

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID -
TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Appliquée

Par :

- **M^{elle}. BENABDERRAHMANE FATMA**
- **M^{elle}. SEKRANE CAMELIA FATIMA**

Thème

***Synthèse de nouvelle structure de propargylamine
en présence d'un catalyseur hétérogène.***

Soutenu le 22 juin 2022 à Tlemccen devant le jury composé de :

Mme BENDAHOU KARIMA	Professeure	Université de Tlemccen	Presidente
Mme BERRICHI AMINA	MCA	Université Ain Témouchent	Encadrante
HAMIDI FATIHA	MCA	Université de Tlemccen	Examinatrice

Année Universitaire : 2021 ~ 2022

Remerciement :

*On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la
volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Tout d'abord ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu
voir le jour sans l'aide et le soutien de notre Encadrante madame
Berrichi Amina. Nos remerciements les plus sincères lui sont
prodigués pour ses conseils précieux, son suivi, son aide, son
soutien moral et ses encouragements durant tout notre travail.*

*Nos vifs remerciements vont aux membres du jury pour avoir
accepté de juger notre présent travail, ainsi que toutes les
personnes qui ont participé de près ou de loin à l'accomplissement
de ce mémoire soit sincèrement remercier. Et pour terminer on
remercie les enseignants qui ont participé à notre formation durant
ces années de faculté.*

Dédicaces

Grâce à Dieu tout puissant qui m'a donné le courage, la volonté et la force pour réaliser ce mémoire, J'ai le grand honneur de dédier ce modeste travail :

A celui qui attend mon retour à chaque coucher du soleil A celle qui m'comblée d'affection, d'amour et de tendresse, et qui a veillé à coté De mon berceau pour consoler mes cris de douleurs, et qui n'a jamais cessé de le faire

Ma mère

A celui qui fut le plus brave des hommes, m'ouvrant ses bras dans les sombres moments et m'aidant à aller de l'avant vers le meilleur, et qui m'attendant soutenu moralement et matériellement

Mon père

A mes très chères sœurs Loubna et Radia

A la personne qui a partagé tout le travail avec moi, qui a supporté mon humeur au moment de stress, A mon binôme Sekrane Camélia fatima

Mes proches amies : Chérifi Fatima Zahra , Chérifi Bouchra et Mokhtar Rahmanie Fariha .

A tous ceux qui m'estiment et me porte dans leurs cœurs.

FATMA

Dédicaces

Avec l'expression de ma connaissance je dédie ce modeste travail a ceux qui ,quels que soient les termes embarrassés je n'arriverais jamais a leurs exprimer mon amour sincère .

A l'homme ,mon précieux offre de dieu, qui doit ma vie ,ma réussite et tout mon respect :

mon cher père Sekrane Mokhtar.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non a mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse :

mon adorable mère Sekrane catherine .

Ma sœur Mme Brikci sid kenza et son cher mari Ghouti et ma cher sœur Soumia qui n'ont pas cesser de me conseiller et soutenir tout au long de mes études Que dieu les protèges et leur offre la chance et le bonheur.

Sans oublier mon Binôme Benabderrahmane Fatma pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de projet.

CAMELIA

SOMMAIRE

I) Introduction générale :	1
----------------------------------	---

CHAPITRE I : Partie bibliographique

I) Introduction :	3
-------------------------	---

II) Les propargylamines :	3
---------------------------------	---

II-1) définition	3
------------------------	---

II-2) Méthode de synthèse de propargylamine :	4
---	---

II-2-1) Couplage A3 :	4
-----------------------------	---

II-2-2) Couplage KA2 :	4
------------------------------	---

II-2-3) Couplage AHA :	5
------------------------------	---

II-3) Catalyseurs utilisés pour la synthèse de propargylamine :	5
---	---

II-3-1) Couplage A3 :	5
-----------------------------	---

II-3-2) Couplage KA2 :	7
------------------------------	---

II-3-3) Couplage AHA :	7
------------------------------	---

III) les pyrroles.....	8
------------------------	---

III-1) Historique.....	8
------------------------	---

III-2) Le pyrrole comme produit naturel.....	9
--	---

III-3) propriétés	9
-------------------------	---

IV) Méthodes de synthèse de pyrroles	9
--	---

IV-1) Synthèse de pyrrole à partir de la réaction Knorr.....	9
--	---

IV-2) Synthèse de pyrrole à partir de la réaction Paal-Knorr.....	10
---	----

IV-3) Synthèse de pyrrole par cyclo-condensation	10
--	----

IV-4) Synthèse de pyrrole à partir de 2,5hexanedione	11
--	----

IV-5) Synthèses de pyrrol à partir de divers méthylènes actifs	12
--	----

SOMMAIRE

IV-5-1) synthèse regiosélective de pyrroles 2,3,4-trisubstitués Alcynes et isocyanures terminaux non actives	13
IV-5-2) Synthèse de pyrrole Par cycloaddition	14
IV-5-3) Synthèse de pyrroles oligosubstitués	14
IV-5-4) Synthèse de pyrrole à partir de la réaction Hantzsch	14
IV-6) Autres méthodes de synthèse de pyrrole	15
IV-6-1) Synthèse de dérivés de pyrrole par nanoparticules	15
IV-6-2) Synthèse à partir du furane	15
IV-6-3) Synthèse de pyrrole à partir de la réaction de Van Leusen	15
IV-6-4) Synthèse de pyrrole à partir de la réaction de Barton-Zard	16
IV-6-5) Synthèse de pyrrole à partir de la réaction de Piloty-Robinson	16
IV-6-6) Synthèse de pyrroles par cycloaddition	17
IV-6-7) Synthèse de pyrroles par transannulation	17
IV-6-8) Synthèse de pyrroles par double alcénylation	18
IV-6-9) Synthèse de pyrroles par nitroalcane	18
V) Conclusion	20

CHAPITRE II : Partie expérimental

I) Introduction :	23
II) Produits chimiques utilisés au cours de l'étude :	23
III) Synthèse de propargylamine en one pot	24
III-1) Réaction à trois composants	24
III-2) Réaction à deux composants	24
II-2-a) Réaction de diéthylamine avec cyanoacétate d'éthyle	24
II-2-b) Réaction de phénylacétylène avec cyano-acétate d'éthyle	25

SOMMAIRE

IV) Synthèse de propargylamine en deux étapes.....	25
IV-1) Synthèse de pyrrole.....	25
IV-1-a) Effets de solvant.....	26
IV-1-b) Effets de base.....	26
III-2) Synthèse de propargylamine par couplage A3	27
V) Les Méthodes de caractérisation :.....	27
V-1) Spectroscopie Infrarouge (IR) :	27
V-2) Résonance magnétique nucléaire(RMN) :.....	30
V-2-1) Caractérisation par RMN 13C :	30
V-2-2) Caractérisation par RMN 1H :.....	30
V-3-1) Chromatographie par colonne	31
V-3) Chromatographie sur couche mince (CCM) :.....	32

CHAPITRE III : Résultats et discussions

I) Introduction :.....	35
II) Synthèse de propargylamine en one pot.....	35
II-1) Reaction à trois composants	35
II-2) Réaction à deux composants.....	35
II-2-a) Réaction de phenylacetylene avec cyno-acétate d'éthyle.....	35
II-2-b) Réaction de diethylamine avec cynoacétate d'éthyle.....	36
III) Synthèse de propargylamine en deux étapes.....	36
III-1) Synthèse de pyrrole.....	36
III-1-a) Effets de solvant.....	37
III-1-b) Effets de base.....	38

SOMMAIRE

III-2) Synthèse de propargylamine par couplage A3	38
IV) Caractérisations de produit organique	39
IV-1) Caractérisation par infrarouge	39
IV-2) Caractérisation par RMN	39
IV-3) Structure de pyrrole.....	39
V) Conclusion :.....	40
I) Conclusion générale :.....	41
I) Annexe.....	42
I) Reference	44

Abréviations.

LCSCO : Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique.

RMC : Réaction Multi composante.

A3: Alcyne + Aldéhyde + Amine.

AHA : Alcyne + Haloalcane + Amine.

KA2 : Alcyne + Cétone + Amine.

CDCl₃ : chloroform-d

C₄H₅N : pyrrol

DAG : diglycéride .

DMSO : diméthylsulfoxyde

NMP : N-Méthyl-2-pyrrolidone

TosMIC : toluenesulfonylmethyl isocyanide)

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.

MO : micro-onde.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

RMN 1H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton.

RMN 13 C : Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13.

IR : Infrarouge

mmol : Millimole.

mL : Millilitre.

g : gramme.

Rdt : Rendement.

Rf: reference.

h : heure.

Cat : catalyseur.



INTRODUCTION GENERAL

Introduction générale :

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique(LCSCO) de l'université de Tlemcen l'objectif du laboratoire est d'étudier et synthétiser différentes réactions.

La catalyse définit tout processus qui permet d'accélérer une réaction chimique par le biais d'un catalyseur. Il est couramment sous forme liquide ou solide, il fournit des sites actifs dont l'interaction avec les réactifs et les produits à transformer permet d'abaisser les barrières d'énergie à franchir pour obtenir les produits de réaction.

Le principe central de la catalyse réside dans le fait que, certes, les sites actifs sont impliqués dans les étapes intermédiaires de la réaction, mais qu'ils sont régénérés à la fin du processus, retrouvant ainsi leurs caractéristiques initiales. Le catalyseur n'est donc pas consommé lors de la réaction : il peut ainsi être utilisé en quantité limitée et agir avec efficacité sur de longues périodes sans nécessité d'être remplacé .

Les catalyseurs complexes de coordination en phase homogène offrent des performances d'activité et de sélectivité en général meilleures que celles des catalyseurs hétérogènes obtenus par les méthodes plus classiques de dépôt par voie thermique. Ils posent cependant, en raison de leur valeur plus élevée, des problèmes de récupération ou de recyclage. Le coût de la voie homogène entraîne alors bien souvent le choix de la méthode hétérogène classique, au détriment de performances plus séduisantes. On envisage ici les solutions offertes par la catalyse homogène supportée, ainsi que les difficultés rencontrées lors de la synthèse et de l'utilisation de ce type nouveau de catalyseur

Les réactions à plusieurs composants sont l'un des concepts les plus intéressants de la chimie de synthèse moderne et, comme le montre cette revue critique, ils offrent une entrée intéressante dans les dérivés du pyrrole , qui sont des hétérocycles très importants à de nombreux points de vue, y compris médicaux et chimie pharmaceutique et science des matériaux.

Les composés méthylènes actifs sont une classe majeure de partenaires de réaction pour la formation de liaisons C-C avec des fragments sp^2 C-X (X = halogénure). En tant que l'une des versions les plus classiques de la réaction de couplage de type Ullmann, les réactions de couplage C-C à base de méthylène activé ont été efficacement utilisées dans un grand nombre

Introduction générale :

de synthèses. Bien que ce type de réaction ait longtemps reposé sur la catalyse par métaux nobles, la renaissance de la catalyse au cuivre à la fin du siècle dernier a conduit à des développements spectaculaires dans les réactions de couplage Ullmann C-C. En raison de son faible coût, de son abondance, ainsi que de son excellente activité catalytique, l'exceptionnelle économie d'atomes de la catalyse au cuivre attire de plus en plus l'attention dans diverses synthèses organiques. Cette revue résume les progrès réalisés dans les réactions de couplage C-C intermoléculaires et intramoléculaires catalysées par le cuivre qui utilisent des espèces de méthylène activées ainsi que dans les réactions en tandem initiées par cette transformation .

Les propargylamines sont l'une des classes de composés les plus polyvalentes avec de nombreuses applications. Les dérivés de la propargylamine tels que la pargyline, la rasagiline et la sélégiline sont utilisés contre les troubles neurodégénératifs tels que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer.¹⁻⁴ (-)-Deprenyl (sélégiline) s'avère avoir une fonction anti-apoptotique,⁵ ce qui le rend utile pour le traitement symptomatique et neuroprotecteur.

Le pyrrole est l'un des hétérocycles simples les plus importants, qui se trouve dans une large gamme de produits naturels et les molécules médicaments . Il a été isolé pour la première fois en 1857 à partir des produits de l'os pyrolyse, et identifiée comme biologiquement pertinente lorsqu'elle a été reconnue comme un fragment structural de l'hème et de la chlorophylle.

Notre mémoire sera organisé de la manière suivante :

Le premier chapitre :consiste la recherche bibliographique

Le deuxième chapitre :consacré sur la partie expérimentale

Le dernier chapitre :présente tous les résultats expérimentaux obtenus ainsi que leurs discussions.



PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I.Introduction:

Ces dernières années, le rôle des composés hétérocycliques est devenu de plus en plus important. Ce chapitre présente une étude bibliographique sur la synthèse des propargylamine, synthèses des pyrroles et ces Dérivés qui constituent des structures importantes dans la synthèse de nombreux composés biologique et pharmaceutique.

II.Les propargylamines:

II.1.définition :

Les propargylamine sont des intermédiaires synthétiques polyvalents et des éléments structurels pour la synthèse de nombreux produits naturels et synthétiques qui présentent un large éventail d'activités biologiques [4]. Les propargylamine sont des composés organiques contenant une fonction amine en β d'un alcyne (figure 1).

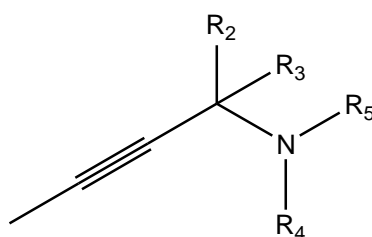


Figure 1:Structure générale de propargylamine

L'activité biologique de divers membres de leur famille les rend intrinsèquement précieux dans le développement de médicaments, principalement contre les maladies neurodégénératives (3). La figure 2 montre quelques propargylamine utilisées pour la fabrication des médicaments.

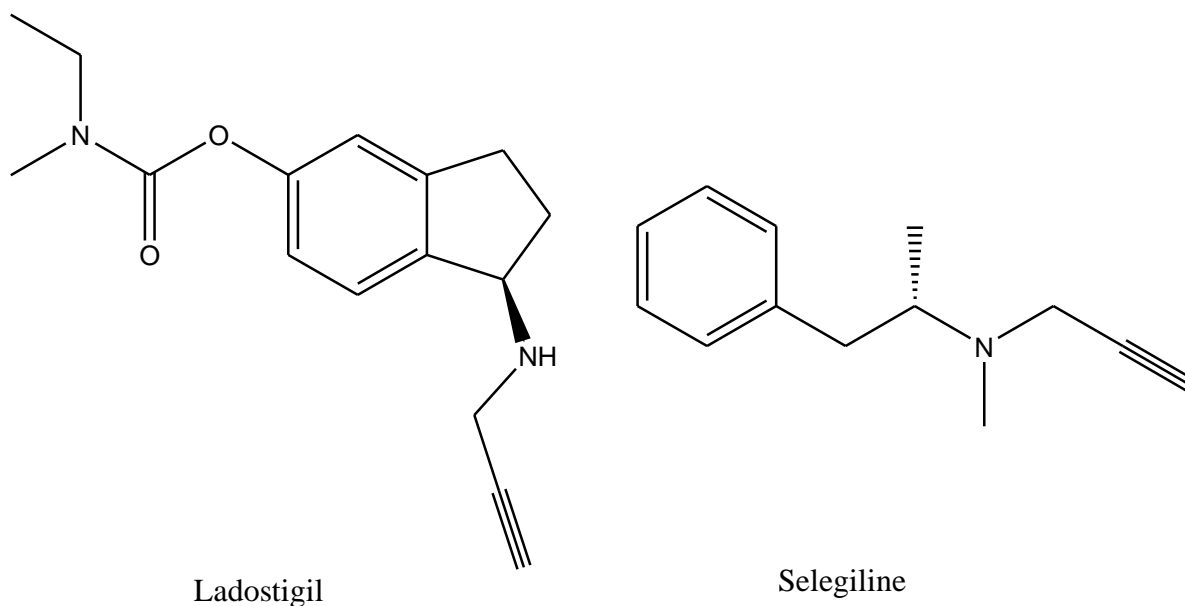


Figure 2: Structure de propargylamine pharmaceutique

II.2.Méthode de synthèse de propargylamine :

Le couplage A3 est une réaction à trois composants entre un aldéhyde, une amine et un alcyne terminal pour générer des propargylamines été décrit, l'aldéhyde peut être remplacée par une cétone pour donner le couplage KA2 ou par un halogène pour donner le couplage AHA

II.2-1. Couplage A3:

C'est la réaction entre un aldéhyde un alcyne et une amine (schéma 1).

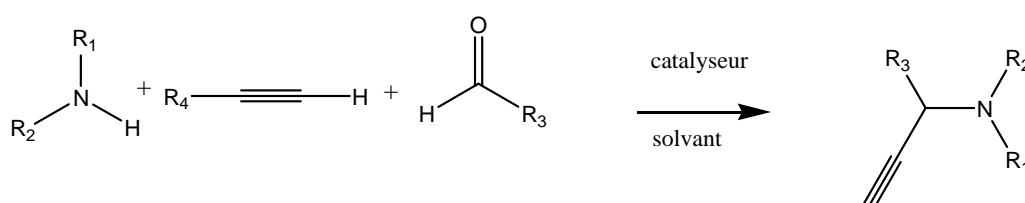


Schéma.1.Couplage A3 entre une Amine un Aldéhyde et un alcyne

II.2.2. Le couplage KA2:

consiste à faire réagir une cétone, une amine et un aldéhyde. Plusieurs catalyseurs en homogène et hétérogène ont été utilisés (schéma 2).

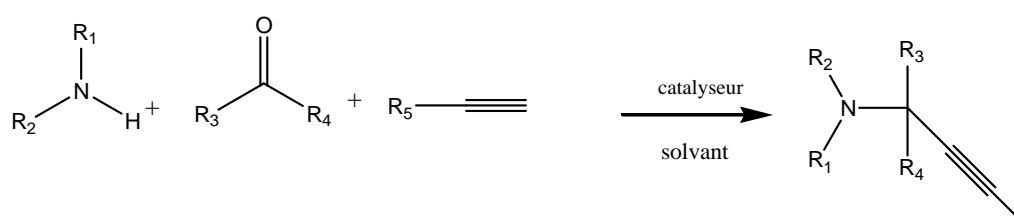


Schéma.2. Couplage KA2 entre une amine, une cétone et un alcyne

II.2.3. Couplage AHA:

consiste à faire réagir un halogène comme source de méthylène actif, un alcyne et une amine.

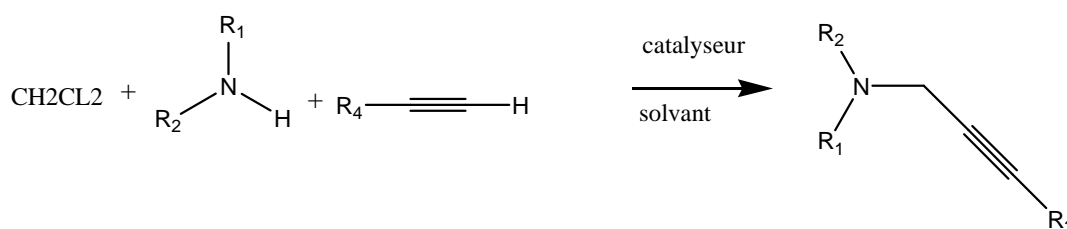


Schéma.3. Couplage AHA entre une amine, un alcyne et un halogène.

II.3. Catalyseurs utilisés pour la synthèse des propargylamines:

Différents catalyseurs ont été utilisés pour les trois couplages (A3, KA2 et AHA) en homogène et hétérogène.

II.3.1. Couplage A3:

Différents métaux ont été utilisés en catalyse homogène comme le Cuivre [5] ; fer [6] et l'or [1]. Mais la possibilité de récupérer le catalyseur est impossible. Un catalyseur hétérogène peut répondre à ce besoin.

Le tableau 1 résume les catalyseurs utilisés ainsi que les conditions dans lesquelles les réactions ont été réalisées.

Tableau 1 : Les catalyseurs hétérogènes utilisés en couplage A3

Catalyseurs	Conditions	Rendement (%)	Réf
Au-SiO ₂ @IL(Cl)	pas de solvant 60°C 8h	97	[1]
CuNPS/TiO ₂	0.5 mol % ; 70°C	99	[2]
Fe ₃ O ₄	10 mg H ₂ O ; 1h	83-87	[3]
o-Cu ₂ O-PVP	7,7 mol% Cu EtOH 8h	76	[4]
Cu(OTf) ₂	10 mol % toluene	70-92	[5]
CuFe ₂ O ₄	Toluéne 4h	96	[9]
H- Fe ₂ O ₃ @DA/AG	10 mg , 80°C 60 mn	85-98	[7]
NaNo Ag ₂ O	5 mol % CHCl ₃ ; 10h	25-99	[6]
[Cu ₂ (H ₅ L)(NO ₃) 2]NO ₃ .0,5H ₂ O. 2CH ₃ CN	24h i-PrOH	93	[11]
CuCl	(20mol%) 1,4-dioxane ,70°C,30min	96	[9]
Cu/C ₃ N ₄	5% (2,5mol%) ,70°C toluéne	97	[10]
CuNps@ZnO- PTh	toluéne (20mg) ; 80°C ; 100W ;15min	85	[11]
CuFe ₂ O ₄	(6,5%) mol Toluéne 80°C N ₂ 4-15h	84-89	[15]
Cu@SiO ₂ -Pr- NH-Benz	H ₂ O 20 mol% 40min	95	[8]
Fe ₃ O ₄ @CuSiO ₃	20 mg toluéne 100°C	34	[13]
CuNPs@rGO	CH ₂ CL ₂ 60°C ; H ₂ O	85	[14]
OA-CuFe ₂ O ₄	toluene ;100°C 5h	24	[15]

II.3.2. Couplage KA2 :

Plusieurs catalyseurs ont été utilisés pour le couplage KA2 certains de ces catalyseurs sont résumés dans le tableau suivant avec les conditions réactionnelles.

Tableau 2 : Les catalyseurs hétérogènes utilisés en couplage KA2

Catalyseur	Conditions	Rendements (%)	Ref
MnBr ₂	20 mol% 130°C	99	[12]
Cu/ZIF	10 mg ;1,5h 70°C	95	[16]
Zn(OAc) ₂	120°C 20h	90	[18]
PS-PEG- Bpy-CuBr ₂	Pas de solvant 0,05% mol Cu 110°C N ₂ 24h	81	[17]
CuI/A-21	98°C N ₂	98	[19]

II.3.3. Couplage AHA:

Dans le couplage d'une amine un halo-alcane et un alcyne terminal(AHA) des catalyseurs homogènes ont été utilisés comme le catalyseur à base de fer (FeCl₃) [20] ; cobalt CoBr₂ [21] et à base de cuivre CuCl [22] avec un bon rendements (70 -80%).

En hétérogène ; Berrichi et al. [23] ont utilisé l'or supporté Au/CeO₂ dans la synthèse de propargylamine par la réaction de couplage en one-pote en présence de CH₃CN comme solvant, et le DABCO comme base, à 65 °C pendant 24h. Ils ont obtenu un rendement de 53 %.

Le même groupe a amélioré les rendements de propargylamine par l'utilisation des catalyseurs bimétalliques Au-Co/CeO₂ [24] et Au-Co/TiO₂ [25] .Différentes propargylamine ont été synthétisées avec des rendements élevés (60 à 85 %). L'activité de ces catalyseurs est due à la présence des nanoparticules et des sub-nanoparticules qui ont une taille inférieure à 1 nm.

III. Les pyrroles:

III.1.Historique :

L'histoire du pyrrole commence en 1834 par sa détection dans les huiles de goudron par le chimiste Runge [26]. Il le nomma « pyrrole » dérivé du grec pyrros qui signifie rouge, car il observait des vapeurs d'une coloration rouge intense qui se dégagent au contact des huiles de goudron avec le bois de pin imbibé d'acide chlorhydrique

En 1858, le pyrrole a été isolé sous sa forme pure et sa structure a été établie par Anderson, qui lui a attribué la formule brute C_4H_5N [27]. Les études spectroscopiques et de diffraction aux rayons X ont permis de déterminer les caractéristiques structurales de la molécule (figure 3) [28].

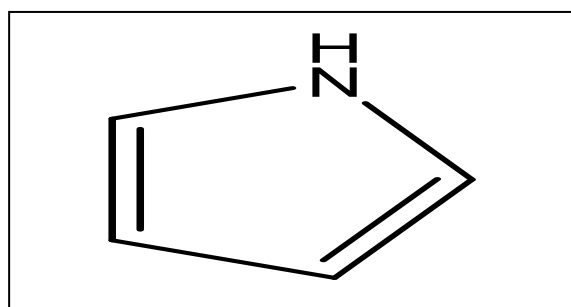


Figure 3: la structure de pyrrole

Le pyrrole, de formule brute C_4H_5N est un composé hétérocyclique simple et fondamental de la classe des métalloles constitué d'un cycle aromatique de 5 atomes dont un atome d'azote [29, 30].

Le pyrrole est un composé aromatique qui possède une réactivité différente du benzène. Il est utilisé en tant que réactif ou précurseur en chimie organique.

III.2.Le pyrrole comme produit naturel :

Bien que les pyrroles appartiennent à la classe des hétérocycles penta-cycliques ; les produits naturels contenant un seul cycle pyrrole sont relativement peu nombreux et peu connus. Leurs fonctions biologiques sont aussi variées que leurs structures [31]. Certains pyrroles naturels

sont des phéromones [32] d'autres peuvent être utilisés comme antibiotiques [33] ou encore pour rendre réversible la résistance à certains médicaments 3 [34] .

III.3. Propriétés :

Le pyrrole est un liquide volatil incolore qui s'assombrit facilement lorsqu'il est exposé à l'air, il est généralement purifié par distillation immédiatement avant son utilisation [35] . Le pyrrole a une odeur de noisette. C'est un hétérocycle aromatique à 5 chaînons, comme le furane et le thiophène. Contrairement au furane et au thiophène, il a un dipôle dans lequel l'extrémité positive se trouve du côté de l'hétéroatome, avec un moment dipolaire de 1,58 D. Dans (CDCl₃), le spectre RMN 1H de pyrrole montre des déplacements chimiques à 6,68

Le pyrrole se comporte comme une base faible, avec un acide conjugué de (pKa=-3.8). Le cation pyrrolium (C₄H₆N⁺) est formé par protonation en position 2 est un cation thermodynamiquement stable. La substitution du pyrrole par des substituants alkyle fournit une molécule plus basique comme le tétra-méthyl-pyrrole a un acide conjugué pKa=+3.7. Le pyrrole est également un acide faible avec un pKa=17.5. [36]

IV. Méthode de synthèse des pyrroles

IV.1. Synthèse de pyrrole à partir de la réaction Knorr:

L. Knorr en 1885 a rapporté la formation de pyrroles diversement substitués via la cyclocondensation d' α -aminocétone ou d'un α -amino- β -cétoc ester avec un dérivé méthylène activé [37-38] .Le procédé implique la réaction d'une α -aminocétone (1) et d'un composé contenant un groupe méthylène en α d'un groupe carbonyle (2) (schéma 4) [39-40]

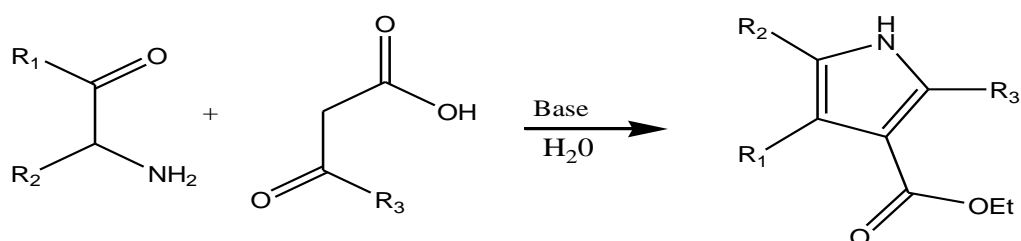


Schéma.4. Synthèse de Knorr de pyrrole

IV.2. Synthèse de pyrrole à partir de la réaction Paal-Knorr:

Dans la réaction de Paal-Knorr, un dérivé 1,4-dicarbonylé réagit avec l'ammoniac ou une amine primaire pour fournir un pyrrole substitué (Schéma.5) [41, 42].

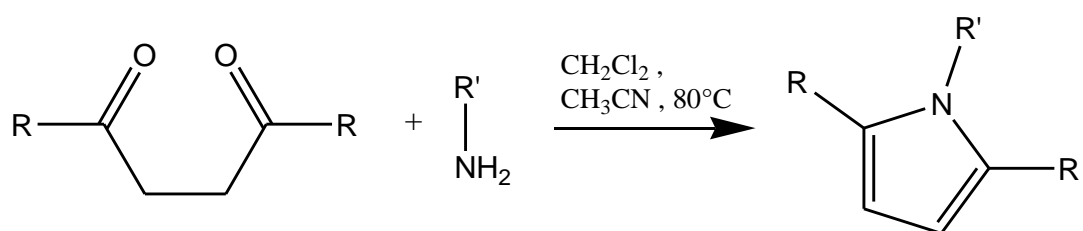


Schéma.5.Synthèse de Paal-Knorr de pyrrole.

IV.3.Synthèse de pyrrole par cyclo condensation :

Veitch et al ont développés une méthode de synthèse d'analogues de pyrrole par cyclo condensation de composés 1,4-dicarbonylés avec du nitrure de magnésium comme source d'ammoniac (schéma6) [43].

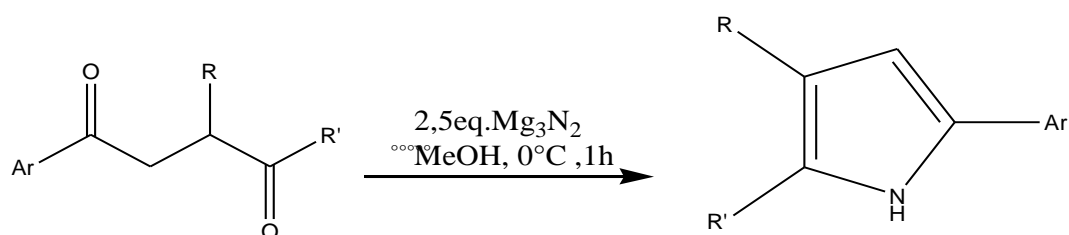


Schéma.6.Synthèse d'analogues de pyrrole par cyclo condensation de composés 1,4dicarbonyle avec du nitrure de magnésium.

IV.4.Synthèse de pyrrole à partir de 2,5hexanedione :

Phan et al ont synthétisés des analogues de pyrrole à partir de benzylamine avec du 2,5-hexanedione en utilisant un catalyseur hétérogène efficace (une structure métal-organique hautement poreuse (IRMOF-3)) comme indiqué dans le (Schéma.7) [44].

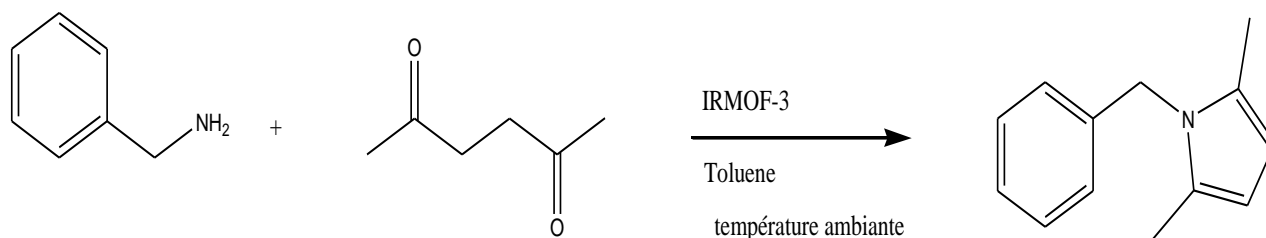
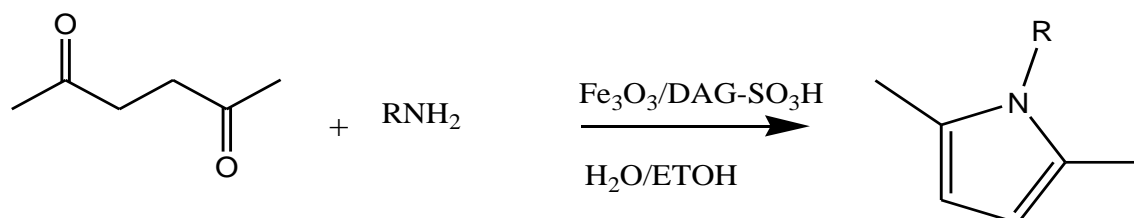


Schéma.7. Synthèse d'analogues de pyrrole à partir de benzylamine avec la 2,5hexanedione.

Tasmi et al. [51] ont synthétisé le pyrrole par la réaction d'amines primaires et 2,5-hexanedione à une température ambiante en présence nanoparticules de Fe_3O_4 supporté (Schéma8). Le catalyseur a une capacité de récupération et de réutilisation pendant huit cycles sans perte significative de leur efficacité.



Schème.8. Synthèse de pyrroles N-substitués catalysée par $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{DAG-SO}_3\text{H}$

IV.5.Synthèses de pyrrol à partir de divers méthylènes actifs :

Les méthylènes actifs sont des précurseurs polyvalents pour la génération d'une variété de pyrroles. Le méthylène actif, selon la structure, et la capacité de contribuer un, deux, trois ou quatre atomes à la structure à cinq atomes du système pyrrole. De nombreuses approches traditionnelles établies pour la synthèse du pyrrole à l'aide de méthylènes actifs sont basées sur les vénérables réactions de Knorr et de Hantzsch qui ont été développées à la fin du 19^{eme} siècle. Même avec les travaux substantiels sur cet hétérocycle depuis plusieurs décennies, de nouveaux rapports qui fournissent un accès efficace et polyvalent aux pyrroles. [46] (Figure 5) .

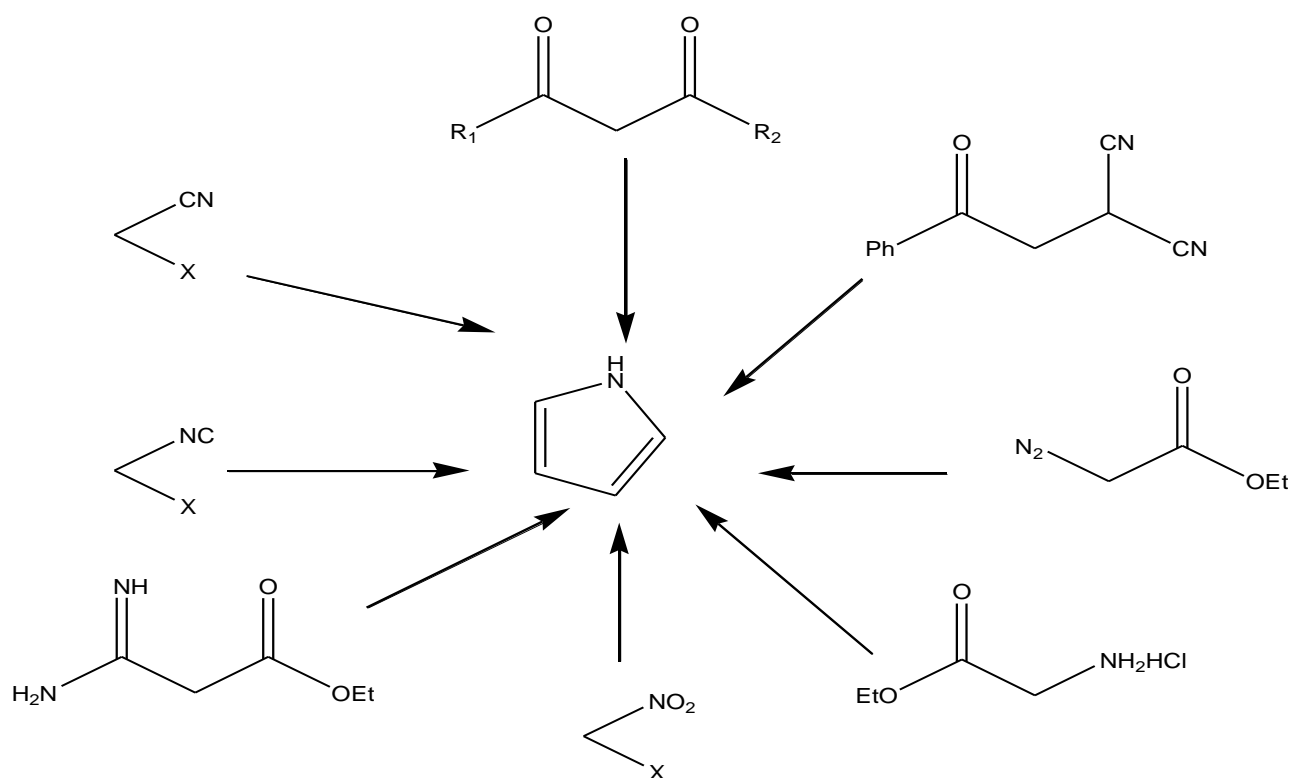


Figure 5 : Synthèses du motif pyrrole à partir de divers méthylènes actifs .

IV.5.1.Synthèse régiosélective de pyrroles 2,3,4trisubstitués Alcynes et isocyanures terminaux non actives :

Les collègues de Lei et Bi [47] ont rapporté indépendamment la première utilisation d'alcynes non activés dans une réaction de cycloaddition catalysée par un métal de transition pour la synthèse de pyrroles 2,3-di substitués (schéma 9).



Schéma.9. Illustrant la synthèse régiosélective des pyrroles 2,3 et 2,4 di-substitués avec la présente étude .

IV.5.2.Synthèse de pyrrole Par cycloaddition :

En 2013, Cheng et al. [48] ont rapporté une synthèse «clic» catalysée par l'argent d'une bibliothèque de pyrroles substitués par la cycloaddition d'alcynes terminaux et d'isocyanures en utilisant 10% en moles d' Ag_2CO_3 comme catalyseur dans la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) à 80 °C (schéma 10) .

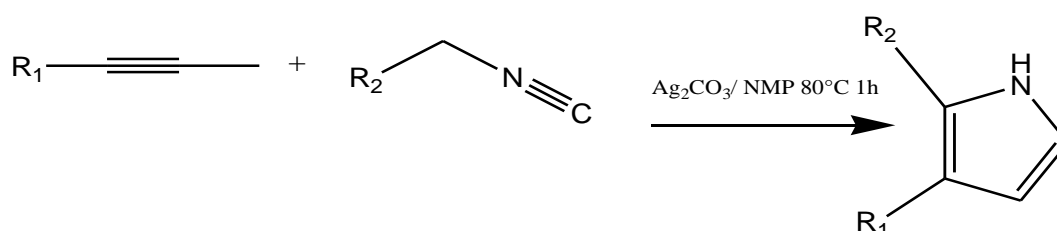
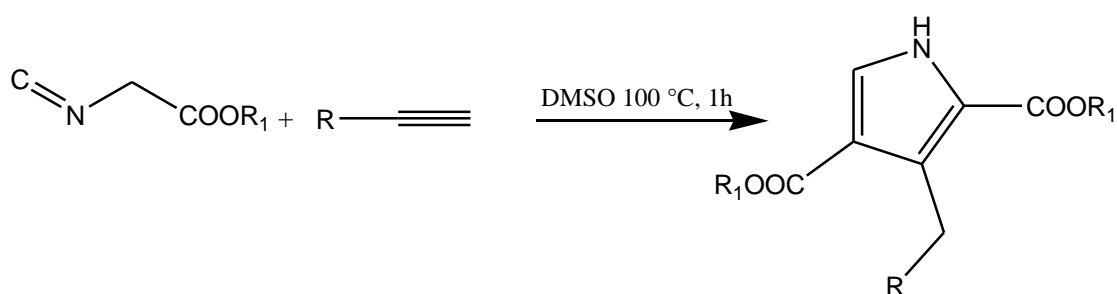


Schéma. 10. Synthèse de pyrrole Par cycloaddition (alcyne-isonitrile) .

IV.5.3.synthèse de pyrroles oligosubstitués :

Le catalyseur $\text{Cu}_0/\text{Fe}_3\text{O}_4$ à 100°C est utilisé pour synthétiser le pyrrole tri-substitué en 2,3, 4 (schéma 11). En outre, certains avantages supplémentaires utilisant des nanoparticules de cuivre magnétite ($\text{Cu}_0/\text{Fe}_3\text{O}_4$) sont associés à ce protocole qui comprend une technique de séparation facile du catalyseur et minimise finalement les procédures de traitement fastidieuses [49].



Schema.11.Synthèse de pyrroles oligosubstitués .

IV.5.4.Synthèse de pyrrole à partir de la réaction Hantzsch:

En 1890, Hantzsch publie une courte communication rapportant la synthèse d'un dérivé du pyrrole par reflux d'un mélange équimolaire d'un β -cétoesters(1) avec de l'ammoniac (ou des amines primaires) et des α -halocétones(2) (Schéma. 12) [60].

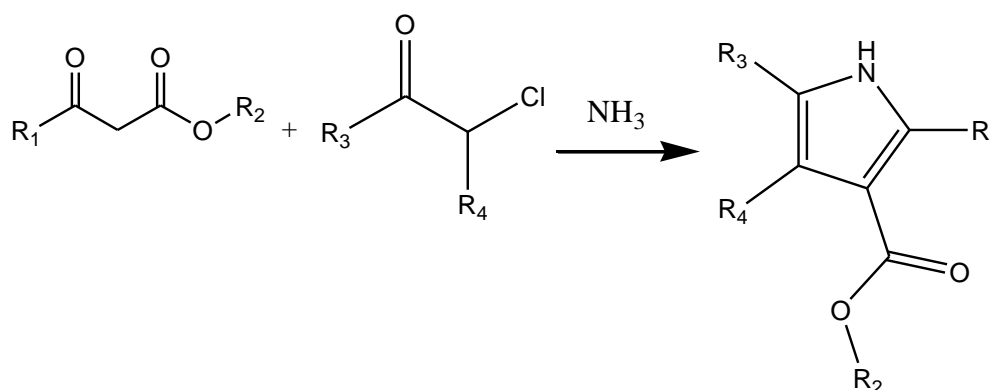


Schéma.12. Synthèse de Hantzsch de pyrrole

IV.6. Autres méthodes de synthèse de pyrrole :

IV.6.1. synthèse de dérivés de pyrrole par nanoparticules

Pour la synthèse de pyrrole N-substitués ; ils ont utilisé une amine primaire et le tétrahydro-2,5diméthoxyfurane dans H_2O , toluène et H_2O /toluène (schéma13). Le bon rendement a été obtenu avec l'eau. cette réaction est appelé réaction de Clauson-kaas [45] .

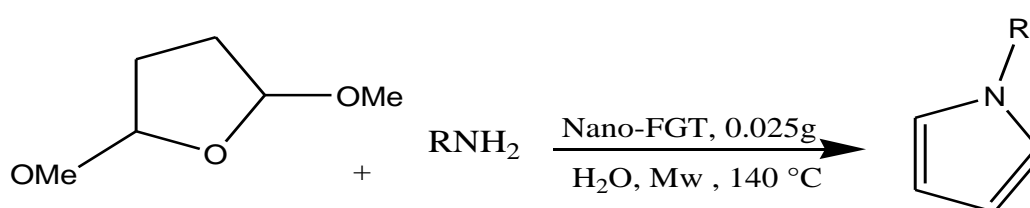


Schéma.13. Synthèse de dérivés de pyrrole par nanoparticules.

IV.4.2. Synthèse à partir du furane:

Le pyrrole est préparé industriellement par traitement du furane avec de l'ammoniac en présence de catalyseurs acides comme SiO_2 et Al_2O_3 (Schéma. 14) [50].

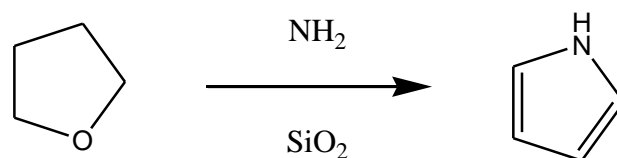


Schéma.14. Préparation de pyrrole à partir du furane.

IV. 6. 3. Synthèse de pyrrole à partir de la réaction de Van Leusen :

La réaction de Van Leusen peut être utilisée pour aboutir aux pyrroles, par réaction d'isocyanure de tosylméthyl (TosMIC) avec une énone ou un carbonyle α,β -insaturé en présence d'une base, par addition de Michael. (schéma. 15)[52]

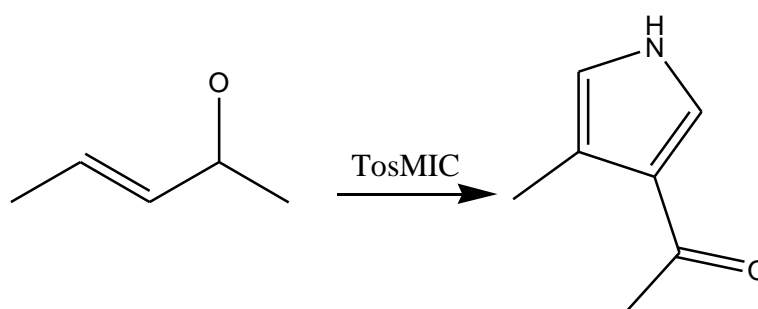


Schéma. 15. Synthèse de Van Leusen de pyrrole

IV.6.4. Synthèse de pyrrole à partir de la réaction de Barton-Zard :

La synthèse de Barton-Zard c'est la réaction entre isocynoacétate et nitroalcène selon une addition 1,4, suivie par une cyclisation et élimination du groupe nitro et tautomérisation pour donner le pyrrole (Schéma 16) [54] .

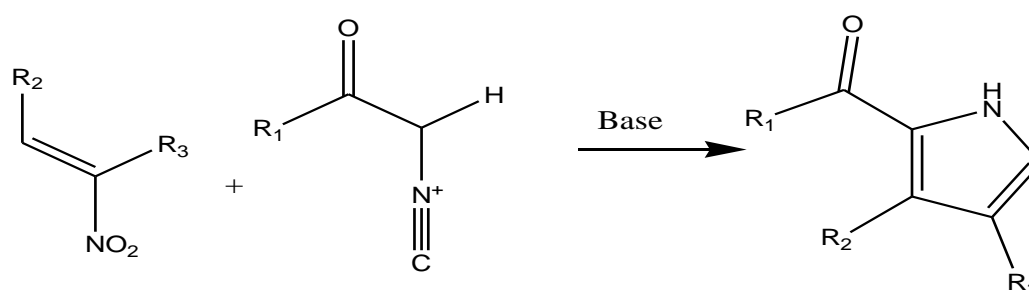


Schéma. 16. Synthèse de Barton-Zard de pyrrole

IV.6. 5.Synthèse de pyrrole à partir de la réaction de Piloty-Robinson :

La synthèse de pyrrole par procédé de Piloty-Robinson consiste à réagir deux équivalents d'un aldéhyde et d'hydrazine (schéma 17) [53] . L'aldéhyde réagit avec la diamine . L'ajout d'acide

chlorhydrique conduit à la fermeture du cycle et à la perte d'une molécule ammoniacque pour former le pyrrole.

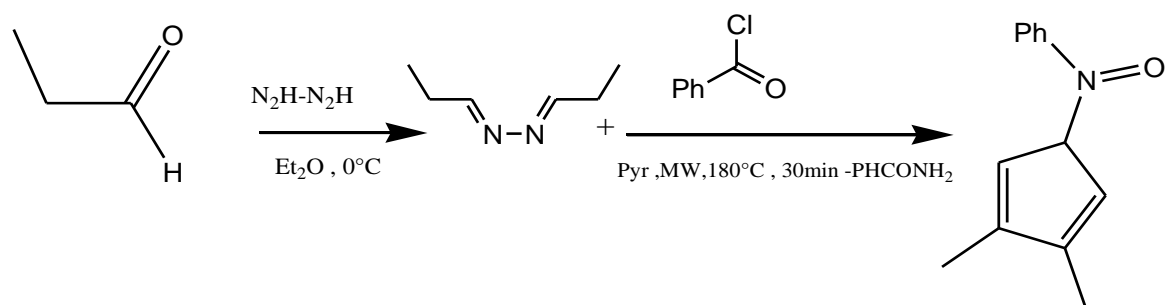


Schéma. 17. Synthèse de Piloty-Robinson de pyrrole

IV.6.6.Synthèse de pyrroles par cycloaddition :

La cycloaddition de N-sulfonyl-1,2,3-triazoles avec des isoxazoles a été réalisée et qui fournit une méthode efficace pour la synthèse de dérivés poly-substitués de 3-amino-pyrrole [54]. Une synthèse en one pot opérationnellement et simple avec des composés de l'azote de tosylo et des isoxazoles a également été développé (schéma 18). La réaction présentée fournit un exemple illustratif de l'utilisation de 1,2,3-triazoles comme composant.

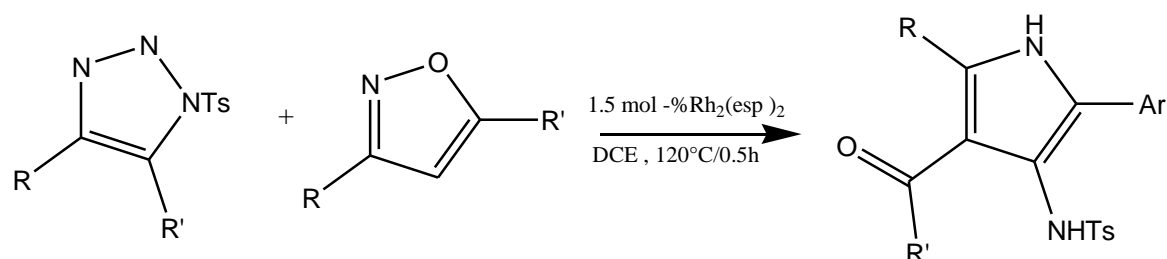
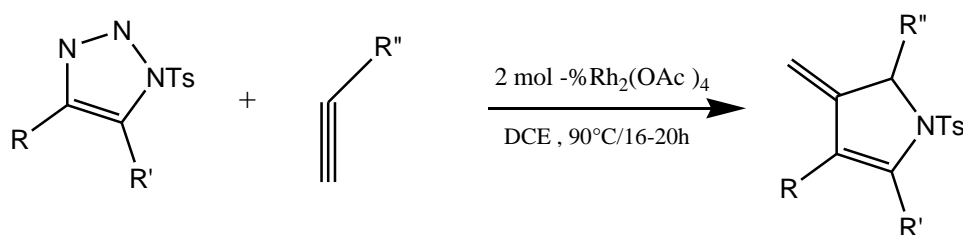


Schéma.18. Synthèse de pyrroles mono-, di- et tri-substitués par cycloaddition .

IV.6.7.Synthèse de pyrroles par transannulation :

La transannulation catalysée par le rhodium de N-sulfonyl-1,2,3-triazoles avec de l'éther vinylique a été réalisée pour la synthèse de divers pyrroles poly-substitués [57]. Le présent procédé permet la synthèse de pyrroles mono-, di- et tri-substitués avec des substitutions appropriées.(schéma 19).



Schema.19. Synthèse de pyrroles mono-, di- et tri-substitués par transannulation avec de l'éther vinylique.

IV.6.8.Synthèse de pyrroles par double alcénylation :

Une double alcénylation efficace 1,4-diiodo-1,3-diènes est rapportée pour la première fois (schéma 20). Les réactions se déroulent pour donner des N-acyl-pyrroles di- ou tri-substitués avec des rendements bons à excellents en utilisant CuI comme catalyseur, Cs₂CO₃ comme base et la rac-trans-N,N'-diméthylcyclohexane-1,2-diamine comme ligand [58] .

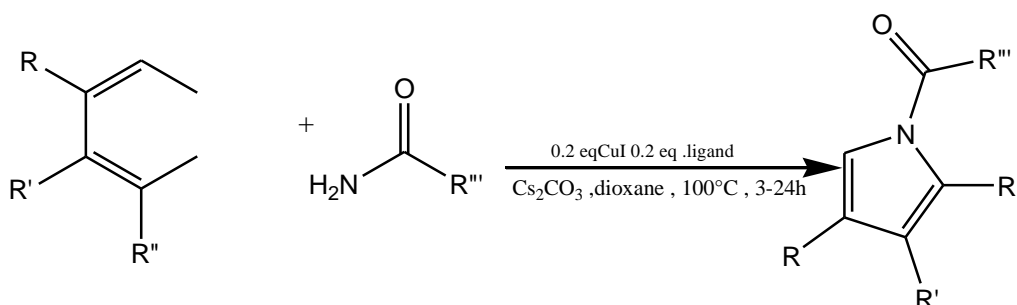


Schéma.20. Synthèse de pyrroles par double alcénylation catalysée par le cuivre d'amides.

IV.6.9.Synthèse de pyrroles par nitroalcane :

Dans la synthèse de pyrrol en utilise déférent catalyseur homogène et hétérogène. Par ailleurs Pal et al ont développé une réaction à quatre composants l'iode de β-dicarbonyles, d'aldéhydes, d'amines et de nitrométhane catalysés NiCl₂ pour donner des pyrroles avec de bons rendements (schéma 21) [59].

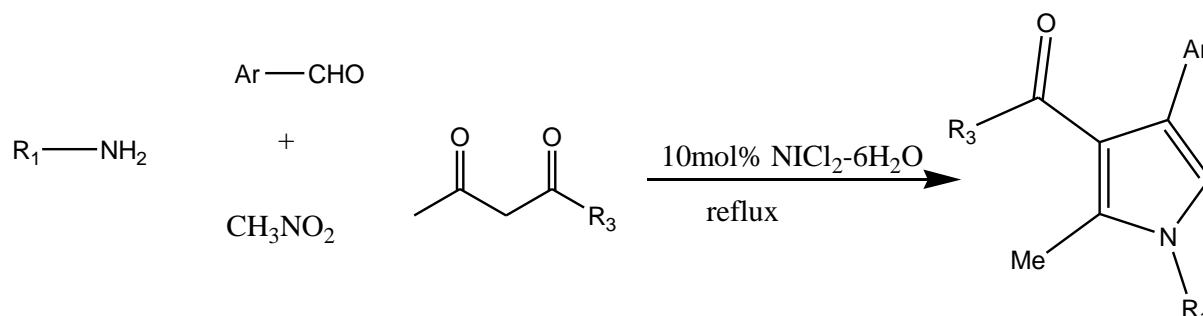


Schéma .21. Synthèse de pyrroles par nitroalcane.

Maiti et Al. [60] ont synthétiser le pyrrole , les réactifs utilisés β -dicarboxyles,d'aldéhydes, d'amines et de nitroalcanes en présence de 10% de chlorure de Fe (III) en présence de FeCl_3 comme catalyseur à 110°C pendant 8 à 10h. le rendement a été compris entre 45-89%. (schéma22)

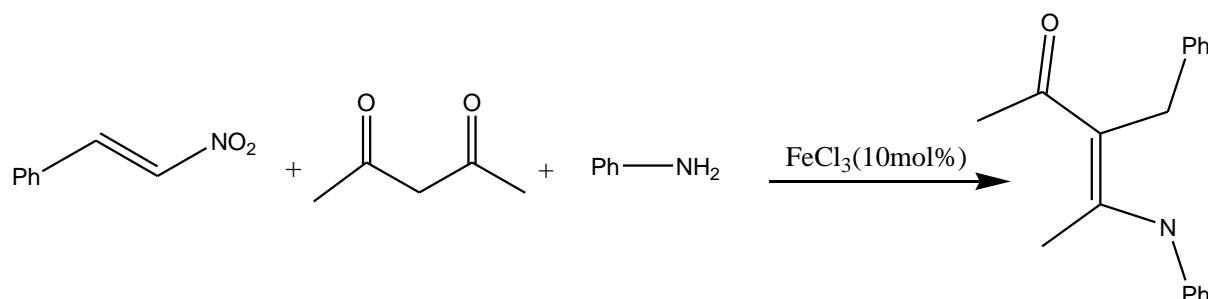


Schéma .22. Synthèse de pyrrole par Maiti et Al

En 2013 Estivez et Al. [62] ont synthétisés des pyrroles poly-substitués par β -dicarboxyles et d'amines primaires en présence de 5 mol% de nitrate d'ammonium de cérium (IV) (CAN) et de nitrate d'argent (schéma 23) .Il a été utilisé dans la synthèse AgNO_3 comme catalyseur , ils ont obtenus des bons rendements de 60-97 % pendant 1h.(schéma 23)

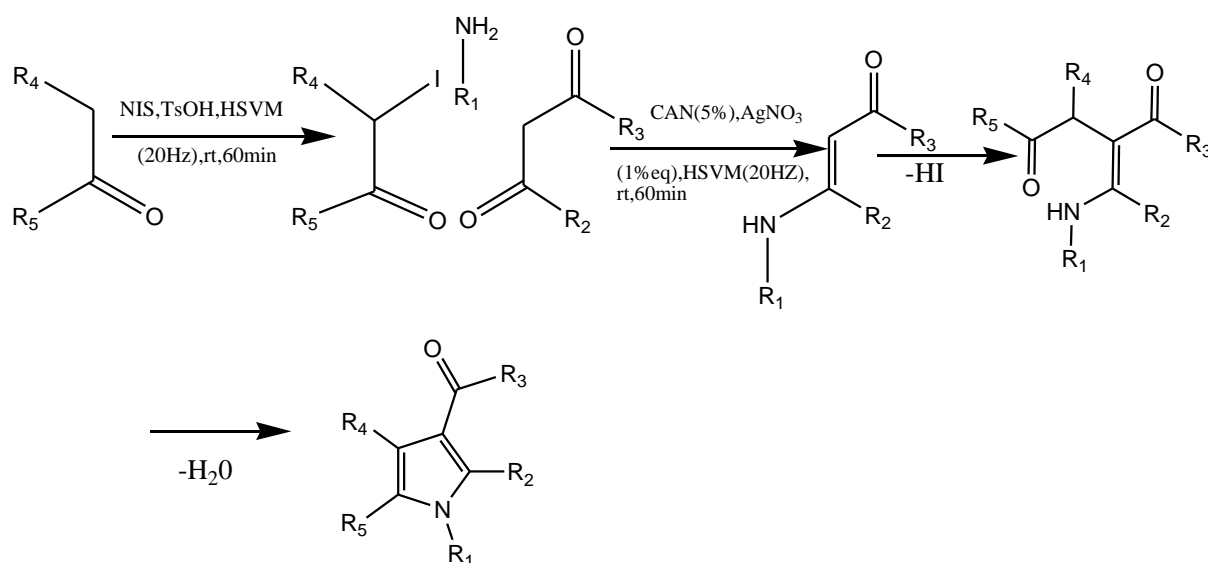


Schéma.23. Synthèse des pyrroles poly-substitués.

V .Conclusion :

Cette recherche bibliographie nous a montré les différentes méthodes de synthèses de propargylamine et des pyrroles on a conclu que :

- les propargylamines sont synthétisées par des réactions de couplage à trois composants, en « one pot » a été décrite. Cette méthode présente trois variantes qui sont les couplages A3 (Amine, Alcyne, Aldéhyde), AHA (amine , alcyne ,diclorométhane) KA2 (amine , alcyne , cétone).
- les pyrroles sont synthétisés par plusieurs méthodes et les matières premières utilisées dans le procédé sont choisis comme composés comprenant les α -hydroxycétones, les α -dicarbonyles, les 1,4-dicarbonyles, les α -diazocétones, les isocyanures, les nitroalcanes, les nitroalcènes , méthylènes et alcynes actifs
- Les catalyseurs hétérogènes utilisés dans la synthèse des pyrrole sont limité.
- Le groupe méthylène actif des malononitriles est une partie attaquante très importante dans les conversions hétérocycliques et a également une grande puissance vis-à-vis de plusieurs systèmes microbiens et biologiques.



**CHAPITRE II : PARTIE
EXPERIMENTAL**

I. Introduction :

Dans ce chapitre nous présenterons les matériaux et les produits utilisés dans la synthèse de pyrrol et propargylamine en "one pot", ainsi la méthode de synthèse et les effets qui influent sur la réaction de synthèse de pyrrole et propargylamine. Nous aborderons par la suite les méthodes de caractérisations qui ont été utilisées dans le cadre de ce travail.

II. Produits utilisés :

Dans cette étude nous avons utilisés différents produit et solvant, ils sont résumés dans le Tableau 1

Tableau 1 : Produits utilisé dans la synthèse de propargylamine et pyrrole

Produit	Formule	M (g/mol)	Tf (°C)	Teb(°C)
Phenylacetylene	C ₈ H ₆	102,133	-44,8	143
cynoacétate d'éthyle	C ₅ H ₇ NO ₂	113,114	-22	209
Diethylamine	C ₄ H ₁₁ N	73,1368	-50	55.5
Dichloromethane	CH ₂ Cl ₂	84,93	-96,7	39,6
Toluène	C ₇ H ₈	92,14	-95	110,6
Acétonitrile	C ₂ H ₃ N	41,05	-45	82
Triéthylamine Et ₃ N	C ₆ H ₁₅ N	101,19	-114,7	89,28
Acétonitrile CH ₃ CN	C ₂ H ₃ N	41,05	-45	82
Carbonate de sodium Na ₂ CO ₃	Na ₂ CO ₃	105,9888	851	1600

III. synthèse de propargylamine en one pot

III.1.1. réaction à trois composants :

Dans un ballon mono-col, on introduit 1 mmol de phénylacétylène, 2 mmol de cyano acétate d'éthyle et 1 mmol de diéthylamine, 1 mmol de triéthylamine comme base, 0,08g de catalyseur à base de cuivre et 3mL de toluène comme solvant. La réaction est soumise sous agitation, sous reflux et azote pendant 2h à 100°C. Chaque 15 min, on vérifie l'existence de produit par la CCM (schéma 1).

Préparation de l'éluant :

A l'aide d'une éprouvette nous avons préparé 30% de dichlorométhane et 70% pétroleum éther.

Après 2h de réaction on obtient un mélange homogène. On fait une extraction liquide-liquide on ajoute du dichlorométhane pour solubiliser le produit et d'eau distillé pour séparer la phase organique de la phase aqueuse dans une ampoule à décanter, ensuite, la phase organique a été évaporé pour éliminer le solvant. Le catalyseur a été récupéré par filtration.

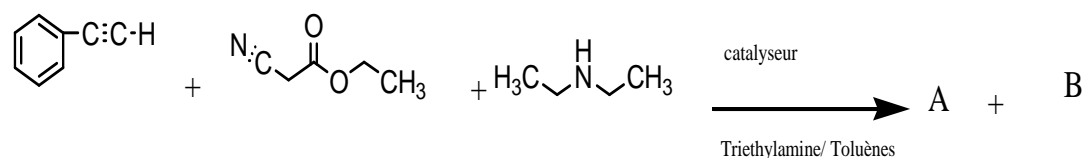


Schéma.1. La réaction de synthèse de propargylamine en one pot.

III.1.2. Réaction à deux composants

Pour vérifier les réactions intermédiaires dans la synthèse de propargylamine en one pote ; deux réactions ont été réalisées.

➤ Réaction de diéthylamine avec cyano acétate d'éthyle:

Dans un ballon mono-col, on introduit en « one-pot » 1 mmol de diéthylamine, 2 mmol de cyano acétate d'éthyle, 3 mL de toluène, et une masse 0,08g de catalyseur à base de cuivre, et

1 mmol de triéthylamine comme base sous reflux à une température de 100°C (schéma 2). Au bout d'un certain temps de réaction, on a vérifié l'existence du produit par la CCM.

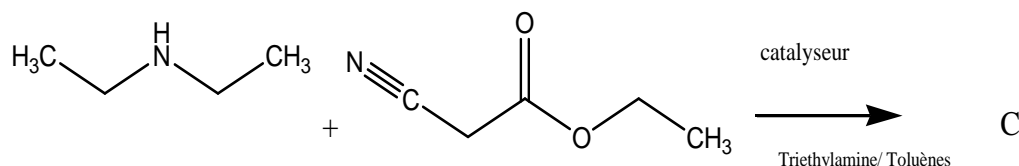


Schéma.2. La réaction de diéthylamine et cyanoacétat d'éthyle.

➤ **Réaction de phénylacétylène avec cyanoacétat:**

Dans un ballon mono-col muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit en « one pot » 1 mmol de phénylacétylène, 2 mmol de cyanoacétate d'éthyle, 3 mL de toluène comme solvant, et une masse 0,08 g de catalyseur à base de cuivre et 1 mmol de triéthylamine comme base sous azote à une température de 100°C. La présence d'un nouveau produit est vérifiée par la CCM.

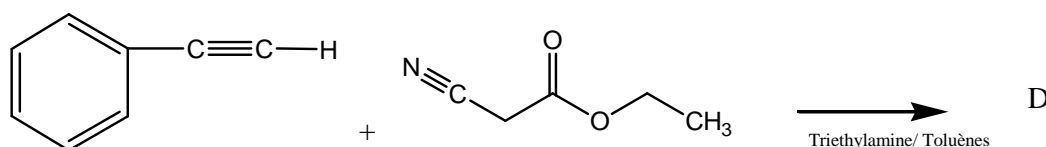


Schéma.3 . La réaction de phénylacétylène avec cyanoacétate d'éthyle.

IV. synthèse de propargylamine en deux étapes :

IV.1. synthèse de pyrrole :

Dans un ballon mono-col muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit en « one pot » 1 mmol de phénylacétylène, 2 mmol de cyanoacétate d'éthyle, 3 mL de solvant, et une masse de 0,08 g de catalyseur à base de cuivre et une base sous azote à une température de 100°C. La présence d'un nouveau produit est vérifiée par la CCM.

Après 2h de réaction on obtient un mélange homogène. On fait une extraction liquide-liquide on ajoute du dichlorométhane pour solubiliser le produit et d'eau distillé pour séparer la phase organique de la phase aqueuse dans une ampoule à décanter, ensuite, la phase organique a été évaporé pour éliminer le solvant. Le catalyseur a été récupéré par filtration.

A la fin, le produit organique est séparé par chromatographie sur colonne pour avoir le pyrrole pure.

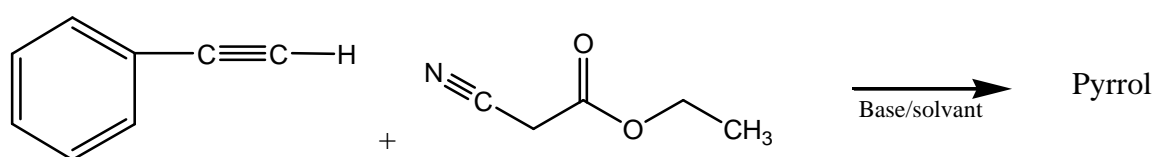


Schéma.4. Synthèse de pyrrole.

➤ **Effet de solvant :**

Pour étudier l'effet de solvant sur la réaction de synthèse de pyrrole, nous avons utilisé trois solvants avec les conditions décrites ci-dessus.

Les solvants : CH_2Cl_2 , CH_3CN , toluène .

➤ **Effet de base :**

Pour étudier l'effet de base sur la réaction de synthèse de pyrrole, au début, nous avons effectué la réaction sans base avec les mêmes conditions précédents en présence de catalyseur à base de cuivre, ensuite nous avons utilisé le KOH , Et_3N et Na_2CO_3 comme base.

IV.2.synthèse de propargylamine par couplage A3 :

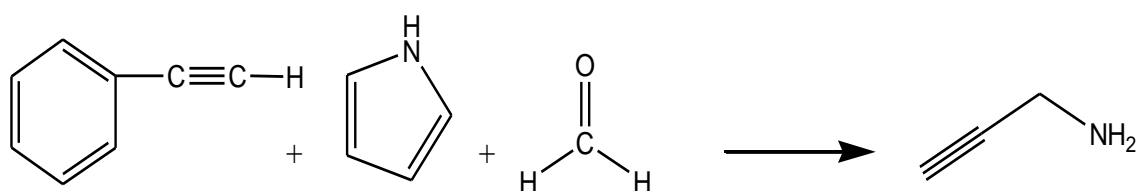


Schéma.5. Synthèse de propargylamine par couplage A3.

Dans un ballon mono-col muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit en « one pot » 1 mmol de phenylacetylene, 1 mmol de pyrrole, 1 mmol formaldéhyde, 3 mL de Toluène, et une masse de 0,08 g de catalyseur à base de cuivre et Et₃N sous azote à une température de 100°C. La présence d'un nouveau produit est vérifiée par la CCM.

V .Les méthodes de caractérisations:

V-1- Spectroscopie Infrarouge :

- **Définition :**

La spectroscopie infrarouge « IR » est l'une des méthodes spectrales, elle résulte du changement des états vibrationnel et rotationnel d'une liaison moléculaire fournit des informations précieuses sur les molécules d'eau absorbées et les groupements hydroxyles structuraux des minéraux argileux [63].

C'est donc un excellent moyen de détection des composés organiques et des structures minérales [64] .

Les bandes d'absorption infrarouges correspondent à des transitions d'énergie de rotation de vibration moléculaire. Les modes vibrationnels sont deux types :

- L'élongation γ avec variation de la distance interatomique.
- La déformation angulaire δ avec variation de l'angle entre deux liaisons adjacentes.



Figure 1 : la spectroscopie infrarouge (IR).

- **Principe :**

Le principe de la spectroscopie infrarouge a été souvent détaillé notamment par Bertrand et par Rouessac [65, 66]. Le rayonnement infrarouge (IR) est une radiation de nature électromagnétique, correspondant à la partie du spectre comprise entre $12\,800\text{ cm}^{-1}$ et 10 cm^{-1} . La fenêtre spectrale de l'IR, se décompose en 3 parties : le proche, le moyen et le lointain IR. Nous nous intéresserons plus particulièrement à la région du moyen infrarouge (MIR), qui s'étend de 4000 cm^{-1} à 400 cm^{-1} ($2,5\text{ }\mu\text{m}$ à $25\text{ }\mu\text{m}$). Ce domaine correspond aux transitions moléculaires de type vibration et rotation, lesquelles conduiront à des absorptions. Lorsqu'une molécule est irradiée par un rayonnement IR, elle peut absorber partiellement et sélectivement ce rayonnement. Les liaisons chimiques qui la composent doivent être considérées comme des oscillateurs anharmoniques (Fig.2), car une liaison n'est pas parfaitement élastique.

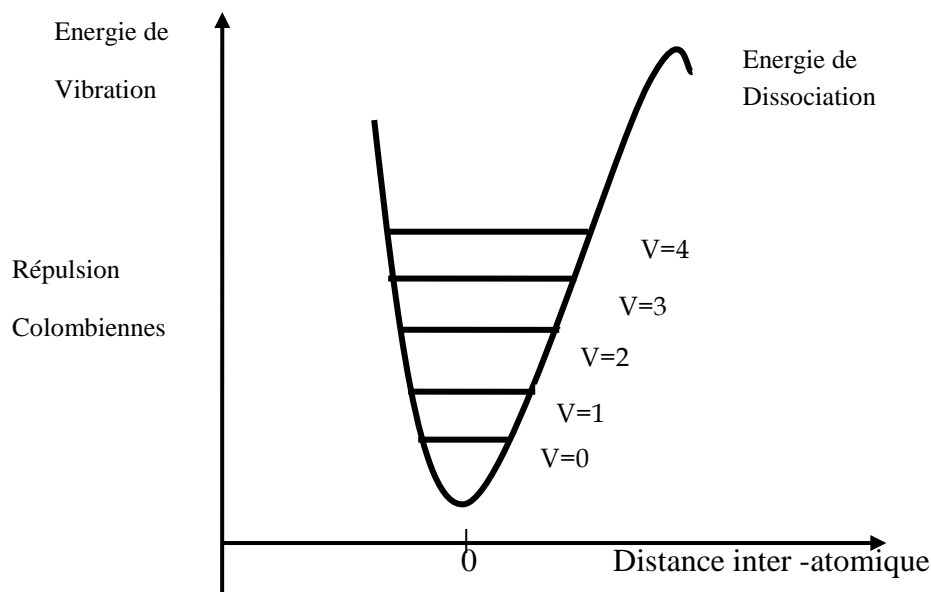


Figure 2 : Potentiel anharmonique et niveaux d'énergie.

Si une liaison oscille à la même fréquence que la composante électrique de l'onde lumineuse IR, celle-ci pourra transmettre son énergie à la liaison. Plus précisément, un rayonnement de fréquence donnée pourra être absorbé ce qui conduira à l'état excité, caractérisé par une amplitude de vibration plus élevée. De ce fait, l'énergie du rayonnement IR se retrouve diminuée après l'interaction, conduisant à l'apparition d'une bande d'absorption à cette

fréquence. L'énergie absorbée (ν_0) est donc caractéristique de chacune des liaisons chimiques de la molécule analysée. Notons que s'il n'y a pas de dipôle permanent, c'est à dire si les charges électriques sont parfaitement symétriques, il n'y aura pas de couplage possible avec l'onde électromagnétique.

Il n'y aura donc aucune absorption d'énergie. Les molécules non polaires sont « transparentes » dans l'IR, on parle de transition inactive. Une transition active possède donc nécessairement un dipôle dont le module fluctue avec la distance inter-atomique. Le spectre IR est ainsi constitué de nombreuses bandes d'absorption. Il représente pour chaque longueur d'onde λ , le rapport (I-1) des intensités transmises avec ($I_{\text{éch}}$) et sans échantillon (I_0).

$$T = I_{\text{éch}} / I_0 \quad (\text{I-1})$$

Ce rapport s'appelle la transmittance et :

$$A = \text{Log } 1 / T \quad (\text{I-2})$$

où A est l'absorbance. On préfère exprimer A en fonction du nombre d'onde ν , plutôt que de la longueur d'onde λ , car ν est directement proportionnel à une énergie d'après la relation I-3

$$E = h \nu = \frac{h c}{\lambda} = hc\bar{\nu} \quad (\text{I-3})$$

Avec

h : constante de Planck, $6,62 \cdot 10^{-34}$ J.s

ν : fréquence

c : célérité de la lumière, 3.108 m/s

Dans le MIR, tout composé organique possède une signature qui lui est propre. C'est pourquoi cette technique est très souvent utilisée pour caractériser un échantillon. L'étude des spectres permet de tirer deux types d'informations :

- informations qualitatives : les liaisons chimiques absorbent à une longueur d'onde caractéristique. Des tables IR permettent d'attribuer les absorptions aux différents groupes chimiques en présence et donc d'identifier la ou les molécules présentes.
- informations quantitatives : l'intensité de la bande d'absorption rend compte de la concentration du groupe chimique caractéristique de cette absorption (loi de Beer-Lambert)

V.2. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN):**• Définition :**

La RMN est une méthode spectroscopique d'analyse de la matière basée sur la mesure de l'absorption de radiations électromagnétiques par des noyaux de certains types d'atomes (en particulier ^1H et le ^{13}C) placés dans un champ magnétique intense.



Figure 3 : la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN):

• RMN ^1H :

La RMN du proton se limite à l'étude des noyaux d'atomes d'hydrogène qui sont désignés sous terme de "proton" car ils sont constitués d'un seul et unique proton. Elle est particulièrement intéressante en raison de l'abondance d'atomes d'hydrogène dans les molécules organiques.

• RMN ^{13}C :

La RMN du carbone-13 a été utilisée depuis le début des années quatre vingt pour confirmer la présence d'un constituant dans un mélange complexe naturel, préalablement identifié par une autre technique, la SM par exemple

Le principe de cette méthode est simple : il s'agit d'observer dans le spectre du mélange, les raies de résonance appartenant à un composé donné et ce faisant identifier ce composé. Comme nous l'avons mentionné, l'objectif de cette méthode est donc d'éviter, ou tout au moins de réduire, les étapes fastidieuses de purification des constituants. La RMN du carbone-13, en tant qu'outil d'analyse des mélanges, a fait

l'objet de travaux dans différents domaines d'investigation : coupes pétrolières, produits agroalimentaires, huiles essentielles. L'identification des constituants d'un mélange par RMN ^{13}C est réalisée par comparaison des déplacements chimiques du mélange avec ceux des composés de référence contenus dans une ou plusieurs bibliothèques de spectres.

V.3.Chromatographie :

- **Définition**

La chromatographie est un ensemble de procédés applicables à des mélanges moléculaires ou ioniques, basés sur des différences de distribution des solutés entre une phase stationnaire et une phase mobile continue: les deux phases étant mises en contact intime et à contre courant

- **Les différentes méthodes chromatographiques**

Les différentes méthodes chromatographiques sont :

- La chromatographie en phase gazeuse CPG
- La chromatographie sur couche mince CCM
- La chromatographie en phase liquide CPL
- La chromatographie liquide à haute performance HPLC
- La chromatographie en phase supercritique CPS

1. La chromatographie par colonne :

Cette chromatographie est basée sur le même principe que la CCM, sauf que la silice est placée dans une colonne et non sur une plaque. Le but est toutefois différent: La chromatographie sur colonne sert à séparer des produits, soit à purifier un produit de réaction. C'est la méthode standard de purification dans un laboratoire de chimie organique. [67]

Deux types de chromatographie existent:

- **Chromatographie par gravité:** elle utilise des particules de silice de m et le solvant s'écoule au goutte-à-goutte. Cette technique $\mu 70$ à 200 est désuète car elle demande une plus grande quantité de silice et de solvant.
- **Chromatographie éclair ("flash"):** elle utilise des particules de silice m et le solvant s'écoule sous pression d'air comprimé de 35 à 70



Figure 5 : chromatographie par collone.

2. Chromatographie sur couche mince CCM :

Cette méthode se repose sur la séparation des différents constituants d'un extrait selon leur force de migration dans la phase mobile qui est en général un mélange de solvants, adapté au type de séparation recherché, et leur affinité vis-à-vis la phase stationnaire qui peut être un gel de polyamide ou de silice.

La chromatographie sur couche mince a été effectuée sur les plaques de silice Merck60 F254, en utilisant (diclorométhane /hexane, 70%-30%) comme éluant et les produits ont été révélés sous une lampe UV de 250 nm

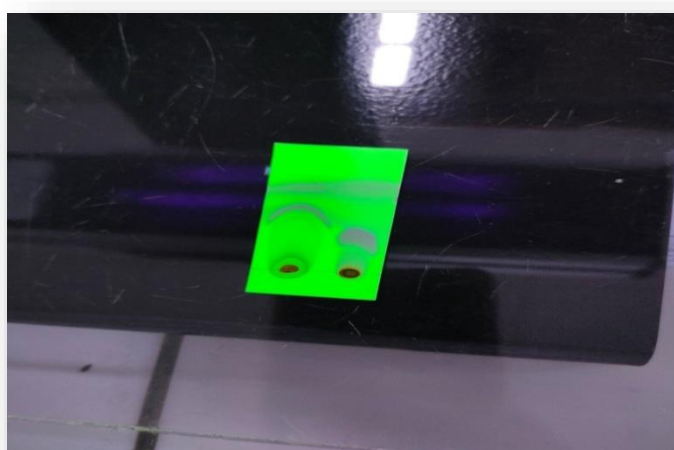


Figure 6 : une plaque de CCM



**CHAPITRE III :
RESULTATS ET
DISCUSSIONS**

I. Introduction :

Dans ce chapitre, nous présenterons les résultats obtenues en synthèse de propargylamines par « one pot » et en deux étapes, ainsi la synthèse de pyrrole ; on étudiant l'effet de solvant et le base.

I. Synthèse de propargylamine en one pot :

II.1. Réaction à trois composants :

Dans un premier temps nous avons réalisé la synthèse de propargylamine on one pot par couplage de phenylacetylene, di éthylamine et cyanoacetate d'éthyle qui est une source de méthylène actif. Cette réaction est catalysée par un catalyseur à base de cuivre pendant 2h sous N₂(schéma 1).

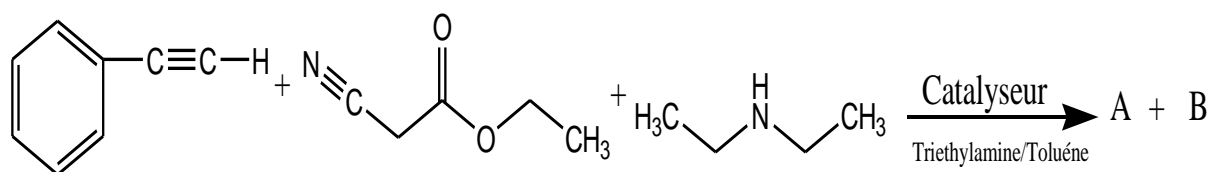


Schéma 1 : La synthèse de propargylamine en one pot.

A 80 °C cette réaction donne un seul produit (B) ; avec un Rf de 0,45 rf de pyrrole

A 100 °C, après 1h ; la réaction donne un seul produit avec un Rf de 0,45rf de pyrrole. Après 2h on a vérifié la présence de deux nouveaux produits par CCM (A et B).

Le produit A : Rf = 0.61

Le produit B : Rf = 0.45

Pour vérifier l'origine de ces deux produits deux réactions ont été effectués, une entre l'alcyne et le méthylène actif et l'autre entre l'amine et le méthylène actif.

II.2. Réaction à deux composants :

➤ Réaction de phénylacétylene avec cyano-acétate d'éthyle:

Nous avons réalisé la réaction de cyanoacétate d'éthyle et phénylacétylène en présence et de catalyseur à base de cuivre pendant 2h à 80°C (schéma2).

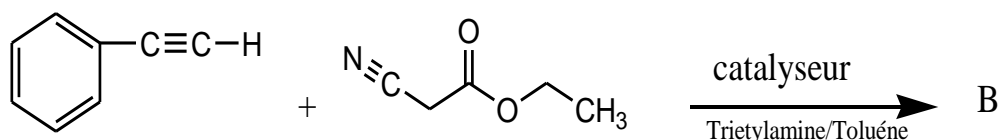


Schéma 2 : La réaction de phénylacétylène avec cyanoacétate d'éthyle.

Après 30 min, la plaque CCM contient deux taches : la 1^{ère} tache est de phénylacétylène et deuxième tache présente la tache de pyrrole (Rf= 0.45).

➤ **Réaction de diéthylamine avec cyanoacétate d'éthyle:**

Nous avons réalisé la réaction de cyanoacétate d'éthyle et diéthylamine en présence de catalyseur à base de cuivre pendant 2h à 100°C (schéma 3).

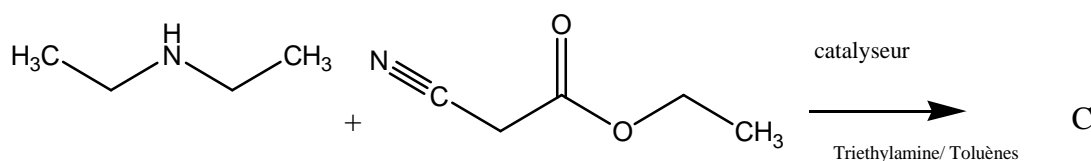


Schéma 3 : La réaction de diéthylamine et cyanoacétate d'éthyle.

Après 30 min, un nouveau produit (C) se présente avec Rf=0.54, ce produit est absent dans la réaction one pot.

II. Synthèse de propargylamine en deux étapes :

III.1. Synthèse de pyrrole:

Nous avons réalisé la réaction de couplage de cyanoacétate d'éthyle et phénylacétylène pour la synthèse de pyrrole en présence d'un catalyseur à base de cuivre à 80°C on (schéma 4). Après 30 min, on a vérifié par CCM la présence du nouveau produit qui est purifié par la chromatographie sur colonne (70 :30 hexane/CH₂Cl₂) .

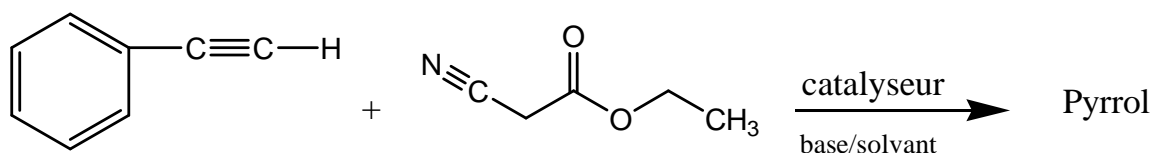


Schéma 4 : Synthèse de pyrrole en présence d'un catalyseur à base de cuivre

➤ **Effets de solvant**

Dans cette étude nous avons étudié l'influence de différents solvants (dichlorométhane, toluène et acétonitrile) sur la réaction de synthèse de pyrrole en utilisant un catalyseur à base de cuivre et une base (NaCO_3) (schéma 5). Les rendements obtenus sont résumés dans le tableau 1.

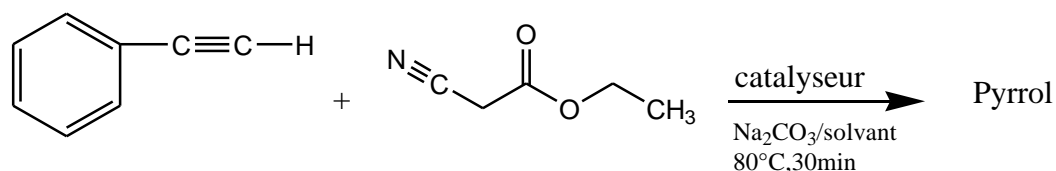


Schéma 5 : Synthèse de pyrrole en présence de différents solvant .

Le tableau 1 montre que l'utilisation de toluène comme solvant en présence de Na_2CO_3 donne un bon rendement (80%) .

Tableau 1 : effet de solvant sur la synthèse de pyrrole

Solvant	Rendement (%)
Dichloromethane	Trace
Toluène	80
Acétonitrile	70

➤ Effets de base

Dans cette étude nous avons étudié l'influence de base (sur la réaction de synthèse de pyrrole en utilisant un catalyseur à base de cuivre et le toluène comme solvant (schéma 6). Les rendements obtenus sont résumés dans le tableau 2.

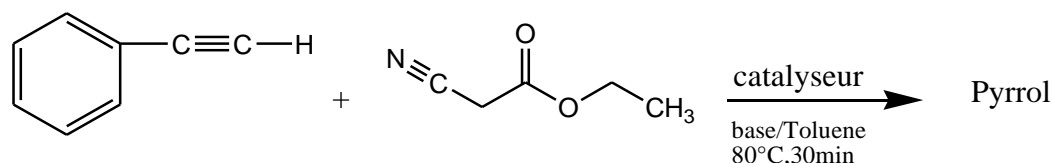


Schéma 6 : Synthèse de pyrrole en présence de différents bases .

Le tableau 2 montre qu'en absence d'une base on a une trace de produit. En présence de Et₃N un bon rendement est obtenu (90%) .

Tableau 2 : effet de solvant sur la synthèse de pyrrole

Base	Rendement (%)
/	Trace
Na ₂ CO ₃	80
Et ₃ N	90

III.2. Synthèse de propargylamine par couplage A3 :

Dans cette partie le pyrrole synthétisé sera utilisé comme amine secondaire pour la synthèse de propargylamine par couplage A3 (schéma 7). On n'a pas réalisé cette réaction.

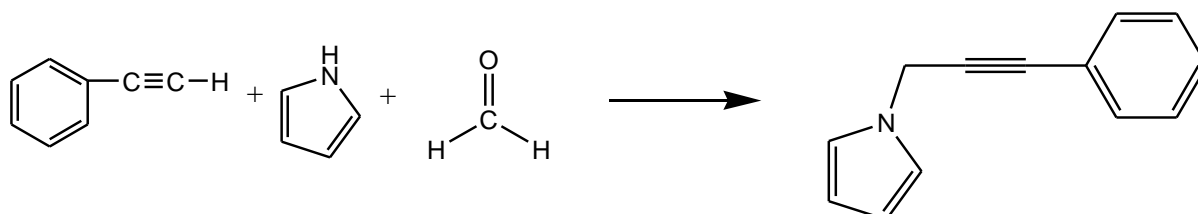


Schéma 7 : synthèse de propargylamine par couplage A3.

III. Caractérisations de produit organique :

Le produit qui est caractérisé est le pyrrole

IV.1. Caractérisation par infrarouge :

Les bandes caractéristiques infrarouges ont été résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Les bandes caractéristique de pyrrole

Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Assignement
N-H	3060.062
C=C	1900.606
C-H	2927.309
C-C	1334.248
C-O	1027.684
C=O	1623.163

IV.2. Caractérisation par RMN :

Le produit est caractérisé par RMN H et C13, les figures sont présentées dans l'annexe.

RMN H

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d = 1,60 (s, 2H, C=C), 2,12 (s, 2H, C=C)

2,80 (q, 4H, CH₂), 1,3 (t, 6H, CH₃), 7(s, NH)

RMN C

Le spectre RMN ne correspond pas à la structure de pyrrole que nous avons visé ; donc une autre structure a été synthétisée.

IV.3. Structure de pyrrole:

Suivant la caractérisation RMN le pyrrole obtenu a une structure différente que les pyrroles obtenus en bibliographie (figure 1a et 1b) [68, 69] La structure de pyrrole obtenu est présentée dans la figure 1c.

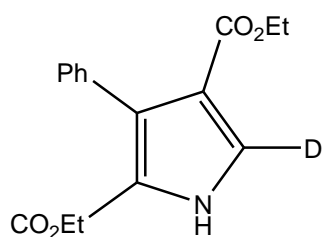


figure 1-a

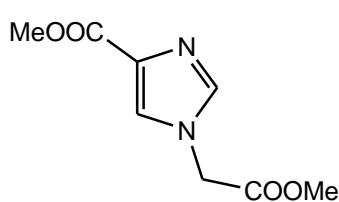


figure 1-b

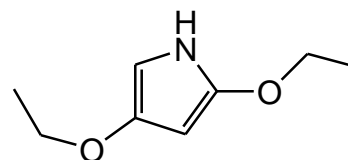


figure 1-c

Figure 1 : Structure de pyrrole synthétisé par couplage de phenylacetylene et cyanoacétate d'éthyle

IV. Conclusion :

Nous avons conclu que :

- On peut utiliser les méthylènes actifs dans le couplage A3 à la place d'un aldéhyde cétone ou CH_2Cl_2 en présence d'un catalyseur hétérogène à base de cuivre
- Dans notre cas le cyanoacétate d'éthyle est utilisé pour la synthèse de propargylamine
- Le couplage d'un alcyne cyanoacétate d'éthyle et diéthylamine en un pot donne deux nouveaux produits l'un est la propargylamine désirée et l'autre est le pyrrole
- Le produit intermédiaire qui se forme entre l'amine et le cyanoacétate d'éthyle ne se présente pas à la fin de la réaction
- La synthèse de pyrrole a été effectuée avec succès en présence d'un catalyseur hétérogène à base de cuivre
- Nous avons étudié l'effet de base et de température sur la synthèse de pyrrole par la réaction de phenylacetylene avec le cyanoacétate d'éthyle ; les résultats montrent que le bon rendement a été obtenu avec Et_3N comme base et le toluène comme solvant à 80°C
- On peut produire un nouveau propargylamine par le couplage A3 du pyrrole, aldéhyde et un alcyne. Dans ce cas le propargylamine est synthétisé en deux étapes successives.



CONCLUSION GENERAL

Conclusion générale :

L'objectif de ce travail est la synthèse de propargylamine avec différentes méthodes:

Dans la première partie, nous avons présenté une recherche bibliographique sur la synthèse des propargylamines par différents types de couplage ainsi la synthèse de pyrrole en présence du catalyseur.

Dans la deuxième partie, nous avons présenté la méthode pour préparer les propargylamines par la réaction one pot et en deux étapes.

En synthèse de propargylamines en deux étapes, nous avons d'abord synthétisé le pyrrole qui se considère comme une amine secondaire. Ce dernier est utilisé en couplage A3.

Pour évaluer les conditions opératoires de synthèse de pyrrole, et nous avons étudié l'effet de solvant et de base en présence d'un catalyseur à base de cuivre.

Nous avons conclu que :

- Les propargylamines sont synthétisé par différents couplages: A3, AHA et KA2.
- Le méthylène actif (cyanoacétate d'éthyle) a été utilisé pour la première fois dans la synthèse de propargylamine en one pot.
- Une nouvelle méthode de synthèse de propargylamine a été établie par le couplage d'un phénylacétylène, diéthylamine et cyanoacétate d'éthyle
- Nous avons aussi préparé une nouvelle structure de pyrrole en présence d'un

Catalyseur à base de cuivre par la réaction de phenylacetylene et cyanoacétate d'éthyle

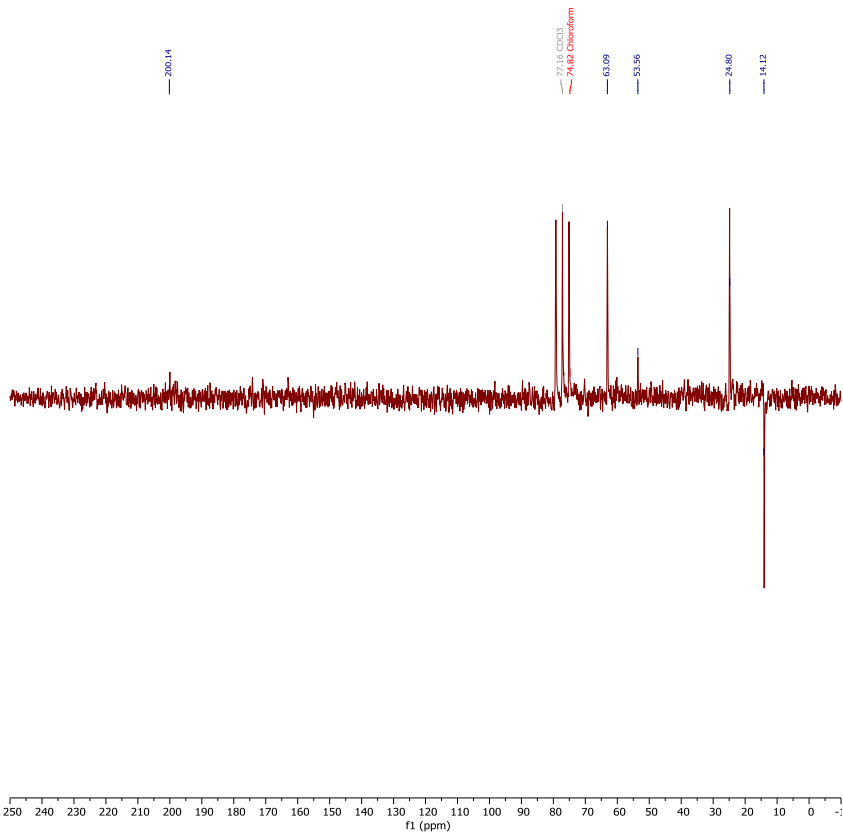
- Le catalyseur est actif dans la réaction de synthèse de pyrrole en présence de triéthylamine comme base et toluène comme solvant à 80°C pendant 30 min
- Le pyrrole sera utilisé pour la première fois dans la synthèse de propargylamine par couplage A3.

A graphic of a scroll with a vertical strip on the left side and two rolled-up ends at the top. The word "ANNEXE" is written in a bold, serif font in the center of the scroll.

ANNEXE

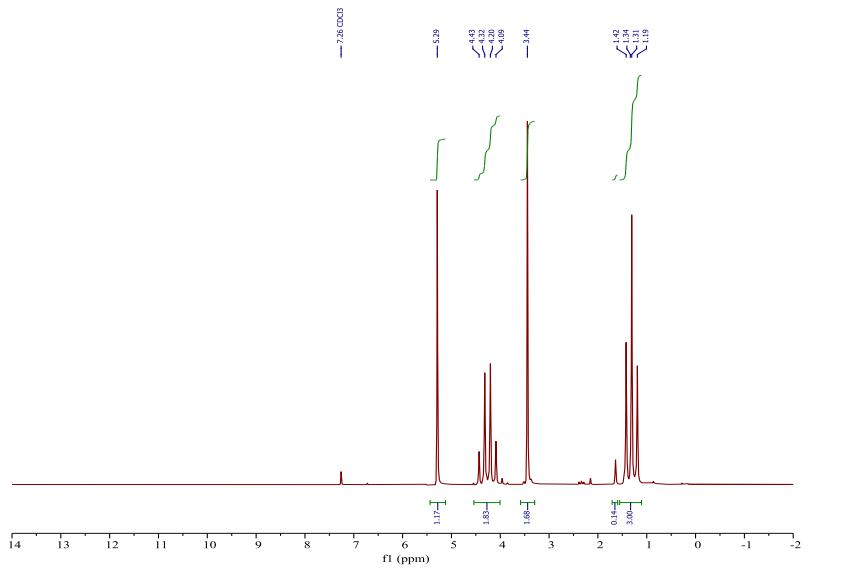
APT-13C-0-5-45-328-110-"yes"

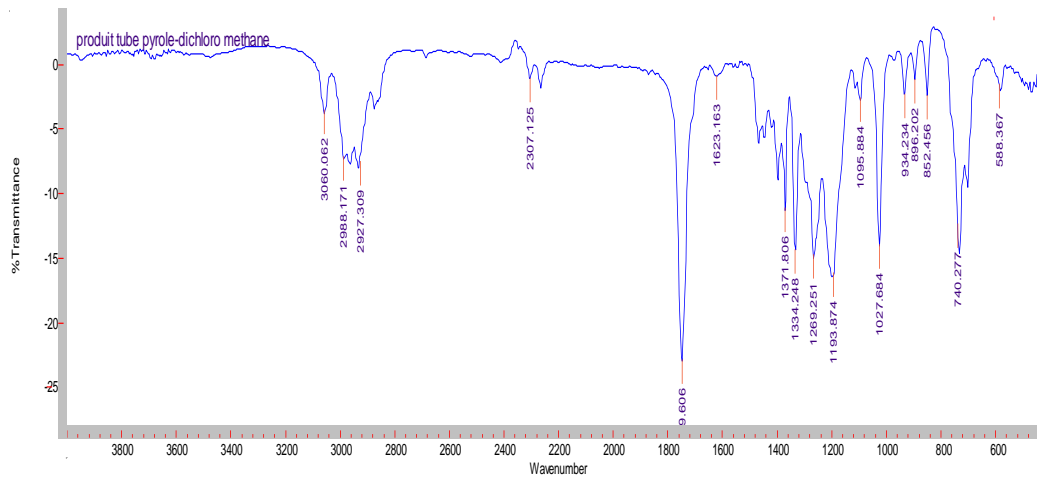
Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2022/ 05/ 14/ 130815-Berrichi CF1-APT WALTZ-APT WALTZ/ data.1d
2 Spectrometer	SPINSOLVE 60 CARBON
3 Solvent	Chloroform
4 Sample	Berrichi CF1
5 Number of Scans	14020
6 Acquisition Date	2022-05-14T13:08:16.042
7 Total acquisition time (min)	1168.34
8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



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 (min)	8.880000000000003
8 Nucleus	1H





Références :

- [1] R. Soengas, Y. Navarro, M.J. Iglesias, F. López-Ortiz, *Molecules*, 23 (2018) 2975.
- [2] M.J. Albaladejo, F. Alonso, Y. Moglie, M. Yus, *European Journal of Organic Chemistry*, 2012 (2012) 3093-3104.
- [3] M. Kazemi, *Synthetic Communications*, 50 (2020) 2079-2094.
- [4] H. Bao, A.Y. Li, V. Kairouz, A. Moores, *Canadian Journal of Chemistry*, 99 (2022) 1-7.
- [5] I. Jesin, G.C. Nandi, *European Journal of Organic Chemistry*, 2019 (2019) 2704-2720.
- [6] T.K. Saha, R. Das, *ChemistrySelect*, 3 (2018) 147-169.
- [7] A. Elhampour, M. Malmir, E. Kowsari, F. Nemat, *RSC advances*, 6 (2016) 96623-96634.
- [8] M. Darroudi, H. Rouh, M. Hasanzadeh, N. Shadjou, *Heliyon*, 7 (2021) e06766.
- [9] Y. Zhang, H. Feng, X. Liu, L. Huang, *European Journal of Organic Chemistry*, 2018 (2018) 2039-2046.
- [10] H. Xu, J. Wang, P. Wang, X. Niu, Y. Luo, L. Zhu, X. Yao, *RSC advances*, 8 (2018) 32942-32947.
- [11] A.P. Shah, A.S. Sharma, S. Jain, N.G. Shimpi, *New Journal of Chemistry*, 42 (2018) 8724-8737.
- [12] S.P. Neofotistos, N.V. Tzouras, M. Pauze, E. Gómez-Bengoia, G.C. Vougioukalakis, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 362 (2020) 3872-3885.
- [13] F. Wang, H. Feng, H. Li, T. Miao, T. Cao, M. Zhang, *Chinese Chemical Letters*, 31 (2020) 1558-1563.
- [14] A.V. Nakhate, G.D. Yadav, *Molecular Catalysis*, 451 (2018) 209-219.
- [15] M. Daryanavard, A. Ataei, P.G. Sheykhabadi, E. Rafiee, M. Joshaghani, *ChemistrySelect*, 5 (2020) 18-27.
- [16] P. Ramesh, M.S. Reddy, V.R. Madduluri, L.R. Chowan, N.S. Kumar, *ChemistrySelect*, 4 (2019) 9045-9049.
- [17] S. Yan, S. Pan, T. Osako, Y. Uozumi, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 7 (2019) 9097-9102.
- [18] N.V. Tzouras, S.P. Neofotistos, G.C. Vougioukalakis, *ACS omega*, 4 (2019) 10279-10292.
- [19] R. Manujyothi, T. Aneja, G. Anilkumar, *RSC advances*, 11 (2021) 19433-19449.
- [20] J. Gao, Q.-W. Song, L.-N. He, Z.-Z. Yang, X.-Y. Dou, *Chemical Communications*, 48 (2012) 2024-2026.
- [21] Y. Tang, T. Xiao, L. Zhou, *Tetrahedron Letters*, 53 (2012) 6199-6201.
- [22] D. Yu, Y. Zhang, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 353 (2011) 163-169.
- [23] A. Berrichi, R. Bachir, M. Benabdallah, N. Choukchou-Braham, *Tetrahedron Letters*, 56 (2015) 1302-1306.
- [24] A. Berrichi, R. Bachir, S. Bedrane, N. Choukchou-Braham, K. Belkacemi, *Research on Chemical Intermediates*, 45 (2019) 3481-3495.
- [25] M. Bensaad, A. Berrichi, R. Bachir, S. Bedrane, *Catalysis Letters*, 151 (2021) 1068-1079.
- [26] F. Runge, *J. Prakt. Chem*, 31 (1834) 68.
- [27] J.A. Joule, K. Mills, G.F. Smith, *Heterocyclic chemistry*, CRC Press, 2020.
- [28] A.v. Baeyer, A. Emmerling, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 3 (1870) 514-517.
- [29] W.M. Haynes, *CRC handbook of chemistry and physics*, CRC press, 2014.
- [30] M.G. Loudon, *Organic Chemistry*, 4 (2002) 1135-1136.
- [31] A.L. Lehninger, D.L. Nelson, M.M. Cox, *Lehninger principles of biochemistry*, Macmillan, 2005.
- [32] R.J. SUNDBERG, *Progress in Heterocyclic Chemistry: A Critical Review of the 1988 Literature Preceded by Three Chapters on Current Heterocyclic Topics*, 65 (1989) 111.
- [33] R. Neier, *Chemical synthesis of porphobilinogen and studies of its biosynthesis*, in: *Advances in Nitrogen Heterocycles*, Elsevier, 1996, pp. 35-146.
- [34] A. Gossauer, *Pyrrole als Naturprodukte*, in: *Die Chemie der Pyrrole*, Springer, 1974, pp. 189-208.
- [35] D.L. Boger, D.R. Soenen, C.W. Boyce, M.P. Hedrick, Q. Jin, *The Journal of organic chemistry*, 65 (2000) 2479-2483.
- [36] W.L. Armarego, *Purification of laboratory chemicals*, Butterworth-Heinemann, 2017.
- [37] C. Paal, *Knorr, Ber*, 18 (1885) 299.
- [38] L. Knorr, *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, 236 (1886) 290-332.
- [39] L. Knorr, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 37 (1904) 3507-3519.

- [40] A.H. CORWIN, *The Chemistry of Pyrrole and its Derivatives*, 1950.
- [41] L. Knorr, *Ber*, 17 (1884) 2756.
- [42] L. Knorr, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 17 (1884) 2863-2870.
- [43] G.E. Veitch, K.L. Bridgwood, K. Rands-Trevor, S.V. Ley, *Synlett*, 2008 (2008) 2597-2600.
- [44] O.H. Oldenziel, D. Van Leusen, A.M. Van Leusen, *The Journal of organic chemistry*, 42 (1977) 3114-3118.
- [45] H. Rostami, L. Shiri, *Applied Organometallic Chemistry*, 35 (2021) e6209.
- [46] R. Khajuria, S. Dham, K.K. Kapoor, *RSC advances*, 6 (2016) 37039-37066.
- [47] D.K. Tiwari, M. Phanindrudu, V.K. Aravilli, B. Sridhar, P.R. Likhar, D.K. Tiwari, *Chemical Communications*, 52 (2016) 4675-4678.
- [48] F. Cheng, T. Zhang, Y. Zhang, J. Du, X. Han, J. Chen, *Angewandte Chemie International Edition*, 52 (2013) 2474-2477.
- [49] L.F. Tietze, U. Beifuss, *Angewandte chemie international edition in English*, 32 (1993) 131-163.
- [50] F. Feist, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 35 (1902) 1537-1544.
- [51] A.L. Harreus, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, (2000).
- [52] Z. Ma, Z. Ma, D. Zhang, *Molecules*, 23 (2018) 2666.
- [53] v.O. Piloty, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 43 (1910) 489-498.
- [54] G.M. Robinson, R. Robinson, *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 113 (1918) 639-645.
- [55] B.C. Milgram, K. Eskildsen, S.M. Richter, W.R. Scheidt, K.A. Scheidt, *The Journal of organic chemistry*, 72 (2007) 3941-3944.
- [56] X. Lei, L. Li, Y.-P. He, Y. Tang, *Organic letters*, 17 (2015) 5224-5227.
- [57] S. Rajasekar, P. Anbarasan, *The Journal of organic chemistry*, 79 (2014) 8428-8434.
- [58] X. Yuan, X. Xu, X. Zhou, J. Yuan, L. Mai, Y. Li, *The Journal of organic chemistry*, 72 (2007) 1510-1513.
- [59] A.T. Khan, M. Lal, P.R. Bagdi, R.S. Basha, P. Saravanan, S. Patra, *Tetrahedron Letters*, 53 (2012) 4145-4150.
- [60] S. Sarkar, K. Bera, S. Maiti, S. Biswas, U. Jana, *Synthetic Communications*, 43 (2013) 1563-1570.
- [61] V. Estevez, M. Villacampa, J.C. Menéndez, *Chemical Communications*, 49 (2013) 591-593.
- [62] Y. Liu, J.P. Wan, *Chemistry-An Asian Journal*, 7 (2012) 1488-1501.
- [63] A. Fina, H. Abbenhuis, D. Tabuani, A. Frache, G. Camino, *Polymer Degradation and Stability*, 91 (2006) 1064-1070.
- [64] N.W. Thomas, *The physics of selecting ball clays*, in: *CFI-CERAMIC FORUM INTERNATIONAL, GOLLER VERLAG GMBH ASCHMATTSTRASSE 8, D-76532 BADEN BADEN, GERMANY*, 2008, pp. E29-+.
- [65] D. Bertrand, E. Dufour, *Editions Tec et Doc*, London, Paris, New York, (2000).
- [66] A. Chimique, Rouessac, A. Rouessac, D. Cruché, (2004).
- [67] W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *The Journal of organic chemistry*, 43 (1978) 2923-2925.
- [68] S. Kamijo, C. Kanazawa, Y. Yamamoto, *Journal of the American Chemical Society*, 127 (2005) 9260-9266.
- [69] D.K. Tiwari, J. Pogula, B. Sridhar, D.K. Tiwari, P.R. Likhar, *Chemical Communications*, 51 (2015) 13646-13649.

Résumé : _____

Dans cette étude nous avons essayé de synthétiser le propargylamine par une nouvelle synthèse en « one pot » à partir de réaction de couplage A3 de phényl acétylène, diéthylamine et cyanoacétate d'éthyle et aussi la réaction en deux étapes.

La réaction en deux étapes consiste d'abord à préparer le pyrrole qui sera utilisé dans le couplage A3 pour la synthèse de propargylamine. Des bons rendements ont été obtenus en synthèse de pyrrole

Le pyrrole obtenu est caractérisé par spectroscopie infrarouge « IR » et Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).

Mots clés : pyrrole, propargylamine, méthylène actif, one pot.

Abstract : _____

In this study we tried to synthesize propargylamine by a new "one-pot" synthesis from the A3 phenyl acetylene, diethylamine and ethyl cyanoacetate coupling reaction and also by the two-step reaction.

The two-step reaction first consists in preparing the pyrrole, which will be used in the A3 coupling for the synthesis of propargylamine. Good yields have been obtained in pyrrole synthesis

The obtained pyrrole is characterized by infrared spectroscopy "IR" and Nuclear Magnetic Resonance (NMR).

Keywords: pyrrole, propargylamine, active methylene, one pot.

المخلص :

في هذا العمل قمنا بعمل طريقة لتكوين بروبارجيلامين في "وعاء واحد" بدءا من تفاعل الاقتران فينيل اسيتيلين و ثنائي ايثيل اميد و ايثيل سيانو اسينات و التفاعل المكون من خطوتين و هو في الاول نقوم بصنع البيروول ثم البروباغجيامين

مع استخدام محفز يعتمد على النحاس في جميع التفاعلات

تتميز المنتجات التي تحصلنا عليها بالتحليل الطيفي بالأشعة الحمراء و أشعة تحت الرنين المغناطيسي

الكلمات المفتاحية : بيروول , بروباغجيامين, ميثيلان نشط و وعاء واحد .

