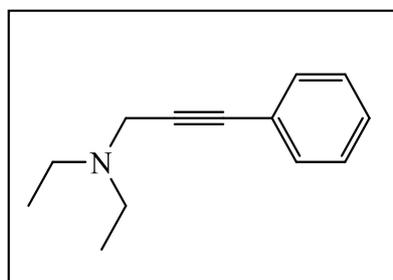


Schéma II.47 : Étude de recyclabilité du catalyseur FeCuP_2 dans le couplage A3

6 Différent propargylamines synthétisé :

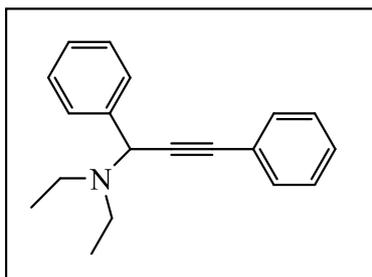
❖ Les propargylamines synthétisées par le couplage A3 et AHA :

- N, N-diéthyl-3-éthylpropyl-2-yn-1-amine



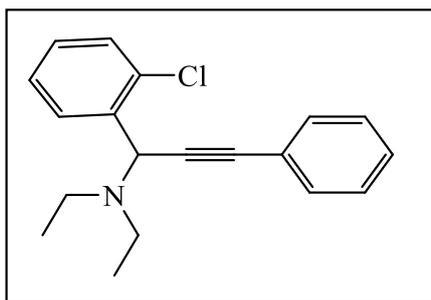
Liquide jaune, $R_f = 0,5$ (50:50 Ethyle Acétate / Hexane), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 1,10 - 1,13 (t, 6H, 2 CH_3), 2,60-2,66 (q, 4H, 2 CH_2), 3,64 (s, 2H, CH_2), 7,27-7,30 (m, 3Har), 7,41-7,43 (m, 2Har), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 11,61 (2C, CH_3), 40,44 (1C, N- CH_2), 46,31 (2C, - CH_2 -N), 83,34 (1C, CH_2 - C_{tri}), 83,96 (1C, C_{tri} - C_{ar}), 122,35 (1C, C_{ar}), 126,89 (2C, C_{ar}), 127,20 (1C, C_{ar}), 130,69 (2C, C_{ar}), IR ($\tilde{\nu}$, cm^{-1}) = 765, 687, 1200, 1315.

- N,N-diethyl-1,3-diphenylprop-2-yn-1-amine



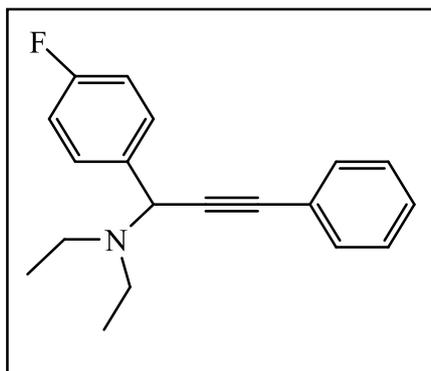
Liquide jaune, $R_f = 0,5$ (50:50 Ethyle Acétate/Hexane), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) 1,12-1,13 (t, 6H, 2CH_3), 2,40-2,45 (q, 4H, 2CH_2), 4,95 (s, 1H, CH), 7,42–7,53 (m, 5H_{ar}), 7,47–7,60 (m, 5H_{ar}), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 11,62 (2C , CH_3), 40,43 (1C , N-CH), 46,30 (2C , $-\text{CH}_2\text{-N}$), 83,30 (1C , CH- C_{tri}), 83,96 (1C , $\text{C}_{\text{tri}}\text{-C}_{\text{ar}}$), 122,35 (2C , C_{ar}), 126,89 (4C , C_{ar}), 127,20 (2C , C_{ar}), 130,69 (4C , C_{ar}), IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) = 766, 680, 1202, 1318, 1500.

- 1-(2-chlorophenyl)-N,N-diethyl-3-phenylprop-2-yn-1-amine



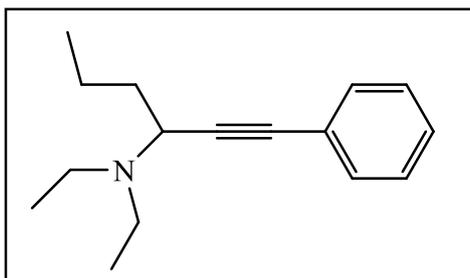
Liquide jaune, $R_f = 0,5$ (50:50 Ethyle Acétate/Hexane), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,13-1,15 (t, 6H, 2CH_3), 2,40-2,45 (q, 4H, 2CH_2), 4,95 (s, 1H, CH), 7,42–7,53 (m, 5H_{ar}), 7,47–7,60 (m, 4H_{ar}), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 11,63 (2C , CH_3), 40,40 (1C , N-CH), 46,30 (2C , $-\text{CH}_2\text{-N}$), 83,30 (1C , CH- C_{tri}), 83,96 (1C , $\text{C}_{\text{tri}}\text{-C}_{\text{ar}}$), 122,35 (2C , C_{ar}), 126,89 (4C , C_{ar}), 126,20 (2C , C_{ar}), 131,69 (4C , C_{ar}), IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) = 745, 760, 681, 1203, 1317, 1500.

- N,N-diethyl-1-(4-fluorophenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-amine



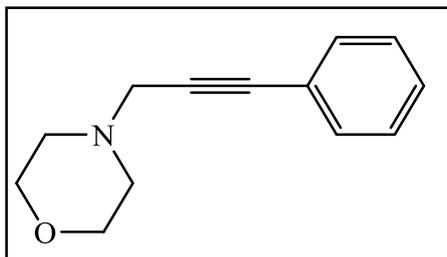
Liquide jaune, $R_f = 0,5$ (50:50 Ethyle Acétate/Hexane), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,13-1,15 (t, 6H, 2 CH_3), 2,40-2,45 (q, 4H, 2 CH_2), 4,95 (s, 1H, CH), 7,42–7,53 (m, 5 H_{ar}), 7,47–7,60 (m, 4 H_{ar}), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 11,64 (2C, CH_3), 40,40 (1C, N-CH), 46,33 (2C, $-\text{CH}_2\text{-N}$), 83,31 (1C, CH- C_{tri}), 83,97 (1C, $\text{C}_{\text{tri}}\text{-C}_{\text{ar}}$), 122,35 (2C, C_{ar}), 126,89 (4C, C_{ar}), 126,20 (2C, C_{ar}), 131,70 (4C, C_{ar}), IR ($\tilde{\nu}$. cm^{-1}) = 1200, 1345, 1580, 2146.

- N,N-diethyl-1-phenylhex-1-yn-3-amine



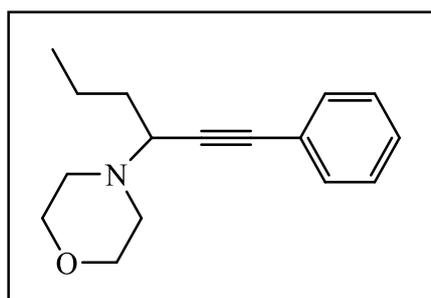
Liquide jaune visqueux, $R_f = 0,4$ (50:50 Ethyle Acétate/Hexane), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) 1,10-1,136 (t, 6H, 2 CH_3), 2,60-2,66 (q, 4H, 2 CH_2), 3,64 (t, 1H, CH), 7,27–7,30 (m, 3 H_{ar}), 7,41–7,43 (m, 2 H_{ar}), 0,89 (t, 3H, CH_3), 1,11-1,31 (m, 2H, CH_2), 1,52 (q, 2H, CH_2), RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (δ ppm) : 11,61 (2C, CH_3), 46,41 (2C, $\text{CH}_2\text{-N}$), 40,40 (1C, N-CH), 83,31 (1C, CH- C_{tri}), 83,97 (1C, $\text{C}_{\text{tri}}\text{-C}_{\text{ar}}$), 122,35 (C, C_{ar}), 126,89 (2C, C_{ar}), 126,20 (1C, C_{ar}), 131,70 (2C, C_{ar}), 12,44 (1C, CH_3), 16,8 (1C, CH_2), 35,6, (1C, $\text{CH}_2\text{-CH}$), IR ($\tilde{\nu}$. cm^{-1}) = 761, 683, 1203, 1317, 1503.

- 4-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)morpholine



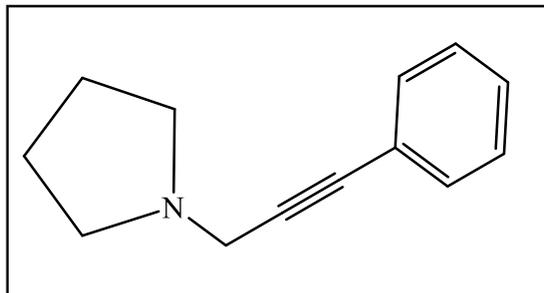
Liquide marron, $R_f = 0,27$ (50:50 Ethyle Acétate/Hexane), RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ ppm) : 2,60-2,63 (t, $4H_{\text{morpholine}}$), 3,71-3,75 (t, $4H_{\text{morpholine}}$), 3,49 (s, 2H, CH_2), 7,28–7,29 (m, $3H_{\text{ar}}$), 7,41–7,43 (m, $2H_{\text{ar}}$), RMN 13C (100 MHz, $CDCl_3$) (δ ppm) : 65,8, ($2C$, $OCH_2_{\text{morpholine}}$), 54,9 ($2C$, $CH_2-N_{\text{morpholine}}$), 46,1 ($1C$, CH_2-C_{tri}), 82,5 ($1C$, $C_{\text{tri-}}$), 85,21 ($1C$, C_{tri}), 128,40 ($3C$, C_{ar}), 128,30 ($2C$, C_{ar}), 131,26 ($1C$, C_{ar}), IR ($\tilde{\nu}$. cm^{-1}) = 760, 680, 1200, 1319, 1503, 2940.

- 4-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)morpholine



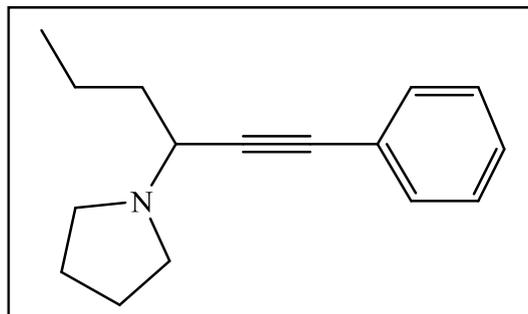
Liquide marron, $R_f=0,35$ (50:50 Ethyle Acétate/Hexane), RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ ppm) : 2,61-2,63 (t, $4H_{\text{morpholine}}$), 3,72-3,75 (t, $4H_{\text{morpholine}}$), 3,49 (tri, 1H, CH), 7,28–7,29 (m, $3H_{\text{ar}}$), 7,41–7,43 (m, $2H_{\text{ar}}$) 0,89 (trip, 3H, CH_3), 1,31 (m, 2H, CH_3-CH_2) 1,50 (q, 2H, CH_2-CH) RMN 13C (100 MHz, $CDCl_3$) (δ ppm) : 65,8 ($2C$, $OCH_2_{\text{morpholine}}$), 54,9 ($2C$, $CH_2-N_{\text{morpholine}}$), 46,3 ($1C$, $CH-C_{\text{tri}}$), 82,5 ($1C$, $C_{\text{tri-}}$), 85,21 ($1C$, C_{tri}), 128,40 ($3C$, C_{ar}), 128,30 ($2C$, C_{ar}), 131,26 ($1C$, C_{ar}), 13,2 ($1C$, CH_3), 17,23, ($1C$, CH_3-CH_2), 35,6 ($1C$, CH_2-CH), IR ($\tilde{\nu}$. cm^{-1}) = 760, 680, 1200; 1319. 1503, 2940.

- 1-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)pyrrolidine



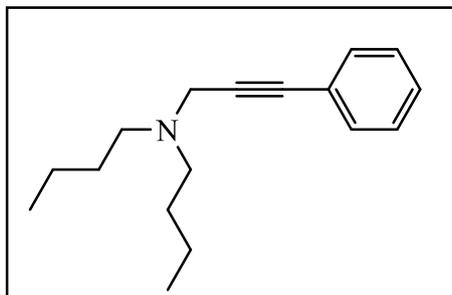
Liquide jaune visqueux, $R_f = 0,19$ (50:50 Ethyle Acétate/Hexane) , RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ ppm) : 1,81-1,86 (q, $4H_{\text{pyrrolidine}}$), 2,7- 2,8 (t, $4H_{\text{pyrrolidine}}$), 3,67 (s, 2H, CH_2), 7,25–7,25 (dd, H_{ar}), 7,37–7,39 (m, H_{ar}), RMN 13C (100 MHz, $CDCl_3$) (δ ppm) : 22,7 (2C $CH_2_{\text{pyrrolidine}}$), 55,70 (2C , $CH_2_{\text{pyrrolidine}}$), 45,7 (1C , CH_2), 82,79 (1C, C_{tri}), 85,5 (1C , C_{tri}) 131,82 (1C , C_{ar}), 128,4 (3C, C_{ar}), 129,77 (2C, C_{ar}) , IR ($\tilde{\nu}$. cm^{-1})= 673, 860, 1120, 1260, 1508, 1642, 1684.

- 1-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)pyrrolidine .



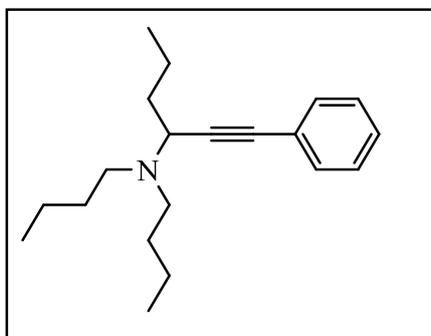
Liquide jaune visqueux, $R_f = 0,4$ (50:50 Ethyle Acétate/Hexane), RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ ppm) : 1,80-1,86 (q, $4H_{\text{pyrrolidine}}$), 2,6- 2,8 (t, $4H_{\text{pyrrolidine}}$), 3,57 (tri, 1H, CH), 7,25–7,26 (dd, H_{ar}), 7,37–7,39 (m, H_{ar}) 0,89 (3H , CH_3), 1,31 (2H , CH_2), 1,52 (2H , CH_2-CH_2) RMN 13C (100 MHz, $CDCl_3$) (δ ppm) : 22,3 (2C $CH_2_{\text{pyrrolidine}}$), 55,72 (2C , $CH_2_{\text{pyrrolidine}}$), 45,9 (1C , CH), 82,79 (1C, C_{tri}), 85,5 (1C , C_{tri}) 131,82 (1C , C_{ar}), 128,4 (3C, C_{ar}), 129,77 (2C, C_{ar}) ; 13,20 (1C CH_3), 17,23 (1C , CH_3-CH_2), 35,6 (1C , CH_2-CH) , IR ($\tilde{\nu}$. cm^{-1})= 672, 866, 1119, 1265, 1680, 2346.

- N-butyl-N-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)butan-1-amine



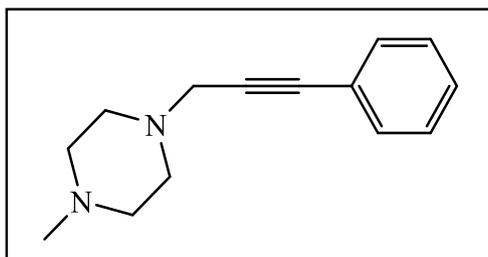
Liquide jaune, R_f= 0,5 (50:50 Ethyle Acétate/Hexane), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) 0,90-1,12 (t, 6H, 2CH₃), 1,20-1,56 (m, 4H, 2CH₂), 1,40-1,50 (m, 4H, 2CH₂), 2,40-2,48 (t, 4H, 2CH₂-N), 3,64 (s, 2H, CH₂), 7,27–7,30 (m, 3H_{ar}), 7,41–7,43 (m, 2H_{ar}), RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 12,61 (2C, (2CH₃-)-N), 20,4 (2C, (2CH₂-)-N), 29,5, (2C, (2CH₂-)-N), 55,7, (2C, 2CH₂-N), 46,30 (1C, N-CH₂-C_{tri}), 82,34 (1C, CH₂-C_{tri}), 85,20 (1C, C_{tri}-C_{ar}), 128,40 (3C, C_{ar}), 128,30 (2C, C_{ar}), 131,69 (1C, C_{ar}), IR (ν̄. cm⁻¹) = 762,680, 1201, 1314.

- N,N-dibutyl-1-phenylhex-1-yn-3-amine



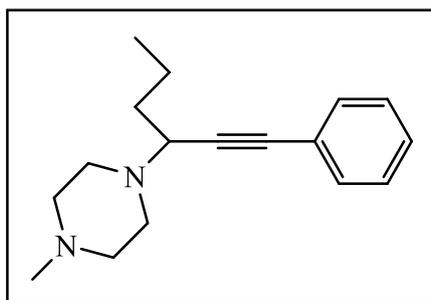
Liquide jaune, R_f= 0,5 (50:50 Ethyle Acétate/Hexane), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 0,92-1,12 (t, 6H, 2CH₃), 1,20-1,56 (m, 4H, 2CH₂), 1,40-1,50 (m, 4H, 2CH₂), 2,40-2,48 (t, 4H, 2CH₂-N), 3,66 (s, 1H, CH), 0,80 (3H,t,CH₃), 1,35 (m, 2H CH₂), 1,57 (q, 2H, CH₂) 7,27–7,30 (m, 3H_{ar}), 7,41–7,43 (m, 2H_{ar}), RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 12,68 (3C ; (3CH₃-)-N), 21,1 (3C, (3CH₂-)-N), 29,5, (3C, (3CH₂-)-N), 55,7, (2C, 2CH₂-N), 46,30 (1C, N-CH₂-C_{tri}), 82,34 (1C, CH₂-C_{tri}), 85,20 (1C, C_{tri}-C_{ar}), 128,40 (3C, C_{ar}), 128,30 (2C, C_{ar}), 131,69 (1C, C_{ar}), IR (ν̄. cm⁻¹) : 745, 687, 1200, 1316.

- 1-methyl-4-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperazine



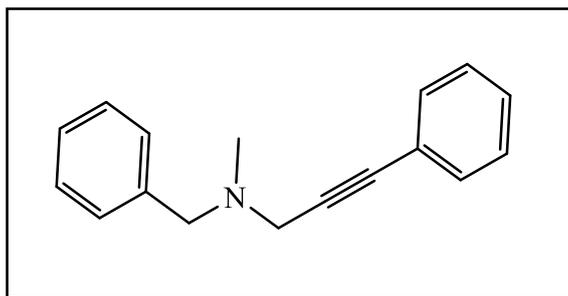
Liquide marron, $R_f=0,49$ (50:50 Ethyle Acétate/Hexane), RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 2,13 (s,3H ; CH₃-N) , 2,32 (t,4H_{piperazine} , 2CH₂-N) , 2,34 (t,4H_{piperazine} ; 2CH₂-N-CH₃) , 4,10 (s,2H , CH₂), 7,28–7,29 (m, 3H_{ar}), 7,41–7,43 (m, 2H_{ar}); RMN 13C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 45,7 (1C ; N-CH₃) , 56,7 (2C , CH₃-N-CH₂_{piperazine}) , 53,9 (2C , CH₂_{piperazine}-N) , 45,12 (1C ; N-CH₂), 82,5 (1C , CH₂-C_{tri}), 85,15 (1C , C_{tri}-C_{ar}) , 131,6 (1C C_{ar}), 128,4 (3C , C_{ar}) , 128,3 (2C , C_{ar}) , IR ($\tilde{\nu}$. cm⁻¹) = 670, 860, 1120, 1268, 1683, 2350.

- 1-methyl-4-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)piperazine



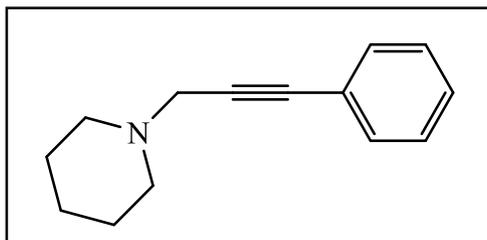
Liquide marron, $R_f = 0,55$ (50:50 Ethyle Acétate/Hexane), RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) (δ ppm) : 2,12 (s,3H ; CH₃-N) , 2,31 (t, 4H_{piperazine} , 2CH₂-N) , 2,34 (t, 4H_{piperazine} , 2CH₂-N-CH₃) , 4,10 (s , 1H , CH) , 0,89 (t, 3H, CH₃) 1,31 (m, 2H ,CH₃-CH₂) , 1,50 (q, 2H , CH₂-CH) 7,28–7,29 (m, 3H_{ar}), 7,41–7,43 (m, 2H_{ar}), RMN 13C (100 MHz, CDCl₃) (δ ppm): 45,7 (1C , N-CH₃) , 56,7 (2C , CH₃-N-CH₂_{piperazine}) , 53,9 (2C , CH₂_{piperazine}-N) , 56,12 (1C , N-CH) , 13,2 (1C, CH₃) 17,20 (1C , CH₃-CH₂) 35,6 (1C, CH₂-CH) , 82,5 (1C , CH₂-C_{tri}), 85,15 (1C , C_{tri}-C_{ar}) , 131,6 (1C , C_{ar}), 128,4 (3C , C_{ar}) , 128,3 (2C , C_{ar}) , IR ($\tilde{\nu}$. cm⁻¹) = 670, 863, 1122, 1268, 1683, 2355.

- N-benzyl-N-methyl-3-phenylprop-2-yn-1-amine



Liquid jaune , Rf= 0,7 (70:30 Hexane/ Ethyle Acétate) , ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (δ ppm) 7,45 – 7,48 (m, 5H_{ar}), 7,22 – 7,28 (m, 5H_{ar}), 3,66 (s, $2\text{H}, \text{CH}_2\text{-C}_{\text{ar}}$) , 3,86 (s, $2\text{H}, \text{CH}_2\text{-C}_{\text{tri}}$) , 2,28 (s, $3\text{H}, \text{N-CH}_3$), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) (δ ppm): 131,6 ($1\text{C}, \text{C}_{\text{ar}}$), 128,41 ($5\text{C}, \text{C}_{\text{ar}}$), 128,31 ($2\text{C}; \text{C}_{\text{ar}}$), 128,82 ($2\text{C}, \text{C}_{\text{ar}}$), 127,21 ($1\text{C}, \text{C}_{\text{ar}}$), 64,1 ($1\text{C}; \text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_2\text{-N}$), 48,3 ($1\text{C}, \text{N-CH}_2\text{-C}_{\text{tri}}$), 43,23 ($1\text{C}, \text{N-CH}_3$), 85,21 ($1\text{C}, \text{C}_{\text{tri}}\text{-C}_{\text{ar}}$), 82,48 ($1\text{C}, \text{C}_{\text{tri}}\text{-CH}_2\text{N}$), IR ($\tilde{\nu} \cdot \text{cm}^{-1}$) = 695, 1370, 1460, 1745, 2800, 2945.

- 1-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperidine



Liquide marron Claire , Rf = 0,4 (50:50 Ethyle Acétate/Hexane), RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) (δ ppm) : 1,38-1,40 (m, $6\text{H}_{\text{piperidine}}$), 1,59-1,65 (m, $4\text{H}_{\text{piperidine}}$), 3,44 (s, 2H CH_2), 7,25-7,27 (t, 2H_{ar}), 7,39-7,42 (m, 3H_{ar}), RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62,9MHz) (δ ppm) : 23,94 ($1\text{C}, \text{C}_{\text{piperidine}}$), 25,95 ($2\text{C}, \text{C}_{\text{piperidine}}$), 55,9 ($2\text{C}, \text{C}_{\text{piperidine}}$), 46,47 ($1\text{C}, \text{N-CH}_2$), 82,02 ($1\text{C}, \text{CH}_2\text{-C}_{\text{tri}}$), 85,03 ($1\text{C}, \text{C}_{\text{tri}}\text{-C}_{\text{ar}}$), 131,30 ($1\text{C}, \text{C}_{\text{ar}}$), 128,4 ($3\text{C}, \text{C}_{\text{ar}}$), 128,22 ($2\text{C}, \text{C}_{\text{ar}}$), IR ($\tilde{\nu} \cdot \text{cm}^{-1}$) = 690, 1369, 1457, 1738, 2802, 2943.

7 Synthèse de pyrrole :

7.1 Synthèse de pyrrole par la méthode (a) :

7.1.1 Mode opératoire :

Dans un ballon mono-col muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit en « one-pot » 1 mmol d'un phenylacetylene, 2 mmol de malononitrile, 3 mL d'acetonitrile avec 50 mg de FeCuP à $70\text{-}95\text{ }^\circ\text{C}$ sous azote (schéma II.48). Au bout de 4 à 6 h le ballon est refroidi puis le catalyseur est filtré. Le filtrat obtenu est décanté dans une ampoule à décanté. La phase

organique est séchée sur Na_2SO_4 puis le solvant est évaporé sous pression réduite dans un évaporateur rotatif muni d'une pompe à vide. Le résidu obtenu est purifié ensuite séparé par chromatographie sur colonne.

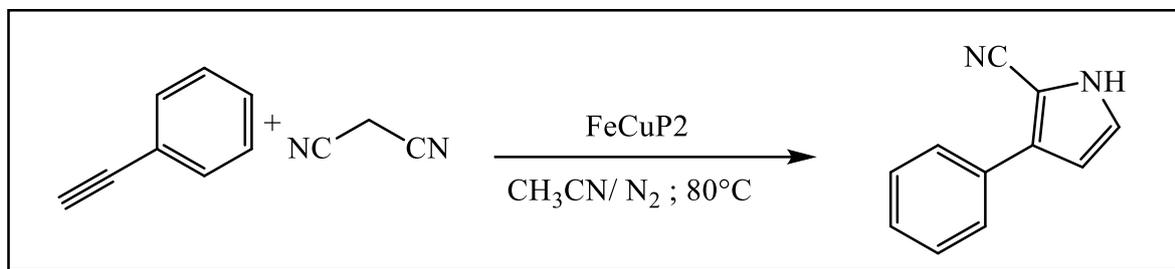


Schéma II.48 : Synthèse de pyrrole par la méthode (a) en présence de catalyseur FeCuP2.

7.1.2 Effet de la température, base et solvant sur la synthèse de pyrrole par la méthode (a) :

Dans le but de trouver les bon conditions réactionnelle de synthèse de pyrrole par la méthode a, déférents solvant et base ont été utilisés ainsi la température de réaction a été modifié (schémaII.49).

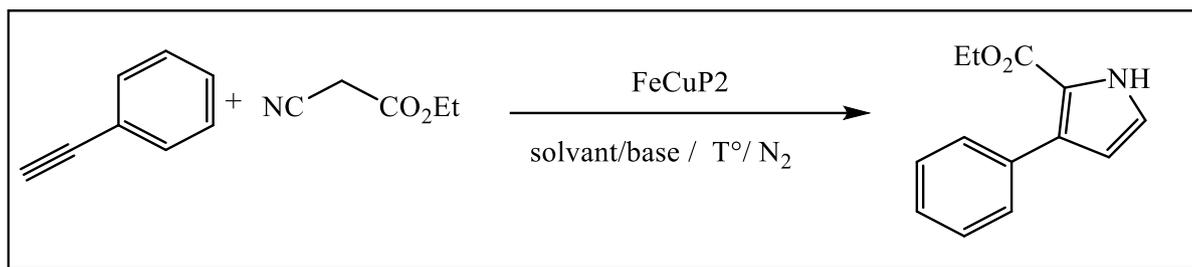


Schéma II. 49 : Etude des conditions opératoires de synthèse de pyrrole par la méthode (a)

7.2 Synthèse de pyrrole par la méthode (b) :

7.2.1 Mode opératoire :

Dans un ballon mono-col muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit en « one-pot » 1 mmol d'un Acétylacétone 1 mmol de 4-chlorobenzaldehyde, 1.5 mmol de benzylamine et 1 mL de nitroethane avec 55 mg de catalyseur FeCuP2 à 80-100 C°

(Schéma II50). Au bout de 6 h le ballon est refroidi puis le catalyseur est filtré. Le filtrat obtenu est lavé 3 fois par l'eau distillé dans une ampoule à décanté. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis le solvant est évaporé sous pression réduite dans un évaporateur rotatif muni d'une pompe à vide. Le résidu obtenu est purifié ensuite séparé par chromatographie sur colonne.

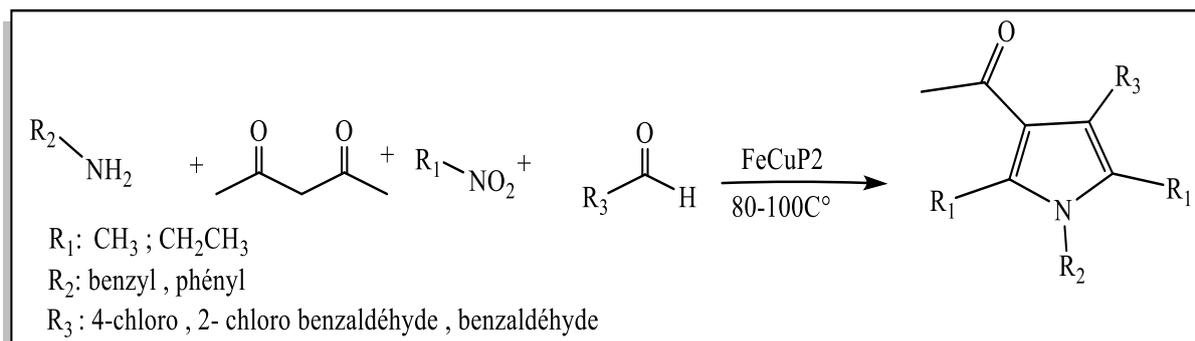


Schéma II.50 : Synthèses de pyrrole par la méthode (b) en présence de catalyseur FeCuP2.

7.2.2 Recyclage des catalyseurs FeCuP2 dans la synthèse de pyrrole par la méthode (b) :

Après le premier cycle dans la réaction de synthèse de pyrrole par la méthode (b), le catalyseur a été séparé du mélange réactionnel par une simple filtration. Puis il a été lavé avec le dichlorométhane et l'eau distillée pour éliminer tous les résidus organiques et inorganiques. Le catalyseur recyclé a été utilisé de nouveau dans la réaction de synthèse de pyrrole.

Le catalyseur FeCuP2 a été réutilisé dans la synthèse de pyrrole de 4 composante du 4-chlorobenzaldéhyde, nitroéthane, acétylacetone, benzylamine (schéma II.51).

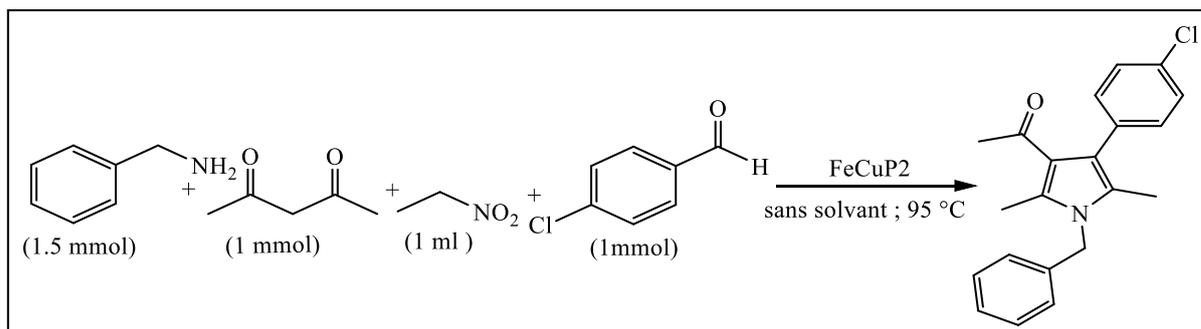
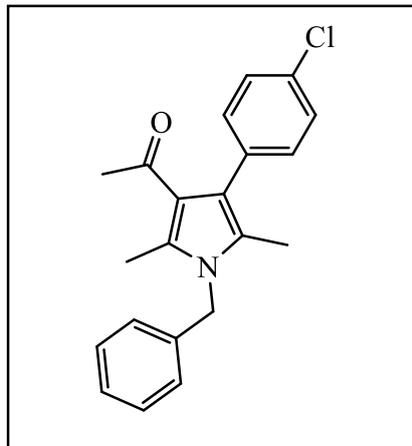


Schéma II.51 : Le recyclage du catalyseur FeCuP2 dans la synthèse de pyrrole par la méthode (b).

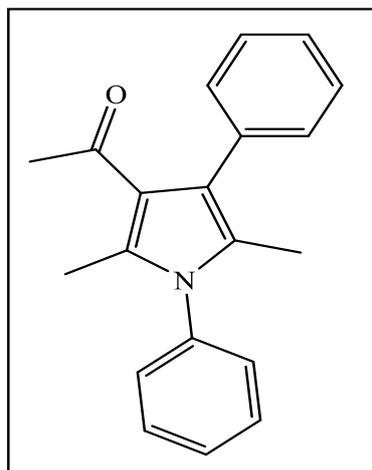
7.2.3 Différent pyrrole synthétisé par la méthode (b) :

- 1-(1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)-2,5-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one



liquide collant jaune orangé , (70:30 Ethyle Acétate/Hexane), $R_f = 0,6$ RMN H (CDCl_3 , 60 MHz) (δ ppm) : 5,40 (s, 2H, CH_2), 2,50 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2,44 (s, 3H, CH_3), 2,47 (s, 3H, CH_3), 6,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H_{ar}), 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H_{ar}), 7,20-7,35 (m, 5H_{ar}), RMN 13C (CDCl_3 , 60 MHz) (δ ppm) : 10,7 (1C, $\text{CH}_3_{\text{pyrrol}}$), 12,5 (1C, $\text{CH}_3_{\text{pyrrol}}$), 49,2 (1C, $\text{CH}_2\text{-N}$) 31,11 (1C, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 128,9 (3C, H-C_{ar}), 129,9 (2C, H-C_{ar}) 133 (1 C, $\text{CH}_3\text{-C=C-CO}$), 125,2 (1 C, $\text{CH}_3\text{-C=C-C}_{\text{ar}}$), 108 (1C, C-CO) 136,7 (1C, C-C_{ar}), 137,3 (1C, C_{ar}) 129,4 (4C, H-C_{ar-cl}), 133,3 (1C, C_{ar-cl}) 198,1 (1C, CO), 135 (1C, C_{ar}), IR ($\tilde{\nu}$, cm^{-1}) = 2927, 1651, 1517, 1412, 1151 .

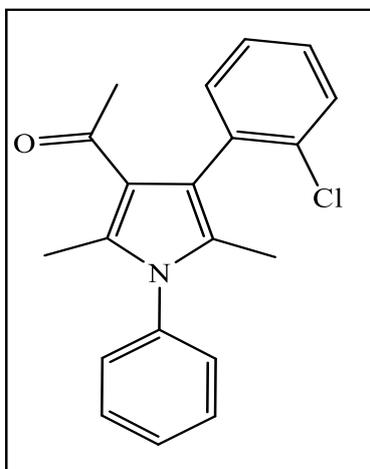
- 1-(2,5-diméthyl-1,4-diphényl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one



Cristaux jaune , (4:1 Hexane/ Ethyle Acétate), $R_f = 0,6$ RMN H , $pf = 71^\circ\text{C}$, (CDCl_3 , 60 MHz) (δ ppm) : 2,51 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2,40 (s, 3H, CH_3), 2,42 (s, 3H, CH_3), 7,20-7,35 (m, 5H_{ar}) 7,40-7,56 (m 5 H_{ar}) , RMN 13C (CDCl_3 , 60 MHz) (δ ppm) : 10,7 (1C, $\text{CH}_3_{\text{pyrrol}}$), 12,5 (1C, $\text{CH}_3_{\text{pyrrol}}$), 31,11 (1C, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 128,9 (3C, H-C_{ar}), 129,9 (2C, H-C_{ar}) 133 (1 C, $\text{CH}_3\text{-C=C-CO}$), 125,2 (1 C, $\text{CH}_3\text{-C=C-C}_{\text{ar}}$), 108 (1C, C-CO) 136,7 (1C, C-C_{ar}), 137,3 (1C, C_{ar}) 129,4

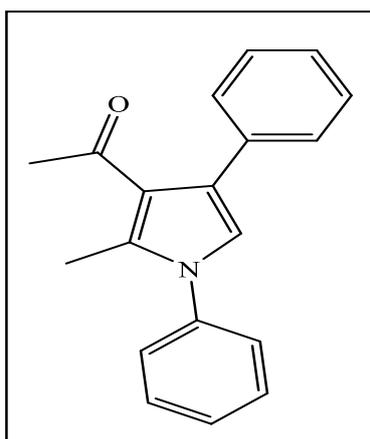
(4C, H-C_{ar}-), 133,3 (1C, C_{ar}) 198.1 (1C, CO) , 135 (1C,C_{ar}) , IR ($\tilde{\nu}$. cm⁻¹) = 2922, 1604, 1553, 1446, 1151 .

- 1-(4-(2-chlorophenyl)-2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one



Liquid huileux jaune orange, (4:1 Hexane/ Ethyle Acétate) , R_f = 0.6 , RMN H , pf =106 °C , (CDCl₃, 60 MHz) (δ ppm) : 2.51 (s, 3H, CH₃-CO), 2,40 (s, 3H, CH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 7,20-7.35 (m, 5H_{ar}) 7.40-7.56 (m 4H_{ar}) , RMN 13C (CDCl₃, 60 MHz) (δ ppm) : 10.7 (1C, CH₃_{pyrrol}) , 12,5 (1C, CH₃_{pyrrol}) , 31,11 (1C, CH₃-CO) , 128,9 (3C , H-C_{ar}) , 129.9 (2C, H-C_{ar}) 133 (1 C , CH₃-C=C-CO), 125,2 (1 C , CH₃-C=C-C_{ar}), 108 (1C, C-CO) 136,7 (1C, C-C_{ar}) , 137,3 (1C, C_{ar}) 129,4 (4C, H-C_{ar}-), 133,3 (1C, C_{ar}) 198.1 (1C, CO) , 135(1C,C_{ar}-Cl) , IR ($\tilde{\nu}$. cm⁻¹) = 2945, 1595, 1556, 1437, 1176 .

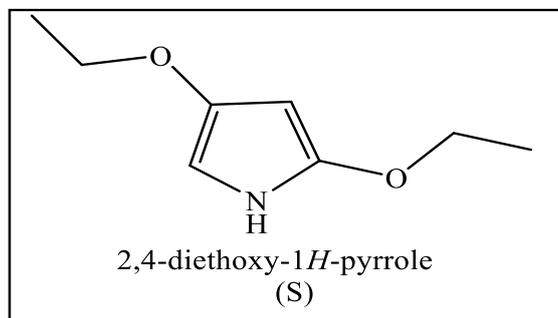
- 1-(2-methyl-1,4-diphenyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one



Solide blanc , (4:1 /Hexane/ Ethyle Acétate), R_f = 0.4 pf =71 °C, RMN H , (CDCl₃, 60 MHz) (δ ppm) : 2.51 (s, 3H, CH₃-CO), 2.40 (s, 3H, CH₃), 7,20-7.35 (m, 5H_{ar}) 7.40-7.56 (m, 5H_{ar}) , RMN 13C (CDCl₃, 60 MHz) (δ ppm) : 10.7 (1C, CH₃_{pyrrol}) , 31,11 (1C, CH₃-CO) , 128,9 (3C , H-C_{ar}) , 129.9 (2C, H-C_{ar}) 133 (1 C , CH₃-C=C-CO), 125,2 (1 C , CH₃-C=C-C_{ar}), 108 (1C, C-

CO) 136,7 (1C, C-Car) , 137,3 (1C, Car) 129,4 (4C, H-Car-), 133,3 (1C, Car) 198.1 (1C, CO) , 135(1C,Car) , IR ($\tilde{\nu}$. cm^{-1}) = 2947, 1695, 1556, 1437 .

- **Produits probablement obtenu par la méthode de synthèses de pyrrole (a) :**



Liquid jaune $R_f = 0,4$ (7:3 /Hexane/ Ethyle Acétate), RMN H , (CDCl_3 , 60 MHz) (δ ppm) : 1,34 (t) ; 4,32 (q) ; 3,44 (s) ; 5,29 (s) ; 7.26 (s) RMN 13C (CDCl_3 , 60 MHz) (δ ppm) : 14,12 ; 24,80 ; 53,56 ; 63,09 115; 120 ; 142 IR ($\tilde{\nu}$. cm^{-1}) = 2947, 2300, 1300, 1650 .

8 Les méthodes d'analyses :

8.1 Analyse thermique gravimétrique :

Les analyses thermiques (TGA et DTA) ont été réalisées à l'aide des modules TG 951 et DSC (TA Instruments, USA) avec l'instrument NETZSCH STA 409 PC/PG. Les échantillons ont été chauffés dans un flux de gaz azoté de 25 ml/min dans la plage de température de 40 à 550 °C à une vitesse de chauffage de 10 °C/min.

8.2 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier :

Les spectres FTIR ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Thermo Nicolet Nexus 670 en mode absorbance à 32 balayages avec une résolution de 4 cm^{-1} . Cette méthode est réalisée pour les catalyseurs et les produits organiques synthétisés.

8.3 Spectroscopie RAMAN :

Les spectres Raman ont été contrôlés avec le laser d'excitation à 600 nm et collectés à l'aide de la caméra 1 × 1 d'un microscope Raman Bruker Senterra. à l'aide de la caméra 1 × 1 d'un microscope Raman Bruker Senterra en calculant la moyenne des spectres pendant 50 minutes.

8.4 La diffraction des rayons X (DRX) :

Le spectre DRX des catalyseurs ont été enregistrés sur un diffractomètre Bruker AXS D5005 équipé d'un rayonnement monochromatique $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) à 40 kV avec une vitesse de balayage de 2°/min.

8.5 Spectroscopie UV-visible à réflexion diffuse (DRUV) :

Les mesures de spectroscopie UV-Vis ont été effectuées sur un spectromètre Lambda 800 à température ambiante dans la gamme de 200 à 800 nm. Les analyses ont été réalisées dans le laboratoire de matériaux Oran, université Ahmed ben Bella.

8.6 Microscopie électronique à balayage (MEB) :

L'analyse SEM-EDS a été coordonnée en utilisant HIROX SH 40 M SEM-EDS BRUKER à température ambiante.

Pour le catalyseur FePO_4 , l'analyse a été réalisée à l'université de Tlemcen.

Pour le catalyseur FeCuP , l'analyse a été réalisée au laboratoire de recherche à l'Espagne

8.7 Microscopie électronique à transmission (MET) :

Un microscope électronique JEOL JEM-1230 a analysé les microscopies électroniques à transmission (MET) d'un échantillon. Électronique (TEM) d'un échantillon. L'éthanol a été utilisé pour la dispersion de l'échantillon avant l'analyse. L'analyse a été réalisée au laboratoire de recherche à l'Espagne « *Grupo Reactividade Química Fotorreatividade* » Universidade da Coruña (Espagne).

8.8 Chromatographie :

L'avancement de la réaction et la pureté des produits ont été suivis par chromatographie sur couche mince de gel de silice (CCM) en utilisant des plaques MERCK en aluminium recouvertes de gel de silice avec une épaisseur de 0,25 mm comportant un indicateur de fluorescence. Ainsi, les temps de rétention (R_f) mesurés pour chaque produit synthétisé, sont déterminés sur les mêmes plaques.

La révélation est effectuée à l'aide d'une lampe UV à vapeur de mercure basse pression ($\lambda = 254 \text{ nm}$). L'éluant d'émigration des plaques est précisé dans chaque cas.

La séparation et la purification de la majorité des produits de réaction sont réalisées par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant une silice dont les grains ont une dimension de 60 \AA .

Chaque tache correspond à un constituant et on l'identifie par comparaison du R_f avec un Témoin (une même substance migre à la même hauteur dans des conditions opératoires identiques ; même R_f). L'éluant utilisé dans notre étude est hexane/acétate d'éthyle.

8.9 Analyse par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est la mesure de l'absorption de la radiation de radiofréquence (RF) par un noyau atomique dans un champ magnétique fort. Au commencement de son utilisation, cette technique d'analyse de la structure de composés organiques a concerné la RMN du proton. En effet cet atome, très abondant dans les composés organiques sous forme de son isotope ^1H de spin $\frac{1}{2}$, possède une excellente sensibilité à la détection RMN. Dans un spectre RMN, chaque type de proton d'une molécule apparaît sous la forme d'un signal caractérisé par un déplacement chimique (δ exprimé en ppm). Ce signal peut se présenter avec une multiplicité variable en fonction du nombre de protons voisins avec lesquels le proton considéré est couplé (d : doublet, t : triplet, q : quadruplet...). L'analyse du signal permet la détermination des constantes de couplages J (exprimées en HZ). La valeur de δ caractérise un type de proton et renseigne sur l'environnement de ce proton. La multiplicité et la valeur de ou des constantes de couplage J est un des moyens simples permettant l'analyse stéréochimique (isomères Z ou E ; composés cyclohexanique ; etc.) l'analyse RMN et ^{13}C a été utilisé sur une appaareille de 60 MHz au niveau de laboratoires de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) et le Centre de recherche scientifique et technique en analyse physique-chimique (CRAPC).

9 Activité biologique :

9.1 Activité biologique des catalyseurs :

- **Mode opératoire d'activité biologique des catalyseurs FeCuP :**

Les activités antibactériennes du FeCup1, FeCup2, et FeCup3 ont été évaluées in vitro utilisant les souches de bactéries Gram-positives, notamment (*S. aureus* ATCC 6538, *S. B. cereus* ATCC 10876) et les souches de bactéries à Gram négatif (*E.coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027) pour réaliser cette étude on utilise le milieu Muller –Hinton agar pour la culture des différentes souches bactérienne examinée. Le milieu est coulé dans des boites de pétri (9 cm de diamètre) avec une épaisseur de 4 mm , puis les boite sont séchées a 37 C° pendant 30 min avant l'utilisations à partir de culture bactériene de 6 heures en bouillon nutritif avec agitation a 37 C° des dilution sont faites en eau physiologique stérile (10^{-1} ; 10^{-2}), 5 ml de cette solution de chaque souche est versé sur le milieu solidifier et l'excès est éliminé après 2 à 3 min (méthode d'inondation). A la surface des boites on provoque 1 ou 3 puis de 8 mm et chacun est imprégné par 30mg des catalyseurs (vardar unlu et cool .2003).[1] Après un temps d'incubation (24h) à 37C° , les zones d'inhibition sont mesurées en millimètres.

9.2 Activité biologique et thérapeutique des produits organiques :

9.2.1 Activité thérapeutique :

L'activité thérapeutique des propargylamine synthétisées a été évaluée théoriquement par le docking moléculaire.

Dans cette étude, nous avons effectué des calculs d'ancrage moléculaire pour le composé, en nous concentrant sur son interaction avec un récepteur et un ligand sélectionnés. Nous avons commencé par suppression des molécules d'eau de la protéine et par ajouter des atomes d'hydrogène polaires, en sauvegardant la structure résultante au format pdb. La préparation des formats pdb pour les molécules du récepteur et du ligand a été effectuée à l'aide du logiciel DS Visualizer (Discover Studio Visualizer) vis à vis protéine d'Alzheimer.

9.2.2 Activité biologique :

9.2.2.1 Effet de piégeage du radical DPPH :

L'essai de piégeage du radical libre DPPH a été réalisé en utilisant le protocole décrit précédemment par Fekih et coll. [2, 3] avec de légères modifications. Les différents échantillons et la solution de DPPH (0,135 mM) ont été dissous dans de l'éthanol, puis 1 mL des différentes concentrations a été mélangé à 1 ml de solution de DPPH. Après 30 minutes d'incubation du mélange dans une zone sombre à 25 °C, l'absorbance a été mesurée à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV/visible OPTIZENTM POP contre un blanc.

L'activité de piégeage des radicaux a été calculée à l'aide de l'équation suivante tirée de l'équation :

$$\% \text{ de piégeage des radicaux} = \frac{A_0 - A_s}{A_0} \times 100$$

où ; A_0 : Absorbance du contrôle à 517 nm ; A_s : Absorbance de l'échantillon testé à 517 nm.

9.2.2.2 Test du pouvoir antioxydant réducteur de fer (FRAP):

Le pouvoir réducteur/antioxydant ferrique des échantillons a été évalué à l'aide de la méthode du ferricyanure de potassium et du chlorure ferrique décrite par une méthode adaptée de la littérature [3-5] , 1 mL de chaque concentration des échantillons dissous dans le méthanol a été mélangé à 2,5 ml de tampon phosphate (0,2 M, pH = 6,6) et à 1 % de ferricyanure de potassium (2,5 mL, $K_3 [Fe(CN)_6]$). Des aliquotes d'acide trichloracétique (2,5 ml, solution aqueuse à 10 %) ont été ajoutées au mélange pour arrêter la réaction, puis le mélange réactionnel a été centrifugé pendant 10 minutes à 3 000 tours/minute. 2,5 mL du surnageant ont été mélangés avec 2,5 ml d'eau distillée et 0,5 mL de solution de chlorure ferrique à 0,1%. Après 20 minutes de réaction à 35 °C, l'intensité de la couleur bleu-vert a été enregistrée à 700 nm.

L'acide ascorbique a été utilisé comme contrôle positif. Dans cette méthode, plus l'absorbance est élevée, plus le pouvoir réducteur est important.

9.2.2.3 Évaluation de l'activité anti-inflammatoire in vitro:

L'activité anti-inflammatoire in vitro des échantillons a été déterminée par un test de dénaturation des protéines [6, 7]. Pour cet essai, le mélange réactionnel se compose de 0,2 mL d'albumine d'œuf, de 2,8 mL de solution saline tamponnée au phosphate (pH 6,4) et de 2 mL de chaque échantillon à différentes concentrations. Les mélanges ont été incubés à 37 °C dans un incubateur pendant 15 minutes, puis chauffés à 70 °C pendant 5 minutes dans un bain d'eau chaude. Après refroidissement, l'absorbance du mélange a été mesurée au spectrophotomètre à 600 nm. Le diclofénac sodique a été utilisé comme référence. Un volume similaire d'eau bidistillée a servi de contrôle. Les résultats ont été exprimés en pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines selon l'équation suivante:

$$\% \text{ d'inhibition} = [(Ac - At) / Ac] \times 100$$

Où, Ac: Absorbance du contrôle; At: Absorbance de l'échantillon testé .

Référence

1. Vardar-Ünlü, G., et al., *Antimicrobial and antioxidant activity of the essential oil and methanol extracts of Thymus pectinatus Fisch. et Mey. Var. pectinatus (Lamiaceae)*. Journal of Agricultural and food chemistry, 2003. **51**(1): p. 63-67.
2. Fekih, N., et al., *In vitro assessment of two species of the genus Pinus growing in Algeria for their antimicrobial and antioxidant activity*. Agriculturae Conspectus Scientificus, 2019. **84**(1): p. 103-114.
3. Fekih, N., et al., *Acanthus mollis L. Grown in Algeria Exhibits Potent Antioxidant Activity*. Agriculturae Conspectus Scientificus, 2023. **88**(4): p. 301-306.
4. Oyaizu, M., *Studies on products of browning reaction antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine*. The Japanese journal of nutrition and dietetics, 1986. **44**(6): p. 307-315.
5. Benyelles, B., et al., *Antioxidant and anti-inflammatory activities of the volatile components of tropaeolum majus L.(Garden Nasturtium) From North Western Algeria*. J Pharm Chem Biol Sci, 2016. **4**(3): p. 431-439.
6. Fernando, D., et al., *Evaluation of in Vitro Anti-Inflammatory and Antibacterial Properties of Tuberos Roots of Mirabilis jalapa L. Found in Sri Lanka*. Asian Journal of research in Botany, 2023. **6**(2): p. 192-214.
7. Benhamidat, L., et al., *Chemical composition and antioxidant, anti-inflammatory and anticholinesterase properties of the aerial and root parts of Centaurea acaulis essential oils: study of the combinatorial activities of aplotaxene with reference standards*. Journal of Essential Oil Bearing Plants, 2022. **25**(1): p. 126-146.

Chapitre III :

Caractérisation

des catalyseurs

1 Introduction :

Dans ce chapitre les catalyseurs FePO_4 FeCuPX ont été caractérisés par différentes méthodes, où on présente les résultats de caractérisation ainsi leurs discussion. Les méthodes de caractérisations utilisés ce sont les méthodes qui nous permettent de déterminer la structure et les propriétés de ces deux catalyseurs comme DRX, UV Vis, IR, Raman, ATG-ATD, SEM-EDS, et MET.

2 Caractérisation de catalyseur FePO_4 :

2.1 Analyse par Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) :

La figure III.8 présente le spectre FTIR de catalyseur FePO_4 . La bande située à 550 cm^{-1} est attribuée à la vibration Fe-O ou P-O-H et celle située entre 834 et 1000 cm^{-1} correspond à la vibration d'étirement de P-O-P [1]. L'étirement P-O-H apparaît à 1061 cm^{-1} , également les bandes attribués à la liaison O-H sont situés à 1650 cm^{-1} , 2340 cm^{-1} et 3280 cm^{-1} [2]. La bande à 1420 cm^{-1} confirme la présence de NH_4^+ probablement de l'urée utilisé [3].

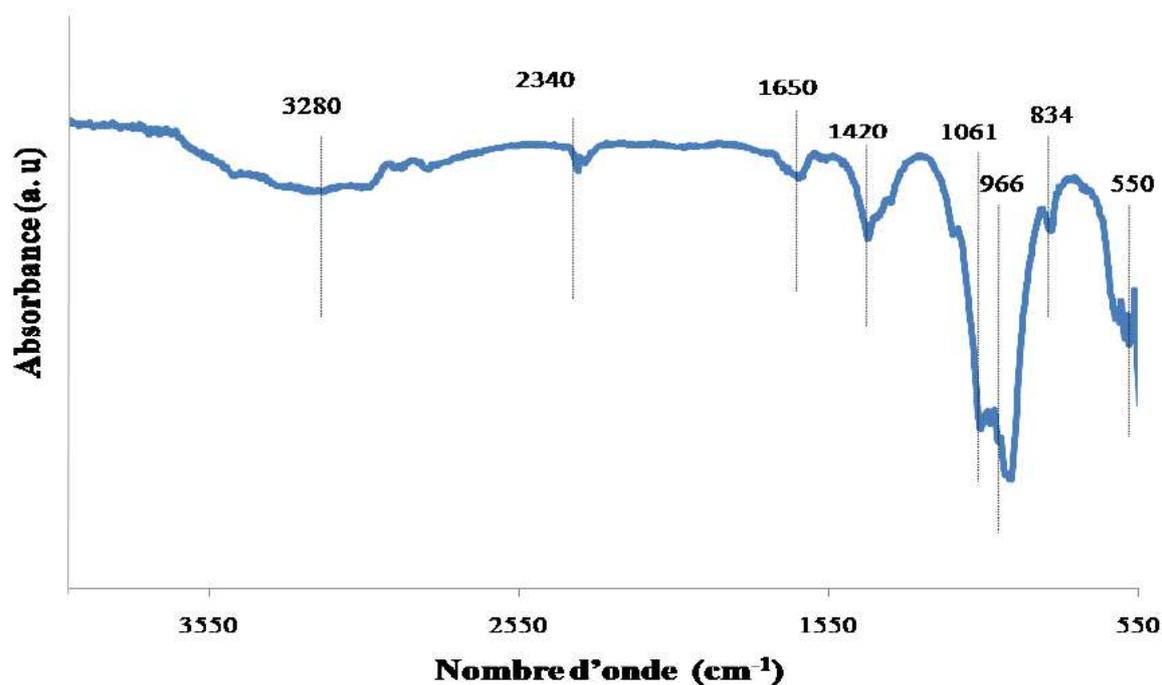


Figure III.8 : Spectre infrarouge de catalyseur FePO_4 .

2.2 Caractérisation par spectroscopie Raman :

La figure III.9 montre le spectre Raman du matériau FePO_4 dans la région de fréquence 400-3800 cm^{-1} . Le spectre confirme la présence de la liaison P-O de groupe PO_4^{3-} par les bandes situées à 400-700 et 900-1400 cm^{-1} [4, 5]. Les bandes apparaissant à 2500-3000 cm^{-1} sont dues à la vibration de l'hydroxyle des molécules d'eau absorbées [6]. Le spectre déconvolué dans la l'intervale 400-1700 cm^{-1} révèle la présence d'autres bandes. Alors que la bande de Fe-O apparaît à 1560 cm^{-1} , celle-ci était généralement claire aussi dans les spectres de la maghémite à l'hématite [7]. D'autres bandes médianes apparaissent à 812 cm^{-1} , 760 cm^{-1} et 860 cm^{-1} qui caractérisent la présence des bandes P-O-Fe [8]. De même les bandes situées à 514 et 1600-1700 cm^{-1} sont liées aux bandes de vibrations antisymétriques NH_2 et CO de l'urée [9].

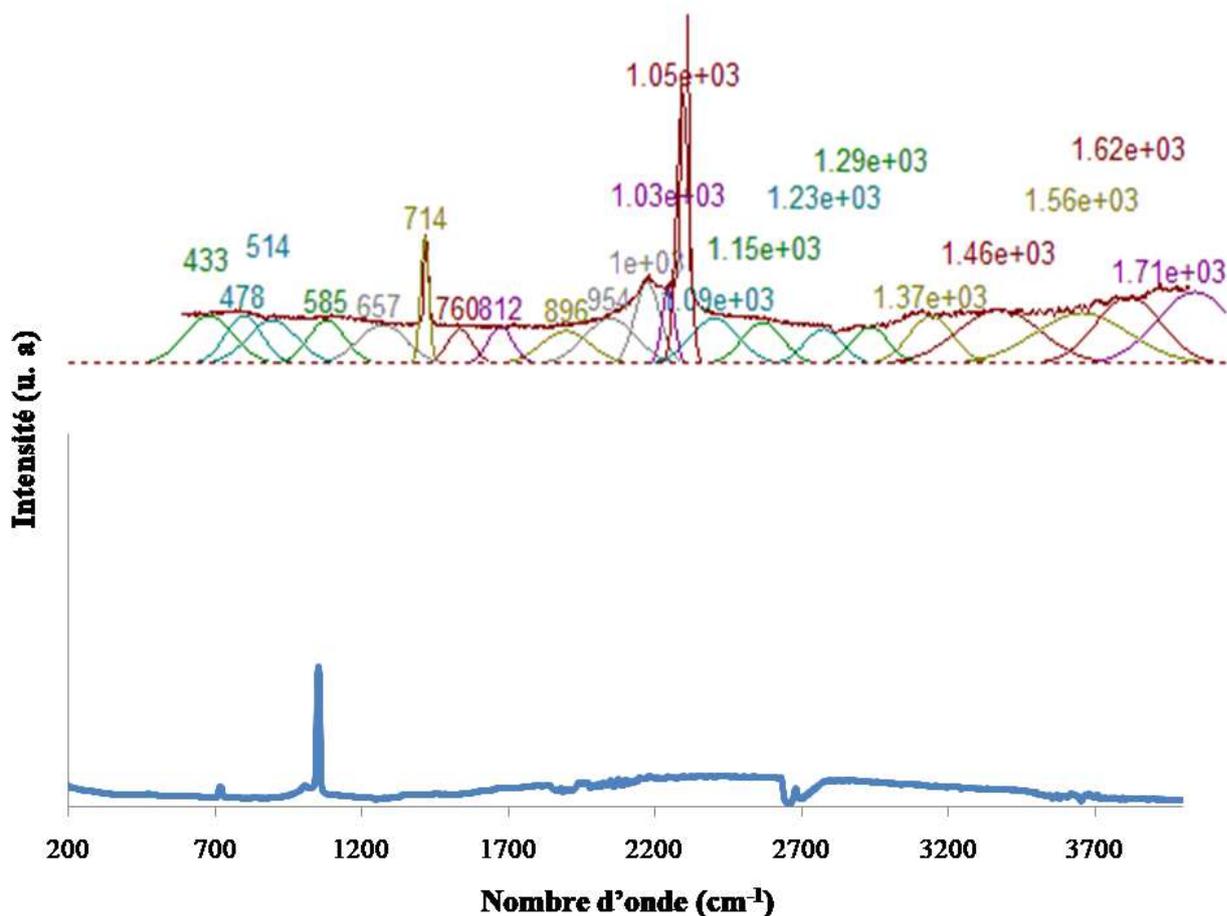


Figure III.9 : Spectre Raman du matériau FePO_4

2.3 Caractérisation par UV-visible en réflexion diffuse (DR-UV) :

Le spectre de réflectance diffuse UV-vis du FePO_4 est présenté dans la Figure III.10. La bande située à 210 nm caractérise la transition de transfert de charge P-O [10] et les bandes apparaissant autour de 300 et 380 nm sont attribuées au transfert de charge entre O^{2-} et Fe^{2+} en coordination octaédrique [11]. Alors, que la bande caractéristique à la liaison P-O est située à 450 nm [12].

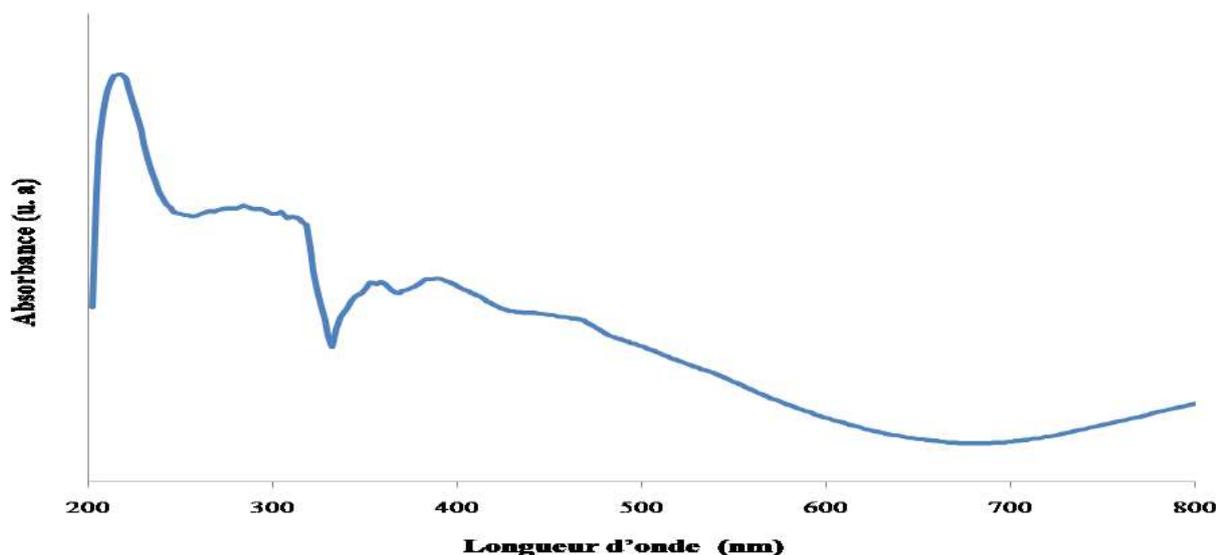


Figure III.10 : Spectre UV visible du matériau FePO_4

2.4 Caractérisation par Diffraction des Rayons X (DRX) :

Le diagramme DRX du phosphate de fer préparé est présenté dans la Figure III.11. Tous les pics sont similaires au DRX standard du FePO_4 (JCPDS No.01-075-2990), il est caractérisé par des pics intenses à $2\theta = 20, 21,9, 30,75, 49$ et 50 degrés avec des plans de (110), (021), (130), (113), (222) respectivement. Le pic intense situé à $2\theta = 31$ caractérise également le matériau FePO_4 [3]. Les résultats de la DRX du matériau préparé présentent un changement de structure par rapport à ceux obtenus par d'autres groupes [13], cela est dû probablement aux précurseurs utilisés pendant la préparation.

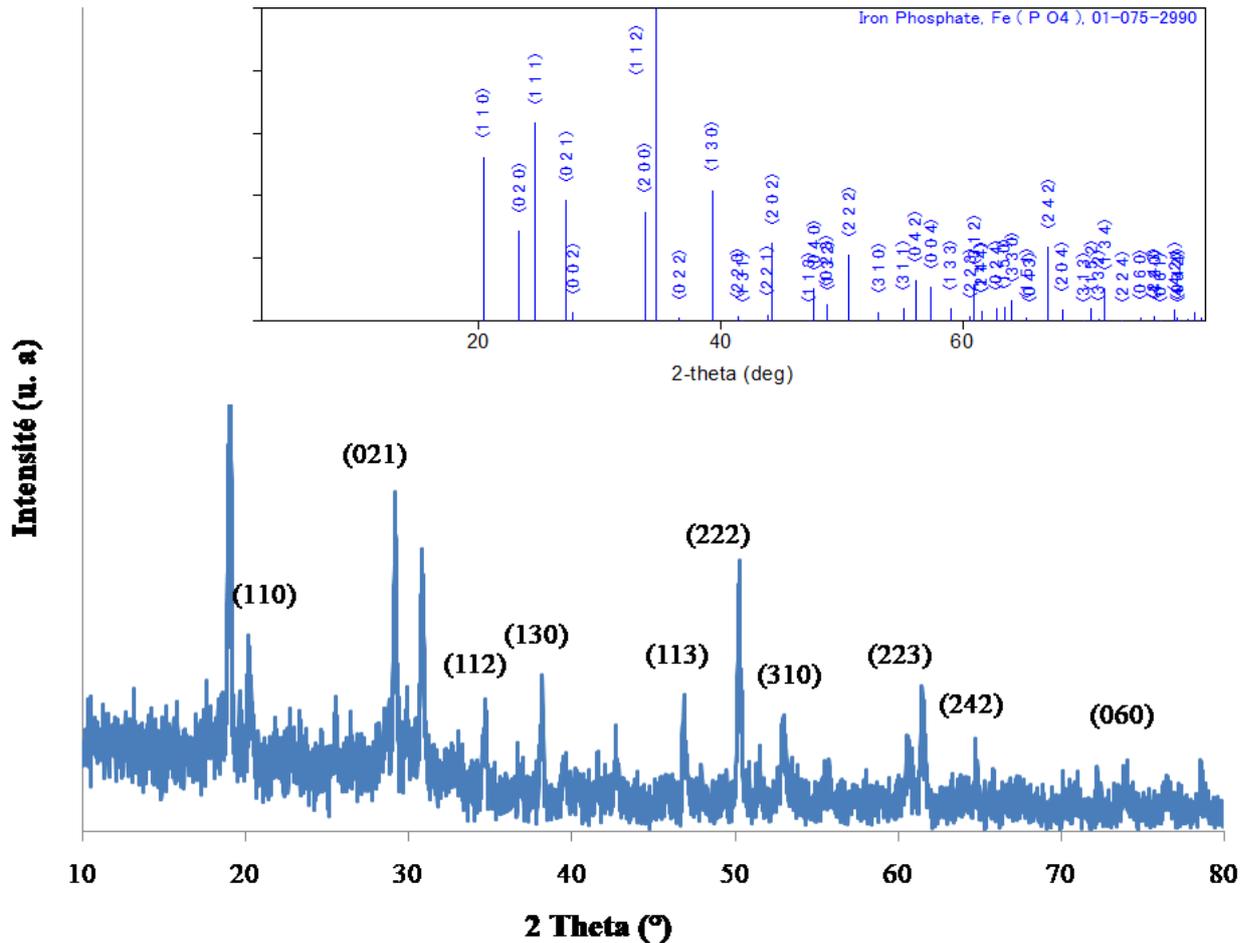


Figure III.11 : Diagramme XRD pour le matériau FePO_4

2.5 L'analyse gravimétrique thermique (ATG) :

La figure III.12 montre les profils poids-température ATG et ATD du matériau FePO_4 . Le profil ATG est caractérisé par une perte de poids de 21,32% ce qui pourrait être attribuée au processus de déshydratation [14], cette perte était dans la gamme de 50°C à 800°C ce qui indique que H_2O est fortement lié au FePO_4 .

La perte de poids est accompagnée d'une bande endothermique dans le profil ATD à 175.9°C . Un pic exothermique inférieur situé à 350°C est dû à la perte de poids des molécules de H_2O et de CO_2 [15].

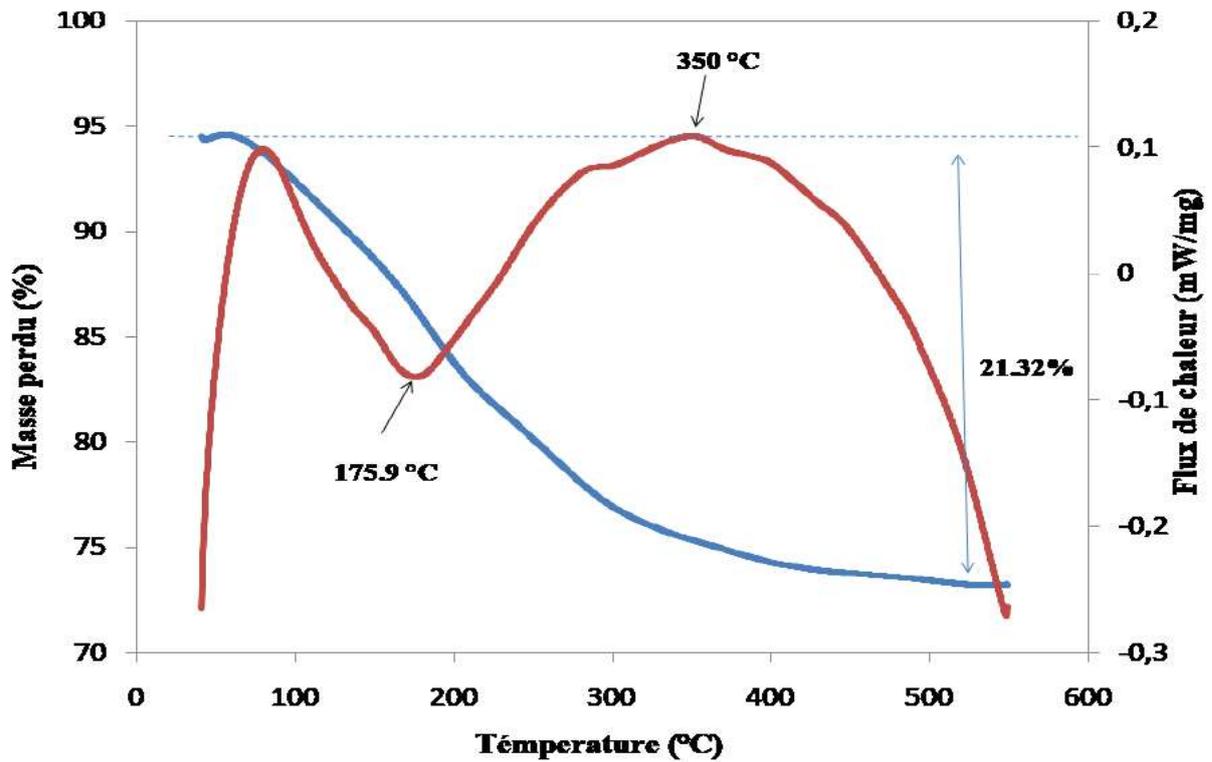


Figure III.12 : Courbes TGA et TDA pour le matériau FePO₄

2.6 Les isothermes d'adsorption d'azote et les distributions de taille de pores de FePO₄ :

La figure III.13 montre les isothermes d'adsorption d'azote et les distributions de taille de pores de catalyseur FePO₄. L'adsorption d'azote du FePO₄ préparé présente une isotherme de type IV correspondant au type H1 de la classification proposée par l'IUPAC confirmant la nature mésoporeuse du FePO₄ [16]. Ce matériau a une surface élevée égale à 162 m²/g. La taille des pores du FePO₄ et l'aire de surface ont été vérifiées par des calculs BJH (Barret-Joyner-Halenda) et se situent entre 7 et 12 nm avec une taille moyenne de 10 nm et 223,23 m²/g respectivement.

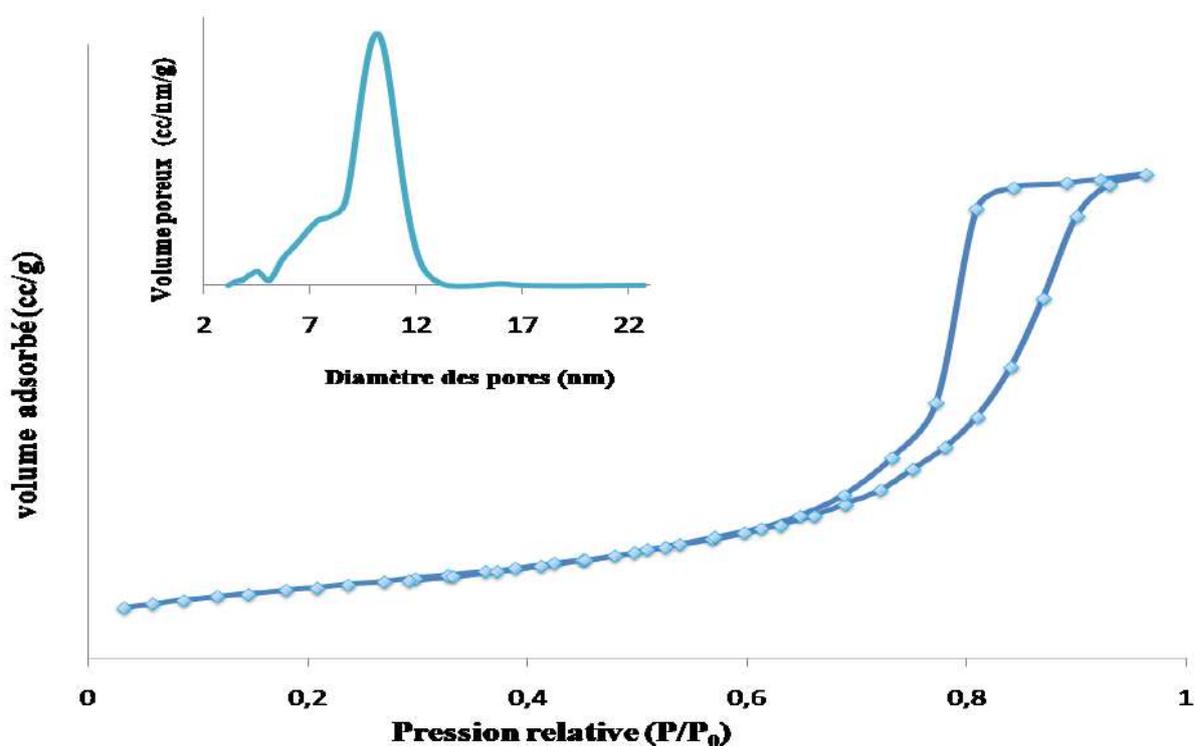


Figure III. 13 : Isotherme d'adsorption-désorption de N_2 et distributions de la taille des pores du matériau $FePO_4$ mesurées à 77K

Dans la littérature, le matériau $FePO_4$ a présenté une surface plus faible que le $FePO_4$ préparé par la méthode hydrothermale, sauf dans le cas d'utilisation du fluor ou un agent tensioactif qui est responsable de la formation du matériau (Tableau III.2, entrée 3). Pour les autres matériaux $FePO_4$, la méthode de précipitation a été utilisée avec différentes conditions pour donner une surface modérée.

Tableau III.2 : comparaison entre les propriétés texturales de catalyseur FePO₄ préparé et celle de la littérature.

Entré	Méthode de préparation	Traitement	S _{BET} (m ² g ⁻¹)	V _p (cm ³ g ⁻¹)	Référence
1	Hydrothermale	/	162	0,51	Notre matériau
2	Précipitation	400 °C/3h	110	0,75	[17]
3	Surfactant de Fluore	/	254	0,21	[18]
4	Précipitation	/	16	0,022	[19]
5	Précipitation	/	154	0,35	[20]

2.7 Analyse par Microscopie électronique à balayage :

La figure III.14 montre Les Micrographes Electroniques de l'échantillon FePO₄. L'image montre la structure hétérogène du matériau FePO₄. Ainsi, l'analyse élémentaire EDS confirme la présence de tous les éléments formant le matériau FePO₄, de Fe et O ainsi que d'éléments P.

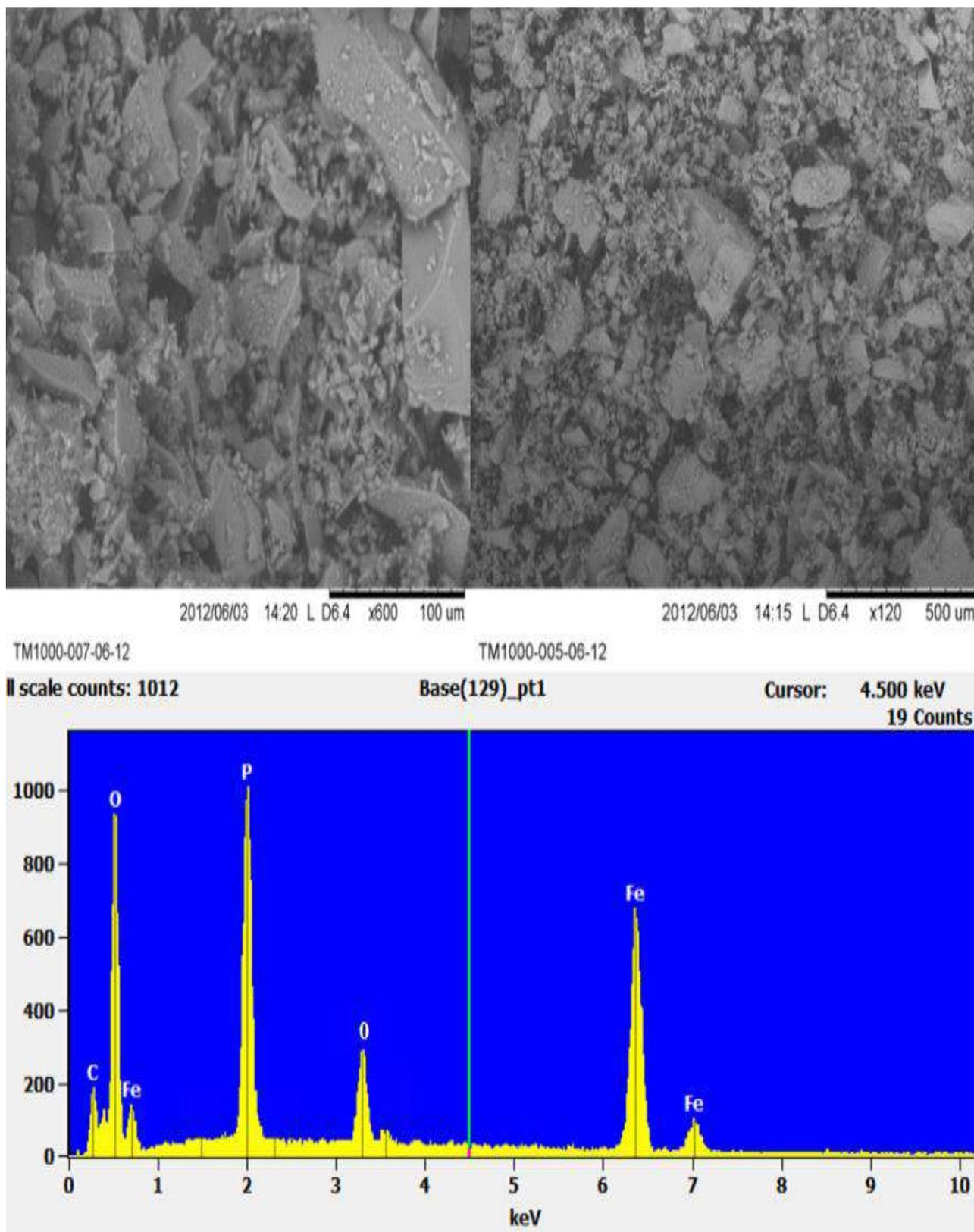


Figure III.14 : Analyse SEM et EDS de FePO₄

2.8 Caractérisation par microscopie électronique a transmission (MET) :

Les images obtenus par analyse MET Figure III.15 montrent que le catalyseur FePO_4 est un matériau mesoporeux constituant des particules de taille réduits.

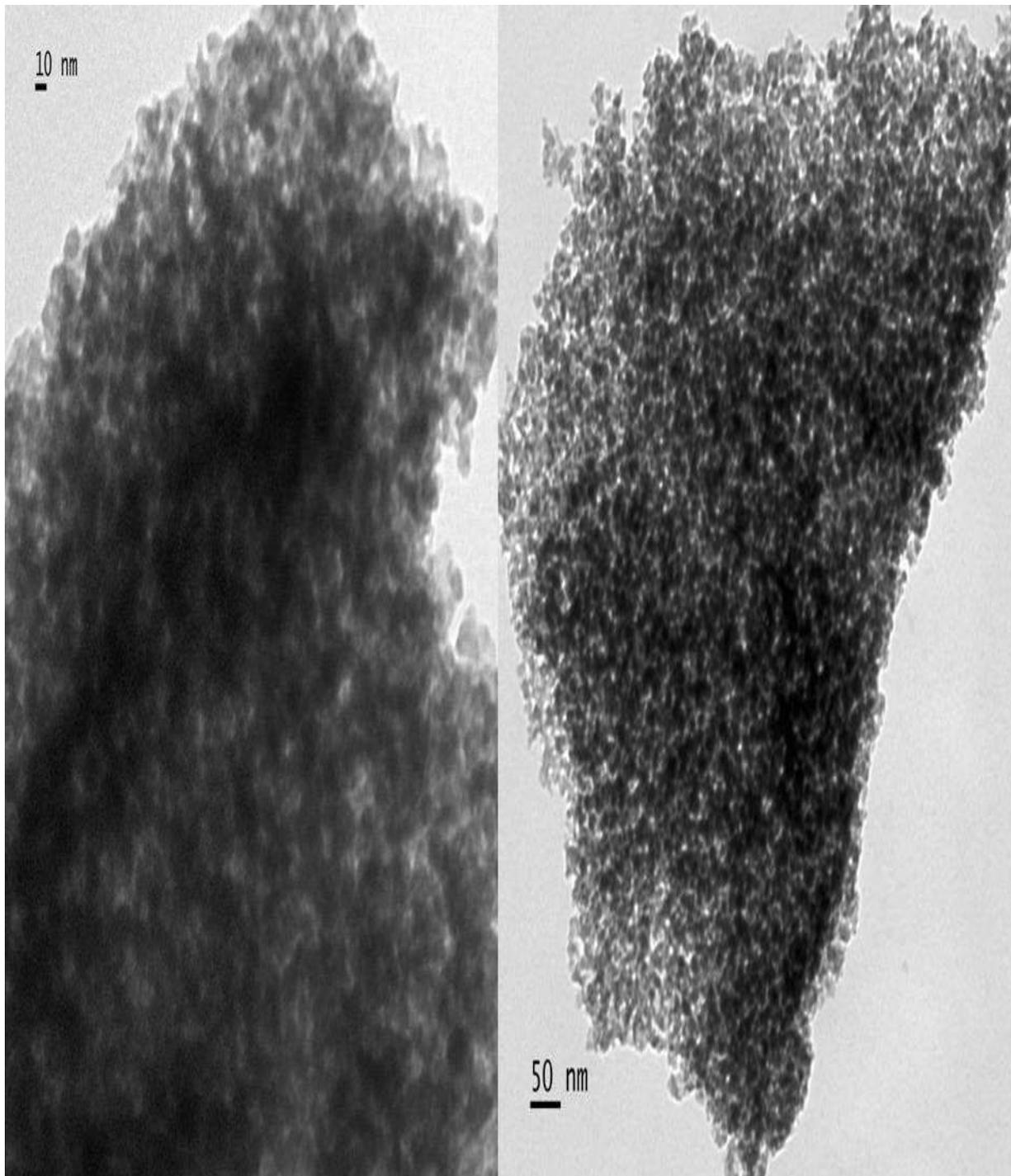


Figure III.15 : Images MET de FePO_4

3 Caractérisation de catalyseur FeCuP :

3.1 Analyse par Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) :

Les spectres FTIR des catalyseurs préparés sont présentés sur la figure III.16. Les spectres sont identiques avec une différence dans les deux spectres de FeCuP1 et FeCuP3 qui présentent une adsorption des bandes O-H et N-H à 2400 cm^{-1} [21] . Une bande apparaisse à 548 cm^{-1} est attribuée à la vibration des liaisons O-P-O [22] . La bande située à 1018 cm^{-1} correspond à la vibration des liaisons Fe-O-P [23] . Les bandes attribuées aux anions PO_4^{3-} sont observées à 1018 et 827 cm^{-1} et 668 cm^{-1} [19, 21, 24, 25] , et les bandes situées à 577 et 631 cm^{-1} sont attribuées au mode de vibration de liaison Fe-O[11, 12] . Les spectres des catalyseurs présentent des bandes comprises entre 3400 et 3200 cm^{-1} et entre 1635 et 1762 cm^{-1} qui sont attribuées à la vibration de la liaison O-H de la molécule H_2O [23]

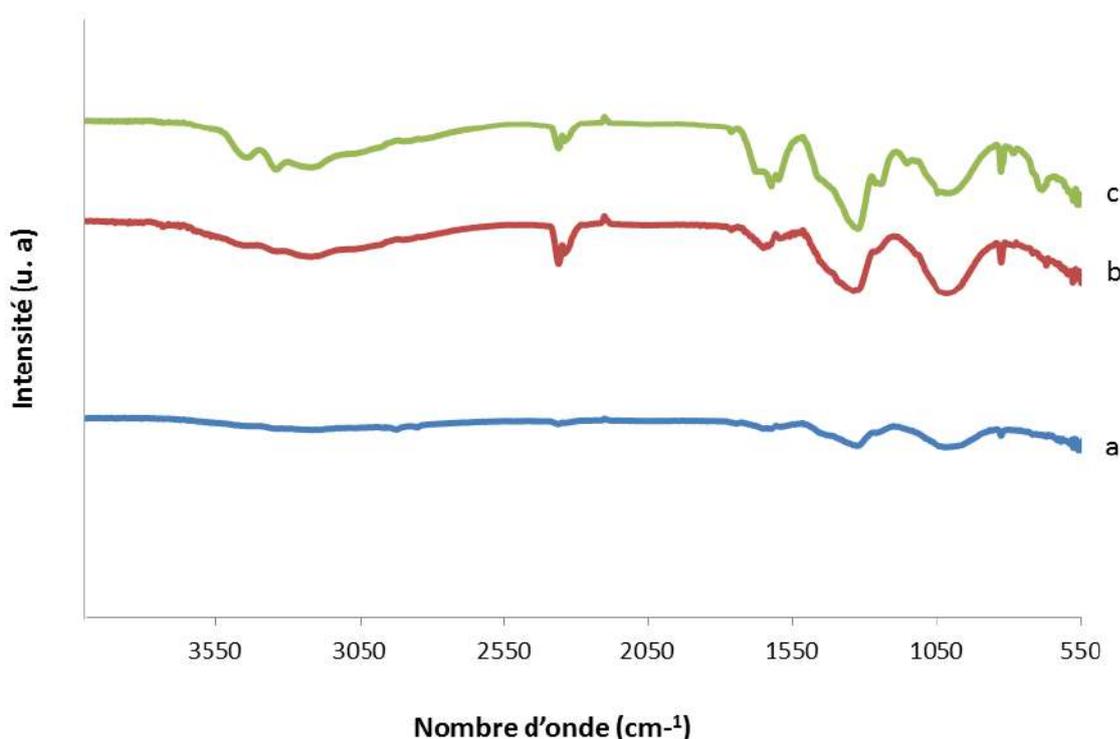


Figure III.16 : Spectres infrarouges de catalyseur FeCuP2 (a), FeCuP1 (b), FeCuP3 (c).

3.2 Caractérisation par spectroscopie Raman :

La figure III.17 montre le spectre Raman du FeCuP2, la bande qui apparaît autour de 400-600 cm^{-1} est généralement attribuée à l'étirement et aux vibrations des groupes PO_4 . Une autre bande intense apparaît à 1000-1700 cm^{-1} qui masque certaines bandes comme les vibrations du groupe phosphate généralement situées à 1000-1200 cm^{-1} [4]. Les bandes apparaissant à 2500-3000 cm^{-1} sont dues à la vibration de l'hydroxyle des molécules d'eau absorbées [6].

La déconvolution du spectre dans la plage de 100-2000 cm^{-1} révèle la présence d'autres bandes caractéristiques. La bande située à 593 cm^{-1} est attribuée à la vibration de la bande P-O-P. Cependant, celles situées à 930 et 1400 cm^{-1} sont attribuées à la vibration de groupe PO^{2-} [26]. Les bandes à 1040 et 1100 cm^{-1} sont similaires à celles obtenues dans le catalyseur FePO_4 qui caractérisent la liaison P-O. Les bandes de l'étirement asymétrique de PO^{2-} se produisent à 1210 et 1310 cm^{-1} [5]. La bande à 711 cm^{-1} est attribuée au Cu-OH alors que la bande caractéristique la liaison Cu-O apparaît habituellement à 570 cm^{-1} [5]. Celle-ci a été confondue avec la bande caractéristique P-O-P. De plus, le mode de flexion du Cu-O est également apparaît autour de 331 cm^{-1} [6]. Alors que la bande de Fe-O apparaît à 1560 cm^{-1} , celle-ci était généralement claire aussi dans les spectres de la maghémite à l'hématite [7].

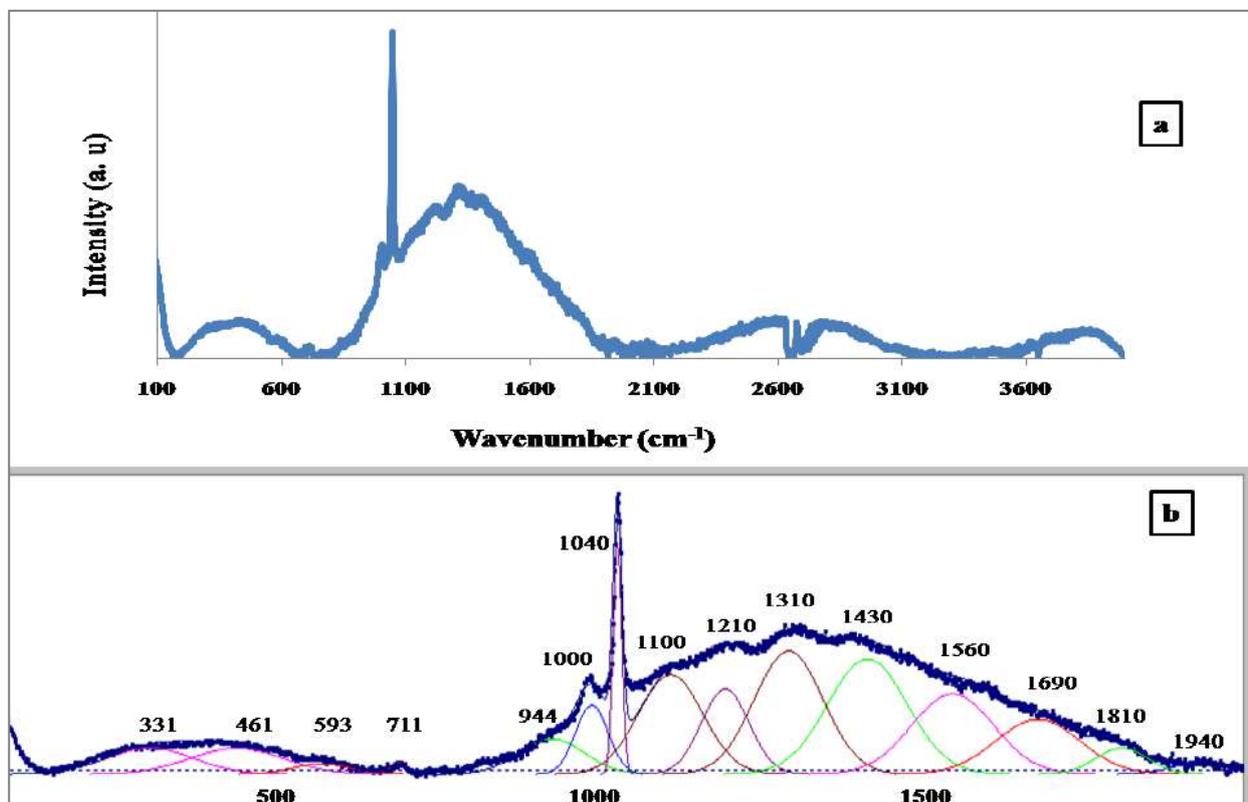


Figure III.17 : Spectre Raman du catalyseur FeCuP2 (a) et leur spectre déconvolué (b).

3.3 Caractérisation par UV-visible en réflexion diffuse (DRUV) :

Le spectre UV-Vis du FeCuP2 préparé est présenté dans la Figure III.18. Les bandes apparaissant autour de 300 nm et 380 nm sont attribuées au transfert de charge entre O^{2-} et Fe^{+2} dans la coordination octaédrique [11]. Le transfert de charge de la liaison P-O se produit à 420 nm [12]. Une forte bande située dans la gamme de 450-800 nm est caractéristique des composés Cu(II) et attribuée aux transitions d-d de Cu^{+2} [27].

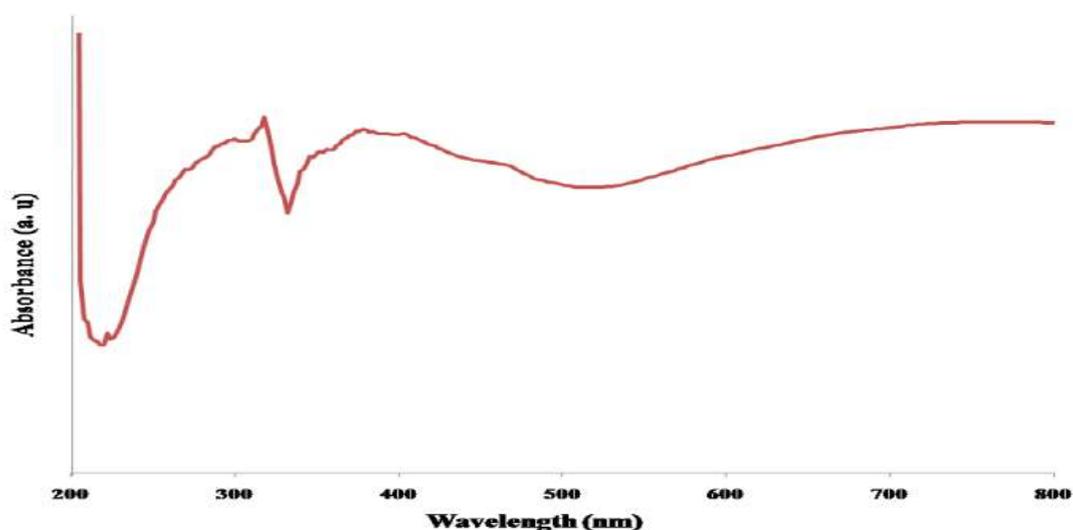


Figure III.18 : Spectres UV-Vis du catalyseur FeCuP2.

3.4 Caractérisation par Diffraction des Rayons X (DRX) :

La figure III.19 présente les modèles DRX des catalyseurs préparés. Les catalyseurs ont la même structure cristalline avec un déplacement des pics vers des degrés inférieurs dans le cas du FeCuP1. Ce déplacement est dû probablement à la quantité d'urée utilisée lors de la préparation qui entraîne de modifier la structure. Dans tous les diffractogrammes du catalyseur, la phase cristalline $FePO_4$ correspond à des pics à 2θ égale à 27° , 38° et 42° [1] sauf dans le cas de FeCuP2, le pic à 42° était très plus petit. De plus, les pics situés à 35° caractéristiques du $Cu_2P_2O_7$ [28] pur qui étaient absent dans le catalyseur FeCuP2. Le pic à 2θ égale à 23° est plus intense dans le cas du FeCuP1 et du FeCuP3 et plus faible dans le FeCuP2. Ce pic caractérise la présence de la phase $Fe(NH_3)_2PO_4$ [3]. Ce résultat montre que les catalyseurs FeCuP1 et FeCuP3 ont une structure mixte entre $FePO_4$ et $Cu_2P_2O_7$ et que le FeCuP2 a une structure ordonnée. En comparaison avec les bases de données XRD 01-07-1220, 01-074-6186, 01-074-1614, les catalyseurs FeCuP1 et FeCuP3 présentaient respectivement une structure similaire à l'hentschélite et une structure mixte de

$\text{Cu}_2\text{P}_2\text{O}_7$ et d'oxyde de fer. Pour le catalyseur FeCuP_2 , la structure est similaire à la structure de l'oxyde de phosphate de cuivre et de fer $\text{CuFe}(\text{PO}_4)\text{O}$ selon la base de données 01-07-7754. Les catalyseurs préparés contiennent le même élément que le catalyseur préparé par précipitation préparé par Jia et al.[29], mais la structure DRX est une structure différente donc la méthode de préparation influe sur la structure du catalyseur.

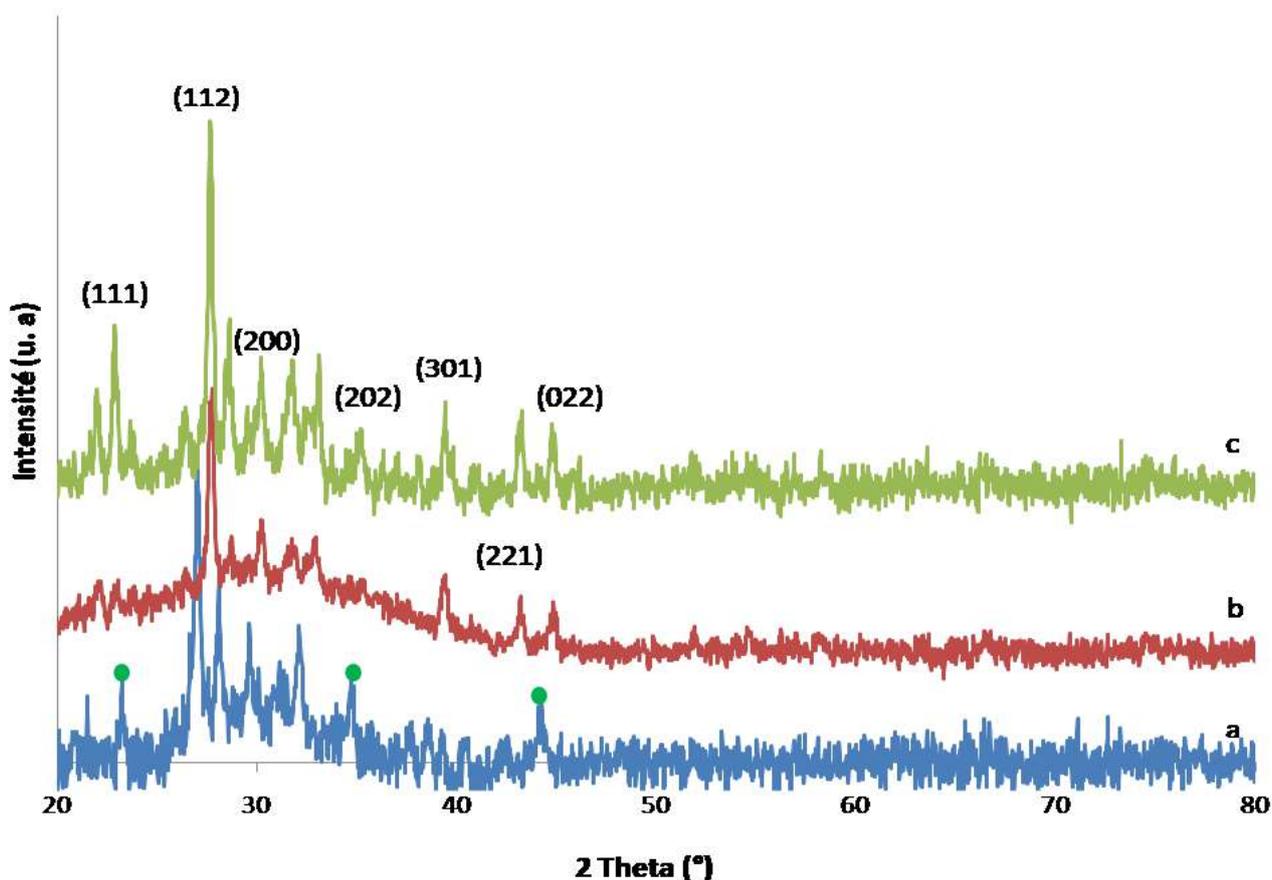


Figure III.19 : Diffractogrammes DRX des catalyseurs FeCuP_1 (a), FeCuP_2 (b), FeCuP_3 (c)

3.5 Isothermes d'adsorption-désorption de l'azote et distribution des pores de cristaux de FeCuP :

L'isotherme d'adsorption-désorption de N_2 du catalyseur FeCuP_2 est illustrée dans la Figure III.20. Une isotherme de type IV indique la présence de structures mésoporeuses. Deux boucles d'hystérésis distinctes existent à $P/P_0 = 0,01-0,7$ et l'autre à $P/P_0 = 0,8-1$. La première étape de condensation sur l'isotherme caractérisée les particules mésoporeuses. La deuxième étape de condensation sur l'isotherme indique la présence d'une quantité significative des pores secondaires, qui ont été formés probablement par le vide entre les particules.

Le FeCuP2 a une surface BET élevée de 99 m²/g. La distribution de la taille des pores calculée en utilisant l'équation de Barrett-Joyner-Halenda (BJH) à partir de la branche de désorption de l'isotherme, elle est égale à 15,73 Å avec un volume de pore de 0,14 cc/g. Ainsi pour les autres catalyseurs FeCuP1 et FeCuP3, leurs propriétés structurales sont résumées dans le tableau III.3. Les trois catalyseurs ont une surface spécifique élevée avec des volumes poreux et diamètres des pores différents ce qui suggère que leur structure est influencée par la composition de départ.

Tableau III.3 : Propriétés texturales des catalyseurs

catalyst	Surface spécifique (m ² /g)	Volume poreux (cm ³ /g)	Diamètre des pores (Å)
FeCuP1	82	0,09	15,48
FeCuP2	99	0,14	15,73
FeCuP3	90	0,04	19,20

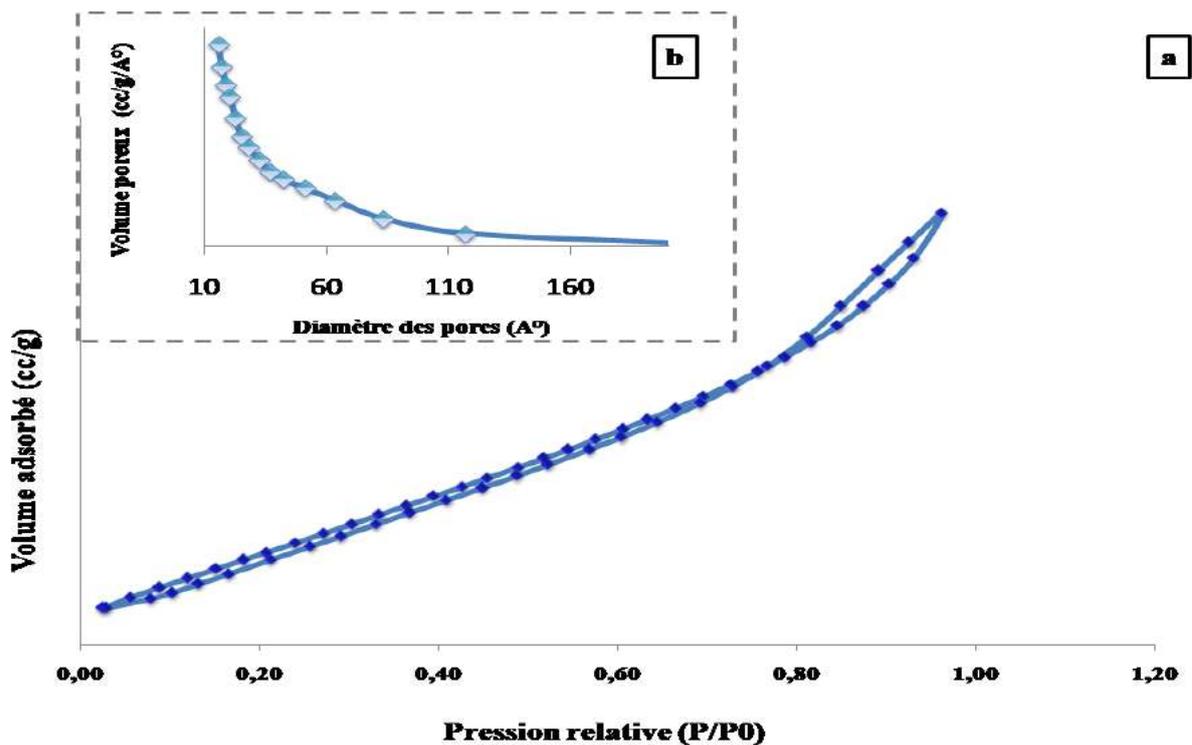


Figure III.20 : Isotherme d'adsorption-désorption de N₂ et distributions de la taille des pores du matériau FeCuP2 mesurées à 77K.

3.6 Analyse par Microscopie électronique à balayage (MEB) :

Les images MEB sont présentées dans la figure III.21, on remarque que la structure des trois catalyseurs est hétérogène, et il est bien clair que la quantité d'urée est responsable sur la formation des particules et la surface de chaque catalyseur.

3.7 Analyse par spectroscopie élémentaire (EDX) :

L'analyse EDX montre que les catalyseurs sont constitués des éléments fer (Fe), cuivre (Cu), phosphate (P) et Oxygène (O), (figure III.22).

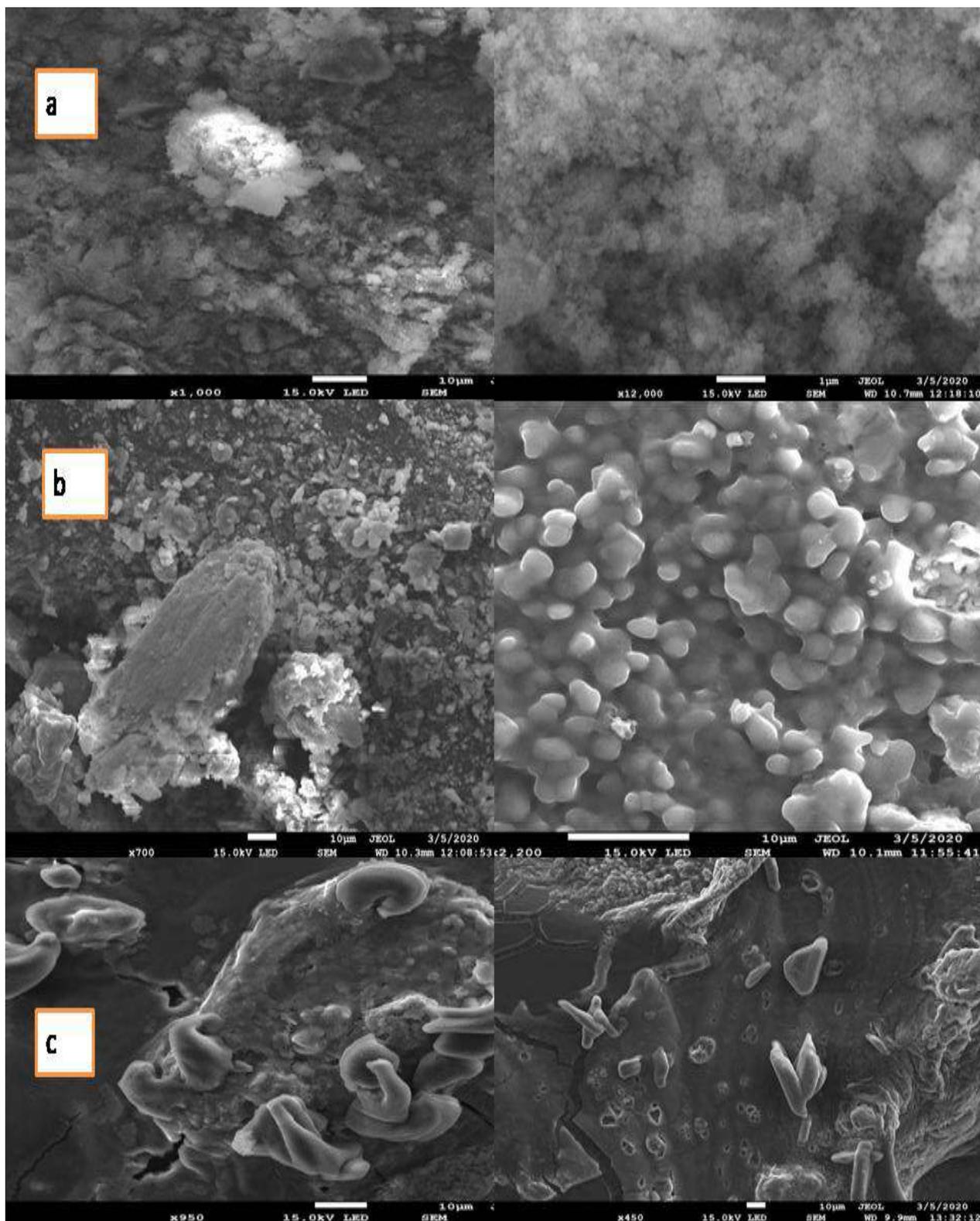


Figure III.21 : Analyse MEB de catalyseur FeCuP1 (a), FeCuP2 (b), FeCuP3 (c)

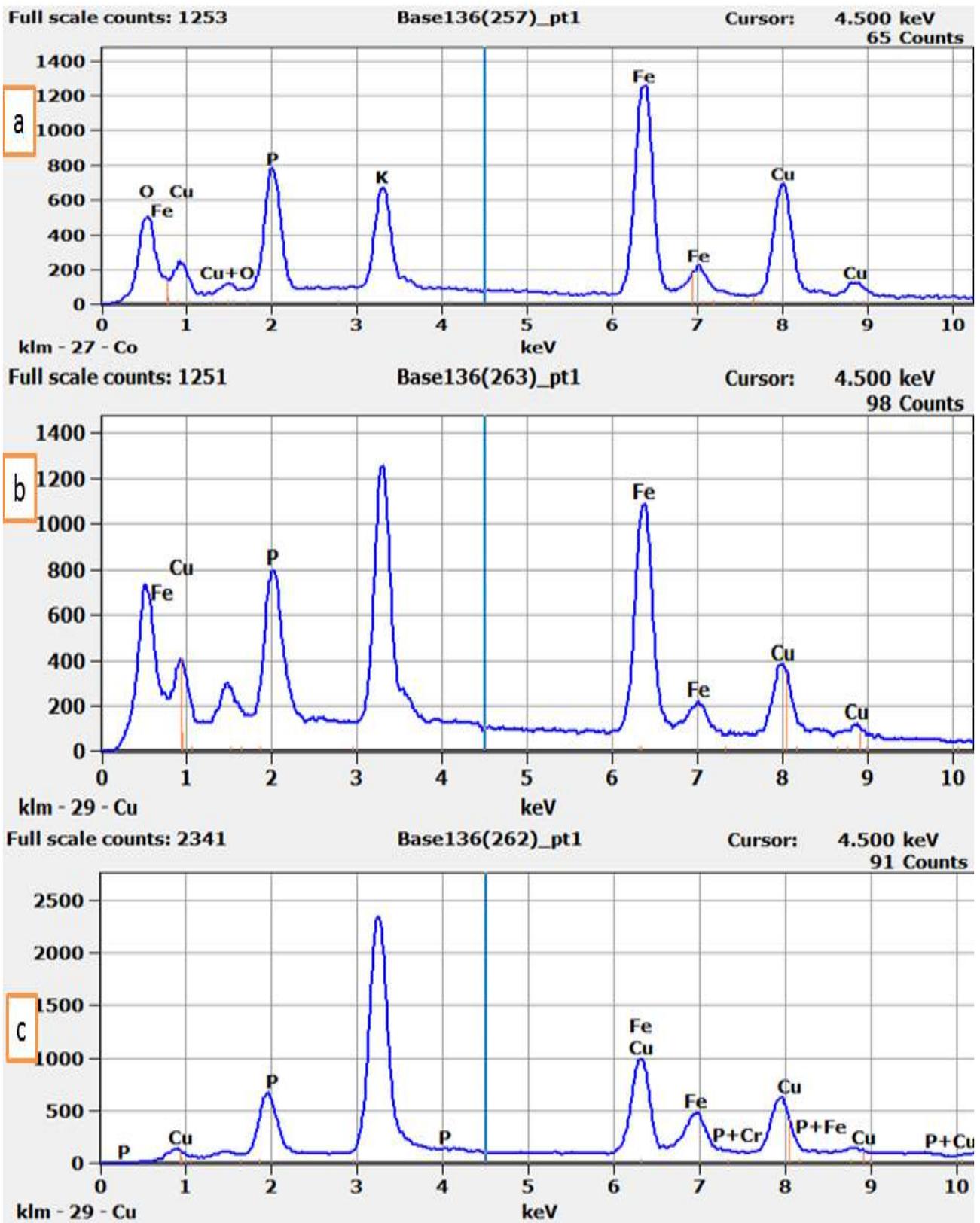


Figure III.22 : Analyse EDX de catalyseur FeCuP1 (a), FeCuP2 (b), FeCuP3 (c)

3.8 Caractérisation par microscopie électronique à transmission (MET) :

La figure III.23 montre les images MET des catalyseurs FeCuP1 (a), FeCuP2 (b), FeCuP3 (c). Pour le catalyseur FeCuP1, on remarque la formation d'une structure d'agglomération des particules et la forme sphérique des NPS n'est pas bien définie. L'augmentant de la quantité d'urée pour les catalyseurs FeCuP2 et FeCuP3, révèle la formation des particules sphérique et bien ordonnée.

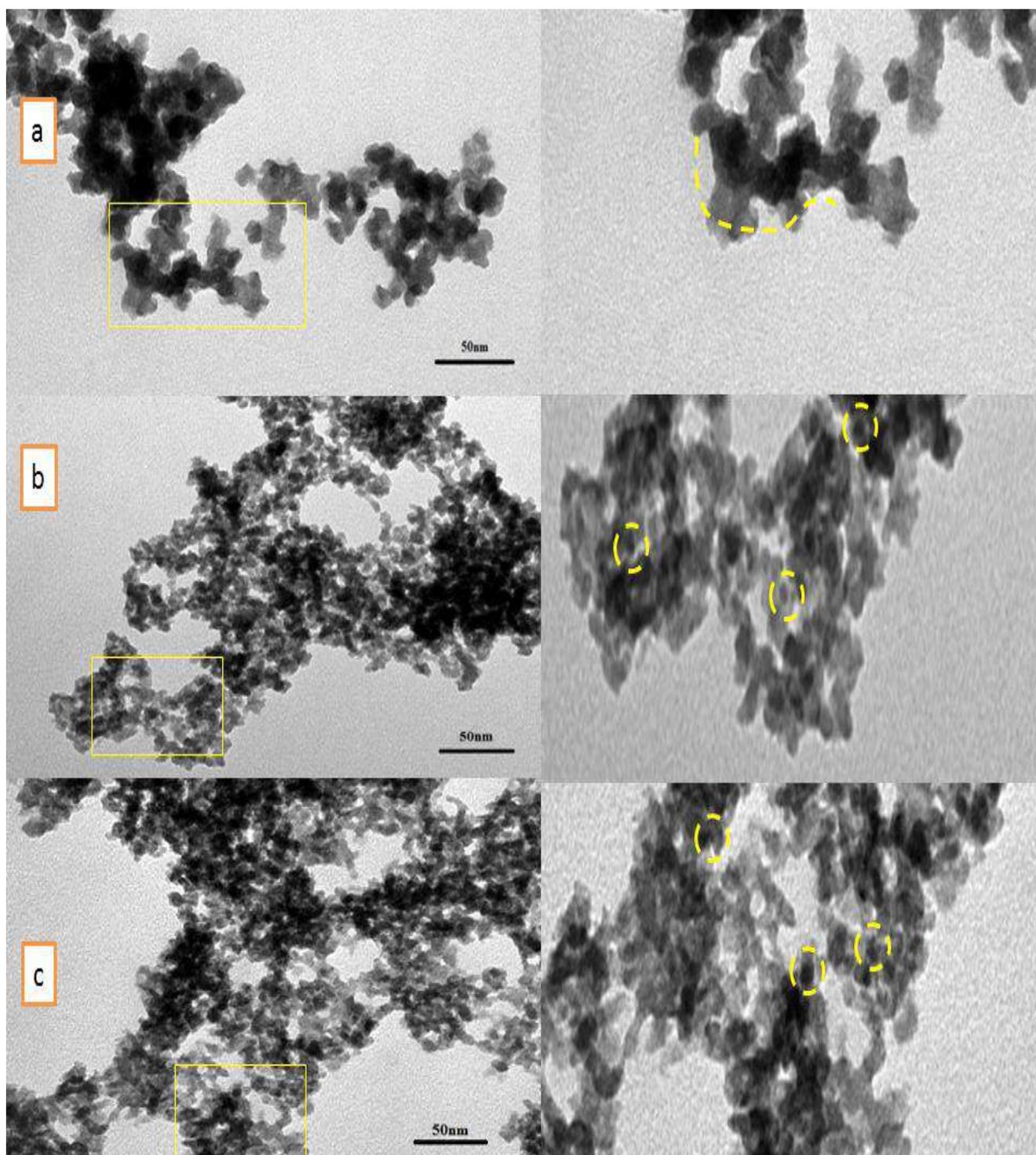


Figure III.23 : Les images MET des catalyseur FeCuP1 (a), FeCuP2 (b) et FeCuP3 (c)

La distribution de la taille des particules de catalyseur FeCuP2 révèle que les nanoparticules bien formé ont une taille ne dépasse pas 10 nm. De plus, différents pores ont été formés entre les particules et d'autres, ou entre un groupe de particules (Figure III.24).

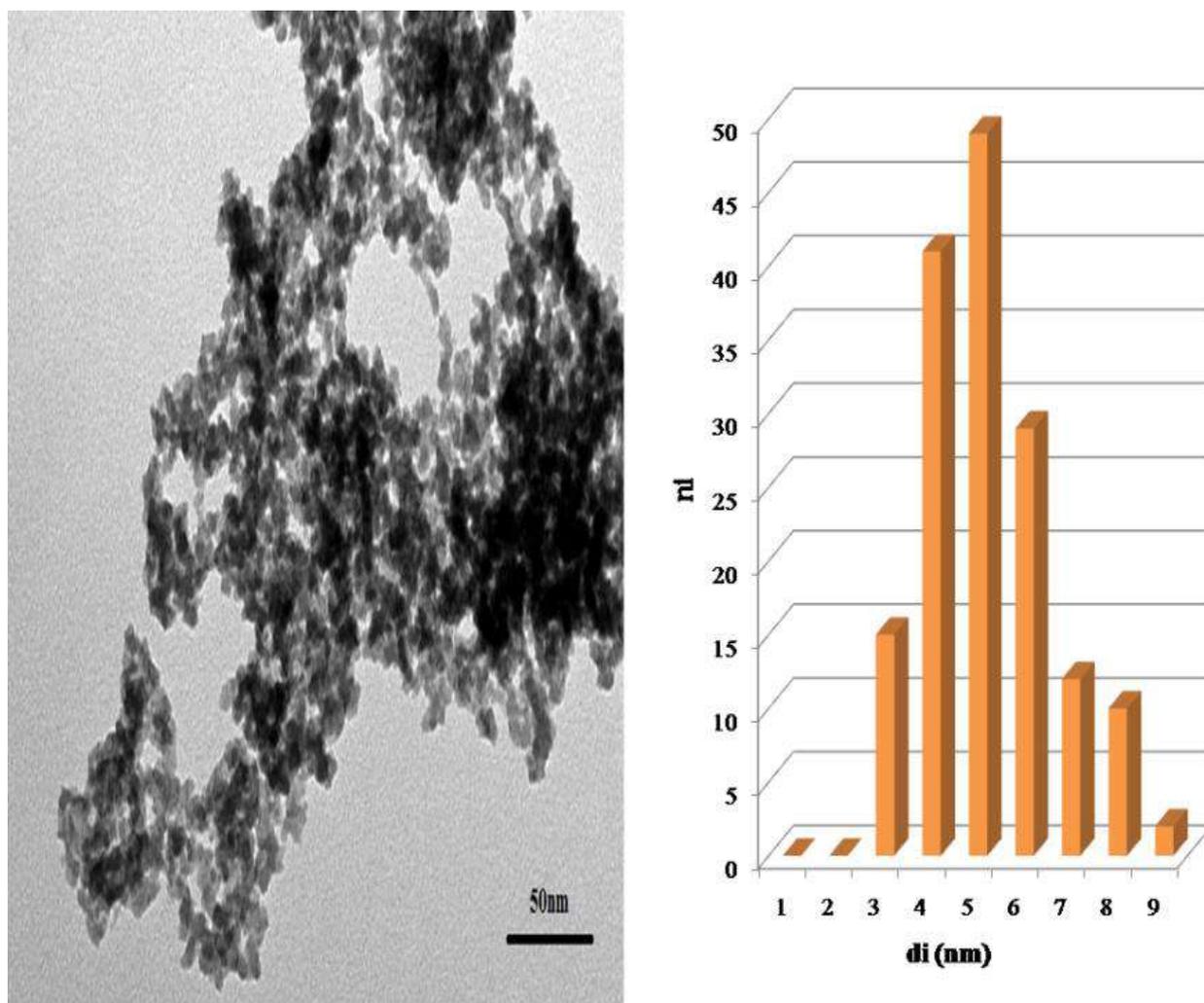


Figure III.24 : Image MET et distributions de la taille des particules du catalyseur FeCuP2

4 Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons présenté les caractérisations des catalyseurs FePO_4 et FeCuP_x ($x=1, 2, 3$) par la méthode hydrothermal, nous avons conclu que :

- La Méthode hydrothermale est une méthode simple et facile pour l'obtention des structures cristallines bien ordonnée.
- Le catalyseur FePO_4 a une structure cristalline et mésoporeuse.
- Le catalyseur FePO_4 a une surface spécifique élevé.
- L'introduction de cuivre en one pot dans la structure de FePO_4 donne une structure bimétallique différente.
- Les catalyseurs FeCuP ont une structure différente, cella due à la quantité d'urée utilisée pendant la préparation.
- La méthode de préparation facile et ne nécessite pas des températures de préparation élevées ou des traitements thermiques (oxydant ou réducteur) après préparation.
- L'augmentation de l'urée favorise la formation des nanoparticules sphérique cella est confirmé par analyse MET des catalyseurs FeCuP_1 , FeCuP_2 , FeCuP_3 .
- Le catalyseur FeCuP_2 a une structure nanométrique et une surface spécifique élevé.
- Comparant avec la littérature les catalyseurs FeCuP_x sont nouveau et ont une structure unique.

Références

1. Lai, Y., et al., *Raman and FTIR spectra of iron phosphate glasses containing cerium*. Journal of Molecular Structure, 2011. **992**(1-3): p. 84-88.
2. MUSTAFA, S., A.N. KHAN, and N. REHANA, *Cation-exchange properties of iron (III) phosphate*. ChemInform, 1994. **25**(6): p. no-no.
3. Trobajo, C., et al., *Hydrothermal synthesis of iron (III) phosphates in the presence of urea*. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, 2000(5): p. 787-790.
4. Yu, D., et al., *Structural and catalytic investigation of mesoporous iron phosphate*. The Journal of Physical Chemistry C, 2007. **111**(39): p. 14394-14399.
5. Zhang, L. and R.K. Brow, *A Raman study of iron-phosphate crystalline compounds and glasses*. Journal of the American Ceramic Society, 2011. **94**(9): p. 3123-3130.
6. Frost, R.L., et al., *Raman spectroscopic study of azurite and malachite at 298 and 77 K*. Journal of Raman Spectroscopy, 2002. **33**(4): p. 252-259.
7. Mazzetti, L. and P. Thistlethwaite, *Raman spectra and thermal transformations of ferrihydrite and schwertmannite*. Journal of Raman Spectroscopy, 2002. **33**(2): p. 104-111.
8. Stoch, P., et al., *Structure of phosphate and iron-phosphate glasses by DFT calculations and FTIR/Raman spectroscopy*. Journal of Non-Crystalline Solids, 2016. **450**: p. 48-60.
9. Keuleers, R., et al., *Vibrational analysis of urea*. The Journal of Physical Chemistry A, 1999. **103**(24): p. 4621-4630.
10. Guo, S., G. Zhang, and C.Y. Jimmy, *Enhanced photo-Fenton degradation of rhodamine B using graphene oxide-amorphous FePO₄ as effective and stable heterogeneous catalyst*. Journal of Colloid and Interface Science, 2015. **448**: p. 460-466.
11. Yuan, Q., Q. Zhang, and Y. Wang, *Direct conversion of methane to methyl acetate with nitrous oxide and carbon monoxide over heterogeneous catalysts containing both rhodium and iron phosphate*. Journal of Catalysis, 2005. **233**(1): p. 221-233.
12. Polnišar, R., et al., *Structure and reactivity of copper iron pyrophosphate catalysts for selective oxidation of methane to formaldehyde and methanol*. Applied Catalysis A: General, 2011. **400**(1-2): p. 122-130.
13. Xia, H., et al., *High yield synthesis of 5-hydroxymethylfurfural from cellulose using FePO₄ as the catalyst*. Fuel Processing Technology, 2016. **152**: p. 140-146.
14. Zhou, D., et al., *Comparison of the effects of FePO₄ and FePO₄·2H₂O as precursors on the electrochemical performances of LiFePO₄/C*. Ceramics International, 2017. **43**(16): p. 13254-13263.

15. Zhang, S., et al., *Li ion diffusivity and electrochemical properties of FePO₄ nanoparticles acted directly as cathode materials in lithium ion rechargeable batteries*. *Electrochimica acta*, 2013. **88**: p. 287-293.
16. Leofanti, G., et al., *Surface area and pore texture of catalysts*. *Catalysis today*, 1998. **41**(1-3): p. 207-219.
17. Campelo, J.M., et al., *Effect of preparation method on the surface acidity and catalytic performance of iron orthophosphates in cyclohexene conversion*. *Journal of Materials Chemistry*, 1995. **5**(11): p. 2019-2026.
18. Guo, X., et al., *Synthesis of a novel mesoporous iron phosphate*. *Chemical Communications*, 2001(8): p. 709-710.
19. Abd El-Lateef, H.M., A.H. Touny, and M.M. Saleh, *Synthesis of crystalline and amorphous iron phosphate nanoparticles by simple low-temperature method*. *Materials Research Express*, 2018. **6**(3): p. 035030.
20. Abd El-Lateef, H.M., et al., *Enhanced adsorption and removal of urea from aqueous solutions using eco-friendly iron phosphate nanoparticles*. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2019. **7**(1): p. 102939.
21. Bagtache, R., et al., *Characterization of a copper phosphate triazole metal organic framework material (Cu₃PO₄ (C₂N₃H₂)₂OH) and oxygen evolution studies*. *Materials Science in Semiconductor Processing*, 2014. **23**: p. 144-150.
22. Lai, Y., et al., *Infrared spectra of iron phosphate glasses with gadolinium oxide*. *Journal of molecular structure*, 2011. **1004**(1-3): p. 188-192.
23. Kullyakool, S., et al., *Determination of kinetic triplet of the synthesized Ni₃(PO₄)₂·8H₂O by non-isothermal and isothermal kinetic methods*. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2014. **115**: p. 1497-1507.
24. Kefi, R., et al., *Hydrothermal synthesis and characterization of a new organic templated metallophosphate [Zn (H₂PO₄)₂ (HPO₄)] [C₇H₁₇N₂]*. *Polyhedron*, 2007. **26**(8): p. 1603-1611.
25. Tounsi, H., et al., *Copper loaded hydroxyapatite catalyst for selective catalytic reduction of nitric oxide with ammonia*. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2011. **107**(1-2): p. 158-163.
26. Koo, J., B.-S. Bae, and H.-K. Na, *Raman spectroscopy of copper phosphate glasses*. *Journal of non-crystalline solids*, 1997. **212**(2-3): p. 173-179.

27. Hua, Z., et al., *Designing a novel photothermal material of hierarchical microstructured copper phosphate for solar evaporation enhancement*. The Journal of Physical Chemistry C, 2017. **121**(1): p. 60-69.
28. Soták, T., et al., *Aqueous-phase oxidation of furfural to maleic acid catalyzed by copper phosphate catalysts*. Catalysis Letters, 2017. **147**: p. 2714-2723.
29. Jia, W., et al., *Boosting the lattice oxygen activity of Fe-catalyst for producing 2, 5-diformylfuran from 5-hydroxymethylfurfural*. Fuel, 2022. **308**: p. 122069.

Chapitre IV : Les propargylamines et les pyrroles

1 Introduction :

Ce chapitre présente les résultats obtenus dans la synthèse de propargylamines et des pyrroles en présence des catalyseurs préparés FePO_4 et FeCuP_2 .

Les propargylamines ont été synthétisées par le couplage A3 entre phénylacétylène et une amine et aldéhyde, et par le couplage AHA entre l'amine ; CH_2I_2 et le phénylacétylène en présence des catalyseurs hétérogène. Par contre dans la synthèse de pyrroles nous avons utilisé le catalyseur FeCuP_2 dans différents types de réactions. Par ailleurs, les conditions opératoires ont été optimisées et aussi différents structures en propargylamines et pyrroles ont été préparées.

2 Synthèse de propargylamines en présence de catalyseur FePO_4 :

2.1 Synthèse des propargylamines par le couplage A3 :

2.1.1 Optimisation des conditions de couplage A3 :

Pour optimiser les conditions opératoires de la synthèse de propargylamines par couplage A3, nous avons choisi le diéthylamine, formaldéhyde et phénylacétylène comme des substrats en présence de catalyseur FePO_4 (Schéma IV.52). Pour cela, nous avons utilisé différents solvants polaire et apolaire à différents températures. Les résultats obtenus sont résumés dans le (tableau IV.4).

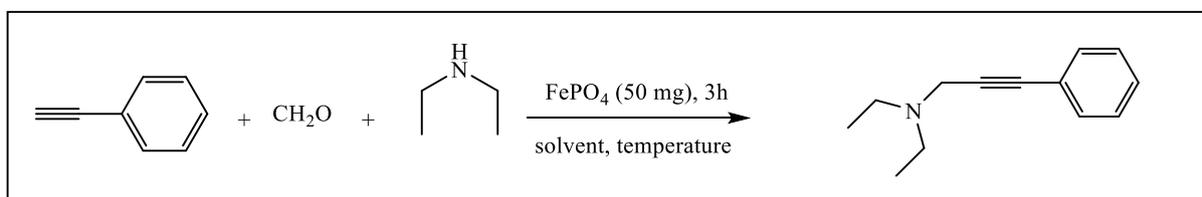


Schéma IV.52 : Le couplage A3 en présence du catalyseur FePO_4

La réaction de couplage A3 en présence du catalyseur FePO_4 a été effectuée dans H_2O . À $40\text{ }^\circ\text{C}$, aucun produit n'a été obtenu, et si on augmente la température à 80 ° , un faible rendement a été obtenu (Tableau IV.4, entrées 1 et 2). L'utilisation de solvants polaires, tels que CH_2Cl_2 et CH_3CN a permis d'augmenter les rendements en propargylamine à 40 et 50 % à $60\text{ }^\circ\text{C}$ et à une température ambiante (entrées 7 et 10). À des températures élevées, un bon rendement a été obtenu avec les solvants polaires et le meilleur rendement a été obtenu avec CH_3CN . Les solvants non polaires tels que l'hexane et le toluène donnent des rendements moyens de 33% à 55%. Le même résultat a été obtenu sans solvant (entrée 9). Ce résultat montre que le solvant choisi et la température influe sur l'activité de catalyseur et celle-ci due à la solubilité de l'alcyne terminal.

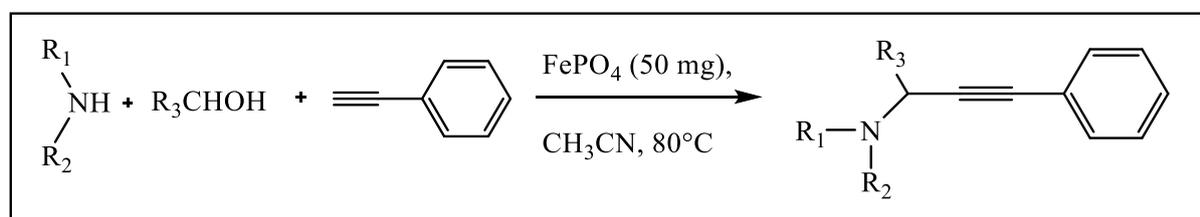
Tableau IV.4 : Optimisation des conditions de la réaction de couplage A3 en présence du FePO₄

Entry	solvent	Temperature	Ren dement
1	H ₂ O	40	/
2	H ₂ O	80	20
3	Hexane	80	40
4	Toluene	40	35
5	Toluene	80	55
6	CH ₃ CN	40	67
7	CH ₃ CN	t.a	50
8	CH ₃ CN	80	98
9	Sans solvant	80	52
10	CH ₂ Cl ₂	60	40

Conditions opératoires : phénylacétylène (2,2 mmol), formaldéhyde (2 mmol), diéthylamine (2,2 mmol), solvant (3 mL), FePO₄ (50 mg), 3 h.

2.1.2 Synthèse de différentes structures de propargylamines par couplage A3 :

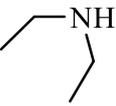
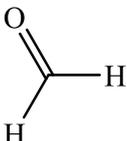
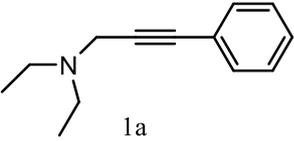
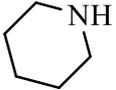
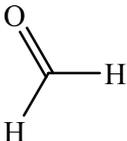
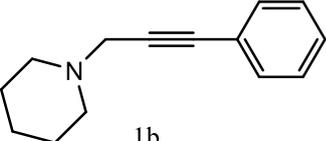
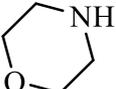
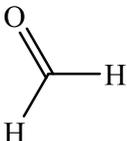
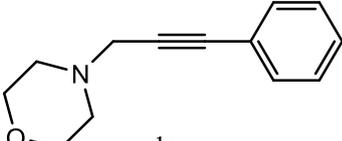
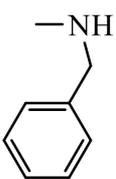
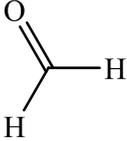
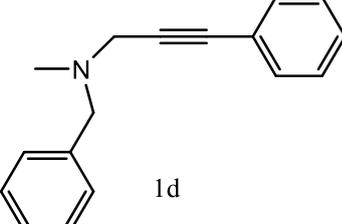
Pour la synthèse de différentes structures de propargylamines par couplage A3 en présence du catalyseur FePO₄, on a adopté le CH₃CN comme solvant à une température de 80 °C. Différents structures de propargylamines ont été synthétisées en utilisant le phénylacétylène comme alcyne, et d'autres aldéhydes et amines (Schéma IV.53).

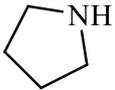
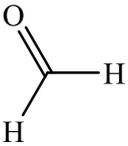
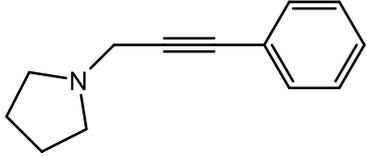
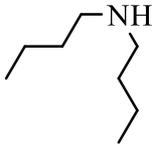
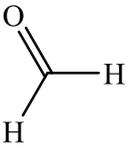
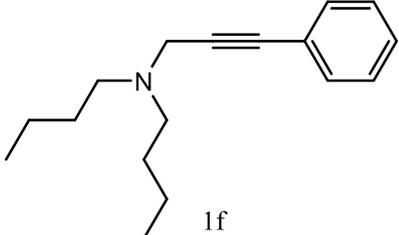
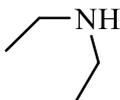
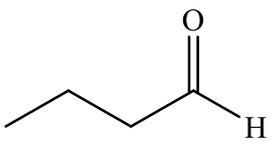
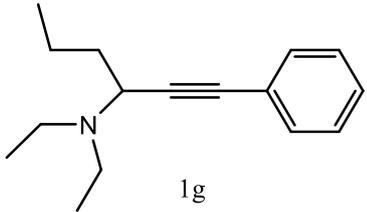
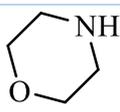
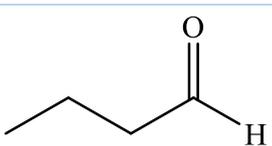
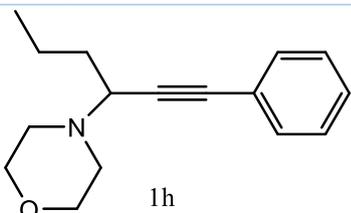
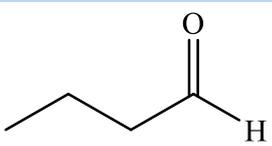
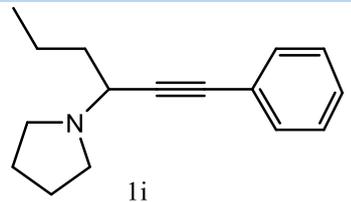
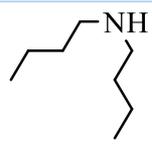
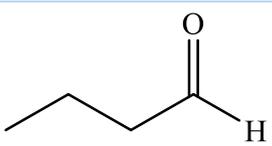
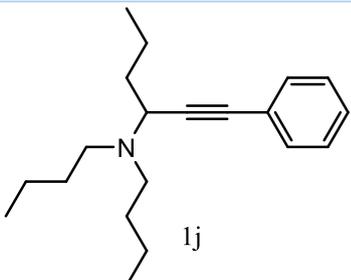
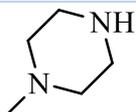
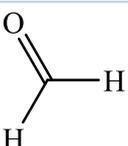
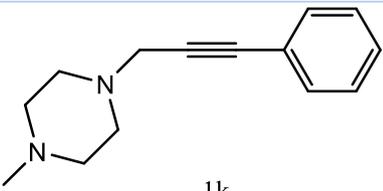
**Schéma IV.53 :** Synthèse de différentes structures de propargylamines par couplage A3 en présence du catalyseur FePO₄

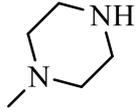
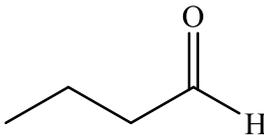
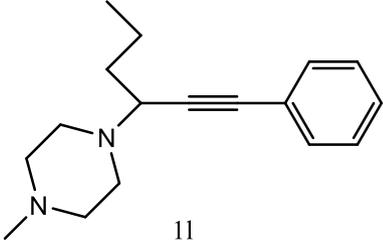
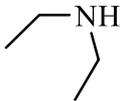
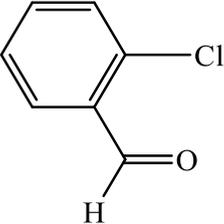
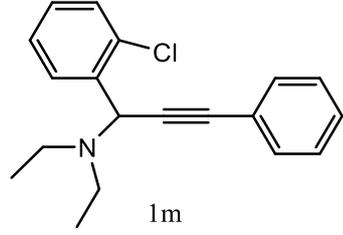
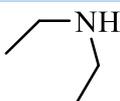
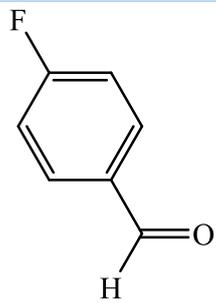
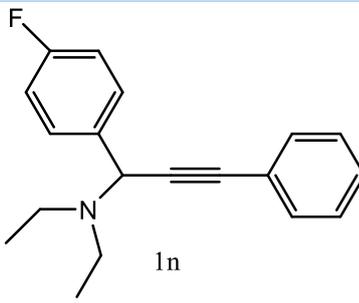
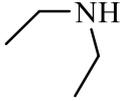
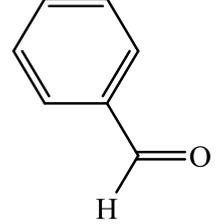
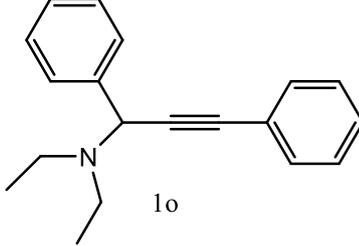
Nous avons utilisé les aldéhydes aliphatiques comme le para formaldéhyde et le butylaldéhyde dans le couplage A3 en présence du catalyseur FePO₄, des bons rendements ont

été obtenus (Tableau 5, produits 1f et 1j). Aussi, les aldéhydes aromatiques ont été utilisés, ceux qui ont des groupes donneurs d'électrons ont également réagi avec d'excellents rendements (tableau 2, produit 1o). Cependant, les aldéhydes avec des groupements donneurs d'électrons présentent néanmoins une activité plus faible (tableau 2, produits 1m et 1n). En outre, des amines secondaires telles que la dibutylamine et la morpholine ont été utilisées avec le butyraldéhyde et le phénylacétylène. Cependant, des rendements élevés de 89% et 88% du produit ont été obtenus (Tableau 2, produit 1j et 1h). Comparant avec la littérature, seules les nanoparticules de fer supportées ou modifiées ont présenté des bons rendements, telles que les nanoparticules de Fe_3O_4 -GO [1] et $\text{Fe}(0)$ -rGO [2], où le temps de réaction était de 16 et 6 heures. Plusieurs sources d'activation ont été utilisées dans la littérature pour réduire le temps de réaction de couplage A3, comme l'irradiation ultrasonique [3] ou la synthèse par micro-ondes [4]. Nos résultats montrent que sans activation, les nanoparticules non supportées de FePO_4 présentaient une activité élevée dans la synthèse de la propargylamine via le couplage A3 avec un temps de réaction court égale à 3 heures.

Tableau IV.5 : Différentes structures de propargylamines synthétisés par couplage A3 en présence de catalyseur FePO_4

Amine	Aldéhyde	propargylamine	Rendement (%)
		 1a	98
		 1b	90
		 1c	98
		 1d	70

		 1e	80
		 1f	75
		 1g	92
		 1h	88
		 1i	80
		 1j	89
		 1k	80

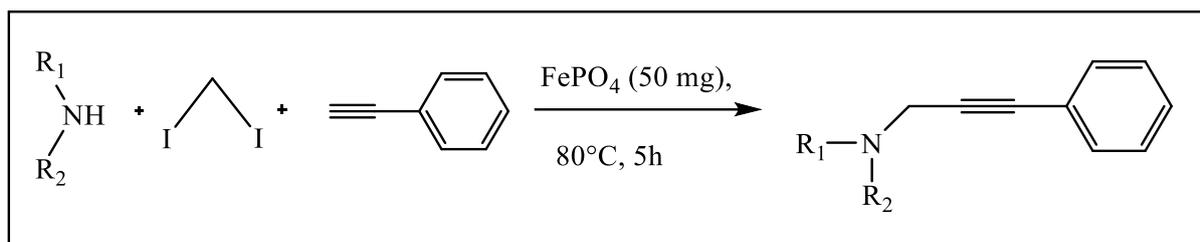
		 1l	85
		 1m	70
		 1n	50
		 1o	90

Conditions opératoires : phénylacétylène (2,2 mmol), formaldéhyde (2 mmol), diéthylamine (2,2 mmol), CH₃CN (3 mL), FePO₄ (50 mg), 3 h, 80 °C

2.2 Synthèse des propargylamines par le Couplage AHA :

Pour optimiser les conditions opératoires de la synthèse des propargylamines par couplage AHA d'un alcyne terminale, haloalcane et une amine, nous avons le diiodométhane e comme source de méthylène actif (Schéma IV.54).

Différents structure de propargylamine ont été préparé par le couplage AHA de phénylacétylène, diiodométhane et des amines secondaires en présence de catalyseur FePO₄ (Tableau IV.6). Le catalyseur est très actif dans le couplage AHA où des rendements élevé en propargylamines ont été obtenus (80-100%)

Schéma IV.54 : Couplage AHA en présence de catalyseur FePO₄Tableau IV.6 : Différentes structures de propargylamines synthétisés par couplage AHA en présence de catalyseur FePO₄

Amine	Propargylamine	Rendement (%)
		100
		90
		98
		80
		80
		90

Conditions opératoires : phenylacetylene (2,2 mmol), diodomethane (2 mmol), amine (2,2 mmol), FePO₄ (50 mg), 5h.

2.3 Stabilité du catalyseur FePO₄ en couplage A3 et AHA :

En catalyse hétérogène, la réutilisation du catalyseur est un facteur important pour confirmer que le catalyseur est stable ou non. Le catalyseur FePO₄ a été récupéré par simple filtration et lavé avec CH₂Cl₂ et H₂O pour éliminer les produits organiques et inorganiques respectivement. Le catalyseur a été réutilisé 7 fois sans perte d'activité dans le couplage A3 et AHA en utilisant du phénylacétylène, du formaldéhyde ou du diodométhane et dibutylamine (Figure IV.25).

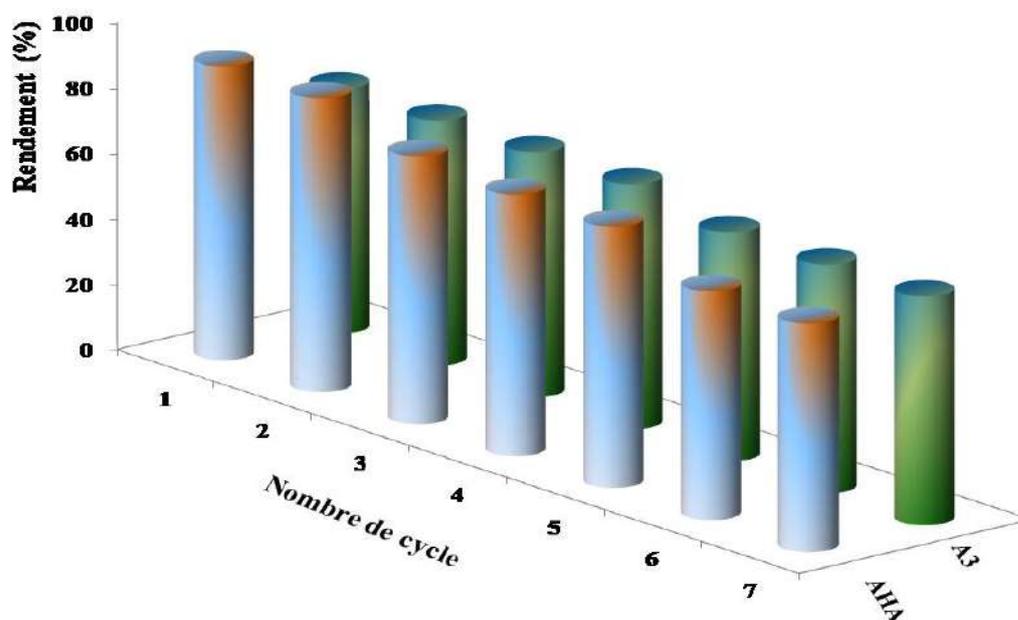


Figure IV.25 : Recyclage de catalyseur FePO₄ dans la réaction de couplage A3 et AHA .

2.4 Mécanisme réactionnelle :

Selon nos études antérieures [5] et d'autres études [6], le mécanisme catalytique pour le couplage AHA et A3 est proposé dans le schéma 55 . Dans ces étude, avec ces méthodes, la même étape a été réalisée dans un premier temps, où la bande C-H du phénylacétylène a été activée par le FePO₄ avec la génération de l'acétylique FePO₄/ acétylique nommé intermédiaire (1).

Dans le couplage AHA, la deuxième étape est la réaction entre CH₂I₂ et l'amine pour donner le Iodo-N, N-R₁R₂-méthylammonium ; ce composé produit de la Iodo-N,NR₁R₂-méthanamine (2) par élimination de HI, qui réagit avec l'acétylique intermédiaire (1) à la surface du catalyseur pour donner le propargylamine correspondant.

Dans le couplage le couplage A3, la deuxième étape est la réaction de l'amine et de l'aldéhyde pour donner l'intermédiaire (4) qui va réagir ensuite avec l'intermédiaire (1) pour donner la structure correspondante.

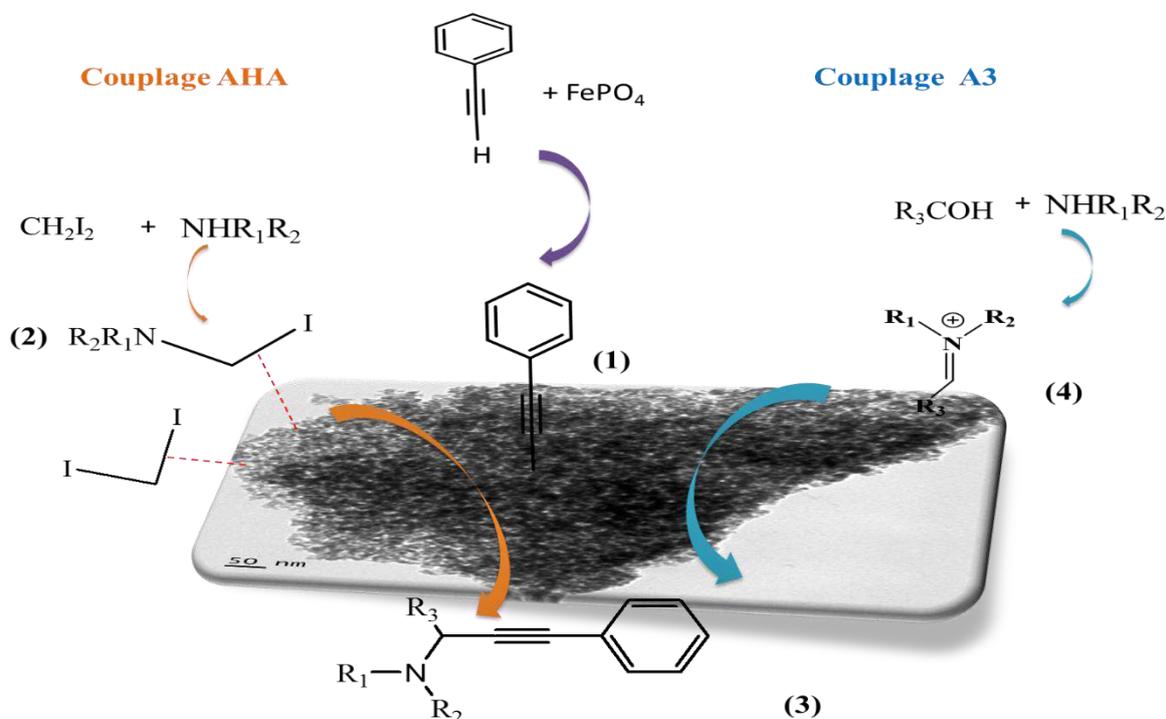


Schéma IV.55 : Mécanisme de la réaction de couplage de AHA et A3 en présence de catalyseur FePO_4 .

3 Synthèse des propargylamines par le Couplage A3 en présence de FeCuP :

3.1 Optimisation des conditions de couplage A3 :

Nous avons optimisé les conditions opératoires de la réaction de couplage A3 de phénylacétylène, formaldéhyde et la morpholine en présence de catalyseur FeCuP (Schéma IV.56).

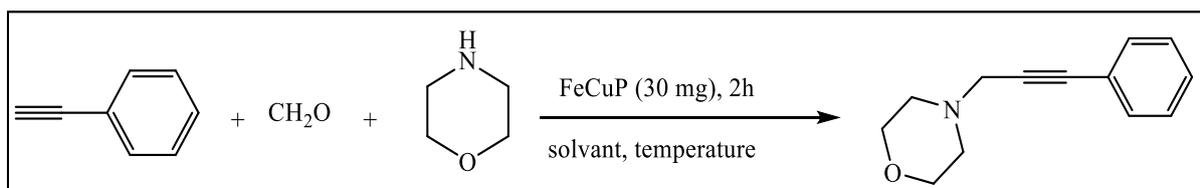


Schéma IV.56 : optimisation de couplage A3 par le FeCuP

- **Choix de catalyseur :**

Au début nous avons utilisé les trois catalyseurs FeCuP1, FeCuP2, FeCuP3 dans la synthèse de propargylamine par couplage A3 avec un chauffage de 40°C en présence de l'acetonitrile. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau IV.7.

Tableau IV.7 : Optimisation des conditions de la réaction de couplage A3 par le FeCuP

Catalyseur	Rendement %
FeCuP1	48
FeCuP2	98
FeCuP3	36

Condition opératoire : solvant : CH₃CN ; température : 40°C ; catalyseur : FeCuP ; temps : 24h

En remarque que le catalyseur FeCuP2 présente le meilleur rendement comparé avec les deux catalyseurs, pour cela le catalyseur FeCuP2 est choisi pour optimiser les conditions de réactions A3 et synthèse de différentes structures de propargylamine

- **Choix de solvant :**

Différents solvants ont été utilisés. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau IV.8. Comme les résultats obtenus dans le cas du catalyseur FePO₄, le catalyseur présente la même activité en présence de CH₃CN comme solvant à 80 °C mais avec un temps réduit à 2h.

Tableau IV.8 : Optimisation des conditions de la réaction de couplage A3 par le FeCuP

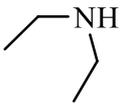
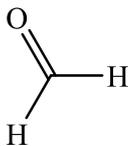
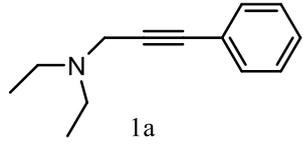
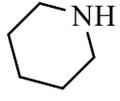
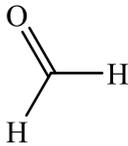
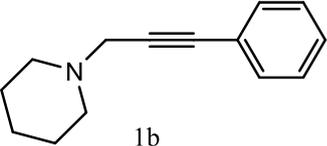
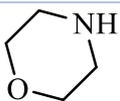
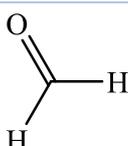
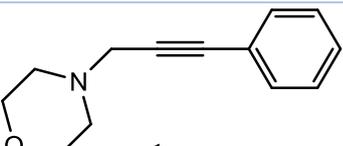
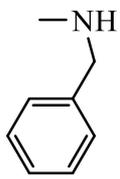
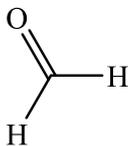
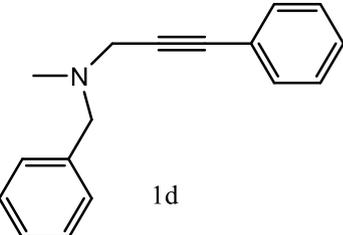
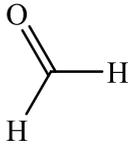
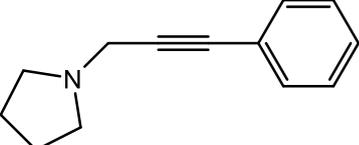
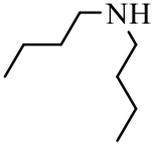
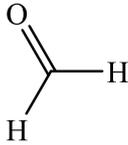
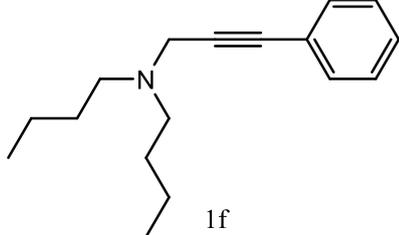
Entrée	solvant	Température	Rendement (%)
1	H ₂ O	40	/
2	H ₂ O	80	20
3	Hexane	80	40
4	Toluène	40	35
5	Toluène	80	55
6	CH ₃ CN	40	67
7	CH ₃ CN	T.amb	50
8	CH ₃ CN	80	98
9	Sans solvant	80	52
10	CH ₂ Cl ₂	60	40

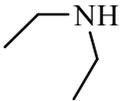
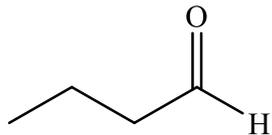
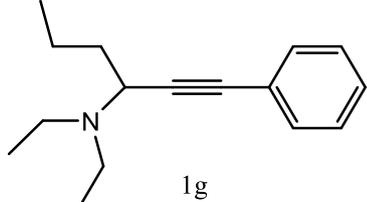
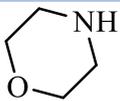
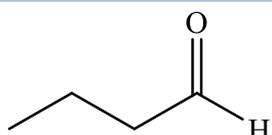
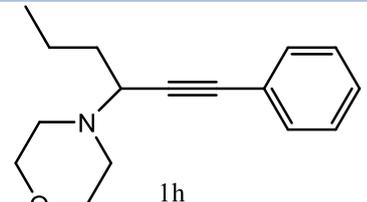
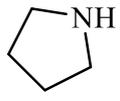
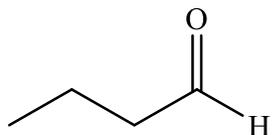
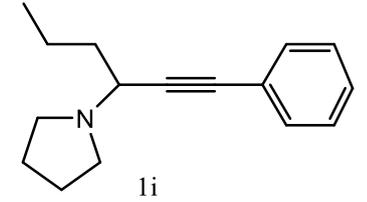
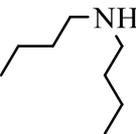
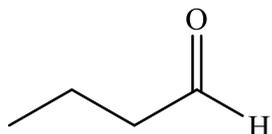
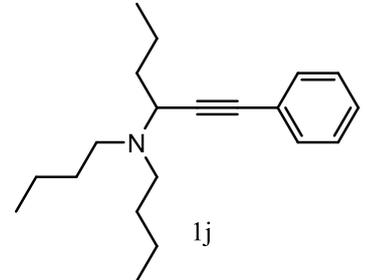
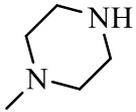
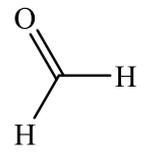
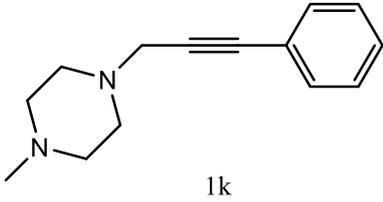
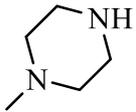
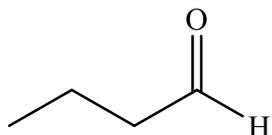
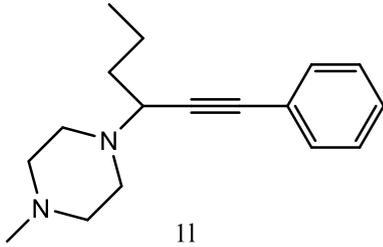
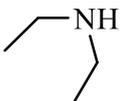
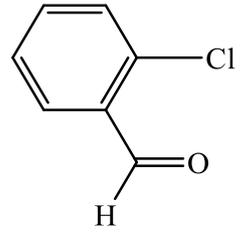
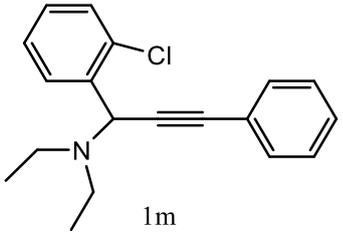
Conditions opératoires : phénylacétylène (2,2 mmol), formaldéhyde (2 mmol), morpholine (2,2 mmol), solvant, FeCuP2 (30 mg), 2 h.

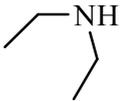
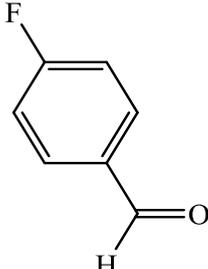
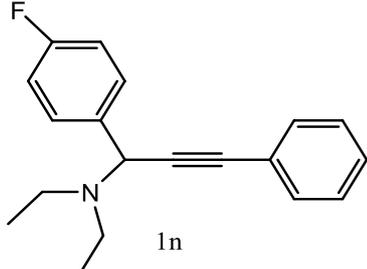
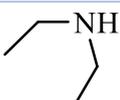
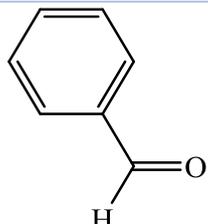
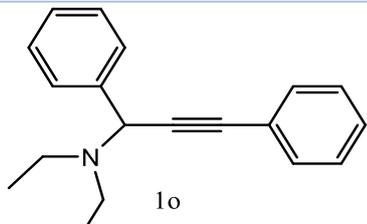
3.2 Synthèse de différente structure de propargylamines par couplage A3 :

Dans un temps réduit de 2h, nous avons préparés différents structures de propargylamine via couplage A3 en présence de catalyseur FeCuP2, adoptant les conditions opératoires optimale. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV.9.

Tableau IV.9 Différentes structures de propargylamines synthétisés par couplage A3 en présence de catalyseur FeCuP2

Amine	Aldéhyde	propargylamine	Rendement (%)
			100
			90
			98
			70
			80
			75

		 1g	92
		 1h	88
		 1i	80
		 1j	89
		 1k	80
		 1l	85
		 1m	70

		 1n	50
		 1o	90

Conditions de la réaction : phenylacetylene (2,2 mmol), aldéhyde (2mmol), Amine (2,2mmol), CH₃CN (3 mL), FeCuP2 (30 mg), 2h

3.3 Réutilisabilité de catalyseur FeCuP2 :

Pour l'étude de stabilité de catalyseur FeCuP2, il a été récupéré par simple filtration et lavé avec CH₂Cl₂ et H₂O pour éliminer les produits organiques et inorganiques respectivement. Le catalyseur a été réutilisé 8 fois sans perte d'activité dans le couplage A3 du phénylacétylène, du formaldéhyde et morpholine (Figure IV.26).

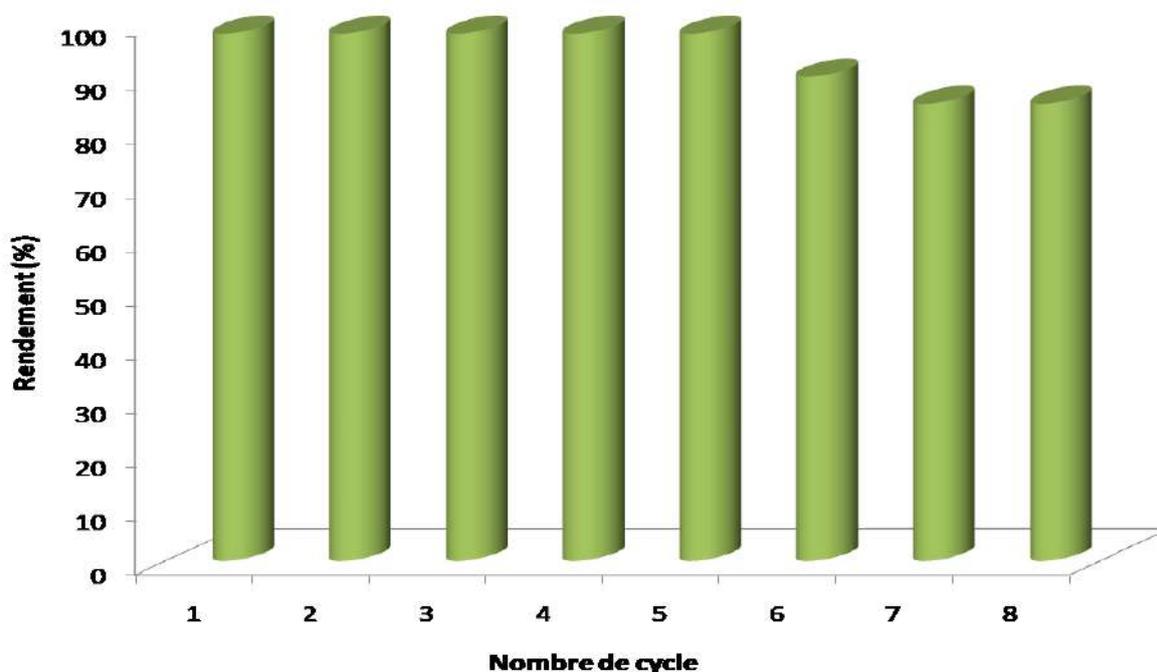


Figure IV.26 : Recyclage de catalyseur FeCuP2 dans la réaction de couplage A3.

3.4 Mécanisme réactionnelle :

En présence de catalyseur FeCuPO_4 , le mécanisme proposé est le même mécanisme proposé par le catalyseur FePO_4 (Schéma IV.57).

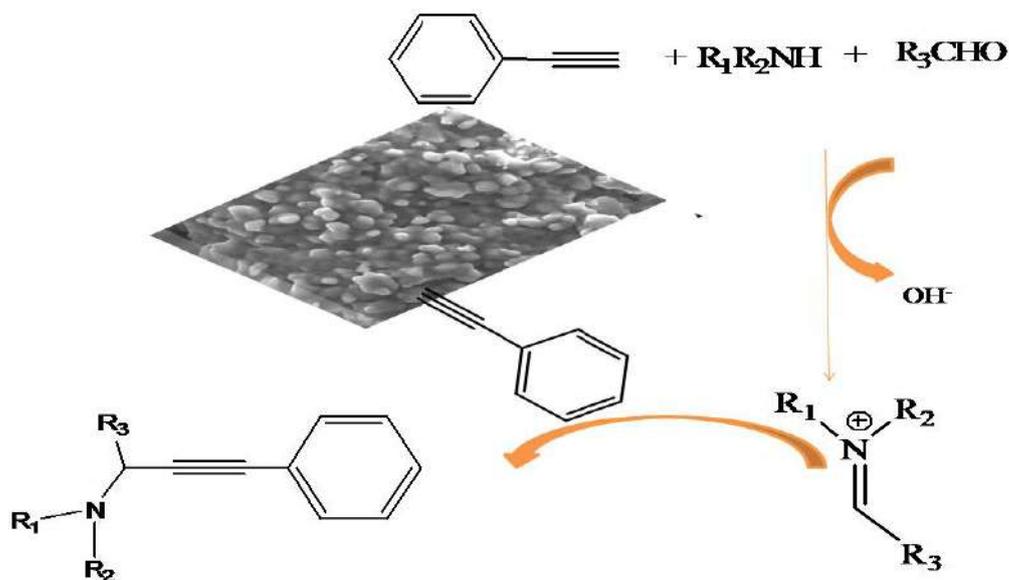


Schéma IV.57 : Mécanisme de la réaction de couplage A3 en présence de catalyseur FeCuPO_4 .

4 Synthèse de pyrrole en présence de catalyseur FeCuP2 :

Dans cette partie, nous avons préparé les pyrroles par deux méthodes en présence de catalyseur FeCuP2 , la première méthode est la condensation d'un alcyne terminal et un méthylène actif (malononitrile ou cyano-acétate d'éthyle (Schéma IV.58). La deuxième méthode est la réaction en one pot de quatre composantes d'une amine, acétoacétate d'éthyle, un aldéhyde et nitroalcane (Schéma IV.59).

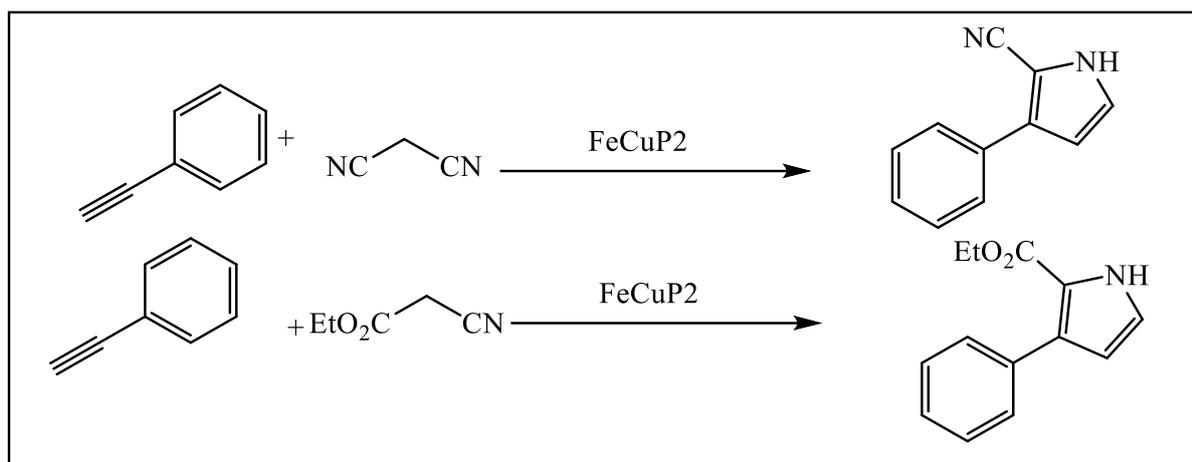


Schéma IV.58 : Synthèse de pyrrole par la méthode (a) en présence du catalyseur FeCuP2

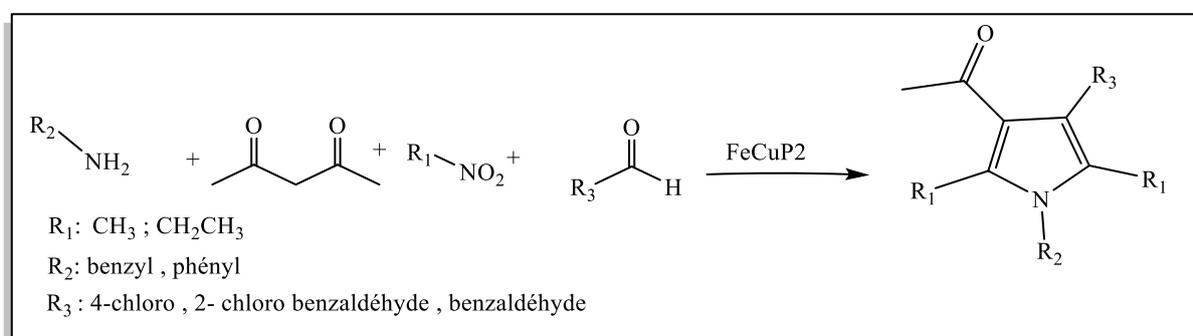


Schéma IV.59 : Synthèse de pyrrole par la méthode (b) en présence du catalyseur FeCuP2

4.1 Synthèse de pyrrol par la méthode (a) :

Dans un premier temps, nous avons réalisé la condensation de l'alcyne terminale avec le malononitrile en présence de catalyseur FeCuP2 pour synthétiser les pyrroles. Le CH₃CN est utilisée comme solvant à 80 °C sous azote N₂ (schéma IV.60). Après 6 h de réaction aucune tache claire n'a été obtenue.

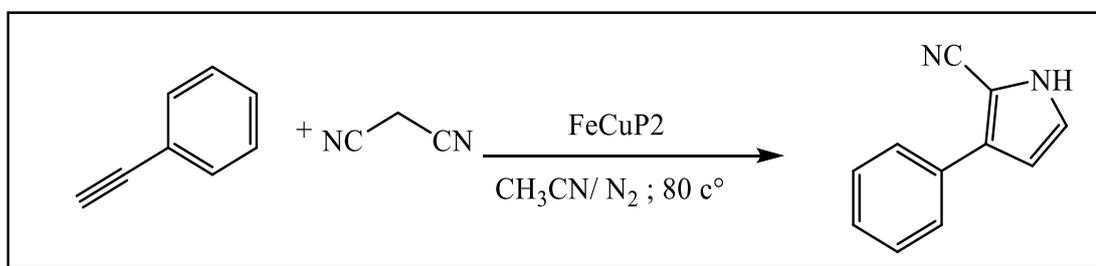


Schéma IV.60 : Synthèse de pyrrole par la condensation de phénylacétylène et malononitrile

Ensuite, nous avons changé le méthylène actif par cyano-acétate d'éthyle utilisant les mêmes conditions précédentes (schéma IV.61). Après 30 min de réaction, on a une nouvelle tâche de produit.

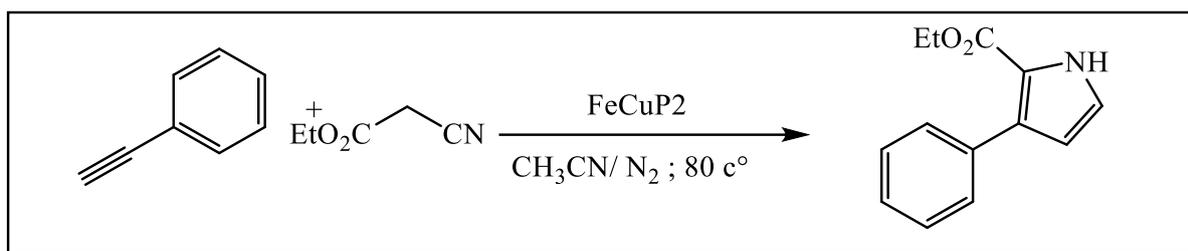


Schéma IV.61 : Synthèse de pyrrole par la condensation de phénylacétylène et cyano-acétate d'éthyle

Par la suite, nous avons optimisé les conditions de la réaction de condensation de phénylacétylène et cyano-acétate d'éthyle pour améliorer le rendement obtenu, pour ce but différents solvants et base ont été utilisés. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau : IV.10 et IV.11. A une température ambiante, la réaction ne donne aucun produit en absence ou en présence de solvant, par contre l'augmentation de la température à 80° C favorise la formation de produit avec un bon rendement (entrée 3 et 5).

Tableau IV.10 : Effet de la température sur la synthèse de pyrrol en présence de catalyseur FeCuP₂

Entry	solvant	Temperature	Rendement (%)
1	Sans solvant	T.amb	//
2	CH ₃ CN	T.amb	//
3	CH ₃ CN	80	70
4	Hexane	80	//
5	Toluene	80	80
6	CH ₂ Cl ₂	80	solide insoluble

Conditions opératoires : phénylacétylène (1 mmol), cyano-acétate d'éthyle (2 mmol), solvant (3 mL), FeCuP₂ (80 mg), 30 min, Na₂CO₃ (1 mmol), N₂.

Pour augmenter le rendement de produit, nous avons utilisé deux bases Na₂CO₃ et Et₃N (Tableau IV.10), le bon rendement a été obtenu avec Et₃N (entrée 3)

Tableau IV. 11 : Effet de du base sur la synthèse de pyrrol en présence de catalyseur FeCuP2

Entry	Base	Rendement (%)
1	Sans base	Trace
2	Na ₂ CO ₃	80
3	Et ₃ N	90

Conditions opératoires : phénylacétylène (1 mmol), cyano-acétate d'éthyle (2 mmol), Toluène (3 mL), FeCuP2 (80 mg), 30 min, base (1 mmol), N₂.

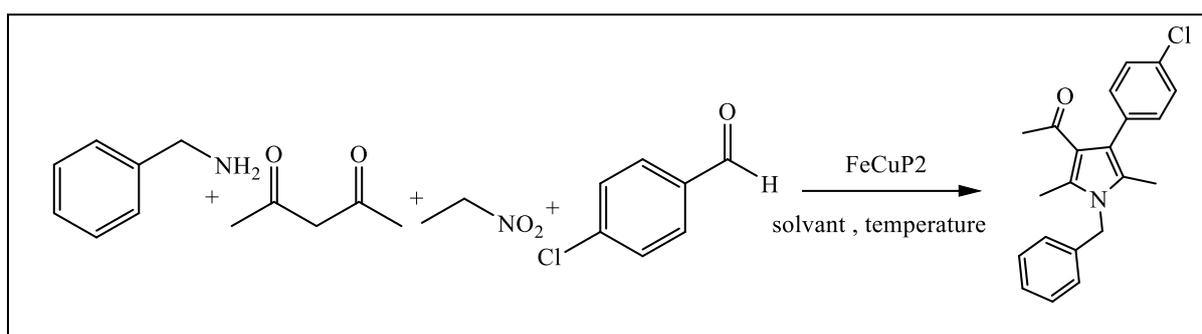
Le produit obtenu est caractérisé par infrarouge et RMN H, et C13 il ne correspond pas à la structure de pyrrole décrite dans la littérature. Alor que le catalyseur a orienté la réaction vers un autre produit de structure différente.

4.2 Synthèse de pyrrol par la méthode (b) :

❖ Optimisation des conditions opératoires :

• Effet de température et de solvant :

Dans cette méthode, les pyrroles ont été synthétisés par la réaction en one pote de quatre composantes d'une amine, méthylène actif, nitroalcane, et un aldéhyde en présence de catalyseur FeCuP2. Nous avons optimisé les conditions opératoires de la réaction en one pot de benzylamine, acéto-acétate d'éthyle, 4-chloro-benzaldehyde et le nitroéthane utilisant différents solvant et température (Schéma IV.62).

**Schéma IV.62** : Synthèse de pyrrole par la réaction en one pot de quatre composants

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau IV.12. La réaction à une faible température ne donne aucun produit soit avec l'eau ou acétonitrile (entrée 1 et 5). Augmentant la température à 80 C° à 85 C°, le catalyseur devenu très actif et les rendements comprises entre 25 et 70%. L'utilisation des solvants polaire comme CH₂Cl₂ et CH₃CN, donne des rendements moyens (entrée 4 et 7) par contre, avec le toluène et l'hexane, le rendement augmente à 55% et 56% respectivement. Ainsi, la réaction est réalisée sans solvant, et le produit obtenus avec un bon

rendement (70%). Ces résultats montrent que la température de la réaction influe sur l'activité de catalyseur.

Tableau IV.12 : Effet de la température et du solvant sur la synthèse de pyrrol.

Entry	solvant	Temperature (°C)	Rendement (%)
1	H ₂ O	40	/
2	Hexane	80	56
3	Toluene	80	55
4	CH ₃ CN	85	25
5	CH ₃ CN	T.amb	/
6	Sans solvant	95	70
7	CH ₂ Cl ₂	80	30

Conditions opératoires : benzylamine (1.5 mmol), nitroéthane (1 ml), 4-chlorobenzaldéhyde (1mmol) ; acetylacétone (1 mmol), FeCuP2 (50 mg), 5h

- **Effet de masse de catalyseur :**

Dans cette étude nous avons adopté les conditions ci-dessus, la réaction de quatre composant sans solvant et à une température de 95 °C (schéma IV.63). Différents masse de catalyseur FeCuP2 sont utilisés dans la réaction de benzylamine et acéto-acétate d'éthyle, 4-chloro-benzaldehyde et le nitroethane. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau X.

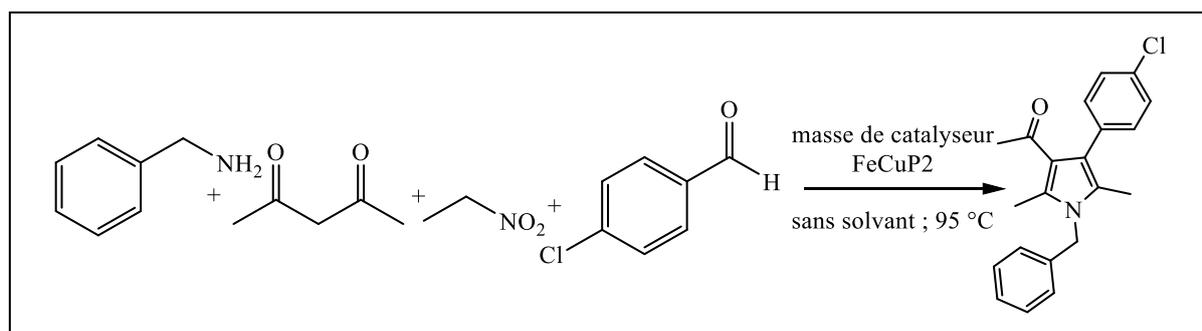


Schéma IV.63 : Synthèse de pyrrole par la réaction en one pot de quatre composants avec le catalyseur FeCuP2.

L'augmentation de la masse de catalyseur FeCuPO₄ de 10 mg à 60 mg, augment le rendement de la réaction de 30% à 75% (Tableau IV.13). Et si la masse de catalyseur égale à 55 mg ou 60 mg, la réaction donne le même rendement de pyrrole (entrée 7 et 8).

Tableau IV.13 : Effet de masse de catalyseur sur la synthèse de pyrrol

Entrée	Masse (mg)	Rendement (%)
1	10	30
2	12	32
3	20	38
4	25	40
5	30	55
6	40	65
7	55	75
8	60	75

Conditions opératoires : benzylamine (1.5 mmol), nitroéthane (1 ml), 4-chlorobenzaldéhyde (1mmol) ; (1mmol) acétyleacetone (1 mmol), FeCuP2(mg), 5h .

4.3 Synthèse de différentes structures de pyrroles :

Nous avons préparé différentes structure de pyrrole par la réaction d'une amine, acéto-acétate d'éthyle, un aldéhyde et le nitroéthane ou nitrométhane (schéma IV.64). Les conditions opératoires se sont :

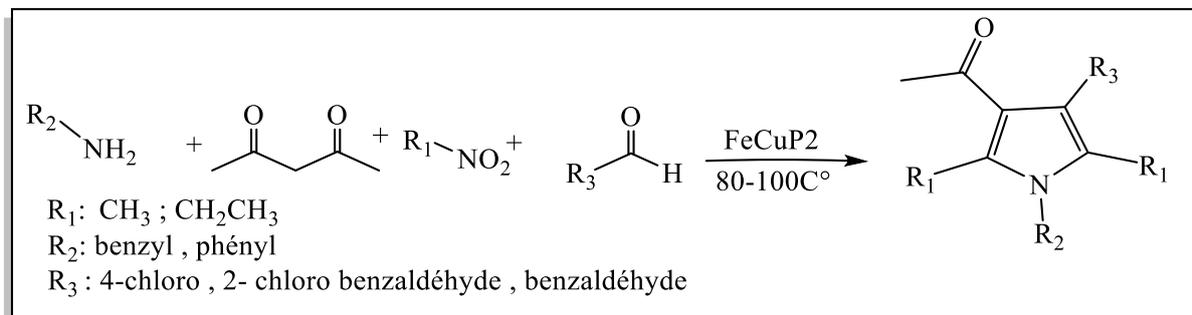


Schéma IV.64 : Synthèse des pyrroles en présence de catalyseur FeCuP2.

Le pyrrole 1P est préparé par la réaction de 4 composantes de benzylamine et acétoacétyle avec le nitroéthane et 4-chlorobenzaldéhyde en présence de FeCuP2 sans solvant à 95° C (Schéma IV.65), le rendement obtenu égale à 75%.

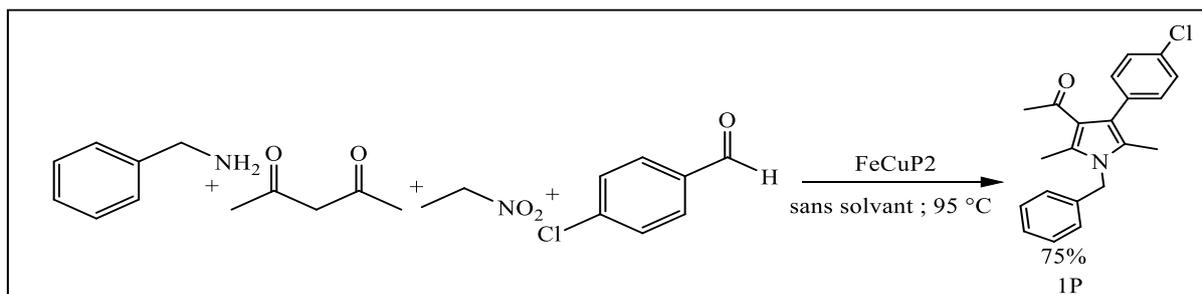


Schéma IV.65 : Synthèse de 1-(1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)-2,5-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl)éthan-1-one

Le pyrrole 2P est préparé par la réaction de 4 composante de l'aniline et acétoacétyle avec lenitroethane et le 2-chlorobenzaldéhyde en présence de FeCuP2 sans solvant à 95°C

(Schéma IV.66), le rendement obtenu égale à 70%.

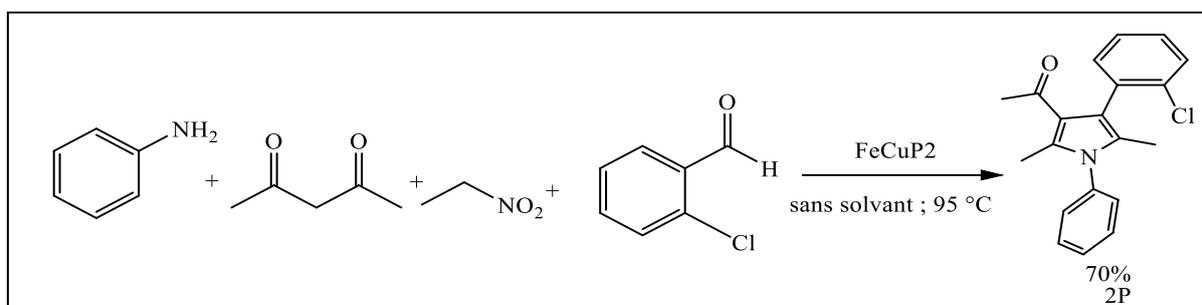


Schéma IV.66 : Synthèse de 1-(4-(2-chlorophenyl)-2,5-diméthyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)éthan-1-one

Le pyrrole 3P est préparé par la réaction de 4 composantes de l'aniline et acétoacétyle avec le nitroethane et le 2-chlorobenzaldéhyde en présence de FeCuP2 sans solvant à 95°C (schémaIV.67), le rendement obtenu égale à 73%.

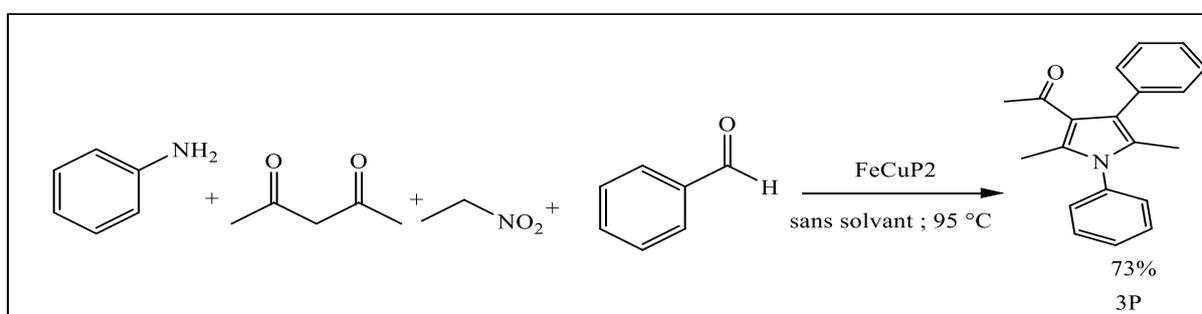


Schéma IV.67 : Synthèse de 1-(2,5-diméthyl-1,4-diphényl-1H-pyrrol-3-yl)éthan-1-one

Le pyrrole 4P est préparé par la réaction de 4 composantes d'aniline et acetoacétyle avec le nitromethane et le benzaldehyde en présence de FeCuP2 sans solvant à 95°C (schéma IV.68), le rendement obtenu égale à 65%.

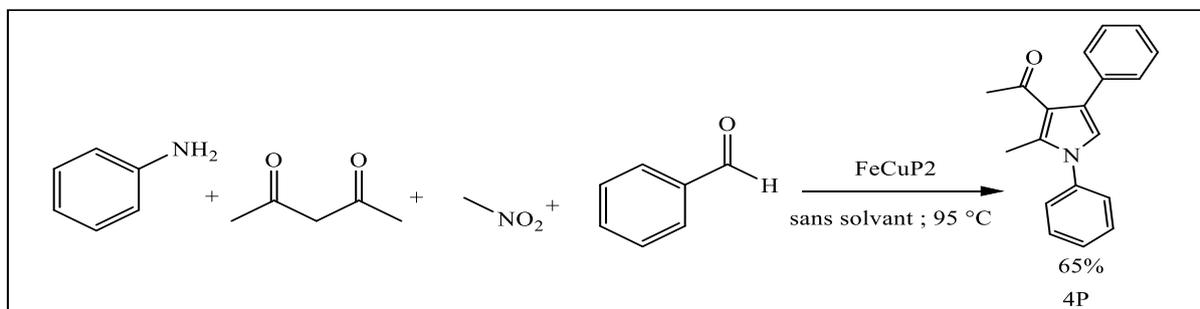
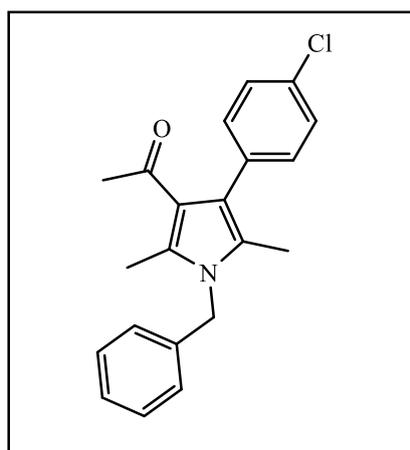


Schéma IV.68 : Synthèse de 1-(2-méthyl-1,4-diphényl-1H-pyrrol-3-yl)éthan-1-one

4.4 Recyclage de catalyseur FeCuP2 dans la synthèse de pyrrole :

L'étude de stabilité de catalyseur a été réalisée dans la réaction de synthèse de pyrrole 1P. Le catalyseur FeCuP₂ est lavé après chaque réaction par l'eau distillé et le dichlorométhane pour éliminer toute résiduels organiques et inorganiques.



1P

1-(1-benzyl-4-(4-chlorophényl)-2,5-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl)éthan-1-one

La figure IV27 montre les résultats obtenus. On remarque que le catalyseur FeCuP₂ présente une bonne activité durant les 4 cycles. Dans le dernier cycle le rendement obtenu égale à 60%, cela due probablement à la quantité de catalyseur qui a été diminué au cours les réactions successive.

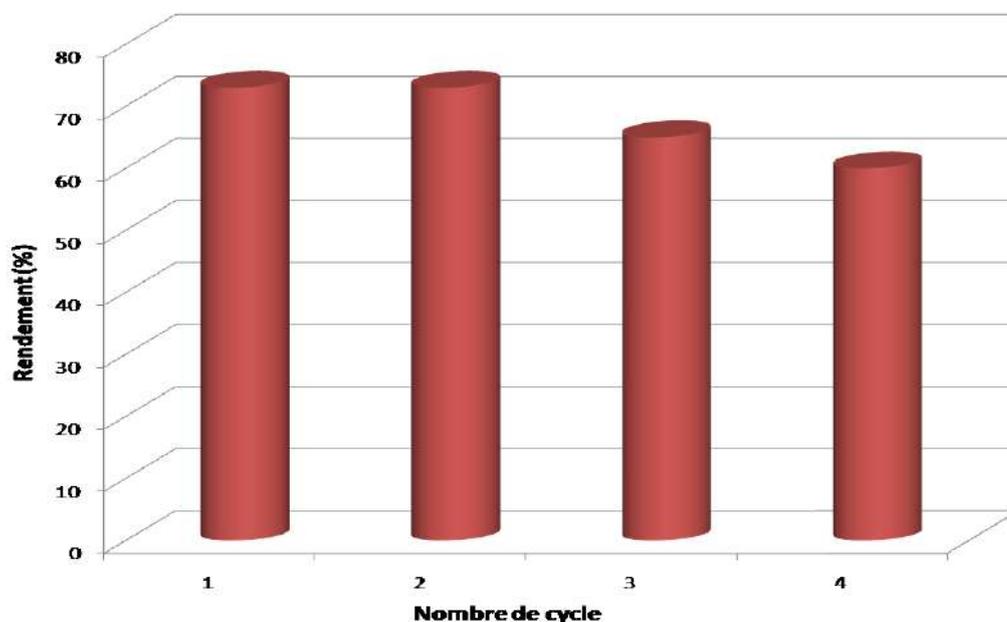


Figure IV.27 : Recyclage de catalyseur FeCuP2 dans la synthèse de 1-(1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)-2,5-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl)éthan-1-one .

4.5 Proposition de mécanisme de synthèse de pyrrole :

Selon la réaction de Grob et Cameisch, il est bien connu que les pyrroles peuvent être obtenus à partir de la réaction de Michael de β -cétones ou d'esters d'énamino et de nitroalcènes suivie d'une cyclisation [7]. Cependant, ce domaine n'a été que peu exploré et n'a été rapporté que pour les nitroalcènes aliphatique [8] De plus, dans cette méthode, il est nécessaire de préparer au préalable les nitroalcènes à partir de l'aldéhyde et des nitroalcanes, et les dérivés β -énaminocarbonylés à partir des β -dicarbonylés et des amines. Par conséquent, il existe des possibilités d'amélioration de cette réaction. Dans la présente étude, nous avons émis l'hypothèse que si nous pouvions générer simultanément en un seul pot des β -céto-énamines (a) de composés 1,3-dicarbonylés et du nitrostyrène (b) à partir de produits de départ facilement disponibles en présence de catalyseur FeCuP2, et si ces deux composants subissaient une réaction de Michael, cela pourrait représenter une synthèse en tandem possible de pyrroles fonctionnalisés c (schéma IV.69) ,

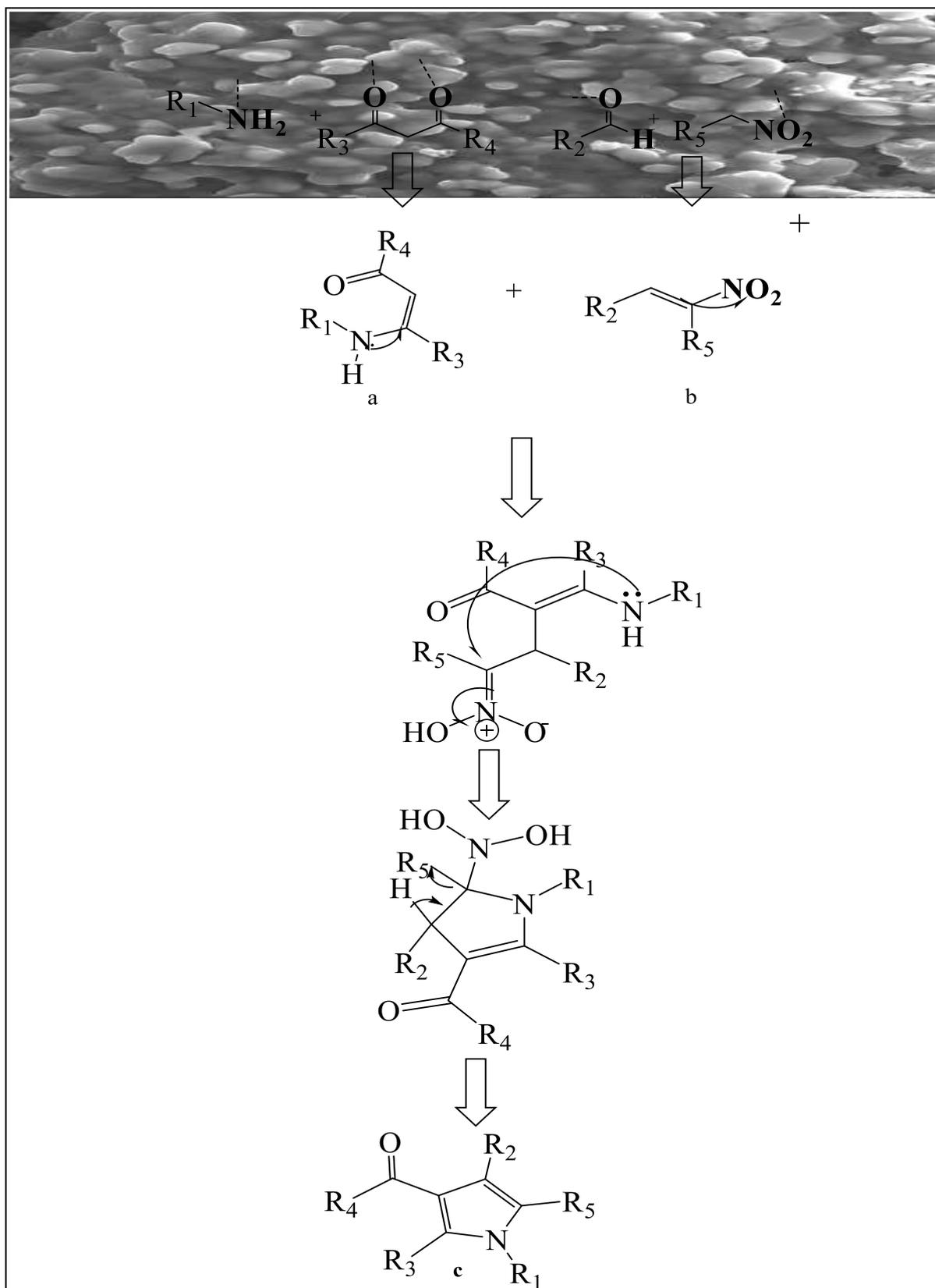


Schéma IV.69 : mécanisme réactionnelle générale de formation de pyrrole

5 Conclusion :

Le but de ce chapitre est d'étudier l'activité des catalyseurs FePO_4 et FeCuP dans la synthèse de propargylamine via deux couplages A3 et un couplage AHA. Ainsi, l'activité de FeCuP dans la synthèse de pyrrole. Nous avons conclu que :

- Le catalyseur FePO_4 présente une bonne activité en synthèse de propargylamines par le couplage A3 d'un aldéhyde, une amine et un alcyne avec des rendements élevés comprise entre 50-98%.
- L'activation de la liaison C-I et C-H en même temps est réalisée en présence de catalyseur FePO_4 dans la réaction de couplage AHA d'un alcyne, diiodométhane et une amine secondaire.
- En présence de catalyseur FePO_4 , la réaction de couplage AHA d'un alcyne, diiodométhane et une amine secondaire est réalisée à un temps réduit (5h) comparant avec la littérature .
- Le catalyseur FeCuP est très actif dans le couplage A3, et des rendements excellents ont été obtenus.
- Le recyclage des catalyseurs FePO_4 et FeCuP dans la synthèse de propargylamine, montre qu'ils sont stables sans perte d'activité
- Pour la synthèse de pyrroles, deux méthodes ont été utilisées en présence de catalyseur FeCuP . Dans la méthode (a), ce dernier oriente la réaction vers un autre produit.
- Le catalyseur FeCuP est très actif dans la synthèse de pyrrole par la réaction en une pot d'une amine, méthylène actif, nitroalcane, et un aldéhyde

Références

1. Mandal, P. and A.P. Chattopadhyay, *Excellent catalytic activity of magnetically recoverable Fe₃O₄-graphene oxide nanocomposites prepared by a simple method*. Dalton Transactions, 2015. **44**(25): p. 11444-11456.
2. Kujur, S. and D.D. Pathak, *Reduced graphene oxide-immobilized iron nanoparticles Fe(0)@rGO as heterogeneous catalyst for one-pot synthesis of series of propargylamines*. Research on Chemical Intermediates, 2020. **46**: p. 369-384.
3. Nguyen, H.T., V.A. Truong, and P.H. Tran, *Synthesis of polyhydroquinolines and propargylamines through one-pot multicomponent reactions using an acidic ionic liquid immobilized onto magnetic Fe₃O₄ as an efficient heterogeneous catalyst under solvent-free sonication*. RSC advances, 2020. **10**(42): p. 25358-25363.
4. Shahamat, Z., F. Nemati, and A. Elhampour, *One-pot synthesis of propargylamines using magnetic mesoporous polymelamine formaldehyde/zinc oxide nanocomposite as highly efficient, eco-friendly and durable nanocatalyst: optimization by DOE approach*. Molecular Diversity, 2020. **24**: p. 691-706.
5. Bensaad, M., et al., *Nano and Sub-nano Gold-Cobalt Particles as Effective Catalysts in the Synthesis of Propargylamines via AHA Coupling*. Catalysis Letters, 2021. **151**: p. 1068-1079.
6. Liu, L., et al., *Supported Au/MIL-53 (Al): a reusable green solid catalyst for the three-component coupling reaction of aldehyde, alkyne, and amine*. Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis, 2016. **119**: p. 335-348.
7. Grob, C. and K. Camenish, *Eine neue Pyrrolring-Synthese*. Helvetica Chimica Acta, 1953. **36**(1): p. 49-58.
8. Maiti, S., S. Biswas, and U. Jana, *Iron (III)-catalyzed four-component coupling reaction of 1, 3-dicarbonyl compounds, amines, aldehydes, and nitroalkanes: a simple and direct synthesis of functionalized pyrroles*. The journal of organic chemistry, 2010. **75**(5): p. 1674-1683.

Chapitre V :
Etude biologique
et thérapeutique

1 Introduction :

Les propargylamines et les pyrroles se sont des molécules largement utilisés dans les domaines de la chimie médicinale et de la biochimie. Ainsi, ces deux intermédiaires ont présentés une activité thérapeutique vis à vis des maladies connus comme la maladie d'Alzheimer et Parkinson.

Le Docking moléculaire, connue sous le nom « amarrage moléculaire » est une procédure de simulation informatique pour prédire la conformation d'un complexe intermoléculaire récepteur-ligand, où le récepteur est généralement une protéine ou une molécule d'acide nucléique (ADN ou ARN) et le ligand soit une petite molécule soit une autre protéine.

Les simulations d'amarrage moléculaire peuvent être utilisées pour reproduire des données expérimentales grâce à des algorithmes de validation d'amarrage.

Dans ce chapitre, on présente les résultats d'activité biologique effectué pour les propargylamines et les pyrroles. Ainsi, une étude théorique sur l'activité thérapeutique des propargylamines basant sur les résultats de Docking moléculaire vis-à-vis la maladie d'Alzheimer. A la fin de ce chapitre, l'activité biologique des nanoparticules synthétisées FeCuP2 a été présentée.

2 Les propargylamines :

2.1 Activité thérapeutique :

Les propargylamines se sont des précurseurs clés pour la synthèse des pyrroles, pyrrolines, pyrrolidines, pyrazines, pyrazoles, thiazoles, thiazolidines, thiazoles, thiazolidines, isoxazoles, oxazolidines, pyridines et dihydropyridines [1], elle jouent également un rôle essentiel dans la synthèse des isostères, allylamines, β -lactames, peptides à conformation restreinte et analogues de l'oxotremorine. La fraction propargylamine est largement connue pour ses activités de protection neuronale et mitochondriale et ses propriétés anti-apoptotiques.

Les dérivés de la propargylamine, tels que la rasagiline et la sélégiline, sont des thérapies largement acceptées pour le traitement des maladies neurodégénératives et les troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Il a été révélé qu'ils ont une capacité d'inhiber la MAO-B, de supprimer l'ouverture de la MpTp, réguler la protéine kinase C, et à réduire les effets de la maladie de Parkinson [2]. Martinez-Amezaga et

coll. [3] Ont synthétisé une série d'amines tertiaires propargyliques substituées, utilisant la réaction de couplage A3. Une expérience de viabilité cellulaire été utilisée pour évaluer le potentiel des dérivés de propargylamines préparés. Les cellules PANC-1 du cancer du pancréas et les cellules 4T1 du cancer du sein triple négatif ont été utilisées dans l'expérience pour mesurer l'effet inhibiteur contre ces types de cancer particuliers. Les résultats obtenus montrent que le composé (a) présentait un indice de sélectivité supérieur à 3 pour les cellules de cancer du sein. En outre, le composé présente une sélectivité fascinante pour les cellules cancéreuses du pancréas. Ces niveaux de sélectivité suggèrent que les composés sont d'excellents candidats pour la création de nouveaux médicaments chimio-thérapeutiques anticancéreux. Les molécules (b) et (c) se sont les deux molécules puissantes (Figure V.28).

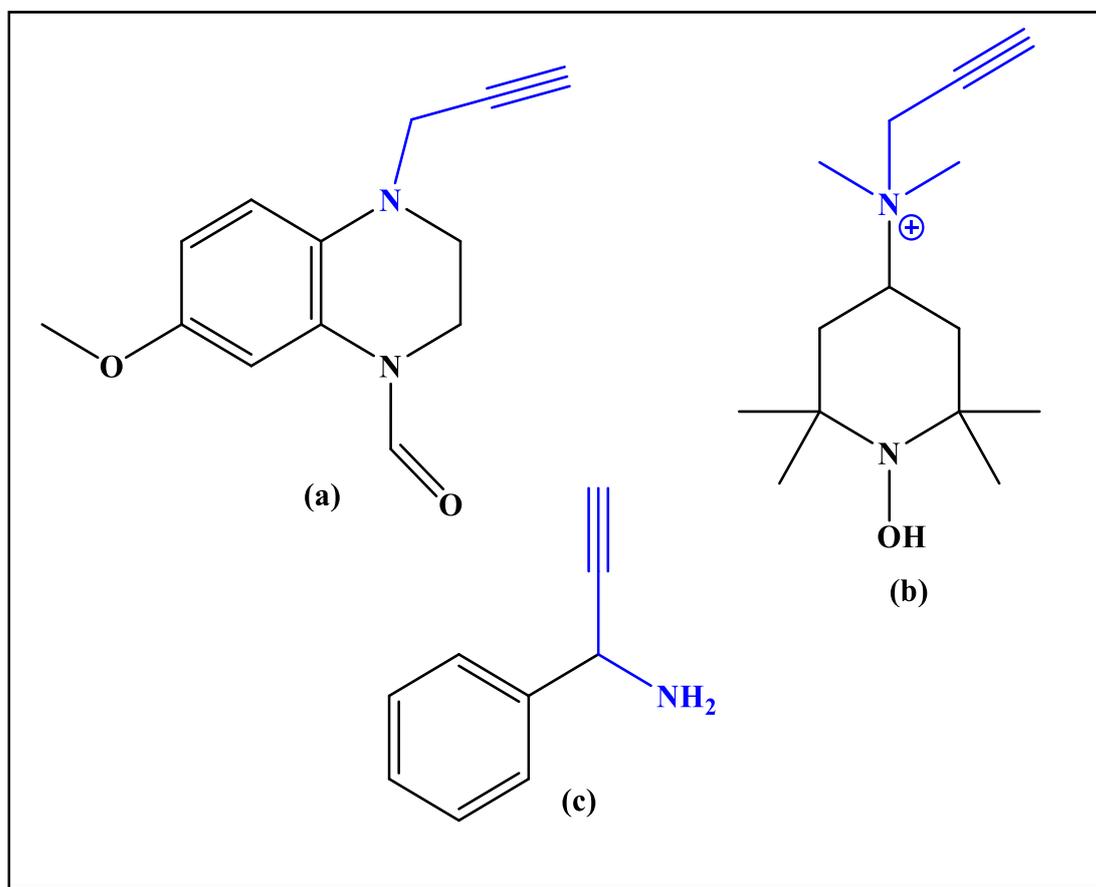


Figure V.28 : agents antioxydants

- **Notre étude**

Le calcul de l'ancrage moléculaire est l'une des techniques significatives couramment utilisées non seulement pour la détermination des activités biologiques d'une molécule organique, mais aussi pour l'estimation de la conception d'un médicament basée sur la structure. En outre, la simulation d'ancrage moléculaire donne des indications évidentes aux scientifiques pour discuter de l'interaction virtuellement criblée entre le ligand et la protéine cible ainsi que pour interpréter les conformations de liaison et les affinités de n'importe quelle espèce avec la protéine cible.

Le Docking moléculaire est utilisé comme méthode théorique pour évaluer la capacité et l'activité thérapeutique des propargylamines préparés par couplage A3 et AHA. La protéine choisie est l'ADN de la maladie d'Alzheimer.

L'étude a été effectuée sur quatre molécules :

Molécule E : N-butyl-N-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)butan-1-amine .

Molécule F : 1-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)pyrrolidine .

Molécule G : 1-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)pyrrolidine.

Molécule H : 4-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)morpholine.

Les calculs d'amarrage moléculaire ont été effectués pour le composé titre en fonction du ligand et du récepteur sélectionné. Par la suite, les molécules d'eau ont été retirés de la protéine et les atomes d'hydrogène polaires ont été ajoutés et enregistrés au format pdb. Ici, les formats pdb du récepteur et de la molécule de ligand ont été préparés à l'aide du logiciel DS Visualizer (Discover Studio Visualizer). Les scores d'ancrage moléculaire obtenus, tels que les affinités de liaison et les valeurs RMSD pour dix positions conformationnelles différentes du ligand ancré dans le récepteur. Il convient de préciser que tous les calculs théoriques d'ancrage moléculaire ont été effectués à l'aide du programme AutoDock Vina.

L'affinité de liaison dans la meilleure position de liaison du ligand titre ancré dans le récepteur 7aiv-A a été calculée est égale de -8 kcal/. Pour ce mode ou cette position, les visualisations 3D et 2D des interactions intermoléculaires entre le récepteur 7aiv-E et la conformation à la meilleure position de liaison du composé ligand ont été illustrées dans la Figure V.29 (a, b). Comme on peut voir les liaisons hydrogène conventionnelles aussi , les liaisons pi-alkyles des interactions ont été indiquées sur la même figure avec TYR-121, les

interactions π - π empilées avec PHE-330 et TRP-84 et les interactions de van der waals avec TYR-334, SER-81, TYR-442, gly-118 et PHE-290.

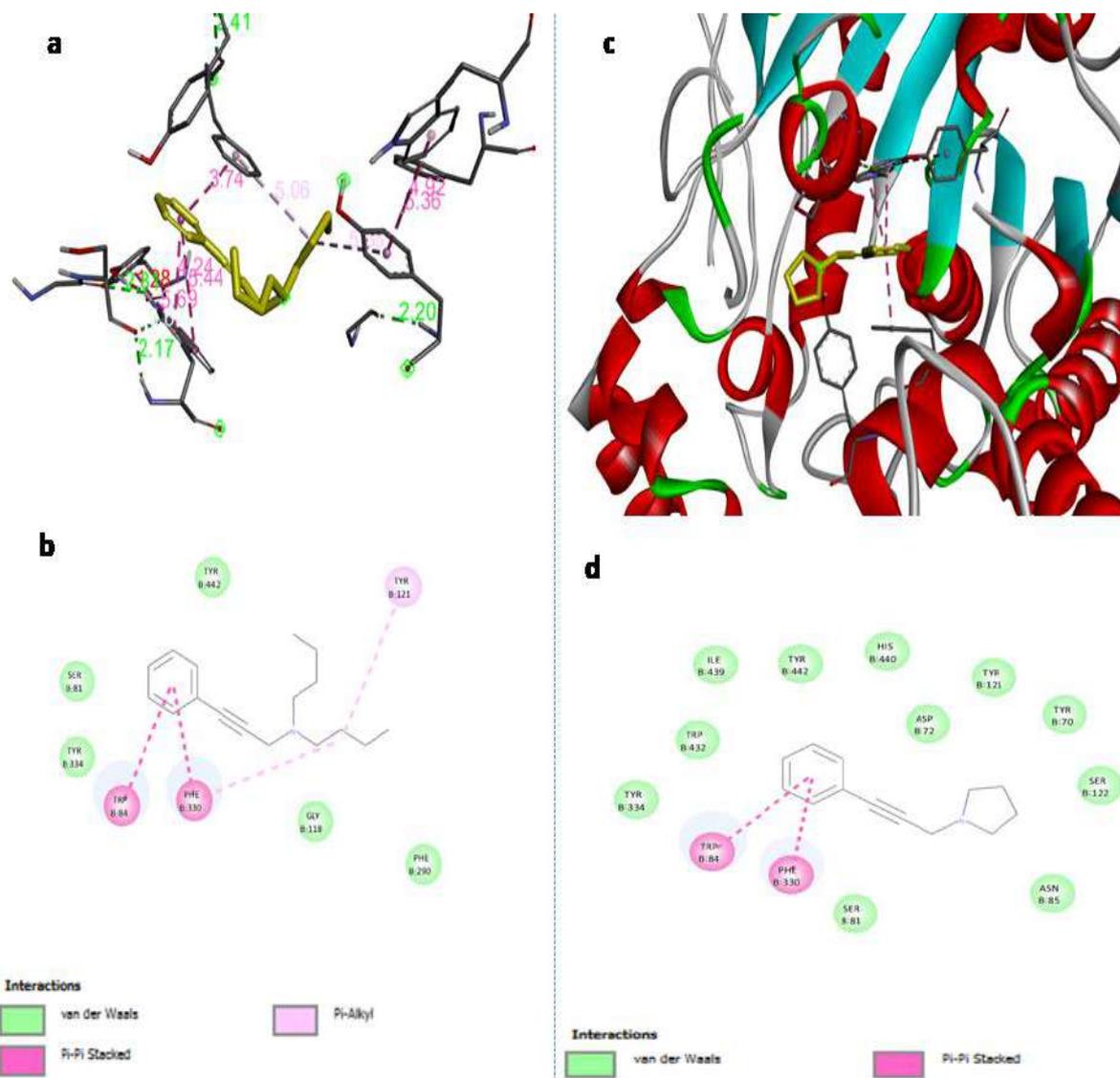


Figure V.29 : Présentation 3D et 2D de Docking moléculaire de 7aiv-E (a, b) et 7aiv-F (c, d) avec le ligand

L'affinité de la liaison à la meilleure position du ligand titre dans le récepteur 7aiv-F a été calculée est égale à -8,7 kcal/mol. La figure V.30 (c, d) illustre la présence de liaisons hydrogène conventionnelles et d'interactions de van der waals avec SER-81, ASN-85, SER-122, TYR-70, TYR-121, ASP-72, HIS-440, TYR-442, ILE-439, TRP-432, TYR-334 , et d'interactions empilées π - π avec phe-330 et trp-84, améliorant ainsi notre compréhension des interactions de liaison.

Nous avons retenu les énergies libres de liaison des molécules les plus importantes, à savoir 1-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperidine ; N-benzyl-N-methyl-3-phenylprop-2-yn-1-amine ; 4-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)morpholine . Dans les trois conformères le 1-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperidine et 4-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)morpholine, l'énergie de liaison présentait un maximum de - 8,9 et - 8,7kcal/mol. Les résultats de l'ancrage moléculaire de la molécule 1-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperidine montrent que l'interaction de liaison entre la molécule et la protéine est une interaction π - π empilée de la molécule de benzène, du pi-alkyle de l'amine du cycle et de l'interaction de van der Waals (Figure V.30).

La molécule 4-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)morpholine présente également une interaction π - π avec TRP-84, PHE-330 et une interaction de van der waals entre le benzène et TYR-334, SER-81 et TYR-442. D'autre part, il existe également une interaction pi-alkyl et alky entre le carbone et TRP84.

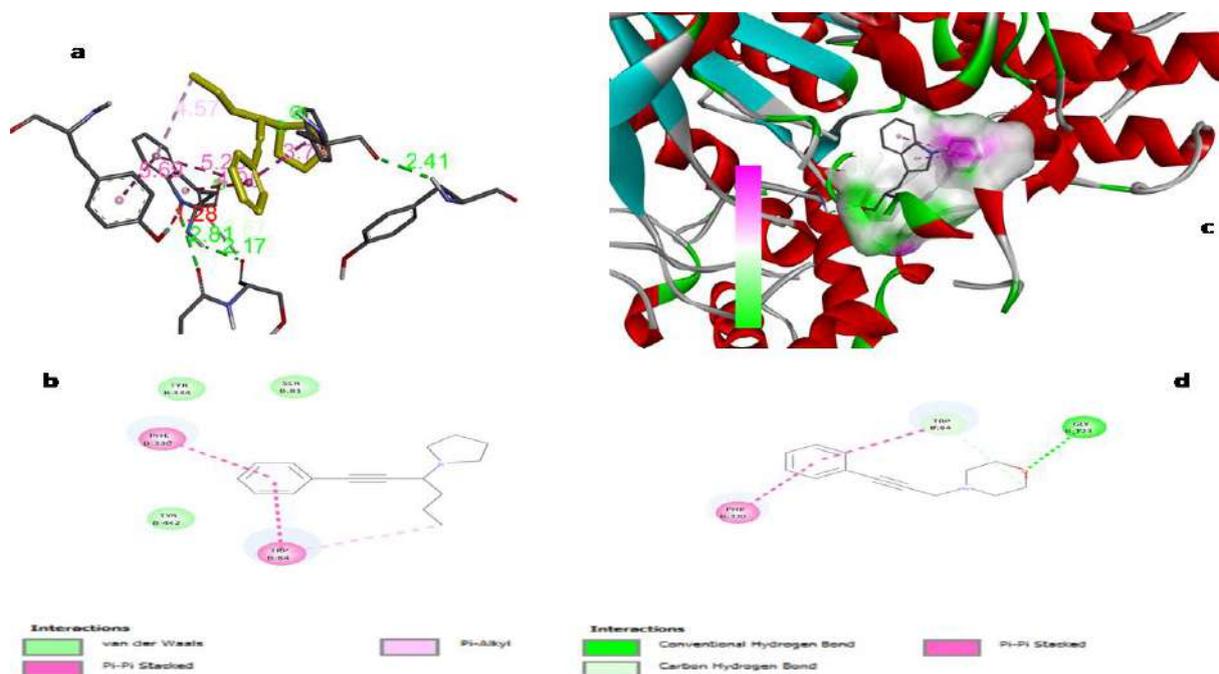


Figure V.30 : présentation 3D et 2D de Docking moléculaire de 7aiv-G (a,b) et 7aiv-H (c,d) avec le ligand

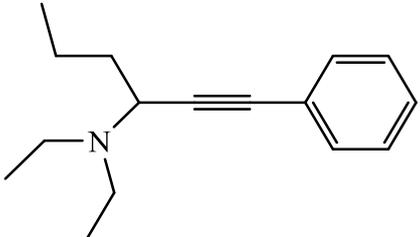
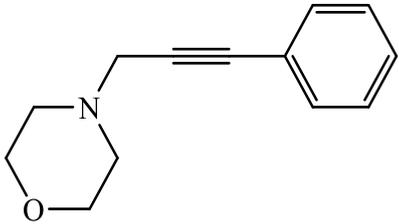
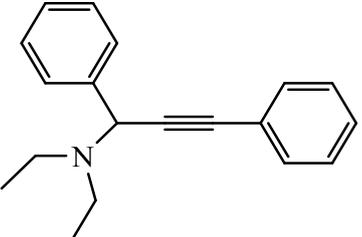
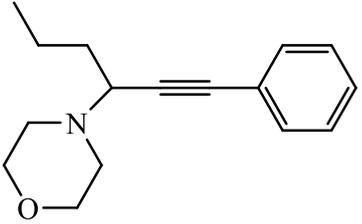
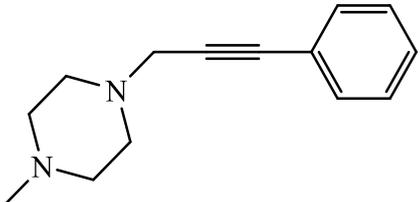
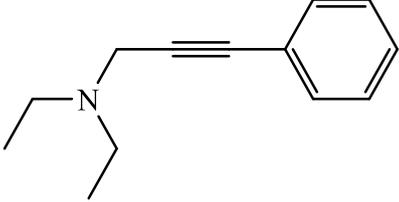
2.2 Activité biologique des propargylamines :

Les propargylamines ont montré une bonne activité biologique comme l'activité anti-oxydante présentée par les propargylamines préparés par les chercheurs Kochman et coll. [4] et Dragoni et coll. [5].

Dans cette partie, nous avons étudié l'activité anti-oxydante et inflammatoire de quelques propargylamines synthétisées, ci-dessous le nom des molécules et leurs structures

Tableau V.13 :

Tableaux V.14 : structure des propargylamines

 <p>N,N-diethyl-1-phenylhex-1-yn-3-amine K</p>	 <p>4-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)morpholine H</p>
 <p>N,N-diethyl-1,3-diphenylprop-2-yn-1-amine J</p>	 <p>4-(1-phenylhex-1-yn-3-yl)morpholine L</p>
 <p>1-methyl-4-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperazine I</p>	 <p>N, N-diethyl-3-phenylprop-2-yn-1-amine M</p>

2.2.1 Activité anti-oxydante :

Dans notre étude, l'activité anti-oxydante a été évaluée avec deux tests ; teste DPPH et le FRAP.

L'essai DPPH permet d'estimer la capacité de radicaux donneur d'hydrogène de la molécule de propargylamine. Le DPPH est un radical libre stable, particulièrement indiqué pour les molécules contenant des groupes OH-, NH- et SH-. En présence de composants antioxydants, la couleur passe du violet au jaune [6-10].

La Figure V.31 présente l'évolution du pourcentage de réduction du DPPH de chaque échantillon à différentes concentrations. Pour une concentration élevée (1,4 mg/mL), après 30 min d'incubation à température ambiante, le pourcentage de réduction du DPPH de molécule **J**, molécule **L**, molécule **I**, molécule **H**, molécule **M**, molécule **K** étaient 70,89 % , 66,85 % et 60,89 % , 58,6 % , 51,51 % , et 42,94 % respectivement.

Si on compare avec celle obtenue avec l'antioxydant synthétique (Acide ascorbique) qui a un pourcentage de réduction égal à 98,24 % , on trouve que ces propargylamines présentent une capacité anti-oxydante moyenne.

L'activité DPPH est généralement présentée par la valeur de la concentration inhibitrice demi-maximale (IC50), ces valeurs représentant les concentrations d'extrait qui provoquent des inhibitions de 50 %. L'activité anti-oxydante la plus élevée est associée à la valeur IC50 la plus basse [11].

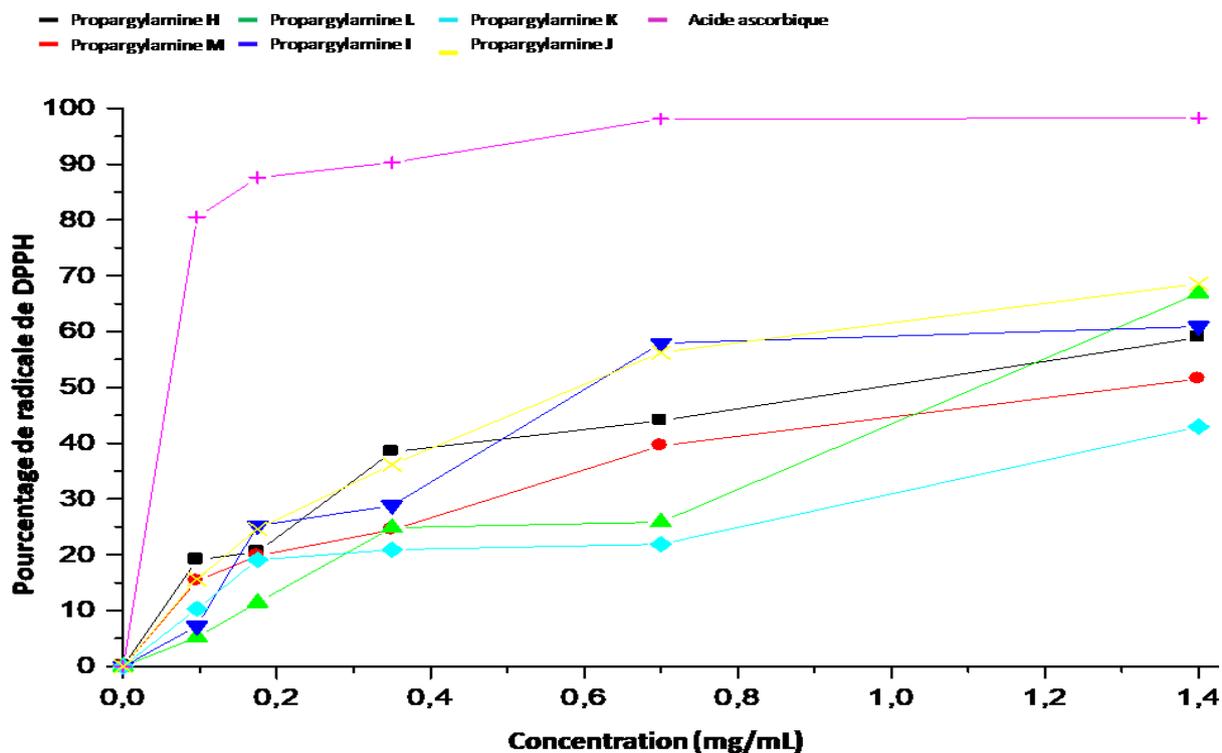


Figure V.31 : Activité anti-oxydante des propargylamines et acide ascorbique par DPPH

La figure V.32 montre les valeurs obtenus, le propargylamine **I** et **J** ont indiqué une activité anti-oxydante plus élevée et le IC50 la plus basse. Au contraire, les propargylamines H, L, M, K qui ont une valeur de IC50 égale à 1,01 mg/mL, 1,13 mg/mL, 1,4 mg mL⁻¹, 1,54 mg mL⁻¹ respectivement présentaient une activité modérée en piégeant les radicaux libres DPPH.

Les propargylamines ont révélé une activité remarquable à de faibles valeurs de concentrations. Ceci suggère que ces molécules ont la capacité de donner de l'hydrogène à un radical libre, ces résultats confirment qu'il existe une combinaison entre la structure des composés et l'activité anti-oxydante.

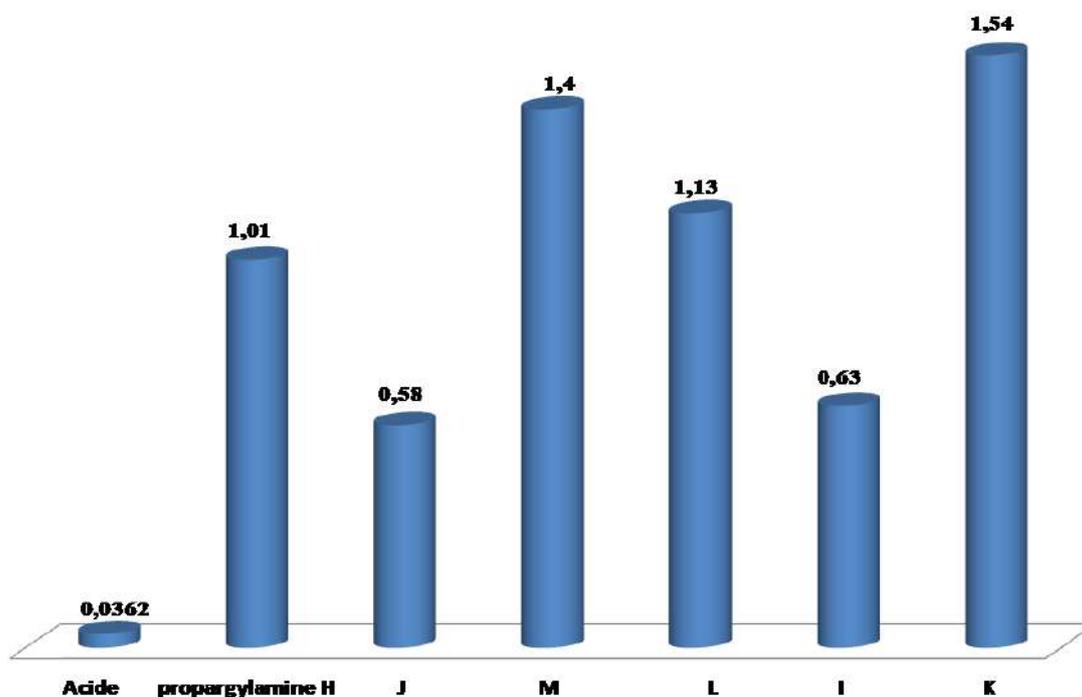


Figure V.32 : IC50 des molécules à différents concentrations par le teste de DPPH

Le deuxième essai (FRAP) est basé sur la réduction des ions ferriques Fe^{+3} du complexe potassium-cyanure ferrique en fer ferreux (Fe^{2+}). Cette réduction se traduit par une couleur verte ou bleu mesurée à 700 nm. Cependant, une absorbance plus élevée indique un pouvoir réducteur ferrique plus élevé. La figure V.33 montre que le pouvoir réducteur des différents propargylamines augmente avec les concentrations.

La majorité des propargylamines ont montré une capacité réductrice significative par rapport à l'antioxydant synthétique. Cependant, les molécules **J**, **I**, **L** ont une très bonne réduction inhibitrice. Ces résultats confirment ceux qui ont obtenus par DPPH.

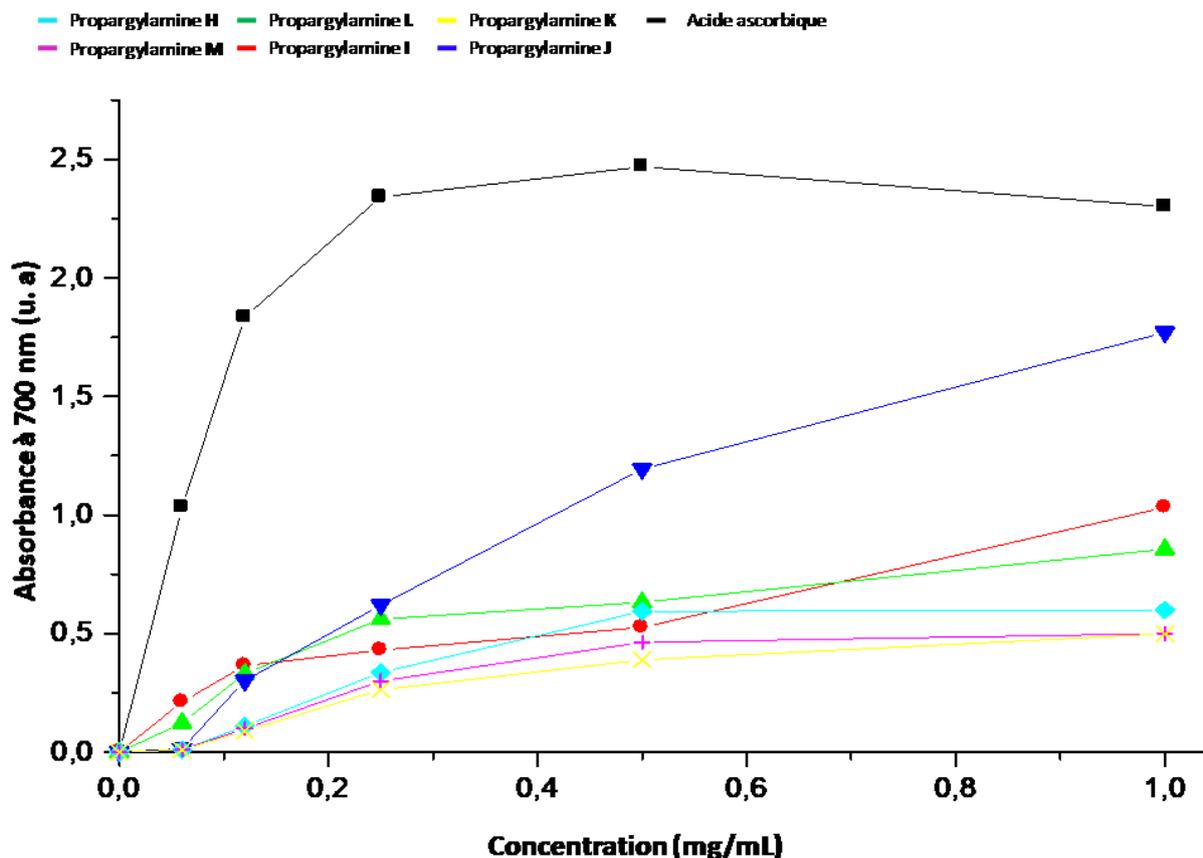


Figure V.33 : Activité anti-oxydante des propargylamines et acide ascorbique par FRAP

2.2.2 Activité anti inflammatoire :

Les différents échantillons ont été testés pour leur efficacité anti-inflammatoire en utilisant un test de dénaturation de l'albumine d'œuf avec du diclofénac sodique comme contrôle positif. La figure V.34 représente l'activité de diverses molécules comparées au contrôle positif diclofénac sodique.

Les résultats ont montré que la meilleure activité anti-inflammatoire a été observée pour **L, I, J** et **H**, avec des pourcentages de 68,6%, 64%, 61,8% et 61,4 % respectivement à une concentration de 2 g/L comparant au diclofénac sodique (80,3 %). Dans les contrats, la propargylamine **M** avait une efficacité anti-inflammatoire modérée et la propargylamine **K** présentait l'activité anti-inflammatoire la plus faible.

Les valeurs IC₅₀ ont aussi présenté dans la figure V.35. Le IC₅₀ le plus faible est obtenu avec la propargylamine **I**.

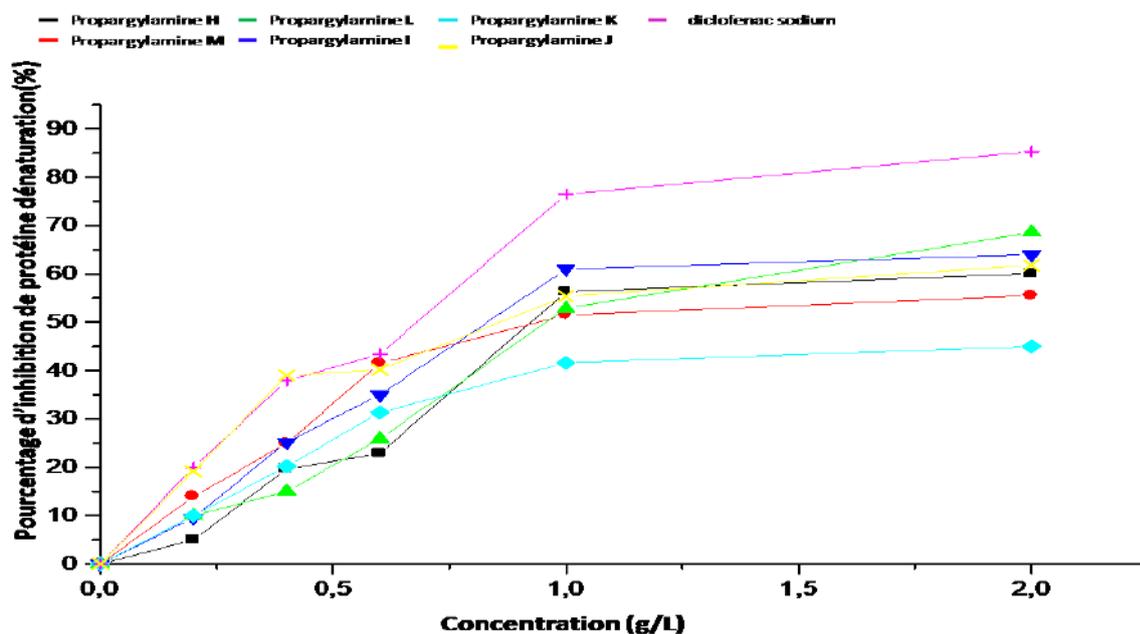


Figure V.34 : Pourcentages d'inhibition de la dénaturation des protéines des propargylamines et du diclofénac de sodium.

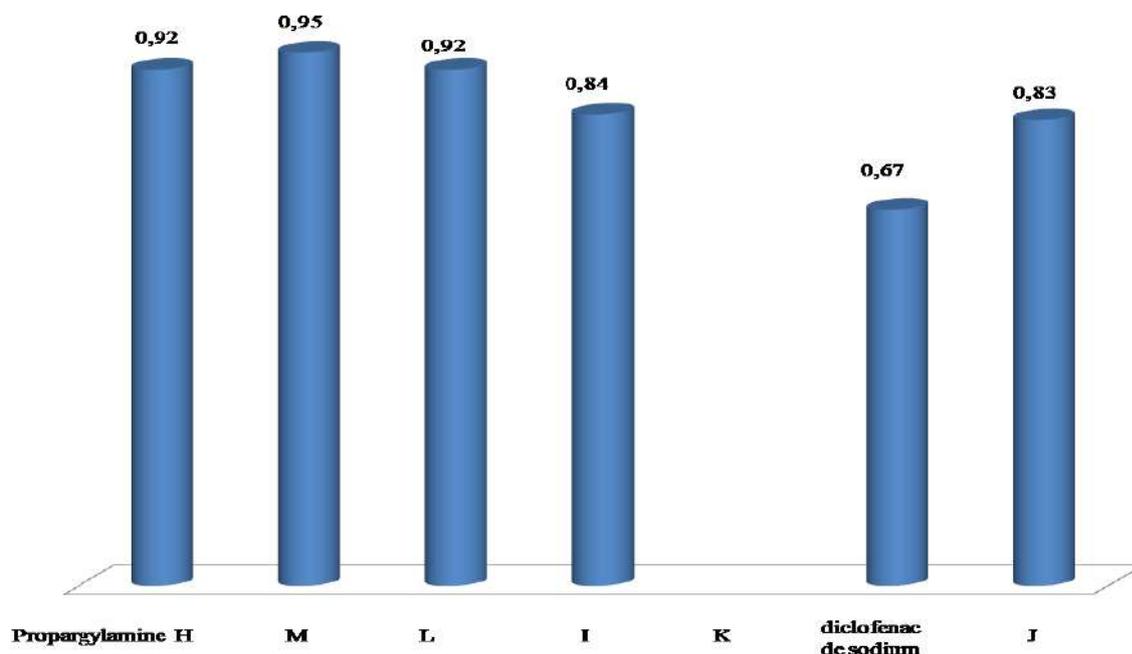
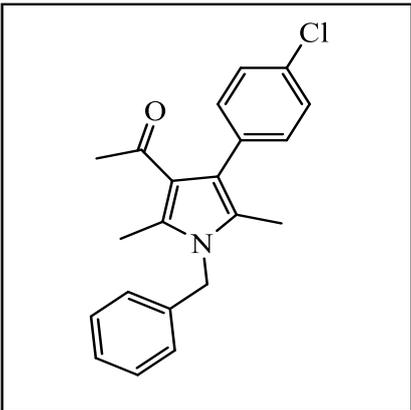
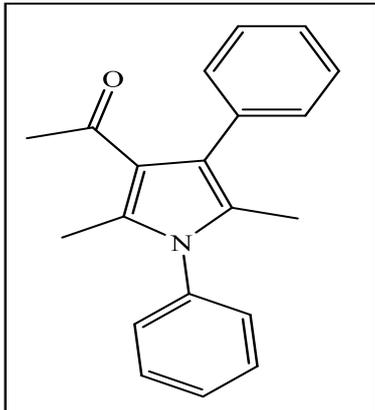
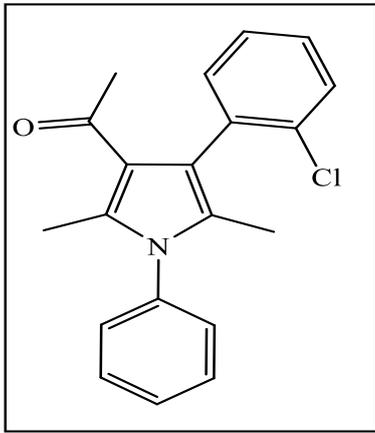
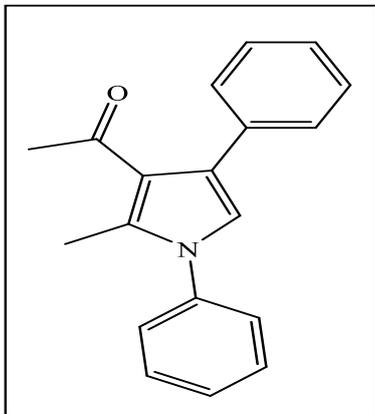


Figure V.35 : CI50 d'échantillons à différentes concentrations par dénaturation protéique des propargylamines et diclofénac de sodium

3 Activité biologique des pyrroles :

Dans cette partie, nous avons étudié l'activité anti-oxydante des pyrroles synthétisées, ci-dessous le nom des molécules et leurs structures (tableaux V.14)

Tableau V.15 : Structure des pyrroles :

 <p>1-(1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one O</p>	 <p>1-(4-(2-chlorophenyl)-2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one P</p>
 <p>1-(4-(2-chlorophenyl)-2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one Q</p>	 <p>1-(2-methyl-1,4-diphenyl-1H-pyrrol-3-yl)ethan-1-one R</p>

- **Activité anti-oxydante :**

La Figure V.36 présente l'évolution du pourcentage de réduction du DPPH de chaque échantillon à différentes concentrations. Pour une concentration élevée et après 30 min d'incubation à température ambiante, le pourcentage de réduction du DPPH de molécule **O**, molécule **P**, molécule **Q**, molécule **R**, est de 50 %, 61 %, 54%, et 67% respectivement.

Si on compare avec celle obtenue avec l'antioxydant synthétique (Acide ascorbique) qui a un pourcentage de réduction égal à 98,24 %, on trouve que ces pyrroles présentent une capacité anti-oxydante.

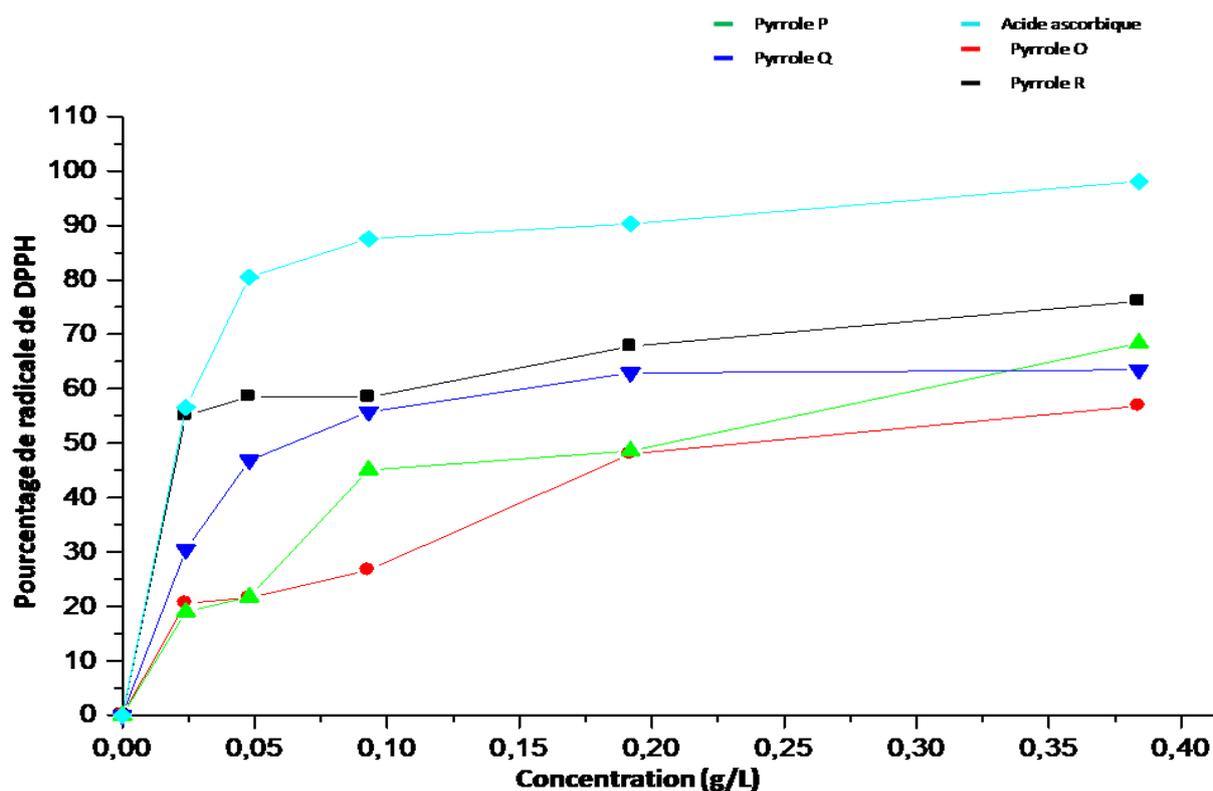


Figure V .36 : Activité anti-oxydante des pyrroles et acide ascorbique par DPPH

La figure V37 montre les valeurs IC₅₀ obtenus, le pyrrole **Q** et **R** ont indiqué une activité anti-oxydante vu les valeurs de IC₅₀ les plus faibles qui égale à 0,065 et 0,05

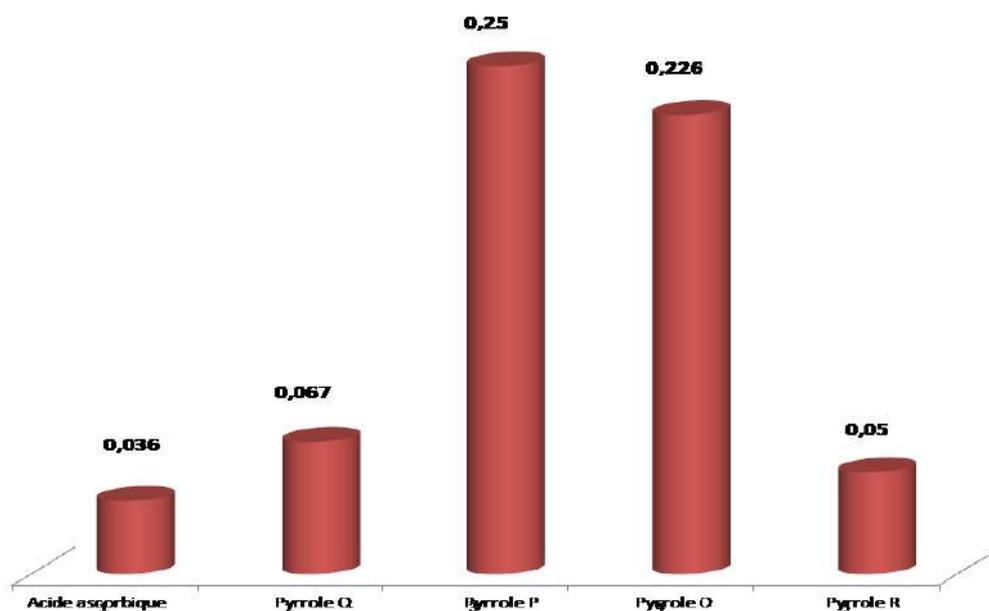


Figure V.37 : IC50 des Pyrroles à différents concentrations par le teste de DPPH

La figure V38 montre que le pouvoir réducteur des différents pyrroles augmente avec les concentrations.

La majorité des pyrroles ont montré une capacité réductrice faible par rapport à l'antioxydant synthétique. Les molécules **Q** et **R** ont une faible réduction inhibitrice comparant avec le pyrrole **O**.

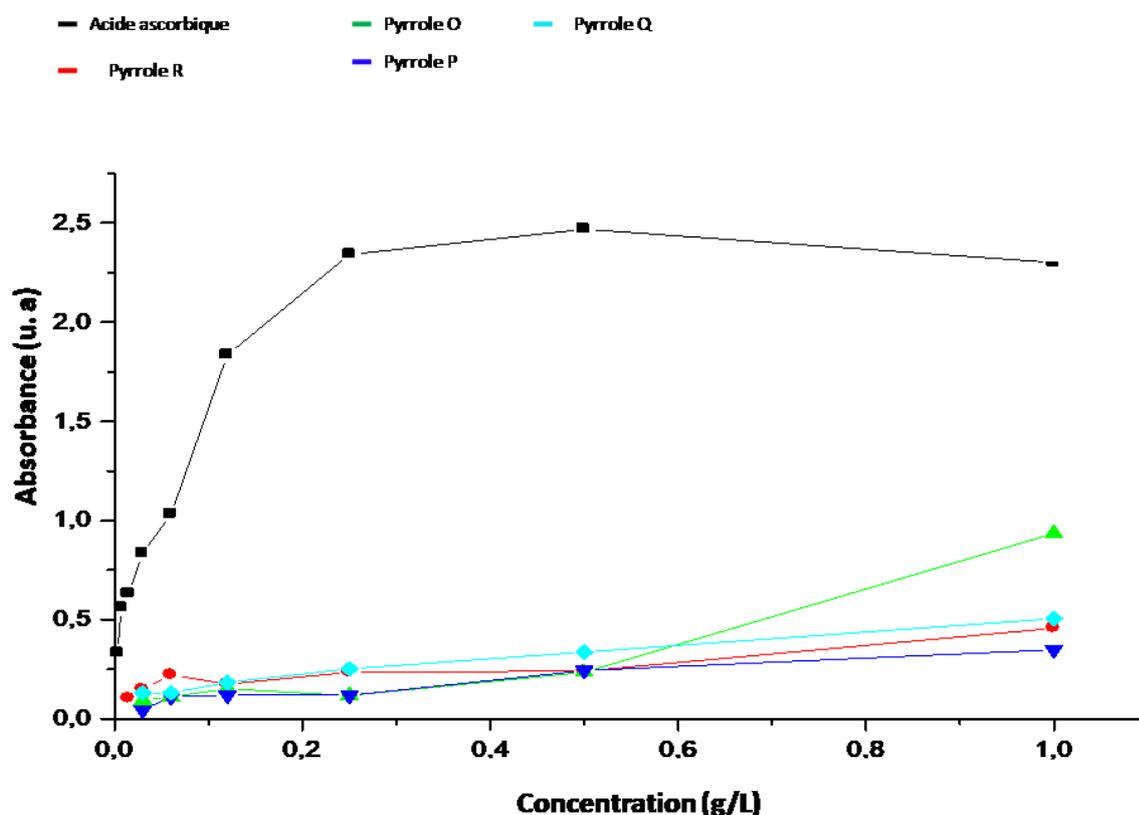


Figure V.38 : Activité anti-oxydante des pyrroles et acide ascorbique par FRAP

4 Activité biologique des matériaux à FeCuP :

Les phosphates des métaux de transition ont reçu un grand intérêt ces dernières années. La grande habilité du groupement phosphate à stabiliser les différents états d'oxydation est due à la charge relativement grande du tétraèdre PxO_{yn-} qui favorise la formation des squelettes anioniques avec un degré élevé de stabilités mécanique, chimique et thermique. Les phosphates interviennent dans la biologie, l'écologie, l'alimentation, le secteur industriel et bien évidemment en catalyse [12]. Ces types de matériau ont montré une bonne activité biologique où ils ont la capacité potentielle de contrôler la perte de sang et les infections bactériennes [13]. Ainsi, d'autres matériaux à base de phosphate de calcium et de magnésium dopés au zinc ont montré un diamètre de zone d'inhibition allant jusqu'à 8 mm contre les souches de *Staphylococcus aureus* et *d'escherichia coli* [14].

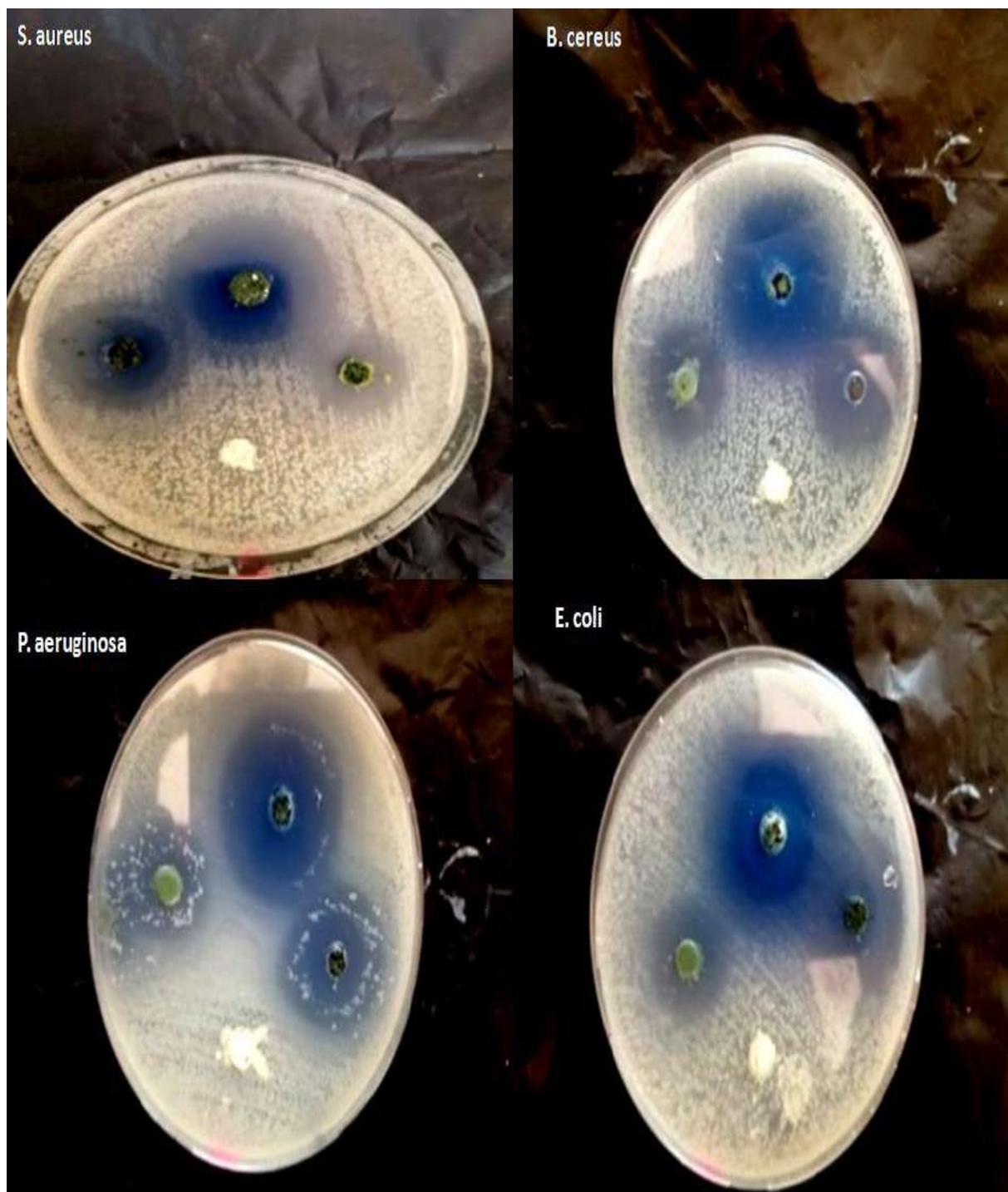
Dans notre étude, Les échantillons FeCuP2, FeCuP1, FeCuP3 ont montré une activité inhibitrice contre les bactéries gram négatives et positives L'activité antibactérienne a été plus

efficace contre les bactéries gram négatives qui ont été rapportées dans la littérature. Au cours de l'étude, l'échantillon FeCuP2 a une forte action inhibitrice observée contre *E. coli* et *P. aeruginosa* avec une zone d'inhibition maximale élevée de 30 et 33 mm respectivement par rapport à *S. aureus* et *B. cereus* qui ont une zone de 28 mm et 29 respectivement (tableau V.16).

Tableau V.16 : zone d'inhibition bactériale.

les bactéries gram négatives	zone d'inhibition maximale
<i>E. coli</i> et <i>Paeruginos</i>	30 et 33 mm
les bactéries gram positives	zone d'inhibition maximale
<i>S. aureus</i> et <i>B. cereus</i>	28 et 29 mm

Ces résultats sont en accord avec le chercheur Appu Manikandan et coll . [15] Dans nos résultats figure V.39, les bactéries à Gram négatif sont plus sensibles que les bactéries à Gram positif. Cela pourrait être dû à la différence de structure entre les bactéries Gram-positives et les bactéries Gram-négatives. La taille et la charge sont les paramètres les plus importants qui influencent l'activité antibactérienne parce que taille et la charge positive du cuivre peuvent pénétrer à l'intérieur de la membrane et réagir directement avec la charge négative de la membrane cellulaire des bactéries et cela revient à la présence des groupes de phosphate.



FigureV.39 : Activité biologique des catalyseurs FeCuP1, FeCuP2, FeCuP3.

5 Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons montré que les propargylamines synthétisés par couplage A3 et AHA ont une activité thérapeutique et biologique.

- Leur activité thérapeutique est confirmée par l'étude théorique vis-à-vis la maladie d'Alzheimer.
- Les propargylamine G, H présentent une énergie de liaison de - 8,9 et - 8,7kcal/mol.
- Les propargylamine I et J ont indiqué une activité anti-oxydante plus élevée et le IC50 la plus basse.
- Par le teste de ferrap, les molécules J, I, L ont une très bonne réduction inhibitrice. Ces résultats confirment ceux qui ont obtenus par DPPH.
- L'étude biologique a montré que les propargylamines se sont des anti-inflammatoires et des anti-oxydantes.
- Dans les contrats, la propargylamine M avait une efficacité anti-inflammatoire modérée et la propargylamine K présentait l'activité anti-inflammatoire la plus faible.
- Le teste DPPH des molécule O, P, Q, R, prouve que ces pyrroles présentent une capacité anti-oxydante.
- le pyrrole Q et R ont indiqué une activité anti-oxydante vue les valeurs de IC50 les plus faibles
- Les molécules Q et R ont une faible réduction inhibitrice comparant avec le pyrrole O.
- les catalyseurs préparés présentent une forte action inhibitrice observée contre *E. coli* et *P. aeruginosa* avec une zone d'inhibition élevée. Ainsi, le catalyseur le plus performant est FeCuP2.

Références

1. Bhoraniya, R.B. and S.G. Modha, *Propargyl Amines: Versatile Building Blocks in Post-Ugi Transformations*. ChemistryOpen, 2023. **12**(4): p. e202200223.
2. Bianco, M.d.C.A.D., et al., *The Use of Zidovudine Pharmacophore in Multi-Target-Directed Ligands for AIDS Therapy*. Molecules, 2022. **27**(23): p. 8502.
3. Martinez-Amezaga, M., et al., *Synthesis of propargylamines via the A₃ multicomponent reaction and their biological evaluation as potential anticancer agents*. Organic & Biomolecular Chemistry, 2020. **18**(13): p. 2475-2486.
4. Aswani, A., et al., *PROPARGYLAMINE MOIETY: A VERSATILE SCAFFOLD FOR DRUG DESIGN AND DISCOVERY*. 2023.
5. Grishchenko, L.A., et al., *Arabinogalactan propargyl ethers in the A₃-coupling reaction with aldehydes and secondary cyclic amines*. Carbohydrate Polymers, 2023. **300**: p. 120239.
6. Fekih, N., et al., *Acanthus mollis L. Grown in Algeria Exhibits Potent Antioxidant Activity*. Agriculturae Conspectus Scientificus, 2023. **88**(4): p. 301-306.
7. Oyaizu, M., *Studies on products of browning reaction antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine*. The Japanese journal of nutrition and dietetics, 1986. **44**(6): p. 307-315.
8. Benyelles, B., et al., *Antioxidant and anti-inflammatory activities of the volatile components of tropaeolum majus L.(Garden Nasturtium) From North Western Algeria*. J Pharm Chem Biol Sci, 2016. **4**(3): p. 431-439.
9. Benhamidat, L., et al., *Chemical composition and antioxidant, anti-inflammatory and anticholinesterase properties of the aerial and root parts of Centaurea acaulis essential oils: study of the combinatorial activities of aplotaxene with reference standards*. Journal of Essential Oil Bearing Plants, 2022. **25**(1): p. 126-146.
10. Salah, N., et al., *Polyphenolic flavanols as scavengers of aqueous phase radicals and as chain-breaking antioxidants*. Archives of biochemistry and biophysics, 1995. **322**(2): p. 339-346.
11. Jara, C., et al., *Antioxidant, phenolic and antifungal profiles of Acanthus mollis (Acanthaceae)*. Natural product research, 2017. **31**(19): p. 2325-2328.

12. Kechiched, R., *Typologie Geolchimique et geostataistique des minerais de phosphatesdu gisement de bled el hadba-djebel onk (Algerie orientale.* 2011, Annaba.
13. Akram, A.M., R.A. Omar, and M. Ashfaq, *Chitosan/calcium phosphate-nanoflakes-based biomaterial: a potential hemostatic wound dressing material.* Polymer Bulletin, 2023. **80**(5): p. 5071-5086.
14. Kroklicheva, P.A., et al., *Zn-Doped Calcium Magnesium Phosphate Bone Cements Based on Struvite and Their Antibacterial Properties.* 2023.
15. Manikandan, A. and M. Sathiyabama, *Green synthesis of copper-chitosan nanoparticles and study of its antibacterial activity.* J Nanomed Nanotechnol, 2015. **6**(1): p. 1.

CONCLUSION GENERALE

Les recherches menées dans cette étude s'inscrivent dans le cadre du développement et de la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse d'une structure chimique respectant les principes de la chimie verte, notamment les principes de l'économie atomique.

Pour atteindre cet objectif, des molécules organiques comme les propargylamines et les pyrroles ont été préparés par des réactions multi-composantes MCR en présence d'un catalyseur hétérogènes à base de fer, cuivre phosphate.

En effet, les propargylamines et les pyrroles sont des molécules souvent utilisées dans des formulations thérapeutique et biologique. Il y'a plusieurs méthodes de synthèse, qui sont réalisés en des étapes successives ou en one pot.

Les propargylamines ont été préparés par différents méthodes décrites dans la littérature, dans cette étude nous avons choisi deux chemins réactionnels en one pot ; le couplage A3 d'un alcyne, une amine et un aldéhyde, et le couplage AHA d'un alcyne une amine et un halogène. Plusieurs catalyseurs à base de fer et de cuivre ont été utilisés. L'étude bibliographique a démontré que les catalyseurs à base de métal phosphate n'ont jamais exploité pour le couplage A3 ou AHA, ou une autre méthode de synthèse de propargylamines.

Les pyrroles sont des hétérocycles à haut valeur, ils présentent des activités biologiques et thérapeutiques. Les méthodes de synthèses décrites montrent que la présence de catalyseur est obligatoire si la méthode utilisée est la réaction multi-composante. Différents catalyseurs ont été utilisés dans la synthèse de pyrroles notamment les nanoparticules de fer magnétiques (MNP), par contre les nanoparticules bimétalliques ou les catalyseurs métal phosphate n'ont jamais décrites.

Les matériaux à base de phosphate ont un grand intérêt industriel surtout dans le domaine de l'électrochimie. Récemment les chercheurs scientifiques montrent l'efficacité de ces matériaux comme des catalyseurs. Dans la présente étude, un catalyseur à nanoparticules de phosphate de fer non supporté a été préparé par voie hydrothermale en utilisant l'urée et le K_2HPO_4 comme précurseurs de phosphate. Deux catalyseurs ont été préparés ; les nanoparticules monométalliques mésoporeuses de $FePO_4$ et les nanoparticules bimétalliques $FeCuP$. Les catalyseurs ont été caractérisés par différents méthodes comme L'UV Vis, IR, Raman, DRX, MEB, EDX et MET. Ces derniers permet de identifier la structure nanométrique des catalyseurs préparés.

Le catalyseur $FePO_4$ est efficace pour la synthèse des propargylamines via la réaction de couplage A3 et AHA, où il réduit le temps de réaction à 3 et 5 h, respectivement, avec une grande stabilité. Ainsi que 15 propargylamines ont été synthétisées dans des conditions douces avec des rendements moyens et élevés par couplage AHA et A3.

Le catalyseur $FeCuP$ est utilisé dans la synthèse de propargylamine et du pyrrole. Dans le couplage A3. Les trois catalyseurs $FeCuP1$, $FeCuP2$, et $FeCuP3$, ont été utilisés, et un seul catalyseur a montré une bonne activité, cella due à la structure de ce dernier qui a été influencé par la quantité

d'urée utilisé en synthèse de ce catalyseur. Le catalyseur FeCuP2 présente une grande stabilité et activité pour la synthèse de différents propargylamines avec des rendements élevés comprise entre 50 et 100%.

Pour la synthèse des molécules de pyrrole, un seul catalyseur a été utilisé (FeCuP2) utilisant deux méthodes de synthèse. Utilisant la méthode (b), nous avons préparé 4 structures de pyrrole avec des bons rendements. La réutilisation du catalyseur a permis de confirmer sa bonne stabilité.

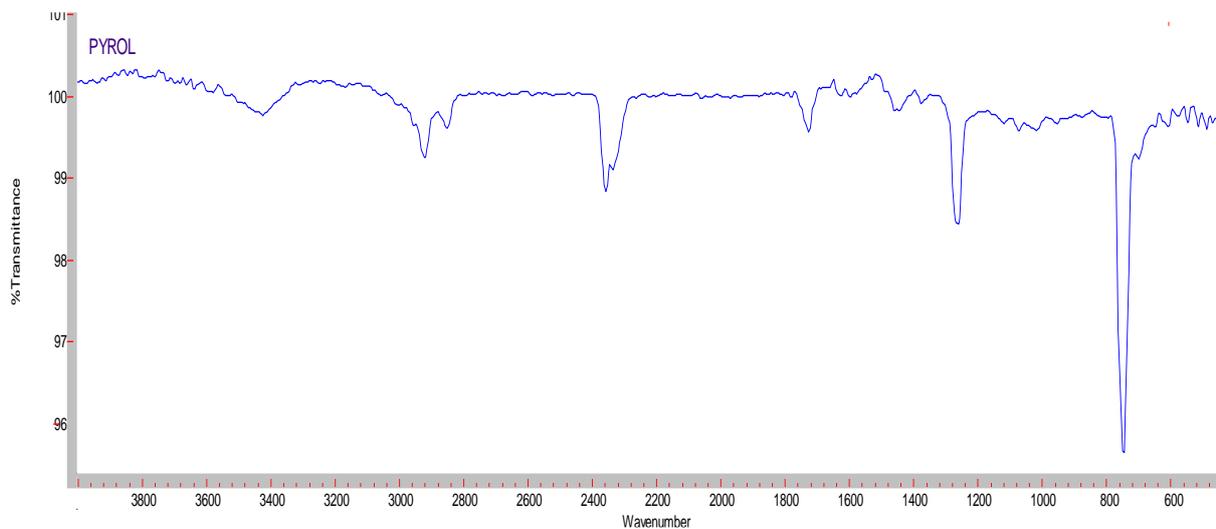
L'étude de synthèse de propargylamines et des pyrroles a mené à la fin à une proposition des mécanismes réactionnel en présence de FeCuP2 et FePO₄ qui sont présentés par des schémas explicatifs.

En outre, l'étude d'ancrage des propargylamines synthétisées démontre que les molécules peuvent interagir avec la protéine de la maladie d'Alzheimer par l'interaction de van der Waals. Cette étude est réalisée théoriquement pour confirmer l'effet thérapeutique des propargylamines préparés.

Les propargylamines et les pyrroles synthétisés présentent une bonne activité biologique anti-oxydante et les propargylamines présente aussi une activité anti-inflammatoire. L'activité de catalyseur FeCuP a une activité anti bactérien intéressante vis à vis les bactéries gamma positive et négative.

Annexes

Annexes

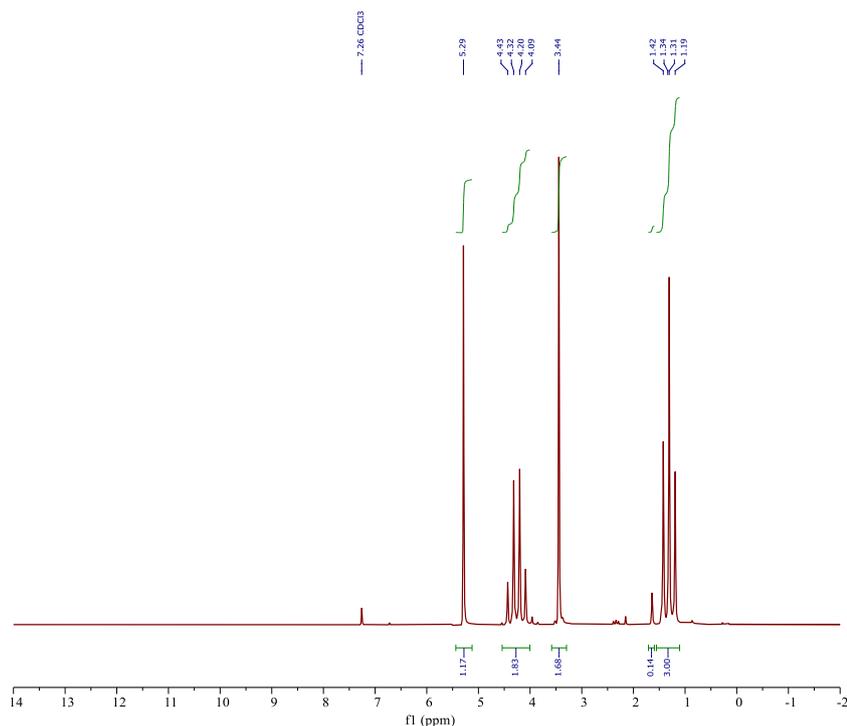


Annexe 1 : Spectre infrarouge produit (S)



1D-1H-"PowerScan"

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2022/ 05/ 14/ 130031-Berrichi CF1-1D PROTON-1D PROTON/ Enhanced/ data.1d
2 Spectrometer	SPINSOLVE 60 CARBON
3 Solvent	Chloroform
4 Sample	Berrichi CF1
5 Number of Scans	16
6 Acquisition Date	2022-05-14T13:00:32.653
7 Total acquisition time	8.880000000000003 (min)
8 Nucleus	1H

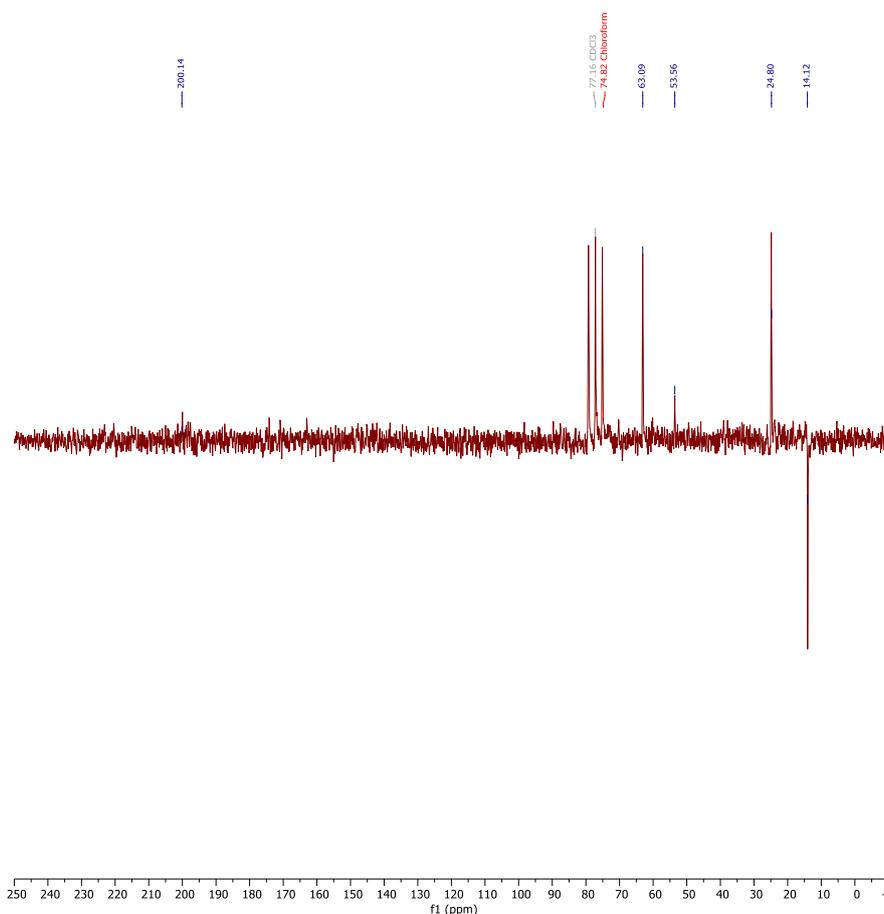


Annexe 2 : spectre RMN H produit (S).

Annexes



APT-13C-0-5-45-328-110-"yes"



Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2022/ 05/ 14/ 130815-Berrichi CF1-APT WALTZ-APT WALTZ/ data.1d
2 Spectrometer	SPINSOLVE 60 CARBON
3 Solvent	Chloroform
4 Sample	Berrichi CF1
5 Number of Scans	14020
6 Acquisition Date	2022-05-14T13:08:16.042
7 Total acquisition time (min)	1168.34
8 Nucleus	¹³ C

Annexe 3 : spectre RMN C13 produit (S).

Résumé

Les propargylamines et les pyrroles sont des intermédiaires et des molécules très intéressantes, elles présentent une activité biologique et thérapeutique. Elles sont très connues comme des médicaments neurodégénérative. Ainsi les deux molécules présentent différentes activités biologiques comme des anti-inflammatoire, anti-HIV et d'autres activités.

La méthode de synthèse de ces deux types de molécules fait l'appel à l'utilisation des catalyseurs métalliques et non métalliques. Les méthodes de synthèse décrites en bibliographie ont montré que les catalyseurs à base de métal phosphate n'ont pas été utilisés en synthèse de propargylamines et des pyrroles.

Dans notre thèse, nous avons préparé des catalyseurs nanostructurés FePO_4 et FeCuP_2 par la méthode hydrothermale en one pot. Les catalyseurs préparés ont été caractérisés par différentes méthodes comme UV-Vis, IR, MEB, EDX, Raman et MET. Les résultats de caractérisation ont confirmé la structure nanométrique des catalyseurs préparés.

Les deux catalyseurs FePO_4 et FeCuP ont été utilisés en synthèse de propargylamines par couplage A3 d'un aldéhyde, un alcyne et une amine, et par couplage AHA d'une amine, un alcyne et diiodomethane. Les deux catalyseurs présentent une bonne activité et stabilité avec des rendements en propargylamines comprises entre 50-100%.

Pour la synthèse de pyrroles, le catalyseur FeCuP_2 a montré une bonne activité dans la réaction de quatre composants d'un aldéhyde, une amine, nitroalcane et acéto-acétate d'éthyle. Ainsi, un mécanisme réactionnel a été proposé en présence de ces nanostructures.

Les propargylamines et les pyrroles synthétisés présentent une bonne activité biologique, ce sont des anti-inflammatoires et des anti-oxidants. Les propargylamines ont une activité thérapeutique vis à vis la maladie d'Alzheimer, cette étude est effectuée théoriquement par le Docking moléculaire.

Mots clé : propargylamine, pyrrole, couplage A3, nanostructure, couplage AHA, activité biologique, activité thérapeutique

Abstract

Propargylamines and pyrroles are very interesting intermediates molecules; they exhibit biological and therapeutic activity. They are well known as neurodegenerative drugs. These molecules exhibit different biological activities such as anti-inflammatory, anti-HIV and others. The synthesis method of these molecules involves the use of metallic and non-metallic catalysts. The synthesis methods described in the bibliography have shown that metal phosphate catalysts have not been used in the synthesis of propargylamines and pyrroles. In our thesis, we prepared nanostructured FePO₄ and FeCuP₂ catalysts via one-pot hydrothermal method. The prepared catalysts were characterized by different methods such as UV-Vis, IR, SEM, EDX, Raman, and TEM. The characterization results confirmed the nanoscale structure of the prepared catalysts. The catalysts FePO₄ and FeCuP₂ were used in the synthesis of propargylamines by the A₃ coupling of an aldehyde, an alkyne and an amine, and by the AHA coupling of an amine, an alkyne and diiodomethane. Both catalysts exhibit good activity and stability with propargylamine yields ranging between 50-100%. For the synthesis of pyrroles, the FeCuP₂ catalyst showed good activity in the four components reaction of aldehyde, amine, nitroalkane and ethyl acetoacetate. Thus, a reaction mechanism was proposed in the presence of these nanostructures. The synthesized propargylamines and pyrroles have good biological activity, they demonstrated an anti-inflammatory and anti-oxidants activity. Propargylamines have therapeutic activity against Alzheimer's disease; this study is carried out theoretically by molecular docking.

Keywords : propargylamine, pyrrole, coupling A₃, nanostructure, coupling AHA, biological activity, therapeutic activity

المخلص:

تعد البروبارجيلامينات والبيروول من المواد الوسيطة والجزيئات المثيرة للاهتمام للغاية، فهي تظهر نشاطًا بيولوجيًا وعلاجيًا. وهي معروفة جيدًا بأنها أدوية مضادة للهزال والتتكيس العصبي. وبالتالي يُظهر الجزيئات أنشطة بيولوجية مختلفة مثل الأنشطة المضادة للالتهابات وفيروس نقص المناعة البشرية وغيرها من الأنشطة. تتضمن طريقة تصنيع هذين النوعين من الجزيئات استخدام المحفزات المعدنية وغير المعدنية. أظهرت طرق التوليف الموصوفة في قائمة المراجع أن محفزات الفوسفات المعدنية لم يتم استخدامها في تخليق البروبارجيلامينات والبيروول.

في أطروحتنا، قمنا بتحضير محفزات $FePO_4$ و $FeCuPO_4$ ذات البنية النانوية بالطريقة الحرارية المائية ذات الوعاء الواحد. تم تشخيص المحفزات المحضرة بطرق مختلفة مثل $UV-Vis$ ، IR ، SEM ، EDX ، $Raman$ و TEM . وبالتالي، أكدت نتائج التوصيف التركيب النانوي للمحفزات المحضرة.

تم استخدام المحفزين $FePO_4$ و $FeCuP_2$ في تخليق البروبارجيلامينات عن طريق اقتران A3 للألدهيد، وألكاين وأمين، وعن طريق اقتران AHA للأمين، والألكاين وثنائي يودوميثان. يُظهر كلا المحفزين نشاطًا وثباتًا جيدًا مع إنتاجية من البروبارجيلامين تتراوح بين 70-100%.

بالنسبة لتخليق البيروولات، أظهر المحفز $FeCuP_2$ نشاطًا جيدًا في تفاعل أربعة مكونات من الألدهيد، والأمين، والنيترو ألكان، وأسييتو اسينات الإيثيل. وبالتالي، تم اقتراح آلية التفاعل في وجود هذه البنية النانوية. تتمتع البروبارجيلامينات والبيروولات المصنعة بنشاط بيولوجي جيد، وهي مضادة للالتهابات ومضادة للأكسدة. البروبارجيلامينات لها نشاط علاجي ضد مرض الزهايمر، وقد أجريت هذه الدراسة نظريًا عن طريق الالتحام الجزيئي.

كلمات مفتاحية

البروبارجيلامين، البيروول، اقتران A3، البنية النانوية، اقتران AHA، النشاط البيولوجي، النشاط العلاجي