



HAL
open science

Valorisation en synthèse organique d'éco-catalyseurs hétérogènes régénérables à partir de matériaux verts cultivés sur des sols contaminés

Pierrick Dufrénoy

► **To cite this version:**

Pierrick Dufrénoy. Valorisation en synthèse organique d'éco-catalyseurs hétérogènes régénérables à partir de matériaux verts cultivés sur des sols contaminés. Chimie organique. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMLH30 . tel-02020096

HAL Id: tel-02020096

<https://theses.hal.science/tel-02020096v1>

Submitted on 15 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de l'Université Le Havre Normandie

Titre de la thèse

Valorisation en synthèse organique d'éco-catalyseurs hétérogènes régénérables à partir de matériaux verts cultivés sur des sols contaminés

Présentée et soutenue par

Pierrick DUFRÉNOY

Thèse soutenue publiquement le 14 Décembre 2018
devant le jury composé de

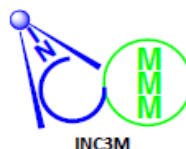
| | | |
|-------------------------------|--|-----------------------|
| Mme. Estelle LÉONARD | Maître de Conférences-HDR à l'UTC, ESCOM, Laboratoire TIMR, UTC de Compiègne | Rapporteur |
| M. Abdallah HAMZE | Professeur de l'Université Paris-Sud, Laboratoire BioCIS-UMR 8076 CNRS, Université Paris-Sud | Rapporteur |
| Mme. Emmanuelle LIPKA-BELLOLI | Maître de Conférences-HDR à l'Université de Lille, Unité 995 INSERM-Université de Lille, LIRIC, Lille | Examineur |
| M. Christophe WATERLOT | Maître de Conférences-HDR à l'ISA (Yncréa) de Lille, LGCgE, Yncréa Hauts-de-France, Lille | Examineur |
| M. David SPEYBROUCK | Directeur de Recherche, Responsable laboratoire d'analyse, Janssen-Cilag, Val-de-Reuil | Examineur |
| Mme. Alina GHINET | Maître de Conférences-HDR à HEI (Yncréa) de Lille, Yncréa Hauts-de-France, Lille | Co-directeur de thèse |
| M. Adam DAICH | Professeur de l'Université Le Havre Normandie, INC3M URCOM-FR 3038 CNRS, Université Le Havre Normandie | Directeur de thèse |

Thèse dirigée par Adam DAICH, Laboratoire URCOM –EA 3221, INC3M, CNRS FR-3038

Normandie Univ., UNILEHAVRE, CNRS 3038, URCOM, 76600 Le Havre.

Thèse codirigée par Alina GHINET, HEI–Yncréa Hauts-de-France

Le Laboratoire de Chimie Durable et Santé, INSERM LIRIC, UMR 995, Ecole HEI, Yncréa Hauts-de-France, 59000, Lille, France.



Remerciements

Je voudrais remercier sincèrement Madame Estelle LÉONARD (Maître de Conférences-HDR à l'UTC de Compiègne) et Monsieur Abdallah HAMZE (Professeur de l'Université Paris-Sud) pour avoir accepté de juger mon travail de thèse en tant que rapporteurs. De plus, j'aimerais tout particulièrement remercier Madame Emmanuelle LIPKA-BELLOLI (Maître de Conférences-HDR à l'Université de Lille), Monsieur David SPEYBROUCK (Directeur de Recherche et Responsable laboratoire d'analyse, Janssen-Cilag, Val-de-Reuil) et Monsieur Christophe WATERLOT (Maître de Conférences-HDR à l'ISA-Yncréa Hauts-de-France de Lille) d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail.

Je remercie particulièrement le Dr. Alina Ghinet pour m'avoir offert l'opportunité de réaliser ma thèse dans le Laboratoire de Chimie Durable et Santé, ainsi que pour sa bonne humeur, sa gentillesse et le soutien qu'elle m'a apporté tout au long de ces trois années. Son aide et la confiance qu'elle a placée en moi pour mener à bien ce projet m'ont aidé à m'épanouir et à grandir humainement et professionnellement.

Je tiens à remercier également le Pr. Adam Daïch pour m'avoir offert l'opportunité d'être mon directeur de thèse, les conseils qu'il a pu m'apporter ainsi que la bonne humeur qu'il dégage.

Je remercie également le Dr. Christophe Waterlot pour les réponses qu'il a pu apporter à mes questions d'un point de vue environnemental et pour m'avoir permis d'approfondir mes connaissances dans ce domaine.

J'aimerais remercier le Dr. Muriel Billamboz pour son aide, les réponses qu'elle a pu m'apporter ainsi que pour son humour tout au long de la journée.

Je remercie également le Pr. Benoît Rigo pour ses conseils avisés, son écoute et les réponses qu'il a apporté à mes nombreuses questions, parfois idiotes, que je lui ai posées.

Je voudrais remercier également le Dr. Benoît Duchemin, Ingénieur de recherche au Laboratoire Ondes et Milieux complexes (LOMC, UMR CNRS 6294), pour son aide précieuse aussi bien dans la réalisation des analyses par rayons-X de nos écocatalyseurs que leur caractérisation.

Je remercie infiniment le groupe Yncréa Hauts-de-France ainsi que la Fondation de la Catho de Lille pour avoir financé ce beau projet de thèse.

Je tiens à remercier mon collègue Adrian Sorin Nica pour sa bonne humeur et pour les frayeurs mémorables qu'il a pu me faire dans le laboratoire.

Je remercie mes collègues et amies Adeline Marolleau, Anca-Elena Dascalu et Marie Hechelski pour les bons moments passés ensemble durant ces trois années de thèse. Nos activités, nos voyages et nos nombreux fous rires nous ont permis de nous évader et Dieu sait que c'était très bénéfique au moral !

Je tiens à remercier mes parents ainsi qu'Anthony et Coraline pour le soutien qu'ils m'ont apporté et les dimanches passés ensemble.

Je remercie également mes précieux stagiaires Mark Ducarne et Anthony Brison pour m'avoir, avec les manipulations au laboratoire, aidé à prendre du temps pour l'écriture des publications et de ce manuscrit.

Je tiens à remercier les différents stagiaires qui ont séjournés au laboratoire, et plus particulièrement Victoria et Simge pour les rires et les ragots que nous avons pu nous raconter afin de s'accorder des moments d'amusement pendant la journée de travail.

Je tiens également à remercier mes amis Ondée, Jérémy, Thibault, Léa et Cléo pour avoir supporté mes innombrables coups de stress, pour le soutien sans faille qu'ils ont pu m'apporter ainsi que pour les nombreuses soirées passées ensemble à refaire le monde et à rire à s'en étouffer.

Je tiens à remercier également Germain Homerin pour m'avoir prouvé que, peu importent les conditions sociales et peu importent les tensions qui puissent régner parfois, ma motivation et ma détermination restent intactes.

Enfin, je vous remercie tous énormément d'avoir été présents durant ces trois années et pour m'avoir apporté le soutien et l'aide nécessaire pour mener à bien ce projet et vous adresse mes salutations les plus sincères.

Merci à tous.

Avant-Propos

Les travaux réalisés dans le cadre de la présente thèse et présentés dans ce manuscrit ont été effectués en collaboration dans les laboratoires ci-dessous :

- Le Laboratoire de Chimie Durable et Santé (INSERM LIRIC, UMR 995), Ecole des Hautes Etudes d'Ingénieur, Yncréa Hauts-de-France, Lille, France.



- Le Laboratoire Génie Civil et géo-Environnement (LCGgE, ER4), Institut Supérieur d'Agriculture, Yncréa Hauts-de-France, Lille, France.



Les activités ont été menées dans le cadre du projet de recherche :

- **Ecocatalyseurs** 2016-2019. APP : *Matériaux verts fonctionnels*. Partenaires : ISA Lille, HEI Lille. Financement : Fondation de la Catho de Lille.



La caractérisation des écocatalyseurs synthétisés et utilisés dans ce projet de recherche :

- Normandie Univ, UNILEHAVRE, CNRS 3038, URCOM, 76600 Le Havre.
URCOM-EA 3221, INC3M, CNRS FR3038, Université Le Havre Normandie, UFR ST, BP. 1123, 25 Rue Philippe Lebon, F-76063 Le Havre Cedex, France.



- Normandie Univ, UNILEHAVRE, CNRS 6294, LOMC, 76600 Le Havre.
Laboratoire Ondes et Milieux complexes (LOMC), UMR CNRS 6294, Université Le Havre Normandie, 75 rue Bellot, 76600 Le Havre, France.



Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Chapitre I, Introduction | 9 |
| 1. Introduction générale | 10 |
| 2. Les supports communs en catalyse hétérogène | 11 |
| 2.1. L'alumine Al ₂ O ₃ | 11 |
| 2.2. La silice SiO ₂ | 13 |
| 2.3. La montmorillonite K-10 | 15 |
| 3. Introduction sur le travail de l'équipe du Professeur Grison | 17 |
| 3.1. Catalyseurs riches en nickel | 17 |
| 3.2. Catalyseurs riches en manganèse | 18 |
| 3.3. Catalyseurs riches en cuivre | 20 |
| 3.4. Catalyseurs riches en palladium | 20 |
| 3.4. Catalyseurs riches en calcium | 21 |
| 3.5. Catalyseurs riches en zinc | 22 |
| 4. Le chlorure de zinc ZnCl ₂ | 25 |
| 5. Projet de thèse | 26 |
| 5.1. Conception des écocatalyseurs | 27 |
| 5.1.1 Traitement des terres | 28 |
| 5.1.2. Nature et composition des écocatalyseurs | 28 |
| 5.1.2.1. <i>Ecocatalyseurs 1 et 2</i> | 29 |
| 5.1.2.2. <i>Ecocatalyseurs 5 et 6</i> | 30 |
| 5.2. Caractérisation des écocatalyseurs | 32 |
| 5.2.1. Analyse par Rayons X | 32 |
| 5.2.2. Analyse thermogravimétrique | 34 |
| 5.2.3. Microscopie à balayage électronique | 38 |
| 5.2.4. Analyse par Infrarouge | 39 |
| 5.2.5. Calorimétrie différentielle à balayage | 40 |
| Chapitre II, Partie I : Stratégies de synthèse | 45 |
| 6.1. Réaction d'aminolyse | 46 |
| 6.1.1. Formation de la liaison amide | 46 |
| 6.1.1.1. <i>A partir d'acides carboxyliques</i> | 46 |
| 6.1.1.2. <i>Par transamidation</i> | 50 |
| 6.1.1.3. <i>A partir d'esters</i> | 53 |
| 6.1.1.4. <i>A partir d'aldéhydes</i> | 56 |
| 6.1.1.5. <i>A partir d'alcools</i> | 59 |
| 6.1.1.6. <i>A partir d'aryles halogénés</i> | 60 |
| 6.1.2. Composés à activité anti-inflammatoire | 61 |
| 6.1.2.1. <i>L'indométacine</i> | 61 |
| 6.1.2.2. <i>Le piroxicam et le méloxicam</i> | 63 |
| 6.1.2.3. <i>Le composé HEI 2313</i> | 64 |
| 6.1.2.4. <i>L'idroclamide</i> | 64 |
| 6.1.3. Synthèse des composés à activité anti-inflammatoire | 65 |
| 6.1.3.1. <i>Etude catalytique sur l'indométacine</i> | 65 |
| 6.1.3.2. <i>Etude catalytique sur le piroxicam</i> | 66 |
| 6.1.3.3. <i>Etude catalytique sur le méloxicam</i> | 67 |
| 6.1.3.4. <i>Etude catalytique sur le composé HEI 2313</i> | 69 |

| | |
|---|------------|
| 6.1.3.5. Etude catalytique sur l'idrocilamide | 71 |
| 6.1.3.6. Composés dérivés de l'idrocilamide | 74 |
| 6.1.4. Etude de complexation du piroxicam sur le Fe ³⁺ | 75 |
| 6.1.5 Inhibiteurs de la farnésyltransférase humaine | 79 |
| 6.1.5.1. Introduction sur la farnésyltransférase | 79 |
| 6.1.5.2. Les substrats de la farnésyltransférase | 80 |
| 6.1.5.2.1 Les petites GTPases | 80 |
| 6.1.5.2.2. Les phosphatases cellulaires | 81 |
| 6.1.5.2.3. Les substrats nucléaires | 81 |
| 6.1.5.3. Les inhibiteurs connus de la FTase | 82 |
| 6.1.5.4. Synthèse des inhibiteurs de la farnésyltransférase | 83 |
| 6.1.5.4.1. Série des pyroglutamides « simples » | 83 |
| 6.1.5.4.2. Série des dérivés vinylogues | 88 |
| 6.1.5.4.3. Série des composés N-arylés | 90 |
| 6.1.5.4.4. Modification du cycle pyroglutamique | 91 |
| 6.1.5.5. Etude biologique de la série des pyroglutamides | 92 |
| 6.1.5.6. Etude de docking | 93 |
| Chapitre II, Partie II : Réaction de Friedel-Crafts | 99 |
| 6.2. Réaction de Friedel-Crafts | 100 |
| 6.2.1. Introduction | 100 |
| 6.2.2. Composés étudiés | 100 |
| 6.2.3. Synthèse des composés | 102 |
| Chapitre II, Partie III : Réaction d'aza-Michael | 105 |
| 6.3. Réaction d'aza-Michael | 106 |
| 6.3.1. Introduction | 106 |
| 6.3.1.1. Appliquée aux aminoalkoxysiloxanes | 109 |
| 6.3.1.2. Appliquée à des donneurs de type polyalkylsilanes aminés | 113 |
| 6.3.1.3. Originalité de l'accepteur de Michael du projet | 115 |
| 6.3.2. Conception des composés issus de la réaction d'aza-Michael | 116 |
| 6.3.2.1. Amines aliphatiques primaires, secondaires et tertiaire | 116 |
| 6.3.2.2. Amines aromatiques | 116 |
| 6.3.2.3. Amines de type benzyliques (énantiopures) | 116 |
| 6.3.2.4. Amines fonctionnalisées | 117 |
| 6.3.2.5. Examen d'autres substrats | 117 |
| 6.3.3. Synthèse des composés issus de la réaction d'aza-Michael | 117 |
| 6.3.3.1. Amines aliphatiques primaires, secondaires et tertiaire | 117 |
| 6.3.3.2. Amines aromatiques | 118 |
| 6.3.3.3. Amines de type benzyliques (énantiopures) | 119 |
| 6.3.3.4. Amines fonctionnalisées | 121 |
| 6.3.3.5. Addition d'autres substrats hétéronucléophiles | 122 |
| 6.3.4. Cas des hydrazines | 123 |
| 6.3.4.1. Conception des composés | 123 |
| 6.3.4.2. Extension de la synthèse à d'autres hydrazines | 124 |
| Chapitre II, Partie IV : Autres réactions étudiées | 127 |
| Chapitre II, Partie V : Conclusions et perspectives | 129 |
| Chapitre III : Partie expérimentale | 133 |

Liste des abréviations

| | |
|---------------------|---|
| FTase : | Farnésyltransférase |
| ZnCl ₂ : | Chlorure de zinc |
| ZrCl ₄ : | Chlorure de zirconium |
| GGTase : | Géranylgéranyltransférase |
| MK-10 : | Montmorillonite K-10 |
| IC ₅₀ : | Concentration inhibitrice à 50 % |
| NMP : | <i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone |
| TBAB : | Bromure de tétra-butyl- <i>N</i> -ammonium |
| DMAPO : | <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine <i>N</i> -oxyde |
| BEMP : | 2- <i>Tert</i> -butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,2,3-diazaphosphorine |
| ABNO : | 9-Azabicyclo[3.3.1]nonane <i>N</i> -oxyl |
| COX : | Cyclooxygénase |
| EEDQ : | <i>N</i> -Ethoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine |
| DMSO : | Diméthylsulfoxyde |
| APTS : | Acide <i>para</i> -toluènesulfonique |
| THF : | Tétrahydrofurane |
| MeOH : | Méthanol |
| UV : | Ultra-Violet |
| IF : | Infra-Rouge |
| RMN : | Résonance Magnétique Nucléaire |
| CCM : | Chromatographie sur couche mince |
| CHRU : | Centre Hospitalier Régional Universitaire |
| Rce : | Ras rendement enzyme |
| ICMT : | Isoprenyl cysteine methyl transferase |
| PTP : | Protein tyrosine phosphatase |
| PRL : | Phosphatase of regenerating liver |
| AlCl ₃ : | Chlorure d'aluminium |
| MTHP : | Méthyl tétrahydropyrane |
| DMPS : | Dodécaméthylpentasiloxane |
| IPA : | <i>iso</i> -propanol |
| AcOEt : | Acétate d'éthyle |
| <i>n</i> -Hept : | <i>n</i> -Heptane |
| CDCl ₃ : | Chloroforme deutéré |
| SFC : | Supercritical Fluid Chromatography |
| CaaX : | C est une cystéine, a un acide aminé aliphatique et X un acide aminé |

Chapitre I : Introduction

1. Introduction générale

L'ancienne activité métallurgique de la fonderie de plomb Metaleurop Nord a entraîné une pollution métallique conséquente des sols situés aux alentours. Ces sols contenant trop de métaux lourds, les plantes cultivées sur ces terres ne sont pas viables et les produits résultant ne sont pas conformes aux réglementations Européennes. Cette non-conformité peut engendrer ainsi un retrait des productions du marché pour l'alimentation humaine ou animale. Au total, ce sont près de 700 hectares de terres polluées qui sont ainsi recensées.

Dans la perspective de développer de nouvelles méthodologies alliant la chimie de l'environnement et la chimie thérapeutique, le projet présenté ici est le fruit de cette alliance. En effet, les plantes cultivées sur les sols contaminés ont été notre source d'éléments métalliques afin d'utiliser les métaux contenus dans ces plantes en tant que catalyseurs dans le cadre de la synthèse de composés à haute valeur ajoutée.

La méthode utilisée pour concevoir et obtenir des catalyseurs biosourcés, appelés écocatalyseurs, se déroule en plusieurs étapes. Les végétaux ayant accumulés les éléments métalliques par migration de ces derniers dans la partie aérienne des plantes ont été récupérés puis broyés et calcinés afin d'éliminer les composés organiques et récupérer les éléments métalliques d'intérêt dans les cendres. Ces métaux ont ensuite été supportés sur la montmorillonite K-10 (MK-10), couramment utilisée en qualité de support dans le cadre de la catalyse supportée. Ces écocatalyseurs supportés ont ensuite été testés sur diverses transformations chimiques afin d'évaluer leur activité catalytique et valider leur efficacité par rapport aux catalyseurs retrouvés dans le commerce.

Au cours des travaux menés dans le cadre de ce projet, finalement, 6 écocatalyseurs et 4 catalyseurs supportés (Zn-MK-10 activés à différentes températures) ont été conçus, caractérisés et testés sur diverses transformations chimiques.

Au total, 4 types de réactions ont été étudiés dans le cadre de ce projet en utilisant les écocatalyseurs énoncés ci-dessus ainsi que le chlorure de zinc ($ZnCl_2$) comme référence. Il s'agit là de la réaction :

- d'amidification
- de Friedel-Crafts (FC)
- d'aza-Michael
- de transestérification

De plus, 26 des 70 composés synthétisés durant cette étude de catalyseurs ont été candidats afin d'évaluer leur potentiel biologique en tant qu'inhibiteurs de la farnésyltransférase humaine (FTase). Trois d'entre eux ont révélé une activité modérée, de l'ordre du dixième de μM et deux ont montré une bonne activité, de l'ordre du centième de μM . Ces molécules sont actuellement en cours d'évaluation sur des modèles de progéria, une maladie orpheline.

D'autres molécules d'intérêt ont été obtenues dans le cadre de la thèse *via* des processus écocatalysés. Parmi ceux-ci, notons des composés anti-inflammatoires (piroxicam, méloxicam, idrocilamide) ou des produits cosmétiques (laurydone, etc ...).

Récemment, de nouvelles méthodologies ont été mises en évidence dans divers travaux afin de prévenir la pollution ou de la valoriser dans les transformations chimiques. En effet, alors que les

Professeurs Paul T. Anastas et John C. Warner mettaient en place les 12 principes de la chimie verte, de nombreuses approches méthodologiques se sont développées telles que la catalyse, et plus particulièrement la catalyse hétérogène. En effet, alors que le neuvième principe de la chimie s'énonce tel que : « *Catalyse : L'utilisation d'agents catalytiques (aussi sélectifs que possible) est préférable à celle de procédés stœchiométriques* », la catalyse hétérogène (ou catalyse supportée) est d'autant plus intéressante que bien souvent, les agents catalytiques sont supportés sur des espèces telles que les argiles ou encore la silice. Ce procédé permet souvent la récupération de l'agent catalytique après la réaction, ce qui évite ainsi la formation d'un nouveau déchet.

Dans le cadre de ce projet de thèse, les catalyseurs s'inscrivent également dans le septième principe de la chimie verte (« *Utilisation de ressources renouvelables : Utiliser une ressource naturelle ou une matière première renouvelable plutôt que des produits fossiles, dans la mesure où la technique et l'économie le permettent* ») étant donné que les catalyseurs utilisés proviennent de plantes cultivées sur des sols contaminés. Ils sont donc issus d'une ressource naturelle et en plus ils sont supportés sur la montmorillonite K-10, argile couramment utilisée en qualité de support pour les catalyseurs dans le cadre d'une catalyse hétérogène.

2. Les supports communs de la catalyse hétérogène

2.1. L'alumine Al_2O_3

Parmi les supports solides, l'alumine est l'un des plus couramment décrits dans la littérature pour supporter le zinc. En effet, une étude réalisée par l'équipe de Miller en 2000 décrit des réactions de Friedel-Crafts en présence de chlorure de zinc supporté sur de l'alumine.¹

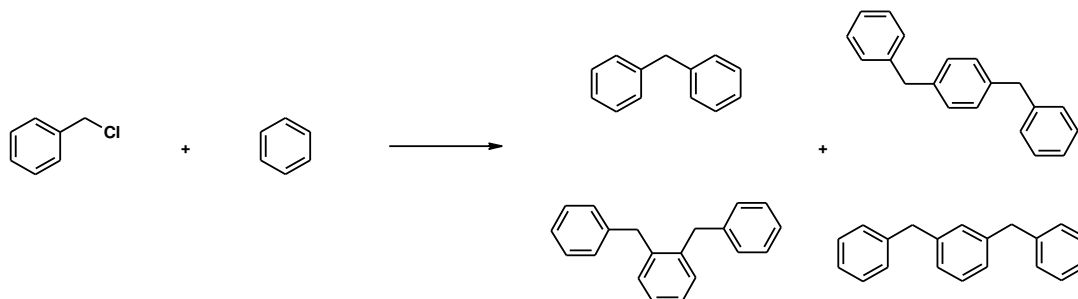


Schéma 1 : Réaction de Friedel-Crafts catalysée par le zinc supporté sur l'alumine telle que décrit dans Miller et al. (2000)

Au total, 16 catalyseurs ont été conçus durant cette étude en fonction de deux paramètres : l'additif ajouté durant la conception des catalyseurs supportés (2,4-pentanedione, acétophénone, benzophénone et dibenzoylméthane) ainsi que la charge en chlorure de zinc imprégné (1, 3, 5 et 7 mmol).

Ces catalyseurs ont donc été testés sur la réaction de Friedel-Crafts précédemment illustrée en comparaison avec la montmorillonite K-10 non imprégnée.

¹ Miller, J. M., Goodchild, M., Lakshmi, L. J., Wails, D., Hartman, J. S., *Mat. Lett.*, **2000**, *44*, 164-169.

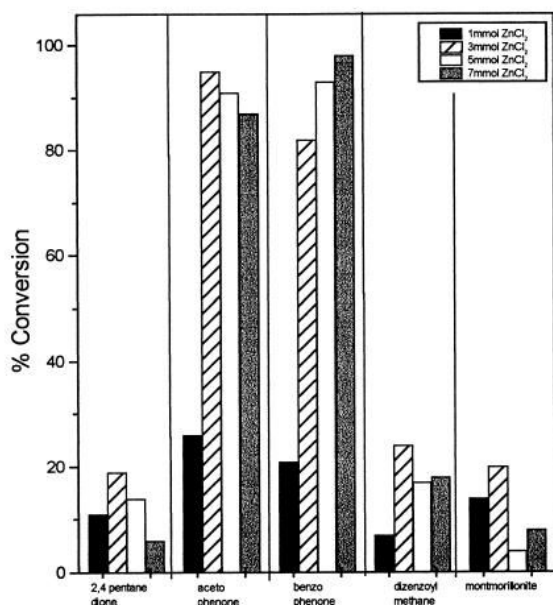


Figure 1: Résultats des tests de catalyseurs en fonction de la charge de catalyseur et de l'additif (Miller et al. (2000))

Comme on peut le constater sur cet histogramme (Figure 1), les deux catalyseurs qui ressortent sont les catalyseurs en présence d'acétophénone et de benzophénone. En effet, bien que le rendement de la réaction ne dépasse pas 30 % en présence de chacun des catalyseurs, celui en présence d'acétophénone et benzophénone sont les deux seuls à passer ce seuil et même à aller au-delà des 90 % de rendement et plus particulièrement lorsque la charge de ZnCl₂ est entre 3 et 7 mmoles. Ces résultats peuvent s'expliquer grâce à la caractérisation des différents catalyseurs.

En effet, la surface spécifique et le volume des pores ont été caractérisés par la méthode Brunauer, Emmett et Teller (dite BET) par adsorption d'azote. Les deux supports ayant les surfaces les plus élevées sont les catalyseurs en présence d'acétophénone et de benzophénone (Tableau 1), et sont les deux

catalyseurs qui ont présenté une activité catalytique supérieure aux autres, y compris au catalyseur supporté sur la montmorillonite, qui a une surface spécifique de 250 m²/g et un volume des pores de 0,3 cm³/g.

| Additif | Quantité d'additif (mmol) | Quantité d'eau (mL) | Surface spécifique (m ² /g) | Volume des pores (cm ³ /g) |
|------------------|---------------------------|---------------------|--|---------------------------------------|
| 2,4-Pentanedione | 4,8 | 10 | 311 | 0,6 |
| Acétophénone | 4,2 | 4 | 344 | 2,3 |
| Benzophénone | 1,4 | 6 | 348 | 2,1 |
| Dibenzoylméthane | 2,2 | 2 | 302 | 0,4 |

Tableau 1 : Surface spécifique et volume des pores des catalyseurs en fonction du traitement reçu (Miller et al. (2000))

Les deux supports ayant la surface spécifique et le volume des pores les plus élevés sont les supports en présence d'acétophénone et de benzophénone. L'étude a été poursuivie avec la détermination du diamètre des pores des différents supports en utilisant la méthode de Barret, Joyner et Halenda (BJH).

Comme on peut le voir sur les différents spectres, le diamètre moyen des pores des supports en présence de benzophénone et de 2,4-pentanedione présentent une gamme de diamètres large et variée, allant de 5 nm à environ 30 nm. Dans le cas de l'acétophénone et du dibenzoylméthane, au contraire, la gamme est fine et précise, la majorité des diamètres des pores étant respectivement de 5 et de 10 nm. Ces paramètres sont des paramètres influents pour l'activité du catalyseur supporté sur les réactions étudiées, dans le cas présent, dans le cadre des réactions de Friedel-Crafts. Des spectres RMN en phase solide de l'aluminium ont aussi été réalisés pour chaque support utilisé dans cette étude afin de détecter l'éventuelle présence d'un ou plusieurs états de coordination de l'aluminium.

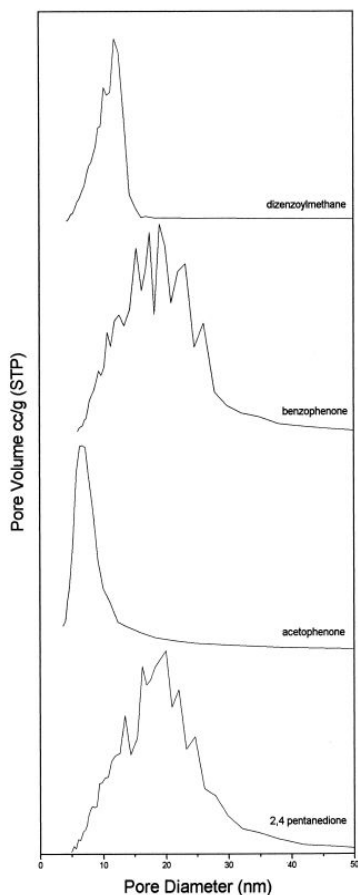


Fig. 2. Pore size distributions of the sol-gel-derived alumina supports with various additives.

Figure 2 : Evolution du diamètre des pores en fonction de l'additif du catalyseur (Miller et al. (2000))

En effet, lorsque l'on observe les différents spectres des supports (Figures 2 et 3), on remarque la présence de deux pics principaux. Ces deux pics représentent les deux états de coordination de l'aluminium présents sur les supports conçus par cette équipe. Le premier pic à 5 ppm (Figure 3) serait l'espèce octaédrale $[Al(H_2O)_6]^{3+}$ et la seconde espèce présente et représentée par le deuxième pic à 62 ppm serait l'espèce tétraédrale AlO_4 . La conclusion tirée de cette étude est que les deux meilleurs supports pour le chlorure de zinc sont ceux modifiés à l'aide d'acétophénone et de benzophénone, ayant le volume des pores et la surface spécifique les plus élevées. Cela signifie donc que ce paramètre est crucial pour l'activité catalytique.

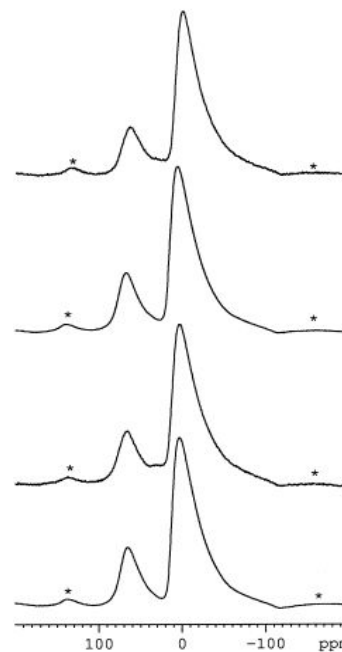


Figure 3 : Spectres RMN MAS des supports dérivés de l'alumine sol-gel mettant en évidence la présence des différentes espèces correspondant aux différents états de coordination

De plus, d'autres réactions ont été décrites dans la littérature en présence d'un catalyseur dont le support est l'alumine. On peut ainsi citer par exemple les travaux de l'équipe de Pillai qui utilise le chlorure de zinc supporté sur l'alumine dans le cadre d'une synthèse basée sur la réaction de métathèse (Schéma 2).²

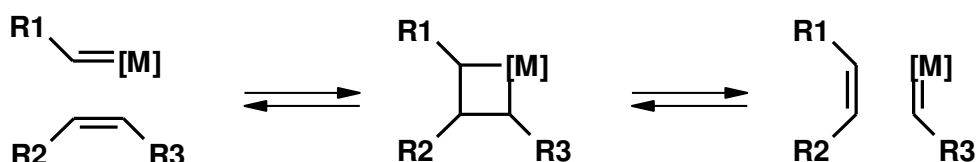


Schéma 2 : Réaction de métathèse telle que décrite par Pillai et al. (2014)

2.2. La silice SiO_2

Les supports solides utilisés couramment dans le cadre de réactions catalysées par le chlorure de zinc en catalyse hétérogène comprennent également la silice SiO_2 . Ce support solide a été étudié dans le cadre de réarrangement pinacolique de diols vicinaux en 2008 par l'équipe d'Upadhyaya.³ Cette équipe avait conçu un catalyseur en supportant du chlorure de zinc sur de la silice (10 wt % en $ZnCl_2$), le catalyseur hétérogène ainsi obtenu étant appelé *silzic*. Les auteurs ont ainsi montré l'efficacité de ce catalyseur dans le cadre de la synthèse de la benzopinacolone *via* le réarrangement pinacolique du benzopinacol (Schéma 3).

² Pillai, S. K., Abidli, A., Belkacemi, K., *Appl. Catal. A*, **2014**, 479, 121-133.

³ Upadhyaya, D. J., Samant, S. D., *Appl. Catal. A*, **2008**, 340, 42-51.

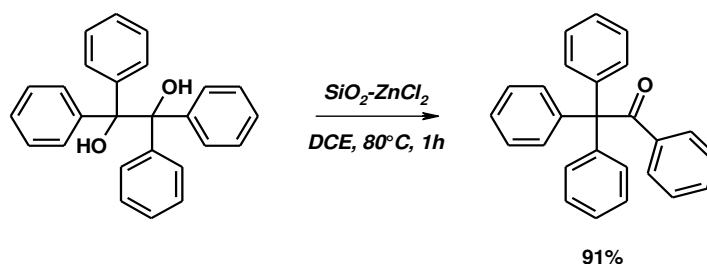


Schéma 3 : Réarrangement pinacolique du benzopinacol catalysé par le zinc supporté sur la silice (Upadhyaya et al. (2008))

Par ailleurs, une étude des catalyseurs supportés a été réalisée par cette équipe afin de savoir si le support du $ZnCl_2$ était réellement bénéfique à l'activité catalytique. Les auteurs ont ainsi réalisé cette même réaction sans catalyseur, en présence simplement du gel de silice, en présence de $ZnCl_2$, d'un mélange physique de gel de silice et de $ZnCl_2$ et enfin en présence du catalyseur supporté. Les résultats de cette étude sont répertoriés dans le tableau 2.

| Entrée | Catalyseur | Rendement (%) | Rendement (%) |
|--------|------------------------------------|---------------|---------------|
| 1 | Sans catalyseur | - | - |
| 2 | Gel de silice | 6 | 9 |
| 3 | $ZnCl_2$ | 94 | 74 |
| 4 | Gel de silice + $ZnCl_2$ (10 wt %) | 91 | 73 |
| 5 | SiO_2-ZnCl_2 (10 wt %) | 98 | 91 |

Tableau 2 : Rendement du réarrangement pinacolique en fonction du catalyseur testé (Upadhyaya et al. (2008))

Comme le montre les résultats obtenus, l'absence de catalyseur est défavorable à la réaction qui ne permet d'obtenir par ailleurs qu'un faible rendement (6 %) en présence de gel de silice (Tableau 2 – Entrées 1 et 2, respectivement). En revanche, la présence de $ZnCl_2$ améliore nettement le rendement de la réaction (Tableau 2 – Entrée 3) mais que l'association du gel de silice avec le $ZnCl_2$ amoindrit ce rendement (Tableau 2 – Entrée 4). Enfin, il peut être constaté que le catalyseur $ZnCl_2$ supporté sur la silice permet un rendement de 98 % (Tableau 2 – Entrée 5), ce qui est un bénéfice important au vu des résultats présentés pour les autres réactions. Ce catalyseur hétérogène est donc un atout majeur dans le cadre de cette réaction.

La surface spécifique du catalyseur a été analysée également par la méthode BET, par adsorption d'azote, ainsi que le volume des pores et leur diamètre moyen et les résultats ont été comparés avec ceux obtenus sur le gel de silice seul. L'ensemble des résultats est reporté dans le tableau 3.

| Catalyseur | Surface spécifique (m ² /g) | Volume des pores (cm ³ /g) | Diamètre moyen des pores (nm) |
|--------------------------|--|---------------------------------------|-------------------------------|
| Gel de silice | 475 | 0,6 | 5,4 |
| SiO_2-ZnCl_2 (10 wt %) | 380 | 0,5 | 5,1 |

Tableau 3 : Caractérisation de la surface spécifique, du volume et du diamètre moyen des pores en fonction du gel de silice et du SiO_2-ZnCl_2 (Upadhyaya et al. (2008))

La conclusion des auteurs par suite de ces résultats étant, la diminution de la surface spécifique ainsi que du volume des pores serait due au fait que le $ZnCl_2$ se soit ajouté en étant supporté sur cette silice.

D'autres études ont été décrites concernant les réactions réalisées en présence $ZnCl_2$ supporté sur la silice. On peut citer ici les travaux de l'équipe de Jacob en 2003 avec des réactions d'hétéro-Diels-Alder⁴ ainsi qu'en 2011 portant sur la synthèse de benzodiazépines (Schémas 4 et 5).⁵

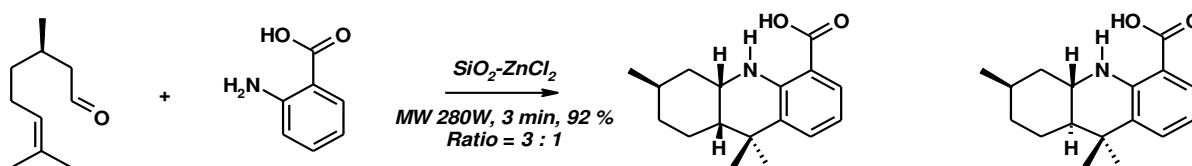


Schéma 4 : Synthèse à partir du (+)-citronellal

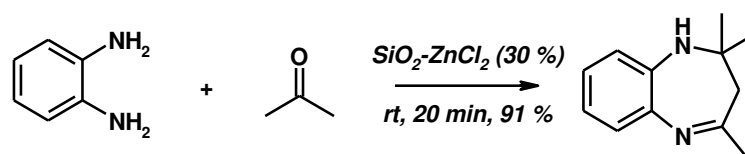


Schéma 5 : Synthèse de benzodiazépines

2.3. La montmorillonite K-10 (MK-10)

La montmorillonite K-10 est l'un des supports les plus utilisés dans le cadre des réactions dont le catalyseur est le chlorure de zinc supporté. En effet, c'est en 1989 que l'équipe de Clark publie un article traitant de l'utilisation de ce catalyseur dans une réaction de Friedel-Crafts entre le chlorure de benzyle et le benzène en comparaison avec d'autres sels de métaux supportés sur cette argile (Schéma 6, Tableau 4).⁶



Schéma 6 : Réaction de Friedel-Crafts réalisée en présence des catalyseurs supportés décrits dans Clark et al. (1989)

| Catalyseur supporté | Rendement de $PhCH_2Cl$ (%) | Rendement de Ph_2CH_2 (%) |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| K-10 | 12 | - |
| $NiCl_2$ | 96 (15 min) | 67 |
| $CuCl_2$ | 51 | 41 |
| $ZnCl_2$ | 100 (15 min) | 80 |
| $ZnBr_2$ | 95 | 68 |
| ZnI_2 | 100 (15 min) | 80 |
| $Zn_3(PO_4)_2$ | 66 (15 min) | 59 |
| $Zn(NO_3)_2$ | 60 | 49 |
| $ZnSO_4$ | 30 | 24 |
| $Zn(OAc)_2$ | 15 | 13 |
| $AgNO_3$ | 14 | 12 |
| $CdCl_2$ | 40 | 32 |

Tableau 4 : Rendement de la réaction de Friedel-Crafts en fonction du catalyseur supporté utilisé (Clark et al. (1989))

⁴ Jacob, R. G., Perin, G., Botteselle, G. V., Lenardão, E. J., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6809-6812.

⁵ Jacob, R. G., Radatz, C. S., Rodrigues, M. B., Alves, D., Perin, G., Lenardão, E. J., Savegnago, L., *Heteroatom Chem.*, **2011**, 22, 180-185.

⁶ Clark, J. H., Kybett, A. P., Macquarrie, D. J., Barlow, S. J., Landon, P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1353-1354.

Cette étude a montré l'efficacité du chlorure de zinc supporté sur la montmorillonite K-10 ainsi que l'efficacité de l'iodure de zinc lui aussi supporté sur le même support.

Une nouvelle étude menée par cette même équipe publiée en 1994 compare alors l'influence de l'imprégnation du zinc sur cette argile.⁷ En effet, alors qu'avant imprégnation de l'argile par le chlorure de zinc la surface spécifique de la montmorillonite K-10 est de 230 m²/g, celle-ci diminue après imprégnation de l'argile par le chlorure de zinc à 132 m²/g. Cela dit, la calcination de ces deux espèces change considérablement cette surface. En effet, alors que la surface spécifique de la MK-10 diminue avec la hausse de température, le phénomène s'inverse avec le *clayzic*. La surface spécifique mesurée augmente alors significativement lorsque la température augmente également (Figure 4).

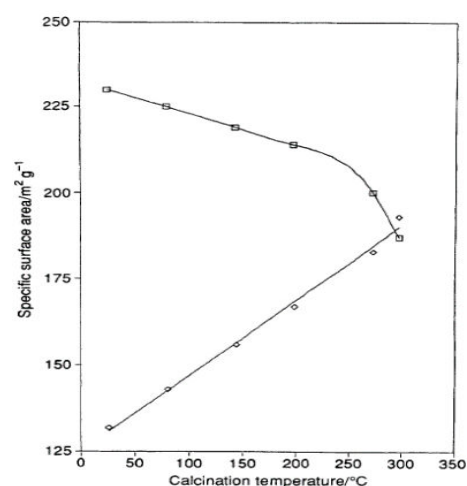


Figure 4 : Evolution de la surface spécifique de la MK-10 avant et après imprégnation du zinc en fonction de la température de calcination (Clark et al. (1994))

D'autre part, le diamètre des pores a aussi été étudié dans le cas de la MK-10 non imprégnée et imprégnée (Figure 5). Dans le cas de la MK-10, le spectre montre une gamme de porosité allant de 5 à 15 nm comprenant un maximum à environ 4 nm et un deuxième à environ 6,5 nm, ainsi que la somme des volumes des pores de 0,36 cm³/g. Dans le cas du *clayzic*, la gamme de porosité s'est retrouvée impactée par l'imprégnation de la MK-10. En effet, le maximum à 6 nm, toujours présent, est d'une intensité bien moins forte par rapport à celui de la MK-10. Cela dit, le maximum à 4 nm reste toujours présent sur le spectre. Et là encore, tout comme la surface spécifique, la somme des volumes des pores a lui aussi diminué, n'étant que de 0,28 cm³/g.

Le Tableau 5 récapitule ainsi ces informations en comparant les caractéristiques de la MK-10 et du *clayzic* discuté plus haut.

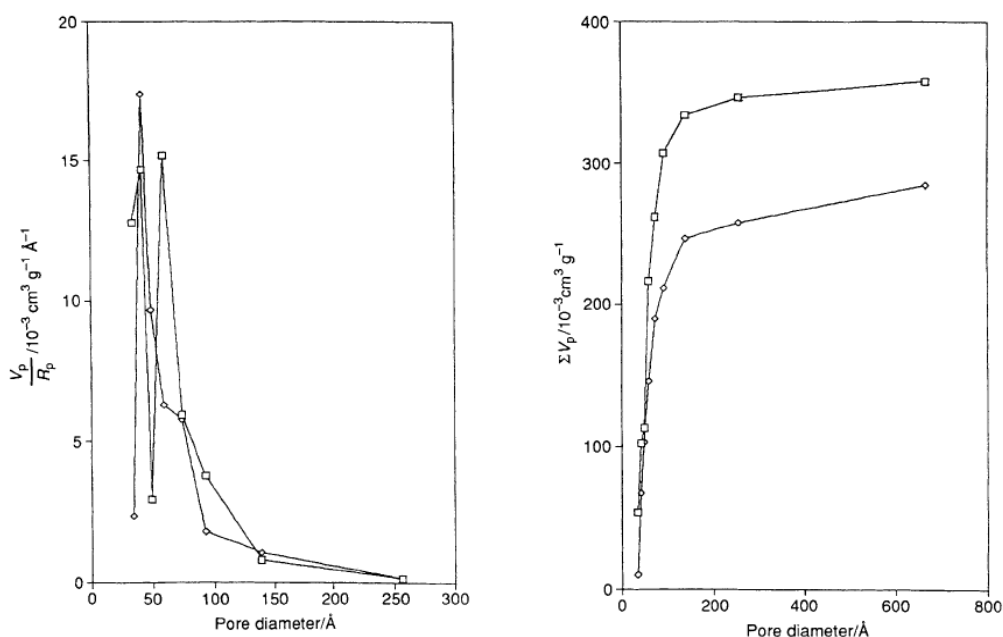


Figure 5 : Evolution du diamètre des pores avant et après imprégnation du zinc sur la MK-10 (Clark et al. (1994))

⁷ Clark, J. H., Cullen, S. R., Barlow, S. J., Bastock, T. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 1117-1130.

| Catalyseur | Surface spécifique (m ² /g) | Volume des pores (cm ³ /g) |
|------------|--|---------------------------------------|
| MK-10 | 230 | 0,36 |
| Clayzic | 132 | 0,28 |

Tableau 5 : Evolution de la surface spécifique et du volume des pores avant et après imprégnation du zinc sur la MK-10 (Clark et al. (1994))

D'autre part, une étude de 2002 menée par l'équipe de Yadav a utilisé et caractérisé le chlorure de zinc supporté sur la MK-10 pour la préparation de poly- α -oléfines (Schéma 7). En effet, ils ont montré que l'utilisation de ZnCl₂-MK-10 (20 wt %) entraînait une certaine sélectivité dans le cadre de la synthèse d'un dimère du 1-décène.⁸

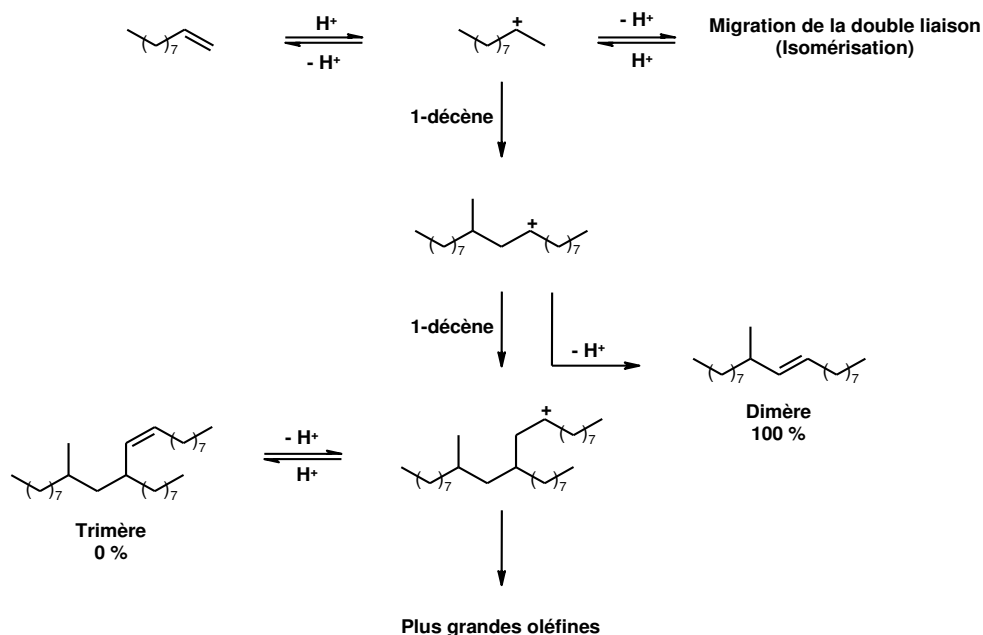


Schéma 7 : Mécanisme de l'oligomérisation du 1-décène en présence de ZnCl₂-K10 (Yadav et al. (2002))

3. Introduction sur le travail de l'équipe du Professeur Grison

Cette équipe a, en 2011, breveté une méthode de conception d'écocatalyseurs à partir de plantes hyperaccumulatrices de métaux en utilisant la technique de phytoextraction, une des nombreuses techniques mises au point récemment dans le domaine de la phytoremédiation. En effet, plusieurs méthodes ont été développées par cette équipe dans le cadre de la conception d'écocatalyseurs. La phytoextraction a permis au travers de l'utilisation de différentes plantes hyperaccumulatrices de concevoir de multiples écocatalyseurs.

3.1. Catalyseurs riches en nickel

Un autre brevet de l'équipe du Professeur Grison fait état d'une activité catalytique intéressante d'un écocatalyseur riche en nickel (Ni). Celui-ci est issu de plantes hyperaccumulatrices (*Psychotria douarrei*, *Geissois pruinosa*, *Allysum fallidium* et *Allysum murale*) cultivées sur des sols contaminés en Ni de Nouvelle Calédonie, et supporté sur de la montmorillonite K-10. Un brevet de 2016 mentionne le

⁸ Yadav, G. D., Doshi, N. S., *Green Chem.*, **2002**, *4*, 528-540.

caractère réducteur de cet écocatalyseur dans les réactions de réduction des dérivés carbonylés tels que les cétones ou les aldéhydes (Figure 6).⁹

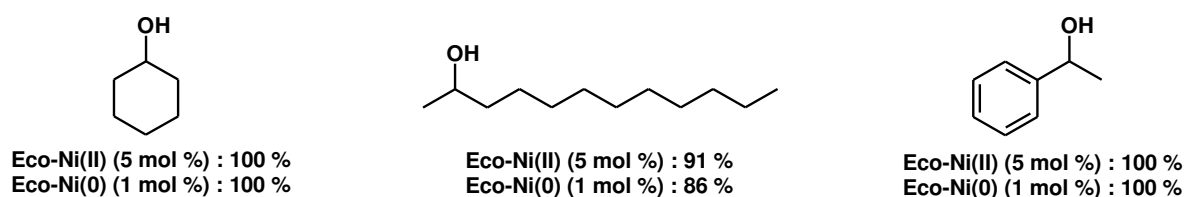


Figure 6 : Composés étudiés dans le cadre de réductions de cétones écocatalysées par le nickel (Grison et al. (2016))

3.2. Catalyseurs riches en manganèse

Des écocatalyseurs riches en manganèse (Mn), créés à partir de la plante hyperaccumulatrice *Grevillea exul ssp. exul*, ont fait l'objet d'un brevet réalisé par cette même équipe. Les différents degrés d'oxydation de Mn ont permis le développement d'une nouvelle méthode de synthèse de la vanilline, chacun des degrés d'oxydation jouant un rôle durant la synthèse (Schéma 8).¹⁰

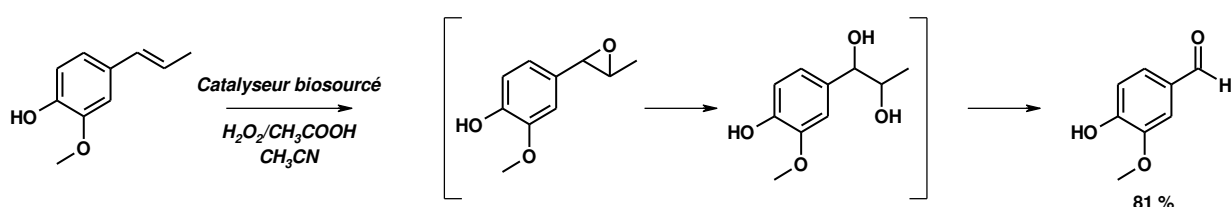


Schéma 8 : Synthèse écocatalysée de la vanilline telle que décrite dans Grison et al. (2014)

De plus, les écocatalyseurs riches en Mn ont prouvé dans ce même brevet leur efficacité dans le cadre de la synthèse de dérivés de pyridine *via* une réaction de Hantzsch (Schéma 9) ainsi que dans le cadre d'époxydation d'alcènes (Schéma 10).¹⁵

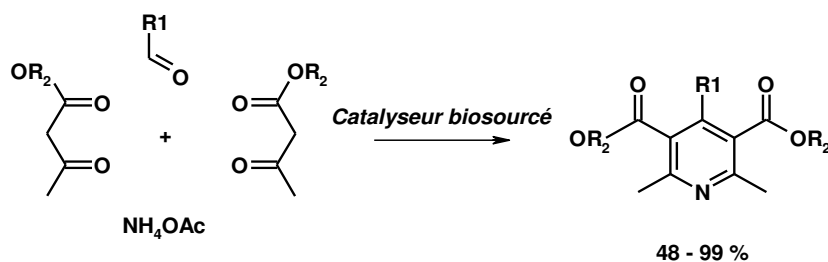


Schéma 9 : Synthèse de dérivés de pyridine *via* réaction de Hantzsch telle que décrite dans Grison et al. (2014)

⁹ Grison, C., Escande, V., 2016, FR3023732A1.

¹⁰ Grison, C., Escande, V., 2014, WO2014016509A1.

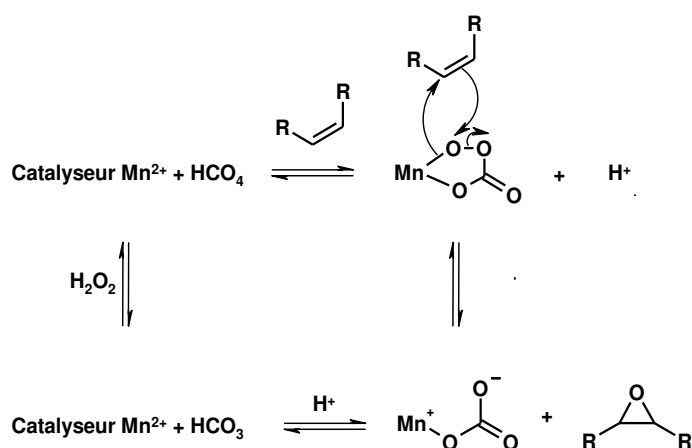


Schéma 10 : Mécanisme de l'écocatalyse au Mn²⁺ telle que décrite par Grison et al. (2014)

Une autre spécificité des écocatalyseurs riches en Mn, produits à partir de la plante *Grevillea exul rubiginosa*, est, par exemple, l'influence que leur utilisation peut avoir lors du traitement du (*R*)-(+)-citronellal. En effet, le (*R*)-(+)-citronellal traité par cet écocatalyseur subit une réduction. Celle-ci entraîne en conséquence un réarrangement qui conduit à la formation d'un intermédiaire réactionnel, le (*R*)-(-)-isopulégol, pour ensuite s'aromatiser et conduire ainsi à la formation du *p*-cymène, un produit monoterpénique à son tour (Schéma 11).¹⁵

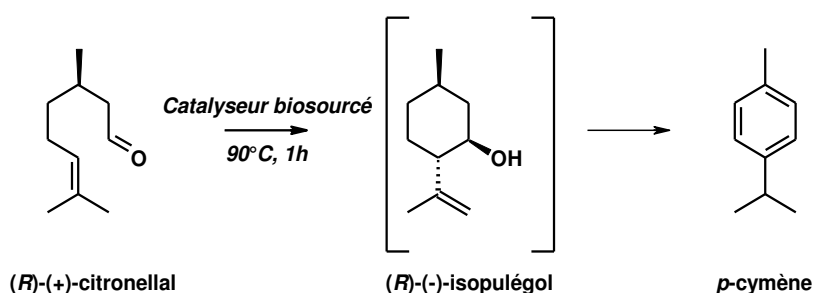


Schéma 11 : Synthèse du *p*-cymène par catalyseur biosourcé telle que décrite dans Grison et al. (2014)

Il a aussi été montré que ces écocatalyseurs étaient capables de catalyser des processus d'acétalisation/élimination dans l'éthanol à reflux durant 5 heures à partir d'aldéhydes.¹¹ Le schéma 12 illustre un exemple de synthèse qui a été réalisée en présence d'un écocatalyseur riche en Mn basé sur le processus d'acétalisation/élimination par l'équipe du Professeur Grison.

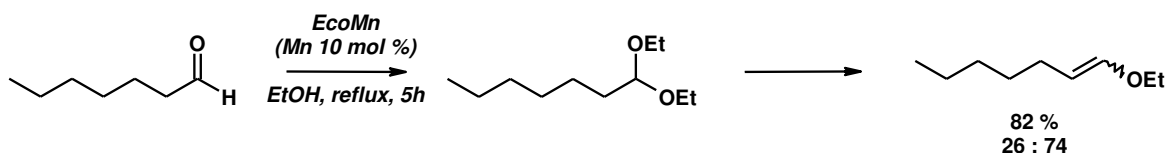


Schéma 12 : Réaction d'acétalisation/élimination catalysée par l'écocatalyseur EcoMn (Grison et al. (2015))

¹¹ Escande, V., Renard, B.-L., Grison, C., *Environ. Sci. Poll. Res.*, **2015**, *22*, 5633-5652.

3.3. Catalyseurs riches en cuivre

Ce type d'écocatalyseur riche en cuivre (EcoCu) issu de la plante *Ipomea alpina*, préparé de la même façon que le catalyseur enrichi en zinc, a tout d'abord été décrit et breveté en 2011.⁹ Une autre plante, *Bacopa monnieri*, a aussi été utilisée afin de concevoir un écocatalyseur riche en Cu. La méthode a été cette fois de placer les plantes ayant accumulé les métaux dans une étuve à 65 °C pendant 2 h, puis de les calciner dans une étuve à 300 °C pendant 3 h et à 550 °C pendant 2 h. Un minimum d'acide chlorhydrique 1N a ensuite été ajouté puis le mélange a été mis sous agitation avant d'être filtré et évaporé pour conduire à l'obtention d'une poudre de couleur rouille, représentant l'écocatalyseur souhaité. Ce dernier a été décrit pour l'hydrolyse des thiophosphates tel que le parathion (Schéma 13).

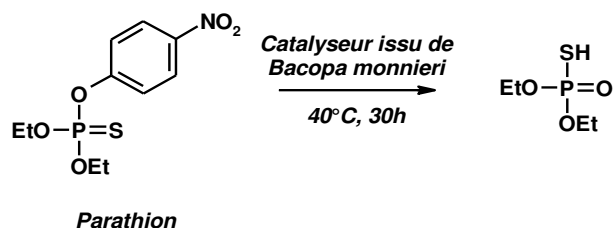


Schéma 13 : Hydrolyse du parathion catalysée par l'écocatalyseur issu de Bacopa monnieri (Grison et al. (2015))

3.4. Catalyseurs riches en palladium

Les écocatalyseurs riches en palladium (EcoPd) ont été réalisés par la technique de rhizofiltration à partir de la plante *Lolium multiflorum* et utilisés dans le cadre de la formation de liaison C-C par couplages croisés de Suzuki-Miyaura et de Heck-Mizoroki.¹² Les exemples pour le couplage croisé de Suzuki-Miyaura ont été réalisés à l'aide d'un aryle bromé ou iodé en présence de l'acide phénylboronique et du phosphate de potassium (K_3PO_4 , 3 équivalents), à 100 °C pendant 15 h. Un exemple de ces synthèses est représenté sur le schéma 14.

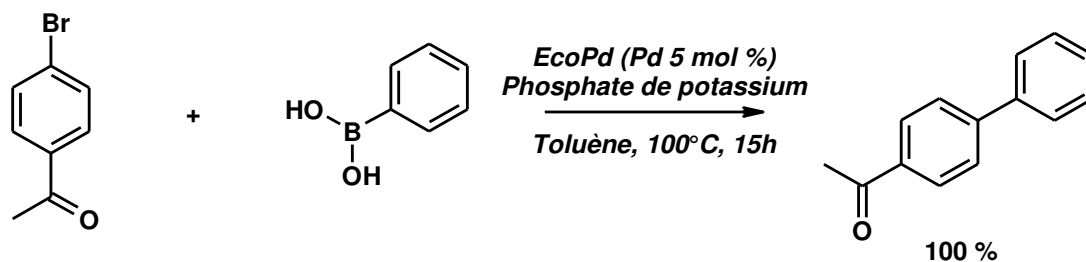


Schéma 14 : Couplage croisé de Suzuki-Miyaura catalysé par l'écocatalyseur riche en palladium (EcoPd) (Garel et al. (2015))

Dans le cadre du couplage croisé de Heck-Mizoroki, une étude de conditions réactionnelles a été réalisée afin d'évaluer les conditions optimales de réaction en fonction de la charge de catalyseur à utiliser, la base, le solvant ainsi qu'un éventuel additif à la réaction entre l'iodobenzène et le styrène comme représenté par le Schéma 15.

¹² Garel, C., Renard, B.-L., Escande, V., Galtayries, A., Hesemann, P., Grison, C., *Appl. Catal. A.*, **2015**, 504, 272-286.

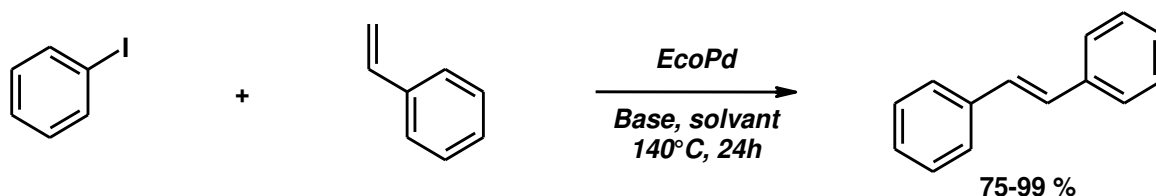


Schéma 15 : Couplage croisé de Heck-Mizoroki catalysé par l'écocatalyseur riche en palladium (EcoPd) (Garel et al. (2015))

Suite à cette étude, les couplages croisés de Heck-Mizoroki ont été réalisés en utilisant 0,12 mol % de charge en EcoPd en présence d'acétate de sodium dans un mélange *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP)/eau (2:1) en présence de bromure de tétra-*N*-butylammonium (TBAB). Ces conditions de réaction ont permis l'obtention de divers composés, tels que le cinnamate de méthyle, comme décrit sur le schéma 16.

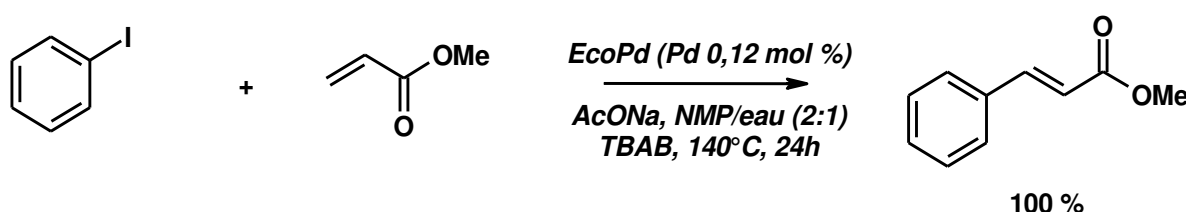


Schéma 16 : Couplage croisé de Heck-Mizoroki catalysé par l'écocatalyseur riche en palladium (EcoPd) dans les conditions optimales découvertes (Garel et al. (2015))

3.5. Catalyseurs riches en calcium

Dans un brevet paru en 2015, il y a été fait état de la préparation de catalyseurs enrichis en calcium. Ces derniers sont préparés, d'une part, à partir de différentes plantes communes et riches en oxalate de calcium (catalyseurs A), et d'autre part, préparés à partir d'algues calcifiantes (catalyseur B).¹³

Les catalyseurs de catégorie A comprennent :

- Des oxydes métalliques obtenus à partir des cendres dérivées des espèces précipitées supportées ou non (**Cat-A1**). Ce catalyseur a été décrit notamment en tant que catalyseur supporté sur de l'alumine basique pour les réactions d'isomérisation (Schéma 17).

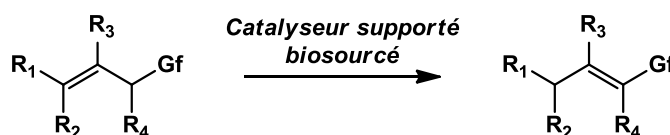


Schéma 17 : Réaction générale d'isomérisation catalysée par le Cat-A1 (Grison et al. (2015))

- Des hydroxydes métalliques générés par hydratation des oxydes puis supportés ou non (sur alumine basique par exemple) (**Cat-A2**). Ce catalyseur, tout comme le **Cat-A1**, a été décrit dans le cadre de la monoestérification contrôlée de l'alcool vanillique (Schéma 18).

¹³ Grison, C., 2015, FR3010329A1.

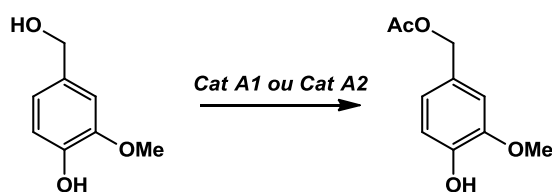


Schéma 18 : Monoestérification contrôlée de l'alcool vanillique catalysée par les Cat-A1 ou Cat-A2 (Grison et al. (2015))

- Des hydroxydes métalliques générés à partir de traitements successifs des cendres : par un acide minéral ou organique, reprise à la soude (pH 13) puis centrifugation et séchage à 60 °C (**Cat-A3**). Ce catalyseur a été décrit dans un brevet¹³ dans le cadre de la réaction d'aldolisation intramoléculaire et intermoléculaire. Ci-dessous un exemple dans le cadre de la synthèse de la dihydrojasnone, molécule utilisée dans l'industrie du parfum, ou encore dans la synthèse de chalcones (Schéma 19).

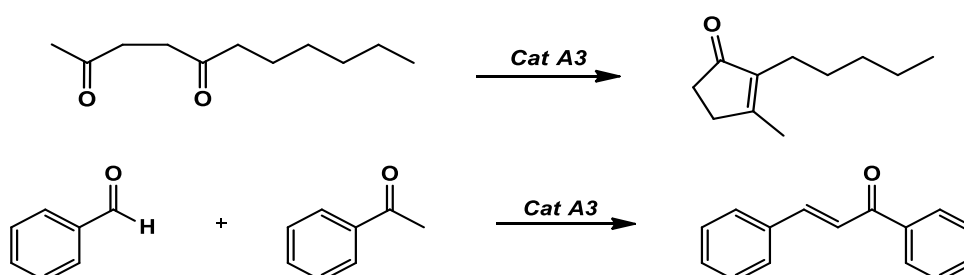


Schéma 19 : a) Aldolisation intramoléculaire dans le cadre de la synthèse de la dihydrojasnone catalysée par le Cat-A3. b) Synthèse de chalcones catalysée par le Cat A3 (Grison et al. (2015))

Les espèces catalytiques de catégorie B ont conduit quant à eux à l'obtention d'un seul catalyseur, le **Cat-B**. Celui-ci est décrit dans la littérature comme catalyseur dans le cadre la réaction oléfination des dérivés carbonyles, la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (Schéma 20).

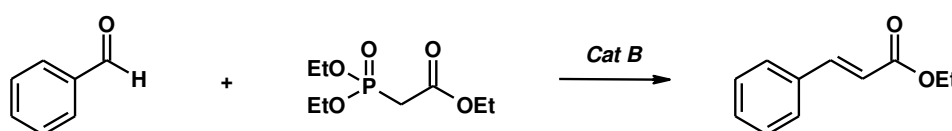


Schéma 20 : Oléfination des carbonyles catalysée par le Cat B (Grison et al. (2015))

3.6. Ecocatalyseurs riches en zinc

La méthode utilisée pour concevoir un catalyseur dont le métal principal est le zinc (Zn) est réalisée *via* séchage des feuilles et tiges des plantes telles que *Noccaea caerulescens* ou encore *Anthyllis vulneraria* (par calcination à 300 °C ou par chauffage à 100 °C). Les biomasses sèches sont alors placées dans de l'acide chlorhydrique 12N puis passées dans un bain à ultrasons et enfin filtrées pour récupérer une solution composée de sels de Lewis. Après évaporation de cette dernière, une masse solide composée d'acides de Lewis et de sels (de potassium, de sodium) est récupérée et constitue l'écocatalyseur. Les écocatalyseurs riches en Zn ont été utilisés dans le cadre de réactions telles que l'halogénéation des alcools secondaires (Schéma 21).¹⁴

¹⁴ Grison, C., Escarre, J., 2011, WO2011064462A1.

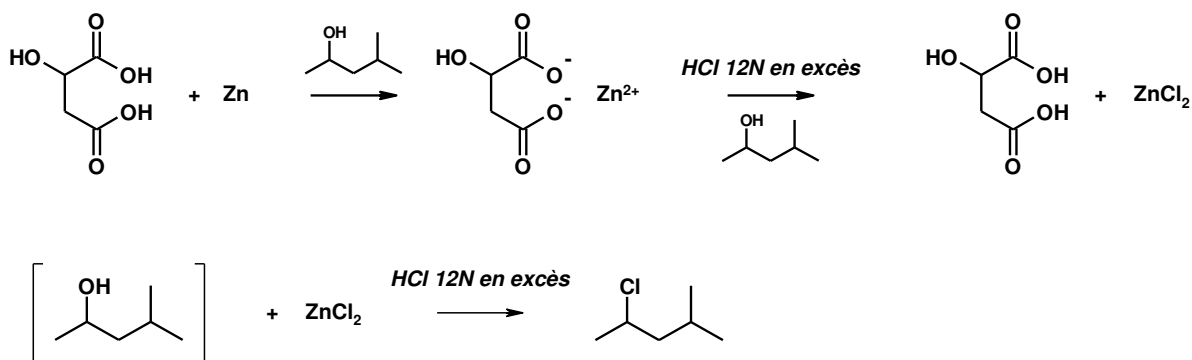


Schéma 21 : Réaction d'halogénéation d'un alcool secondaire tel que décrit dans Grison et al. (2011)

Cette méthode d'halogénéation a ensuite été généralisée aux alcools tertiaires et secondaires ainsi qu'aux alcools primaires (Figure 7).

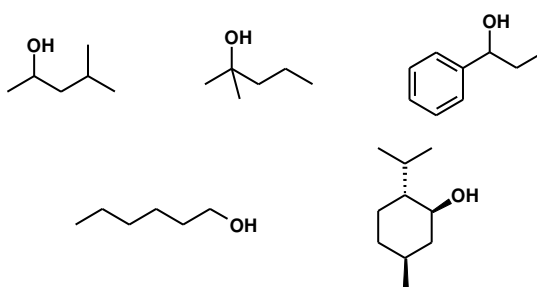


Figure 7 : Composés ayant fait l'objet de l'étude de généralisation de la réaction d'halogénéation sur les alcools primaires, secondaires et tertiaires

Ces écocatalyseurs ont aussi été testés sur d'autres types de réactions telles que des alkylations ou des acylations de Friedel-Crafts (Schéma 22).¹⁵

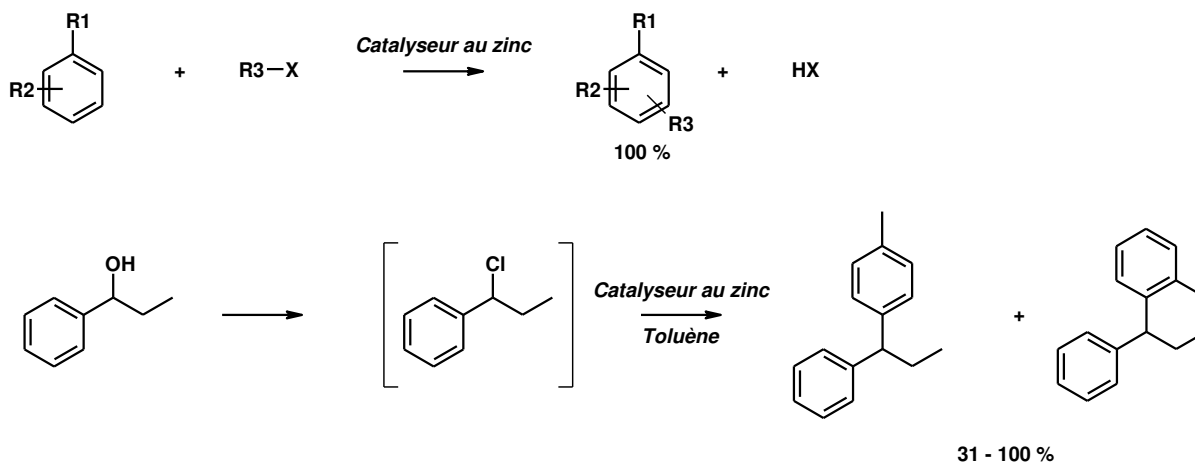


Schéma 22 : Réactions de Friedel-Crafts catalysées au zinc telles que décrites dans Losfeld et al. (2012)

Sur la base des résultats de cette équipe, il peut être constaté que les rendements des réactions de Friedel-Crafts obtenus *via* l'utilisation des écocatalyseurs riches en Zn sont quantitatifs aussi bien que

¹⁵ Losfeld, G., Escande, V., Vidal de La Blache, P., L'Huillier, L., Grison, C., *Catalysis Today*, **2012**, *189*, 111-116.

les rendements. De plus, ces écocatalyseurs ont été testés dans le cadre de transformations de Diels-Alder.¹⁶

En effet, l'étude de la réaction entre le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène et le 3-butèn-2-one (Schéma 23) ont montré l'efficacité de ces écocatalyseurs supportés, engendrant un rendement quantitatif de la réaction.

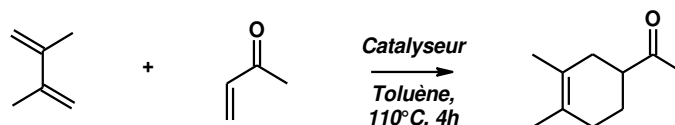


Schéma 23 : Réaction de Diels-Alder telle que décrite dans Escande et al. (2014)

L'équipe du Professeur Grison a également utilisée ces écocatalyseurs dans le cadre de réactions d'hydro-acyloxy-addition.¹⁷ (Schéma 24).

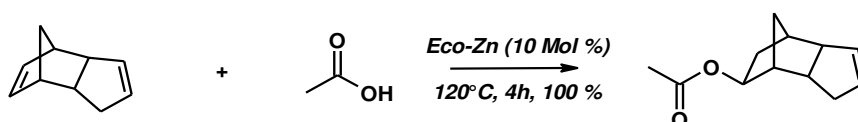


Schéma 24 : Réaction d'hydro-acyloxyaddition telle que décrite dans Escande et al. (2015)

Enfin, un brevet rédigé par cette même équipe a vu le jour en 2013, démontrant le panel de réactions testées en présence de leurs écocatalyseurs riches en Zn. Parmi les réactions citées, citons la tritylation chimiosélective d'alcools et d'amines, la transposition pinacolique, la réaction de Hantsch, la réaction de Biginelli, etc...¹⁸ Une partie de ces réactions est illustrée sur le schéma 25.

¹⁶ Escande, V., Olszewski, T. K., Grison, C., *C. R. Chim.*, **2014**, *17*, 731-737.

¹⁷ Escande, V., Olszewski, T. K., Grison, C., *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2015**, *22*, 5653-5666.

¹⁸ Grison, C., Escande, V., **2013**, WO2013150197A1.

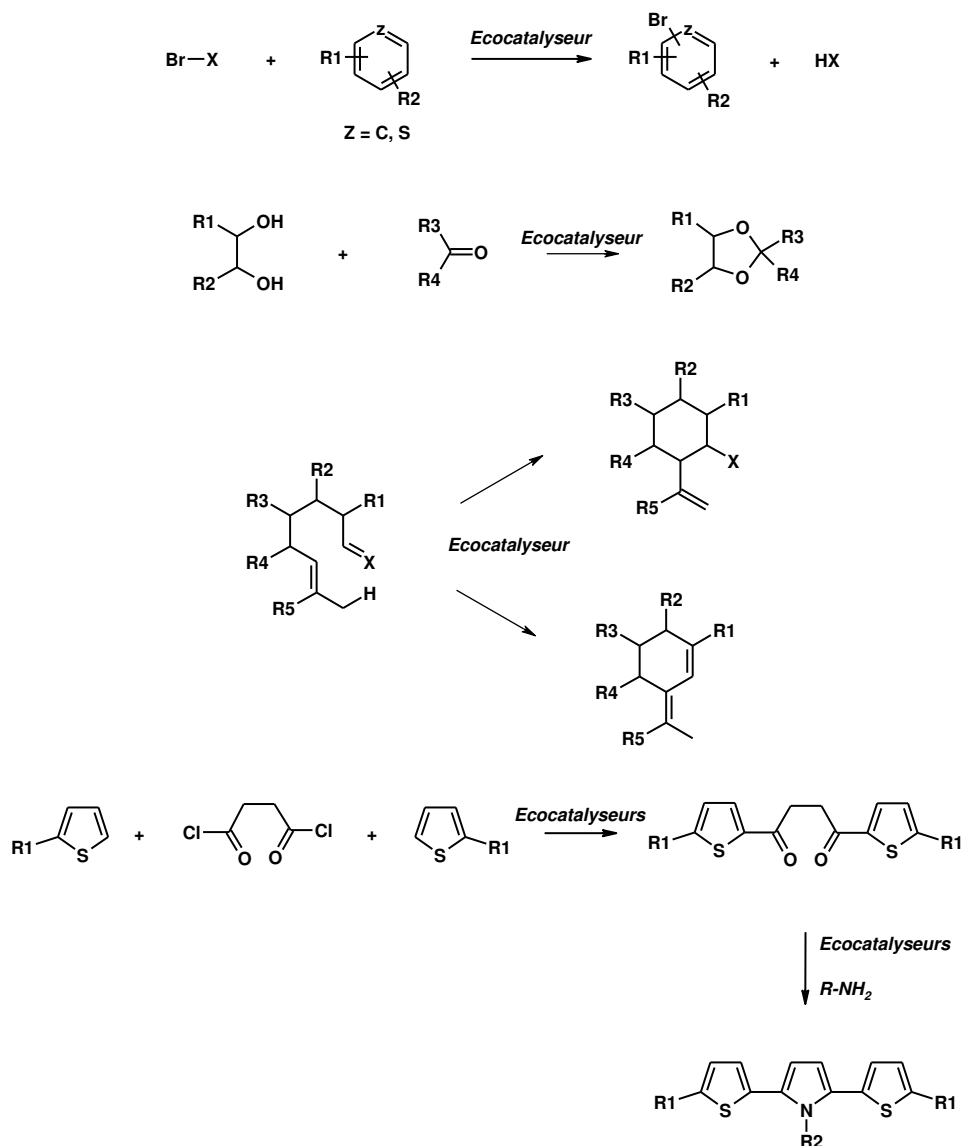


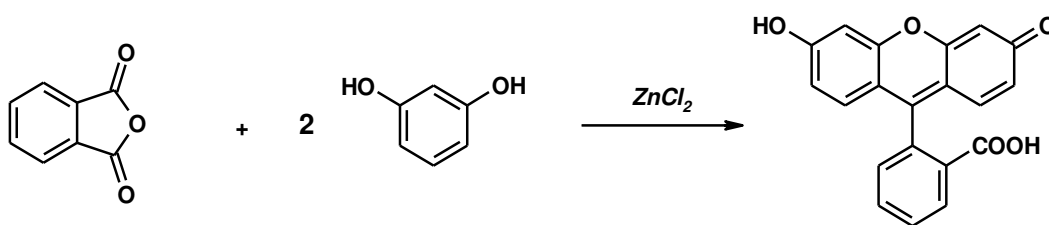
Schéma 25 : Réactions écocatalysées telles que décrites dans Grison et al. (2013)

4. Le chlorure de zinc ZnCl₂

Le chlorure de zinc ZnCl₂ est un acide de Lewis classique et est un catalyseur couramment utilisé dans le cadre des réactions telles que la condensation d'aldols,¹⁹ la préparation de chlorures d'alkyle en association avec l'acide chlorhydrique (réactif de Lucas), l'aminolyse ou encore la réaction de Friedel-Crafts dans le cadre de la synthèse de la fluorescéine par exemple au départ de l'anhydride phtalique (Schéma 26).

L'importance de cette molécule, découverte et synthétisée par Adolf von Baeyer en 1871, est due au fait que sa couleur est visible même à faible dose, et est utilisée pour tracer les cours d'eau souterrains, des résurgences, des fuites, etc...

¹⁹ House, H. O., Crumrine, D. S., Terashini, A. Y., Olmstead, H. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3310-3324.



Fluorescéine

Schéma 26 : Réaction de Friedel-Crafts catalysée par le chlorure de zinc $ZnCl_2$ dans le cadre de la synthèse de la fluorescéine (House et al. (1973))

5. Projet de thèse

Dans les Hauts-de-France, 571 sites ont été le foyer des industries métallurgiques, occasionnant ainsi une grande pollution des sols par les métaux lourds. Cette pollution touche aussi bien les terres agricoles que les espaces situés en milieu urbain (aires de jeu et jardins par exemple). Cette contamination métallique engendre ainsi une pollution des champs et, de ce fait, des cultures produites sur ces terres, les rendant inexploitable pour l'alimentation humaine ou animale. Elles sont donc retirées de la vente en accord avec les réglementations Européennes sur les niveaux maximums autorisés pour certains métaux. La Figure 8 ci-contre indique les teneurs en zinc extractibles à l'EDTA sur l'ensemble des terres françaises.

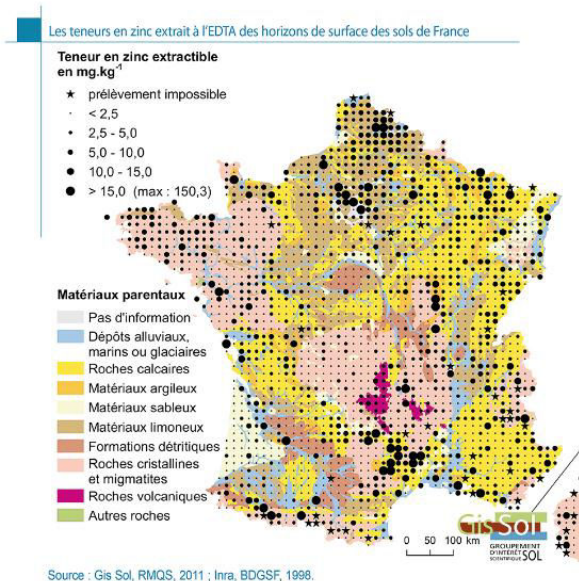


Figure 8 : Teneurs en zinc à la surface des sols de France

Les activités métallurgiques de l'ancienne fonderie de plomb Metaleurop Nord ont entraîné une contamination des sols situés aux alentours si importante que certaines des cultures ne sont pas conformes aux réglementations concernant l'alimentation humaine et/ou animale. Ces réglementations sont applicables aux terres dont le degré de contamination en plomb dépasse 200 mg/kg de terre et/ou celle en cadmium dépasse 4 mg/kg, rendant ainsi près de 700 Hectares (Ha) de terres agricoles non exploitables.

Au vu de ce constat, il est devenu primordial de développer de nouvelles filières agricoles afin de palier à cette problématique, particulièrement sur le territoire de la Métropole Européenne de Lille (MEL), dont l'exposition à ce problème est palpable. Par le développement des infrastructures et les anciennes activités des industries, près de 160 friches industrielles ont ainsi été recensées couvrant environ 400 hectares. Certaines de ces friches présentent ainsi des contaminations métalliques, organiques ou multiples. Le but de ce projet est ainsi de développer de nouvelles méthodes afin de palier à ce problème d'un point de vue social, sociétal et économique tout en explorant les principes de la chimie verte.^{20,21}

²⁰ Voir par exemple, Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2411-2502.

²¹ Hechelski, M., Ghinet, A., Louvel, B., Dufrenoy, P., Rigo, B., Daich, A., Waterlot, C., *ChemSusChem*, **2018**, 11, 1249-1277.

5.1. Conception des écocatalyseurs

Les terres utilisées dans la conception des éco-catalyseurs ont été prélevées sur des sols de potagers afin d'évaluer le degré de contamination et l'accumulation des métaux dans les plantes.

Les plantes non-hyperaccumulatrices sont cultivées sur les sols contaminés, en utilisant le principe d'une phytostabilisation sélective (voir la Figure 1 pour la différence entre phytoextraction et phytostabilisation), avec un amendement chimique afin de stabiliser les métaux problématiques, tels que le cadmium, le plomb, etc ... dans les sols et faire migrer les métaux d'intérêt, dans notre cas le zinc, dans la biomasse aérienne (Figure 9).

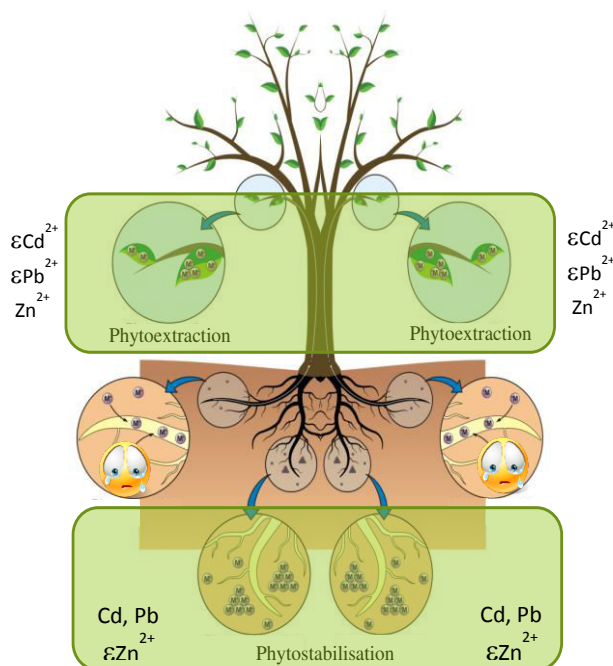


Figure 9 : Différence entre phytoextraction et phytostabilisation

La phytoextraction consiste en l'extraction des polluants par les plantes et leur stockage dans les tissus (feuilles ou racines).²² La méthode de phytostabilisation s'apparente donc à de la "filtration" des métaux afin de récupérer ceux d'intérêt.²³

La biomasse aérienne récupérée est ensuite broyée et calcinée afin de récupérer les cendres dans lesquelles se trouvent les métaux qui seront utilisés pour produire nos éco-catalyseurs hétérogènes régénérables. Elles subissent ensuite un traitement à l'acide chlorhydrique selon un protocole précis afin de réaliser l'acide de Lewis souhaité. Le chlorure de zinc ZnCl₂ ainsi obtenu est ensuite supporté sur de la Montmorillonite K10 (Figure 10). Ce travail d'obtention des écocatalyseurs a été réalisé au sein de l'équipe du Dr. Christophe Waterlot à l'Institut Supérieur d'Agriculture (Yncréa Hauts-de-France). Les catalyseurs obtenus ont été ensuite caractérisés au Havre au LOMC UMR CNRS 6294 (Dr. Benoît Duchemin). Ce sont ces catalyseurs supportés qui seront utilisés et testés ensuite dans les réactions chimiques, préalablement choisies par leur importance dans la synthèse de composés d'intérêt biologique.

²² a) Raskin, I.; Smith, R. D.; Salt, D. E. *Curr. Opin. Biotech.*, **1997**, *8*, 221-226; b) Chaney, R. L.; Malik, M.; Li, Y. M., Brown, S. L; Brewer, E. P.; Angle, J. S.; Baker, A. J. *Curr. Opin. Biotech.*, **1997**, *8*, 279-284.

²³ Lone, M. I.; He, Z. L.; Stoffella, P. J.; Yang, X. E. *J. Zhejiang University: Science B*, **2008**, *9*, 210-220.

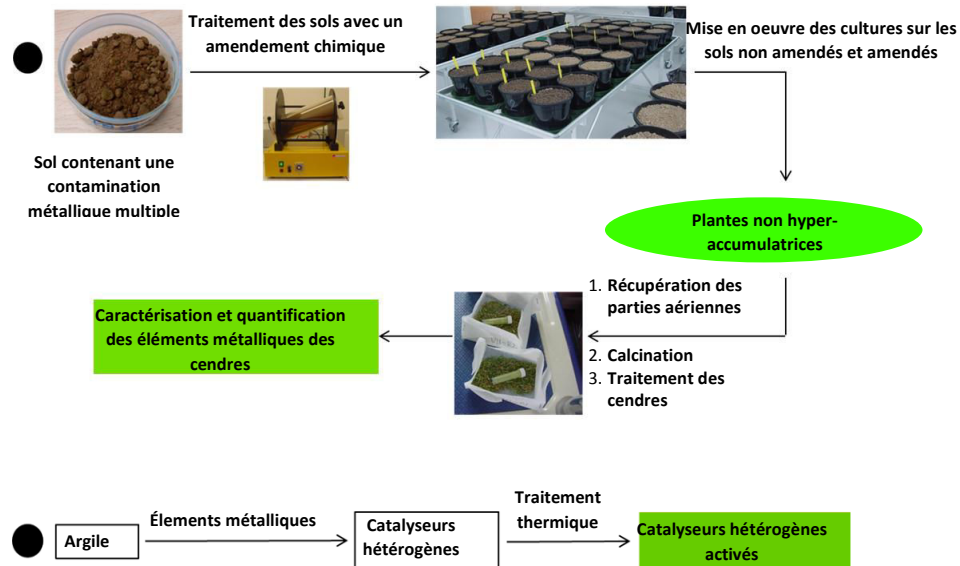


Figure 10 : Processus général de conception des écocatalyseurs.

5.1.1. Traitement des terres

Dans cette étude, deux échantillons de terres contaminées ont été récoltés, la première étant prélevée près de Nyrstar à Aubry, entreprise multi-métaux spécialisée dans le zinc (terre A). La seconde a été prélevée près de Metaleurop Nord à Noyelles-Godault, ancienne industrie métallurgique spécialisée dans la production et la transformation de plomb (terre B). Ces deux terres ont été séchées à température ambiante et homogénéisées et un pot témoin a été placé en serre durant 18 semaines. Pour chaque sol contaminé (terre A et terre B), 48 kg de terre ont été préparés suivant 4 traitements différents (NA : sol non amendé ; MCP : sol amendé avec du phosphate monocalcique (E341(i)) $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$; DCP : sol amendé avec du phosphate bicalcique (E341(ii)) CaHPO_4 et MxP : sol amendé avec un mélange de MCP (25 %) et de DCP (75 %)). Ces deux phosphates sont produits à grande échelle et sont utilisés pour l'alimentation animale. Les 48 pots préparés sont ainsi placés en serre durant 3 mois afin d'assurer la stabilisation du système. Les terres non amendées et amendées ont été arrosées à l'eau du robinet afin de maintenir le taux d'eau contenue dans chaque pot à environ 20 %. Après cette période d'incubation, chaque sol contenu dans chaque pot a de nouveau été homogénéisé et les graines de raygrass (*Lolium perenne* L.) ont été plantées. Chaque pot a été arrosé trois fois par semaine et les parties aériennes des plantes ont été coupées au bout de 8 semaines.

5.1.2. Nature et composition des catalyseurs

En tout, 14 catalyseurs ont été étudiés durant le projet (Figures 11-13, Tableau 6), dont :

- 4 catalyseurs supportés (ZnCl_2 supporté sur la Montmorillonite K-10): Cat1 (non activé thermiquement), Cat2 (activé à 120°C), Cat3 (activé à 280°C) et Cat4 (activé à 500°C).

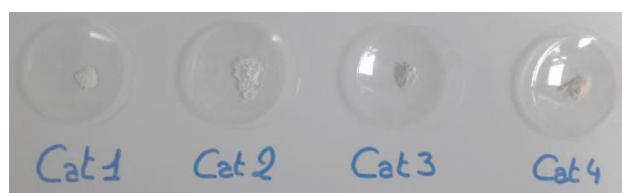


Figure 11 : Catalyseurs supportés non activés et activés thermiquement à différentes températures

- 4 supports seuls (Montmorillonite K-10) : MK-10 (non activé thermiquement), MK-10-120 (activé à 120 °C), MK-10-280 (activé à 280 °C) et MK-10-500 (activé à 500 °C).

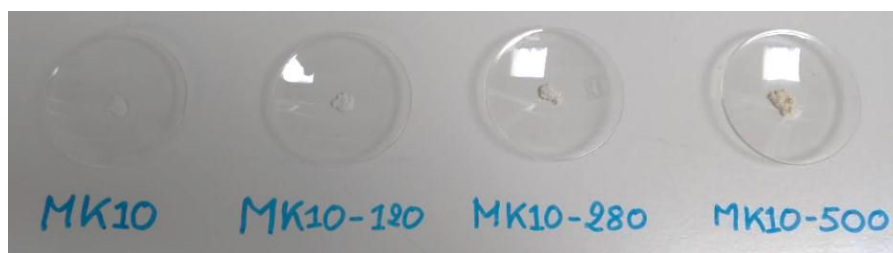


Figure 12 : Montmorillonite K-10 non activée thermiquement et activée à différentes températures

- 6 écocatalyseurs issus des plantes cultivées sur des sols contaminés : Ecocat1, Ecocat2, Ecocat3, Ecocat4, Ecocat5 et Ecocat6. La nature de ces derniers est décrite dans le tableau ci-dessous.

| Entrée | Écocatalyseur | Nature |
|--------|---------------|--|
| 1 | Ecocat1 | Métaux lourds contenus dans la partie aérienne des plantes cultivées sur des sols contaminés et supportés sur la montmorillonite K10 non activé (terre B non amendée) |
| 2 | Ecocat2 | Métaux lourds contenus dans la partie aérienne des plantes cultivées sur des sols contaminés et supportés sur la montmorillonite K10 activé à 120°C (terre B non amendée) |
| 3 | Ecocat3 | Écocatalyseur provenant d'une expérience antérieure au projet rincé à l'eau |
| 4 | Ecocat4 | Écocatalyseur provenant d'une expérience antérieure au projet non rincé |
| 5 | Ecocat5 | Métaux lourds contenus dans la partie aérienne des plantes cultivées sur des sols contaminés et supportés sur la montmorillonite K10 activé à 120°C (mélanges des terres B amendées) |
| 6 | Ecocat6 | Métaux lourds contenus dans la partie aérienne des plantes cultivées sur des sols contaminés et supportés sur la montmorillonite K10 activé à 120°C (mélanges des terres A amendées) |

Tableau 6 : Natures des différents écocatalyseurs

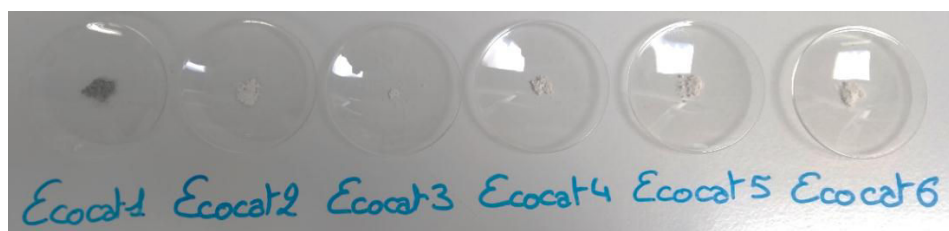


Figure 13 : Aspect des écocatalyseurs

5.1.2.1. Conception des écocatalyseurs 1 et 2

La biomasse végétale, provenant de la terre B non amendée, a été calcinée dans un four à moufle (500 °C) et les cendres ont été mélangées à une solution d'acide chlorhydrique 2M pendant 2 heures à

70 °C avec un ratio cendre/HCl : 1/10. La solution a ensuite été filtrée sur célite et le filtrat a été évaporé à sec. Le résidu ainsi obtenu a été séché à 80 °C pendant 12 h puis mélangé à de la montmorillonite K10 de manière à obtenir 1,22 mmol de Zn par g de support (Figure 14, Waterlot et al. 2000).²⁴ La différence entre l'Ecocat1 et l'Ecocat2 réside dans le fait qu'une activation thermique à 120 °C pendant 16 h a été réalisée pour obtenir l'Ecocat2, cette étape ayant été préconisée par Waterlot et al. (2000).²⁴ Le tableau 7 montre les concentrations des éléments métalliques retrouvés dans les cendres de raygrass issus de la terre B non amendée.

| Cd | Pb | Zn | Cu | Mn |
|--------------|------------|------------|------------|--------------|
| (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) |
| 49,38 ± 0,69 | 40,1 ± 1,4 | 7543 ± 222 | 69,4 ± 4,3 | 908 ± 41 |
| Fe | Ca | Mg | Na | K |
| (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) |
| 76,3 ± 7,7 | 77,9 ± 3,8 | 21,3 ± 1,3 | 44,9 ± 6,1 | 269,8 ± 25,5 |

Tableau 7 : Concentrations en éléments métalliques (n = 6) dans les cendres de raygrass issues de la terre B non amendée

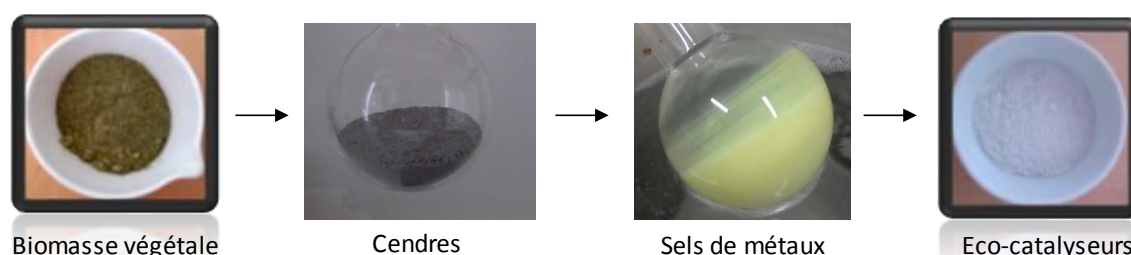


Figure 14 : Représentation des étapes de la conception des écocatalyseurs après broyage de la biomasse végétale

5.1.2.2. Conception des écocatalyseurs 5 et 6

Dans le cas de l'Ecocat5, la biomasse végétale provient des terres amendées de la terre B rassemblées afin d'avoir la biomasse suffisante pour concevoir cet écocatalyseur.

La biomasse végétale a été calcinée dans un four à moufle (500 °C) et les cendres ont été mélangées à une solution d'acide chlorhydrique 2M pendant 2 heures à 70 °C avec un ratio cendre/HCl : 1/10. La solution a ensuite été filtrée sur célite et le filtrat a été évaporé à sec. Le résidu ainsi obtenu a été séché à 80 °C pendant 12 h puis mélangé à de la montmorillonite K10 de manière à obtenir 1,22 mmol de Zn par g de support (Waterlot et al. 2000).²⁴ Le solide obtenu a ensuite été lavé au méthanol puis filtré. Ce catalyseur a, pour finir, été activé thermiquement à 120 °C comme dans Waterlot et al. (2000).²⁴

La différence avec l'Ecocat6 est que ce dernier est obtenu en utilisant les terres amendées de la terre A.

²⁴ Waterlot, C., Couturier, D., Hasiak, B., *J. Chem. Res. (M)*, **2000**, 417-420.

| Cd | Pb | Zn | Cu | Mn |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) |
| 23,27 ± 2,94 | 42,0 ± 7,0 | 3569 ± 288 | 82,1 ± 4,6 | 424 ± 56 |

| Fe | Ca | Mg | Na | K |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) |
| 348 ± 62 | 76,3 ± 7,7 | 18,9 ± 2,1 | 38,0 ± 2,7 | 306,0 ± 30,0 |

Tableau 8 : Concentrations en éléments métalliques (n = 18) dans les cendres de raygrass issues de la terre B amendée

| Cd | Pb | Zn | Cu | Mn |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) |
| 56,19 ± 1,98 | 42,8 ± 3,4 | 8643 ± 457 | 75,9 ± 1,9 | 996 ± 139 |

| Fe | Ca | Mg | Na | K |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) | (mg/kg) |
| 412 ± 36 | 78,4 ± 5,0 | 23,9 ± 1,9 | 40,0 ± 2,6 | 327,2 ± 14,7 |

Tableau 9 : Concentrations en éléments métalliques (n = 18) dans les cendres de raygrass issues de la terre A amendée

A l'exception des alcalins et alcalino-terreux, les concentrations en éléments métalliques précurseurs d'acides de Lewis sont très variables selon les éléments et ceci, avec une dominante très marquée pour la Zn, élément d'intérêt dans le cadre du projet de la thèse.

Les ratios de concentrations entre les Zn et les autres éléments métalliques (Cd, Pb, Cu, Mn et Fe) [Zn]/[M] ont été déterminés et figurent dans les tableaux 10, 11 et 12.

| M = | Cd | Pb | Zn | Cu | Mn | Fe |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| [Zn]/[M] | 153 | 188 | 1 | 109 | 8 | 25 |

Tableau 10 : Ratio des concentrations en éléments métalliques par rapport au zinc dans les cendres de raygrass issues de la terre B non amendée

| M = | Cd | Pb | Zn | Cu | Mn | Fe |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| [Zn]/[M] | 153 | 85 | 1 | 44 | 8 | 10 |

Tableau 11 : Ratio des concentrations en éléments métalliques par rapport au zinc dans les cendres de raygrass issues de la terre B amendée

| M = | Cd | Pb | Zn | Cu | Mn | Fe |
|----------|-----|-----|----|-----|----|----|
| [Zn]/[M] | 154 | 202 | 1 | 114 | 9 | 21 |

Tableau 12 : Ratio des concentrations en éléments métalliques par rapport au zinc dans les cendres de raygrass issues de la terre A amendée

5.2. Caractérisation des catalyseurs

Comme le montre les résultats, les ratios entre le zinc, élément métallique d'intérêt pour notre étude entre autres, et les métaux plus problématiques pour la santé tels que le cadmium et le plomb, constituent un bon point dans le cadre de l'utilisation de ces catalyseurs pour la synthèse organique de composés à visée thérapeutique.

Ces différents catalyseurs ont été caractérisés par diverses méthodes. Les analyses permettant leur caractérisation ont été : les rayons X, l'analyse thermogravimétrique (ATG) afin d'évaluer la perte de masse des catalyseurs en fonction de la température, la microscopie à balayage électronique (MEB), l'infrarouge (IR) et la calorimétrie différentielle à balayage (DSC). Les études de rayons X et de microscopie à balayage électronique ont été réalisées dans le laboratoire ondes et milieux complexes de l'Université du Havre (LOMC, UMR CNRS 6294) par le Dr. Benoît Duchemin, et les analyses thermogravimétriques et calorimétriques ont été réalisées à l'Institut Français des Matériaux Agro-Sourcés (IFMAS) par Anca-Elena Dascalu.

5.2.1. Analyse par Rayons X (RX)

L'analyse des catalyseurs supportés, de la montmorillonite K10 activée thermiquement ou non activée thermiquement (RT) et des écocatalyseurs ont mis en évidence, d'une part, la présence de quartz dans la MK-10.

En effet, la superposition d'un diffractogramme de quartz pur et de la MK-10 montre la concordance de plusieurs raies notamment à 24,3° (Figure 15).

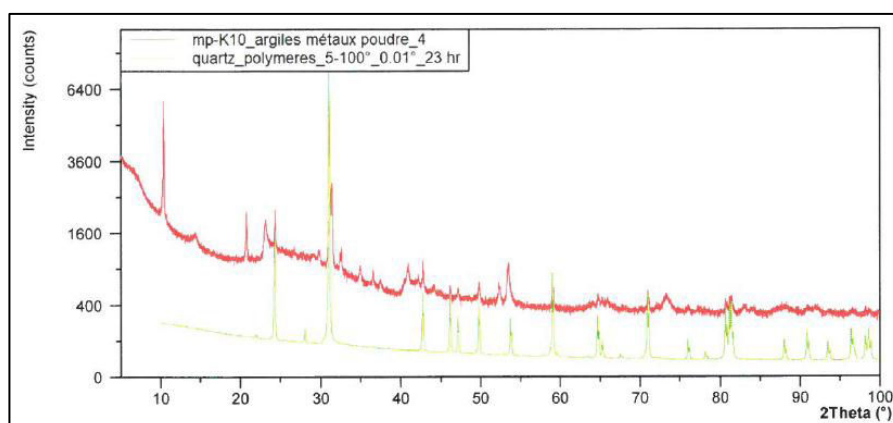


Figure 15 : Diffractogramme de rayons X de la montmorillonite K-10 en comparaison avec le quartz pur

D'autre part, les diffractogrammes des catalyseurs supportés ne présentent aucune raie caractéristique du $ZnCl_2$, telle que la raie principale à 21,55°. Cette observation soutient la confirmation

que le Zn^{2+} a été adsorbé correctement. On retrouve cependant les pics caractéristiques de la MK-10 vers 10° et à 23° . L'étude de l'intensité et de l'épaisseur du pic à 10° de la MK-10 selon la température d'activation montre une dégradation du support en fonction de la température à laquelle il a été soumis (Figure 16 et 17).

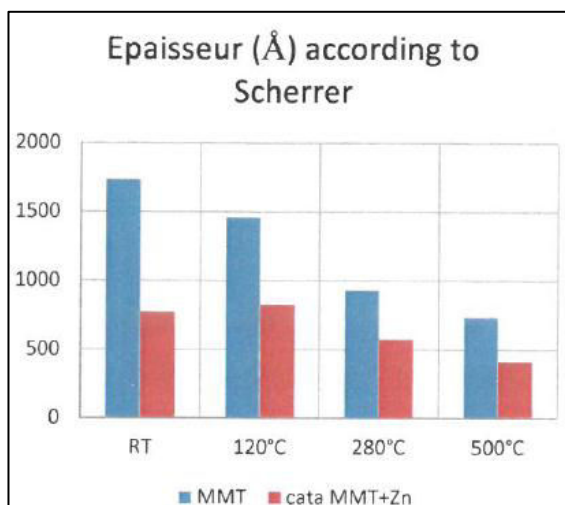


Figure 16 : Epaisseur des pics en fonction de la température d'activation de la montmorillonite K-10 et des catalyseurs supportés

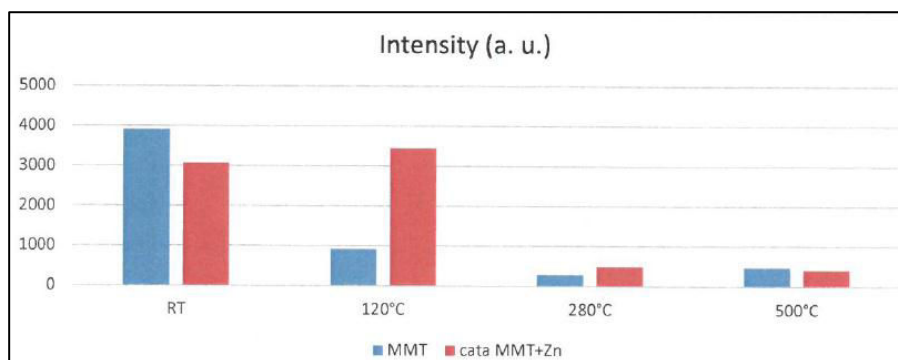


Figure 17 : Intensité des pics en fonction de la température d'activation de la montmorillonite K-10 et des catalyseurs supportés

L'analyse des écocatalyseurs 1 et 2 a mis en évidence la présence majoritaire de sylvite (47 %), forme cubique à faces centrées de KCl (analogue de la halite), et de katoïte $Ca_3Al_2(OH)_{12}$ (23 %) faisant partie de la famille des aluminosilicates hydratés (Figures 18, 19 et 20, écocat2 non représenté).

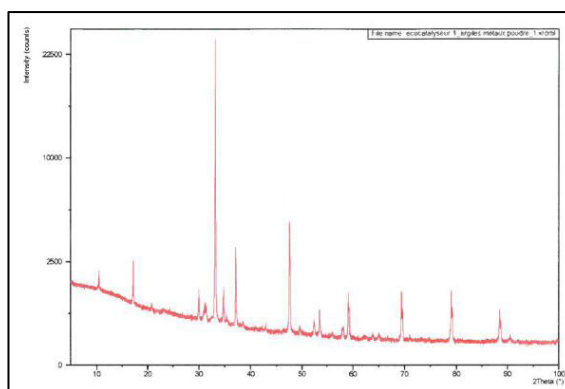


Figure 18 : Diffractogramme de rayons X de l'écocat1

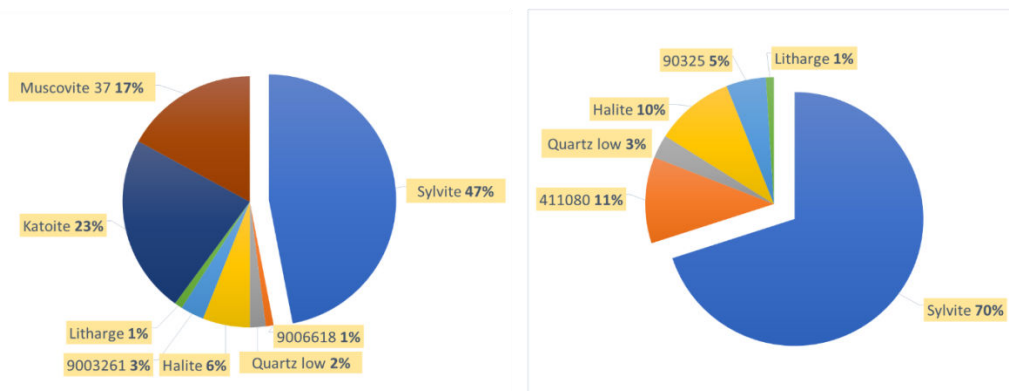


Figure 19 : Composition minérale de l'écocat1 Figure 20 : Composition minérale de l'écocat2

Les diffractogrammes des deux écocatalyseurs ont été comparés avec les diffractogrammes de la MK-10 et du quartz pur. Les résultats ont montré encore une fois la présence de quartz dans les écocatalyseurs ainsi qu'une nette diminution de la raie caractéristique de la MK-10 à environ 10° (Figure 21).

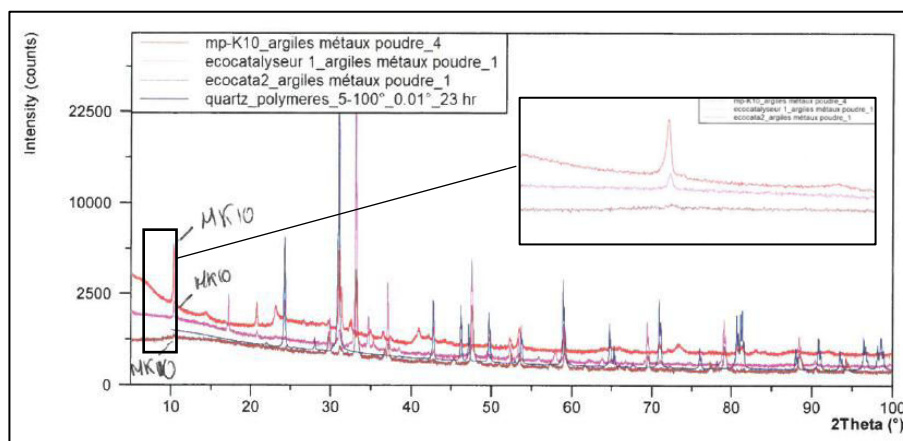


Figure 21 : Diffractogrammes de rayons X comparatifs de la montmorillonite K-10, des écocatalyseurs 1 et 2 et du quartz

5.2.2. Analyse thermogravimétrique (ATG)

5.2.2.1. Catalyseurs supportés (Zn-MK-10) activés ou non

D'après le spectre d'analyse thermogravimétrique des catalyseurs supportés Cat3 et Cat4 (Figures 22 et 23), respectivement activés à 280 °C et à 500 °C, la perte de masse est moins importante à la température finale d'analyse (respectivement 12,22 % et 2,67 % à 499,5 °C). Ce résultat soutient l'hypothèse que la température d'activation du catalyseur influe sur sa perte de masse à cette température.

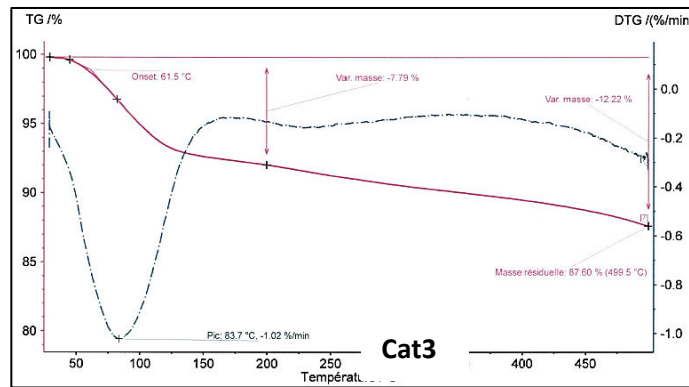


Figure 22 : Analyse thermogravimétrique du Cat3

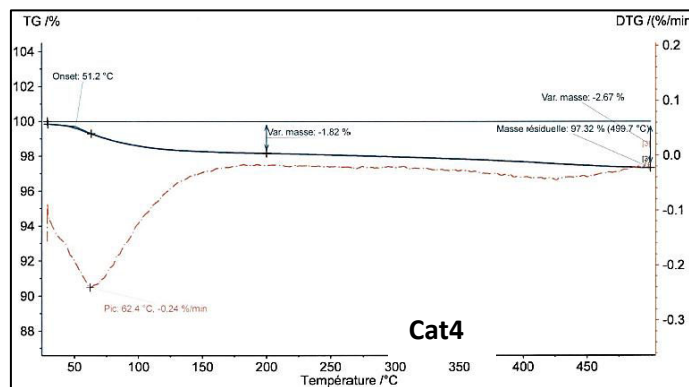


Figure 23 : Analyse thermogravimétrique du Cat4

5.2.2.2. Montmorillonite seule activée ou non

De plus, les analyses thermogravimétriques des échantillons de montmorillonite K10 activés et non activés thermiquement ont confirmé cette théorie à une température finale de 499,7 °C (Figures 24-27). En effet, alors que la perte de masse de la montmorillonite non activée était de 5,93 %, celle-ci n'a fait que décroître au fil du suivi des températures d'activation. D'après les spectres des échantillons de montmorillonite activés, la perte de masse de celui activé à 120 °C est de 4,97 %, ce qui est presque 1 % inférieur à la perte de masse de la montmorillonite non activée. La montmorillonite activée à 280 °C, ne subit qu'une perte de masse de 4,40 %, et la montmorillonite activée à 500 °C ne perd que 2,83 % de sa masse à la température finale. Par conséquent, plus la température d'activation est élevée, moins la perte de masse engendrée par la température d'analyse est importante.

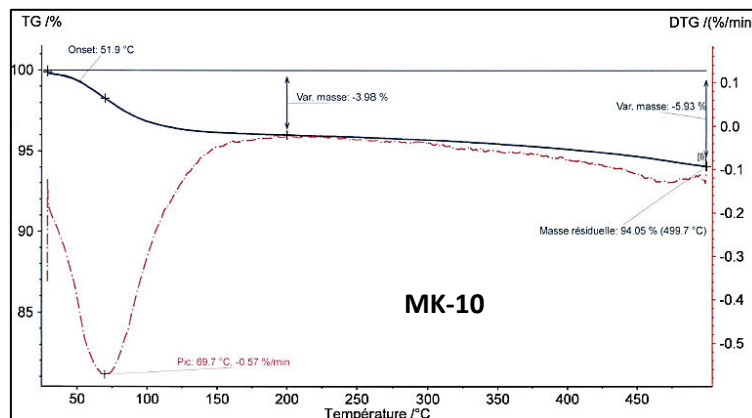


Figure 24 : Analyse thermogravimétrique de la montmorillonite K-10 non activée thermiquement

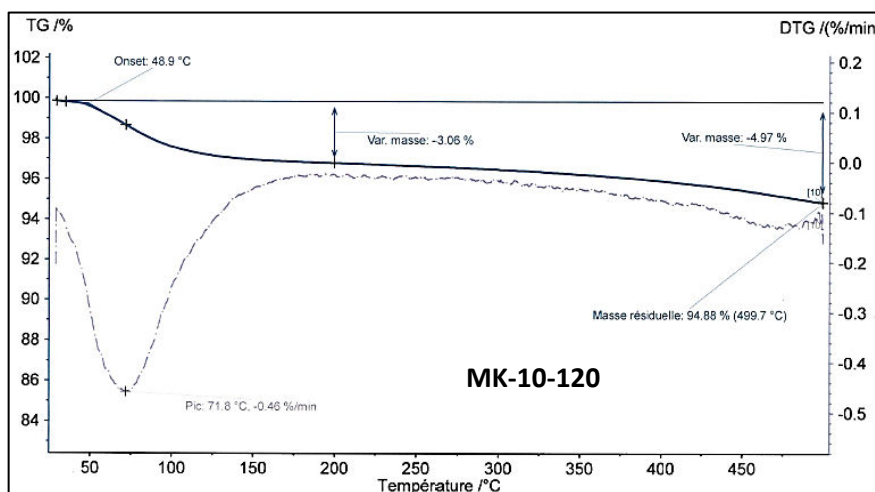


Figure 25 : Analyse thermogravimétrique de la montmorillonite K-10 activée thermiquement à 120 °C

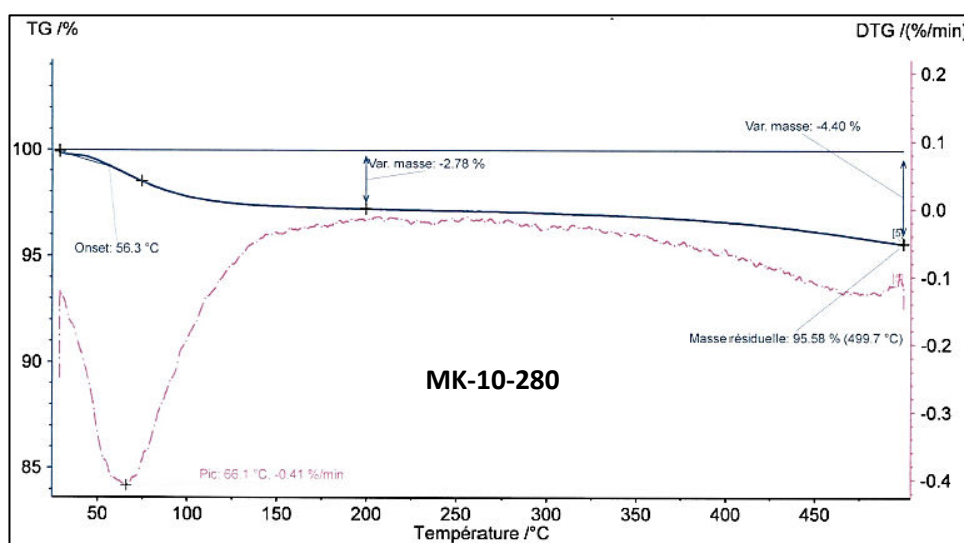


Figure 26 : Analyse thermogravimétrique de la montmorillonite K-10 activée thermiquement à 280 °C

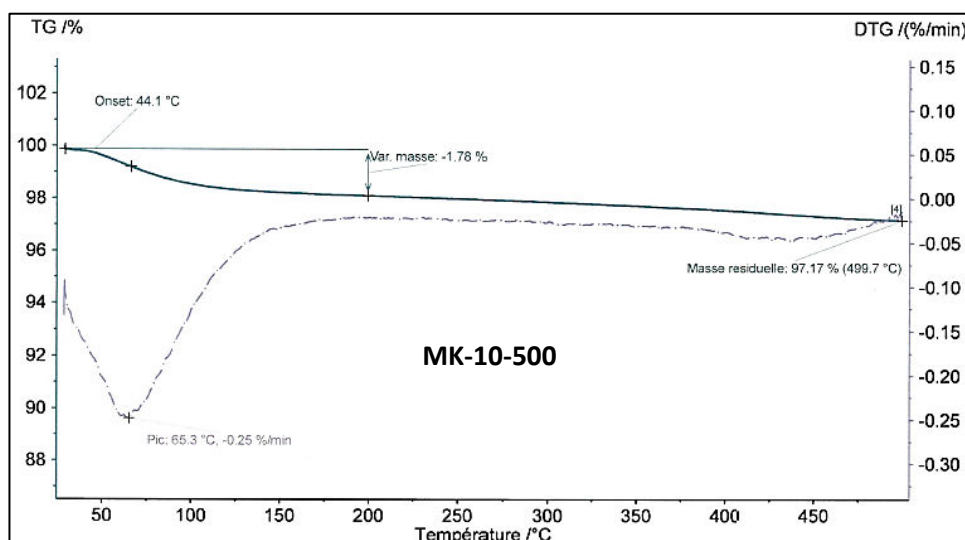


Figure 27 : Analyse thermogravimétrique de la montmorillonite K-10 activée thermiquement à 500 °C

5.2.2.3. Ecocatalyseurs

De plus, les analyses thermogravimétriques des échantillons d'écocatalyseurs ont montré que la masse finale était moins diminuée pour les écocatalyseurs activés. En effet, le seul écocatalyseur n'ayant pas été activé thermiquement est l'écocatalyseur4, sa masse a diminué de 17,56 %, alors que celle des écocatalyseurs que de 3,69 % en moyenne. Cela confirme les observations précédentes avec les catalyseurs supportés (Zn-MK-10) et montmorillonite K-10 activés et non activés thermiquement (Figures 28-31).

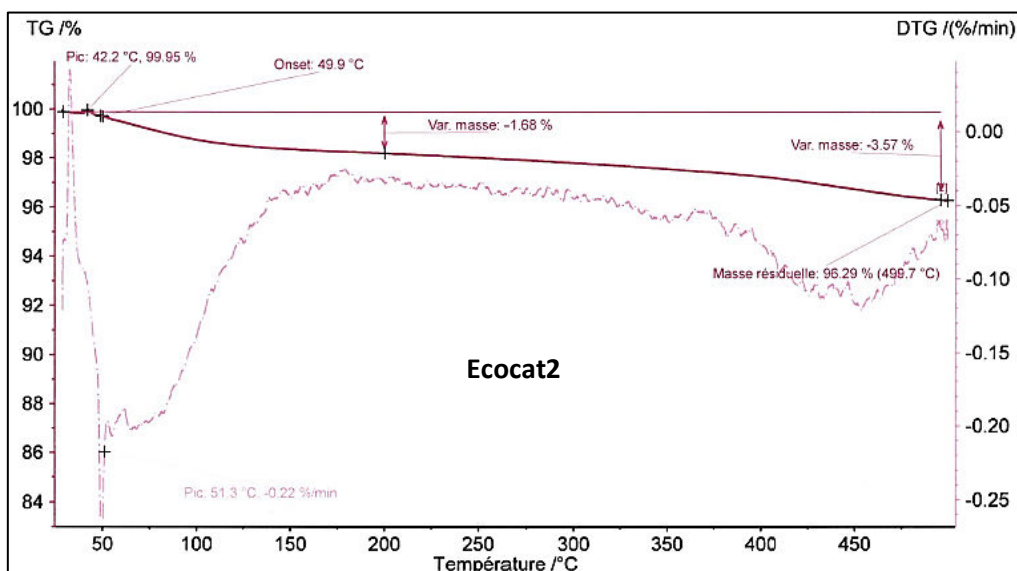


Figure 28 : Analyse thermogravimétrique de l'Ecocat2

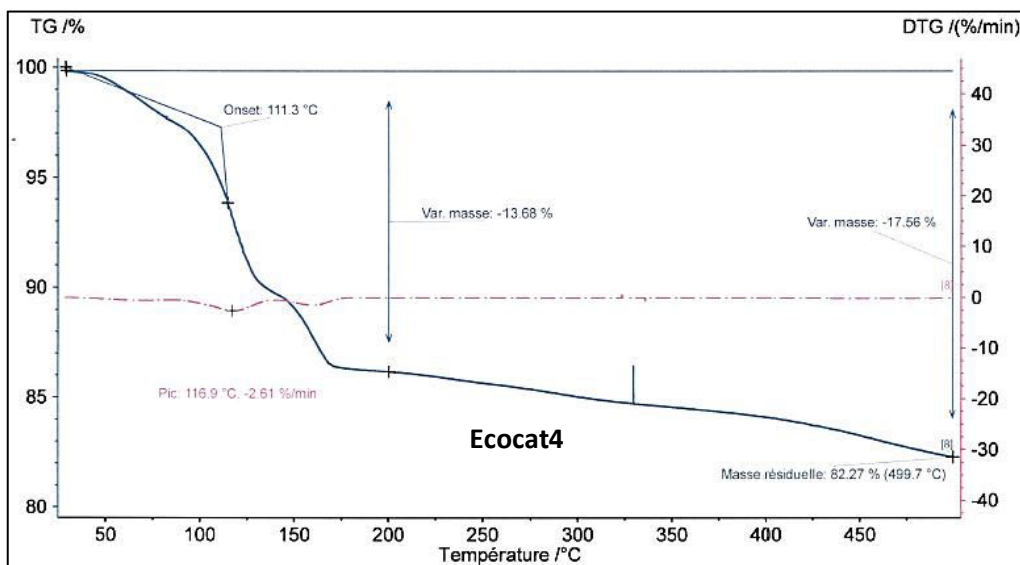


Figure 29 : Analyse thermogravimétrique de l'Ecocat4

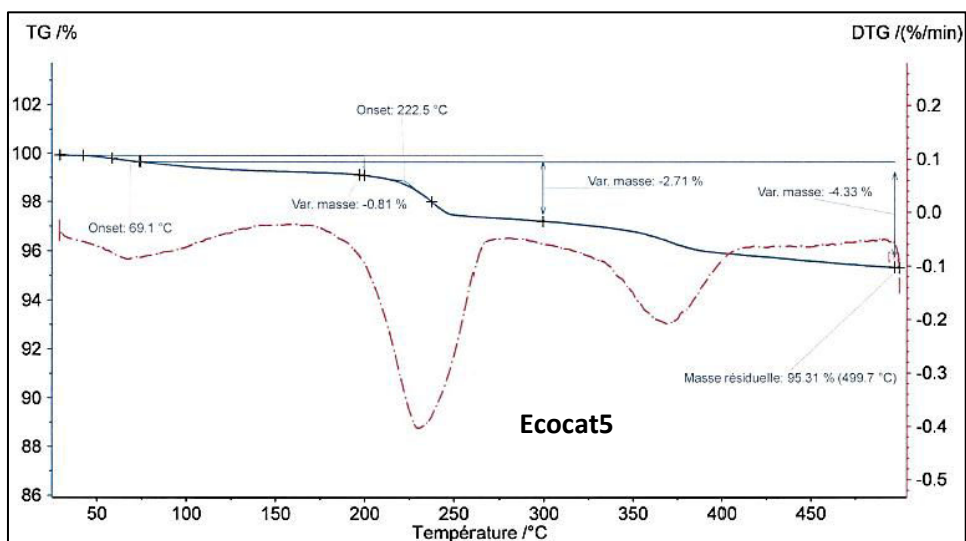


Figure 30 : Analyse thermogravimétrique de l'Ecocat5

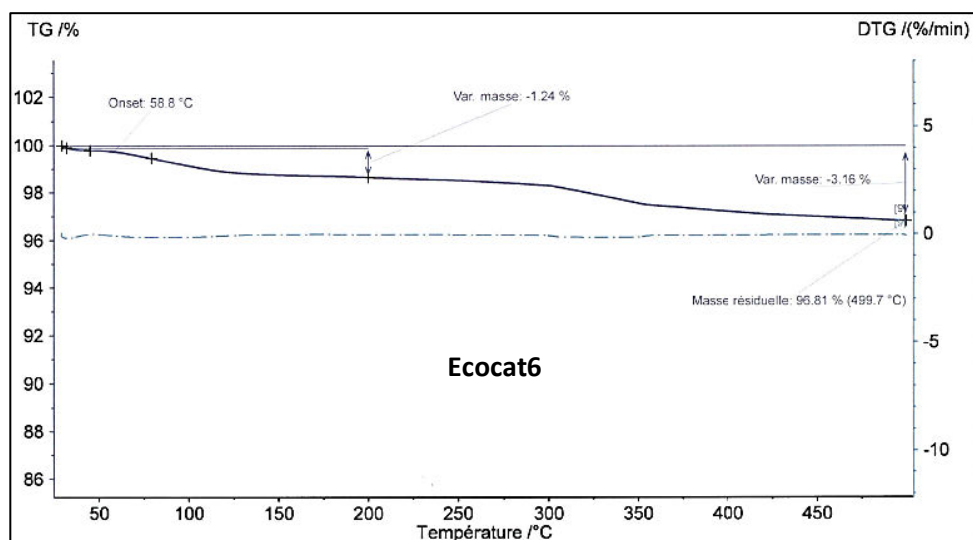


Figure 31 : Analyse thermogravimétrique de l'Ecocat6

5.2.3. Microscopie électronique à balayage (MEB)

On a utilisé l'équipement microscopie électronique à balayage (MEB) semi-environnemental (Hitachi S-3000N, LOMC Université Le Havre Normandie) qui peut soit travailler en vide poussé en mode électrons secondaires, soit travailler en vide partiel grâce à un détecteur d'électrons rétrodiffusés. Les modes alors accessibles sont les modes composition (contraste poussé entre les éléments à numéros atomiques distincts), topographie (rendu volumique) et 3D. Le mode semi-environnemental permet également de travailler sans préparation (métallisation) préalable des échantillons. Le but recherché dans notre cas étant de connaître la morphologie de nos échantillons traités ou non.

Les échantillons sont observés sous des tensions comprises entre 10 et 25 kV après vaporisation de carbone. Sur cette base, l'observation en MEB du support ainsi que des échantillons d'écocatalyseurs révèle, après affinages de différents grossissements, une structure relativement régulière pour la montmorillonite MK-10 mais une certaine hétérogénéité dans les autres cas à en juger par la présence

d'agglomérats de tailles différentes. Voir à ce propos quelques images de catalyseurs et écocatalyseurs supportés.

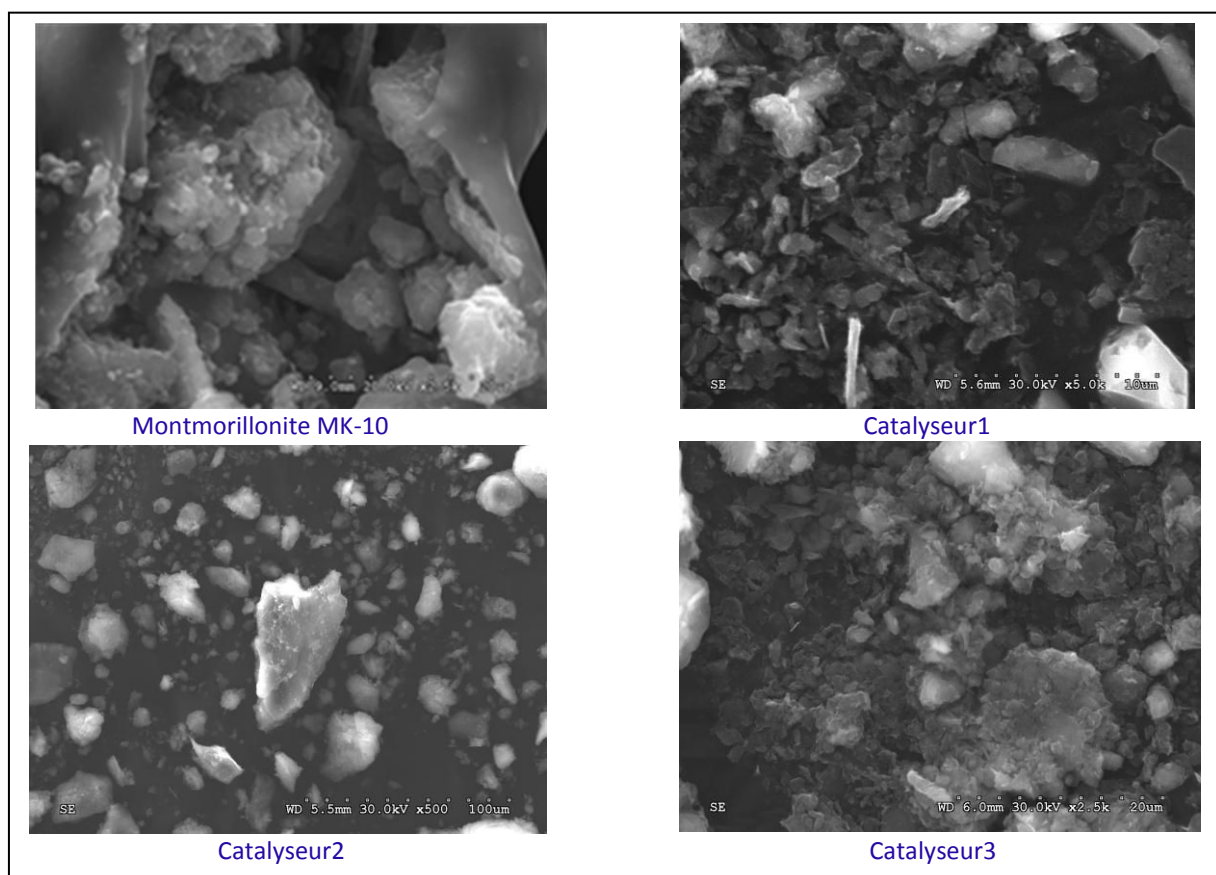


Figure 32 : Microscopie électronique à balayage de la montmorilloniteMK-10 et des catalyseurs 1, 2 et 3.

5.2.4. Analyse par Infrarouge (IR)

Les écocatalyseurs ont été caractérisés également par infrarouge. Une superposition des spectres des écocatalyseurs 1, 2, 5, 6 ainsi que du spectre d'un résidu issu du traitement de l'écocatalyseur 6 montre que les spectres ont tous une allure similaire (Figure 33).

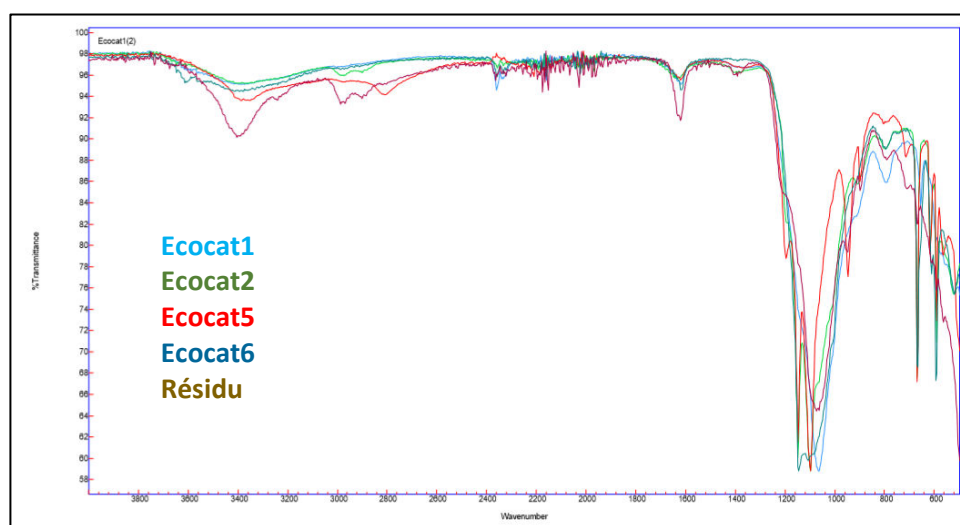


Figure 33 : Spectres infrarouges comparatifs des Ecocat1, Ecocat2, Ecocat, Ecocat6 et résidu.

On peut remarquer toutefois quelques différences, notamment pour le spectre du résidu issu du traitement de l'écocatalyseur6. En effet, bien qu'il présente les mêmes bandes que les spectres des autres écocatalyseurs, certaines bandes, telles que celles à environ 1600, 2900 et 3400 cm^{-1} sont beaucoup plus intenses que les bandes présentes sur les autres spectres. De plus, des bandes très fortes sont observées dans la zone des 1000-1200 cm^{-1} pour l'ensemble des spectres de ces écocatalyseurs.

5.2.5. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) est une technique d'analyse technique permettant de visualiser les échanges de chaleur entre un échantillon et une référence. Dans notre cas, cette référence est l'alumine. Cela permet ainsi de distinguer les transitions de phases telles que la température de transition vitreuse des polymères, les températures de fusion/cristallisation ainsi que les enthalpies de réaction afin de connaître le taux de réticulation de certains polymères. Les thermogrammes des catalyseurs supportés (Zn-MK-10) activés ou non, de la montmorillonite MK-10 activée ou non et des écocatalyseurs 1, 2, 4, 5 et 6 sont ainsi représentés par les Figures 34-46.

5.2.5.1. Catalyseurs supportés (Zn-MK-10) activés ou non

Deux des thermogrammes des catalyseurs supportés (Cat1 et Cat2 respectivement non activé et activé à 120 °C) présentent un pic à 119 °C. Cependant le thermogramme du catalyseur Cat3 activé thermiquement à 280 °C présente un pic à 132 °C, alors que le thermogramme du catalyseur supporté Cat4 activé thermiquement à 500 °C présente un pic à 107 °C.

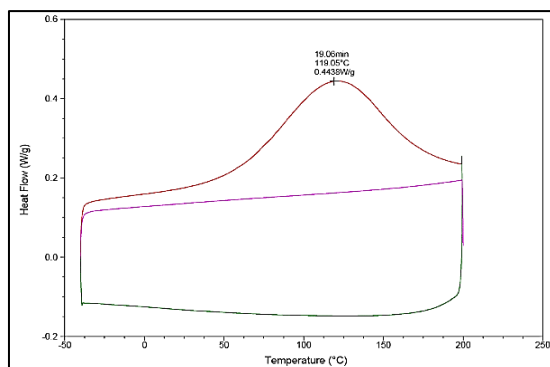


Figure 34 : Thermogramme DSC du catalyseur supporté Cat1 non activé thermiquement

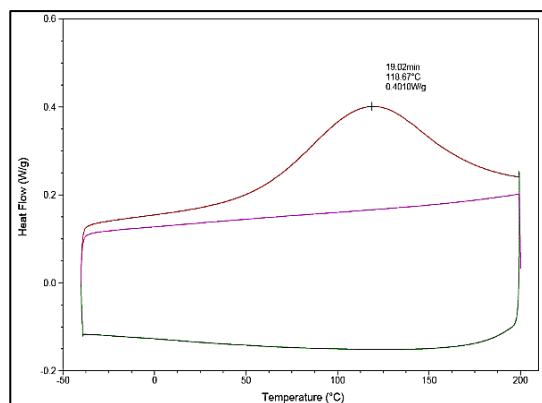


Figure 35 : Thermogramme DSC du catalyseur supporté Cat2 activé thermiquement à 120 °C

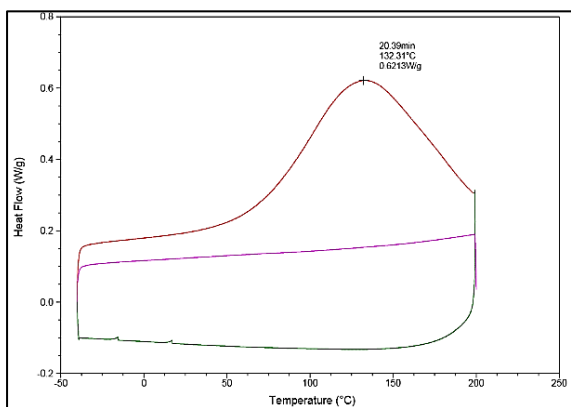


Figure 36 : Thermogramme DSC du catalyseur supporté Cat2 activé thermiquement à 280 °C

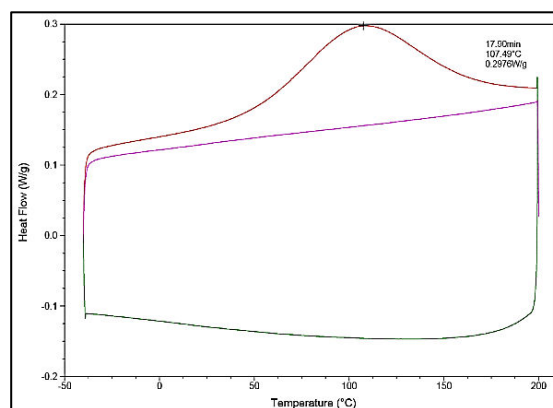


Figure 37 : Thermogramme DSC du catalyseur supporté Cat2 activé thermiquement à 500 °C

5.2.5.2. Montmorillonite seule activée ou non

De la même façon que précédemment, les thermogrammes de la montmorillonite K-10 non activée et activée à 120 °C présentent eux aussi un pic aux alentours de 119 °C. Cela dit, le thermogramme de la montmorillonite K-10 activée à 280 °C présente un pic à 106 °C, alors que précédemment, le thermogramme du catalyseur supporté à 280 °C présentait un pic à 132 °C. De plus, le thermogramme de la montmorillonite K-10 activée à 500 °C présente un pic vers 110 °C, tout comme le catalyseur supporté Cat4 activé à 500 °C.

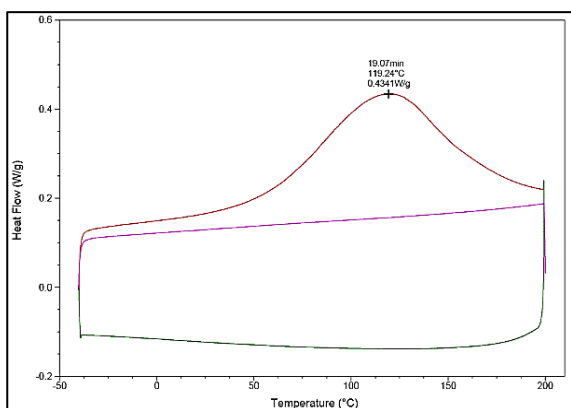


Figure 38 : Thermogramme DSC de la montmorillonite K-10 non activée thermiquement

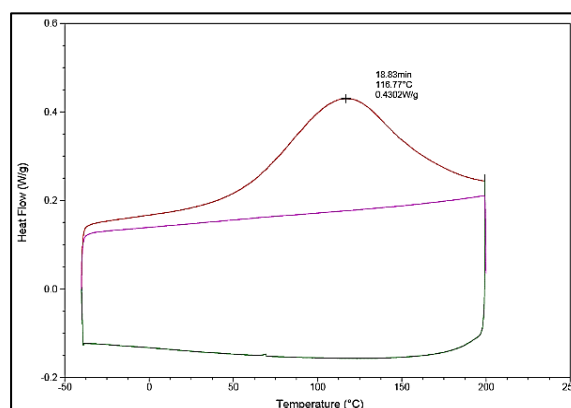


Figure 39 : Thermogramme DSC de la montmorillonite K-10 activée thermiquement à 120 °C

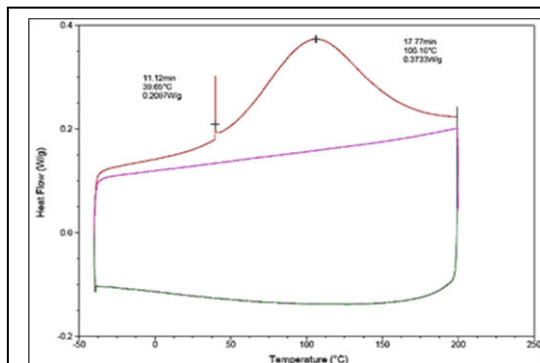


Figure 40 : DSC de la montmorillonite K-10 activée thermiquement à 280 °C (à gauche)

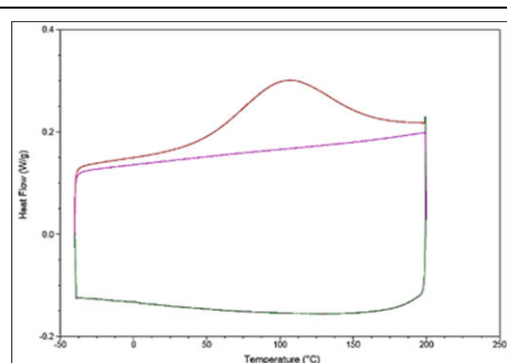


Figure 41 : DSC de la montmorillonite K-10 activée thermiquement à 500 °C (à droite)

5.2.5.3. Ecocatalyseurs

De même les thermogrammes des écocatalyseurs 1, 2, 4, 5 et 6 ont été réalisés et, même si l'allure reste similaire aux thermogrammes précédents pour les Ecocat1, 2 et 5, celle diffère pour les Ecocat4 et 6, présentant ainsi un pic supplémentaire. Ces thermogrammes sont ainsi représentés par les Figures 42-46.

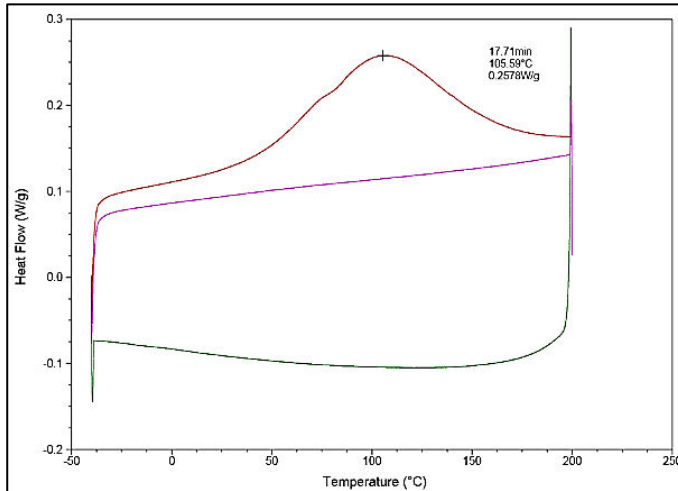


Figure 42 : Thermogramme DSC de l'écocatalyseur Ecocat1

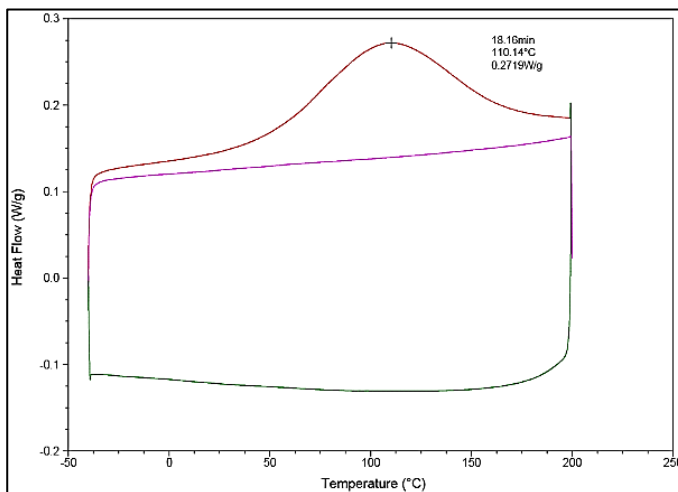


Figure 43 : Thermogramme DSC de l'écocatalyseur Ecocat2

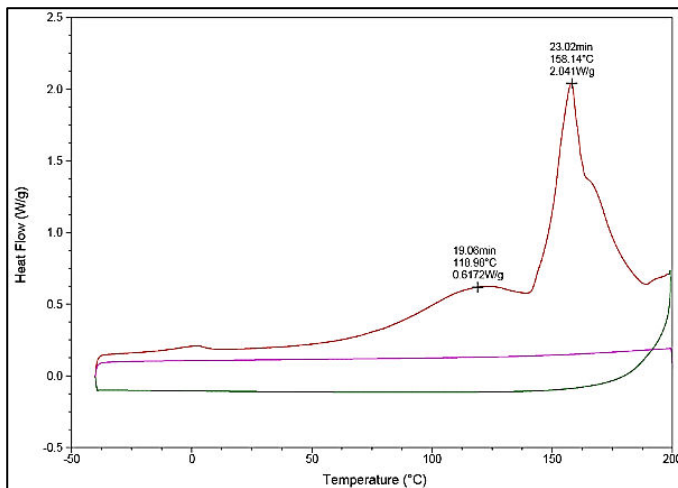


Figure 44 : Thermogramme DSC de l'écocatalyseur Ecocat4

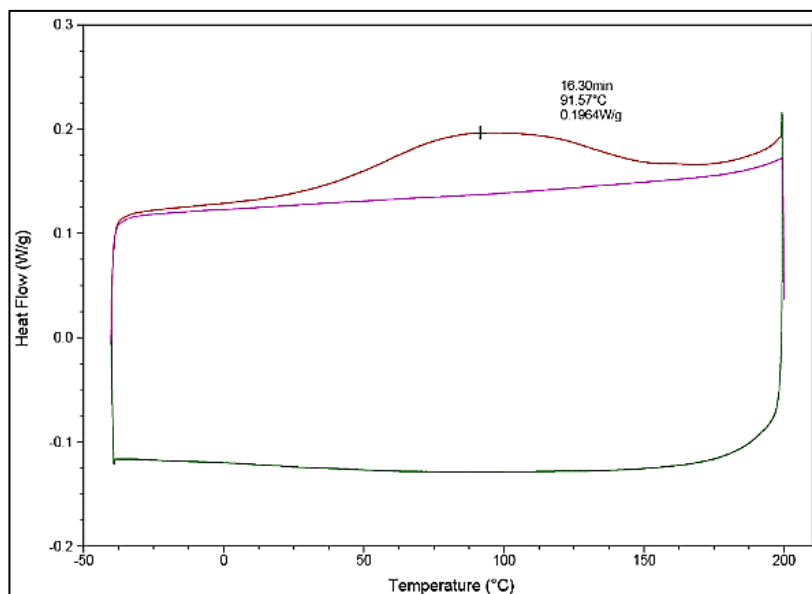


Figure 45 : Thermogramme DSC de l'écocatalyseur Ecocat5

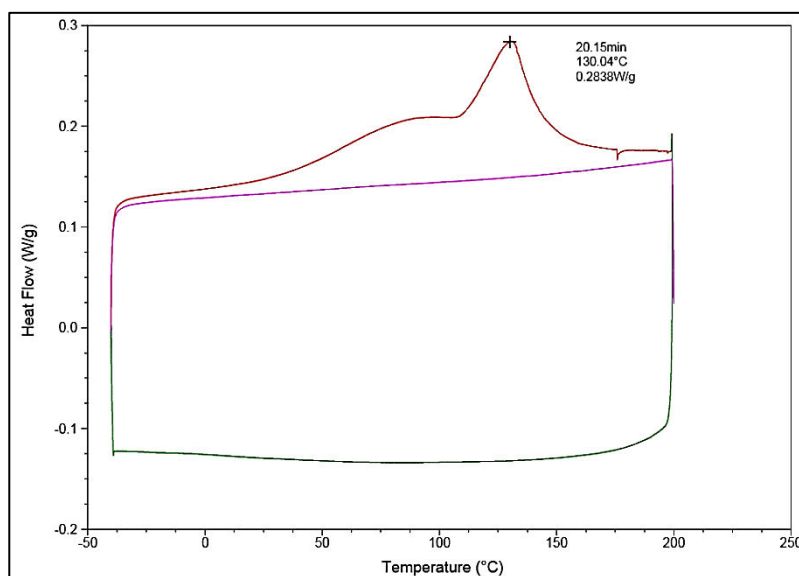


Figure 46 : Thermogramme DSC de l'écocatalyseur Ecocat6

Chapitre II : Stratégies de synthèse

Partie I : Réaction d'aminolyse

6.1. Réaction d'aminolyse

6.1.1. Formation de liaison amide

Une première partie de ce projet de thèse a été de tester nos catalyseurs supportés sur différentes réactions. La réaction qui a tout d'abord été appliquée a été une réaction d'aminolyse, afin de créer des composés à haute valeur ajoutée comportant une ou plusieurs fonctions amides. En effet, ce type de composé est retrouvé dans une diversité de composés organiques tels que des peptides, des agents pharmaceutiques, des alcaloïdes, des protéines, des molécules d'origine naturelle, etc ... Cette diversité a engendré un intérêt particulier pour ce type de composé. Il existe diverses approches de synthèse pour obtenir ce groupement fonctionnel dans un composé. Ces différentes méthodes sont résumées sur la figure 47.

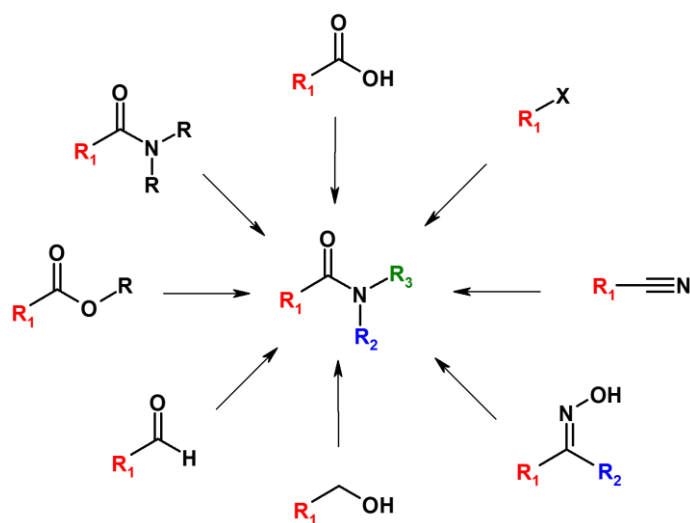


Figure 47 : Les principales méthodes pour former une fonction amide

6.1.1.1. A partir d'acides carboxyliques

Une première description pour l'obtention des amides a été réalisée par l'équipe de Pelter en 1970. En effet, cette équipe a montré l'intérêt des composés borés pour l'obtention de ces amides.²⁵ Cependant, ce n'est que plus tard qu'une méthode à l'aide de composés borés a réellement été mise au point. En 1996, l'équipe de Ishihara prouve l'efficacité de l'acide 3,4,5-trifluorobenzène boronique en tant que catalyseur pour la synthèse des amides à partir d'un acide carboxylique et d'une amine (Schéma 27).²⁶

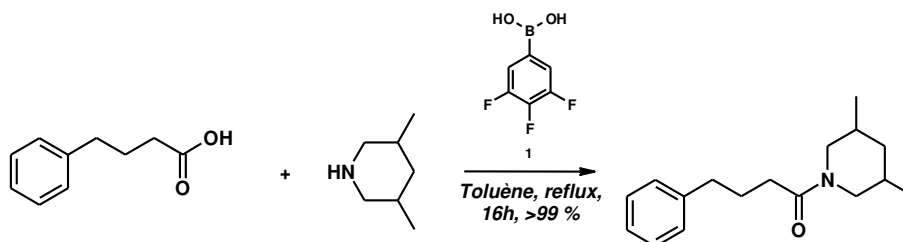


Schéma 27 : Obtention d'un amide à partir d'un acide carboxylique tel que décrit par Pelter (1970)

²⁵ Pelter, A., Levitt, T. E., Nelson, P., *Tetrahedron*, **1970**, 26, 1539-1544.

²⁶ Ishihara, K., Ohara, S., Yamamoto, H., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4196-4197.

Inspirés de ces travaux, l'équipe de El Dine montre encore une fois l'intérêt des acides boroniques dans une étude publiée en 2015. Cette étude dans laquelle les activités catalytiques de plusieurs acides boroniques sont comparés ce qui a permis de faire émerger l'acide (2-thiophène-2-ylméthyl)-phényl)boronique en tant que catalyseur (Schéma 28).²⁷ Au cours de cette séquence il a été établi un mécanisme catalytique pour la formation d'un amide à partir d'un acide carboxylique et d'une amine en présence de l'acide boronique.

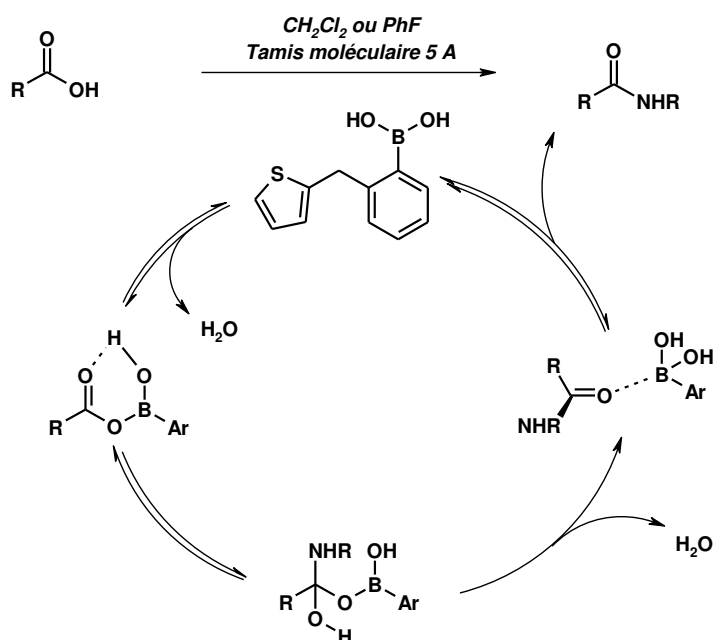


Schéma 28 : Mécanisme réactionnel pour l'obtention d'un amide à partir d'un acide carboxylique tel que décrit par El Dine (2015)

En effet, la liaison de l'acide boronique avec l'acide carboxylique engendre un départ d'eau conduisant, par ajout de l'amine, à la formation d'un intermédiaire de type aminoalcool. Un nouveau départ d'eau couplé à la libération de l'acide boronique mène ainsi à la formation de l'amide souhaité.

Ces travaux ayant été menés avec succès, une nouvelle œuvre de leur part sur la continuité de ce projet a vu le jour sur la capacité catalytique des acides boroniques. Cette nouvelle étude a montré l'intérêt catalytique de ces acides boroniques dans le cadre cette fois de synthèses peptidiques (Schéma 30). Cette fois encore, un nouvel acide boronique s'est démarqué de par son efficacité. Son atome de bore n'est plus porteur d'un seul groupement aromatique mais de deux, tous deux substitués en ortho par des atomes de chlore. Un nouveau mécanisme réactionnel a donc été proposé pour la formation du groupement amide dans la synthèse des peptides (Schéma 29).²⁸

²⁷ El Dine, T. M., Erb, W., Berhault, Y., Rouden, J., Blanchet, J., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 4532-4544.

²⁸ El Dine, T. M., Rouden, J., Blanchet, J., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 16084-16087.

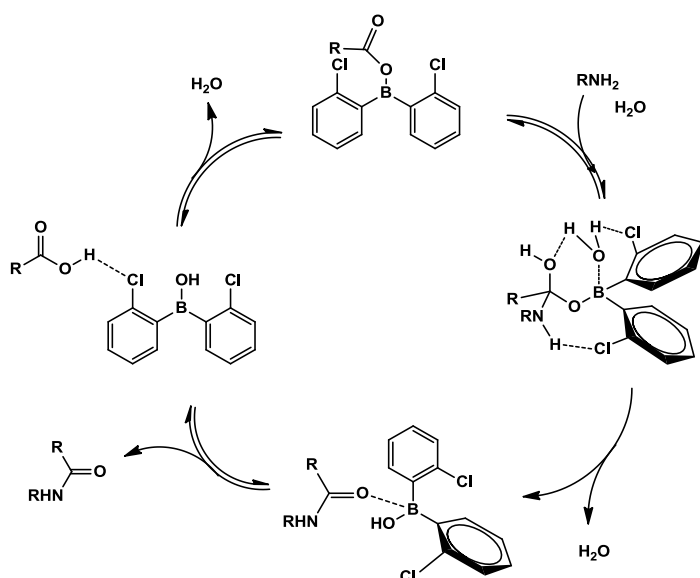


Schéma 29 : Mécanisme réactionnel pour l'obtention d'un amide à partir d'un acide carboxylique tel que décrit par El Dine (2015)

En effet, la liaison de l'acide boronique avec l'acide carboxylique engendre un départ d'eau conduisant, par ajout de l'amine, à la formation d'un intermédiaire de type aminoalcool. Les liaisons entrant en jeu conduisent ainsi à un nouveau départ d'eau qui, par libération de l'acide boronique, mène à la formation de l'amide souhaité.

D'autre part, l'efficacité de ces catalyseurs reste limitée lorsque l'amine aromatique présente une nucléophilie et une réactivité plus basse. C'est pourquoi l'équipe de Ishihara a démontré, en 2016, qu'il existait une catalyse coopérative entre l'acide boronique et le *N,N*-diméthylaminopyridine *N*-oxide (DMAPO) dans ces réactions d'amidification. Un mécanisme a été établi afin de comprendre la coopération existante entre ces substrats (Schéma 30).²⁹

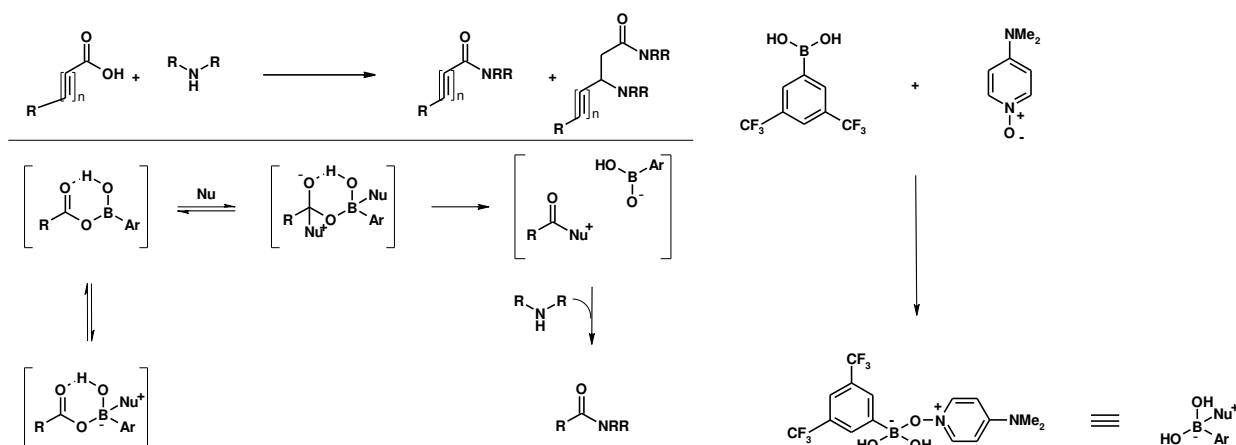


Schéma 30 : Réaction et mécanisme expliquant la catalyse coopérative entre l'acide boronique et le DMAPO tels que décrits par Ishihara (2016)

²⁹ Ishihara, K., Lu, Y., *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 1276-1280.

L'ajout d'un nucléophile, en l'occurrence le DMAPO et noté Nu, sur le produit de liaison entre l'acide carboxylique et l'acide boronique entraîne ainsi son addition sur l'acide, engendrant par son biais la présence d'une charge négative. La libération de l'acide boronique entraîne la formation d'un intermédiaire plus réactif qu'un acide carboxylique qui, par ajout de l'amine, conduit à la formation facilitée de l'amide désiré.

D'autres dérivés d'acides boroniques ont été appliqués avec succès à la synthèse de différents agents thérapeutiques.³⁰ D'autre part, alors que la catalyse à l'aide des dérivés d'acide boronique est en plein essor, d'autres travaux abordent la formation des amides en présence d'autres catalyseurs. En effet, comme le reporte l'équipe de Krause en 2016, le mécanisme réactionnel des amidifications réalisées entre un acide carboxylique et une amine en présence de complexes de ruthénium en qualité de catalyseur passe par la formation d'un intermédiaire qui permet ainsi la réaction d'amidification.³¹

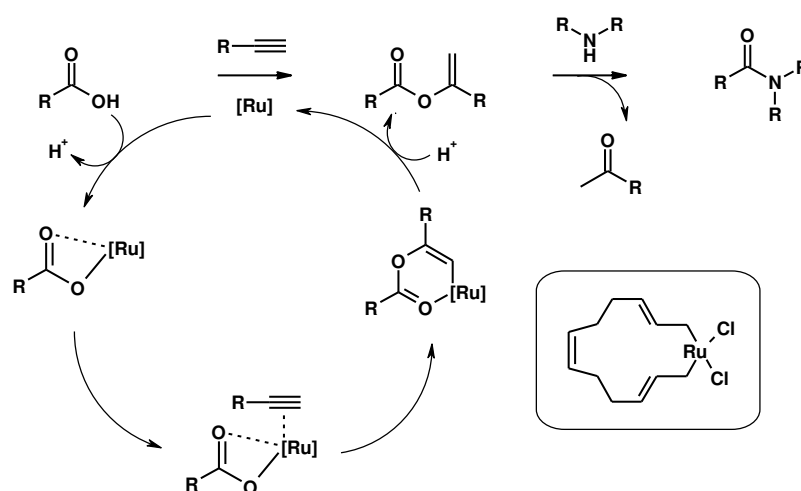


Schéma 31 : Mécanisme pour la formation d'un amide via formation d'un intermédiaire avec le complexe de ruthénium tel que décrit par Krause (2016)

La liaison du complexe de ruthénium sur l'acide carboxylique *via* un départ de proton engendre à sa suite la liaison covalente de ce complexe de ruthénium avec l'alcyne, le transformant ainsi en alcène. La présence du proton entraîne la libération du complexe de ruthénium, conduisant à la formation d'un ester qui, par ajout d'une amine secondaire, mène à la formation de l'amide désiré.

Ces synthèses d'amides ont été également réalisées avec d'autres métaux de transition tels que le niobium³² ou encore le hafnium,³³ mais malheureusement ces derniers ont donné des résultats moins significatifs que les complexes de ruthénium.

D'autre part, des supports solides tels que le gel de silice ont été envisagés pour la synthèse des amides. Un des exemples notoires pour cette synthèse a été décrit dans la littérature en 2015 par l'équipe d'Ojeda-Porras utilisant le gel de silice avec une irradiation micro-onde pour réaliser la réaction d'amidification entre un acide carboxylique et une amine secondaire.³⁴ Cette méthode de synthèse a

³⁰ a) Karaluka, V., Lanigan, R., M., Murray, P. M., Badland, M., Sheppard, T. D., *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 10888-10894. b) Janvier, M., Moebs-Sanchez, S., Popowycz, F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2308-2318.

³¹ Krause, T., Baader, S., Erb, B., Gooßen, L. J., *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, 11732.

³² Ali, M. A., Siddiki, S. M. A. H., Onodera, W., Kon, K., Shimizu, K.-I., *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 3555-3561.

³³ Lundberg, H., Adlofsson, H., *ACS Catal.*, **2015**, *5*, 3271-3277.

³⁴ Ojeda-Porras, A., Herneandez-Santana, A., Gamba-Sanchez, D., *Green Chem.*, **2015**, *17*, 3157-3163.

révélé des résultats très concluants, augmentant le rendement de la réaction jusqu'à 98 %, par exemple, avec l'acide cinnamique ou encore en utilisant l'acide isovalérique (Schéma 32).

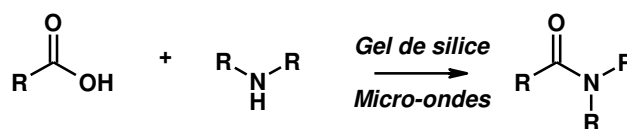


Schéma 32 : Réaction mise au point par l'équipe de Ojeda-Porras pour la formation d'un amide à l'aide de gel de silice (2015)

Cette approche a ainsi permis la synthèse d'amide à partir d'acides carboxyliques aliphatiques, aromatiques, insaturés ainsi qu'à partir d'acides gras. Les résultats de cette équipe ont permis de montrer que cette amidification était autorisée en présence d'amines primaires et secondaire aliphatiques, ainsi qu'en présence d'amines aromatiques, engendrant néanmoins un rendement de la réaction moins important. Les avantages de cette sont tout d'abord l'utilisation de micro-ondes, engendrant ainsi des durées de réaction courtes (cycles de 20 minutes), ainsi que l'utilisation d'un gel de silice chromatographie classique et peu coûteux sans la nécessité d'un quelconque traitement ou d'une quelconque activation. Ces avantages font de cette méthode une approche simple, générale et plus « green ».

6.1.1.2. Par transamidation

Une autre voie de synthèse de ces amides décrite dans la littérature est la voie de transamidation. Cette voie est désormais très prisée de par son intérêt d'un point de vue économie d'atomes.

Cette voie fonctionne généralement *via* différentes étapes de synthèse. Tout d'abord d'amidification entre un acide carboxylique et une amine afin d'obtenir un amide quelconque, puis l'étape finale de transamidation, qui consiste à cliver la liaison C-N initiale pour greffer une nouvelle amine sur ce carbone et obtenir ainsi l'amide voulu. Cette voie de synthèse a été largement documentée dans la littérature ces dernières années. Les substrats utilisés dans cette synthèse sont des dérivés de métaux de transition ainsi que des métaux non-précieux en tant que catalyseurs, tels que l'oxyde de manganèse MnO_2 ³⁵ ou encore les nanoparticules de fer magnétique³⁶ en présence d'amines primaires.

Une méthodologie mise en place par l'équipe de Becerra-Figueroa a conduit cette équipe à des résultats concluants. En effet, les résultats extraits de leur étude ont montré des rendements allant jusqu'au stade du quantitatif.³⁷ Lors de cette étude, il a été montré par cette équipe que le nitrate de fer (III) nonhydraté ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) était le meilleur catalyseur pour la réaction de transamidation en présence d'amines primaires, secondaires, aliphatiques, aromatiques ou encore pour une transamidation intramolécule. Dans ce dernier cas, la synthèse a porté sur le Diltiazem, un composé utilisé dans le cadre du traitement de la tachycardie, hypertension artérielle ou encore ischémies myocardiques (Schéma 33).

³⁵ Yedage, S. L., D'Silva, S. L., Bhanage, B. M., *ASC Adv.*, **2015**, 5, 80441-80449.

³⁶ Arefi, M., Heydari, A., *RSC Adv.*, **2016**, 6, 24684-24689.

³⁷ Becerra-Figueroa, L., Ojeda-Porras, A., Gamba-Sanchez, D., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 4544-4552.

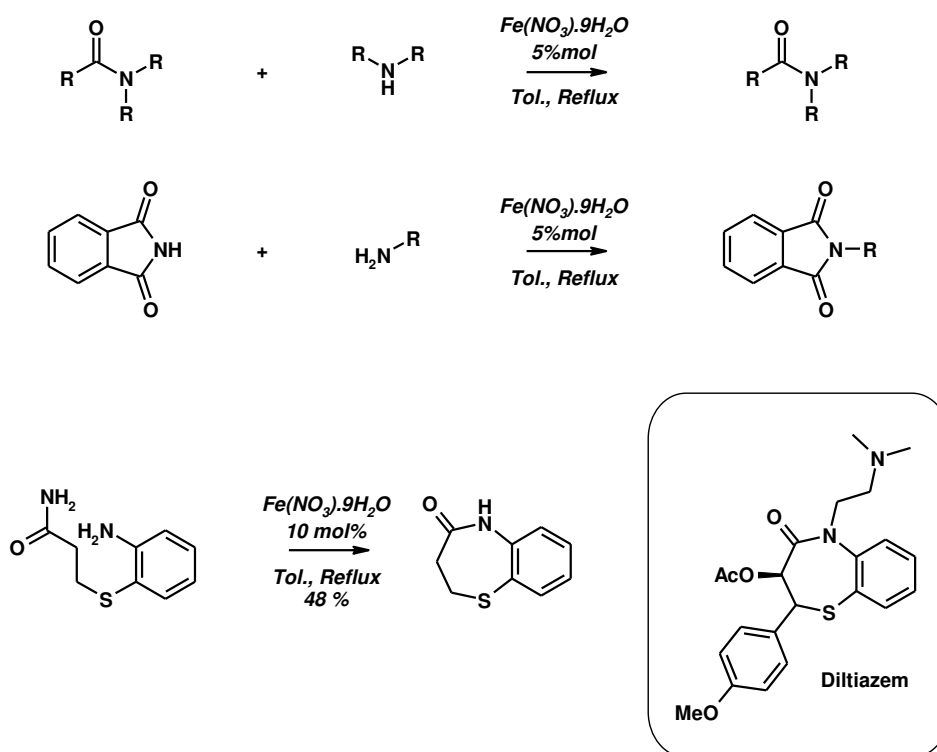


Schéma 33 : Réaction d'amidification via la méthode mise au point par l'équipe de Becerra-Figueroa (2014)

Malheureusement, la faiblesse de cette méthode réside dans le fait que l'efficacité de cette réaction diminue significativement avec un amide secondaire et est quasiment inexistante en présence d'un amide tertiaire. Une exception a été néanmoins soulignée. Il s'agit de l'amide formé par transamidation entre la benzylamine en excès et la formylpyrrolidine, avec un bon rendement. (Schéma 34).

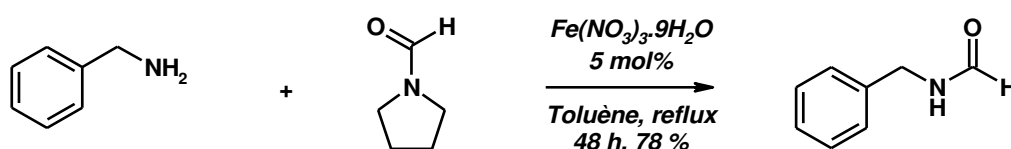


Schéma 34 : Cas spécifique d'une transamidation à l'aide d'une amine tertiaire décrite par Becerra-Figueroa (2014)

Concernant la réaction de transamidation en présence d'une amine secondaire, l'équipe de Baker a décrit en 2016 une étude faisant état d'une transamidation tout d'abord en protégeant l'amide par le dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc₂O) puis en réalisant une addition oxydative avec le bis(1,5-cyclooctadiène)nickel (Ni(COD)₂).

Une amine primaire ou secondaire peut ensuite être utilisée afin de piéger le composé obtenu par l'addition oxydative et ainsi obtenir l'amide désiré.³⁸

³⁸ Baker, E. L., Yamano, M. M., Zhou, Y., Anthony, S. M., Garg, N. K., *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, 11554.

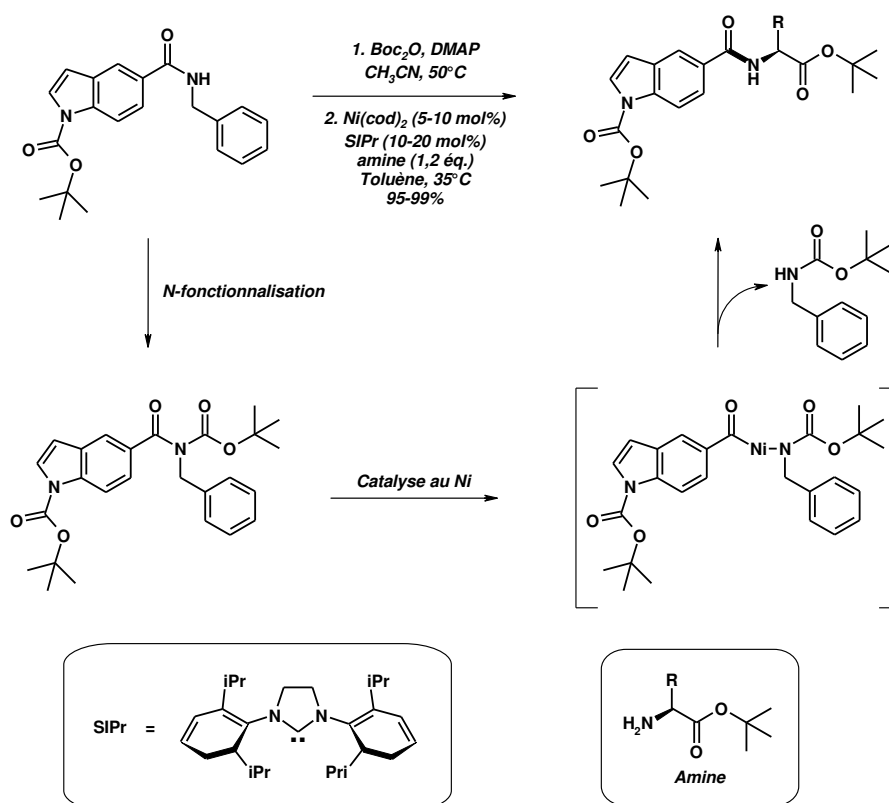


Schéma 35 : Réaction de transamidation à partir d'un amide secondaire tel que décrit par Baker et al. (2016)

Dans le cas des supports solides pour la réaction de transamidation, les zéolithes³⁹ et les gels de silice⁴⁰ ont été aussi testés en tant que catalyseur pour leur capacité à être réutilisés sans être moins efficaces au fil des réactions. C'est d'une manière remarquable que le Procaïnamide, agent anti-arythmique a été synthétisé par transamidation entre le (4-nitrophényl)-*N,N*-diméthylméthanone et la *N,N*-diéthyléthylènediamine en présence d'acide sulfurique supporté sur du gel de silice, suivie dans une ultime étape par une réduction du groupement nitro (Schéma 36).¹⁶

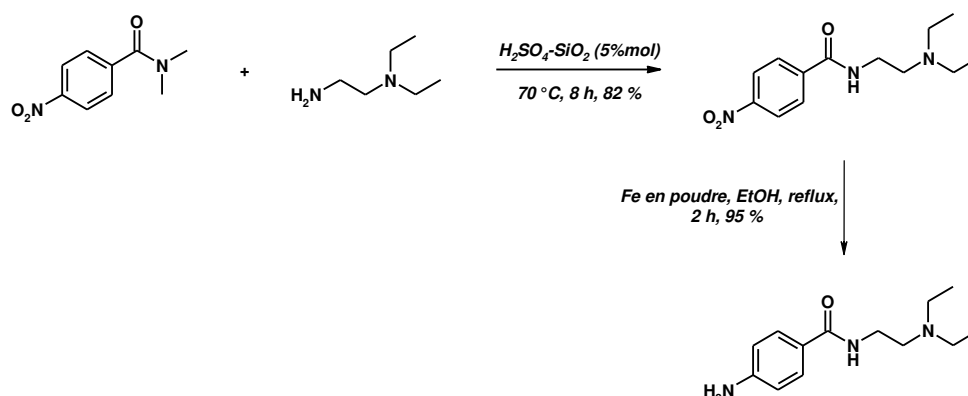
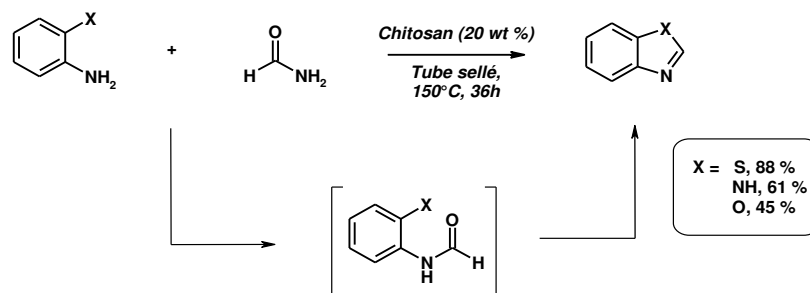


Schéma 36 : Synthèse du procaïnamide décrite par Raasheed et al. (2015)

³⁹ a) Rao, S. N., Chandra Mohan, D., Adimurthy, S., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 95313-95317. b) Durgaiyah, C., Naresh, M., Swamy, P., Surjana, K., Rammurthy, B., Narender, N., *Catal. Commun.*, **2016**, 81, 29-32.

⁴⁰ a) Rasheed, S., Rao, D. N., Reddy, A. S., Shankar, R., Das, P., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 10567-10574. b) Nammalwar, B., Muddala, N. P., Watts, F. M., Bunce, R. A., *Tetrahedron*, **2015**, 71, 9101-9111.

Différents dérivés de métaux de transitions tels que le persulfate de potassium⁴¹ et les acides boroniques⁴² ont été utilisés afin de réaliser cette réaction de transamidation. D'autres catalyseurs réutilisables tels que des liquides ioniques⁴³ ou encore le chitosan⁴⁴ ont également été utilisés avec succès dans cette transformation. L'utilisation du chitosan dans des conditions sans solvant entraîne la synthèse de benzo[*d*]hétérocycles par réaction de transamidation suivie par une déshydratation de l'amide intermédiaire (Schéma 37). Le composé hétérocyclique a aussi été synthétisé à l'aide du chitosan en tant que catalyseur *via* la méthode décrite par Rao.⁴⁴



*Schéma 37 : Formation d'un amide par transamidation catalysée par le chitosan
(Rao et al. (2014))*

6.1.1.3. A partir d'esters

Le passage par des esters est l'une des voies des synthèses les plus routinières afin d'obtenir les amides. Dans les faits, c'est cette voie de synthèse qui est employée *in vivo* pour la synthèse des peptides dans les ribosomes.⁴⁵ Différents sels de métaux de transitions ont été utilisés afin d'obtenir ces amides *via* cette voie de synthèse, tels que le chlorure de zirconium (IV)⁴⁶, l'oxyde de niobium (V)⁴⁷, le triflate d'argent⁴⁸ ou encore le spinelle d'oxyde de cuivre-manganèse.⁴⁹

Les travaux de l'équipe de Sultan ont montré l'efficacité de cette dernière approche en passant par un radical-cation, obtenu par l'échange d'ions entre le cuivre et le manganèse, ainsi que grâce à la génération du radical-anion de l'oxygène (Schéma 38). Cette méthode peut être appliquée à la synthèse d'amides primaires ou secondaires incluant les amines hétérocycliques telles que la pyrrolidine ou la morpholine.

⁴¹ Srinivas, M., Hudwekar, A. D., Venkateswarlu, V., Reddy, G. L., Kumar, K. A. A., Vishwakarma, R. A., Sawant, S. D., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 4775-4779.

⁴² Mohy El Dine, T., Evans, D., Rouden, J., Blanchet, J., *Chem – Eur. J.*, **2016**, 5894-5898.

⁴³ a) Fu, R. Z., Yang, Y., Chen, Z. K., Lai, W. C., Ma, Y. F., Wang, Q., Yuan, R. X., *Tetrahedron*, **2014**, 70, 9492-9499. b) Muskawar, P. N., Thenmozhi, K., Bhagat, P. R., *Appl. Catal. A*, **2015**, 493, 158-167.

⁴⁴ Rao, S. N., Mohan, D. C., Adimurthy, S., *Green Chem.*, **2014**, 16, 4122-4126.

⁴⁵ a) Hansen, J. L., Schmeing, T. M., Moore, P. B., Steitz, T. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2002**, 99, 11670-11675. b) Beringer, M., Rodnina, M. V., *Mol. Cell.*, **2007**, 26, 311-321. c) Watanabe, K., Toh, Y., Suto, K., Shimizu, Y., Oka, N., Wada, T., Tomita, K., *Nature*, **2007**, 449, 867-U5.

⁴⁶ a) Homerin, G., Baudelet, D., Dufrenoy, P., Rigo, B., Lipka, E., Dezitter, X., Furman, C., Millet, R., Ghinet, A., *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 1165-1170. b) Lenstra, D. C., Nguyen, D. T., Mecinovic, J., *Tetrahedron*, **2015**, 71, 5547-5553.

⁴⁷ Ali, M. A., Siddiki, S., Kon, K., Shimizu, K., *ChemCatChem*, **2015**, 7, 2705-2710.

⁴⁸ Vandavasi, J. K., Hsiao, C. T., Hu, W. P., Boominathan, S. S. K., Wang, J. J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 2015, 3171-3177.

⁴⁹ Sultan, S., Kumar, M., Devari, S., Mukherjee, D., Ali, Shah, B., *ChemCatChem*, **2015**, 8, 703-707.

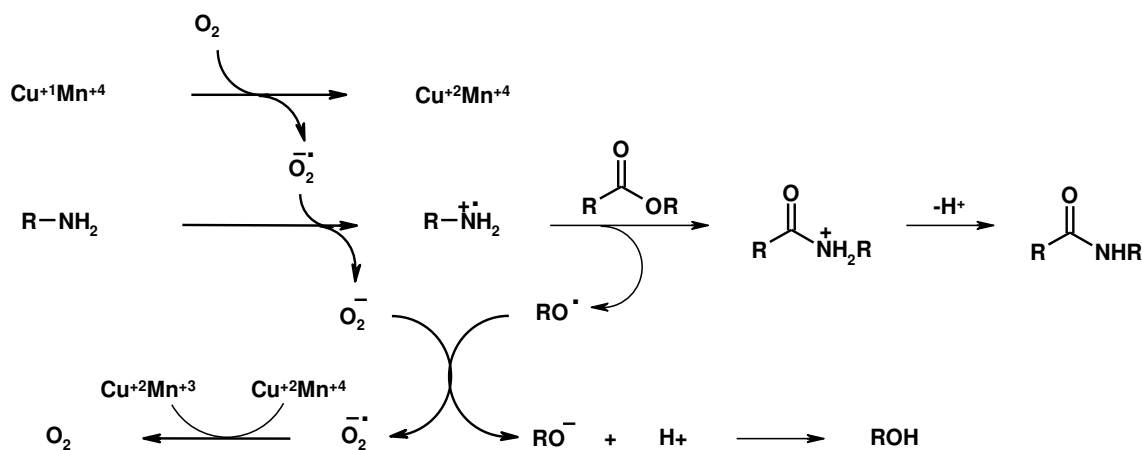


Schéma 38 : Synthèse d'amides via une catalyse au cuivre-manganèse décrite par Sultan et al. (2015)

Les β -oxo-amides ont suscité un intérêt particulier depuis quelques années maintenant grâce à leur capacité à être utilisés dans la synthèse de composés hétérocycliques.⁵⁰ L'équipe de Vandavasi a reporté en 2015 la synthèse d'amides *via* une amidification à partir de β -oxo-esters catalysée par le triflate d'argent(I). La conclusion de cette étude était que la réaction ne se comporte pas sous forme de condensation classique en présence de β -oxo-esters mais plutôt comme une addition de Michael (Schéma 39).²⁵

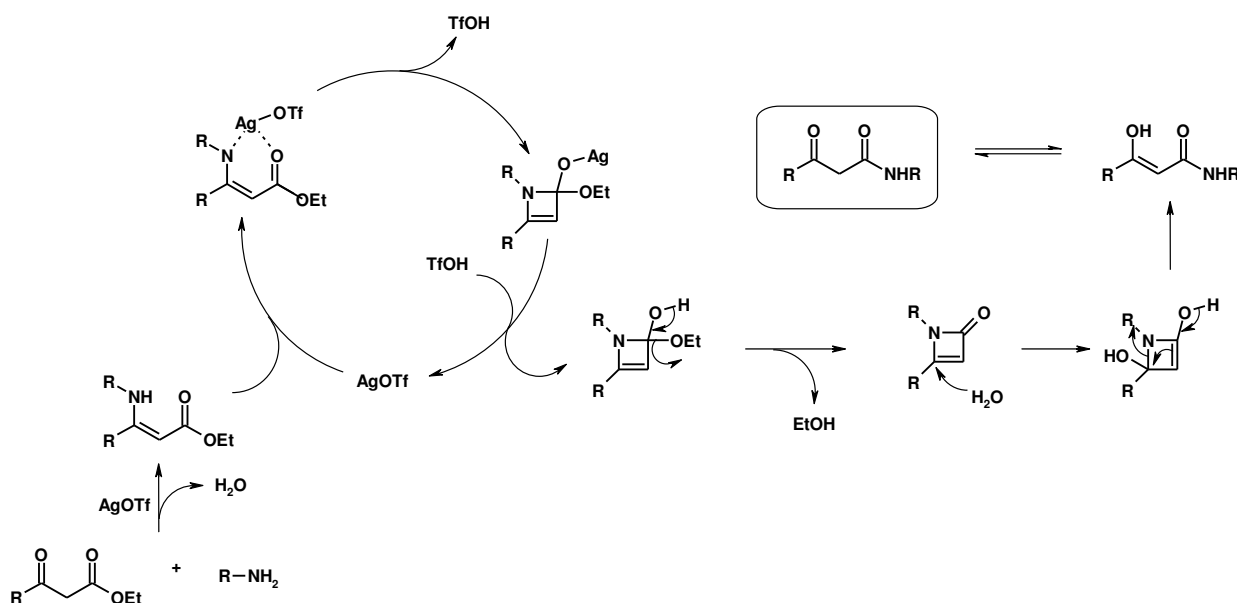


Schéma 39 : Synthèse d'un amide catalysée par AgOTf tel que décrit par Vandavasi et al. (2015)

Comme l'a décrit l'équipe de Vandavasi, la formation de l'énamine entraîne sa coordination avec l'argent(I) pour former un intermédiaire à six centres. La régénération de l'intermédiaire et du catalyseur est rendue possible grâce à la protolyse de l'oxyde d'argent. L'élimination de l'éthanol du composé hydroxylé et l'addition de Michael de l'eau sur le lactame suivies de l'ouverture de cycle et de la tautomérisation conduit à la formation du β -oxo-amide désiré.

⁵⁰ Xia, L., Lee, Y. R., *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 5254-5263.

Dans le cadre de cette réaction d'amidification à partir d'esters, d'autres études ont montré l'intérêt des sels et des hydroxydes de métaux de groupes I et II tels que l'iodure de calcium.⁵¹ En effet cette stratégie de synthèse a conduit, dans le cadre de cette étude, à la synthèse de l'alfuzosine, utilisée dans le traitement de l'hyperplasie prostatique. D'autre part, l'hydroxyde de lithium a lui aussi été décrit dans la littérature comme un catalyseur efficace dans le cadre de formation de liaison amide (Schéma 40).⁵²

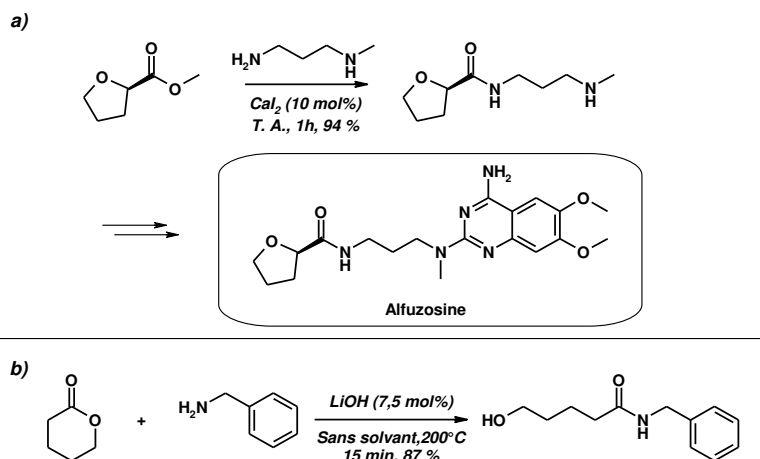


Schéma 40 : a) Formation de la fonction amide à l'aide de l'iodure de calcium (Nguyen et al., 2015). b) Synthèse d'un amide catalysée par l'hydroxyde de lithium comme décrite par (Miller et al., 2015)

De plus, une nouvelle méthodologie a été développée par l'équipe de Caldwell pour la synthèse d'amides à partir d'esters et d'aminoolcool catalysée par un phosphazène, le BEMP (2-*tert*-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,2,3-diazaphosphorine) (Schéma 41).⁵³

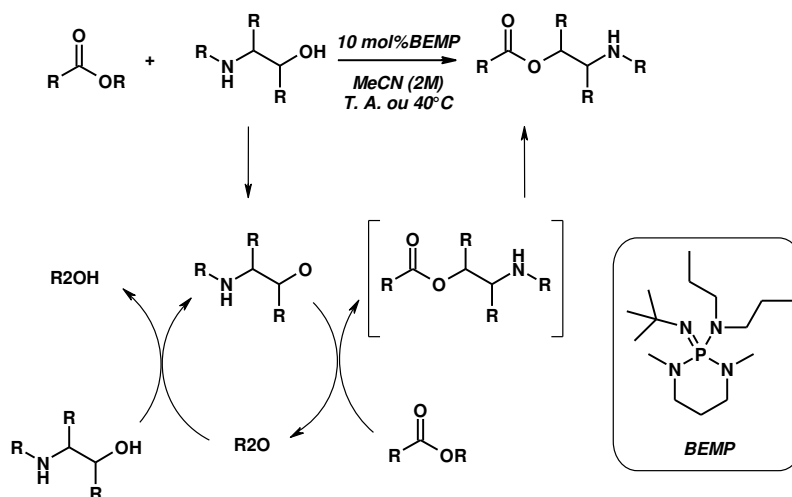


Schéma 41 : Formation d'un amide à partir d'un ester et d'un aminoalcool catalysée par le BEMP comme décrite par Caldwell et al. (2014)

Cette base forte élimine le proton acide de l'alcool. Il a été démontré que cette méthode peut être appliquée à des esters aliphatiques tout comme des esters aromatiques, hétérocycliques ainsi que

⁵¹ Nguyen, D. T., Lenstra, D. C., Mecinovic, J., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 77658-77661.

⁵² Miller, S. A., Leadbeater, N. E., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 93248-93251.

⁵³ Caldwell, N., Campbell, P. S., Jamieson, C., Potjewid, F., Simpson, I., Watson, A. J. B., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 9347-9354.

triazoliques. Une étude mécanistique suggère qu'une réaction de transestérification est suivie par un réarrangement intramoléculaire, permettant d'obtenir les amides souhaités à l'aide d'aminoalcools. D'autres études ont montré l'efficacité de cette réaction dans des conditions sans base avec irradiation par micro-ondes⁵⁴ ou encore à l'aide de carbènes *N*-hétérocycliques,⁵⁵ de la silice mésoporeuse,^{16b} des liquides ioniques⁵⁶ ainsi que du trifluoroéthanol.⁵⁷

6.1.1.4. A partir d'aldéhydes

Les réactions d'amidification directes sur un aldéhyde ont suscité un intérêt conséquent du fait de la disponibilité des réactifs de départ ainsi que l'économie d'atomes engendrée lors de cette transformation. Cependant, un inconvénient persiste consistant en l'utilisation d'agents oxydants en proportion stœchiométrique ou pseudostœchiométrique comme le TBHP (hydroperoxyde de *tert*-butyle)⁵⁸ ou encore le diiode.⁵⁹ Toutefois, l'équipe de Zhao a étudié ce type d'amidification directe à partir d'aldéhyde et en est ressorti une nouvelle méthode à base de métaux rares dans l'optique d'éviter l'addition d'un agent oxydant supplémentaire.⁶⁰ Dans leur dernier article, ils ont reporté l'utilisation d'un complexe de lanthane en tant que catalyseur et un large excès d'aldéhyde sur cette réaction d'amidification directe permettant d'obtenir l'amide souhaité avec d'excellents rendements (Schéma 42).

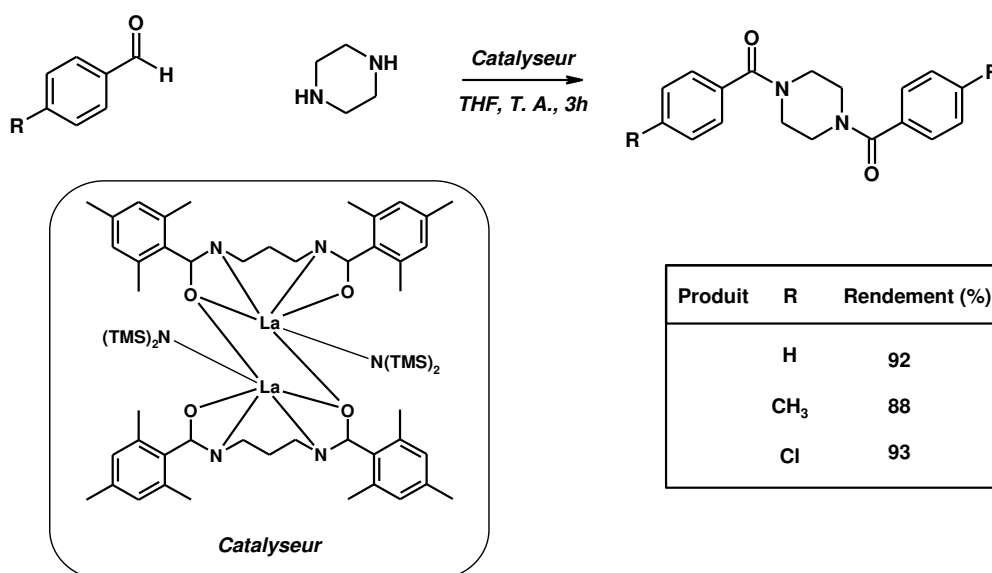


Schéma 42 : Synthèse d'un amide à partir d'un aldéhyde en présence d'un complexe de lanthane comme décrite par Zhao et al. (2016)

⁵⁴ Hernandez-Fernandez, E., Sanchez-Lara, P. P., Ordonez, M., Ramirez-Marroquin, O. A., Avalos-Alanis, F. G., Lopez-Cortina, S., Jimenez-Perez, V. M., Ibarra-Rivera, T. R., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, 26, 73-78.

⁵⁵ Guo, H., Wang, Y., DU, G. F., Dai, B., He, L., *Tetrahedron*, **2015**, 71, 3472-3477.

⁵⁶ Fu, R. Z., Yang, Y., Ma, Y. S., Yang, F., Li, J. J., Chai, W., Wang, Q., Yuan, R. X., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 4527-4531.

⁵⁷ Caldwell, N., Jamieson, C., Simpson, L., Watson, A. J. B., *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 9495-9498.

⁵⁸ Fu, R. Z., Yang, Y., Zhang, J., Shao, J. T., Xia, X. M., Ma, Y. S., Yuan, R. X., *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 1784-1793.

⁵⁹ Patel, O. P. S., Anand, D., Maurya, R. K., Yadav, P. P., *Green Chem.*, **2015**, 17, 3728-3732.

⁶⁰ a) Wang, C., Huang, L. L., Lu, M., Zhao, B., Wang, Y. R., Zhang, Y., Shen, Q., Yao, Y. M., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 94768-94775. b) Zhao, B., Xiao, Y., Yuan, D., Lu, C. R., Yao, Y. M., *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 3880-3887.

De plus, l'équipe de Ke a reporté en 2016 une nouvelle méthodologie de *N*-formylation en utilisant des nanoparticules d'or supportées sur l'alumine en tant que catalyseur en présence de paraformaldéhyde. Cette méthode est applicable aux amines primaires et secondaires et le catalyseur peut être réutilisé par la suite au moins dans cinq autres réactions sans présenter de diminution d'activité catalytique significative (Schéma 43).⁶¹

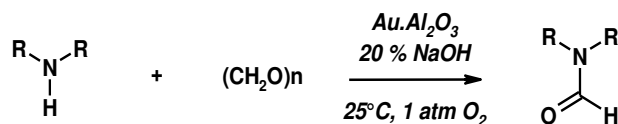


Schéma 43 : Formation d'un amide entre une amine et un paraformaldéhyde catalysée par des nanoparticules supportées sur de l'alumine (Ke et al. (2016))

Même si beaucoup d'aldéhydes sont désormais disponibles au niveau commercial, les alcools restent des réactifs de choix grâce à leur meilleure stabilité. C'est pourquoi les couplages en milieu aérobique des alcools avec des amines pour obtenir les amides désirés ont connu un essor considérable ces dernières années.⁶² Ce genre de méthodologie passe par la formation d'un intermédiaire hémiaminal et évite de ce fait la formation de sous-produits de réaction tels que des imines, des ions iminium, des énamines ou encore des nitriles. L'un des résultats les plus remarquables observés pour ce type de réaction a été décrit en 2016 par l'équipe de Zultanski qui fait acte de la synthèse d'amide par le biais d'une réaction d'amidification catalysée par un sel de cuivre (CuCl pour les amines primaires et CuCN pour les amines secondaires). Celui-ci est utilisé en association avec le *N*-oxyde de 9-azabicyclo-[3.3.1]nonane (ABNO) et la tris(2-pyridylméthyl)amine (TPA) en qualité de ligand (Schéma 44).^{39a}

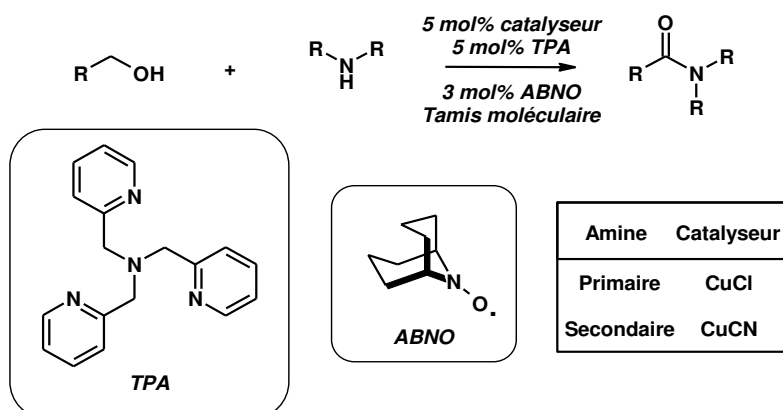


Schéma 44 : Formation d'un amide à partir d'un alcool catalysée par un catalyseur au cuivre en association avec le TPA et l'ABNO (Zultanski et al. (2016))

D'autre part, les aldéhydes peuvent aussi réagir avec des dérivés de type azide pour obtenir les amides souhaités par libération de diazote comme seul sous-produit. L'utilisation de bases en tant que catalyseurs tels que l'hydroxyde de potassium KOH,⁶³ le bicarbonate de potassium KHCO₃⁴⁰ ou encore des liquides ioniques basiques⁶⁴ permettent la synthèse de ces amides à partir d'azides aromatiques en réaction avec des aldéhydes aliphatiques. Le mécanisme proposé dans le cadre des travaux de Xie et

⁶¹ Ke, Z. G., Zhang, Y., Cui, X. J., Shi, F., *Green Chem.*, **2016**, *18*, 808-816.

⁶² a) Zultanski, S. L., Zhao, J. Y., Stah, S. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 6416-6419. b) Chng, L. L., Yang, J. H., Ying, J. Y., *ChemSusChem*, **2015**, *8*, 1916-1925.

⁶³ Xie, S., Zhang, Y., Ramstorm, O., Yan, M. D., *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 713-718.

⁶⁴ Gu, L. J., Wang, W., Liu, J. Y., Li, G. P., Yuan, M. L., *Green Chem.*, **2016**, *18*, 2604-2608.

ses collaborateurs suggère le passage par un intermédiaire triazoline après une cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'azide et l'énolate généré à partir de l'aldéhyde (Schéma 45).

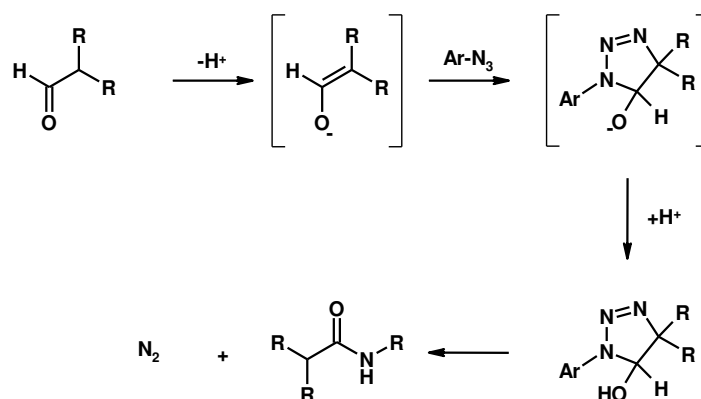


Schéma 45 : Formation d'un amide à partir d'un aldéhyde et d'un azide via un intermédiaire de type triazoline

Par ailleurs, l'utilisation de *N,N*-diéthylurée en tant que catalyseur a aussi été étudiée pour ce type de transformation.⁶⁵ En parallèle, l'équipe de Xie a reporté récemment la synthèse d'amide à partir d'azides et de thioacides *via* un intermédiaire réactionnel. La cyclisation de cet intermédiaire en thiazoline suivie d'une extrusion de soufre et d'azote moléculaire conduit à l'obtention de l'amide souhaité avec de très bons rendements lorsque l'acide thioacétique et les azides perfluoroarylés sont utilisés comme réactifs (Schéma 46).⁶⁶

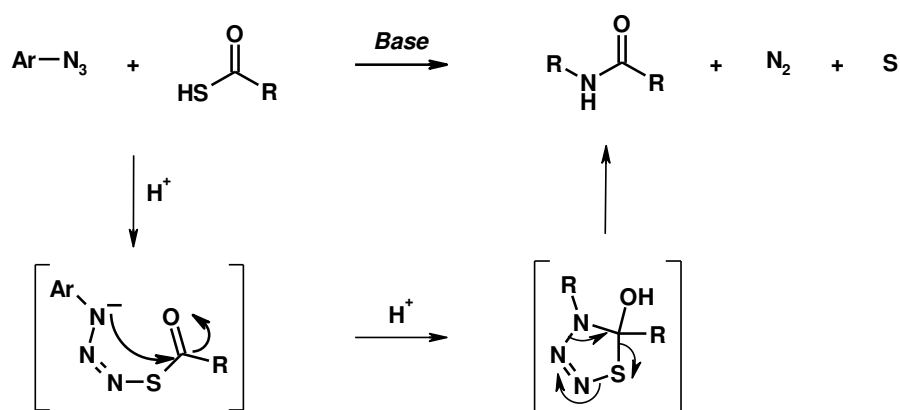


Schéma 46 : Mécanisme réactionnel de la formation d'un amide via cyclisation d'un intermédiaire réactionnel de type thiazoline tel que décrit dans Xie et al. (2015)

Un désavantage persiste cependant pour ce type de synthèse consistant en la faible stabilité des thioacides. De plus, l'ensemble de ces dernières méthodes sont limitées en raison de l'électron-déficiences des azides arylés et les aldéhydes 'énolisables' utilisés. Les aldéhydes peuvent aussi être transformés en aldoximes par réaction avec l'hydroxylamine.⁶⁷ Ces aldoximes peuvent être transformées ensuite en amides par un mécanisme de déshydratation/réhydratation ou *via* le

⁶⁵ Xie, S., Ramstorm, O., Yan, M. D., *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 636-639.

⁶⁶ Xie, S., Fukumoto, R., Ramstorm, O., Yan, M. D., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 4392-4397.

⁶⁷ Crochet, P., Cadierno, V., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 2495-2505.

réarrangement de Beckmann. Le rendement des aldoximes en amides passe par la formation d'un nitrile, catalysée par un complexe de Ru (Schéma 47 et 48).⁶⁸

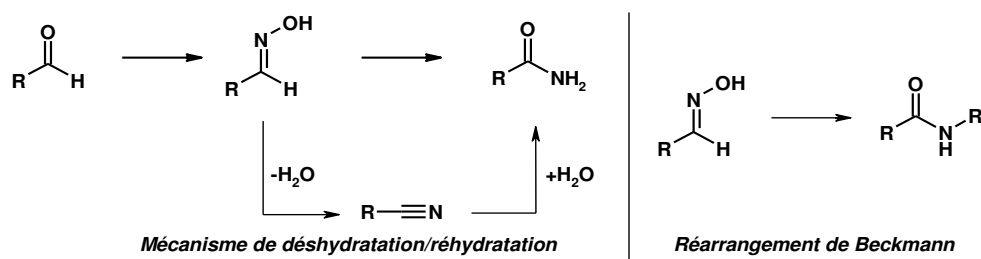


Schéma 47 : a) Mécanisme de déshydratation/réhydratation pour la synthèse d'un amide via formation d'un nitrile (Gonzalez-Liste et al., 2015 et Yang et al., 2016). b) Réarrangement de Beckmann pour la formation d'un amide à partir d'un aldoxime (Crochet et al., 2015)

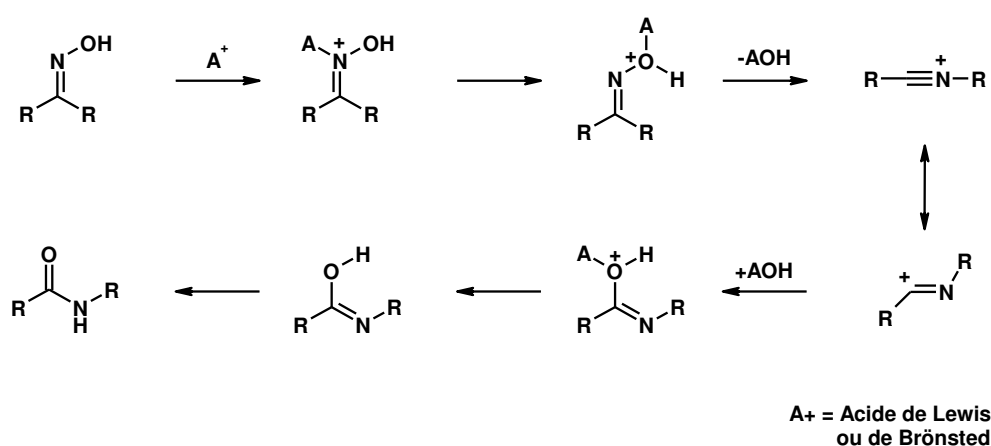


Schéma 48 : Mécanisme réactionnel de la synthèse d'un amide à partir d'une aldoxime via réarrangement de Beckmann

6.1.1.5. A partir d'alcools

La réaction de Ritter entre un nitrile et un alcool est une réaction communément utilisée dans le cadre de synthèse d'amides. Récemment, l'hydrogénosulfate d'aluminium a été identifié comme étant un catalyseur de choix dans la réaction entre des amines aromatiques et aliphatiques avec des alcools benzyliques et l'alcool *tert*-butylique (Schémas 49 et 50).⁶⁹

Malgré les différents avantages de l'utilisation de ce catalyseur (recyclabilité, réaction moins chronophage, facilité d'isolement des produits, etc ...), elle n'est pas applicable à la synthèse de formamides. Cependant, l'équipe de Kang a récemment reporté le succès de la première synthèse de formamide à partir du méthanol et d'un nitrile en présence d'un complexe de ruthénium en tant que catalyseur.⁷⁰

⁶⁸ a) Gonzalez-Liste, P. J., Cadierno, V., Garcia-Garrido, S. E., *ACS Sust. Chem. Eng.*, **2015**, 3, 3004-3011. b) Yang, F. L., Zhu, X.-J., Rao, D. K., Cao, X. N., Li, K., Xu, Y., Hao, X. Q., Song, M. P., *RSC Adv.*, **2016**, 6, 37093-37098.

⁶⁹ Karimian, E., Akhlaghinia, B., Ghodsinia, S. S. E., *J. Chem. Sci.*, **2016**, 128, 429-439.

⁷⁰ Kang, B., Hong, S. H., *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 357, 834-840.

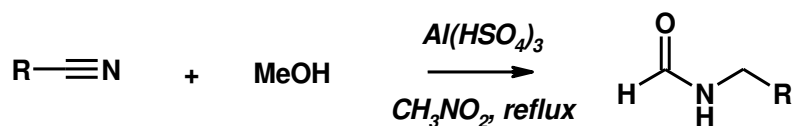


Schéma 49 : Formation d'un amide à partir d'un nitrile et de méthanol

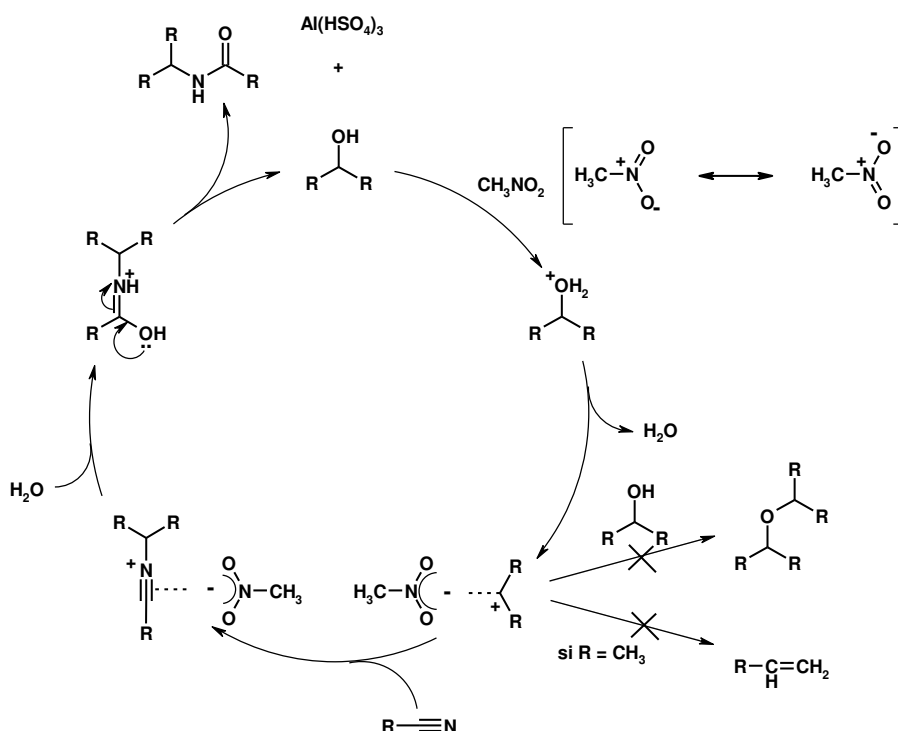


Schéma 50 : Mécanisme de la réaction de Ritter à partir d'un alcool et d'un nitrile décrite par Karimian et al. (2016)

L'amidification thermique à partir de nitriles et d'amines⁷¹ ainsi que la synthèse d'amides primaires catalysée par des nanoparticules d'or⁷² ont aussi été décrites dans la littérature.

6.1.1.6. A partir d'aryles halogénés

Les aryles halogénés ont aussi été cités dans la littérature pour la synthèse du groupement fonctionnel amide par réaction avec une amine. Malgré le fait qu'il est préférable d'utiliser les aryles iodés grâce à leur meilleure réactivité, les aryles bromés ont aussi été largement étudiés.⁷³

L'un des exemples les plus parlants pour cette transformation est tiré des travaux de l'équipe de Dang, où différents aryles bromés sont transformés en amides de Weinreb par réaction avec l'hydrochlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine. Dans cette transformation, le palladium est utilisé comme catalyseur et le Xantphos comme ligand (Schéma 51).⁷⁴

⁷¹ Veale, C. G. L., Edkins, A. L., de la Mare, J. A., de Kock, C., Smith, P. J., Khanye, S. D., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 1860-1864.

⁷² Kumar, S., Sharma, S., Das, P., *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 2889-2894.

⁷³ a) Martinelli, J. R., Freckmann, D. M. M., Buchwald, S. L., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4843-4846. b) Martinelli, J. R., Watson D. A., Freckmann, D. M. M., Barder, T. E., Buchwald, S. L., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7102-7107.

⁷⁴ Dang, T. T., Chen, A. Q., Seayad, A. M., *RSC Adv.*, **2014**, 4, 30019-30027.

Comme le montre le schéma 51, l'utilisation du Xantphos peut être évitée lorsque le groupement aryle est iodé au lieu d'être bromé. L'acétate de palladium en tant que catalyseur⁷⁵ et l'aminocarbonylation photoinduite des aryles iodés⁷⁶ ainsi que la synthèse directe d'imides cycliques à partir d'anhydrides carboxyliques⁷⁷ ont été également cités dans la littérature.

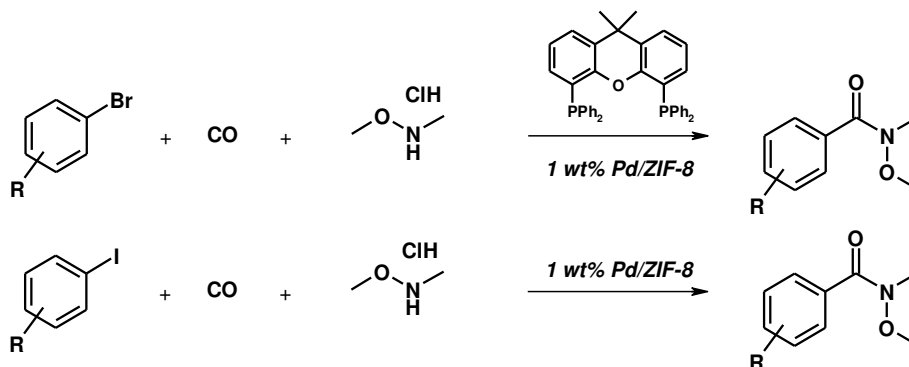


Schéma 51 : Synthèse des amides de Weinreb à partir d'aryles halogénés.

6.1.2. Composés étudiés dans le cadre de la thèse

Une partie des travaux de thèse a été consacrée à la synthèse écocatalysée de composés avec des propriétés anti-inflammatoires. Dans ce cadre, cinq molécules ont été sélectionnées et ont fait l'objet de notre étude de catalyseurs. Ces différents composés sont : indométacine (ou l'indométhacine), le piroxicam, le méloxicam, le composé HEI 2313 issu de notre laboratoire et l'idrocilamide et sont représentés dans la figure 48.

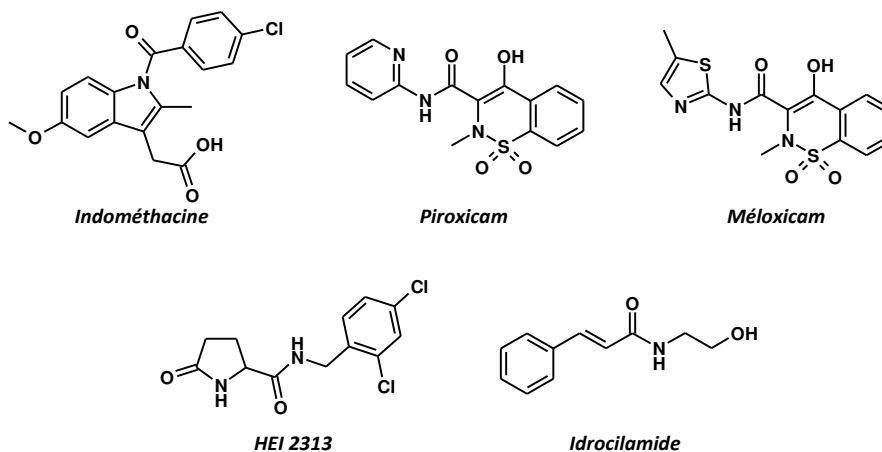


Figure 48 : Composés étudiés durant le projet

6.1.2.1. L'indométacine

⁷⁵ Carrilho, R. M. B., Almeida, A. R., Kiss, M., Kollar, L., Skoda-Foldes, R., Dabrowski, J. M., Moreno, M., Pereira, M. M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 2015, 1840-1847.

⁷⁶ Kawamoto, T., Sato, A., Ryu, I., *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 14764-14767.

⁷⁷ Ali, M. A., Moromi, S. K., Touchy, A. S., Shimizu, K., *ChemCatChem*, **2016**, 8, 891-894.

Décrite pour la première fois en 1956 par l'équipe de Smith en tant qu'agent anti-inflammatoire dans le cadre des maladies rhumatismales, elle a ensuite fait l'objet d'un grand nombre d'études dans le cadre de différentes maladies telles que les allergies et les rhumes par exemple en 1993 par l'équipe de Lech. Elle est maintenant commercialisée sous le nom de Indocid[®], médicament prescrit notamment dans le cadre de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante en tant qu'inhibiteur des COX. Il a ensuite été reporté en 1996 par deux équipes différentes que cet agent AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien) était non spécifique et avait une activité soit sur la COX-1,⁷⁸ soit sur la COX-2⁷⁹ en fonction de sa conformation (Figure 49).

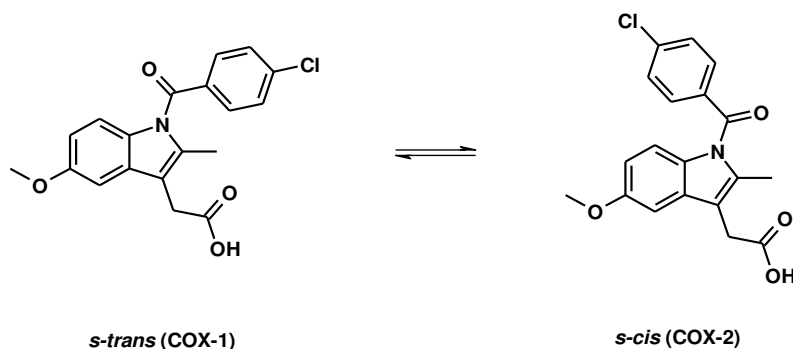


Figure 49 : Equilibre existant entre les deux conformations de l'indométacine

La première synthèse de ce composé a été réalisée par l'équipe de Shen en 1963.⁸⁰ Elle passe par le rendement de l'acide 5-méthoxy-2-méthylindole-3-acétique⁸¹ en anhydride avec le dicyclohexylcarbodiimide dans le tétrahydrofurane. Cet anhydride est ensuite traité par le *t*-butanol et le chlorure de zinc pour engendrer le 5-méthoxy-2-méthyl-3-indolylacétate de *t*-butyle, qui est par la suite acylé avec le chlorure de *p*-chlorobenzoyl afin d'obtenir le 1-(*p*-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-3-indolylacétate de *t*-butyle. L'acétate de butyle est ensuite pyrolysé afin de conduire à l'obtention de l'indométacine (Schéma 52).

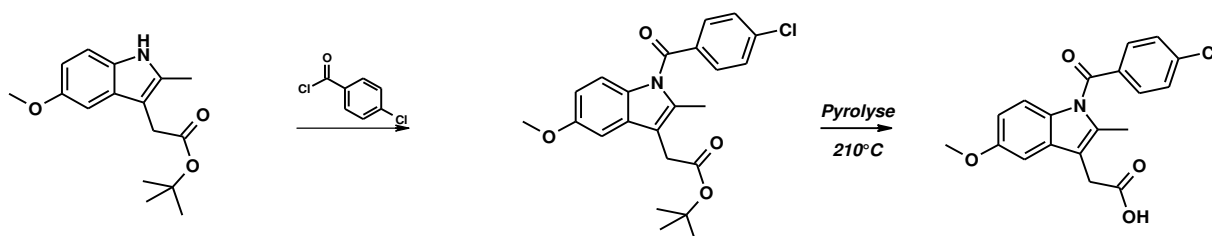


Schéma 52 : Première synthèse de l'indométacine décrite par Shen et al. (1963)

Cette méthode utilisant le chlorure d'acide afin de réaliser l'acylation entre l'indole est le chlorure de benzyle est, encore aujourd'hui, la méthode la plus utilisée. Dans notre cas, le but a été de synthétiser cette indométacine à l'aide des écocatalyseurs en utilisant, à la place d'un chlorure d'acide, un ester méthylique.

⁷⁸ Loll, P. J., Picot, D., Ekabo, O., Garavito, R. M., *Biochemistry*, **1996**, 35, 7330-7340.

⁷⁹ Kurumbail, R. G., Stevens, A. M., Gierse, J. K., McDonald, J. J., Stegeman, R. A., Pak, D., Gildehaus, J. Y., Miyashiro, J. M., Penning, T. D., Seibert, K., Isakson, P. C., Stallings, W. C., *Nature*, **1996**, 384, 644-648.

⁸⁰ Shen, T. Y., Windholz, T. B., Rosegay, A., Witzel, B. E., Wilson, A. N., Willett, J. D., Holtz, W. J., Ellis, R. L., Matzuk, A. R., Lucas, S., Stammer, C. H., Holly, F. W., Sarett, L. H., Risley, E. A., Nuss, G. W., Winter, C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 488-489.

⁸¹ Shaw, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 4319-4324.

6.1.2.2. Le piroxicam et le méloxicam

Le piroxicam, tout comme le méloxicam, sont les molécules représentatives de la famille des oxicams, série d'inhibiteurs de la voie des COX. Le piroxicam, AINS non spécifique des COX, a été décrit pour la première fois par l'équipe de Lombardino en 1972⁸² en tant que agent anti-inflammatoire potentiel. Il a été reporté ainsi que ce composé possédait une efficacité particulière dans le cadre de l'arthrite rhumatoïde.⁸³⁻⁸⁴ Il a aussi, par ailleurs, été décrit en tant que complexant du Fe(III) présent dans les sols.⁸⁵ Deux méthodes principales ont été développées dans le but de synthétiser ce composé. La première consiste en la synthèse du 1,1-dioxyde de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle par méthylation et aminolyse avec la 2-aminopyridine.⁸⁶ La seconde consiste à réaliser une aminolyse entre le 2-carboxyméthylsaccharine et la 2-aminopyridine en présence de *N*-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), suivie par un réarrangement pour conduire à l'obtention du 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle. Ce dernier subit finalement une méthylation de l'azote pour enfin conduire au piroxicam (Schéma 53).

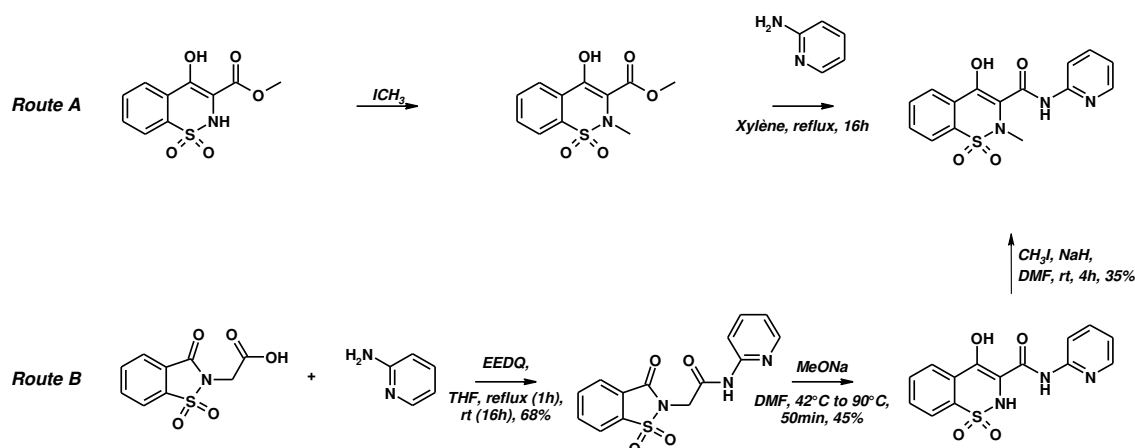


Schéma 53 : Synthèse du piroxicam telle que décrite dans Lombardino et al. (1970)

Dans le cas du méloxicam, sa synthèse fut décrite pour la première fois en 1979 par l'équipe de Trummelitz en tant qu'agent anti-inflammatoire.⁸⁷ Plus tard, différentes équipes ont ensuite découvert toute une variété de propriétés biologiques au méloxicam. En effet, il a ainsi été décrit comme analgésique, anti-exsudatif ou encore antipyrétique.⁸⁸⁻⁸⁹ Les études sur ce composé se multiplient, son efficacité en tant qu'inhibiteur de la voie des COX a été démontrée en 1994 par Vane⁹⁰ et par Churchill.⁸⁹ Le méloxicam a une spécificité d'action sur la COX-2 aux doses minimum recommandées. Il est maintenant utilisé essentiellement en médecine vétérinaire et est commercialisé sous la dénomination commerciale Mobic®. De nombreuses études sur l'aminolyse entre l'ester de la benzothiazine et le 2-amino-5-méthyl-thiazole ont ainsi vu le jour. Par exemple, la synthèse du

⁸² Lombardino, J. G., Wiseman, E. H., *J. Med. Chem.*, **1972**, 15, 848-849.

⁸³ Weintraub, M., Jacox, R. F., Angevine, C. D., Atwater, E. C., *J. Rheumatol.*, **1977**, 4, 393-404.

⁸⁴ Balogh, Z., Papazoglou, S. N., MacLeod, M., Buchanan, W. W., *Curr. Med. Res. Opin.*, **1979**, 6, 148-153.

⁸⁵ Lutfullah, Sharma, S., Rahman, N., Azmi, S. N. H., Al Hidaifi, H. J. S., Al Quasmi, M. E. M. A., *J. Sci. Ind. Res.*, **2010**, 69, 135-141.

⁸⁶ Lombardino, J. G., **1970**, DE1943265.

⁸⁷ Trummelitz, G., Engel, W., Seeger, E., Engelhardt, G., **1979**, DE2756113A1.

⁸⁸ Engelhardt ; G., Homma, D., Schlegel, K., Utzmann, R., Schnitzler, C., *Inflamm. Res.*, **1995**, 44, 423-433.

⁸⁹ Churchill, L., Graham, A. G., Shih, C. K., Pauletti, D., Farina, P. R., Grob, P.M., *Inflammopharmacology*, **1996**, 4, 125-135.

⁹⁰ Vane, J. R., *Nature*, **1994**, 367, 215-216.

méloxicam a été décrite récemment par Zihui en 2012 par aminolyse entre le 2-amino-5-méthylthiazole et le 1,1-dioxyde de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate d'éthyle dans le DMSO (Schéma 54).⁹¹

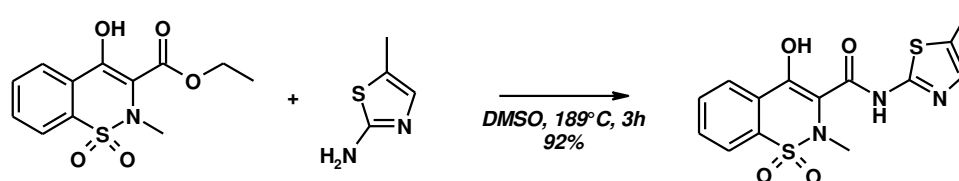


Schéma 54 : Synthèse du meloxicam décrite par Zihui et al. (2012)

6.1.2.3. Le composé HEI 2313

Le prochain composé envisagé pour tester les écocatalyseurs et les catalyseurs supportés concernant la formation de liaison amide est la synthèse du composé HEI 2313. Ce composé a été conçu lors d'un projet précédent, sur la synthèse de composés antagonistes du récepteur P2X7 à visée anti-inflammatoire dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.^{46a} Cette synthèse est réalisée en général en présence d'acide *p*-toluènesulfonique (APTS) ou encore d'acide de Lewis tel que le chlorure de zirconium(IV) ($ZrCl_4$) via la réaction d'aminolyse entre le pyroglutamate de méthyle et la 2,4-dichlorobenzylamine (Schéma 55). Cette dernière méthode catalysée par le $ZrCl_4$ a été développée au sein de notre laboratoire et, en partie, dans le cadre de cette thèse.

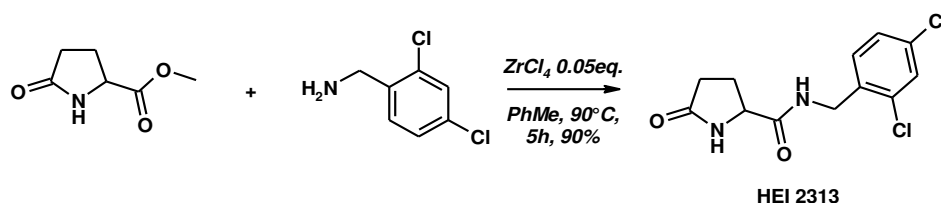


Schéma 55 : Synthèse du composé HEI 2313 telle que décrite dans Homerin et al. (2016)

6.1.2.4. L'idrocilamide

Un autre composé important a été synthétisé lors de cette étude, l'idrocilamide. C'est un composé décrit dans la littérature initialement comme un précurseur pour la préparation de nouvelles pénicillines.⁹² Son activité biologique fut décrite dans les années 2000 en tant qu'agent anti-inflammatoire et myorelaxant,⁹³ commercialisé sous forme de crème topique sous la dénomination commerciale de Srilane[®] depuis 1979. D'autres de ses propriétés biologiques ont été décrites dans la littérature. En effet, en plus d'être un agent anti-inflammatoire, il est reporté aussi comme ayant des propriétés sédatives, et est aussi impliqué dans les traitements contre la dépression, la rosacée, les migraines ou encore les convulsions.^{94,95,96,97,98} Les procédés employés habituellement de sa synthèse

⁹¹ Zihui, H., Yang, L., Deqiang, J., Deyong, Y., Wei, S., Ruili, Z., Yanling, W., **2012**, CN102775401.

⁹² Behrens, O. K., Corse, J., Huff, D. E., Jones, R. G., Soper, Q. F., Whitehead, C. W., *J. Biol. Chem.*, **1948**, 175, 771-792.

⁹³ Aung-Din, R., **2004**, WO2004/112723A2.

⁹⁴ Moffet, R. B., Hanz, A. R., Seavy, P. H., *J. Med. Chem.*, **1963**, 7, 319-325.

⁹⁵ Van Heyningen, E., Brown, C. N., José, F., Henderson, J. K., Stark, P., *J. Med. Chem.*, **1966**, 9, 675-681.

⁹⁶ Balsamo, A., Barili, P. L., Crotti, P., Macchia, B., Pecchia, A., Cuttica, A., Passerini, N., *J. Med. Chem.*, **1975**, 18, 842-846.

⁹⁷ Folfi, F., Pilgrim, W. R., **2005**, FR2862538-A.

sont définis généralement comme une aminolyse entre le cinnamate de méthyle ou le couplage de l'acide cinnamique et l'éthanolamine, comme décrit par exemple par Garg et Milton (Schéma 56).⁹⁸ Cette méthode met en jeu le méthanol comme solvant, un large excès d'aminoalcool et un équivalent de base Na₂CO₃.

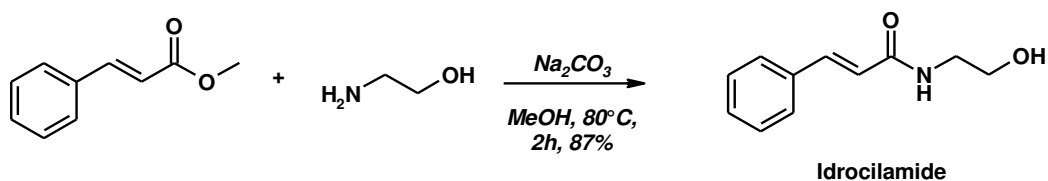


Schéma 56 : Synthèse de l'idrocilamide selon la méthode décrite par Garg et al. (2013)

Une autre méthode a été décrite pour la synthèse de l'idrocilamide en 2011 par l'équipe de Deng (Schéma 57). Cette méthode mène à un rendement de la réaction relativement basse, en plus elle utilise des réactifs qui pourraient être problématiques dans le cadre d'une production industrielle.

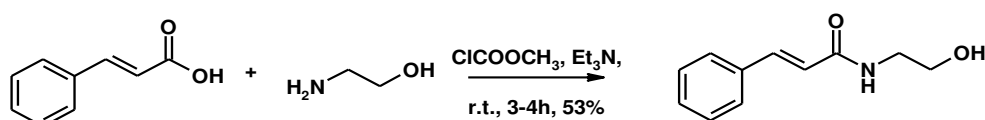


Schéma 57 : Synthèse de l'idrocilamide selon la méthode décrite par Deng et al. (2011)

D'autre part, il a été reporté que le cinnamate de méthyle est un composé retrouvé naturellement dans quelques variétés de basilic⁹⁹ ainsi que dans l'*Eucalyptus olida*. Cette plante possède une concentration de 98% en cinnamate de méthyle et est reconnue pour être la plante possédant la plus haute concentration de cet ingrédient.¹⁰⁰

6.1.3. Stratégies de synthèse pour les composés à activité anti-inflammatoire

6.1.3.1. Etude catalytique sur l'indométacine

L'étude initialement envisagée sur l'indométacine a consisté en la synthèse de ce composé en présence de différents catalyseurs. Etant donné que les catalyseurs supportés sont du chlorure de zinc (II) supporté sur de la montmorillonite K-10, ces derniers activés ou non, il était logique de tester la réaction en présence de chlorure de zinc (II) pur avant d'entamer la suite de l'étude (Schéma 58).

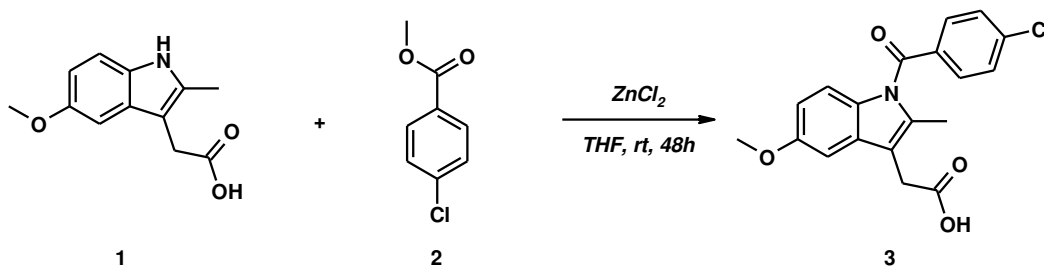


Schéma 58 : Synthèse de l'indométacine

⁹⁸ Garg, P., Milton, M. D., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 7074-7077.

⁹⁹ Viña, A., Murillo, E., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, 14, 744-749.

¹⁰⁰ Boland, D. J., Brophy, J. J., House, A. P. N., *Eucalyptus leaf oils, use, chemistry, distillation and marketing*, Eds., D. J., Brophy, J. J., House, A. P. N.; Inkata Press, Melbourne, 1991.

Malheureusement, aucun rendement n'a été observé au cours de la réaction. Les conditions ont donc été modifiées afin de définir lesquelles étaient plus favorables à l'augmentation des rendements de celle-ci et sont répertoriées dans le tableau 13.

| Entrée | Solvant | Température (°C) | Durée (h) | Rendement (%) |
|--------|---------|------------------|-----------|---------------|
| 1 | THF | T. A. | 48 | <5 |
| 2 | | 55 | 24 | <5 |
| 3 | Toluène | 110 | | <5 |

Tableau 13 : Conditions de réaction testées dans le cadre de la synthèse de l'indométacine

Cette réaction a donc été testée dans le THF ainsi que dans le toluène à différentes températures et à différentes durées de réaction. Pourtant, malgré les modifications apportées, les résultats en termes de rendements restent en deçà de ceux qui étaient attendus initialement. Au vu de ces résultats peu concluants en présence du chlorure de zinc(II) (ZnCl₂), cette réaction fut abandonnée pour le reste de l'étude.

6.1.3.2. Etude catalytique sur le piroxicam

Cette étude porte sur la synthèse du piroxicam, agent anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des oxicams, commercialisé sous le nom de Felden® entre autres, en présence des premiers catalyseurs supportés et écocatalyseurs (Schéma 59).

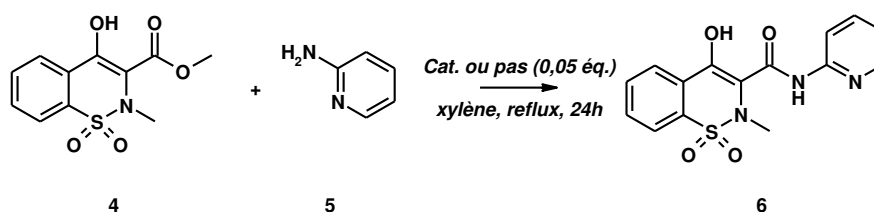


Schéma 59 : Synthèse du piroxicam.

La réaction a été réalisée tout d'abord sans catalyseur pour des fins de comparaisons. Elle a ensuite été réalisée à l'aide de chlorure de zinc (II) ZnCl₂ qui sera notre référence par rapport aux catalyseurs supportés et écocatalyseurs. Elle a enfin été effectuée à l'aide de deux catalyseurs supportés, Cat1 et Cat2, le deuxième ayant été activé thermiquement à 120°C, puis avec deux écocatalyseurs, obtenus à partir des plantes cultivées sur des sols contaminés. Les résultats de ces différents tests sont reportés sur l'histogramme présenté par la Figure 50.

Rendement pour la synthèse du piroxicam en fonction du catalyseur utilisé

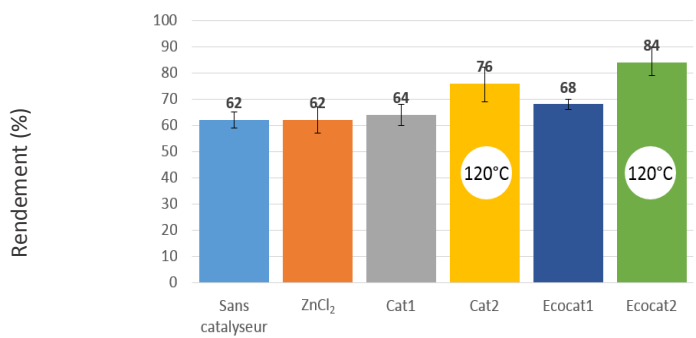


Figure 50 : Rendement de la réaction lors de la synthèse du piroxicam en fonction du catalyseur utilisé

Les résultats présentés ci-dessus montrent l'efficacité des catalyseurs supportés et des écocatalyseurs, en particulier l'Ecocat2. En effet, si le chlorure de zinc (II) $ZnCl_2$ n'engendre pas d'augmentation de rendement de la réaction par rapport au blanc (NC), l'écocatalyseur Ecocat2 engendre un rendement de la réaction de 84 %. On remarque aussi l'intérêt de l'activation thermique des catalyseurs supportés. En effet, alors que le catalyseur supporté n'ayant pas subi d'activation thermique Cat1 ne conduit la réaction qu'à un rendement de 64 %, le catalyseur supporté activé à 120°C engendre quant à lui un rendement de 76 %.

Le piroxicam a été utilisé engagé dans la synthèse d'une prodrug par couplage avec la méthoxy pyrrolidone **7** en présence de chlorure de zinc dans l'ortho-xylène à reflux (Schéma 60).

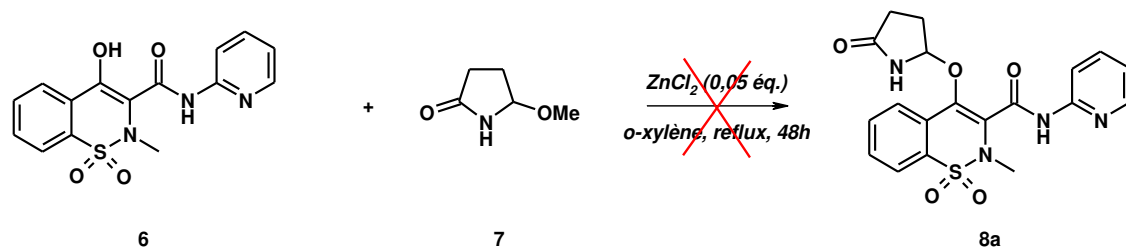


Schéma 60 : Réaction envisagée pour la synthèse du composé 8a

Cependant cette réaction n'a pas permis d'obtenir le produit de couplage attendu **8a**. Cette synthèse a donc été également abandonnée malgré les nombreux essais réalisés.

6.1.3.3. Etude catalytique sur le méloxicam

Cette étude porte sur la synthèse du méloxicam, un autre anti-inflammatoire non-stéroïdien de la famille des oxicams, commercialisé sous le nom de Mobic® (Schéma 61).

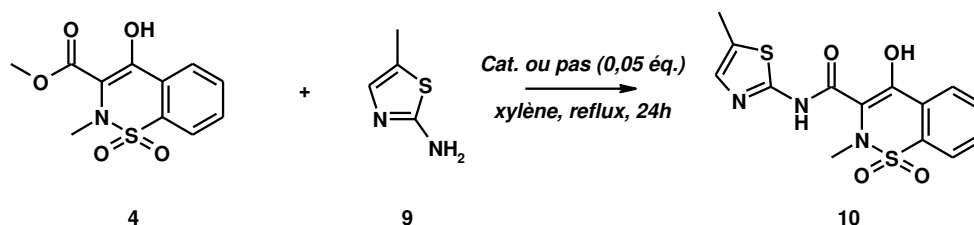


Schéma 61 : Synthèse du méloxicam

Dans cette étude, les catalyseurs utilisés sont les mêmes que ceux testés dans la synthèse précédente. Elle a donc été réalisée sans catalyseur, puis en présence de chlorure de zinc (II) $ZnCl_2$ commercial, des deux catalyseurs supportés et des deux écocatalyseurs utilisés précédemment. Les rendements de réaction sont illustrés sur l'histogramme en Figure 49.

Cette fois encore, les résultats de cette réaction (Figure 49) nous ont prouvé l'efficacité des catalyseurs supportés et des écocatalyseurs. En effet, alors que le rendement de la réaction en absence de catalyseur n'est que de 32 %, le catalyseur supporté activé thermiquement à 120 °C Cat2 engendre un rendement de la réaction de 90 % et l'écocatalyseur Ecocat2, un rendement de 83 %. Ces derniers sont donc au moins aussi efficaces que le chlorure de zinc (II) $ZnCl_2$, acide de Lewis classique pour des réactions d'aminolyse telles que la celle-ci.

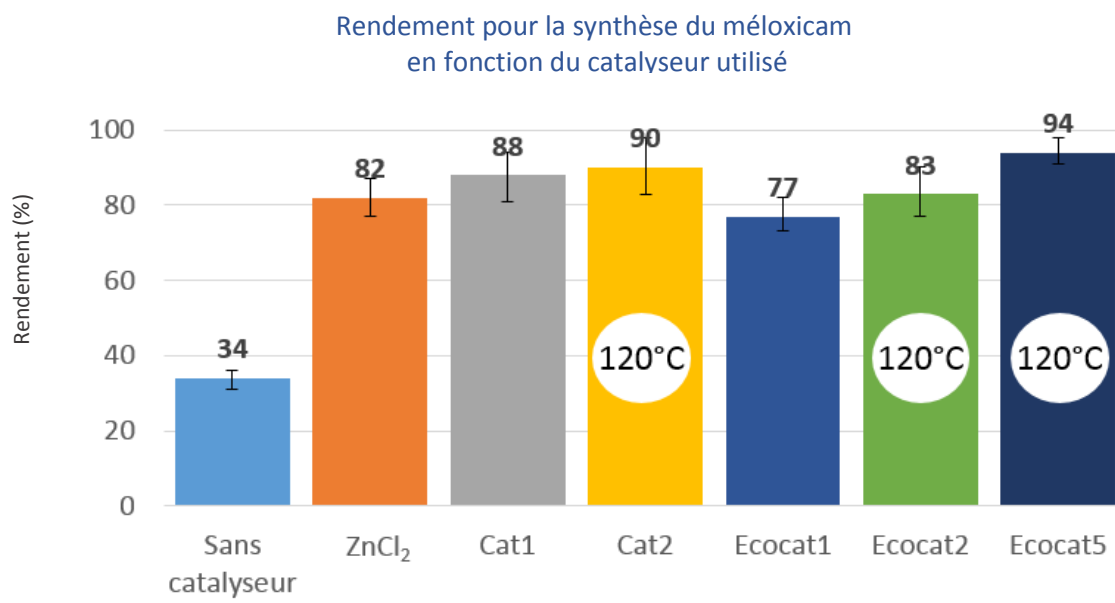


Figure 51 : Rendement de la réaction dans le cadre de la synthèse du méloxicam en fonction du catalyseur utilisé

Une étude de recyclabilité des catalyseurs supportés Cat1 et Cat2, respectivement non activé et activé à 120°C, et des écocatalyseurs Ecocat1 et Ecocat2 a été réalisée sur une série de 5 répétitions de la réaction d'aminolyse entre la benzothiazine **4** et l'aminothiazole **9** en présence de ces catalyseurs. Les résultats de cette étude de recyclabilité sont reportés sur l'histogramme de la figure 52.

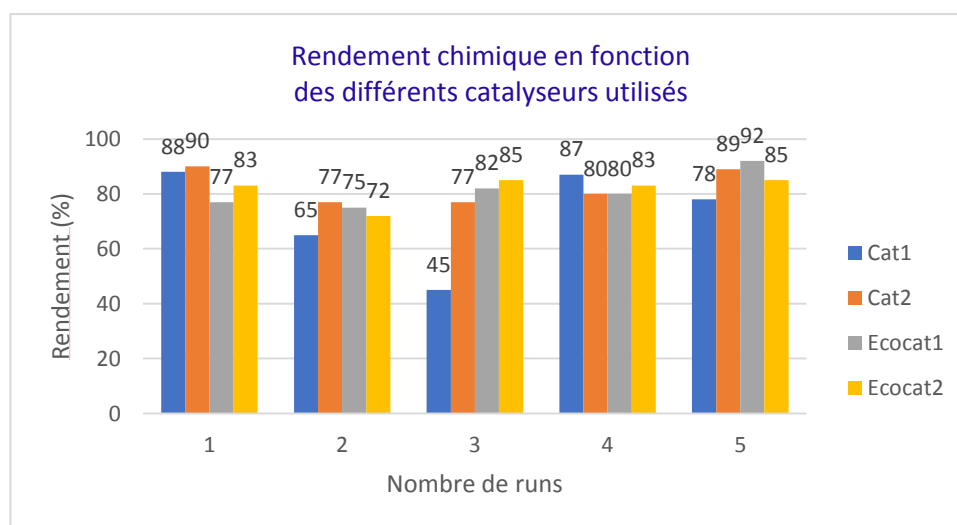


Figure 52 : Rendement de la réaction dans le cadre de la synthèse du méloxicam en fonction du catalyseur utilisé et au bout des 5 runs

Cette étude de recyclabilité nous montre ici que les catalyseurs supportés et écocatalyseurs sont réutilisables au fil du temps. En effet, bien que le rendement diminue pour la majorité de ces catalyseurs, celui-ci ne passe jamais en dessous de 70 %, excepté pour le catalyseur supporté n'ayant pas subi d'activation thermique. Dans ce cas, la baisse du rendement engendre une baisse de rendement allant jusqu'à 45 %. Cette diminution peut être expliquée par la fixation du composé souhaité, le méloxicam, à la surface de la montmorillonite K10, support des catalyseurs supportés et écocatalyseurs.

D'autre part, comme pour le piroxicam, le méloxicam a été engagé dans une réaction de couplage avec la méthoxypyrrolidone **7** dans les mêmes conditions réactionnelles afin de synthétiser ici encore une prodrug du méloxicam (Schéma 62).

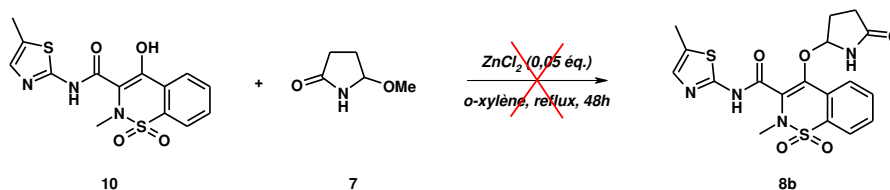


Schéma 62 : Réaction envisagée pour la synthèse du composé **8b**

Ici encore, cette réaction n'a pas permis d'isoler le produit de couplage **8b** et par conséquent elle a été abandonnée.

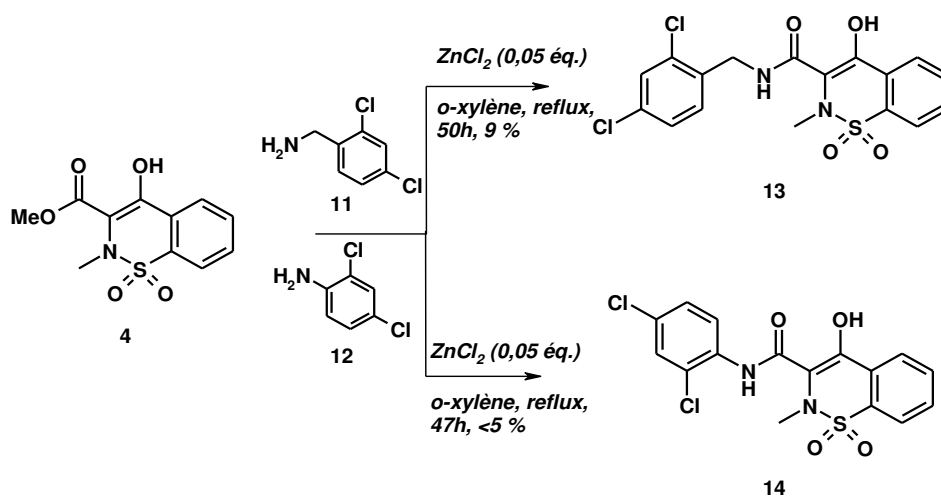


Schéma 63 : Synthèse des composés **13** et **14**

Le 1,1-dioxyde de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate d'éthyle **4** a été engagé dans une nouvelle réaction d'amidification en présence de deux substrats, la 2,4-dichlorobenzylamine **11** et la 2,4-dichloroaniline **12**. Deux nouveaux composés **13** et **14** ont résulté de ces réactions avec des rendements médiocres (Schéma 63). Ces composés ont été envisagés comme agents anti-inflammatoires avec une dualité potentielle d'action en inhibant la voie des COX et en bloquant les récepteurs P2RX7.

6.1.3.4. Etude catalytique sur le composé HEI 2313

Cette étude de catalyseur sur des composés à activité anti-inflammatoire prend fin avec la synthèse d'un dernier composé connu au laboratoire, le composé HEI 2313. Celui-ci est précurseur de composés antagonistes du récepteur purinergique P2X7. Ce composé est synthétisé à partir du pyroglutamate de méthyle **15** et de la 2,4-dichlorobenzylamine **11** comme représenté sur le schéma 64.

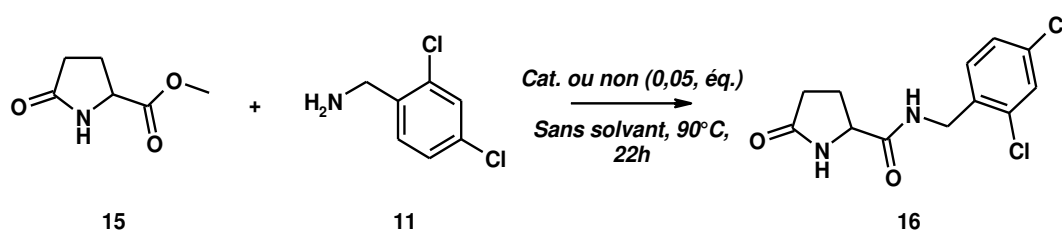


Schéma 64 : Synthèse du composé HEI 2313

Cette synthèse a été réalisée comme précédemment tout d'abord sans catalyseur puis en présence du chlorure de zinc (II) ZnCl_2 , puis à l'aide des catalyseurs supportés Cat1 et Cat2, respectivement non activé et activé à 120°C , et enfin en présence des écocatalyseurs Ecocat1 et Ecocat2. Les résultats de cette étude sont reportés sur l'histogramme de la Figure 53.

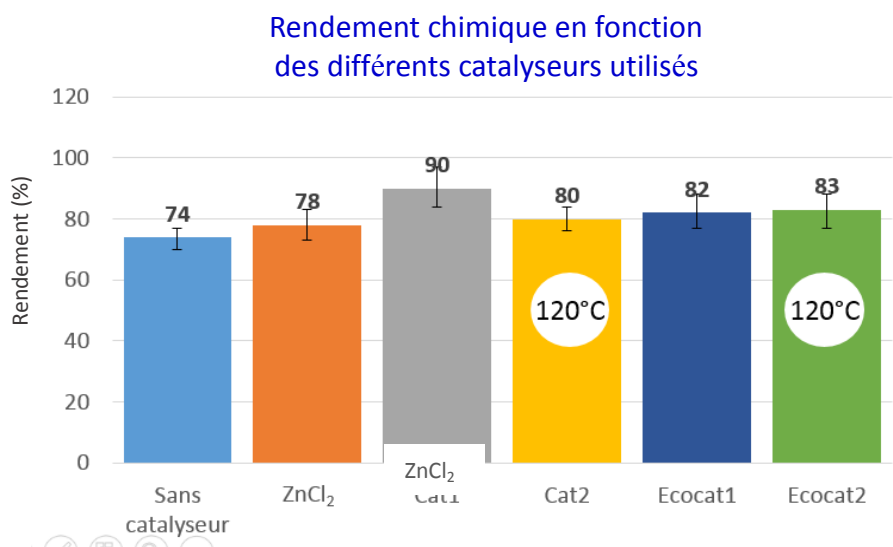


Figure 53 : Rendement de la réaction dans le cadre de la synthèse du composé HEI 2313 en fonction du catalyseur utilisé

Ces résultats nous montrent cette fois encore l'efficacité des catalyseurs supportés Cat1 et Cat2, ainsi que l'efficacité des écocatalyseurs Ecocat1 et Ecocat2. En effet, si le chlorure de zinc (II) ZnCl_2 engendre un rendement de la réaction de 78 %, les catalyseurs supportés Cat1 et Cat2 engendrent des rendements, respectifs, de 90 et 80 %. D'autre part, les écocatalyseurs Ecocat1 et Ecocat2 engendrent des rendements similaires entre eux, respectivement de 82 et 83 %.

La recyclabilité des catalyseurs supportés Cat1 et Cat2 ainsi que la recyclabilité des écocatalyseurs Ecocat1 et Ecocat2 a été également étudiée pour cette réaction afin de déterminer si les catalyseurs sont réutilisables au fil des réactions d'aminolyse pour la synthèse du composé HEI 2313. Sur une série de 5 runs à l'aide de chaque catalyseur étudié, les résultats sont indiqués sur l'histogramme de la Figure 54.

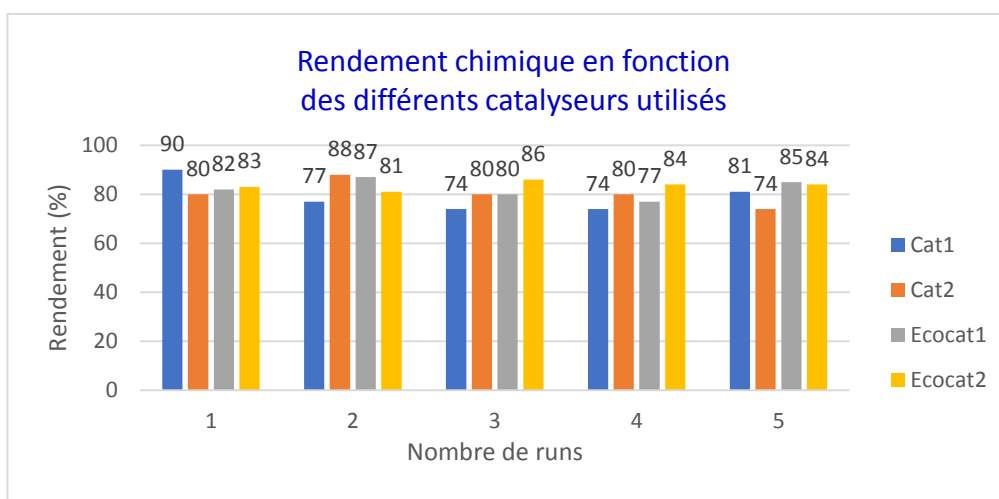


Figure 54 : Rendement de la réaction dans le cadre de la synthèse du composé HEI 2313 en fonction du catalyseur utilisé et au bout des 5 runs

Cette dernière étude de recyclabilité des catalyseurs supportés Cat1 et Cat2 ainsi que des écocatalyseurs nous montrent des résultats prouvant la possibilité de les réutiliser au fur et à mesure des réactions. En effet, le rendement de réaction pour chacun des catalyseurs supportés et écocatalyseurs ne diminue pas en dessous de 74 % de rendement et monte jusque 90 % de rendement.

6.1.3.5. Etude catalytique sur l'hydrocilamide

Dans cette étude, différents catalyseurs ont été utilisés pour la synthèse de l'hydrocilamide, un agent myorelaxant et principe actif du Srilane[®]. Sa synthèse a été réalisée par aminolyse entre le cinnamate de méthyle **17** et l'éthanolamine **18** en présence des différents catalyseurs (Schéma 65). En effet, nous retrouvons parmi ces catalyseurs celui décrit dans la littérature pour la synthèse de l'hydrocilamide, le carbonate de sodium Na₂CO₃⁹⁸ (Tableau 14, Entrée 1) ainsi qu'un acide de Lewis classique, le chlorure de zinc (II) (ZnCl₂) (Tableau 14, Entrée 2). Nous avons ensuite testé deux catalyseurs supportés sur de la montmorillonite K10, Cat1 non activé thermiquement et Cat2 activé thermiquement à 120 °C afin d'évaluer l'influence de la température d'activation sur l'efficacité du catalyseur (Tableau 14, Entrées 3 et 4).

| Entrée | Catalyseur | Nature du catalyseur | Source |
|--------|---------------------------------|---|------------------------|
| 1 | Na ₂ CO ₃ | Catalyseur décrit dans la littérature ⁹⁸ | Commercial |
| 2 | ZnCl ₂ | Acide de Lewis classique | Commercial |
| 3 | Cat1 | ZnCl ₂ supporté sur la Montmorillonite K10 sans activation thermique | Préparé au laboratoire |
| 4 | Cat2 | ZnCl ₂ supporté sur Montmorillonite K10 avec activation thermique (120°C) | Préparé au laboratoire |
| 5 | Ecocat1 | Métaux lourds contenus dans la partie aérienne des plantes cultivées sur des sols contaminés et supporté sur la montmorillonite K10 | Préparé au laboratoire |
| 6 | Ecocat2 | Métaux lourds contenus dans la partie aérienne des plantes cultivées sur des sols contaminés et supporté sur la montmorillonite K10 | Préparé au laboratoire |

Tableau 14 : Description des catalyseurs utilisés dans le cadre de la synthèse de l'hydrocilamide

Les deux derniers catalyseurs utilisés sont des écocatalyseurs composés de métaux lourds issus des parties aériennes des plantes cultivées sur des sols contaminés et avec de la montmorillonite K10 (Tableau 14 – Entrées 5 et 6). Les résultats de cette réaction réalisée en présence de différents catalyseurs sont représentés sur l’histogramme de la Figure 55.

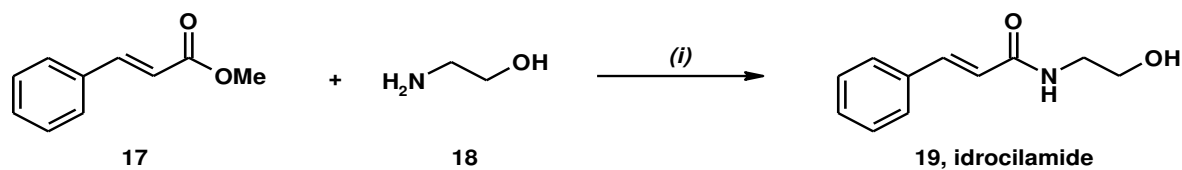


Schéma 65 : Conditions de réaction : (i) Catalyseur (0,05 éq.), sans solvant, 70 °C, 24 h

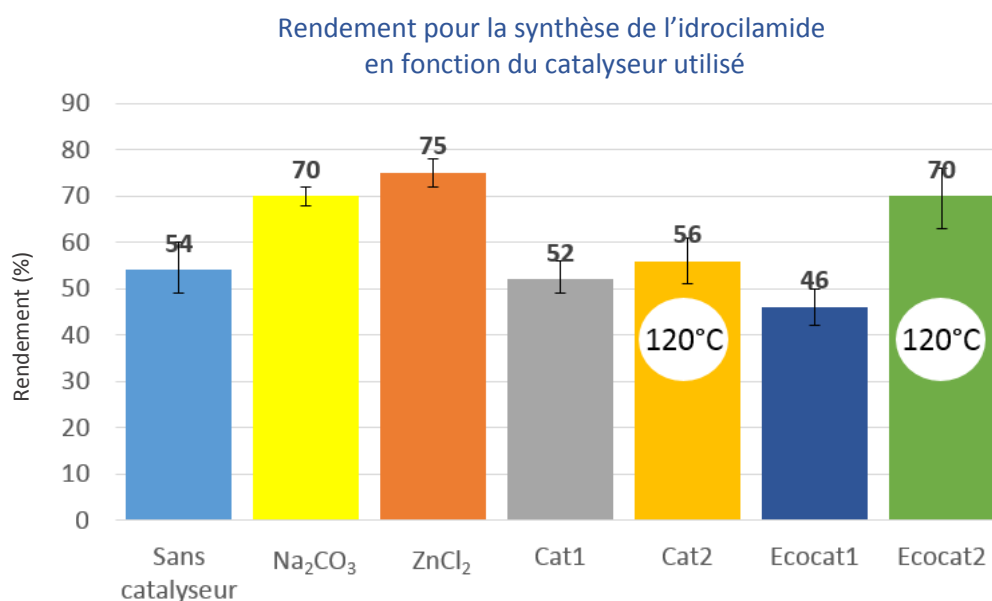


Figure 55 : Rendement de la réaction dans le cadre de la synthèse de l'idrocilamide en fonction du catalyseur utilisé

Ces résultats nous montrent, d’une part, que le chlorure de zinc (II) est légèrement plus efficace que le carbonate de sodium Na₂CO₃ décrit dans la littérature (75 % versus 70 %). D’autre part, les deux catalyseurs supportés ont une efficacité moindre sur cette réaction d’aminolyse, engendrant des rendements respectifs pour Cat1 et Cat2 de 52 et 56 %; le Cat2 activé thermiquement engendre un rendement légèrement plus important que le Cat1 n’ayant pas subi d’activation. De plus, l’écocatalyseur Ecocat1 engendre un rendement de la réaction moindre, même inférieur à la réaction sans catalyseur. Enfin, on remarque ici l’efficacité de l’écocatalyseur Ecocat2, ayant subi un traitement supplémentaire par rapport à l’Ecocat1, engendrant un rendement de la réaction égal au rendement engendré à l’aide du catalyseur décrit dans la littérature pour cette réaction d’aminolyse (70 %).

La recyclabilité des catalyseurs supportés et des écocatalyseurs a été étudiée sur cette synthèse de l’idrocilamide. Elle a été réalisée en récupérant les catalyseurs après réaction et en les réutilisant tels quels dans la synthèse. Ce processus a été répété 5 fois afin d’évaluer la recyclabilité réelle des catalyseurs et les résultats de cette étude sont reportés sur l’histogramme de la Figure 56.

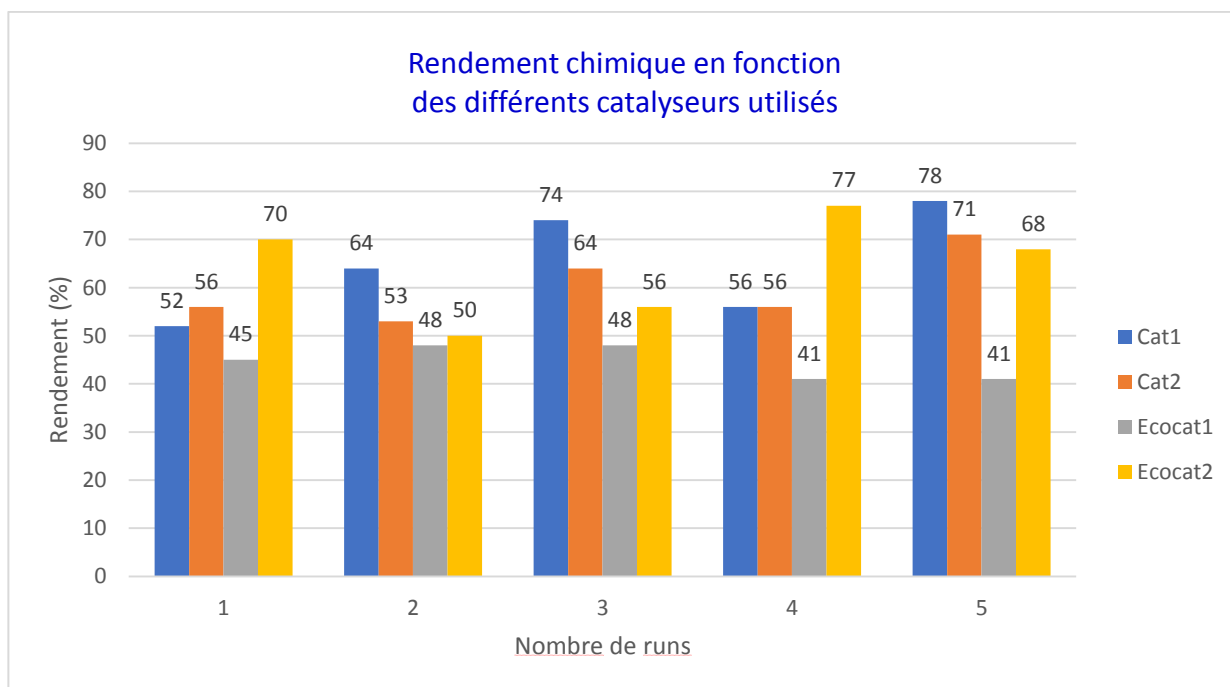
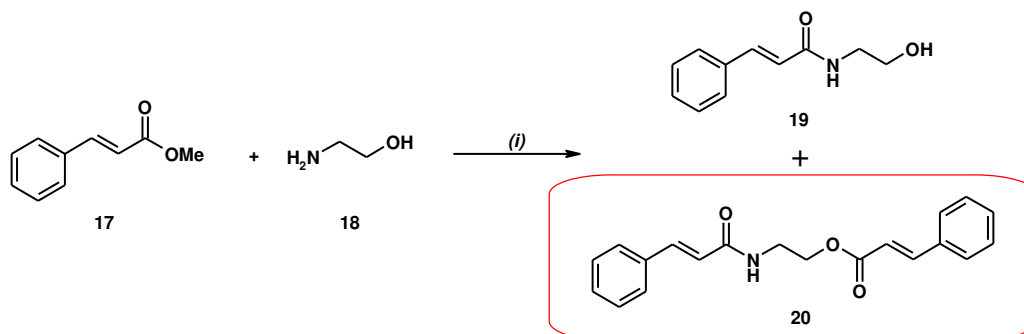


Figure 56 : Rendement de la réaction dans le cadre de la synthèse de l'idroclamide en fonction du catalyseur utilisé et au bout des 5 runs

Ces résultats montrent ainsi la recyclabilité de l'écocatalyseur Ecocat2. Le rendement qu'il engendre sur cette réaction reste stable au fil des runs, excepté pour les runs 2 et 3. Cette baisse de rendement peut être expliquée par l'éventuelle adsorption du composé voulu, l'idroclamide, à la surface du catalyseur, bien que les rendements qu'il engendre restent corrects, allant de 56 à 77 %. Le manque de traitement de l'écocatalyseur Ecocat1 peut expliquer une nouvelle fois son efficacité moindre sur les 5 runs, bien que le rendement engendré reste stable au fil des runs, allant de 41 à 48 %. En comparaison avec ces résultats, on remarque que les catalyseurs supportés Cat1 et Cat2 ont un comportement similaire à l'écocatalyseur Ecocat2, conduisant à des rendements respectivement de 52 à 78 % pour le Cat1 et de 53 à 71 % pour le Cat2.

A noter que durant la synthèse de l'idroclamide, un sous-produit s'est formé. Il résulte de l'aminolyse dans un premier temps, suivie d'une transestérification entre l'idroclamide et le cinnamate de méthyle. Le sous-produit ainsi formé **20** est représenté sur le schéma 66.



*Schéma 66 : Obtention du produit secondaire **20** durant la synthèse de l'idroclamide.
Conditions de réaction : (i) Catalyseur (0,05 éq.), sans solvant, 70 °C, 24 h*

Le sous-produit **20** a été ensuite mis en réaction avec le ptérolactame **7** (5-méthoxy pyrrolidin-2-one) en présence, d'une part, du chlorure de zinc (II) pur, et d'autre part, en présence de l'écocatylseur Ecocat2 afin d'observer une éventuelle différence de réactivité des deux catalyseurs (Schéma 67). Le produit **21** est isolé uniquement dans le second cas (53 %) alors qu'avec $ZnCl_2$ aucune réaction n'est observée montrant ainsi l'intérêt de l'Ecocat2.

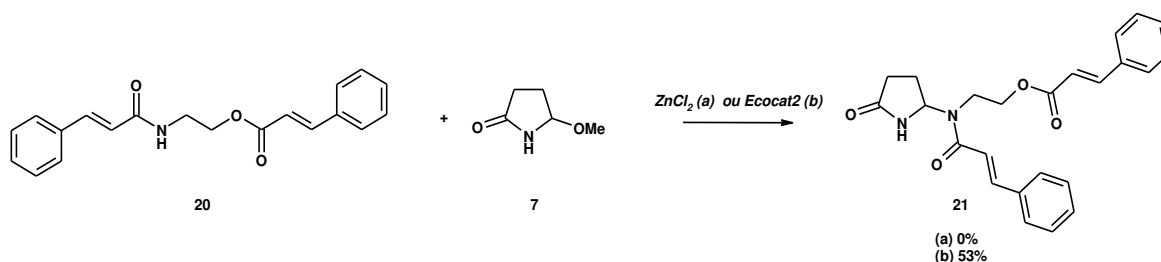


Schéma 67 : Comparaison de l'activité catalytique du $ZnCl_2$ et de l'écocatylseur 2 dans le cadre de la synthèse du composé **21**.

En effet, on n'observe aucun rendement pour la réaction en présence du chlorure de zinc (II) pur, la réaction en présence de l'écocatylseur Ecocat2 présente un rendement de 53 %. Cette observation laisse suggérer que les différents métaux présents dans l'écocatylseur fonctionnent de façon synergique et permettent le rendement de la réaction.

6.1.3.6. Synthèse de composés dérivés de l'idrocilamide

Dans le but de concevoir de nouvelles molécules à haute valeur ajoutée, des dérivés de l'idrocilamide ont été synthétisés par modification de l'amine utilisée dans la réaction d'aminolyse avec le cinnamate de méthyle (Schéma 68 ; Tableau 15).

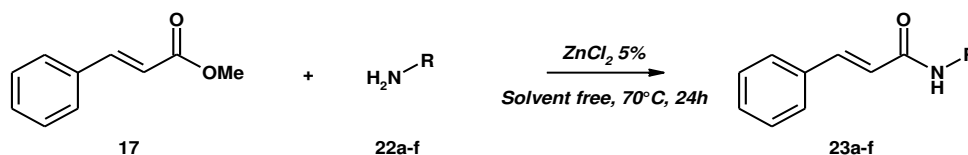


Schéma 68 : Synthèse des composés de la série des dérivés de l'idrocilamide **23a** à **23f**

| Produit | Amine | Rendement (%) |
|------------|-------|---------------|
| 23a | | 22 |
| 23b | | - |
| 23c | | - |
| 23d | | 32 |
| 23e | | 18 |
| 23f | | 11 |

Tableau 15 : Structures et rendements des composés dérivés de l'idrocilamide

Ces résultats nous montrent une efficacité du chlorure de zinc (II) moindre sur les composés de ce type. En effet, alors que le rendement de la réaction était de 70 % dans le cadre de la synthèse de l'hydrocilamide, le rendement de la réaction pour la synthèse de ses dérivés avec des amines de réactivité différentes ne dépasse pas 32 % dans tous les autres cas.

6.1.4. Etude de complexation du piroxicam sur le Fe³⁺

En parallèle de l'étude de catalyseurs sur le piroxicam, une étude de complexation a été réalisée en partenariat avec le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille. En effet, une publication de Lutfullah et al. (2010) fait état de la complexation spécifique du Fe³⁺ par le piroxicam. Devant ce constat, le but de cette étude était de déterminer d'une part la sélectivité du piroxicam synthétisé précédemment par rapport au Fe³⁺ et au Fe²⁺, et d'autre part de confirmer la présence de Fe³⁺ dans l'hémine et la protoporphyrine IX fournies par le CHRU. Pour ce faire, une solution de sulfate de fer (III) Fe₂(SO₄)₃ a été réalisée à une concentration de 5.10⁻³ M dans l'eau (solution a) ainsi qu'une solution de piroxicam à 0,016% dans le MeOH (solution b). Ces solutions ont été analysées par spectrométrie UV-Visible et nous ont fourni les spectres respectifs de ces deux composés (Figures 57 et 58).

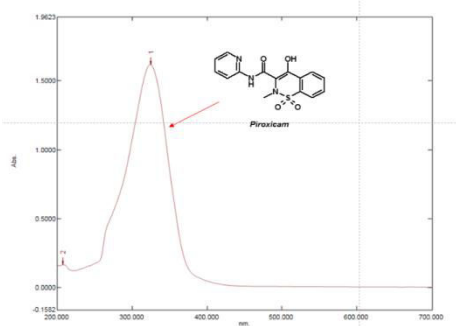


Figure 57 : Spectre UV-Vis du piroxicam (gauche)

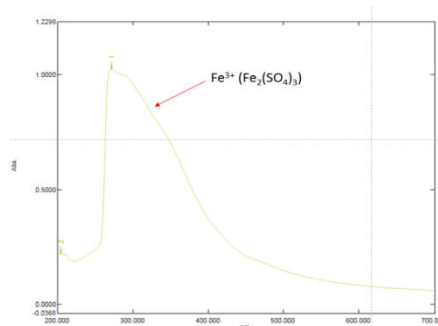


Figure 58 : Spectre UV-Vis du Fe₂(SO₄)₃ (droite)

Une solution supplémentaire de piroxicam à 0,16 % a été réalisée et a été mélangée à la solution de Fe₂(SO₄)₃ (solution c) afin de déterminer le spectre UV-Visible du complexe formé par le mélange du piroxicam et du Fe³⁺ (Figure 59). La superposition des trois spectres met en évidence clairement la formation d'un complexe entre le piroxicam et le Fe³⁺ (Figure 60).

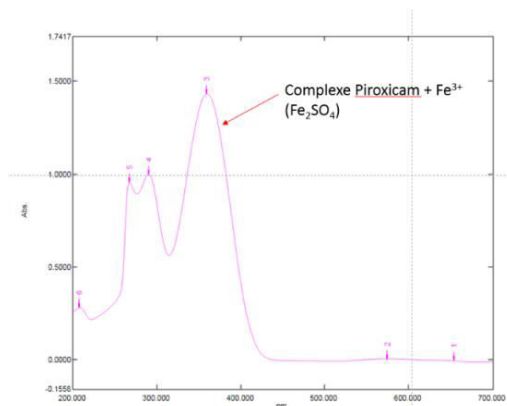


Figure 59 : Spectre UV-Visible du complexe piroxicam + Fe³⁺

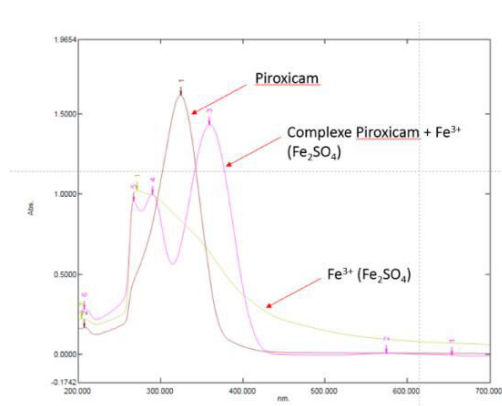


Figure 60 : Superposition des spectres du piroxicam, du Fe₂(SO₄)₃ et complexe

En effet, on remarque la disparition du pic du piroxicam et la formation de trois nouveaux pics correspondant au complexe formé par les deux espèces. On peut donc conclure que le piroxicam complexe bien le Fe^{3+} contenu dans le sulfate ferrique $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$.

Afin de déterminer la sélectivité du piroxicam pour le Fe^{3+} et non pour le Fe^{2+} , la même expérience a été menée en utilisant du sulfate de fer (II) FeSO_4 . Le spectre obtenu après passage de la solution de FeSO_4 dans le spectromètre UV-Visible est représenté par la Figure 61. De la même façon que précédemment, cette solution de FeSO_4 a été mélangée avec la solution de piroxicam afin de déterminer s'il y a formation d'un complexe entre le piroxicam et le Fe^{2+} comme pour celui formé entre le piroxicam et le Fe^{3+} . Ce spectre ainsi que la superposition des trois spectres (piroxicam, FeSO_4 et mélange des deux solutions) sont représentés par les Figures 62 et 63.

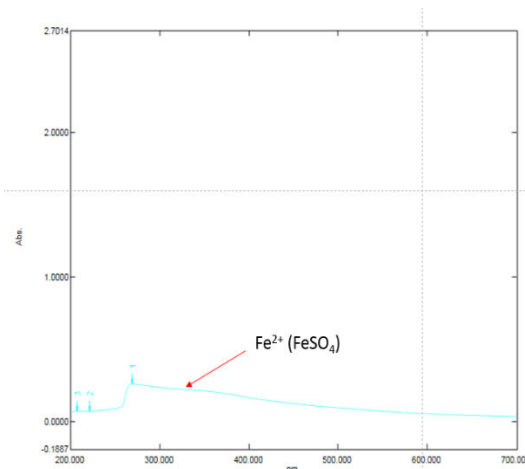


Figure 61 : Spectre UV-Vis. du FeSO_4

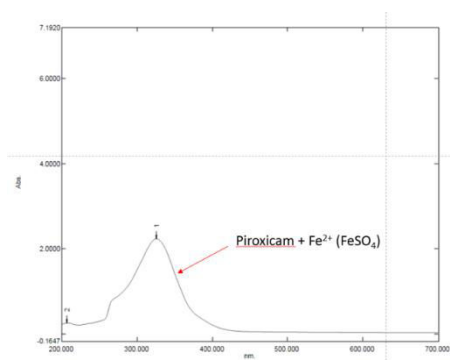


Figure 62 : Spectre UV-Vis du piroxicam+ FeSO_4 (gauche)

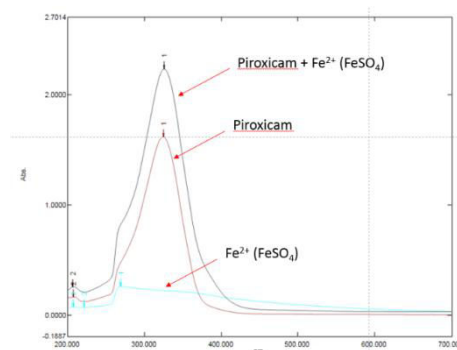


Figure 63 : Superposition des spectres UV-Visible du piroxicam, FeSO_4 et mélange (droite)

Ce que l'on peut remarquer ici quand on observe les trois spectres, ils se superposent à la perfection. Cette observation amène à la conclusion que le piroxicam ne complexe pas le Fe^{2+} contenu dans le sulfate de fer (II), donc qu'il est sélectif du Fe^{3+} .

Après cette confirmation de complexation du piroxicam sur le Fe^{3+} et de sa sélectivité par rapport au Fe^{2+} , ce même test a été réalisé en présence de l'hémine à la place du sulfate de fer (III) $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$. Le spectre UV-visible de l'hémine est ici représenté par la Figure 64. De la même façon que précédemment, la solution d'hémine a été mélangée à la solution de piroxicam afin de déterminer la formation d'un complexe ou non entre ces deux espèces. Les spectres du mélange ainsi que la superposition des trois spectres sont représentés par les Figures 65 et 66.

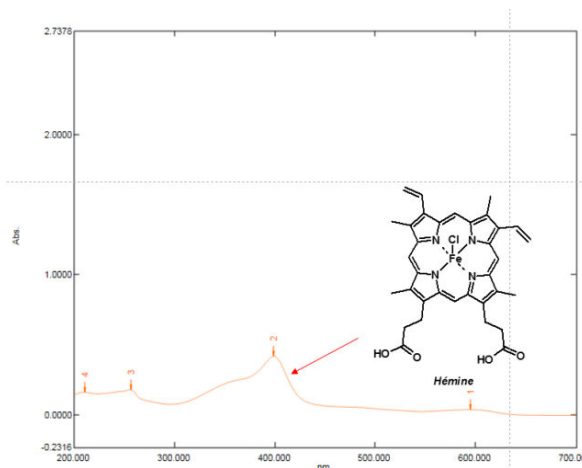
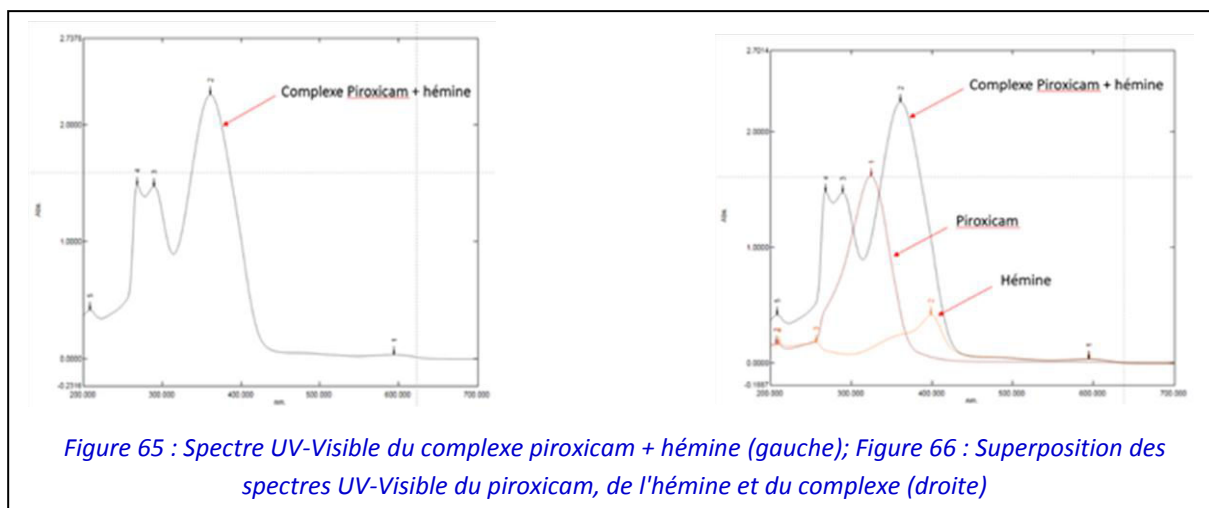
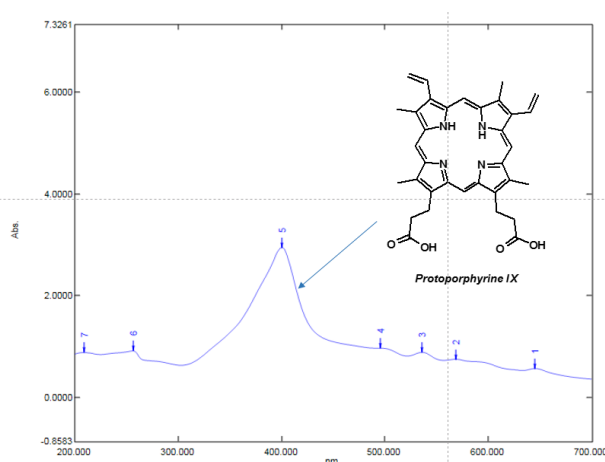


Figure 64 : Spectre UV-Visible de l'hémine



L'observation capitale que l'on peut faire à propos de ce spectre, c'est qu'il est similaire au spectre de la complexation du piroxicam avec le Fe^{3+} du sulfate de fer (III). En superposant les trois spectres, on peut en déduire qu'il y a bien formation d'un complexe entre le piroxicam et le fer contenu dans l'hémine, confirmant ainsi la présence du Fe^{3+} .

Enfin, cette manipulation a été réalisée cette fois avec la protoporphyrine IX, un intermédiaire dans le métabolisme des porphyrines. Une solution de protoporphyrine IX a donc été réalisée de la même façon que précédemment avec l'hémine. Le spectre UV-Visible obtenu une fois la solution de protoporphyrine IX passée dans le spectromètre est représenté par la Figure 67.



Comme pour la solution d'hémine et les solutions de sulfate de fer (II) et de fer (III), la solution de protoporphyrine IX a été mélangée avec la solution de piroxicam afin de déterminer la présence ou non du Fe^{3+} dans la protoporphyrine IX obtenue de façon commerciale ou d'une éventuelle complexation de celle-ci avec le piroxicam. Le spectre du mélange des deux solutions ainsi que la superposition du spectre du piroxicam, de la protoporphyrine IX et du mélange sont représentés par les Figures 68 et 69.



En superposant les spectres des complexes (Hémine/piroxicam) et du complexe (protoporphyrine IX/piroxicam), on remarque que les spectres sont identiques, avec simplement une différence d'intensité (Figure 70).

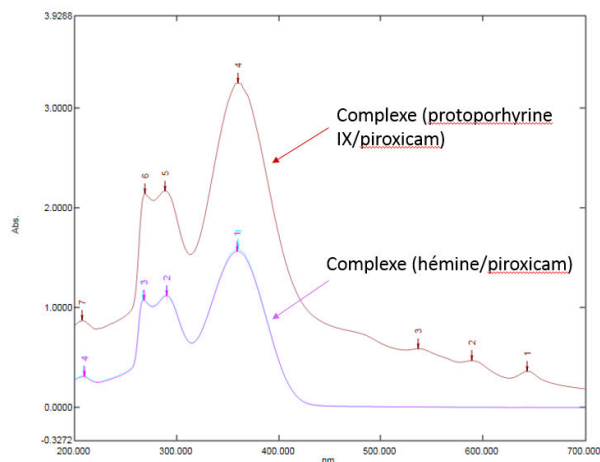


Figure 70 : Superposition des spectres UV-Visible du complexe piroxicam + hémine et du complexe piroxicam + protoporphyrine IX

D'autre part, cette même étude a été réalisée à l'aide du méloxicam à la place du piroxicam afin d'évaluer le potentiel complexant du méloxicam. Une solution de méloxicam à 0,20 % dans le MeOH est donc réalisée et est analysée par UV-visible, nous permettant d'obtenir le spectre du méloxicam représenté par la Figure 71.

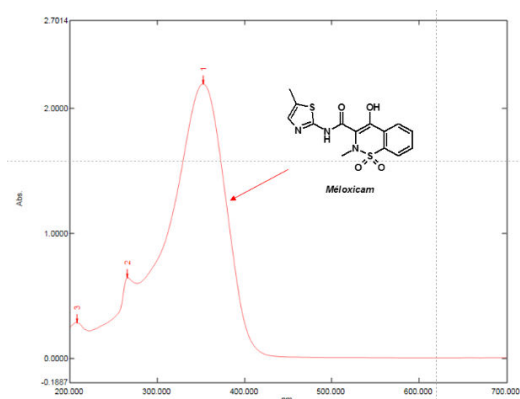


Figure 71 : Spectre UV-Visible du méloxicam

De la même manière qu'avec la solution de piroxicam, cette solution de méloxicam est mélangée à la solution d'hémine afin d'évaluer le potentiel complexant du méloxicam par rapport à celui du piroxicam.

Le spectre obtenu du mélange du méloxicam et de l'hémine au terme de cette étude ainsi que la superposition des spectres du méloxicam, de l'hémine et du mélange de ces deux espèces sont représentés par les Figures 72 et 73.

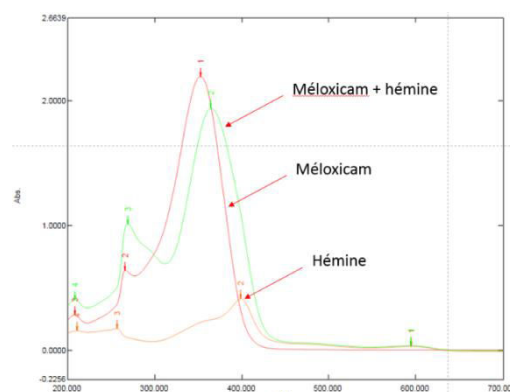
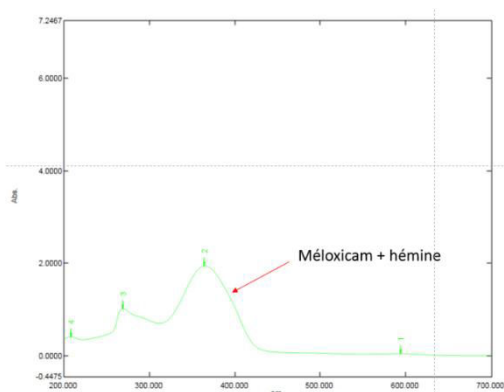


Figure 72 : Spectre UV-Visible du mélange méloxicam + hémine (gauche) ; Figure 73 : Superposition des spectres UV-Visible du méloxicam, de l'hémine et du mélange (droite°)

Ces spectres nous montrent ainsi une superposition des trois spectres indiquant qu'il n'y a pas de formation de complexe entre le méloxizam et l'hémine fournie par le CHRU. Nous pouvons donc en conclure que le méloxizam ne possède pas le pouvoir complexant du piroxicam.

D'autre part, une étude réalisée précédemment par l'équipe de notre laboratoire a permis de mettre en évidence une série de composés inhibiteurs de la farnésyltransférase (FTase) humaine, *via* un screening de la chimiothèque du laboratoire de chimie durable et santé de HEI. Une partie de notre étude a donc porté sur la valorisation de nos catalyseurs supportés dans la synthèse de cette série de nouveaux composés.

6.1.5. Inhibiteurs de la farnésyltransférase

6.1.5.1. Introduction sur farnésyltransférase

La farnésyltransférase (FTase ; Figure 74) est une métalloenzyme hétérodimérique composée de deux sous-unités :

- La sous-unité α , composée de 15 hélices α organisées dans une superhélice de 7 épingles à cheveux. Celles-ci enveloppent la sous-unité β .
- La sous-unité β , composée de 12 hélices α formant une cavité avec une poche hydrophobe α où est fixé le zinc de cette métalloenzyme.

La FTase fait partie de la famille des prénylases de l'unité CaaX présente dans les protéines Ras avec la géranylgeranyl (GGTase I), entraînant une compétition entre ces deux enzymes. En effet, CaaX signifiant respectivement une cystéine, deux aminoacides aliphatiques et enfin un aminoacide spécifique de la FTase comme l'alanine, la méthionine, la glutamine ou la sérine, ou de la GGTase I comme la leucine ou l'isoleucine.

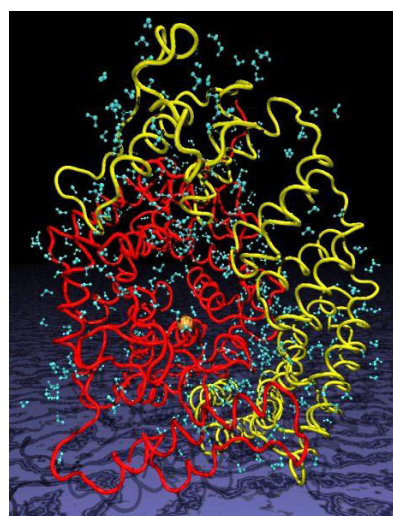


Figure 74 : Structure cristalline de la farnésyltransférase.

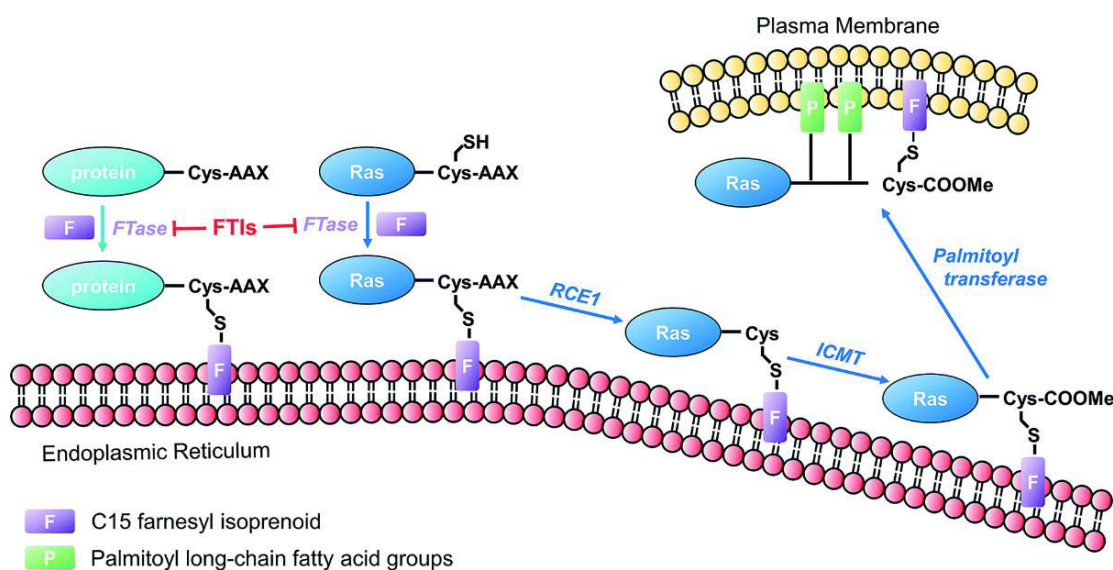


Figure 75 : Mode d'action de la farnésyltransférase (FTase) sur les protéines Ras

La FTase catalyse l'addition d'un groupement C15-farnésyle lipidique sur un résidu cystéine localisé sur la chaîne CO₂H-terminale de toute une variété de protéines, dont les protéines Ras, amenant ces protéines modifiées à se fixer à la surface du réticulum endoplasmique (Figure 75). Cette farnésylation est suivie par la suppression des trois acides aminés précédés par la cystéine farnésylée catalysée par l'enzyme de rendement Ras (Rce1). Cette nouvelle espèce formée est ensuite méthylée sur l'acide porté par la cystéine par une isoprenyl cystéine méthyl transférase (ICMT) pour ensuite être modifiée par la palmitoyl transférase, engendrant le transfert de la protéine fixée à la surface du réticulum endoplasmique vers la surface de la membrane cellulaire. La farnésylation des protéines Ras est donc essentielle pour leur permettre d'assurer leur fonction biologique et pour conférer aux protéines mutantes un pouvoir oncogène. L'inhibition de cette farnésylation pourrait donc constituer une approche thérapeutique intéressante.

6.1.5.2. Les substrats de la FTase

6.1.5.2.1. Les petites GTPases substrats de la FTase

En effet, en plus des protéines oncogéniques Ras, d'autres substrats ont été décrits, tels que les petites GTPases (incluant les protéines RhoD, Rnd1, Rnd2, Rnd3 ainsi que TC10),¹⁰¹ les phosphatases cellulaires ou encore les substrats nucléaires.

A. Les protéines Rho

Les protéines Rho sont des protéines faisant partie de la superfamille des Ras des petites GTPases. Comme les Ras, les Rho suivent un mécanisme commençant par la reconnaissance du motif CaaX du C-terminal par la FTase ou la GGTase de type I (GGTase-I), dont résulte la liaison covalente de la cystéine du motif CaaX avec un isoprène. Le motif aaX est ensuite clivé au niveau du carboxyl terminal par l'endoprotéase Rce1, puis enfin la ICMT (isoprenyl cysteine methyl transferase) catalyse l'addition d'un groupement méthyle sur le résidu cystéine prénylé. Ces différentes modifications entraînent une hausse de l'hydrophobicité de la protéine et facilite son association avec la membrane. D'autre part, la localisation de ces protéines est variée. En effet, alors que beaucoup de celles-ci sont trouvées au niveau de la membrane plasmique, d'autres sont, elles, retrouvées dans les endosomes, telles que RhoD ou encore RhoB, ainsi que dans le cytosol (RhoA, RhoC).

B. Les protéines Rheb

Les protéines Rheb1 et 2 font partie elles aussi de la superfamille des Ras des petites GTPases. Ces protéines, bien qu'étant de la même superfamille que les Ras, inhibent le pouvoir oncogénique et la transformation de ces dernières.¹⁰² Cependant, il a aussi été montré qu'elles sont elles aussi modifiées par la prénylation de la FTase. Ces protéines sont réparties de façon ubiquitaire dans l'organisme humain, mais sont trouvées en majeure partie dans les fibroblastes ainsi que dans les cellules neuronales.¹⁰³

¹⁰¹ Roberts, P. J., Mitin, N., Keller, P. J., Chenette, E. J., Madigan, J. P., Currin, R. O., Cox, A. D., Wilson, O., Kirschmeier, P., Der, C. J., *J. Biol. Chem.*, **2008**, *37*, 25150-25163.

¹⁰² Clark, G. J., Kinch, M. S., Rogers-Graham, K., Sebti, S. M., Hamilton, A. D., Der, C. J., *J. Biol. Chem.*, **1997**, *272*, 10608-10615.

¹⁰³ Gromov, P. S., Madsen, P., Tomerup, N., Celis, J. E., *FEBS Lett.*, **1995**, *377*, 221-226.

6.1.5.2.2. Les phosphatases cellulaires

Les *proteins tyrosine phosphatases* (PTPs) sont une superfamille de phosphatases impliquées dans le processus de genèse ainsi que dans la progression des cellules cancéreuses humaines. Il a été décrit que la dérégulation de l'expression de membres de '*phosphatase of regenerating liver*' (PRL), sous-groupe des PTPs, est liée à ces processus. Le premier membre de cette famille, PLR-1, décrit pour la première fois en 1991 par l'équipe de Mohn, a montré une hausse de son expression dans le cas de la régénération du foie, action d'où il tire son nom.¹⁰⁴ D'autre part, une étude menée en 2002 par l'équipe de Wang montre la surexpression de l'ARNm de cette phosphatase dans plusieurs lignées de cellules tumorales humaines, incluant les cellules HeLa.¹⁰⁵ Cette surexpression est d'autant plus vraie qu'elle a été observée de façon préminente dans des cellules de mélanome. De plus, l'équipe de Cates a montré en 1996 que la surexpression de PRL-1 et de PRL-2 dans les cellules épithéliales résulte en un phénotype modifié sur des cellules en culture ainsi que sur la souris.¹⁰⁶

6.1.5.2.3. Substrats nucléaires

Plusieurs protéines nucléaires ont été décrites comme étant des substrats pour la FTase, substrats tels que les kinésines protéines motrices CENP-E et CENP-F ainsi que les lamines nucléaires A et B.

A. CENP-E et CENP-F

CENP-E est une kinésine essentielle pour assurer l'extension des microtubules et le bon alignement des chromosomes. Les mouvements de ces derniers durant le processus de mitose sont orchestrés par l'interaction des microtubules avec un domaine localisé au sein du centromère appelé kinétochore.¹⁰⁷ CENP-F est une protéine de la matrice nucléaire jouant un rôle durant la mitose qui s'accumule durant le cycle cellulaire jusqu'à atteindre un pic d'accumulation au niveau de la G2 et de la phase M du cycle cellulaire. La protéine est ensuite rapidement dégradée au terme de la mitose.¹⁰⁸ Ces deux protéines sont farnésylées et ne sont pas sujettes à une prénylation alternative.¹⁰⁹

B. Les lamines nucléaires

Ces protéines sont des éléments essentiels entrant en jeu lors de l'assemblage de l'enveloppe nucléaire. Après les modifications engendrées par la FTase, la Rce et la Icmt, la prélamine A subit un clivage protéolytique dépendant de la farnésylation de la protéine. Ce clivage, ainsi catalysé par la métalloprotéase à zinc ZMPSTE24, entraîne une suppression des 15 aminoacides portés par le C-terminal, incluant le résidu cystéine farnésylé.^{110,111} Cependant, il a été reporté récemment que l'utilisation des inhibiteurs de la FTase entraîne la formation d'un noyau difforme. En effet, une étude menée par l'équipe de Verstraeten en 2011 montre que l'utilisation de ces inhibiteurs altère la

¹⁰⁴ Mohn, K. L., Laz, T. M., Hsu, J. C., Melby, A. E., Bravo, R., Taub, R., *Mol. Cell. Biol.*, **1991**, *11*, 381-390.

¹⁰⁵ Wang, J., Kirby, C. E., Herbst, R., *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 46659-46668.

¹⁰⁶ Cates, C. A., Michael, R. L., Stayrook, K. R., Harvey, K. A., Burke, Y. D., Randall, S. K., Crowell, P. L., Crowell, D. N., *Cancer Lett.*, **1996**, *110*, 49-55.

¹⁰⁷ Yao, X., Anderson, K. L., Cleveland, D. W., *J. Cell. Biol.*, **1997**, *139*, 435-447.

¹⁰⁸ Liao, H., Winkfein, R. J., Mack, G., Rattner, J. B., Yen, T. J., *J. Cell. Biol.*, **1995**, *130*, 507-518.

¹⁰⁹ Ashar, H. R., James, L., Gray, K., Carr, D., Black, S., Armstrong, L., Bishop, W. R., Kirschmeier, P., *J. Biol. Chem.*, **2000**, *275*, 30451-30457.

¹¹⁰ Corrigan, D. P., Kuszczak, D., Rusinol, A. E., Thewke D. P., Hrycyna, C. A., Michaelis, S., Sinensky, M. S., *Biochem. J.*, **2005**, *387*, 129-138.

¹¹¹ Weber, K., Plessmann, U., Traub, P., *FEBS Lett.*, **1989**, *257*, 411-414.

structure du noyau, lui conférant une forme de beignet avec un trou à travers lequel passent librement les éléments du cytosquelette ainsi que les mitochondries (Figure 76).¹¹²

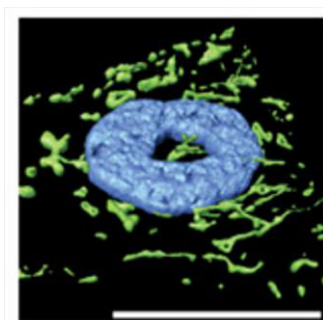
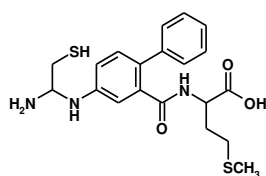


Figure 76 : Représentation 3D montrant la forme de beignet du noyau de fibroblastes de la peau causée par un traitement incluant des inhibiteurs de la FTase. (Bleu) Noyau, (Vert) mitochondries (échelle : 25 μm).¹¹²

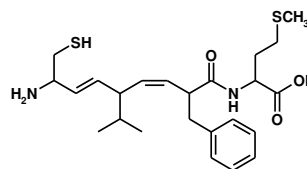
6.1.5.3. Les inhibiteurs connus de la FTase

Devant ce constat, des inhibiteurs de la FTase ont été développés dans le but d'inhiber la farnésylation des protéines oncogènes Ras pour accéder à de nouvelles thérapies anticancéreuses potentielles (Figure 77).

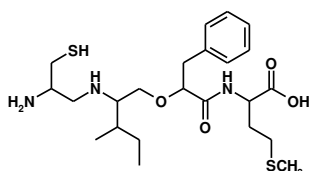
Peptidomimétiques du motif CaaX



FTI-276

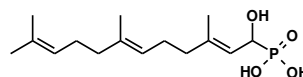


B956



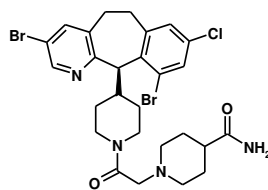
L-739-750

Analogues du farnésyldiphosphate

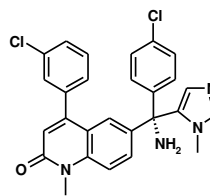


acide (alpha-hydroxyfarnésyl) phosphonique

Composés de chimiotèques



Lonafarnib



Tipifarnib

Figure 77 : Différents inhibiteurs de la farnésyltransférase humaine

Dans cette optique, plusieurs séries de composés ont été synthétisées dans la littérature telle que la série des peptidomimétiques du motif CaaX (FTI-276, B956 ou encore L739-750 par exemple), des

¹¹² Verstraeten, V. L. R. M., Peckham, L. A., Olive, M., Capell, B. C., Collins, F. S., Nabel, E. G., Young, S. G., Fong, L. G., Lammerding, J., *PNAS*, **2011**, *108*, 4997-5002.

analogues du farnésyldiphosphate (l'acide (α -hydroxyfarnesyl)-phosphonique) ou encore des composés issus de différentes chimiothèques (Lonafarnib et Tipifarnib). Le Tipifarnib a été identifié comme l'un des meilleurs inhibiteurs de la FTase à ce jour. En effet, il présente une CI_{50} de 7,9 nM et a été testé avec succès en études cliniques. Malheureusement, ces études ont été stoppées en phase III de tests cliniques sur la leucémie myéloïde¹¹³ et sur le cancer colorectal,¹¹⁴ mais des études sont toujours en cours actuellement de phase II sur le lymphome des cellules T périphériques¹¹⁵ ou sur des maladies rares comme progeria.

6.1.5.4. Stratégies de synthèse

Comme mentionné précédemment, trois composés de la série des pyroglutamides, parmi une gamme diversifiée de composés de séries différentes, ont fait l'objet d'un screening biologique pour l'inhibition de la FTase humaine, métalloenzyme jouant un rôle clé dans des maladies telles que le cancer ou encore le syndrome Hutchinson-Gilford (progeria). Ces trois composés pyroglutamiques sont représentés sur la Figure 78.

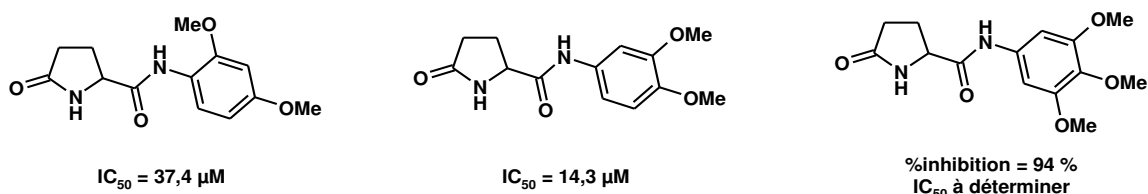


Figure 78 : Composés dont l'activité inhibitrice a été montrée durant une étude précédente

Ces trois molécules ont présenté une activité inhibitrice assez intéressante sur la FTase humaine pour que les recherches sur cette série de composés soient poursuivies pour le développement de nouveaux inhibiteurs de cette métalloenzyme.

6.1.5.4.1. Série des pyroglutamides « simples »

La première série de composés réalisée dans le cadre du développement d'inhibiteurs de la FTase est la série des pyroglutamides dits « simples ». Ils résultent d'une réaction d'aminolyse entre le pyroglutamate de méthyle **15** et une amine, dans notre cas, des amines aromatiques ou benzyliques, en présence, dans un premier temps, d'un catalyseur connu et étudié dans le cadre des réactions d'aminolyse, le chlorure de zirconium (IV) ($ZrCl_4$) issu d'une étude de catalyseurs.^{46a} Cette première stratégie de synthèse est représentée sur le Schéma 69.

¹¹³ Harousseau, J.-L., Attal, M., Herve Avet-Loiseau, H., *Blood*, **2009**, *114*, 1166-1173.

¹¹⁴ Rao, S., Cunningham, D., de Gramont, A., Scheithauer, W., Smakal, M., Humblet, Y., Kourteva, G., Iveson, T., Andre, T., Dostalova, J., Illes, A., Belly, R., Perez-Ruixo, J. J., Park, Y. C., Palmer, P. A., *J. Clin. Oncol.*, **2004**, *22*, 3950-3957.

¹¹⁵ Witzig, T. E., Tang, H., Micallef, I. N. M., Ansell, S. M., Link, B. K., Inwards, D. J., Porrata, L. F., Johnston, P. B., Colgan, J. P., Markovic, S. N., Nowakowski, G. S., Thompson, C. A., Allmer, C., Maurer, M. J., Gupta, M., Weiner, G., Hohl, R., Kurtin, P. J., Ding, H., Loegering, D., Schneider, P., Peterson, K., Habermann, T. M., Kaufmann, S. H., *Blood*, **2011**, *118*, 4882-4889.

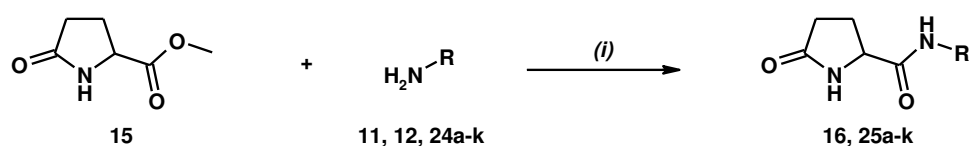


Schéma 69 : Conditions de réaction : (i) Sans solvant, $ZrCl_4$ (0,05 éq.), 120 °C, 24 h

Les différents composés synthétisés dans la première partie de cette étude sont représentés sur la Figure 79.

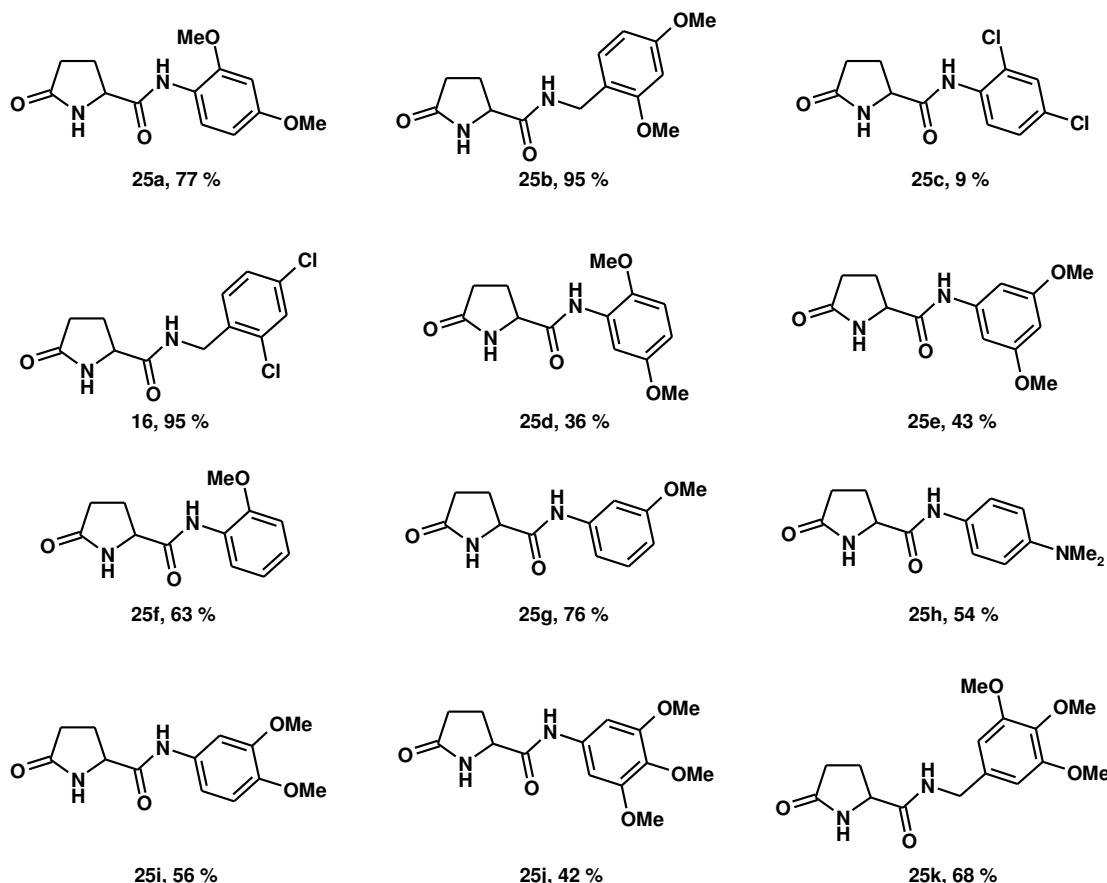


Figure 79 : Composés synthétisés de la famille des pyroglutamides dits "simples"

Ces résultats montrent que la réaction est dépendante de la nucléophilie de l'amine utilisée. En effet, en comparant les rendements des réactions où les mêmes amines benzyls et aromatiques ont été utilisées (**25a/25b**, **25c/16** et **25j/25k**), on remarque que les amines benzyls sont plus réactives que les amines aromatiques. De plus, la réaction est plus efficace lorsque le groupement aromatique n'est substitué que par un seul groupement méthoxy (composés **25f** et **25g**). Les 12 composés obtenus ont été testés biologiquement sur la FTase humaine afin d'évaluer leur potentiel inhibiteur.

Trois autres composés ont été synthétisés en méthylant la position 1 du cycle lactamique afin de déterminer l'impact sur l'activité inhibitrice sur la farnésyltransférase humaine, et donc de l'encombrement nécessaire pour avoir une activité inhibitrice optimale. Ces composés ont été synthétisés *via* une réaction d'aminolyse entre le *N*-méthyl-pyroglutamate de méthyle **26** et les trois amines **24f**, **24h** et **24i** dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment (Schéma 70).

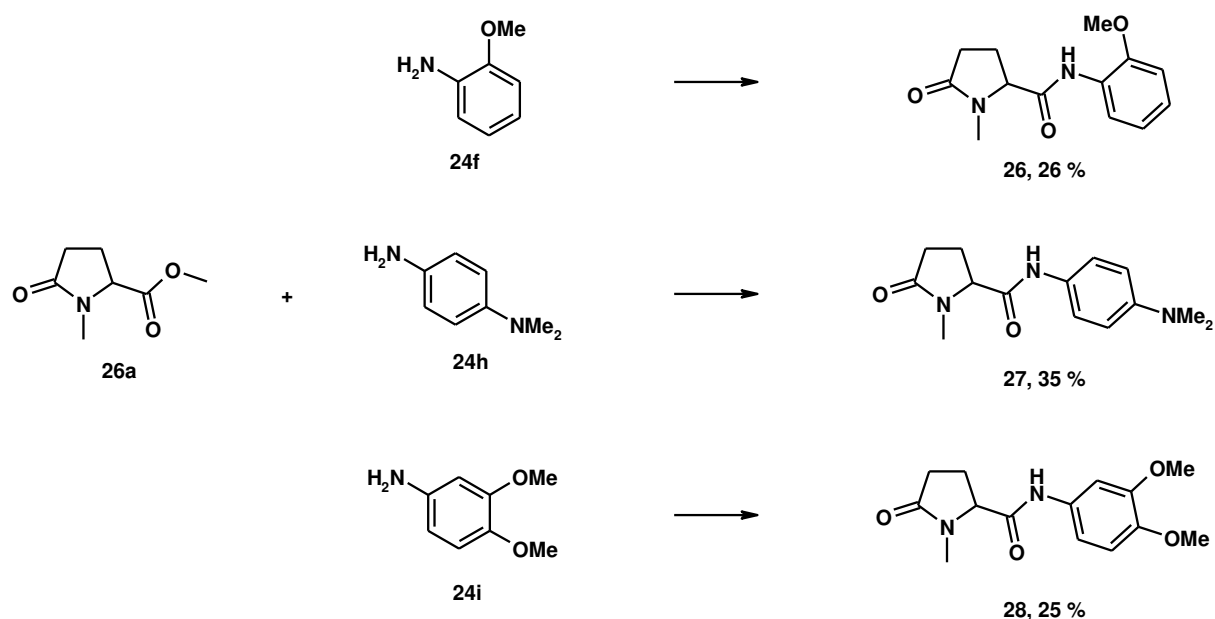


Schéma 70 : Conditions de réaction : (i) Sans solvant, ZrCl₄ (0,05 éq.), 120 °C, 24 h

Les rendements observés pour les réactions en substituant l'hydrogène de la position 1 du cycle pyrrolidone par un méthyle montrent que l'efficacité de la réaction chute de manière significative. En effet alors que le rendement était de 63 % avec le pyrrolidone de méthyle et la 2-méthoxyaniline (**24f**), le rendement pour la même réaction avec pour seule modification la méthylation de l'azote pyrrolidone n'est que de 26 %. Cette chute de rendement se confirme avec ceux obtenus pour les composés **27** et **28** qui ne sont, respectivement, que de 35 % et 25 %, alors qu'ils étaient de 54 % et 56 % pour les mêmes amines utilisées, mais avec le pyrrolidone de méthyle. Ces trois derniers, comme précédemment, ont été évalués pour leur potentiel inhibiteur de la FTase humaine pour montrer l'intérêt, ou au contraire le manque d'efficacité, des composés méthylés sur la position 1 du cycle pyrrolidone.

En parallèle de l'étude de relations structure-activité pour l'inhibition de la FTase humaine, une étude de catalyseurs a été réalisée à l'aide de plusieurs types de catalyseurs. Ces différents catalyseurs et leur nature sont mentionnés dans le tableau 16.

| Entrée | Catalyseur | Nature des catalyseurs |
|--------|-------------------|--|
| 1 | ZrCl ₄ | Acide de Lewis classique |
| 2 | ZnCl ₂ | Acide de Lewis classique |
| 3 | Cat1 | ZnCl ₂ supporté sur la MK-10 sans activation thermique |
| 4 | Cat2 | ZnCl ₂ supporté sur la MK-10 avec activation thermique (120 °C) |
| 5 | Cat3 | ZnCl ₂ supporté sur la MK-10 avec activation thermique (280 °C) |
| 6 | Cat4 | ZnCl ₂ supporté sur la MK-10 avec activation thermique (500 °C) |
| 7 | MK-10 | MK-10 |
| 8 | MK-10-120 | MK-10 activée à 120 °C |
| 9 | MK-10-280 | MK-10 activée à 280 °C |
| 10 | MK-10-500 | MK-10 activée à 500 °C |

*Tableau 16 : Description des catalyseurs testés dans le cadre de la synthèse du composé **25i***

En effet, pour cette étude, nous avons synthétisé le composé **25i** en présence de deux acides de Lewis classiques, le chlorure de zirconium (IV) $ZrCl_4$ et le chlorure de zinc (II) $ZnCl_2$ (Tableau 16, Entrées 1,2). La réaction a ensuite été réalisée en présence de quatre catalyseurs supportés sur la MK-10 activés à différentes températures (respectivement non activé, activé à 120°C, activé à 280°C et activé à 500°C, Tableau 16, Entrées 3-6). Etant donné que l'activation thermique peut à la fois activer le catalyseur supporté, mais aussi la MK-10, les réactions ont aussi été réalisées en présence de MK-10 en tant que telle activée aux mêmes températures (respectivement non activée, activée à 120°C, activée à 280°C et activée à 500°C, Tableau 16, Entrées 7-10). La réaction ainsi réalisée ainsi que les résultats obtenus sont illustrés sur le schéma 71 et sur l'histogramme de la Figure 80.

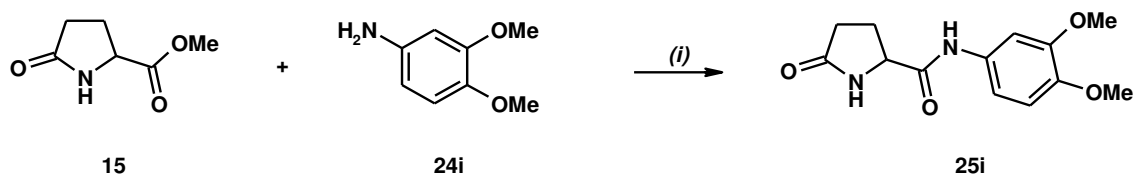


Schéma 71 : Conditions de réaction : (i) catalyseur (0,05 éq.), sans solvant, 120 °C, 24 h

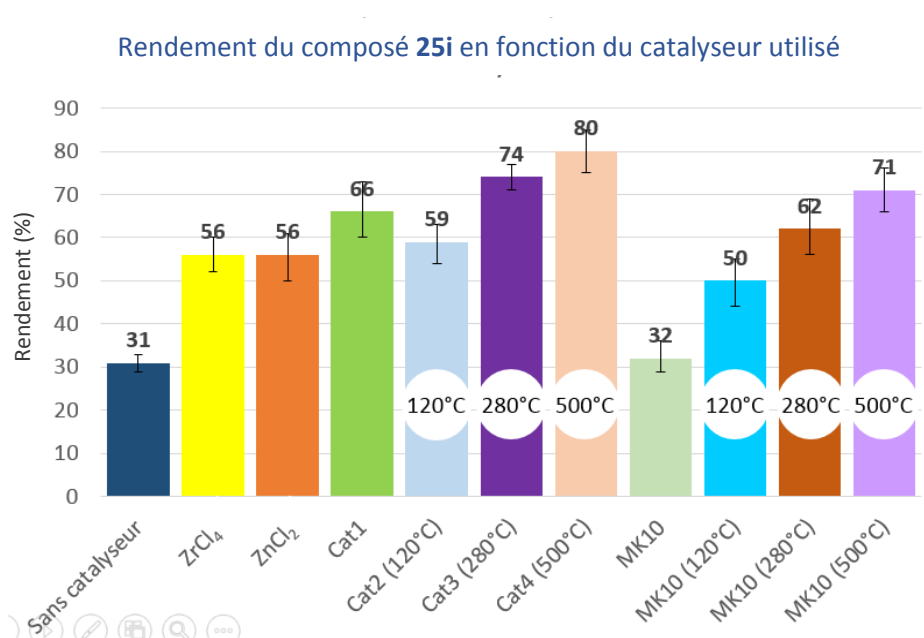


Figure 80 : Rendement de la réaction dans le cadre de la synthèse du composé 25i en fonction du catalyseur utilisé

Les résultats obtenus montrent l'efficacité de nos catalyseurs supportés. En effet, alors que le rendement de la réaction en présence des acides de Lewis classiques n'arrive qu'à 56 %, celui-ci s'améliore en même temps que la température d'activation du catalyseur. En effet, on peut voir ici que les catalyseurs supportés sans activation ou avec (120 °C) ne font pas monter le rendement de la réaction de manière significative (66 % et 59 %) par rapport aux acides de Lewis classiques. Cependant, le rendement est optimal lorsque le catalyseur supporté Cat4 est activé à 500 °C (80 %). La comparaison avec l'efficacité de la MK-10 nous prouve que, comme nous le supposions, la MK-10 joue bien un rôle dans l'activation des catalyseurs supportés. En effet, plus la température d'activation de la MK-10 est élevée, plus le rendement de la réaction est bon (32 %-71 %). On remarque aussi que l'écart du rendement entre les réactions en présence des catalyseurs supportés et celles avec la MK-10 activées aux mêmes températures d'activation diminue avec l'augmentation de la température.

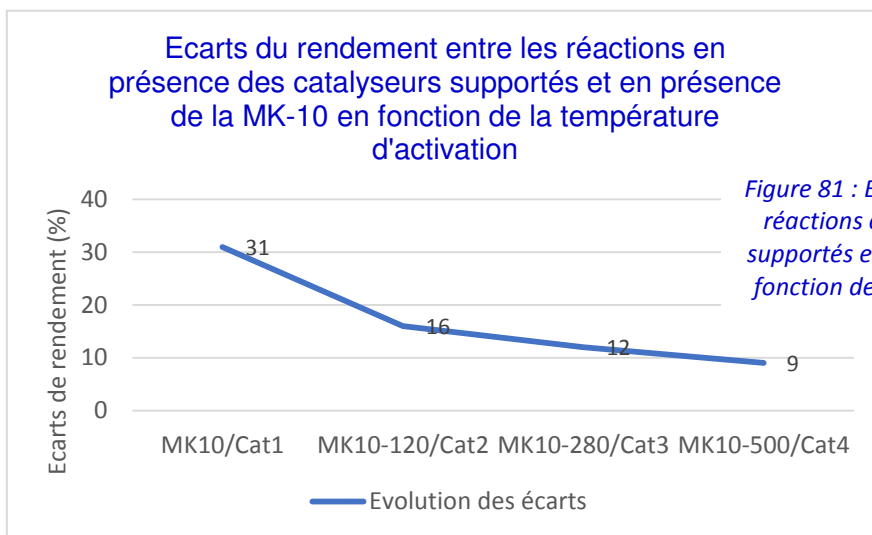


Figure 81 : Ecarts du rendement entre les réactions en présence des catalyseurs supportés et en présence de la MK-10 en fonction de la température d'activation

D'autre part, la recyclabilité des catalyseurs supportés a elle aussi été étudiée afin de montrer que même après une réaction, le catalyseur supporté peut être récupéré et réutilisé. Cette étude a été réalisée sur la même réaction, pour la synthèse du composé **25i** à l'aide des quatre catalyseurs supportés sur 5 runs. Les résultats de ces 5 runs pour chaque catalyseur supporté sont reportés sur l'histogramme de la Figure 82.

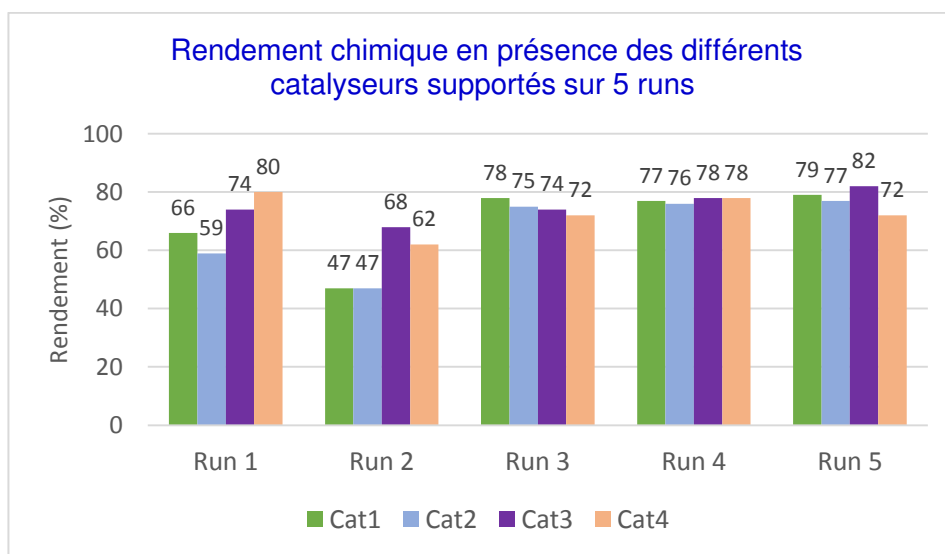


Figure 82 : Rendement de la réaction dans le cadre de la synthèse du composé **25i** en fonction du catalyseur utilisé et au bout des 5 runs

Cette étude de recyclabilité des catalyseurs supportés montre qu'ils peuvent être réutilisés après une réaction. Elle montre aussi que les catalyseurs supportés activés à des températures élevées (Cat3 et Cat4 respectivement activés à 280 °C et 500 °C) sont plus stables au fil des runs. En effet, alors que le rendement des réactions en présence des Cat1 et Cat2 chutent jusque 47 % au run 2, le rendement des réactions en présence des Cat3 et Cat4 ne subit qu'une diminution allant jusque 68 % et 62 %, respectivement, durant le 2nd run.

Cette étude de catalyseurs a donc bien prouvé, d'une part, l'efficacité des catalyseurs supportés, essentiellement lorsqu'ils sont activés à une température élevée, et d'autre part, la recyclabilité de ces catalyseurs supportés, c'est-à-dire leur capacité à garder leur efficacité au fil des réactions dans

lesquelles ils sont utilisés, en particulier pour le catalyseur supporté Cat4 activé à 500 °C. C'est pour cette raison que les réactions d'aminolyse suivantes seront réalisées en présence de ce catalyseur à la place du chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄). Afin de compléter les études RSA liées à cette série de composés, une nouvelle famille de dérivés de pyroglutamides a été développée. En effet, elle se porte sur les dérivés vinylogues des pyroglutamides « simples », en modulant cette fois la position 2 du cycle lactamique.

6.1.5.4.2. Série des dérivés vinylogues

Elle est réalisée afin de concevoir des composés comportant des groupements plus volumineux qu'un oxygène en position 2 du cycle pyroglutamique. Le but est d'évaluer leur potentiel inhibiteur sur la FTase et donc de conclure sur la place disponible dans le site actif de cette enzyme. La synthèse des différents esters vinylogues utilisés pour la réaction d'aminolyse est décrite dans la littérature (Schéma 72).^{116,117,118}

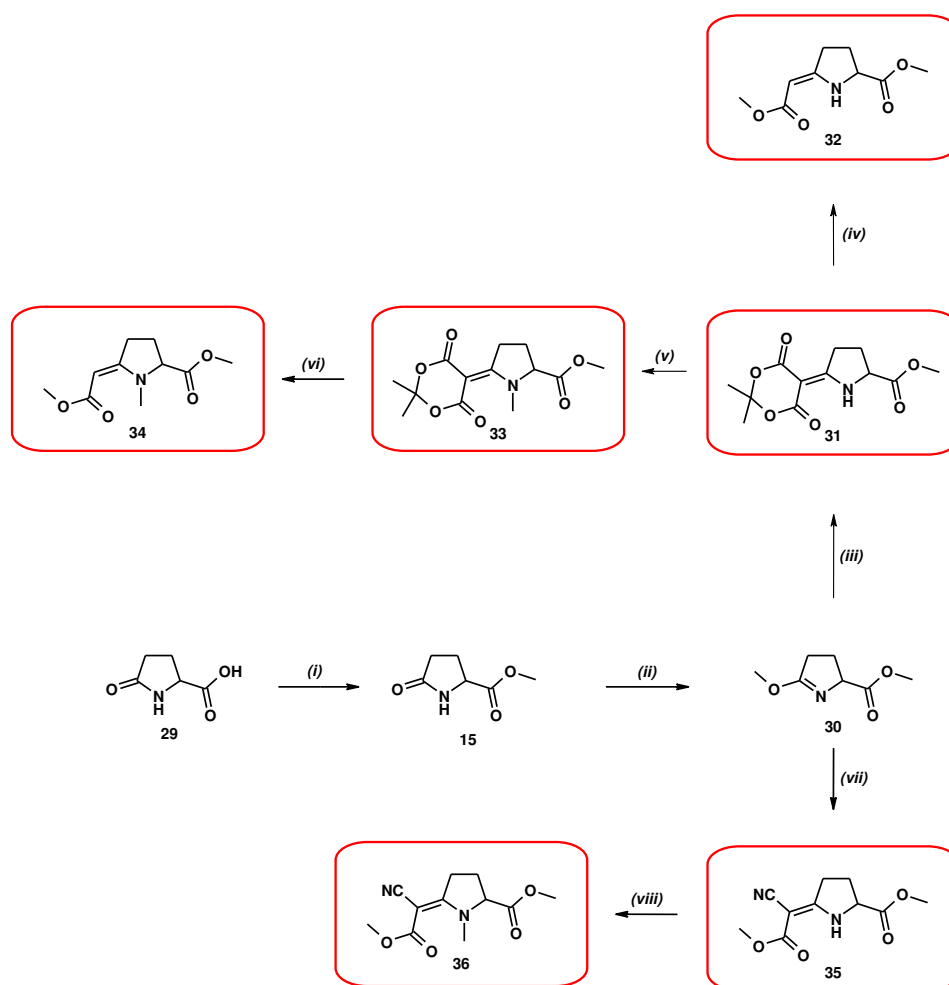


Schéma 72 : (i) CH₃SO₃H, MeOH/CHCl₃, tamis 3Å, reflux, quant. ; (ii) 1) Me₂SO₄, 60 °C, 12 h, 2) Et₃N, Et₂O, 0 °C, 74% ; (iii) Acide de Meldrum (1 éq.), 0 °C, 24 h, 79% ; (iv) MeONa, MeOH, 75 °C, 24 h, 75% ; (v) glyme, Et₃N, K₂CO₃, (CH₃)₂SO₄, 40 °C, 9 h, 72% ; (vi) MeONa, MeOH, 75 °C, 24 h, 40% ; (vii) Cyanomalonate de méthyle, 80 °C, 2 h, 75% ; (viii) diglyme, Et₃N, K₂CO₃, Me₂SO₄, 40 °C, 16 h, quant.

¹¹⁶ Fasseur D., Rigo B., Leduc C., Cauliez P., Couturier D. *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 1285-1291.

¹¹⁷ Fasseur, D., Cauliez, P., Couturier, D., Rigo, B., Defretin, S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1994**, 31, 829-835.

¹¹⁸ Rigo, B., Fasseur, D., New 2-methylidenpyrrolidine derivatives, processes for their manufacture and their application as chemical precursors of pyrroles. **1991**, FR2650588.

Le composé **15** est obtenu par estérification de l'acide pyroglutamique suivie par la formation d'un iminoéther **30**, sur lequel est greffé ensuite l'acide de Meldrum pour conduire au composé **31**. La saponification de ce dernier conduit à l'obtention du composé **32** alors qu'une méthylation de l'azote du cycle pyroglutamique mène à la synthèse du composé **33**. Celle-ci est suivie par la saponification du groupement Meldrum pour conduire au composé **34**, analogue méthylé du composé **32**. D'autre part, le traitement de l'iminoéther **30** par le cyanomalonate de méthyle à la place de l'acide de l'acide de Meldrum conduit à l'obtention du composé **35** qui peut être lui aussi méthylé pour mener à l'obtention du composé **36**.

Ces composés ont ensuite été utilisés dans des réactions d'aminolyse classiques avec la 2-méthoxyaniline (**24f**) en présence du catalyseur supporté activé à 500 °C (Cat4) afin d'aboutir à de nouveaux composés potentiellement inhibiteurs de la FTase humaine avec une modulation de la position 2 du cycle pyroglutamique. Les groupements vinylogues sont représentés par le groupement W (Schéma 73). Les rendements des réactions d'aminolyse sont indiqués dans le Tableau 17.

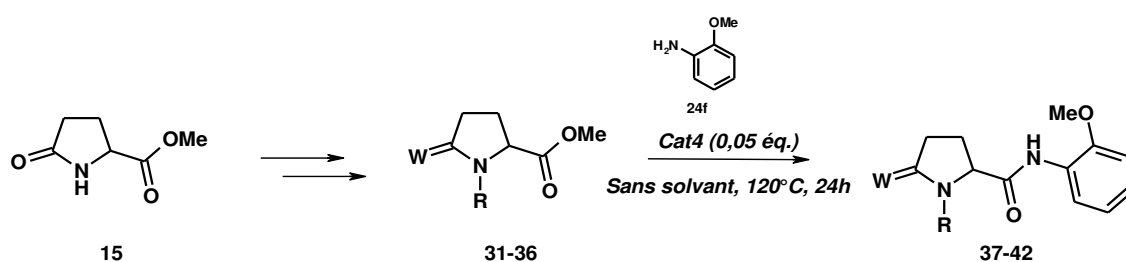


Schéma 73 : Conditions de réaction : (i) Cat4 (0,05 éq.), sans solvant, 120 °C, 24 h

| Entrée | Composé | W | R | Rendement (%) |
|--------|-----------|---|-----------------|---------------|
| 1 | 37 | | H | 52 |
| 2 | 38 | | CH ₃ | 49 |
| 3 | 39 | | H | 60 |
| 4 | 40 | | CH ₃ | 55 |
| 5 | 41 | | H | - |
| 6 | 42 | | CH ₃ | - |

Tableau 17 : Rendement pour les composés synthétisés de la série des vinylogues

Les résultats exposés dans le tableau ci-dessus nous montrent une nouvelle fois une baisse de rendement lorsque le cycle pyroglutamique est méthylé sur l'azote, mais de manière moins significative. En effet, alors que les rendements pour les composés non méthylés **37** et **39** sont respectivement de 52 % et 60 %, ceux pour les composés méthylés **38** et **40** sont respectivement de 49

% et 55 %. Cette différence par rapport aux résultats précédents peut être expliquée par le remplacement de l'oxygène par les différents groupements vinylogues, conduisant à des esters sur la position 5 plus réactifs. Malheureusement les composés **41** et **42** n'ont pu être isolés, les rendements de réaction de ces deux composés ne sont donc pas disponibles. Les 4 composés obtenus ont été testés sur la FTase humaine comme précédemment pour évaluer leur potentiel inhibiteur respectif.

L'étude de RSA a ensuite conduit à la synthèse de composés *N*-arylés afin de déterminer l'importance de l'encombrement de la position 1 pour l'activité inhibitrice.

6.1.5.4.3. Série des composés *N*-arylés

Cette série de composés a été réalisée afin d'évaluer le potentiel inhibiteur sur la FTase humaine lorsque la position 1 porte un groupement volumineux comme un aryle plutôt qu'un hydrogène ou un méthyle. Une première stratégie de synthèse a été envisagée afin d'obtenir ces composés *N*-arylés. Il s'agit tout d'abord de l'arylation du pyroglutamate de méthyle **15** en présence d'un aromatique halogéné (iodé ou bromé) à l'aide d'un couplage au cuivre, puis de réaliser l'aminolyse avec la 2-méthoxyaniline **24f** en présence du $ZrCl_4$ (Schéma 74).

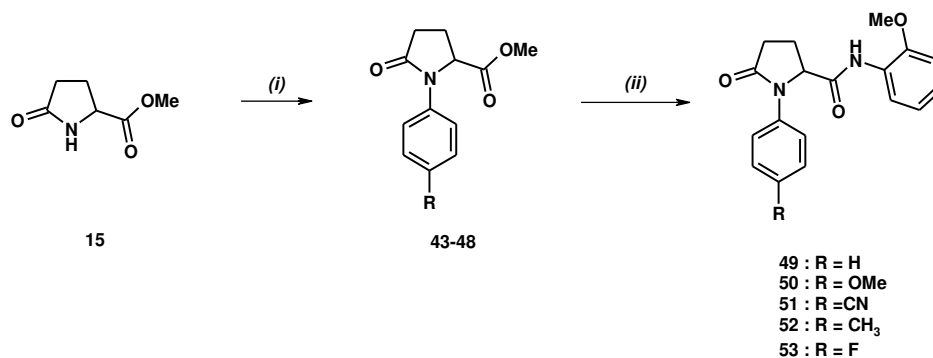


Schéma 74 : i) pyroglutamate de méthyle (2 éq.), ArX (1 éq.), CuI (0,5 éq.), Cs_2CO_3 (2 éq.), DMEDA (1 éq.), dioxane, 24 h, TA ; ii) *o*-anisidine (1 éq.), Cat4 (0,05 éq.), sans solvant, 24 h, 120 °C

Malheureusement cette synthèse n'a pas permis l'obtention des composés envisagés. En effet, bien que le couplage cuivre mène à des rendements très corrects, le manque de réactivité des substrats conduisait à une inefficacité totale de la réaction d'aminolyse. Le manque de disponibilité de l'ester dû à l'arylation du pyroglutamate de méthyle en position 1 du cycle lactamique semble être à l'origine de cette non réactivité.

Au vu des résultats médiocres, une autre stratégie d'aminolyse a été envisagée. Cette fois-ci, l'aminolyse a été réalisée dans un premier temps entre le pyroglutamate de méthyle (**15**) et la 2-méthoxyaniline (**24f**) en présence du chlorure de zirconium (IV), suivie d'un couplage cuivre avec différents aromatiques halogénés (Schéma 75).

Les composés ont cette fois été obtenus avec des rendements variables en fonction des substituants portés par l'aromatique. En effet, comme on peut le constater, le rendement est meilleur lorsque le substituant situé en *para* de l'aromatique est +M, tel qu'un groupement méthoxy (composé **50**) plutôt qu'un groupement attracteur -M (composé **51**). L'effet inductif joue lui aussi un rôle significatif dans le rendement du couplage cuivre. En effet, comme le montre les résultats obtenus, un substituant ayant un effet donneur inductif porté en *para* du cycle aromatique (composé **52**) engendre un rendement plus important qu'un substituant ayant un effet attracteur inductif porté pas le cycle aromatique

(composé **53**) (60 % versus 45 %). Ces 5 composés feront aussi l'objet d'un screening biologique sur la FTase humaine.

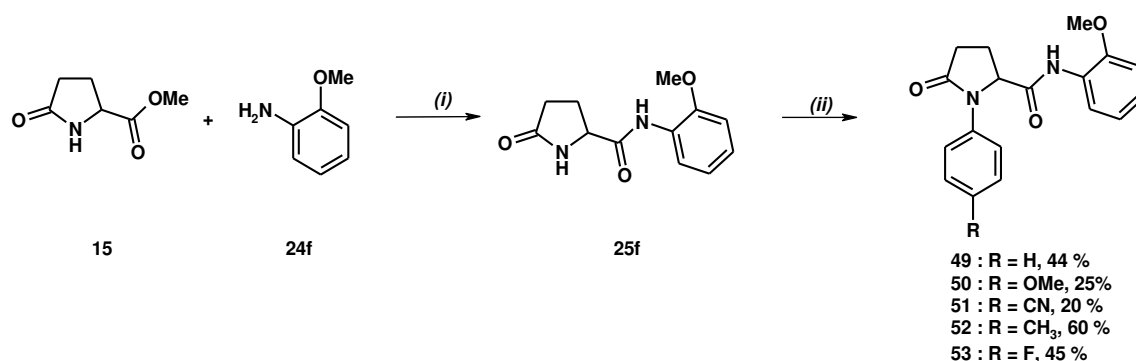
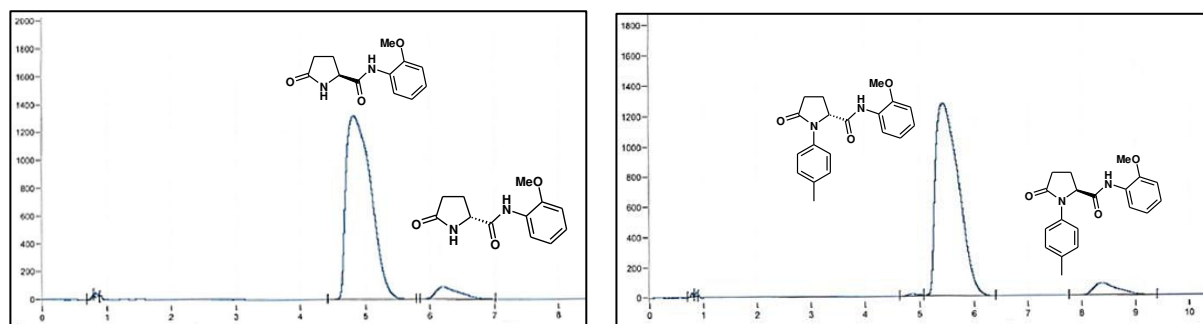


Schéma 75 : i) o-anisidine (1 éq.), Cat4 (0,05 éq), sans solvant, 24 h, 120 °C ; ii) pyroglutamate de méthyle (2 éq.), ArX (1 éq.), Cul (0,5 éq.), Cs₂CO₃ (2 éq.), DMEDA (1 éq.), dioxane, 24 h, TA

D'autre part, une analyse de chromatographie en fluide supercritique (SFC) des composés **25f** et **52** a montré la coexistence des deux énantiomères à hauteur de 95 % pour le composé L et de 5 % pour l'énantiomère D (Figure 83). Ce résultat nous confirme donc que la réaction d'aminolyse n'est que très peu racémisante étant donné que le pyroglutamate de méthyle utilisé initialement est l'énantiomère L. De ce fait, une étude de docking des pyroglutamides dans le site actif de la FTase humaine a été menée sur les deux énantiomères afin de déterminer lequel des deux se positionne le mieux dans le site actif (voir la cf. relatif à l'étude de docking).

La SFC est un outil d'analyse important et connaissant un essor conséquent dans le cadre de la séparation chirale de composés à activité thérapeutique. En effet, principalement basée sur la méthode d'HPLC chirale, cet outil composé d'une colonne chirale en qualité de phase stationnaire de la même façon que pour une HPLC chirale utilise le CO₂ supercritique ainsi qu'un co-solvant (dans notre cas l'éthanol) comme phase mobile. De cette manière, le CO₂, ressource naturelle, peut être réutilisé et ainsi limiter les déchets chimiques.



*Figure 83 : Conditions d'analyse : tris(3,5-diméthylphénylcarbamate) d'amylose CSP (250 x 4,6 mm ; 5 µm), 10 % EtOH, 150 bar, 3 mL.min⁻¹, 40 °C, λ = 210 nm (Composés **25f** et **52**)*

6.1.5.4.4. Modification du cycle pyroglutamique

Enfin, l'étude de RSA s'est terminée avec la synthèse de deux autres composés modifiés au niveau du cycle pyroglutamique afin de confirmer l'importance de ce dernier. Pour cela, le glutarate de mono-

méthyle (**54**) a été mis en réaction avec la 2-méthoxyaniline (**24f**) en présence du catalyseur supporté activé à 500 °C Cat4 afin d'obtenir un analogue du composé **25f** avec cycle ouvert plutôt qu'un cycle pyroglutamique. Le deuxième composé synthétisé a fait l'objet d'une suppression du cycle. Ce dernier a été synthétisé à partir de l'acétate de méthyle **55** et de la (2-méthoxy)-aniline **24f** en présence du catalyseur supporté activé à 500°C Cat4 afin d'obtenir le composé **57** avec absence du cycle pyroglutamique. La synthèse de ces deux composés est représentée sur le schéma ci-dessous.

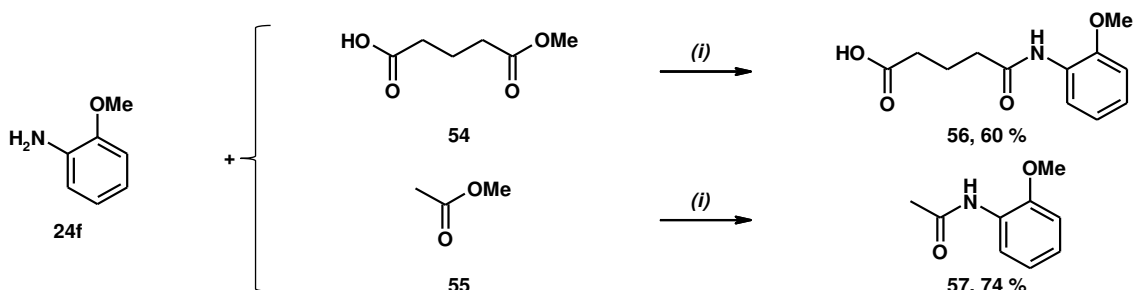


Schéma 76 : Conditions de réaction : (i) Cat4 (0,05 éq.), sans solvant, 120 °C, 24 h

Ces deux composés ont été obtenus avec des rendements très corrects, prouvant une nouvelle fois l'efficacité du catalyseur supporté activé thermiquement à 500 °C (Cat4). Ils ont eux aussi été testés pour leur pouvoir inhibiteur sur la FTase humaine.

6.1.5.5. Etude biologique de la série des pyroglutamides

L'ensemble des composés synthétisés dans la série des pyroglutamides dans le cadre de la conception de nouveaux inhibiteurs de la FTase ont été biologiquement testés à une concentration de 100 µM. La concentration inhibitrice à 50 % (Cl₅₀) a été déterminée pour les composés ayant présenté une activité inhibitrice assez intéressante. Enfin, la solubilité des composés dans un sérum physiologique a été déterminée pour l'ensemble des composés. Les résultats de ces différentes études sont ainsi reportés dans le Tableau **18** ci-dessous.

| Entrée | Composé | %inhibition à 100 µM sur la FTase | Cl ₅₀ sur la h-FTase (µM) | Solubilité |
|--------|------------|-----------------------------------|--------------------------------------|------------|
| 1 | 25a | - | 37,4 | + |
| 2 | 25b | 13,6 | - | + |
| 3 | 25c | 60 | 71,54 | - |
| 4 | 16 | - | 1,083 | - |
| 5 | 25d | 56,6 | - | + |
| 6 | 25e | 42 | - | + |
| 7 | 25f | 60 | 0,039 | + |
| 8 | 25g | - | - | ND |
| 9 | 25h | 61 | 0,804 | + |
| 10 | 25i | 83 | 14,3 | + |
| 11 | 25j | 94,4 | ND | - |
| 12 | 25k | 23,9 | - | ND |
| 13 | 26 | 74 | 3,940 | - |
| 14 | 27 | 60 | 0,125 | + |
| 15 | 28 | 81 | 0,188 | ND |
| 16 | 37 | 89,3 | 0,033 | + |

| | | | | |
|----|--|------|---------------------|----|
| 17 | 38 | 0,1 | - | - |
| 18 | 39 | 38,5 | - | - |
| 19 | 40 | 45,6 | - | ND |
| 22 | 49 | 24,6 | - | - |
| 23 | 50 | 19,5 | - | - |
| 24 | 51 | 89,6 | - | - |
| 25 | 52 | 25,3 | - | - |
| 26 | 53 | 25,7 | - | - |
| 29 | 56 | 20,8 | - | + |
| 30 | 57 | 26,3 | - | + |
| 31 | Acide chaetomellique A ¹¹⁹ | | 0,055 ²³ | |

Tableau 18 : Activité inhibitrice sur la FTase humaine. Les solubilités ont été mesurées par la méthode suivante : 1,0 mg du composé choisi dissout dans 1,0 mL de solution saline physiologique (contenant 2,5 % d'éthanol et 2,5 % de Tween-80) ; +, complètement dissout ; -, pas dissout ; ND, non déterminé.

Comme le montrent les résultats biologiques, trois de ces composés présentent une activité inhibitrice modérée, de l'ordre du dixième de micromolaire. En effet, les composés **25h**, **27** et **28** présentent respectivement des activités de 804, 125 et 188 nM (Tableau 18, Entrées 9, 13 et 14). D'autre part, deux composés présentent une bonne activité inhibitrice, de l'ordre de la dizaine de nanomolaire (**25f** (39 nM) et **37** (33 nM), Tableau 18, Entrées 7, 16).

6.1.5.6. Etude de docking

Une étude de docking a été réalisée par le Dr. Amaury Farce de l'Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol (Université de Lille) sur les composés générés afin d'évaluer la nature des interactions favorables à l'activité inhibitrice des composés obtenus. Les composés sélectionnés pour cette étude ont été choisis afin d'avoir un panel large et complet de ce qui peut être attendu et des différentes interactions possibles avec la FTase humaine (Figure 84).

¹¹⁹ a) Gibbs, J. B., Pompliano, D. L., Mosser S. D., Rands, E., Lingham, R. B., Singh, S. B., Scolnick E. M., Kohl, N. E., Oli, A., *J. Biol. Chem.*, **1993**, 268, 7617-7620. b) Singh, S. B., Zink, D. L., Liesch, J. M., Goetz, M. A., Jenkins, R. G., Nallin-Omstead, M., Silverman, K. C., Bills, G. F., Mosley, R. T., Gibbs, J. B., Albers-Schonberg, G. and B. Lingham, R. B., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 5917-5926.

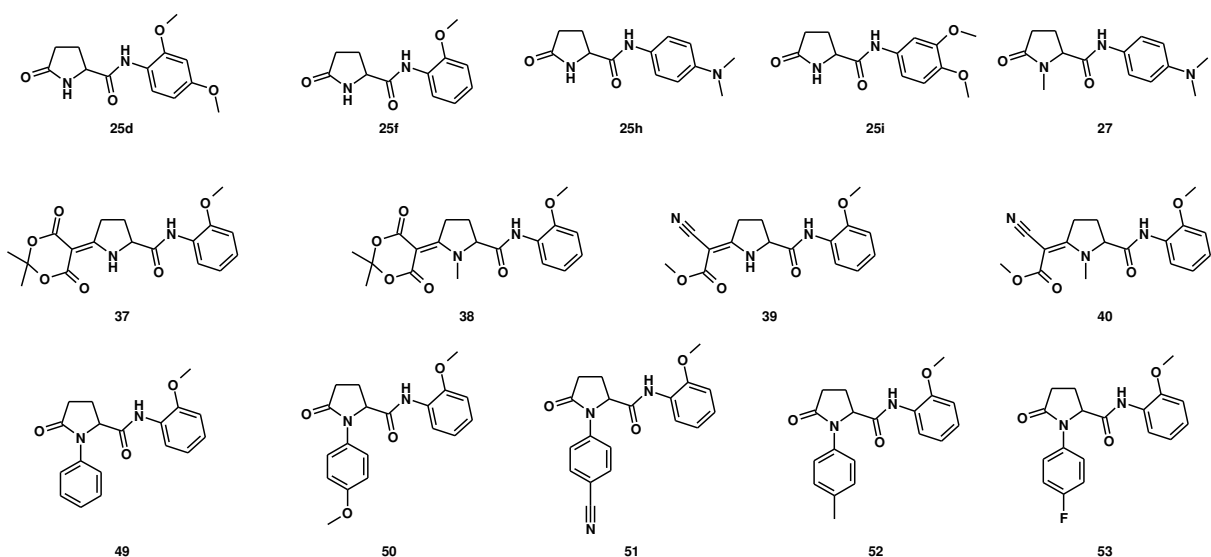


Figure 84 : Structure des composés sélectionnés pour l'étude de docking

Plusieurs points ont été mis en évidence durant cette étude. Tout d'abord cela a permis de montrer que, de manière générale, l'encombrement du cycle pyrrolidone par un groupement aromatique était défavorable à l'activité inhibitrice. En effet, sur la représentation du composé **49** dans la poche de la FTase, on peut remarquer que celui-ci se place dans une conformation inverse de ce qui est attendu (Figure 85).

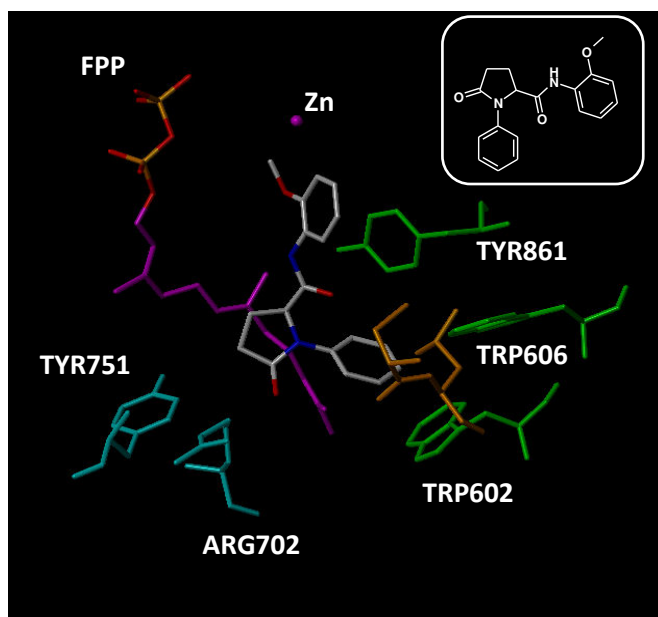


Figure 85 : Représentation du composé **49** dans la poche de la FTase

De façon similaire au composé **49**, les représentations des composés **50**, **51**, **52** et **53** montrent encore une fois que l'encombrement est défavorable et empêche l'entrée des composés dans la poche ou empêche une quelconque interaction avec l'ion présent (voir les Figures 86, 87, 88 et 89, respectivement).

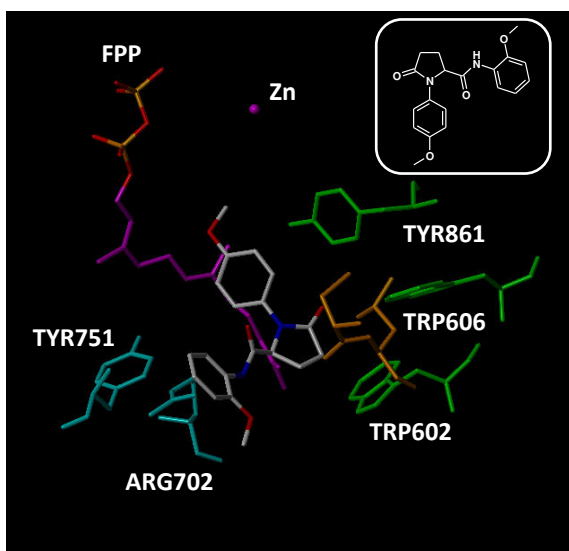


Figure 86 : Représentation du composé **50** dans la poche de la FTase.

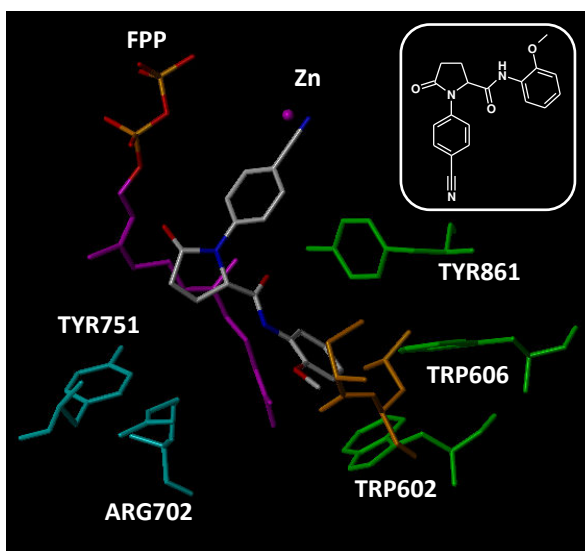


Figure 87 : Représentation du composé **51** dans la poche de la FTase.

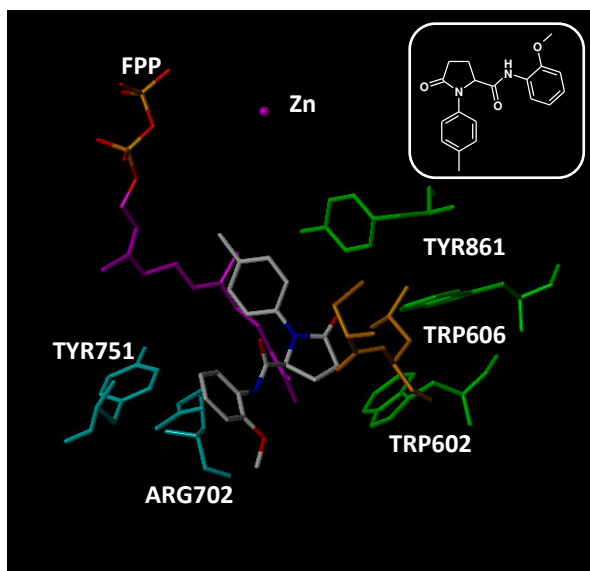


Figure 88 : Représentation du composé **52** dans la poche de la FTase

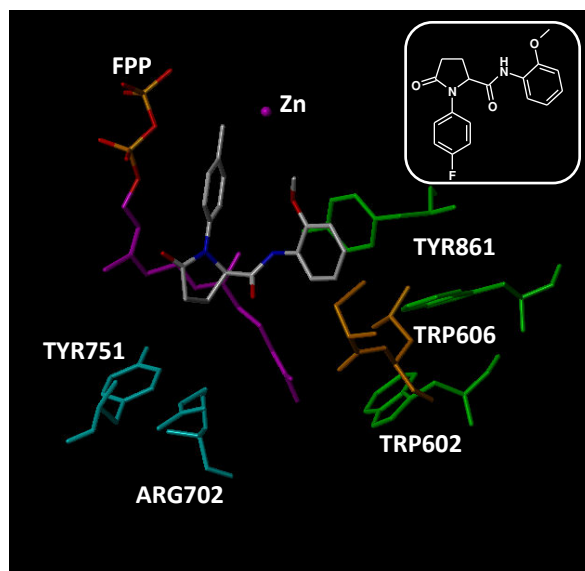


Figure 89 : Représentation du composé **53** dans la poche de la FTase

Dans le cas des autres composés modélisés, la situation est très différente et intéressante en fonction de l'asymétrie de la molécule (les deux énantiomères). En effet, par exemple pour le composé **25f**, les deux énantiomères se placent de façon très différente l'un par rapport à l'autre (voir la Figure 90 pour comparaison).

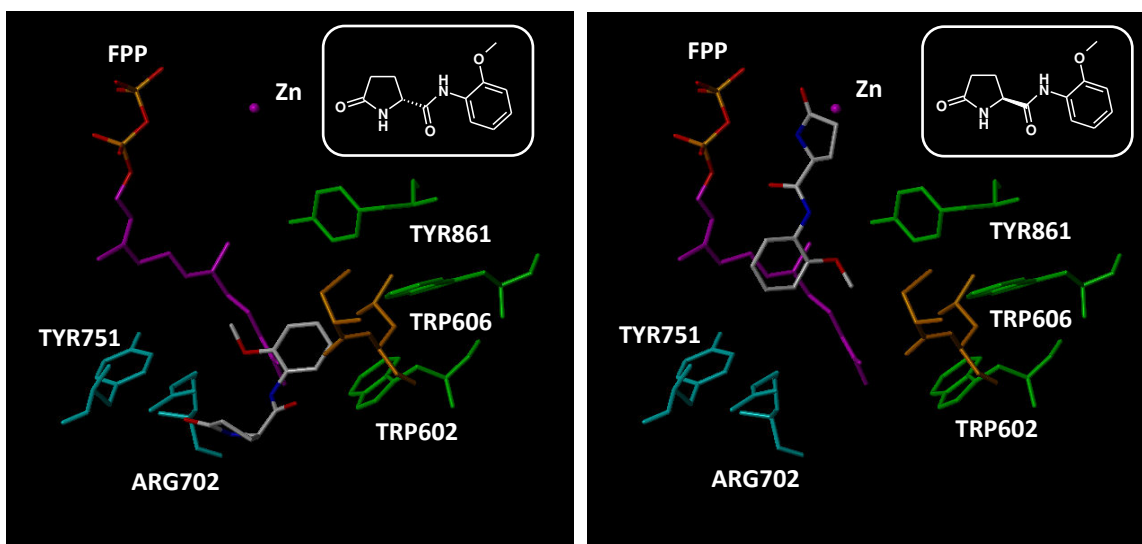


Figure 90 : Représentation des deux énantiomères du composé **25g** dans la poche de la FTase

Comme on peut remarquer en comparant les modélisations des deux énantiomères du composé **25f**, alors que le premier ne parvient pas à rentrer dans la poche et à s'approcher de l'ion, le deuxième rentre beaucoup plus facilement et se positionne de façon à interagir avec l'ion par le biais du cycle pyrrolidinique. Ce phénomène de positionnement en fonction de l'asymétrie de la molécule est aussi retrouvé dans le cas des deux énantiomères du composé **40** (Figures 91).

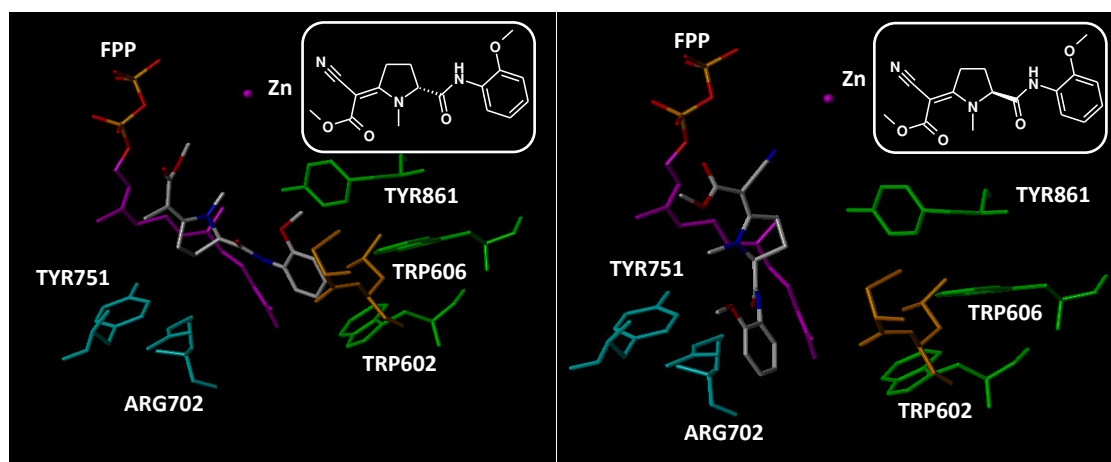


Figure 91 : Représentation des deux énantiomères du composé **40** dans la poche de la FTase

En effet, alors que le premier énantiomère se positionne dans une conformation peu propice à une interaction avec l'ion, le second, même s'il est plus loin dans la poche, possède l'azote du groupement cyano directement dirigé vers l'ion, pouvant ainsi interagir avec celui-ci. Il en va de même avec les deux énantiomères des composés **25a**, **25h** et **25i** qui sont positionnés dans une conformation à la fois similaire et très différente (Figures 92 à 94).

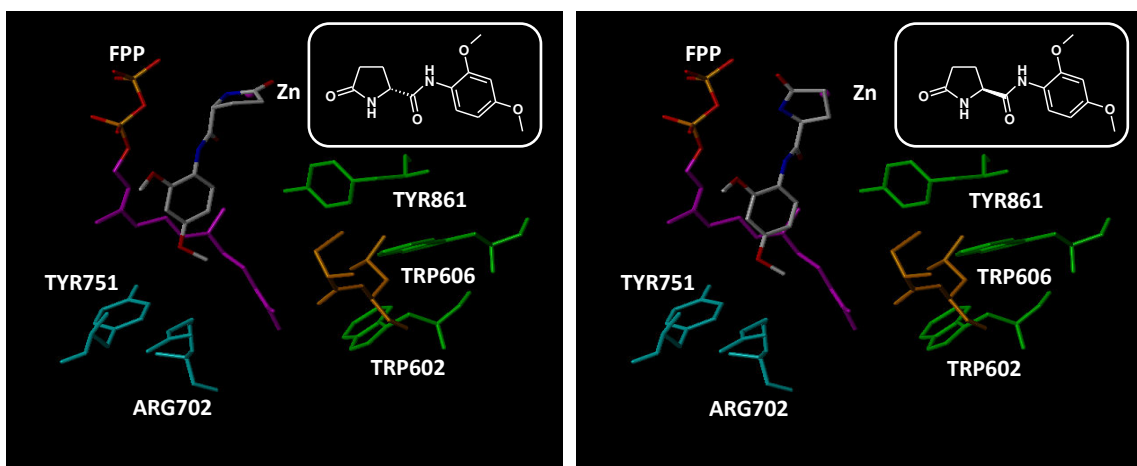


Figure 92 : Représentation des deux énantiomères du composé **25a** dans la poche de la FTase

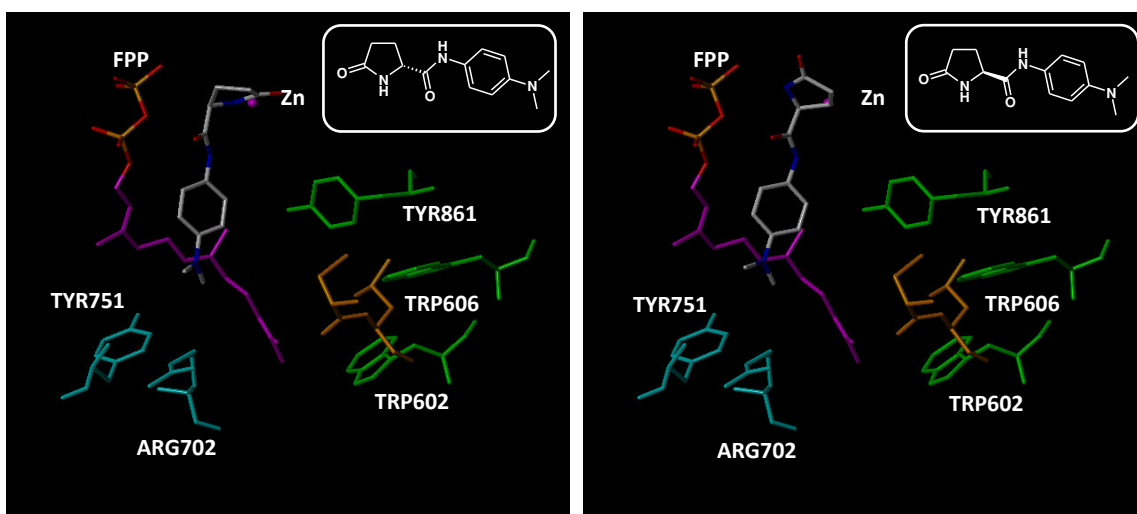


Figure 93 : Représentation des deux énantiomères du composé **25h** dans la poche de la FTase

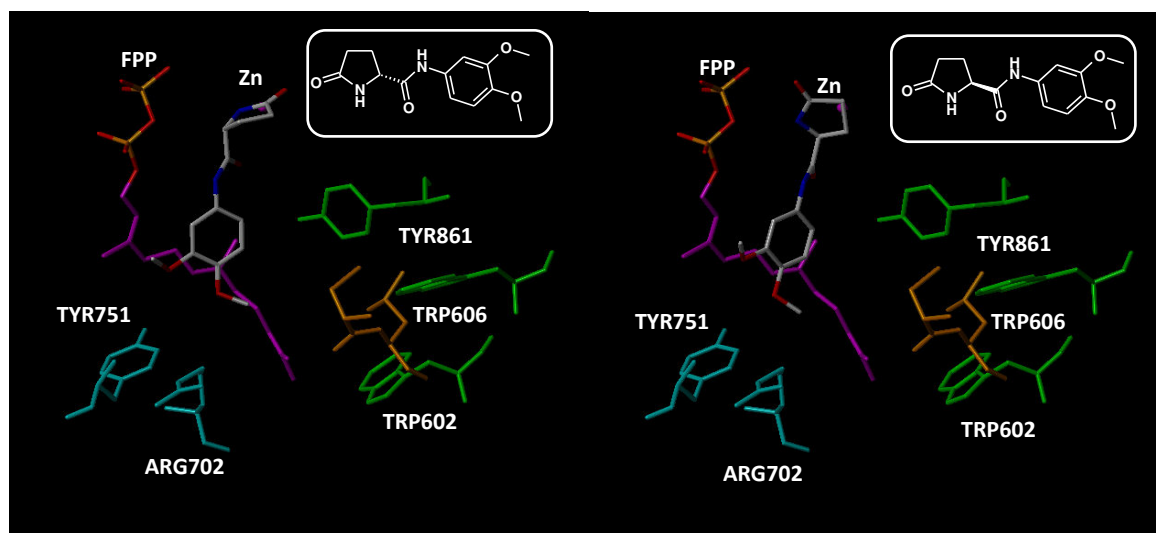


Figure 94 : Représentation des deux énantiomères du composé **25i** dans la poche de la FTase

En effet, alors que le cycle aromatique est positionné de façon quasi identique dans les six cas, la conformation dépendante du carbone asymétrique engendre pour chaque premier énantiomère un azote pyroglutamique trop proche de l'ion en tenant compte du rayon de ce dernier. A l'inverse, pour le deuxième énantiomère, l'azote pyroglutamique est cette fois trop éloigné de l'ion pour interagir avec lui.

Un autre aspect a été évoqué durant cette étude à l'aide des composés **37** et **38** : l'influence de la méthylation de l'azote pyroglutamique. En effet, ce méthyle peut encombrer la molécule de sorte à ce qu'elle reste à l'entrée de la poche seulement. Ce paramètre couplé à l'asymétrie peut conduire à des différences conséquentes sur l'activité inhibitrice (Figures 95 et 96).

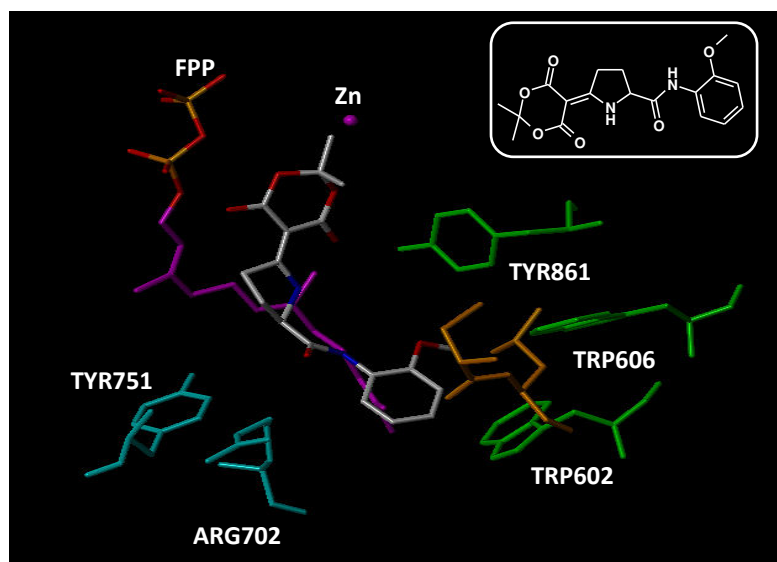


Figure 95 : Représentation du composé **37** dans la poche de la FTase

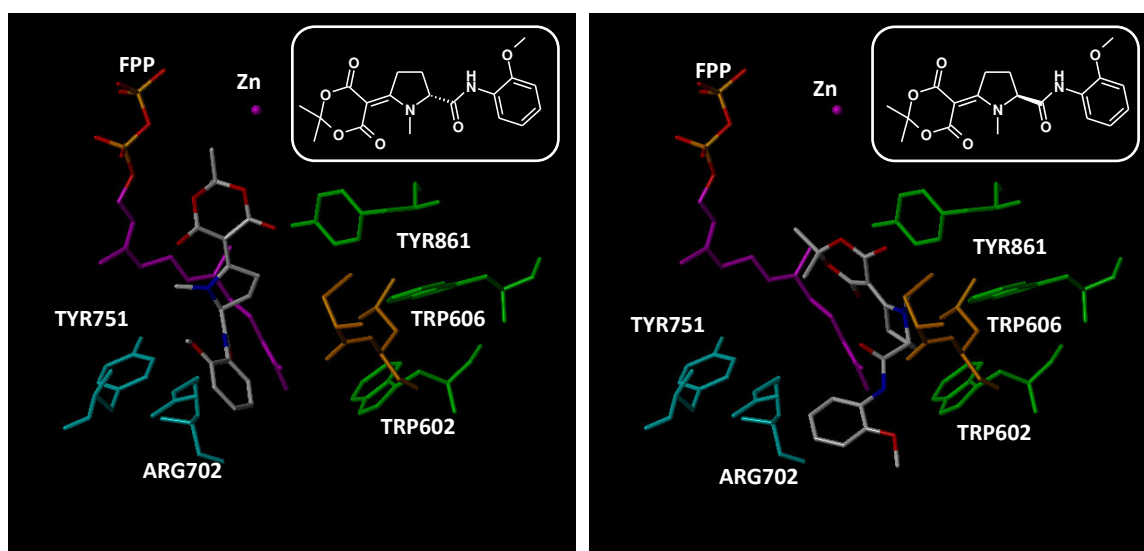


Figure 96 : Représentation d'un des deux énantiomères du composé **38** dans la poche de la FTase

En effet, comme le montrent ces modélisations, le composé **37** non méthylyé passe plus aisément dans la poche afin de se rapprocher de l'ion, alors que pour les deux énantiomères du composé méthylyé **38** restent au niveau de l'entrée. De plus, les multiples méthyles présents sur ces deux énantiomères empêchent le doublet libre de l'azote d'accéder à l'ion afin d'interagir avec ce dernier.

Chapitre II : Stratégies de synthèse
Partie II : Réaction de Friedel-Crafts

6.2. La réaction de Friedel-Crafts (FC)

6.2.1. Introduction sur la réaction de FC

L'acylation de Friedel-Crafts (FC), transformation très connue et largement décrite depuis son développement en 1877 par Charles Friedel et James Crafts, est une substitution électrophile aromatique consistant en l'acylation d'un cycle benzénique à l'aide, la plupart du temps, d'un acide de Lewis, tel que AlCl_3 ou encore ZnCl_2 (Schéma 77).

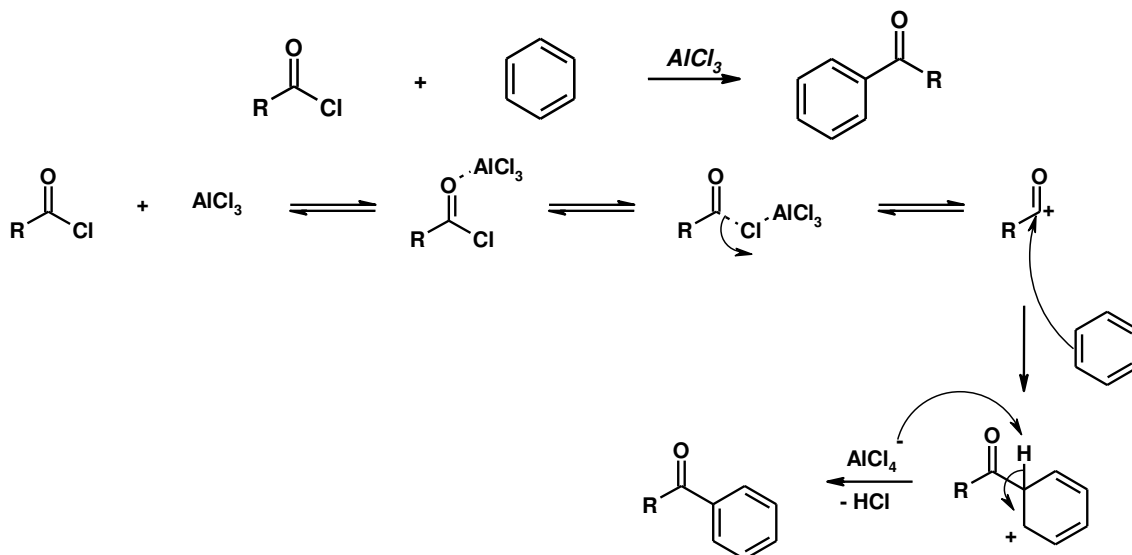


Schéma 77 : Mécanisme réactionnel d'une réaction de Friedel-Crafts classique

Une grande variété de catalyseurs est couramment utilisée dans le cadre de cette transformation, notamment des acides de Lewis classiques tout comme des catalyseurs plus exotiques tels que le triflate de Scandium (III) immobilisé sur des liquides ioniques,¹²⁰ ou encore en utilisant un liquide ionique comme exemple le $[\text{emim}][\text{SbF}_6]$ (Schéma 78).

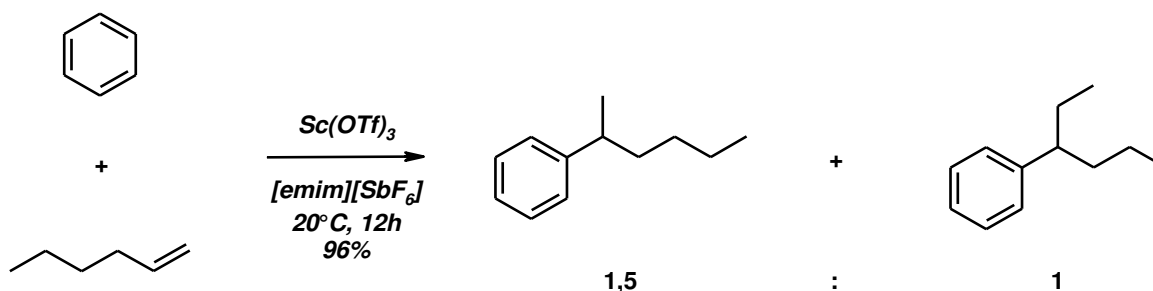


Schéma 78 : Alkylation de Friedel-Crafts telle que décrite dans Song et al. (2000)

6.2.2. Conception des composés issus de transformations de FC

Dans le but de varier les transformations chimiques en utilisant les écocatalyseurs, des réactions de Friedel-Crafts ont été envisagées. En effet, certains produits de réaction de FC ont été synthétisés par le passé dans notre laboratoire dans le but de concevoir de composés de type benzophénones. Ces

¹²⁰ Song, C. E., Shim, W. H., Roh, E. J., Choi, J. H., *Chem. Commun.*, **2000**, 0, 1695-1696.

produits sont connus notamment pour leur pouvoir inhibiteur sur la polymérisation de la tubuline et d'intérêt en oncologie. Ces composés sont des dérivés d'un la phenstatine, un inhibiteur puissant de la tubuline bien connu (Figure 97).^{121,122}

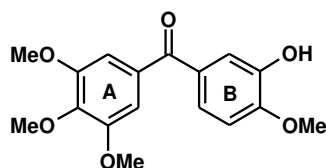


Figure 97 : Structure de la Phenstatine

Dans cette étude, le premier composé **58** envisagé pour la réalisation de réactions de FC avec l'utilisation des écocatalyseurs est un précurseur de la phenstatine elle-même. Le deuxième composé **59** synthétisé *via* une transformation de FC est un composé analogue de la phenstatine connu du laboratoire pour son activité inhibitrice sur la polymérisation de la tubuline (*résultats non publiés*). Enfin, un troisième et dernier composé **60** synthétisé par la réaction de FC entre le *p*-xylène et l'anhydride maléique est un composé connu pour son activité anti-tubuline (Figure 98).

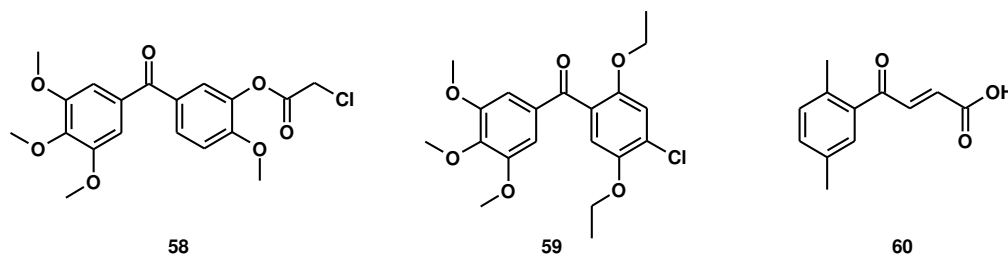


Figure 98 : Composés envisagés pour la réaction de Friedel-Crafts

Dans cette étude, quatre catalyseurs différents seront utilisés afin d'évaluer leur potentiel catalytique par rapport à la référence qui est le chlorure de zinc. Celui-ci est acide de Lewis couramment utilisé pour les réactions de FC au même titre que le chlorure d'aluminium $AlCl_3$.

| Entrée | Catalyseur | Description | Source |
|--------|------------|---|------------------------|
| 1 | $ZnCl_2$ | Acide de Lewis classique | Commercial |
| 2 | Cat2 | $ZnCl_2$ supporté sur la montmorillonite K10 activé thermiquement à 120°C | Préparé au laboratoire |
| 3 | Ecocat3 | Catalyseur issu des plantes cultivées sur des sols contaminés supporté sur montmorillonite K10 et rincé à l'eau | Préparé au laboratoire |
| 4 | Ecocat4 | Catalyseur issu des plantes cultivées sur des sols contaminés supporté sur montmorillonite K10, non rincé à l'eau | Préparé au laboratoire |

Tableau 19 : Description des catalyseurs testés dans le cadre des réactions de Friedel-Crafts

¹²¹ Pettit, G. R., Toki, B., Herald, D. L., Verdier-Pinard, P., Boyd, M. R., Hamel, E., Pettit, R. K., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1688-1695.

¹²² Pettit, G. R., Toki, B., **1999**, WO99/34788.

Les catalyseurs utilisés afin de réaliser les réactions de FC comprennent donc $ZnCl_2$ (Tableau 19, Entrée 1), un catalyseur supporté activé thermiquement à 120 °C (Tableau 19, Entrée 2) et deux écocatalyseurs issus des plantes cultivées sur des sols contaminés Ecocat3 et Ecocat4 (Tableau 19, Entrées 3 et 4 respectivement). La seule différence entre ces deux derniers écocatalyseurs est que le premier a été rincé à l'eau à la fin du traitement afin d'éliminer les éventuels éléments alcalins présents dans les cendres des plantes utilisées pour leur conception.

6.2.3. Synthèses des composés issus des réactions de FC

La synthèse du premier composé cité précédemment est réalisée par réaction de FC entre le chlorure d'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque (**61**) et le chloroacétate de guaiacol **62** en présence d'un catalyseur dans le dichlorométhane à reflux pendant 24 h (Schéma 79).

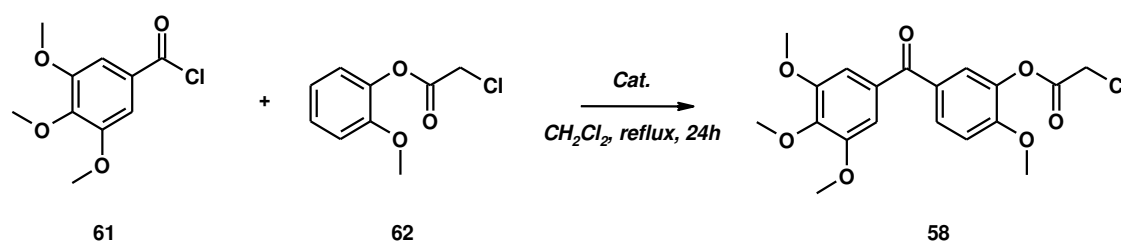


Schéma 79 : Réaction globale pour la synthèse du composé 58

Le premier catalyseur ainsi utilisé est $ZnCl_2$. Celui-ci a été utilisé dans des proportions différentes afin d'évaluer la stœchiométrie optimale pour l'obtention du composé **58** désiré. Ces différentes proportions ainsi que les résultats de rendement de ces réactions sont reportés dans le Tableau 20.

| Entrée | Catalyseur | Nombre d'équivalents molaires | Rendement (%) |
|--------|------------|-------------------------------|---------------|
| 1 | $ZnCl_2$ | 0,3 | 18 |
| 2 | | 0,5 | <5 |
| 3 | | 1 | 28 |
| 6 | | 2 | 16 |
| 8 | | 3 | <5 |

Tableau 20 : Résultats de la réaction de Friedel-Crafts pour la synthèse du composé 58 en fonction de la proportion de $ZnCl_2$

Ces résultats nous montrent que $ZnCl_2$ se révèle inefficace pour la réaction de Friedel-Crafts attendue. En effet, alors que le meilleur rendement obtenu n'est que de 28 % avec un équivalent molaire (Tableau 20, Entrée 3), la plupart des réactions tentées avec différentes charges catalytiques se sont révélées inefficaces. De ce fait, cette réaction a été tentée en présence du catalyseur supporté activé thermiquement à 120 °C (Cat2) ainsi qu'en présence de l'écocatalyseur rincé à l'eau (Ecocat3).

| Entrée | Catalyseur | Nombre d'équivalents molaires | Rendement (%) |
|--------|------------|-------------------------------|---------------|
| 1 | Cat2 | 2 | - |
| 2 | Ecocat3 | 2 | - |

Tableau 21 : Résultats de la réaction en présence du catalyseur supporté activé thermiquement à 120 °C (Cat2) et de l'écocatalyseur (Ecocat3)

De même que la réaction en présence de $ZnCl_2$ pur, celles en présence du catalyseur supporté activé thermiquement à $120\text{ }^\circ\text{C}$ (Cat2) et de l'écocatalyseur Ecocat3 se sont révélées inefficaces (Tableau 21). Ce constat nous a donc conduits à tester nos catalyseurs sur une transformation de FC en présence d'un substrat différent. En effet, la réaction de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque et le 2-chloro-1,4-diéthoxybenzène (**63**) a été concluante précédemment au laboratoire en présence de réactif de Eaton. Elle conduit à un autre composé découvert par notre équipe pour son activité inhibitrice sur la polymérisation de la tubuline (Schéma 80).

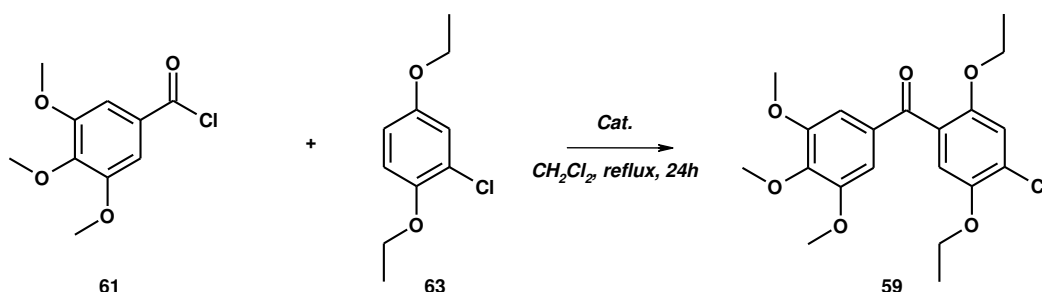


Schéma 80 : Réaction globale pour la synthèse du composé 59

Cette réaction a ainsi été réalisée comme précédemment à l'aide tout d'abord du chlorure de zinc (II) pur dans trois proportions molaires différentes (0,5, 2 et 5 équivalents molaires), à l'aide ensuite de deux écocatalyseurs Ecocat3 et Ecocat4. Les résultats de cette réaction en présence des différents catalyseurs sont reportés dans le Tableau 22.

| Entrée | Catalyseur | Nombre d'équivalents molaires | Rendement (%) |
|--------|------------|-------------------------------|---------------|
| 1 | | 0,5 | - |
| 2 | $ZnCl_2$ | 2 | - |
| 3 | | 5 | - |
| 4 | Ecocat3 | 0,5 | - |
| 5 | | 0,5 | - |
| 6 | Ecocat4 | 2 | - |

Tableau 22 : Rendement de la réaction de synthèse du composé 59 en fonction du catalyseur et des proportions utilisés

Comme le montrent de nouveau les résultats de cette réaction, peu importe le catalyseur utilisé ou les proportions dans lesquelles il est utilisé, il n'y a pas de réaction (Tableau 22). Ce manque de réactivité est sûrement dû au grand nombre de groupements portés par les substrats pouvant complexer le zinc présent dans les différents catalyseurs.

Afin de répondre à cette question, il nous est apparu opportun d'envisager la synthèse d'un autre composé **60** pouvant être issu d'une réaction de Friedel-Crafts entre le *p*-xylène **64** et l'anhydride maléique **65** (Schéma 81) en gardant comme catalyseur $ZnCl_2$ pur et en utilisant le CH_2Cl_2 ou le MTHP (méthyltétrahydropyrane) en tant que solvants de réaction. Les rendements de cette réaction en fonction du solvant sont ainsi reportés dans le Tableau 23.

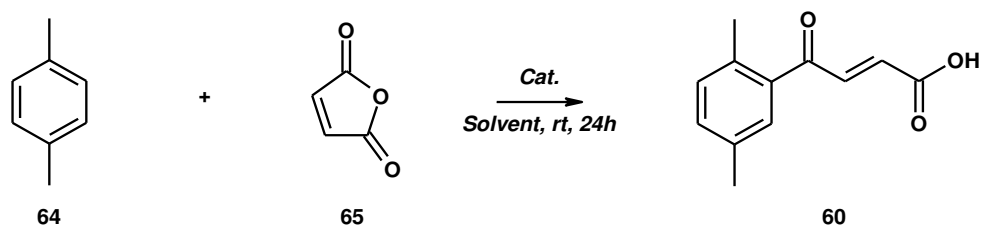


Schéma 81 : Synthèse du composé 60 par acylation

| Entrée | Catalyseur | Nombre d'équivalents molaires | Solvant | Rendement (%) |
|--------|-------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------|
| 1 | ZnCl ₂ | 2 | CH ₂ Cl ₂ | 2 |
| 2 | | | | - |
| 3 | | MTHP | - | |
| 4 | | 3 | CH ₂ Cl ₂ | - |

Tableau 23 : Rendements de la synthèse du composé 60 en fonction du solvant et la charge de catalyseur utilisé

Les résultats obtenus dans le cadre de cette réaction sont encore en deçà de ce qui était attendu. En effet, le ZnCl₂ est de nouveau peu efficace voire totalement inefficace pour cette réaction d'acylation du *p*-xylène, et ceci quel que soit le solvant utilisé. Ce type de transformation a donc été abandonné pour la suite du projet.

Chapitre II : Stratégies de synthèse

Partie III : Réaction d'aza-Michael

6.3. La réaction d'aza-Michael

6.3.1. Introduction

La transformation d'aza-Michael, décrite pour la première fois en 1874, est l'une des réactions les plus fondamentales en chimie organique. Les composés produits par cette réaction sont utilisés dans des domaines divers et variés et la réaction est employée aussi bien en synthèse de molécules bioactives ou encore pour la synthèse totale de produits naturels. Elle consiste en la réaction entre un énone déficient en électrons appelé accepteur de Michael et un nucléophile donneur de Michael. Dans le cadre d'une transformation d'aza-Michael, le nucléophile utilisé est de type azoté, aminé par exemple (Schéma 82).

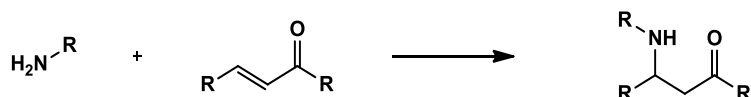


Schéma 82 : Schéma général de la réaction d'aza-Michael

Différentes amines ont été décrites en tant que donneurs de Michael, telles que des amines de type aliphatiques, aromatiques, primaires, secondaires, etc ... (Figures 99-102).

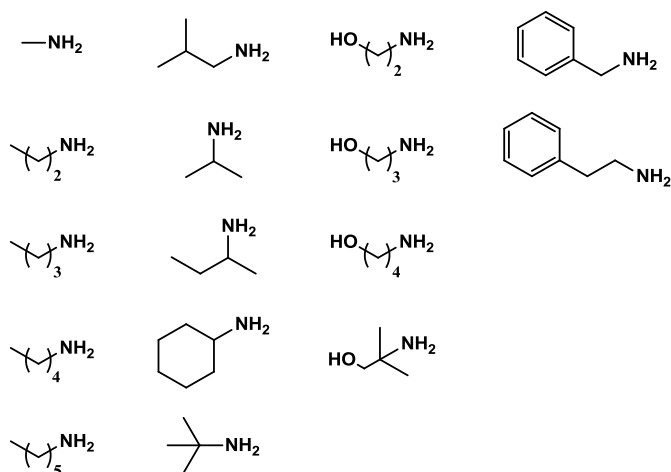


Figure 99 : Structures des amines primaires aliphatiques impliquées dans les réactions d'aza-Michael.^{123,124,125,126,127,128}

¹²³ Labade, V. B., Pawar, S. S., Shingare, M. S., *Monasth. Chem.*, **2011**, 142, 1055-1059.

¹²⁴ Bosica, G., Debono, A. J., *Tetrahedron*, **2014**, 70, 6607-6612.

¹²⁵ Esteves, A. P., Silva, M. E., Rodrigues, L. M., Oliveira-Campos, A. M. F., Hrdina, R., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 48, 9040-9043.

¹²⁶ Monsalves, L. N., Gillanders, F., Baldessari, A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 1164-1170.

¹²⁷ Polshettiwar, V., Varma, R. S., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8735-8738.

¹²⁸ Medina, F., Michon C., Agbossou-Niedercorn, F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2012, 6218-6227.

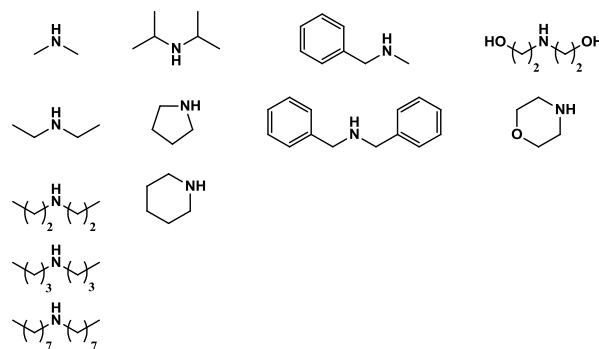


Figure 100 : Structures des amines aliphatiques secondaires impliquées dans les réactions d'aza-Michael.^{129,130,131,132}

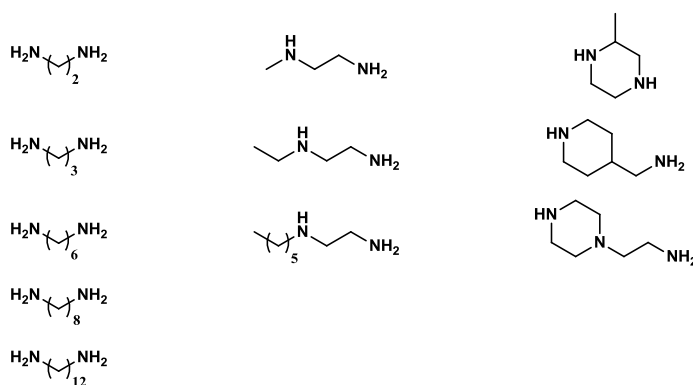


Figure 101 : Structures des amines multi-fonctionnalisées impliquées dans les réactions d'aza-Michael.^{133,134,135}

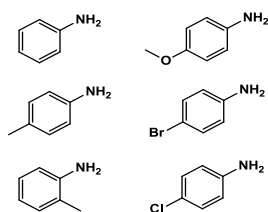


Figure 102 : Dérivés d'aniline utilisés dans le cadre des réactions d'aza-Michael en présence des accepteurs de Michael.^{136,137,138}

- ¹²⁹ Whitmore, F. C., Mosher, S., Adams, R. R., Taylor, R. B., Chapin, E. C., Weisel, C., Yanko, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 725-731.
- ¹³⁰ Verma, S., Jain, S. L., Sain, B., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 2314-2318.
- ¹³¹ Steunenbergh, P., Sijm, M., Zuilhof, H., Sanders, J. P., Scott, E. L., Franssen, M. C. R., *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 3802-3813.
- ¹³² Matveeva, E. V., Petrovskii, P. V., Odinets, I. L., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 6129-6133.
- ¹³³ Wu, D., Liu, Y., He, C., Chung, T., Suathong, G., *Macromolecules*, **2004**, 37, 6763-6770.
- ¹³⁴ Gao, C., Tang, W., Yan, D., *J. Polym. Sci. Part. A, Polym. Chem.*, **2002**, 40, 2340-2349.
- ¹³⁵ Danusso, F., Ferruti, P., *Chim. E. Ind.*, **1970**, 11, 88-113.
- ¹³⁶ Tang, X. J., Yan, Z. L., Chen, W. L., Gao, Y. R., Mao, S., Zhang, Y. L., Wang, Y.-Q., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 2669-2673.
- ¹³⁷ De, K., Legros, J., Crousse, B., Bonnet-Delpon, D., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 6260-6265.
- ¹³⁸ Elderfield, R. C., Gensler, W. J., Bembry, T. H., Kermer, C. B., Brody, F., Hageman, H. A., Head, J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 1259-1263.

La réactivité de ces amines est primordiale dans le cadre des synthèses d'aza-Michael. En effet, les amines aromatiques seront moins réactives que les amines aliphatiques du fait de leur conjugaison avec le cycle aromatique. D'autre part, les amines primaires seront plus réactives que les amines secondaires grâce à la disponibilité de leurs électrons.

Par ailleurs, différents accepteurs d'aza-Michael ont été décrits. Ces derniers comprennent des acrylates, des sulfones vinyliques, des cétones vinyliques ou encore des acrylonitriles ou peuvent être polyfonctionnels. Ces accepteurs sont représentés par les Figures 103 et 104.

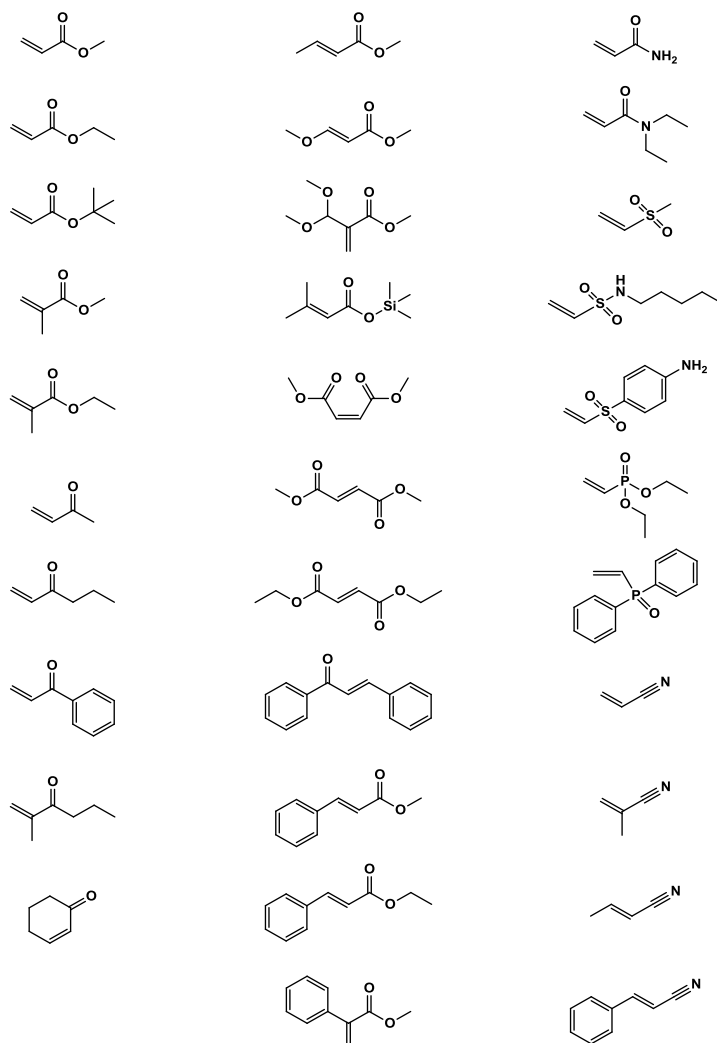


Figure 103 : Accepteurs de Michael non-fonctionnels impliqués dans le cadre des réactions d'aza-Michael.^{139,140,141,142,143,144,145,146,147,148}

- ¹³⁹ Chaudhuri, M. K., Hussain, S., Kantam, M. L., Neelima, B., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8329-8331.
- ¹⁴⁰ Rulev, A. Y., Kotsuki, H., Maddaluno, J., *Green Chem.*, **2012**, *14*, 503-508.
- ¹⁴¹ Joshi, J. H., Saiyed, A. S., Bedekar, A. V., *Synth. Commun.*, **2010**, *40*, 2857-2863.
- ¹⁴² Martinez, G., Arumugam, J., Jacobs, H. K., Gopalan, A. S., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 630-634.
- ¹⁴³ Matveeva, E. V., Petrovskii, P. V., Klemenkova, Z. S., Bondarenko, N. A., Odinet, I. L., *CR Chim.*, **2010**, *13*, 964-970.
- ¹⁴⁴ You, L., Feng, S., An, R., Wang, X., Bai, D., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5147-5149.
- ¹⁴⁵ Moghaddam, F. M., Mohammadi, M., Hosseinnia, A., *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 643-650.
- ¹⁴⁶ Bartoli, G., Bosco, M., Marcantoni, E., Petrini, M., Sambri, L., Torregiani, E., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 9052-9055.
- ¹⁴⁷ Azizi, N., Saidi, M. R., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 383-387.
- ¹⁴⁸ Kawatsura, M., Hartwig, J. F., *Organometallics*, **2001**, *20*, 1960-1964.

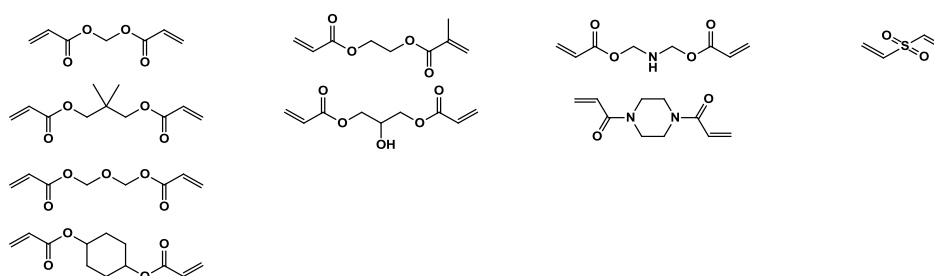


Figure 104 : Accepteurs de Michael poly-fonctionnels utilisés dans le cadre des réactions d'aza-Michael.^{149,150,151,152}

6.3.1.1. Réaction d'aza-Michael appliquée aux aminoalkoxysiloxanes

Différentes amines fonctionnalisées ont été décrites dans la littérature en tant que donneurs de Michael. Parmi celles-ci notons les aminoalkoxysiloxanes (Figure 105).

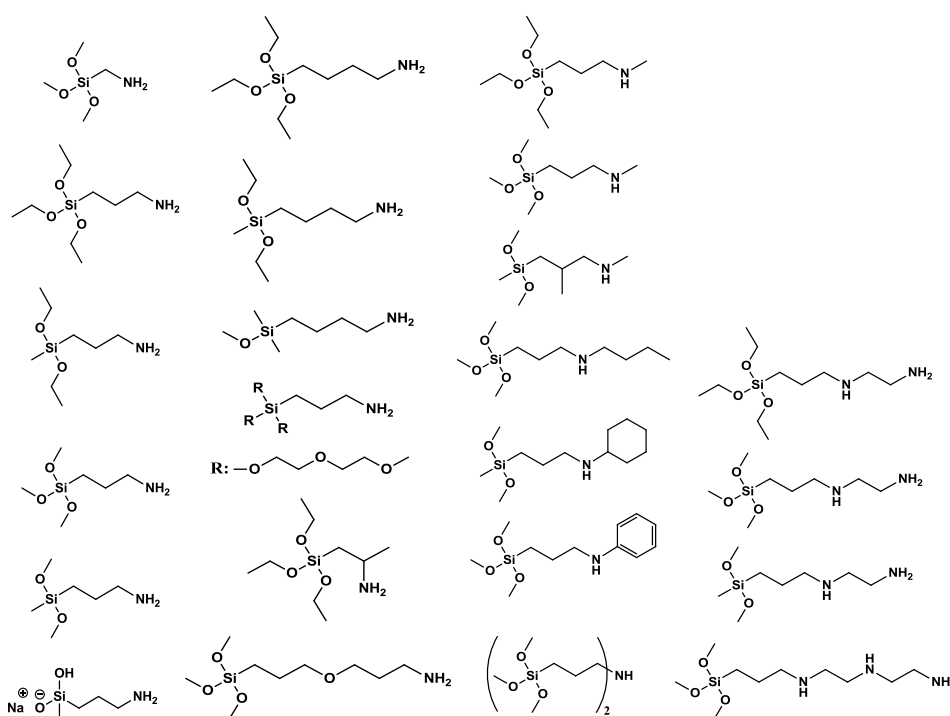


Figure 105 : Donneurs de Michael de type alkoxysiloxanes aminés utilisés dans le cadre des réactions d'aza-Michael.^{153,154,155,156,157,158,159,160,161,162}

- ¹⁴⁹ Moszner, N., Volkel, T., Rheinberger, V., *Macromol. Chem. Phys.*, **1996**, 197, 621-631.
¹⁵⁰ Zintchenko, A., van der Aa, L. J., Engbersen, J. F. J., *Macromol. Rapid. Commun.*, **2011**, 32, 321-325.
¹⁵¹ Liu, Y., Wu, D., Ma, Y., Tang, G., Wang, S., He, C., Chungc, T., Gohb, S., *Chem. Commun.*, **2003**, 2630-2631.
¹⁵² Mathias, L. J., Shemper, B. S., Alriol, M., Morizur, J. F., *Macromolecules*, **2004**, 37, 3231-3238.
¹⁵³ Pepe, E. J., **1980**, US4209455.
¹⁵⁴ Pike, R. M., Morehouse, E. L., **1962**, US3033815A.
¹⁵⁵ Lyer, S., Klun, T. P., Benz, O. S., Fan, W. W., **2008**, US 2008220264A1.
¹⁵⁶ Berger, A., Fost, D., **1998**, WO9822478.
¹⁵⁷ Lee, C., Lutz, M. A., **1987**, EP0230342A2.
¹⁵⁸ Müh, E., Marquart, J., Klee, J. E., Frey, H., Mülhaupt, R., *Macromolecules*, **2001**, 34, 5778-5785.
¹⁵⁹ Sato, A., Sato, S., Mori, S., **2004**, JP2004035591A.
¹⁶⁰ Liu, H., Chen, M., Huang, Z., Xu, K., Zhang, X., *Eur. Polym. J.*, **2004**, 40, 609-613.
¹⁶¹ Joffre, E. J., Liles, D. T., Murray, D. L., Revis, A., **1997**, EP0780422A2.
¹⁶² Roehrig, M. A., Nachtigal, A. K., Klun, T. P., Lyer, S., **2012**, WO2012106184A2.

De plus, différents accepteurs monofonctionnalisés et polyfonctionnalisés ont été décrits pour cette réaction en présence des aminoalkylosiloxanes précédents (Figure 106). Voir à ce propos les rendements de la réaction, par exemple, entre un aminosilane et un accepteur de Michael telle qu'elle est exposée dans le schéma 83 (Tableau 24).

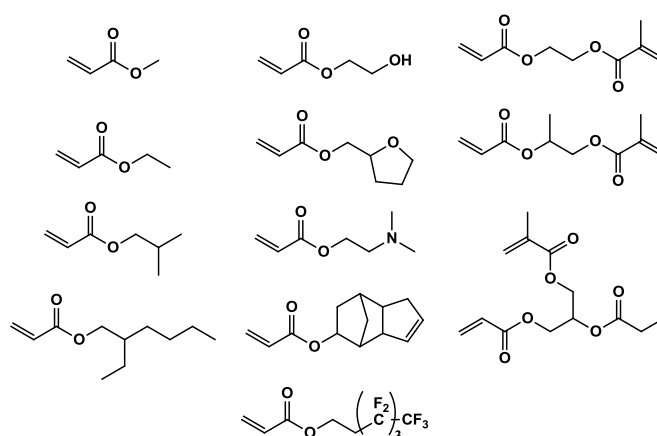


Figure 106 : Structure des accepteurs d'aza-Michael de type acrylates mono-fonctionnels dans le cadre des réactions en présence des aminoalkoxysilanes.^{163,164,165,166,167,168}

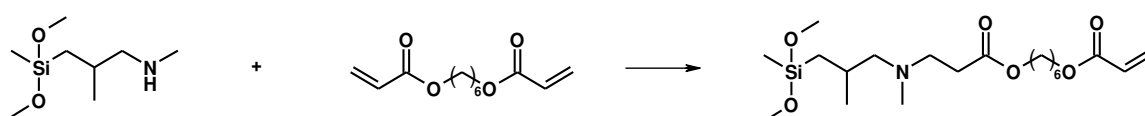


Schéma 83 : Réaction d'aza-Michael telle que décrite dans Lee et al. (1987)

| Entrée | Solvant | Contenu du solvant | | Durée (h) | Rendement de l'amine (%) |
|--------|---------|--------------------|---------|-----------|--------------------------|
| | | (wt-%) | (mol-%) | | |
| 1 | IPA | 10 | 37 | 71 | 99 |
| 2 | Toluène | 10 | 27 | 67 | 46 |
| 3 | DMPS | 10 | 8 | 68 | 42 |

Tableau 24 : Influence du solvant sur le rendement de l'amine dans le cadre des réactions avec les aminoalkoxysilanes

Comme le montrent les résultats du brevet publié par l'équipe de Lee (1984)¹⁵⁴ faisant état d'une comparaison entre différents solvants pour la réaction d'aza-Michael, l'utilisation du dodécaméthylpentasiloxane (DMPS) diminue considérablement le rendement de la réaction d'aza-Michael (Tableau 24, Entrée 3). L'évaluation du rendement de l'amine durant la réaction en présence de toluène montre un rendement quasi similaire à la réaction en présence de DMPS (Tableau 24, Entrée 2). De manière plus intéressante, l'utilisation de l'*isopropanol* (IPA) augmente de manière significative le rendement, allant jusqu'à un rendement presque quantitatif (Tableau 24, Entrée 1).

¹⁶³ Mori, H., Miyamura, Y., Endo, T., *Langmuir*, **2007**, 23, 9014-9023.

¹⁶⁴ Moszner, N., Völkel, T., Cramer von Clausbruch, S., Geiter, E., Batliner, N., Rheinberger, V., *Macromol. Mater. Eng.*, **2002**, 287, 339-347.

¹⁶⁵ Jucker, B., Oertli, M., Buetikofer, P., Burckhardt, U., **2009**, US2009081470A1.

¹⁶⁶ Nomura, Y., Sato, A., Sato, S., Mori, H., Endo, T., *J. Polym. Sci. Part. A, Polym. Chem.*, **2007**, 45, 2689-2704.

¹⁶⁷ Iwai, M., Hamada, M., **2004**, WO2004087719.

¹⁶⁸ Eren, T., Neren Ökte, A., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2007**, 105, 1426-1436.

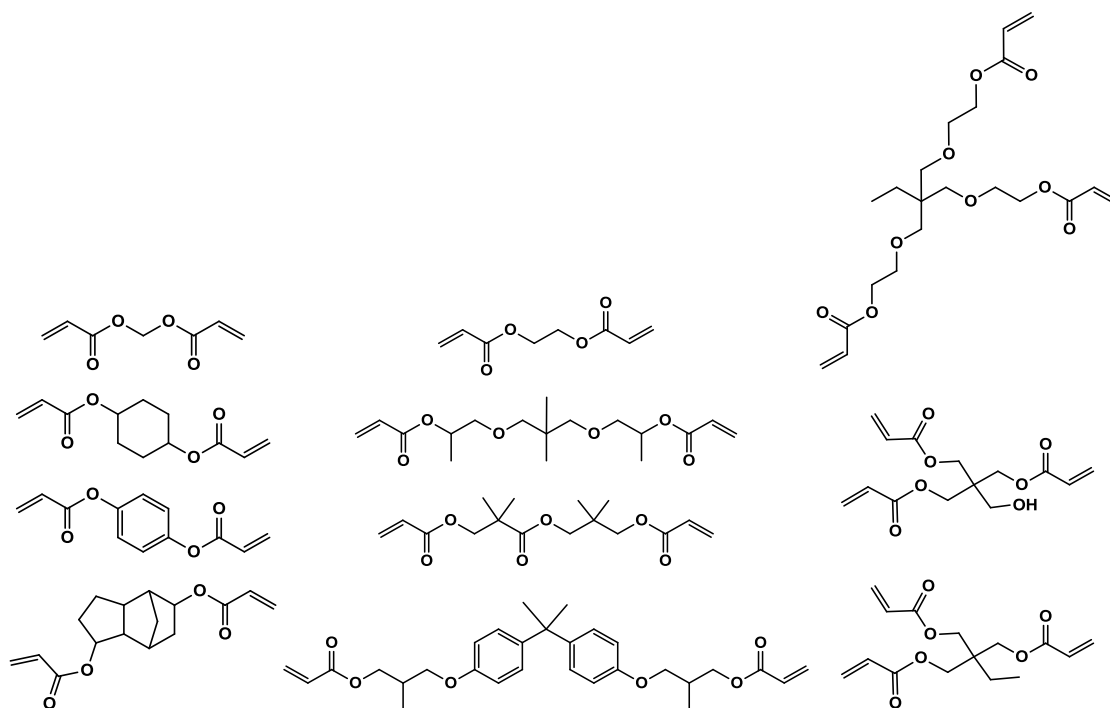


Figure 107 : Structure des accepteurs de type acrylates poly-fonctionnels utilisés dans le cadre des réactions d'aza-Michael en présence des donneurs de type aminoalkoxysilanes.^{169,170,171,172,173,174}

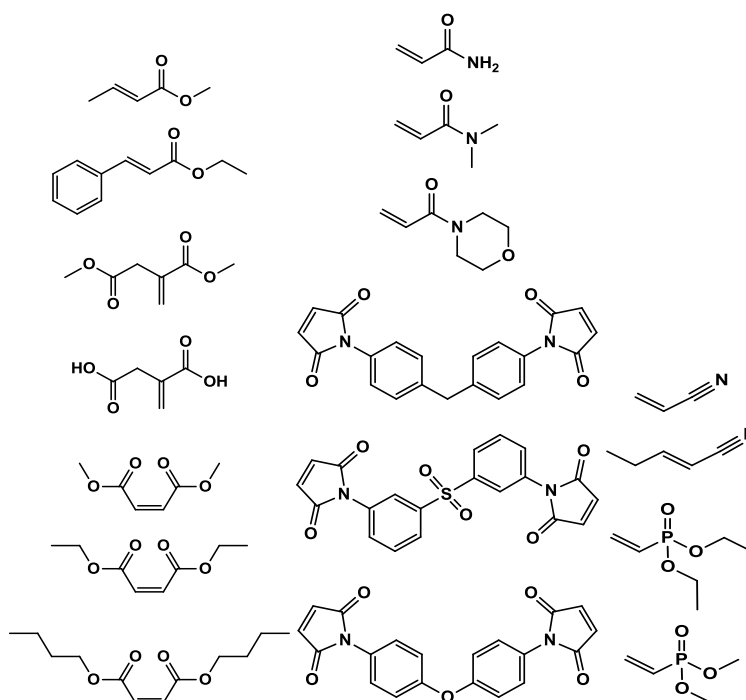


Figure 108 : Structures des accepteurs de Michael autres que les acrylates utilisés dans le cadre des réactions d'aza-Michael en présence des aminoalkoxysilanes.^{175,176}

- ¹⁶⁹ Müh, E., Weickmann, H., Klee, J. E., Frey, H., Mülhaupt, R., *Macromol. Chem. Phys.*, **2001**, 202, 3484-3489.
¹⁷⁰ Lee, K., Pepper, J. R., Piccirilli, R., Chang, W., **1984**, US4429082.
¹⁷¹ Baikerikar, K. K., Mahdi, S. Z., Allam, D. J., Burris, M. N., Knelsel, A. R., **2007**, US2007151178A1.
¹⁷² Blizzard, J. D., Tonge, J. S., **1995**, EP0687713A1.
¹⁷³ Blizzard, J. D., Tonge, J. S., **1998**, US5840428.
¹⁷⁴ Cottington, L. J., Revis A., **1991**, EP 0437327A2.
¹⁷⁵ Huck, W. R., Wirz, T., **2007**, EP2072520.
¹⁷⁶ Schmider, M., Mu, E., Klee, J. E., Mu, R., *Macromolecules*, **2005**, 38, 9548-9555.

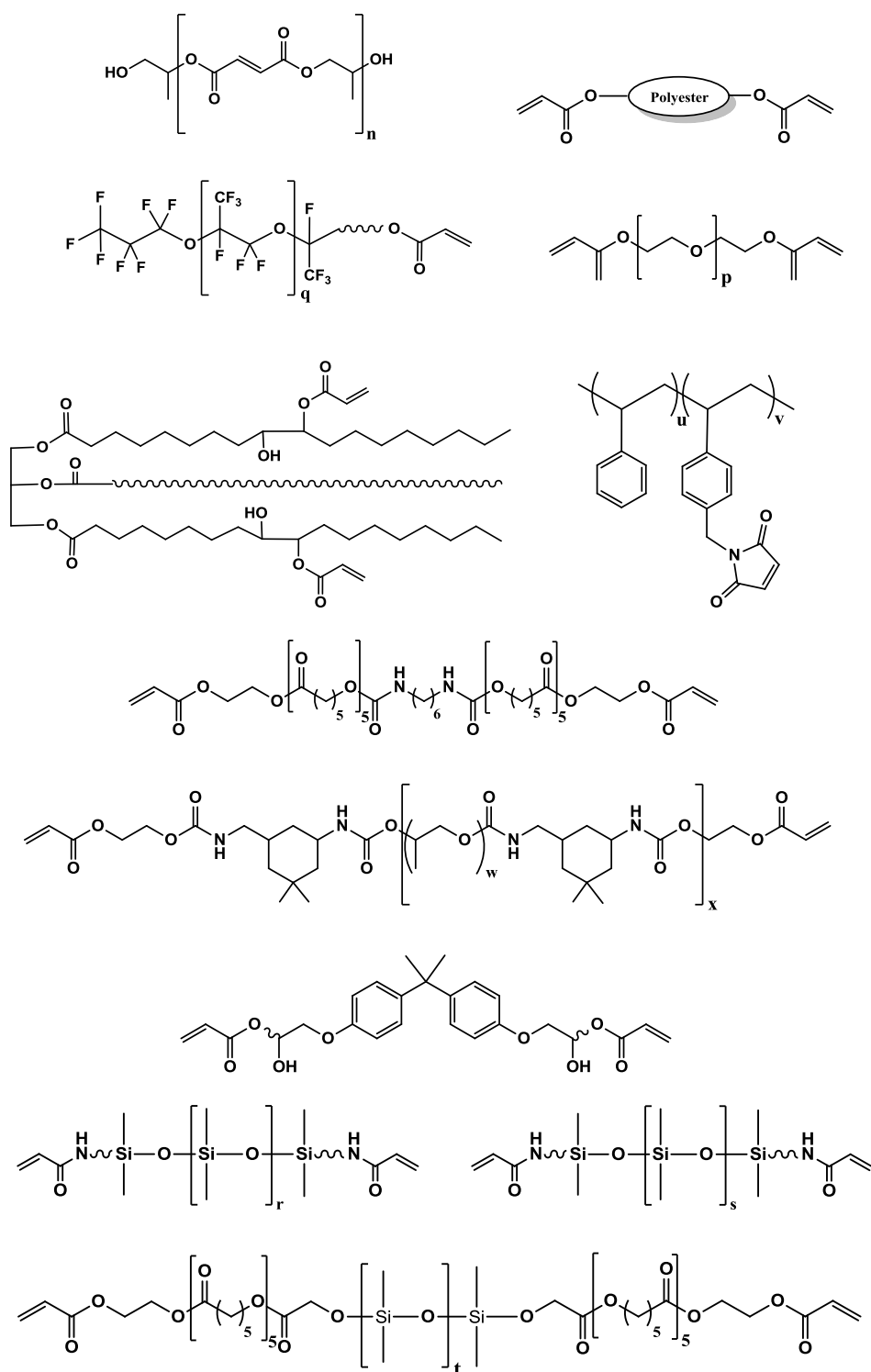


Figure 109 : Structures des accepteurs de Michael polymériques utilisés dans le cadre des réactions d'aza-Michael en présence des aminoalkoxysilanes.^{177,178,179,180,181,182,183}

¹⁷⁷ Pepe, E. J., Marsden, J. G., **1978**, US4122074.

¹⁷⁸ Furukawa, H., Kawamura, J., **1988**, EP0274112.

¹⁷⁹ Iyer, S., Benz, O. S., Klun, T. P., Burton, C. A., **2008**, WO2008076639A1.

¹⁸⁰ Qi, Y., Yang, J., Zeng, Z., Liao, Z., Chen, Y., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2005**, 98, 1500-1504.

¹⁸¹ Colak, S., Kusefoglu, S. H., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2007**, 104, 2244-2253.

¹⁸² Jothibasu, S., Ashok Kumar, A., Alagar, M., *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, **2007**, 43, 337-345.

¹⁸³ Audenaert, F., **2012**, EP2463325A1.

6.3.1.2. Réactions d'aza-Michael appliquées à des donneurs de type polyalkylsilanes aminés

D'autre part, des copolymères de type amines polyalkylsilanes ont été décrits en tant que donneurs de Michael. En effet, la littérature fait état d'un certain nombre de donneurs de ce type, comme montré dans par les Figures 110 et 111. Parmi celles-ci on trouve plusieurs brevets montrant ainsi le fort impact industriel de cette transformation dans l'élaboration de nouveaux matériaux avec une haute valeur ajoutée.

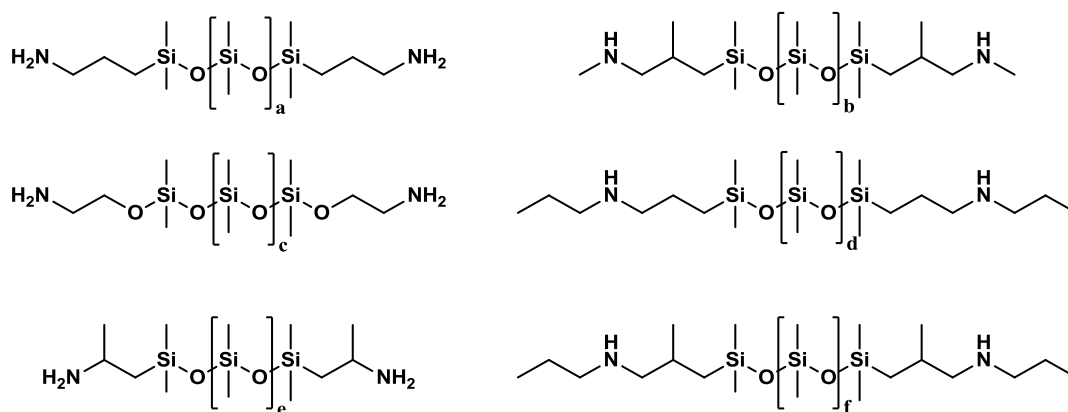


Figure 110 : Structures des copolymères de type polyalkylsilanes aminés au niveau de la terminaison utilisés dans le cadre des réactions d'aza-Michael.^{184,185}

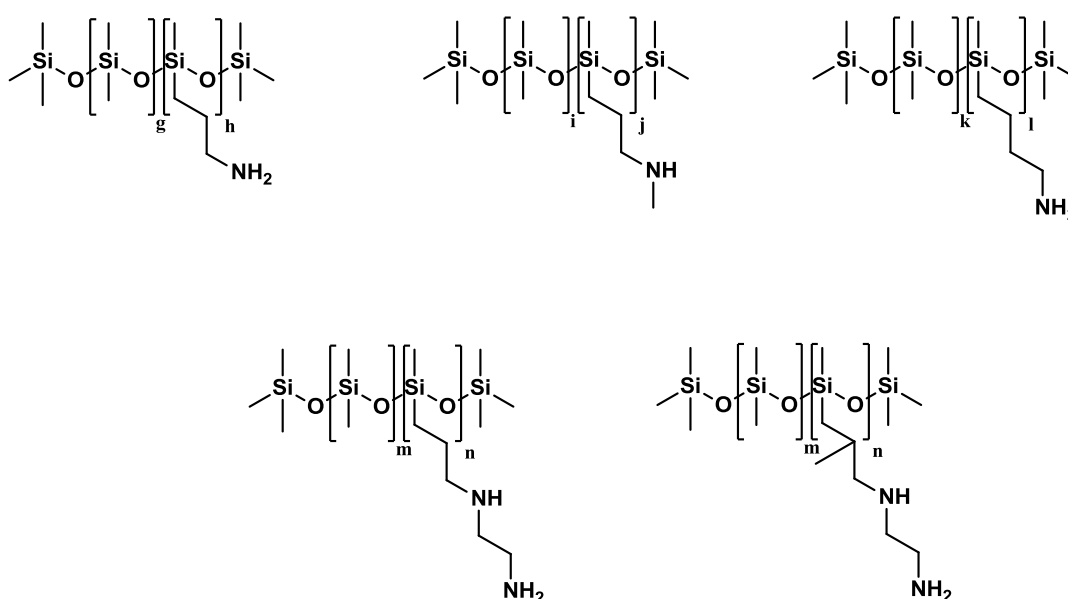


Figure 111 : Structures des copolymères de type polyalkylsilanes aminés utilisés dans le cadre des réactions d'aza-Michael.^{186,187,188,189}

¹⁸⁴ Dix, L. R., Ebdon, J. R., Flint, N. J., Hodges, P., O'Dell, R., *Eur. Polym. J.*, **1995**, 31, 647–652.

¹⁸⁵ Blizzard, J. D., Cobb, V. S., **1998**, US5739192.

¹⁸⁶ Lewis, A. L., Collias, A. C., Redman, R., Court, J., **2001**, WO0157048A1.

¹⁸⁷ Griswold, R. M., Magee, W. L., Manis, P. A., Martin, E. R., **1986**, US4606933.

¹⁸⁸ Ona, I., Ozaki, M., **1992**, EP0475363A2.

¹⁸⁹ Nakashima, H., Wakita, M., Kobayashi, H., **2004**, WO2004078863.

Pour illustrer cette importance, de nouveaux accepteurs mono- et polyfonctionnels ont été décrits pour la réaction d'aza-Michael en présence de ces copolymères de type amines polyalkylsilanes (Figures 112 et 113).

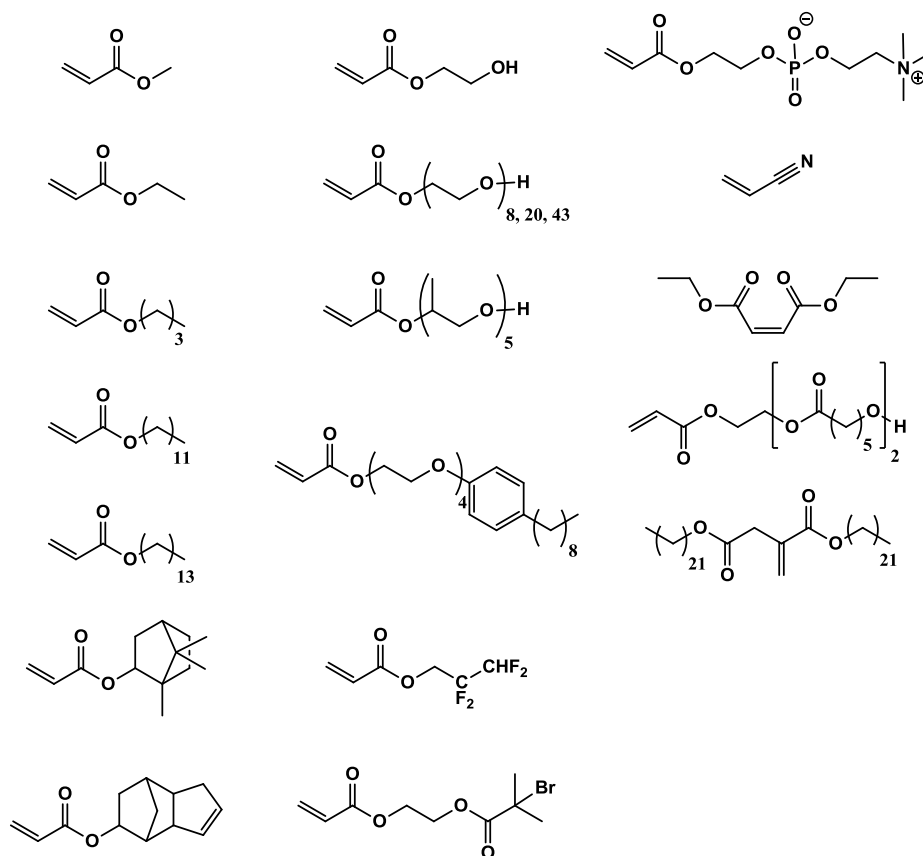


Figure 112 : Structures des accepteurs de Michael mono-fonctionnels utilisés dans le cadre des réactions d'aza-Michael en présence des copolymères de type amines polyalkylsilanes.^{190,191,192}

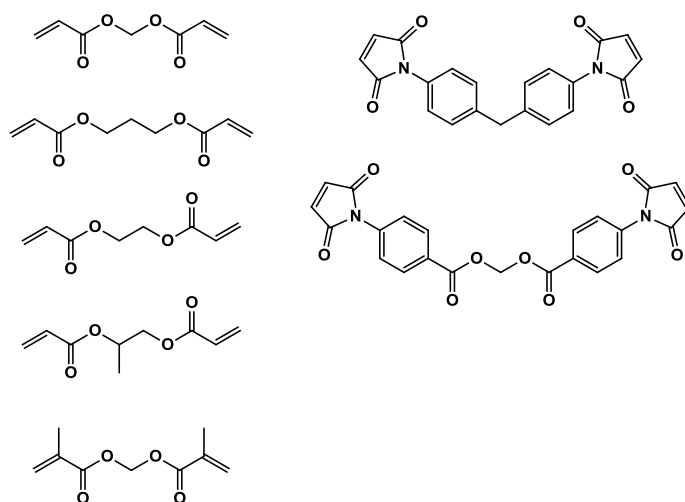


Figure 113 : Structures des accepteurs de Michael poly-fonctionnels utilisés dans le cadre des réactions d'aza-Michael en présence des copolymères de type amines polyalkylsilanes.¹⁹³

¹⁹⁰ Frances, J. M., Leising, F., **1992**, US5118724.

¹⁹¹ Bodkhe, R. B., Webster, D. C., *E-Polymers*, **2013**, 13, 124-134.

¹⁹² Bodkhe, R. B., Stafslie, S. J., Daniels, J., Cilz, N., Muelhberg, A. J., Thompson, S. E. M., Callow, M. E., Callow, J. A., Webster, D. C., *Prog. Org. Coat.*, **2015**, 78, 369-380.

6.3.1.3. Originalité de l'accepteur de Michael du projet

Dans le cas de notre étude, un accepteur particulier a été utilisé. L'objectif initial de l'étude a été de tester les écocatalyseurs dans une réaction d'aminolyse entre le 3-benzoylacrylate d'éthyle **66** et l'aniline afin d'obtenir un inhibiteur de la polymérisation de la tubuline **68**, agent antimittotique décrit dans la littérature (Schéma 84).¹⁹⁴

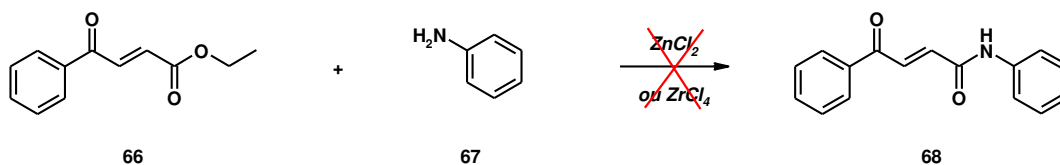


Schéma 84 : Aminolyse prévue initialement entre le 3-benzoylacrylate d'éthyle **66** et l'aniline **67**

Cette réaction d'aminolyse ne s'est finalement pas déroulée comme prévu. En effet, alors que le composé attendu **68** n'a pas été récupéré (absent dans le prélèvement brut analysé par spectrométrie RMN), seul le produit résultant de l'addition d'aza-Michael a été obtenu. La réaction s'est déroulée très rapidement en quelques minutes et en absence totale de solvant (Schémas 85 et 86).

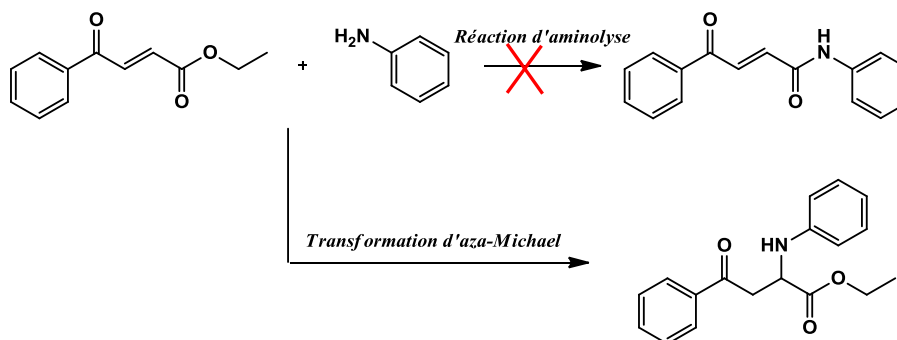


Schéma 85 : Réaction d'aza-Michael survenue lors de la réaction d'aminolyse attendue initialement

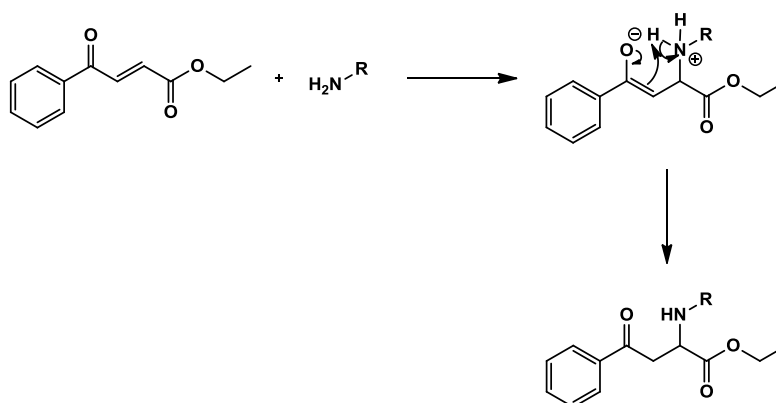


Schéma 86 : Mécanisme proposé pour la réaction d'aza-Michael

Curieusement, cet accepteur de Michael de type aroylacrylate n'a jamais été décrit dans la littérature. La nouveauté de cet accepteur découverte lors de ce projet lors de la tentative de

¹⁹³ Dauth, J., Deubzer, B., Schrock, R., Gratzl, P., **2001**, US6177511B1.

¹⁹⁴ Vitorović-Todorović, M. D., Erić-Nicolić, A., Kolundžija, B., Hamel, E., Ristić, S., Juranić, J. O., Drakulić, B. J., *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 62, 40-50.

valorisation des écocatalyseurs nous a permis d'étendre et généraliser cette réaction à d'autres donneurs, azotés, notamment.

6.3.2. Conception des composés issus de la réaction d'aza-Michael

Un panel de différentes amines a été utilisé afin de généraliser cette réaction avec ce nouvel accepteur. Ces amines comprennent des amines aliphatiques primaires et secondaires, des amines aromatiques primaires et secondaires, des amines énantiopures ainsi que des hydrazines. Et afin de valider cette réaction écocatalysée et collecter des informations sur le comportement de ce nouveau accepteur, la réaction a été testée avec l'alcool benzylique ainsi qu'avec le mercaptan de benzyle.

6.3.2.1. Amines aliphatiques primaires, secondaires et tertiaire

Le travail a démarré avec les synthèses d'aza-Michael en présence de différentes amines aliphatiques primaires, secondaires et tertiaire (Figure 114).

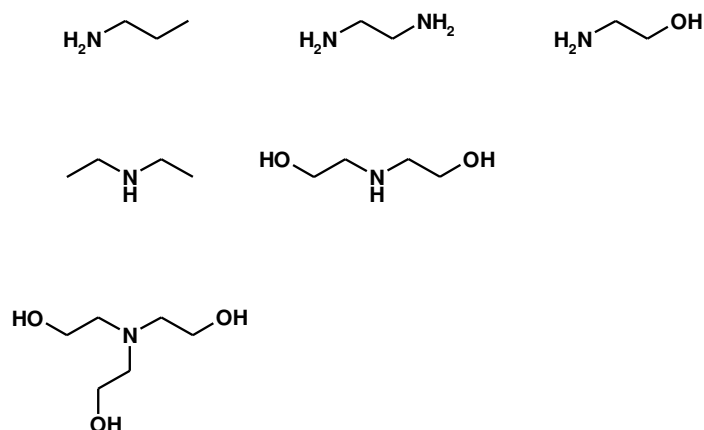


Figure 114 : Amines aliphatiques testées pour la réaction d'aza-Michael

6.3.2.2. Amines aromatiques

Après ces essais à l'aide des amines aliphatiques, le travail s'est poursuivi avec les amines aromatiques diversement substituées ou non (Figure 115).

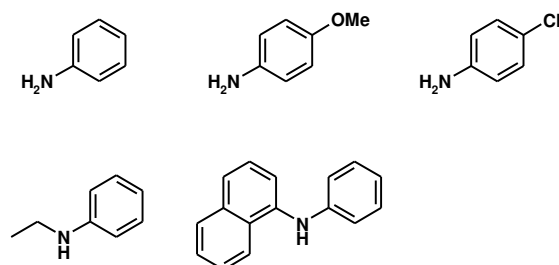


Figure 115 : Amines aromatiques testées pour la réaction d'aza-Michael

6.3.2.3. Amines de type benzyliques (énantiopures)

Afin de vérifier la stéréochimie accompagnant la réaction d'aza-Michael, six amines ont été sélectionnées. Celles-ci portant différents groupements afin de valider leur influence sur la

stéréochimie du composé attendu (Figure 116). La benzylamine non-substituée a aussi été testée dans la réaction d'aza-Michael et est utilisée comme modèle.

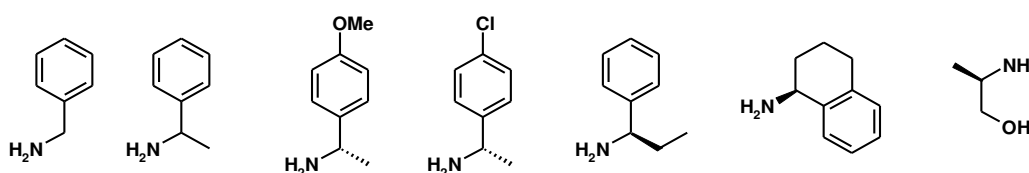


Figure 116 : Amines benzylques et dérivées testées pour la réaction d'aza-Michael

6.3.2.4. Amines fonctionnalisées

Cinq amines bifonctionnalisées ont été utilisées afin d'évaluer le caractère bis-électrophile de l'accepteur. En effet celui-ci, en présence d'un bis-nucléophile azoté, peut conduire à des dérivés cycliques par addition d'aza-Michael suivie d'une aminolyse sur l'ester (Figure 117).

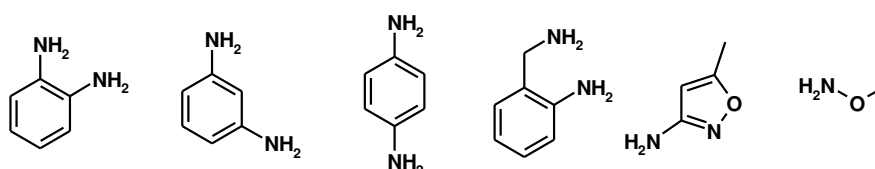


Figure 117 : Amines bifonctionnelles testées pour la réaction d'aza-Michael

6.3.2.5. Examen d'autres dérivés

Afin de valider la sélectivité de la réaction d'aza-Michael, de hétéro-nucléophiles tels que oxygénés (alcool benzylque) ou soufrés (mercaptan de benzyle) ont été testés (Figure 118).



Figure 118 : Dérivés testés dans le cadre de l'addition de Michael

6.3.3. Synthèse des composés issus de la réaction d'aza-Michael

6.3.3.1. Amines aliphatiques

La réaction d'aza-Michael a ici été réalisée en présence d'amines aliphatiques primaires et secondaires citées en amont. Ces composés ont été synthétisés d'une part sans catalyseur, puis à l'aide de l'Ecocat5 afin de mettre en avant un éventuel gain de rendement par rapport à la réaction réalisée sans catalyseur.

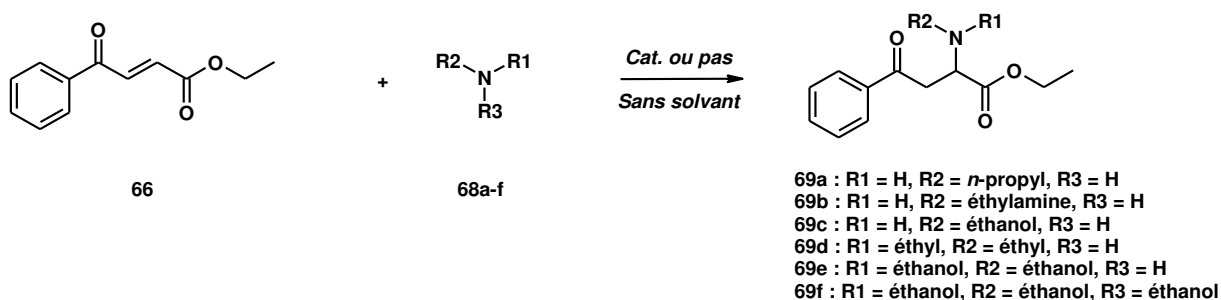


Schéma 87 : Réaction d'aza-Michael avec des amines aliphatiques

Au vu des résultats sur la réaction d'aza-Michael en présence des amines aliphatiques, on observe que les synthèses ne nécessitent pas la présence d'un catalyseur. En effet, les résultats montrent que dans le cadre de ces réactions, le rendement est supérieur à 95 % quelques soient les conditions catalytiques du milieu réactionnel (Tableau 25, Entrées 1-3). En revanche, il se montre plus utile dans le cadre des réactions en présence d'amines secondaires, faisant augmenter le rendement jusqu'à 20 % en plus pour la réaction avec la diéthylamine (Tableau 25, Entrée 4) en comparaison avec la réaction sans catalyse. Il est aussi efficace dans le cadre de la réaction en présence de la diéthanolamine étant donné qu'il engendre une hausse du rendement de 10 % par rapport à la réaction sans catalyseur (Tableau 25, Entrée 5).

| Entrée | Composé | Rendement sans catalyseur (%) | Rendement avec Ecocat5 (%) |
|--------|------------|-------------------------------|----------------------------|
| 1 | 69a | >95 | >95 |
| 2 | 69b | >95 | >95 |
| 3 | 69c | >95 | >95 |
| 4 | 69d | 76 | >95 |
| 5 | 69e | 70 | 80 |
| 6 | 69f | 28 | 77^a |

Tableau 25 : Rendement de réaction d'aza-Michael en présence d'amines aliphatiques.
^aRéaction réalisée en présence de l'écocatalyseur 6

6.3.3.2. Amines aromatiques

La réaction d'aza-Michael a ici été réalisée en présence des amines aromatiques primaires et secondaires citées en amont afin d'évaluer l'influence d'un groupement plus volumineux porté par l'amine sur le rendement de la réaction. Comme précédemment, ces composés ont été synthétisés d'une part sans catalyseur, puis à l'aide de l'écocatalyseur Ecocat5 (Schéma 88).

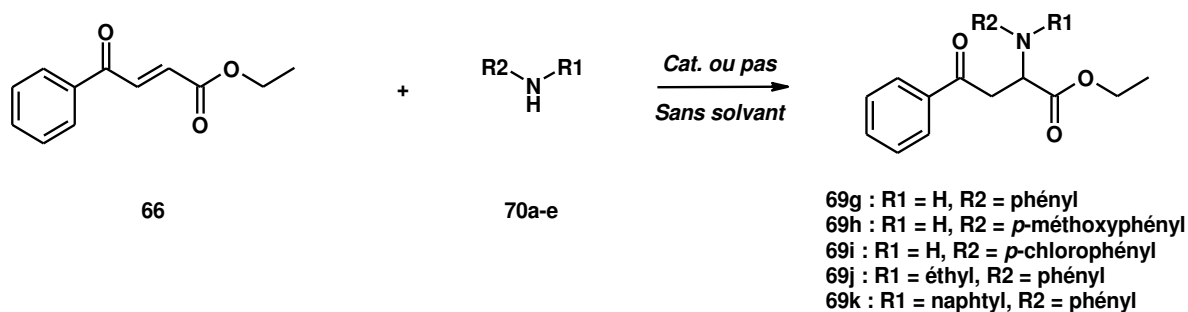


Schéma 88 : Réaction d'aza-Michael avec des amines aromatiques

La réaction avec l'aniline est inefficace étant donné qu'elle soit réalisée avec ou sans le catalyseur, le rendement stagne aux alentours de 45 % (Tableau 26, Entrée 1). Elle s'est montrée totalement inefficace aussi pour les réactions en présence de la *N*-éthylaniline et de la *N*-phényl-1-naphtylamine étant donné que dans les deux cas, le rendement de la réaction reste inférieur à 5 % (Tableau 26, Entrées 4 et 5). En revanche, l'Ecocat5 a montré une activité catalytique significative pour les réactions avec la *p*-anisidine et avec la *p*-chloroaniline. En effet, alors que le rendement de la réaction en présence de la *p*-anisidine n'était que de 41 %, la présence de l'écocatalyseur a engendré un rendement

supérieur à 95 % (Tableau 26, Entrée 2). Il s'est ensuite montré d'autant plus efficace sur la réaction avec la *p*-chloroaniline. Dans ce cas, le rendement de la réaction sans catalyseur n'était que de 7 % et la présence de l'écocatalyseur a permis le croître à 73 %, soit une hausse de 64 % (Tableau 26, Entrée 3).

| Entrée | Composé | Rendement sans catalyseur (%) | Rendement avec Ecocat5 (%) |
|--------|------------|-------------------------------|----------------------------|
| 1 | 69g | 45 | 46 |
| 2 | 69h | 41 | >95 |
| 3 | 69i | 7 | 73 |
| 4 | 69j | <5 | <5 |
| 5 | 69k | <5 | <5 |

Tableau 26 : Rendement de réaction d'aza-Michael en présence d'amines aromatiques

6.3.3.3. Amines de type benzyliques (énantiopures)

Cette addition d'aza-Michael a ainsi été réalisée également en présence d'amines énantiopures afin d'étudier leur influence ou non sur la stéréochimie des composés obtenus à l'issue de cette réaction. Le rendement de la réaction a ainsi été elle aussi étudiée sur ces réactions (Schéma 89 et Tableau 27).

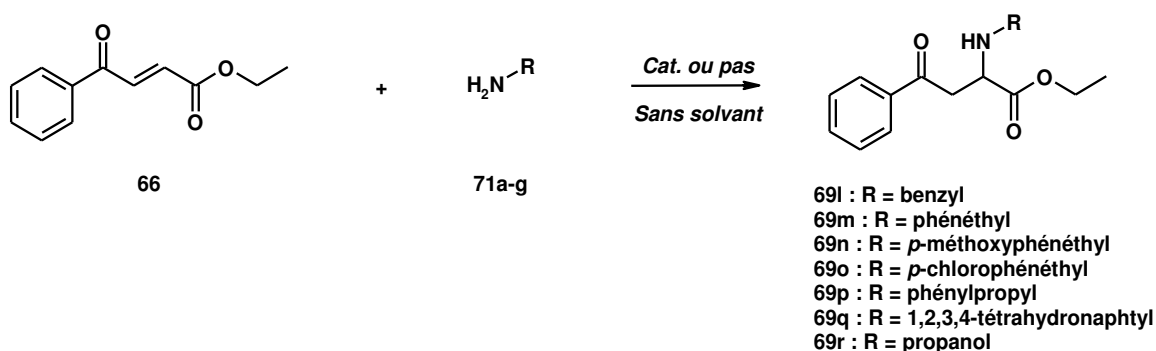


Schéma 89 : Réaction d'aza-Michael avec des amines benzyliques

| Entrée | Composé | Rendement sans catalyseur (%) | Rendement avec Ecocat5 (%) |
|--------|------------|-------------------------------|----------------------------|
| 1 | 69l | >95 | >95 |
| 2 | 69m | 50 | 70 |
| 3 | 69n | 41 | 53 |
| 4 | 69o | 33 | 88 |
| 5 | 69p | >95 | >95 |
| 6 | 69q | 35 | 41 |
| 7 | 69r | >95 | >95 |

Tableau 27 : Rendement de réaction d'aza-Michael en présence d'amines benzyliques

Comme le montrent les rendements relevés sur ces additions d'aza-Michael en présence des amines énantiopures, l'écocatalyseur 5 n'apporte qu'un effet moindre dans le cadre de la synthèse des composés **69n** et **69q**. Le rendement dans ces deux cas n'est augmenté que de 12 % et de 6 %, respectivement, par rapport aux réactions sans la présence du catalyseur (Tableau 27, Entrées 2 et 5, respectivement). Il est en revanche nettement augmenté dans le cadre des composés **69m** et **69o**. En

effet, la présence de l'écocatyseur engendre une augmentation du rendement de 20 % et de 55 %, respectivement, par rapport aux mêmes réactions non-catalysées (Tableau 27, Entrées 1 et 3, respectivement). La synthèse des composés **69l**, **69p** et **69r** présentant un rendement quantitatif sans même la présence d'un quelconque catalyseur ont conduit à une transformation quasi-quantitative en présence de l'Ecocat5 également (Tableau 27, Entrées 4 et 6).

Par ailleurs, les composés issus de cette série ont été analysés en Chromatographie en Fluide Supercritique (SFC) afin de déterminer la proportion de diastéréoisomères ou d'énantiomères présents et obtenus (Figure 119). Cette étude a été réalisée au laboratoire de Chimie Analytique de la Faculté de Pharmacie de Lille par le Dr. Emmanuelle Lipka.

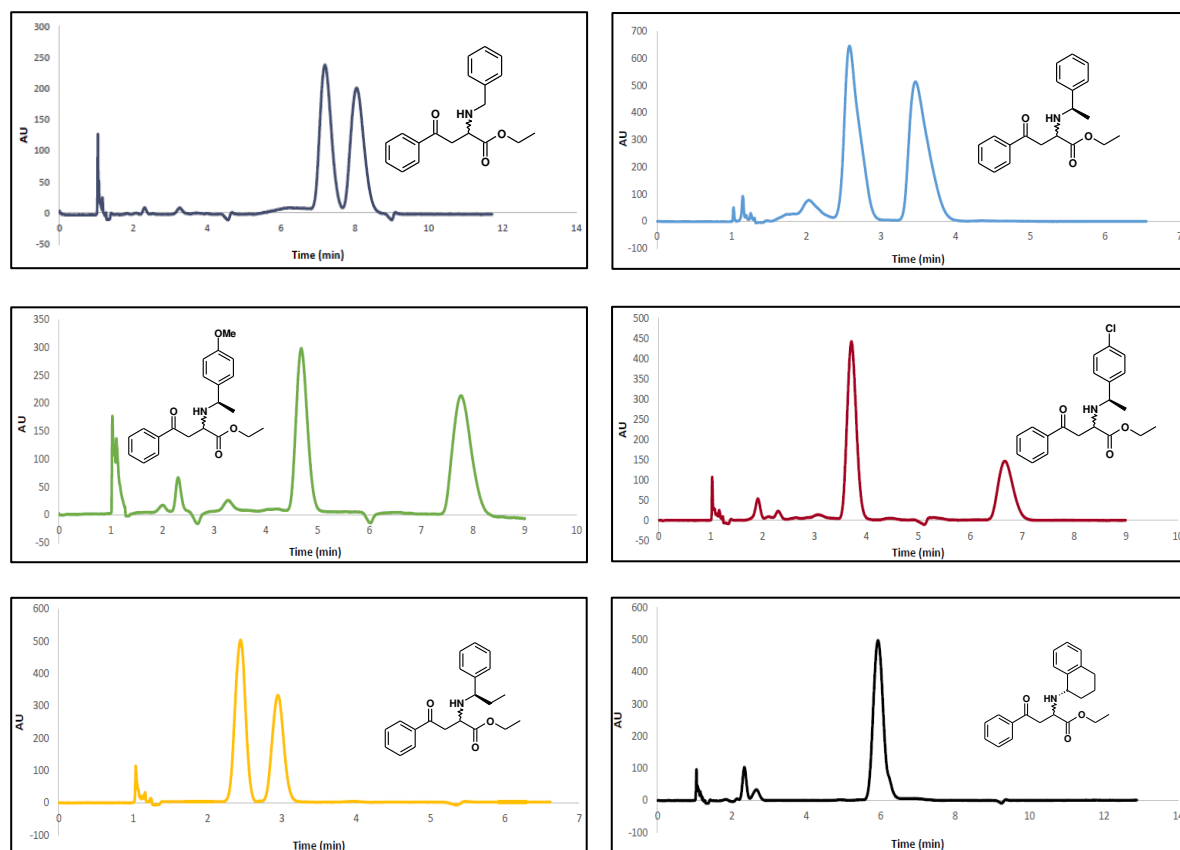


Figure 119 : Conditions d'analyse : tris(3,5-diméthylphénylcarbamate) d'amylose CSP (250 x 4,6 mm ; 5 μ m), 10 % EtOH, 150 bar, 3 mL.min⁻¹, 40 °C, λ = 210 nm.

Ces analyses par chromatographie SFC nous montrent ici que pour la plupart de ces adduits de la réaction d'aza-Michael, le mélange retrouvé dans l'échantillon analysé est racémisé. En effet, dans chacune des analyses, deux pics sont distingués, démontrant ainsi la présence de deux stéréoisomères en proportions non équivalentes. La seule exception de cette série de composés est le composé **69f** (en bas à droite). En effet, le chromatogramme ne montre ici qu'un seul et unique pic, correspondant à un seul stéréoisomère dont la configuration absolue n'est pas encore déterminée.

Ces résultats préliminaires importants nous laissent penser que les amines chirales présentant des groupements volumineux peuvent conduire à des synthèses hautement énantiosélectives voire énantiospécifiques qui ne manqueront certainement pas d'intérêt en synthèse asymétrique.

6.3.3.4. Amines bifonctionnalisées

Le schéma général de la réaction d'aza-Michael avec des bis-nucléophile azotés reste le même et la procédure aussi par rapport à ce qui a été énoncé plus haut (Schéma 90).

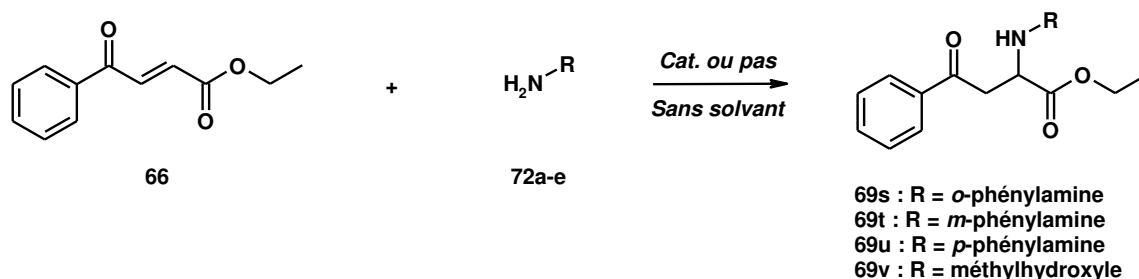


Schéma 90 : Réaction d'aza-Michael avec des amines bifonctionnelles

Dans le cas des amines bifonctionnelles, l'écocatalyseur (EcoCat5) n'a à priori qu'une influence moindre pour la synthèse des composés **69t** et **69u** (Tableau 28, Entrées 2 et 3) étant donné que le rendement n'est augmenté que de 15 %. Dans le cas de la synthèse du composé **69s**, en absence de l'EcoCat5 le rendement est de 80 %, alors qu'il n'est que de 46 % en présence de l'EcoCat5 (Tableau 28, Entrée 1). De plus, le rendement de la réaction concernant la synthèse du composé **69w** étant déjà quantitatif en absence de catalyseur, elle le reste également en présence de l'EcoCat5 (Tableau 28, Entrée 5).

| Entrée | Composé | Rendement sans catalyseur (%) | Rendement avec EcoCat5 (%) |
|----------|------------|-------------------------------|----------------------------|
| 1 | 65s | 80 | 46 |
| 2 | 65t | 79 | 80 |
| 3 | 65u | 80 | >95 |
| 5 | 65v | >95 | >95 |

Tableau 28 : Rendement pour la réaction d'aza-Michael en présence des amines bifonctionnelles

D'autre part, les réactions avec les phénylènediamines ont conduit à l'obtention d'autres nouveaux produits. En effet, dans le cas de l'*o*-phénylènediamine, sa réaction avec le 3-benzoylacrylate d'éthyle a conduit d'une part à la synthèse du composé **69s** tel qu'il était attendu, mais également au produit de cyclisation **73** initialement envisagé *via* une aminolyse avec l'ester éthylique du 3-benzoylacrylate d'éthyle (Schéma 91).

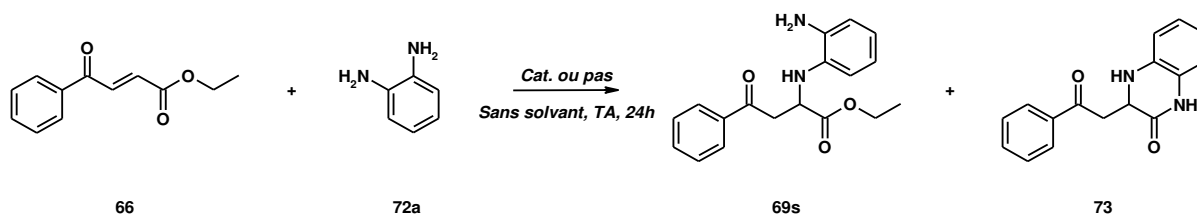


Schéma 91 : Réaction de cyclisation du composé **68s**

En revanche, dans le cas du *m*-phénylènediamine et du *p*-phénylènediamine, les composés **69t** et **69u** ont bien été isolés, mais accompagnés avec les produits de double addition sur les phényldiamines (Schéma 92).

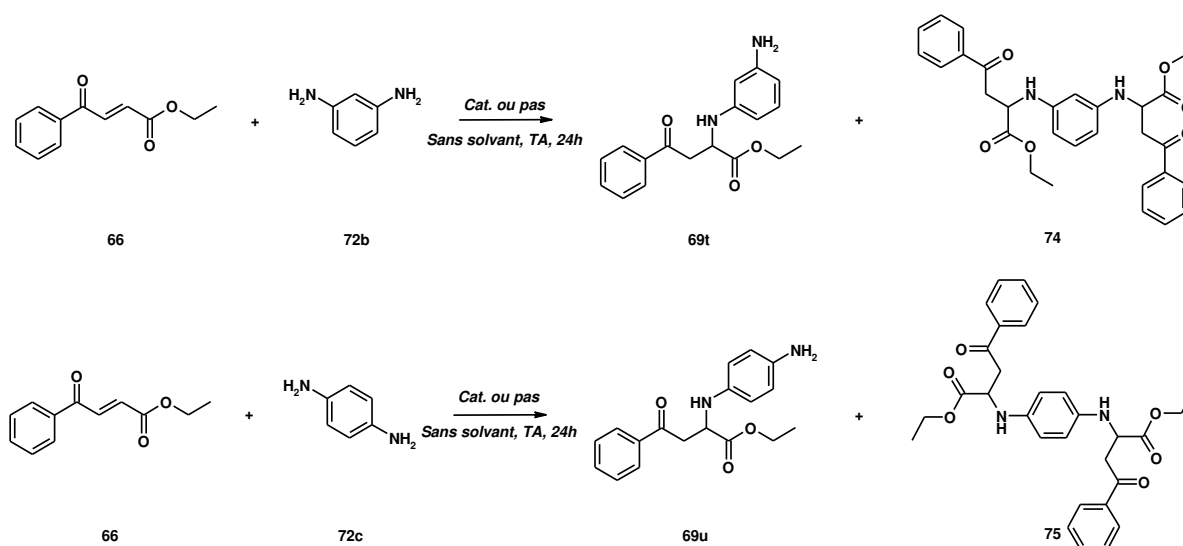


Schéma 92 : Réaction de double aza-Michael et obtention des composés **74** et **75**

6.3.3.5. Autres dérivés hétéronucléophiles

L'alcool benzylique et le mercaptan de benzyle ont ensuite été mis en réaction avec le 3-benzoylacrylate d'éthyle afin de valider la sélectivité de ce nouvel accepteur de Michael pour les transformations d'aza-Michael. Les résultats de ces réactions, avec et sans catalyseur, sont ainsi représentés par le Schéma 93.

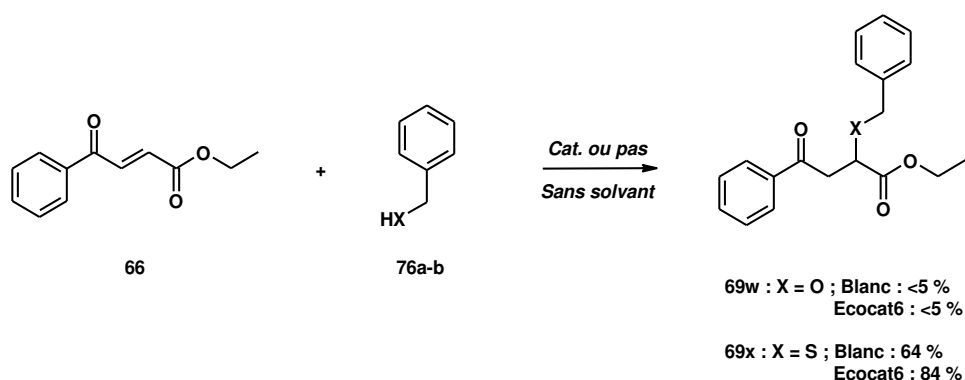


Schéma 93 : Réaction d'aza-Michael en présence de l'alcool benzylique et du thiol benzylique

Comme on peut le constater, on n'observe aucun rendement de la réaction en présence de l'alcool benzylique, quelle que soient les conditions de réactions, avec ou sans catalyseur. En revanche, étant donné que le mercaptan de benzyle étant plus réactif que l'alcool benzylique, on prévoyait une différence au niveau de la réaction de ces deux nucléophiles.

En effet, la réaction avec le mercaptan de benzyle avance jusqu'à un rendement de 64 % sans la présence de catalyseur. Quant à l'écocatalyseur 6, il engendre à notre grande surprise un rendement de la réaction de 84 %, soit une hausse de 20 % par rapport à la réaction lancée sans catalyseur.

Des études plus poussées sont nécessaires sans doute pour expliquer cette différence importante de réactivité entre les dérivés oxygénés et sulfurés.

6.3.4. Cas particulier des hydrazines

6.3.4.1. Conception des composés

Une addition d'aza-Michael particulière a été testée en présence de la (2S)-2-(1-méthoxy-1-méthyléthyl)-1-pyrrolidinamine. Le but initial étant l'obtention d'abord de l'adduit de Michael puis réaliser ultérieurement une coupure de la liaison N–N par un substrat approprié tel que le MMPP pour aboutir aux γ -oxo-amino-acides énantiopures de type **79a** et **79b** (Schéma 94).

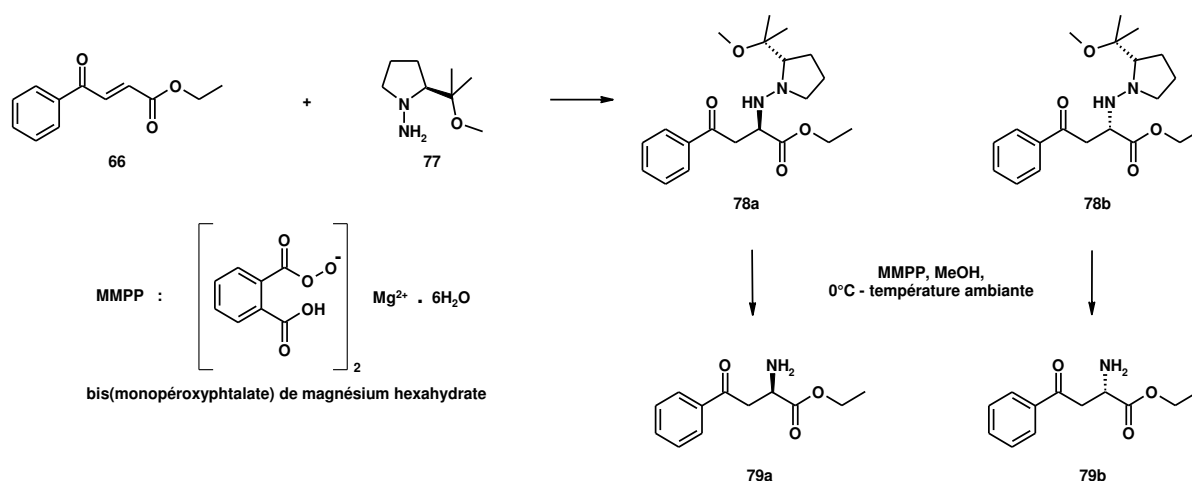


Schéma 94 : Réaction envisagée avec la (2S)-2-(1-méthoxy-1-méthyléthyl)-1-pyrrolidinamine.

La réaction ne s'est pas déroulée telle que nous l'espérions. En effet, alors que les spectres du mélange brut après réaction nous indiquaient un rendement complet des réactifs, le seul composé récupéré après séparation sur Flash Chromatography est le produit de clivage de la liaison N–N selon un mécanisme différent (Schéma 95).

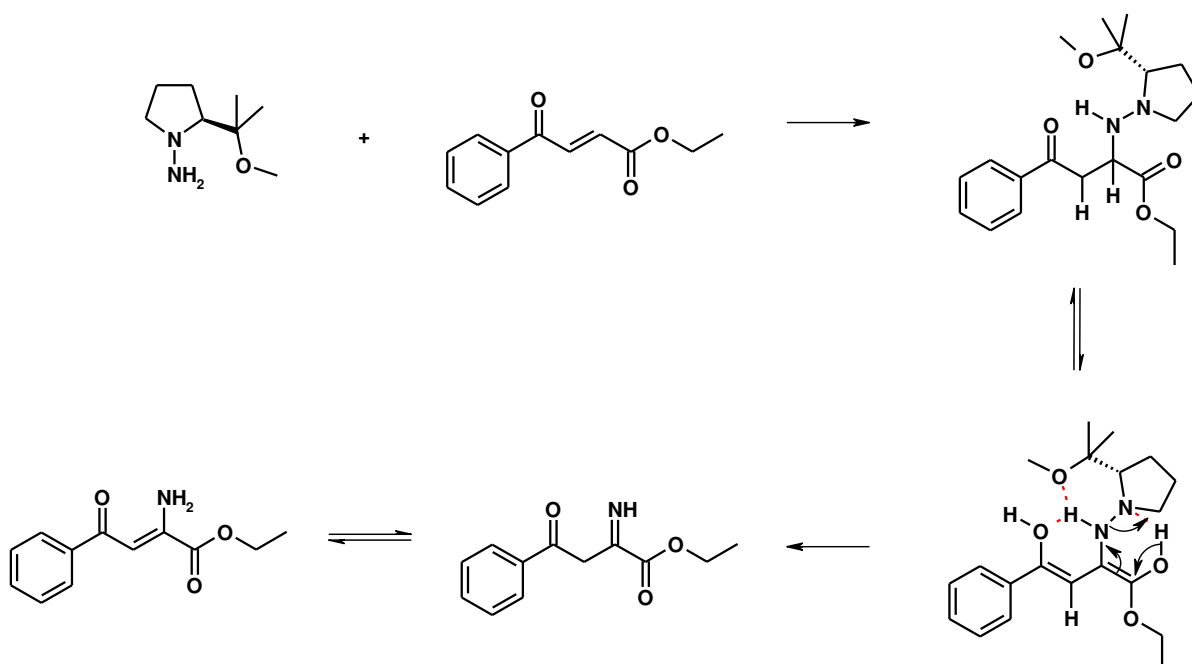


Schéma 95 : Mécanisme probable de la coupure de la liaison N-N basé sur la force de la liaison hydrogène 'coopérative'

Suite à ces observations, d'autres hydrazines ont été testées afin de valider cette séquence réactionnelle totalement nouvelle et impliquant la coupure de la liaison N-N par la présence de plusieurs liaisons hydrogène dans un processus coopératif (Figure 120).

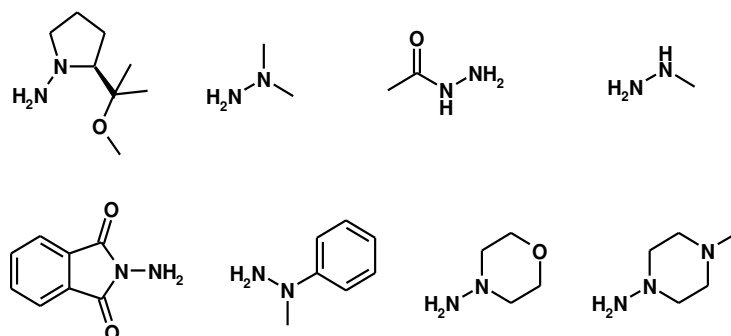


Figure 120 : Hydrazines testées dans le cadre de la réaction d'aza-Michael afin d'étudier le mécanisme de coupure de la liaison N-N

6.3.4.2. Extension de la synthèse à d'autres hydrazines

Les hydrazines choisies sont ainsi mises en réaction avec le 3-benzoylacrylate d'éthyle (**66**) sans la présence d'un catalyseur dans un premier temps afin d'évaluer le rendement de réaction et la nécessité de l'ajout de l'écocatalyseur. L'impact de ce dernier sur la réaction d'addition est résumé dans le Tableau 29.

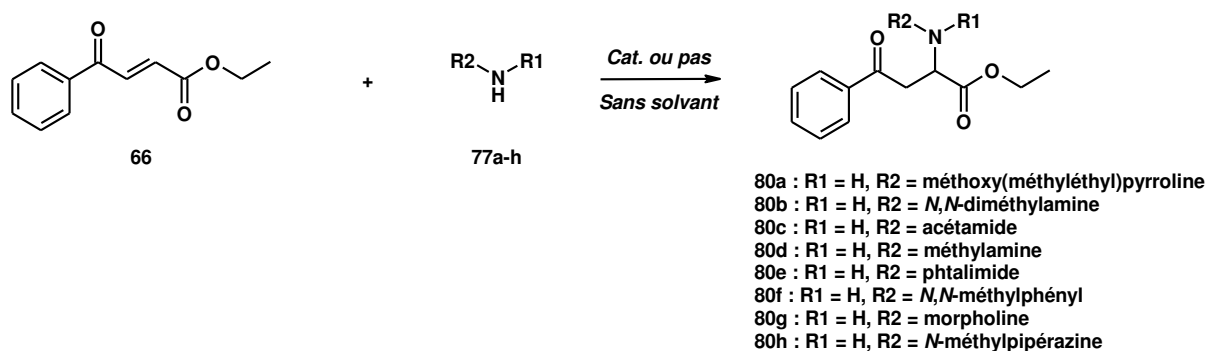


Schéma 96 : Réaction d'aza-Michael en présence des hydrazines

| Entrée | Composé | Rendement sans catalyseur (%) | Rendement avec Ecocat5 (%) | Présence du produit de clivage |
|--------|---------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 1 | 80a | >95 | >95 | oui |
| 2 | 80b | >95 | >95 | oui |
| 3 | 80c | 29 | >95 | non |
| 4 | 80d | >95 | >95 | non |
| 9 | 80e | <5 | <5 | non |
| 10 | 80f | 88 | >95 | non |
| 11 | 80g | >95 | >95 | non |
| 12 | 80h | >95 | >95 | non |

Tableau 29 : Rendement des réactions d'aza-Michael en présence des hydrazines et présence du produit de clivage

La plupart des synthèses réalisées sans la présence d'un catalyseur engendrent un rendement de plus de 95 %. De ce fait, l'ajout d'un écocatalyseur n'est donc pas nécessaire. Cependant, la réaction réalisée avec l'acétylhydrazide engendre un rendement de 29 % sans le catalyseur. Par ailleurs on constate, que lorsque la réaction est lancée cette fois en présence de l'écocatalyseur 6, le rendement de réaction présente une hausse de rendement allant jusqu'à 95 % (Tableau 29, Entrée 3). D'autre part, on ne décèle la présence du produit de clivage après purification que dans 2 cas (Tableau 29, Entrées 1 et 2). Cependant, un autre composé a été isolé lors de la purification du mélange réactionnel avec la méthylhydrazine. En effet, il s'agit là du composé résultant de la cyclisation survenue après addition d'aza-Michael (Schéma 97).

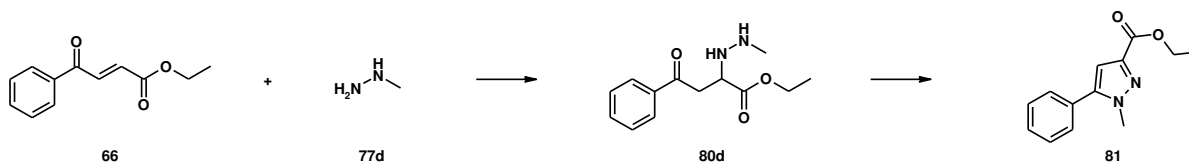


Schéma 97 : Réaction d'aza-Michael suivie de la cyclisation du composé 80d

Cette réaction de cyclisation a donc été testée en mettant le composé 80d à chauffer à 50 °C durant 48 h. Une analyse par spectrométrie RMN ^1H a indiqué que le produit ne se cyclisait qu'à hauteur de 12 %. Cette même réaction a été lancée en présence de l'écocatalyseur 5 afin d'évaluer le bénéfice qu'il pourrait apporter dans le cadre de cette réaction de cyclisation. La réaction a été conduite dans les mêmes conditions pendant 48 h afin d'avoir deux réactions comparables avec pour seule différence la présence d'un écocatalyseur. Dans ce dernier cas, l'analyse par spectrométrie RMN ^1H a montré la

présence du composé cyclisé, cette fois à hauteur de 56 %. L'écocatalyseur impacte donc de manière très bénéfique la réaction de cyclisation oxydante du composé **80d** en composé **81**.

D'autre part, la réaction d'aza-Michael a été envisagée en présence d'un autre accepteur potentiel, le acétylacrylate d'éthyle (**86**, Schéma 99). Il s'agit là de vérifier la validité de la procédure en modifiant le phényle du précédent accepteur de Michael (composé **66**) et en le remplaçant par un méthyle. La méthode suivie afin d'accéder à ce substrat a été de préparer le (carbéthoxyméthylène)-triphénylphosphorane **84** par couplage entre la triphénylphosphine **82** et le bromoacétate d'éthyle (**83**) suivi d'une réaction de Wittig avec l'aldéhyde pyruvique **85** (Schéma 98).

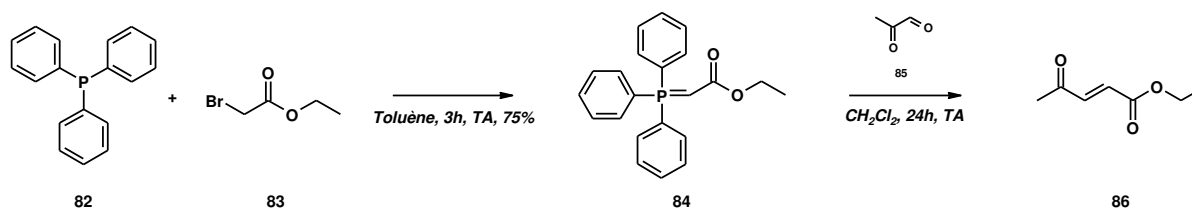


Schéma 98 : Synthèse de l'acrylate d'éthyle **86**

Malheureusement, le composé attendu n'a été observé que sous forme de traces. En revanche un autre composé a été isolé, le produit de double Wittig **87** (Schéma 99).

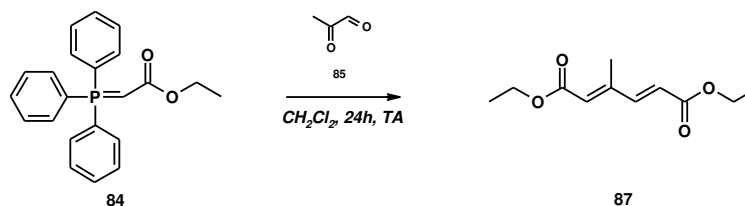


Schéma 99 : Réaction de double Wittig et obtention du composé **87**

Ce composé sera lui aussi mis en réaction avec la benzylamine, par exemple, pour évaluer sa réactivité en qualité d'accepteur d'aza-Michael. Les études de ce nouveau substrat **87** sont actuellement en cours pour cette réaction.

6.4. Autres réactions

6.4.1. Synthèse de la laurydone

Afin de montrer l'utilité de nos catalyseurs dans d'autres réactions, l'Ecocat6 a aussi été testé dans le cadre de la synthèse de la laurydone **89** (Schéma 100) utilisés en cosmétique. Le composé est obtenu par transestérification à partir du pyrrolutamate de méthyle (**15**) et l'alcool **88**.

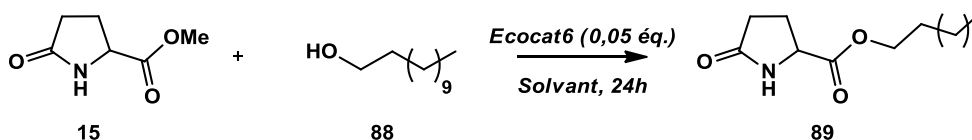


Schéma 100 : Synthèse de la laurydone envisagée

La présence de l'Ecocat6 n'a pas permis de former la laurydone **89**. Cette synthèse n'ayant pas abouti, un autre composé a été envisagé avec ce même catalyseur Ecocat6.

6.4.2. Synthèse d'un dérivé de la sessiline

La sessiline est un composé isolé à partir du fruit de *Acanthopanax sessiliflorus* dont les propriétés biologiques sont encore inconnues. La 1^{ère} synthèse de ce composé a été réalisée en 2014 à partir de 5-hydroxypyrrolidin-2-one et de 5-hydroxyméthylfurfural (Schéma 101).¹⁹⁵

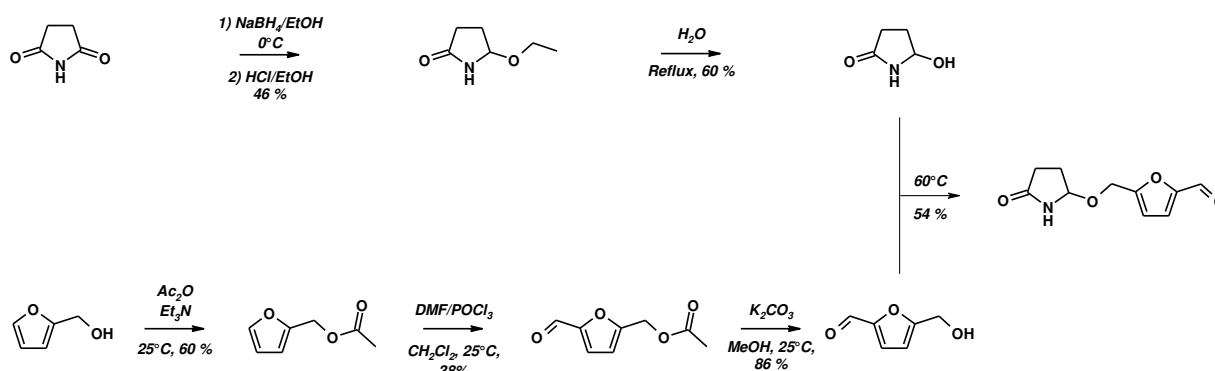


Schéma 101 : Synthèse de la sessiline telle que décrite dans Farago et al. (2014)

Dans notre cas, la synthèse du dérivé de la sessiline a été réalisée à partir de la 5-méthoxypyrrolidin-2-one **7** en présence de l'alcool furfurylique **90** (Schéma 102).

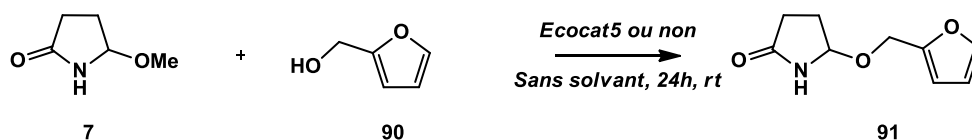


Schéma 102 : Synthèse de la sessiline selon notre approche

¹⁹⁵ Faragó, K., Sánta, Z., Dékány, M., Hazai, L., Szántay Jr., C., Szántay, C., Kalaus, G., *Int. J. Org. Chem.*, **2014**, 4, 309-313.

Sans la présence d'un catalyseur, le rendement de la réaction reste inférieur à 5 %, alors qu'en présence de l'Ecocat5, la réaction engendre un rendement de réaction de 51 %.

6.4.3. Synthèse d'une prodrug de l'idroclamide

D'autre part, après avoir effectué la synthèse de l'idroclamide et mis en évidence la formation d'un sous-produit issu d'une réaction de transestérification, montrant ainsi la réactivité de l'alcool terminal, l'idroclamide **19** a été mis en réaction avec la 5-méthoxy pyrrolidone **7**.

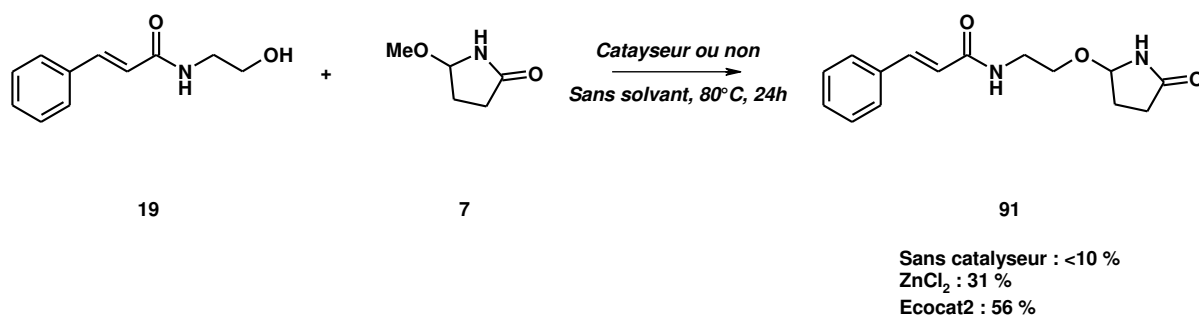


Schéma 103 : Synthèse de la prodrug de l'idroclamide envisagée

Alors que la réaction sans la présence d'un catalyseur conduit à un rendement en deçà de 10 %, la réaction en présence de chlorure de zinc présente un rendement de la réaction de 31 % et celle réalisée en présence de l'écocatalyseur présente un rendement de 56 %.

Ce résultat prouve donc l'efficacité des écocatalyseurs conçus dans cette étude.

Chapitre II

Partie V : Conclusions et perspectives

Au total, ce sont 4 catalyseurs supportés (Zn-MK-10) activés à des températures différentes ainsi que 6 écocatalyseurs issus des plantes cultivées sur des sols contaminés qui ont été conçus, caractérisés et testés dans le cadre de diverses transformations chimiques.

| Entrée | Catalyseur | Nature |
|--------|------------|--|
| 1 | Cat1 | Chlorure de zinc commercial supporté sur de la montmorillonite K10 non activé thermiquement |
| 2 | Cat2 | Chlorure de zinc commercial supporté sur de la montmorillonite K10 activé thermiquement à 120°C |
| 3 | Cat3 | Chlorure de zinc commercial supporté sur de la montmorillonite K10 activé thermiquement à 280°C |
| 4 | Cat4 | Chlorure de zinc commercial supporté sur de la montmorillonite K10 activé thermiquement à 500°C |
| 1 | Ecocat1 | Métaux lourds contenus dans la partie aérienne des plantes cultivées sur des sols contaminés et supportés sur la montmorillonite K10 |
| 2 | Ecocat2 | Métaux lourds contenus dans la partie aérienne des plantes cultivées sur des sols contaminés et supportés sur la montmorillonite K10 |
| 3 | Ecocat3 | Écocatalyseur provenant d'une expérience antérieure au projet rincé à l'eau |
| 4 | Ecocat4 | Écocatalyseur provenant d'une expérience antérieure au projet non rincé |
| 5 | Ecocat5 | Métaux lourds contenus dans la partie aérienne des plantes cultivées sur des sols contaminés et supportés sur la montmorillonite K10 |
| 6 | Ecocat6 | Métaux lourds contenus dans la partie aérienne des plantes cultivées sur des sols contaminés et supportés sur la montmorillonite K10 |

Tableau 30 : Catalyseurs conçus, caractérisés et testés durant ce projet

Ces catalyseurs ont été testés sur des réactions classiques et bien présentes dans l'arsenal des réactions dont dispose le chimiste organicien aussi bien pour des applications en méthodologie de synthèse qu'en industrie.

Parmi celles-ci notons 4 réactions fondamentales :

- 1) la transestérification pour la synthèse de la laurydone et de la sessiline,
- 2) la réaction de Friedel-Crafts (FC) dans le cadre de la synthèse de composés inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline,
- 3) la réaction d'amidification en vue la synthèse de composés à visée anti-inflammatoire et anticancéreuse, et enfin
- 4) la réaction d'aza-Michael voir d'oxa- et de thia-Michael.

Lors de la synthèse de la laurydone par transestérification et les réactions de Friedel-Crafts, les écocatalyseurs n'ont pas montré d'efficacité significative. Le rendement de ces réactions n'a pas dépassé 5 %, et ceci peu importe le catalyseur supporté ou l'écocatalyseur utilisé. En revanche, la sessiline a été synthétisée avec un rendement de 51 % et les catalyseurs supportés et écocatalyseurs se sont révélés très efficaces dans le cadre de ces réactions d'aminolyse et des transformations d'aza-Michael (forts rendements sont observés).

De plus, les réactions d'aza-Michael ayant été réalisées dans l'objectif initial de tester les écocatalyseurs sur des réactions d'amidification pour la synthèse de composés inhibiteurs de la

polymérisation de la tubuline, le 3-benzoylacrylate d'éthyle a été découvert en tant que nouvel accepteur d'aza-Michael. Trente amines différentes ont donc été mises en réaction avec ce nouvel accepteur afin de valider sa réactivité.

D'autre part, la réaction avec la (2S)-2-(1-méthoxy-1-méthyléthyl)-1-pyrrolidinamine a entraîné la synthèse d'un composé issu de la coupure de la liaison N–N. Dans cette perspective, d'autres hydrazines ont été testées afin de déterminer le mécanisme réactionnel de cette réaction inédite provoquant cette coupure.

Enfin, bien que les réactions de Friedel-Crafts testées ainsi que la synthèse de la laurydone ne soient pas abouties comme envisagé, la synthèse de la sessiline a prouvé l'activité catalytique de l'écocatalyseur Ecocat6.

Par ailleurs, les pyroglutamides synthétisés ont été évalués sur la FTase humaine afin de déterminer les aspects et points de modulation clés pour obtenir une activité inhibitrice puissante ou forte. Les résultats ont montré que 3 de nos composés présentent une activité inhibitrice modérée, de l'ordre du dixième de micromolaire et 2 composés présentent de bonnes activités inhibitrices, de l'ordre du centième de micromolaire (Figure 121).

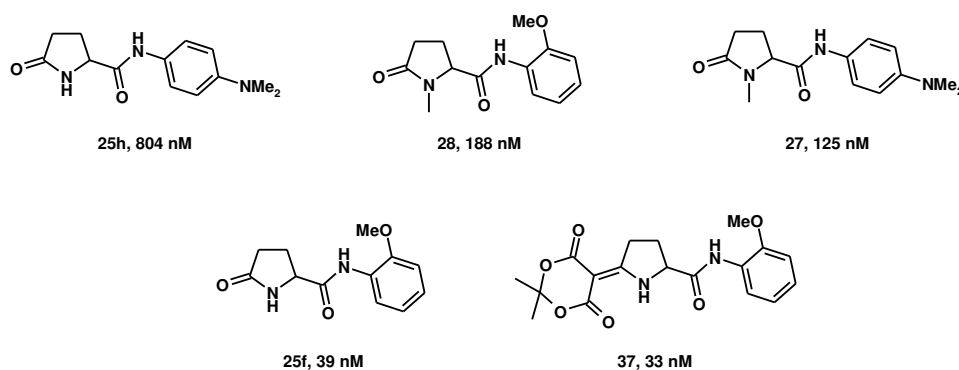


Figure 121 : Composés actifs sur la farnésyltransférase et valeur d'activité (IC_{50}) sur celle-ci

Pour la suite du projet, des plantes cultivées en champs sur des sols contaminés par les métaux seront utilisées afin de concevoir de nouveaux écocatalyseurs. Ils seront testés sur de nouveaux types de réactions chimiques dans le cadre de la synthèse de composés à visée thérapeutique. L'élaboration de nouveaux dérivés de pyroglutamides dans le but d'étudier les RSA sur la FTase seront envisagés. De même en plus de l'activité remarquable de certains écocatalyseurs, les études sur le 3-benzoylacrylate d'éthyle en tant que nouvel accepteur d'aza-Michael avec d'autres hydrazines constituent sans doute une avancée.

D'autres types de transformations, tels que la réaction de Diels-Alder ou l'halogénéation d'alcools peuvent être envisagés pour conduire à des précurseurs qui ne manqueront pas d'intérêts en synthèse asymétrique, notamment. En effet, les travaux du Professeur Grison ont montré l'efficacité des écocatalyseurs riches en zinc dans ce type de réaction.

Enfin, l'ajout d'une application thérapeutique à ces réactions donnerait la possibilité de mettre en valeur les écocatalyseurs hétérogènes régénérables issus des plantes cultivées sur des sols contaminés d'un point de vue économique, sociétal et sanitaire.

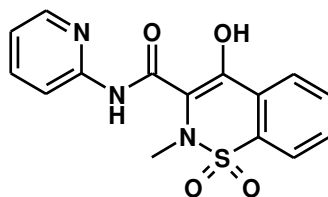
Nous avons mis au point un procédé amélioré pour la synthèse du méloxicam en une étape en utilisant un catalyseur hétérogène, la montmorillonite K10 (MK-10) imprégnée avec du $ZnCl_2$. Notre

méthode a été comparée à la dernière procédure décrite dans la littérature pour la fabrication de ce principe actif de médicament anti-inflammatoire au moyen de certains paramètres utilisés dans une le processus d'évaluation de l'impact d'une transformation chimique. Outre le rendement, qui était de 90 %, l'économie atomique, les déchets, le facteur environnemental, l'efficacité de la masse réactionnelle et le facteur stœchiométrique ont été calculés à 91,6 %, 8,4 %, 0, 8,1 % et 1 %, respectivement. L'interprétation de ces métriques a mis en évidence le fait que la stratégie utilisée peut être considérée une méthode respectueuse de l'environnement et durable qui cadre bien avec les concepts de la chimie verte. Cette étude sur le méloxicam a fait l'objet d'un article publié dernièrement.¹⁹⁶

¹⁹⁶ Dufrénoy, P.; Ghinet, A.; Hechelski, M.; Daïch, A.; Waterlot, C., *J. Iran. Chem. Soc.*, **2018**, In press. Doi: 10.1007/s13738-018-1525-6.

Chapitre III : Partie Expérimentale
Partie I : Réaction d'aminolyse

4-Hydroxy-2-méthyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde (6)



Piroxicam

1. Réaction sans catalyseur

Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|----------|--------|
| 2-Aminopyridine | 94,11 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 70 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |

Mode opératoire :

La 2-aminopyridine (70 mg, 0,7 mmol) est ajoutée à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,7 mmol) dans le *o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux du *o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, le *o*-xylène est évaporé sous pression réduite et le mélange est purifié par flash chromatographie (AcOEt:*n*-Hept ; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le piroxicam avec un rendement de 62 %.

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₅H₁₃N₃O₄S

Masse molaire 331,35 g/mol

Rendement 62 %

Rf 0,53 (AcOEt:*n*-Hept ; 60:40)

F 198-200 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,94 (s, 3H, NCH₃), 7,13 (dd, J = 7,5 ; 4,8 Hz, ArH), 7,71-7,79 (m, 3H, ArH), 7,91 (dd, J = 7,5 ; 1,7 Hz, 1H, ArH), 8,06 (dd, J = 7,3 ; 1,7 Hz, 1H, ArH), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH), 8,37 (d, J = 4,6 Hz, 1H, ArH), 8,97 (br s, 1H, CONH), 13,31 (br s, 1H, CCOH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 40,0 (CH₃), 111,6 (CH), 114,3 (C), 120,7 (CH), 124,9 (CH), 126,7 (CH), 128,4 (C), 132,6 (CH), 133,1 (CH), 134,7 (C), 138,5 (CH), 148,3 (CH), 150,2 (C), 158,7 (C), 166,9 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3336, 1628, 1526, 1434, 1349, 1298, 1179, 1148.

2. Avec ZnCl₂ en tant que catalyseur

Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|------------|--------|
| 2-Aminopyridine | 94,11 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 70 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |
| Chlorure de zinc (II) ZnCl ₂ | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,037 mmol | 5 mg |

Mode opératoire :

La 2-aminopyridine (70 mg, 0,7 mmol) et le chlorure de zinc (II) ZnCl₂ (5mg, 0,037 mmol) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200

mg, 0,7 mmol) dans le *o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux du *o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, le *o*-xylène est évaporé sous pression réduite et remplacé par du dichlorométhane CH₂Cl₂. La solution est lavée à l'eau et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium Na₂SO₄ et le mélange est purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le piroxicam avec un rendement de 62 %.

3. Avec le catalyseur supporté Cat1

Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|--------|
| 2-Aminopyridine | 94,11 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 70 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |
| Catalyseur supporté Cat1 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,037 mmol | 30 mg |

Mode opératoire :

La 2-aminopyridine (70 mg, 0,7 mmol) et le catalyseur supporté n'ayant pas subi d'activation thermique Cat1 (30 mg, 0,037 mmol) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,7 mmol) dans le *o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux du *o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, le *o*-xylène est évaporé sous pression réduite et remplacé par du dichlorométhane CH₂Cl₂. La solution est filtrée afin de récupérer le catalyseur supporté et le filtrat est purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le piroxicam avec un rendement de 64 %.

4. Avec le catalyseur supporté Cat2

Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|--------|
| 2-Aminopyridine | 94,11 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 70 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |
| Catalyseur supporté Cat2 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,037 mmol | 30 mg |

Mode opératoire :

La 2-aminopyridine (70 mg, 0,7 mmol) et le catalyseur supporté active à 120 °C Cat2 (30 mg, 0,037 mmol) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,7 mmol) dans le *o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux du *o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, le *o*-xylène est évaporé sous pression réduite et remplacé par du dichlorométhane CH₂Cl₂. La solution est filtrée afin de récupérer le catalyseur supporté et le filtrat est purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le piroxicam avec un rendement de 78 %.

5. Avec l'écocatalyseur Ecocat1

Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|----------|--------|
| 2-Aminopyridine | 94,11 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 70 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine- | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |

3-carboxylate 1,1-dioxyde

Ecocatalyseur Ecocat1 136,29 g.mol⁻¹ 0,037 mmol 30 mg

Mode opératoire :

La 2-aminopyridine (70 mg, 0,7 mmol) et l'écocatalyseur Ecocat1 (30 mg, 0,037 mmol) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,7 mmol) dans le *o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux du *o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, le *o*-xylène est évaporé sous pression réduite et remplacé par du dichlorométhane CH₂Cl₂. La solution est filtrée afin de récupérer l'écocatalyseur et le filtrat est purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le piroxicam avec un rendement de 68 %.

6. Avec l'écocatalyseur Ecocat2

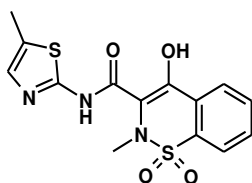
Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|------------|--------|
| 2-Aminopyridine | 94,11 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 70 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2<i>H</i>-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |
| Ecocatalyseur Ecocat2 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,037 mmol | 30 mg |

Mode opératoire :

La 2-aminopyridine (70 mg, 0,7 mmol) et l'écocatalyseur Ecocat2 (30 mg, 0,037 mmol) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,7 mmol) dans le *o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux du *o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, le *o*-xylène est évaporé sous pression réduite et remplacé par du dichlorométhane CH₂Cl₂. La solution est filtrée afin de récupérer l'écocatalyseur et le filtrat est purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le piroxicam avec un rendement de 84 %.

4-Hydroxy-2-méthyl-*N*-(5-méthyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde (10)



Méloxicam

1. Sans catalyseur

Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|----------|--------|
| 2-Amino-5-méthylthiazole | 114,17 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 85 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2<i>H</i>-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |

Mode opératoire :

Le 2-amino-5-méthylthiazole (85 mg, 0,7 mmol) est ajouté à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,7 mmol) dans le *o*-xylène (2 mL) et

la réaction est lancée à reflux du *o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, le *o*-xylène est évaporé sous pression réduite et le mélange est purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le méloxica^m avec un rendement de 34 %.

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₄H₁₃N₃O₄S₂

Masse molaire 351,40 g/mol

Rendement 34 %

Rf 0,62 (AcOEt:*n*-Hept ; 60:40)

F 245-246 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,46 (s, 3H, CH₃), 2,89 (s, 3H, CH₃), 7,23 (s, 1H, thiazolyl-H), 7,75 (dq, *J* = 7,2 ; 1,6 Hz, 2H, ArH), 7,91 (dd, *J* = 7,4 ; 2,0 Hz, 1H, ArH), 8,06 (dd, *J* = 8,2 ; 1,6 Hz, 1H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11,8 (CH₃), 38,0 (CH₃), 114,3 (C), 123,3 (CH + C), 126,1 (CH), 129,3 (CH), 132,1 (CH), 132,9 (CH + C), 134,4 (C x2), 155,7 (C), 168,4 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3288, 1549, 1344, 1264, 1183.

2. Avec ZnCl₂ en tant que catalyseur

Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|--------|
| 2-Amino-5-méthylthiazole | 114,17 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 85 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2 <i>H</i> -1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |
| ZnCl ₂ | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,037 mmol | 5 mg |

Mode opératoire :

Le 2-amino-5-méthylthiazole (85 mg, 0,7 mmol) et le chlorure de zinc (II) ZnCl₂ (5 mg, 0,037 mmol) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,7 mmol) dans le *o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux du *o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, le *o*-xylène est évaporé sous pression réduite et est remplacé par du dichlorométhane CH₂Cl₂. La solution est ensuite lavée à l'eau. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur du sulfate de sodium Na₂SO₄ et le mélange est finalement purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le méloxica^m avec un rendement de 82 %.

3. Avec la montmorillonite K10 (MK10) en tant que catalyseur

Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|----------|--------|
| 2-Amino-5-méthylthiazole | 114,17 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 85 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2 <i>H</i> -1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |
| Montmorillonite K10 | | | 30 mg |

Mode opératoire :

Le 2-amino-5-méthylthiazole (85 mg, 0,7 mmol) et la montmorillonite K10 (MK10) (30 mg,) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,7 mmol) dans le *o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux du *o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, la solution est filtrée afin de récupérer la MK10 et l'*o*-xylène est évaporé sous pression réduite. Le mélange est finalement purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le méloxicam avec un rendement de 29 %.

4. Avec le catalyseur supporté Cat1

Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|--------|
| 2-Amino-5-méthylthiazole | 114,17 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 85 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |
| Catalyseur supporté Cat1 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,037 mmol | 30 mg |

Mode opératoire :

Le 2-amino-5-méthylthiazole (85 mg, 0,7 mmol) et le catalyseur supporté n'ayant pas subi d'activation thermique Cat1 (30 mg, 0,037 mmol) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,7 mmol) dans le *o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux du *o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, la solution est filtrée afin de récupérer le catalyseur supporté et l'*o*-xylène est évaporé sous pression réduite. Le mélange est finalement purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le méloxicam avec un rendement de 88 %.

5. Avec le catalyseur supporté Cat2

Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|--------|
| 2-Amino-5-méthylthiazole | 114,17 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 85 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |
| Catalyseur supporté Cat2 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,037 mmol | 30 mg |

Mode opératoire :

Le 2-amino-5-méthylthiazole (85 mg, 0,7 mmol) et le catalyseur supporté active à 120 °C Cat2 (30 mg, 0,037 mmol) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,7 mmol) dans le *o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux du *o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, la solution est filtrée afin de récupérer le catalyseur supporté et l'*o*-xylène est évaporé sous pression réduite. Le mélange est finalement purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le méloxicam avec un rendement de 90 %.

6. Avec l'écocatalyseur Ecocat1

Réactifs

| | | | |
|---------------------------------|----------------------------|----------|-------|
| 2-Amino-5-méthylthiazole | 114,17 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 85 mg |
|---------------------------------|----------------------------|----------|-------|

| | | | |
|---|----------------------------|------------|--------|
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde de méthyle | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |
| Ecocatalyseur Ecocat1 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,037 mmol | 30 mg |

Mode opératoire :

Le 2-amino-5-méthylthiazole (85 mg, 0,7 mmol) et l'écocatalyseur Ecocat1 (30 mg, 0,037 mmol) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,7 mmol) dans l'*o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux de l'*o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, la solution est filtrée afin de récupérer l'écocatalyseur et l'*o*-xylène est évaporé sous pression réduite. Le mélange est finalement purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le méloxicam avec un rendement de 77 %.

7. Avec l'écocatalyseur Ecocat2

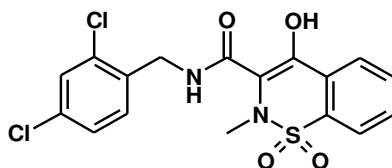
Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|--------|
| 2-Amino-5-méthylthiazole | 114,17 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 85 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde | 269,27 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 200 mg |
| Catalyseur supporté ou écocatalyseur | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,037 mmol | 30 mg |

Mode opératoire :

Le 2-amino-5-méthylthiazole (85 mg, 0,7 mmol) et l'écocatalyseur Ecocat2 (30 mg, 0,037 mmol) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,7 mmol) dans l'*o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux de l'*o*-xylène pendant 24 h. Après refroidissement à température ambiante, la solution est filtrée afin de récupérer l'écocatalyseur et l'*o*-xylène est évaporé sous pression réduite. Le mélange est finalement purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 00:100 jusque 50:50) pour obtenir le méloxicam avec un rendement de 83 %.

4-Hydroxy-2-méthyl-N-(2,4-dichlorobenzyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde (13)



Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|------------|--------|
| 2,4-Dichlorobenzylamine | 176,05 g.mol ⁻¹ | 1,1 mmol | 196 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde de méthyle | 269,27 g.mol ⁻¹ | 1,1 mmol | 300 mg |
| ZnCl₂ | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,055 mmol | 7,6 mg |

Mode opératoire :

La 2,4-dichlorobenzylamine (196 mg (0,15 mL), 1,1 mmol) et le chlorure de zinc (7,6 mg, 0,055 mmol) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (300 mg, 1,1 mmol) dans l'*o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux de l'*o*-xylène

pendant 50 h. Après refroidissement à température ambiante, l'*o*-xylène est évaporé sous pression réduite et le mélange est solubilisé dans le CH₂Cl₂, puis il est lavé à l'eau, séché sur Na₂SO₄ et enfin purifié par flash chromatography (CH₂Cl₂:MeOH ; 100:00 jusque 99:01) pour obtenir le composé **13** avec un rendement de 10 %.

Aspect Solide orange

Formule brute C₁₇H₁₄Cl₂N₂O₄S

Masse molaire 413,28 g.mol⁻¹

Rendement 10 %

Rf 0,52 (AcOEt:*n*-Hept; 35:65)

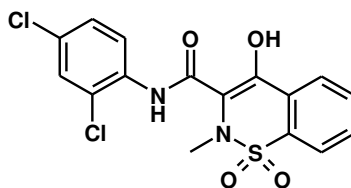
F 168-170 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,43 (s, 3H, NCH₃), 4,51 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂NH), 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H *ArH*), 7,46 (dd, *J* = 8,2 ; 2,0 Hz, 1H, *ArH*), 7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, *ArH*), 7,85-7,93 (m, 3H, *ArH*), 7,99-8,01 (m, 1H, *ArH*), 9,32 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH₂NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 39,1 (CH₃), 39,9 (CH₂), 111,1 (CH), 124,1 (CH), 126,0 (CH), 127,4 (CH), 127,8 (C), 128,6 (CH), 130,2 (CH), 132,4 (C), 132,8 (C), 132,9 (C), 133,4 (C), 134,0 (C), 134,6 (CH), 156,3 (C), 168,3 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3288, 1549, 1344, 1264, 1183.

4-Hydroxy-2-méthyl-*N*-(2,4-dichlorophényl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde (**14**)



Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|------------|--------|
| 2,4-Dichloroaniline | 162,02 g.mol ⁻¹ | 1,1 mmol | 178 mg |
| 2-Méthyl-4-hydroxy-2 <i>H</i> -1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxyde de méthyle | 269,27 g.mol ⁻¹ | 1,1 mmol | 300 mg |
| ZnCl ₂ | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,055 mmol | 7,6 mg |

Mode opératoire :

La 2,4-dichloroaniline (178 mg, 1,1 mmol) et le chlorure de zinc (7,6 mg, 0,055 mmol) sont ajoutés à une solution de 2-méthyl-4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde-3-carboxylate de méthyle (300 mg, 1,1 mmol) dans l'*o*-xylène (2 mL) et la réaction est lancée à reflux de l'*o*-xylène pendant 50 h. Après refroidissement à température ambiante, l'*o*-xylène est évaporé sous pression réduite et le mélange est solubilisé dans le CH₂Cl₂, puis il est lavé à l'eau, séché sur Na₂SO₄ et enfin purifié par flash chromatography (CH₂Cl₂:MeOH ; 100:00 jusque 99:01) pour obtenir le composé **14** avec un rendement de 10 %.

Aspect Solide orange

Formule brute C₁₆H₁₂Cl₂N₂O₄S

Masse molaire 399,26 g.mol⁻¹

Rendement 10 %

Rf 0,53 (AcOEt:*n*-Hept; 35:65)

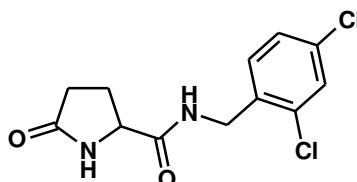
F 232-234 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,92 (s, 3H, NCH₃), 3,42 (br s, 1H, COH), 7,51 (dd, J = 8,4, ; 2,2 Hz, 1H, ArH), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H, ArH), 7,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H, ArH), 7,87-7,95 (m, 3H, ArH), 8,04 (d, J = 6,5 Hz, 1H, ArH), 10,41 (br s, 1H, NHAr).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 40,2 (CH₃), 111,4 (CH), 124,2 (CH), 126,3 (CH), 127,8 (CH), 127,8 (C), 129,1 (CH), 129,9 (C), 130,9 (C), 131,8 (C), 132,7 (C), 133,2 (CH), 133,6 (CH), 134,2 (C), 157,2 (C), 167,3 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3365, 1633, 1580, 1520, 1344, 1178.

N-(2,4-Dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (16)



HEI 2313

1. Sans catalyseur

Réactifs

| | | | |
|--------------------------|----------------------------|------------|--------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 13,98 mmol | 2 g |
| 2,4-Dichlorobenzylamine | 176,05 g.mol ⁻¹ | 13,98 mmol | 2,46 g |

Mode opératoire :

La 2,4-dichlorobenzylamine (2,46 g (1,88 mL), 13,98 mmol) est ajoutée au pyroglutamate de méthyle (2,00 g, 13,98 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C pendant 22 h sans solvant. Le mélange résultant est ensuite purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 10:90 jusque 100:00) pour obtenir le N-(2,4-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (**HEI 2313**) (**16**) avec un rendement de 74 %.

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₂

Masse molaire 287,15 g.mol⁻¹

Rendement 74 %

Rf 0,40 (CH₂Cl₂:MeOH ; 98:02)

F 140-142 °C (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,88-1,95 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,06-2,23 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,25-2,33 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 4,07 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 4,30 (dd, J = 14,8, 5,3Hz, 1H, CH₂Ar), 4,35 (dd, J = 15,7, 5,8 Hz, 1H, CH₂Ar), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,42 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,87 (br s, 1H, NHCH), 8,55 (br t, J = 5,9 Hz, 1H, NHCH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 30,5 (CH₂), 34,5 (CH₂), 61,0 (CH), 132,5 (CH₂), 133,7 (CH), 133,9 (C), 135,4 (C), 137,5 (CH), 138,2 (CH), 140,5 (CH), 178,0 (C), 182,6 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3274, 3079, 1687, 1655, 1551.

2. Avec le ZnCl₂ en tant que catalyseur

Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|------------|--------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 13,98 mmol | 2,00 g |
| 2,4-Dichlorobenzylamine | 176,05 g.mol ⁻¹ | 13,98 mmol | 2,46 g |
| Chlorure de zinc (II) ZnCl₂ | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 95 mg |

Mode opératoire :

La 2,4-dichlorobenzylamine (2,46 g (1,88 mL), 13,98 mmol) et le chlorure de zinc (II) ZnCl₂ (95 mg, 0,7 mmol) sont ajoutés au pyroglutamate de méthyle (2,00 g, 13,98 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C pendant 22 h. Le mélange résultant est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et lavé à l'eau (2x20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium (Na₂SO₄) et enfin évaporées sous pression réduite. Le mélange résultant est enfin purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 10:90 jusque 100:00) pour obtenir le *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (**HEI 2313**) (**16**) avec un rendement de 78 %.

3. Avec le catalyseur supporté Cat1

Réactifs

| | | | |
|---------------------------------|----------------------------|------------|--------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 13,98 mmol | 2,00 g |
| 2,4-Dichlorobenzylamine | 176,05 g.mol ⁻¹ | 13,98 mmol | 2,46 g |
| Catalyseur supporté Cat1 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 475 mg |

Mode opératoire :

La 2,4-dichlorobenzylamine (2,46 g (1,88 mL), 13,98 mmol) et le catalyseur supporté n'ayant pas subi d'activation thermique Cat1 (475 mg, 0,7 mmol) sont ajoutés au pyroglutamate de méthyle (2,00 g, 13,98 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C pendant 22 h. Le mélange résultant est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et filtré afin de récupérer le catalyseur supporté. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite et purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 10:90 jusque 100:00) pour obtenir le *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (**HEI 2313**) (**16**) avec un rendement de 90 %.

4. Avec le catalyseur supporté Cat2

Réactifs

| | | | |
|---------------------------------|----------------------------|------------|--------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 13,98 mmol | 2,00 g |
| 2,4-Dichlorobenzylamine | 176,05 g.mol ⁻¹ | 13,98 mmol | 2,46 g |
| Catalyseur supporté Cat2 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 475 mg |

Mode opératoire :

La 2,4-dichlorobenzylamine (2,46 g (1,88 mL), 13,98 mmol) et le catalyseur supporté activé à 120 °C Cat2 (475 mg, 0,7 mmol) sont ajoutés au pyroglutamate de méthyle (2,00 g, 13,98 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C pendant 22 h. Le mélange résultant est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et filtré afin de récupérer le catalyseur supporté. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite et purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 10:90 jusque 100:00) pour obtenir le *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (**HEI 2313**) (**16**) avec un rendement de 80 %.

5. Avec l'écocatalyseur Ecocat1

Réactifs

| | | | |
|--------------------------|----------------------------|------------|--------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 13,98 mmol | 2,00 g |
| 2,4-Dichlorobenzylamine | 176,05 g.mol ⁻¹ | 13,98 mmol | 2,46 g |
| Ecocatalyseur Ecocat1 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 475 mg |

Mode opératoire :

La 2,4-dichlorobenzylamine (2,46 g (1,88 mL), 13,98 mmol) et l'écocatalyseur Ecocat1 (475 mg, 0,7 mmol) sont ajoutés au pyroglutamate de méthyle (2,00 g, 13,98 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C pendant 22 h. Le mélange résultant est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et filtré afin de récupérer l'écocatalyseur. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite et purifié par flash chromatography (AcOEt:n-Hept ; 10:90 jusque 100:00) pour obtenir le *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (**HEI 2313**) (**16**) avec un rendement de 82 %.

6. Avec l'écocatalyseur Ecocat2

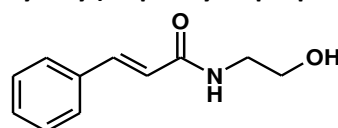
Réactifs

| | | | |
|--------------------------|----------------------------|------------|--------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 13,98 mmol | 2,00 g |
| 2,4-Dichlorobenzylamine | 176,05 g.mol ⁻¹ | 13,98 mmol | 2,46 g |
| Ecocatalyseur Ecocat2 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,7 mmol | 475 mg |

Mode opératoire :

La 2,4-dichlorobenzylamine (2,46 g (1,88 mL), 13,98 mmol) et l'écocatalyseur Ecocat2 (475 mg, 0,7 mmol) sont ajoutés au pyroglutamate de méthyle (2,00 g, 13,98 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C pendant 22 h. Le mélange résultant est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et filtré afin de récupérer l'écocatalyseur. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite et purifié par flash chromatography (AcOEt:n-Hept ; 10:90 jusque 100:00) pour obtenir le *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (**HEI 2313**) (**16**) avec un rendement de 83 %.

N-(2-Hydroxyéthyl)-3-phényl-2-propénamide (**19**)



Idrocilamide

1. Sans catalyseur

Réactifs

| | | | |
|----------------------|----------------------------|----------|--------|
| Cinnamate de méthyle | 162,19 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,5 g |
| Ethanolamine | 61,08 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,19 g |

Mode opératoire :

L'éthanolamine (0,19 g (0,19 mL), 3,1 mmol) est ajoutée au cinnamate de méthyle (0,5 g, 3,1 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C sans solvant pendant 24 h. Le mélange résultant est ensuite purifié par

flash chromatography (CH₂Cl₂:MeOH ; 98:02) pour obtenir le *N*-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2-propénamide avec un rendement de 54 %.

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₁H₁₃NO₂

Masse molaire 191,23 g.mol⁻¹

Rendement 54 %

Rf 0,30 (AcOEt:*n*-Heptane ; 90:10)

F 101-102 °C (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,37 (br s, 1H, CH₂OH), 3,55 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂CH₂), 3,78 (dd, *J* = 5,3 ; 4,9 Hz, 2H, CH₂CH₂), 6,46 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H CHCHCO), 6,59 (br t, *J* = 6,2 Hz, 1H, NHCH₂), 7,32-7,34 (m, 3H, ArH), 7,46-7,48 (m, 2H, ArH), 7,63 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, CHCHCO).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 42,8 (CH₂), 62,2 (CH₂), 120,5 (CH), 128,0 (CH x2), 128,9 (CH x2), 129,9 (CH), 134,7 (C), 141,5 (CH), 167,3 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3295, 1649, 1595, 1556, 1344, 1229.

2. Avec le carbonate de sodium Na₂CO₃ en tant que catalyseur

Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|-----------|---------|
| Cinnamate de méthyle | 162,19 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,5 g |
| Ethanolamine | 61,08 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,19 g |
| Carbonate de sodium (Na₂CO₃) | 105,99 g.mol ⁻¹ | 0,15 mmol | 16,3 mg |

Mode opératoire :

L'éthanolamine (0,19 g (0,19 mL), 3,1 mmol) et le carbonate de sodium Na₂CO₃ (16,3 mg, 0,15 mmol) sont ajoutés au cinnamate de méthyle (0,5 g, 3,1 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C sans solvant pendant 24 h. Le mélange résultant est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et lavé à l'eau (2x20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur le sulfate de sodium (Na₂SO₄) et concentrées sous pression réduite. Le mélange résultant de cette évaporation est purifié par flash chromatography (CH₂Cl₂:MeOH ; 98:02) pour obtenir le *N*-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2-propénamide avec un rendement de 70 %.

3. Avec le ZnCl₂ en tant que catalyseur

Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|-----------|--------|
| Cinnamate de méthyle | 162,19 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,5 g |
| Ethanolamine | 61,08 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,19 g |
| Chlorure de zinc (II) ZnCl₂ | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,15 mmol | 21 mg |

Mode opératoire :

L'éthanolamine (0,19 g (0,19 mL), 3,1 mmol) et le chlorure de zinc (II) ZnCl₂ (21 mg, 0,15 mmol) sont ajoutés au cinnamate de méthyle (0,5 g, 3,1 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C sans solvant pendant 24 h. Le mélange résultant est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et lavé à l'eau (2x20 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur le sulfate de sodium (Na₂SO₄) et concentrées sous pression réduite. Le mélange résultant de cette évaporation est purifié par flash

chromatography (CH₂Cl₂:MeOH ; 98:02) pour obtenir le *N*-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2-propénamide avec un rendement de 75 %.

4. Avec le catalyseur supporté Cat1

Réactifs

| | | | |
|---------------------------------|----------------------------|-----------|--------|
| Cinnamate de méthyle | 162,19 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,5 g |
| Ethanolamine | 61,08 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,19 g |
| Catalyseur supporté Cat1 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,15 mmol | 126 mg |

Mode opératoire :

L'éthanolamine (0,19 g (0,19 mL), 3,1 mmol) et le catalyseur supporté n'ayant pas subi d'activation thermique Cat1 (126 mg, 0,15 mmol) sont ajoutés au cinnamate de méthyle (0,5 g, 3,1 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C sans solvant pendant 24 h. Le mélange résultant est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et filtré afin de récupérer le catalyseur supporté. Le mélange résultant de cette évaporation est purifié par flash chromatography (CH₂Cl₂:MeOH ; 98:02) pour obtenir le *N*-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2-propénamide avec un rendement de 52 %.

5. Avec le catalyseur supporté Cat2

Réactifs

| | | | |
|---------------------------------|----------------------------|-----------|--------|
| Cinnamate de méthyle | 162,19 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,5 g |
| Ethanolamine | 61,08 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,19 g |
| Catalyseur supporté Cat2 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,15 mmol | 126 mg |

Mode opératoire :

L'éthanolamine (0,19 g (0,19 mL), 3,1 mmol) et le catalyseur supporté activé à 120 °C Cat2 (126 mg, 0,15 mmol) sont ajoutés au cinnamate de méthyle (0,5 g, 3,1 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C sans solvant pendant 24 h. Le mélange résultant est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et filtré afin de récupérer le catalyseur supporté. Le mélange résultant de cette évaporation est purifié par flash chromatography (CH₂Cl₂:MeOH ; 98:02) pour obtenir le *N*-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2-propénamide avec un rendement de 56 %.

6. Avec l'écocatalyseur Ecocat1

Réactifs

| | | | |
|------------------------------|----------------------------|-----------|--------|
| Cinnamate de méthyle | 162,19 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,5 g |
| Ethanolamine | 61,08 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,19 g |
| Ecocatalyseur ecocat1 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,15 mmol | 126 mg |

Mode opératoire :

L'éthanolamine (0,19 g (0,19 mL), 3,1 mmol) et l'écocatalyseur Ecocat1 (126 mg, 0,15 mmol) sont ajoutés au cinnamate de méthyle (0,5 g, 3,1 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C sans solvant pendant 24h. Le mélange résultant est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et filtré afin de récupérer le l'écocatalyseur. Le mélange résultant de cette évaporation est purifié par flash

chromatography (CH₂Cl₂:MeOH ; 98:02) pour obtenir le *N*-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2-propénamide avec un rendement de 45 %.

7. Avec l'écocatalyseur Ecocat2

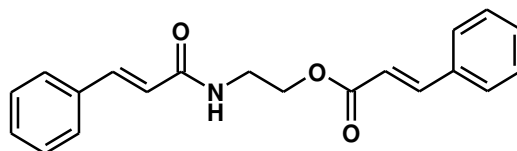
Réactifs

| | | | |
|-----------------------|----------------------------|-----------|--------|
| Cinnamate de méthyle | 162,19 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,5 g |
| Ethanolamine | 61,08 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,19 g |
| Ecocatalyseur Ecocat2 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,15 mmol | 126 mg |

Mode opératoire :

L'éthanolamine (0,19 g (0,19 mL), 3,1 mmol) et l'écocatalyseur Ecocat2 (126 mg, 0,15 mmol) sont ajoutés au cinnamate de méthyle (0,5 g, 3,1 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C sans solvant pendant 24 h. Le mélange résultant est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et filtré afin de récupérer l'écocatalyseur. Le mélange résultant de cette évaporation est purifié par flash chromatography (CH₂Cl₂:MeOH ; 98:02) pour obtenir le *N*-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2-propénamide avec un rendement de 70 %.

3-Phényl-2-[(1-oxo-3-phényl-2-propèn-1-yl)amino]-2-propénoate d'éthyle (20)



Réactifs

| | | | |
|----------------------|----------------------------|----------|--------|
| Cinnamate de méthyle | 162,19 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,50 g |
| Ethanolamine | 61,08 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,19 g |

Mode opératoire :

L'éthanolamine (0,19 g (0,19 mL), 3,1 mmol) est ajoutée au cinnamate de méthyle (0,5 g, 3,1 mmol) et la réaction est lancée à 70 °C sans solvant pendant 24 h. Le mélange résultant est ensuite purifié par flash chromatography (CH₂Cl₂:MeOH ; 98:02) pour obtenir le *N*-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl-2-propénamide avec un rendement de <5 %.

Aspect Solide blanc

Formule brute C₂₀H₁₉NO₃

Masse molaire 321,38 g.mol⁻¹

Rendement <5 %

Rf 0,88 (AcOEt:*n*-Heptane ; 90:10)

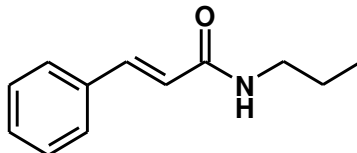
F 80-84 °C (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,75 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H, NHCH₂CH₂), 4,39 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H, NHCH₂CH₂O), 6,09 (br t, *J* = 5,2 Hz, 1H, NHCH₂CH₂O), 6,42 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, CHCHCOO), 6,47 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, CHCHCONH), 7,29-7,43 (m, 6H, ArH), 7,49-7,54 (m, 4H, ArH), 7,65 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, CHCHCOO), 7,73 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, CHCHCONH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 39,4 (CH₂), 63,6 (CH₂), 117,5 (CH), 120,4 (CH), 128,0 (CH x2), 128,3 (CH x2), 129,0 (CH x2), 129,1 (CH x2), 129,9 (CH), 130,7 (CH), 134,3 (C), 134,9 (C), 141,6 (CH), 145,8 (CH), 166,1 (C), 167,3 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3371, 3288, 3026, 2953, 1708, 1622, 1532, 1165.

***N*-Propyl-3-phényl-2-propénamide (23a)**



Réactifs

| | | | |
|-----------------------------|----------------------------|----------|--------|
| Cinnamate de méthyle | 162,19 g.mol ⁻¹ | 6 mmol | 1 g |
| Propylamine | 59,11 g.mol ⁻¹ | 6 mmol | 0,36 g |
| ZnCl₂ | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,3 mmol | 42 mg |

Mode opératoire :

Le cinnamate de méthyle (1 g, 6 mmol) est mélangé à la propylamine (0,36 g (0,5 mL), 6 mmol) et au chlorure de zinc (II) (42 mg, 0,3 mmol) et la réaction est lancée dans le méthanol à reflux durant 96 h. Le mélange est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et lavé à l'eau, puis est séché sur sulfate de magnésium (MgSO₄) et enfin purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 50:50 à 100:00) pour obtenir le composé **23a** avec un rendement de 31 %.

Aspect Solide brun

Formule brute C₁₂H₁₅NO

Masse molaire 189,25 g.mol⁻¹

Rendement 31 %

Rf 0,61 (AcOEt:*n*-Heptane ; 60:40)

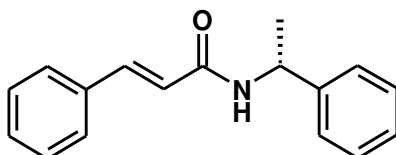
F 75-78 °C (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1,60 (sex, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 5,81 (br s, 1H, CONHCH₂), 6,41 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, ArCHCHCO), 7,34-7,35 (m, 3H, ArH), 7,48-7,50 (m, 2H, ArH), 7,62 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, ArCHCHCO).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11,6 (CH₃), 23,1 (CH₂), 41,6 (CH₂), 121,0 (CH), 127,9 (CH x2), 128,9 (CH x2), 129,7 (CH), 135,0 (C), 140,9 (CH), 166,0 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3262, 2968, 2361, 1652, 1610, 1548, 1341, 1221.

***N*-(*R*)-(+)-Méthylbenzyl-3-phényl-2-propénamide (23f)**



Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|----------|--------|
| Cinnamate de méthyle | 162,19 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,5 g |
| (<i>R</i>)-(+)-Méthylbenzylamine | 121,18 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,37 g |
| ZnCl₂ | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,15mmol | 21 mg |

Mode opératoire :

Le cinnamate de méthyle (0,5 g, 3,1 mmol) est ajouté à la (*R*)-(+)-méthylbenzylamine (0,37 g (0,39 mL), 3,1 mmol) et au chlorure de zinc (II) (21 mg, 0,15 mmol) et la réaction est lancée sans solvant pendant 24 h. Le mélange est ensuite solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ et lavé à l'eau, puis est séché sur sulfate de magnésium (MgSO₄) et enfin purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 50:50 à 100:00) pour obtenir le composé **23f** avec un rendement de 11 %.

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₇H₁₇NO

Masse molaire 251,32 g.mol⁻¹

Rendement 11%

Rf 0.57 (AcOEt:*n*-Heptane ; 50:50)

F 139-141 °C (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CHCH₃), 5,05 (quin, *J* = 7,8 Hz, 1H, CHCH₃), 6,70 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, CHCHCO), 7,21-7,26 (m, 1H, ArH), 7,33 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H, ArH), 7,37-7,43 (m, 5H, ArH), 7,42 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, CHCHCO), 7,55 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, ArH), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, CONHCH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 22,5 (CH₃), 48,0 (CH), 122,3 (CH), 126,0 (CH x2), 126,7 (CH), 127,5 (CH x2), 128,3 (CH x2), 128,9 (CH x2), 129,4 (CH), 134,9 (C), 128,8 (CH), 144,5 (C), 164,0 (C).

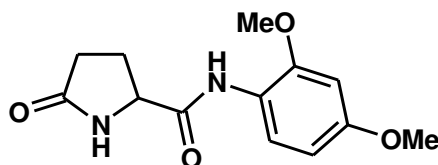
IR ν (cm⁻¹) 3306, 1652, 1620, 1541, 1224.

Réaction en série des pyroglutamides

Procédure générale 1 :

Une quantité catalytique de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄) (81,4 mg, 0,349 mmol) a été ajoutée à un mélange de pyroglutamate de méthyle (1 g, 6,99 mmol) et d'amine aromatique ou benzylique (6,99 mmol) et la réaction est lancée sous agitation sans solvant à 120 °C. Le mélange résultant est solubilisé dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et la solution est lavée à l'eau (2 x 30mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées à l'aide de sulfate de sodium (Na₂SO₄) et concentrées sous pression réduite. Le mélange résultant est enfin purifié sur flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 20:80 à 60:40) pour récupérer les composés **25a** – **25k** avec des rendements allant de 25 à >95 %.

N-(2,4-Diméthoxy-phényl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (25a)



Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 2,4-Diméthoxyaniline | 153,15 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl ₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 1,07 g (0,995 mL) de 2,4-diméthoxyaniline et 81,4 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide mauve

Formule brute C₁₃H₁₆N₂O₄

Masse molaire 264,28 g.mol⁻¹

Rendement 77 %

Rf 0,47 (CH₂Cl₂:MeOH ; 96:04)

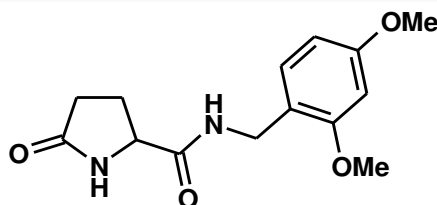
F 142-144 °C (EtOH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1,95-1,99 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,11-2,20 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,30-2,32 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,29 (dd, J = 8,9 ; 4,4 Hz, 1H, CHCH₂CH₂), 6,49 (dd, J = 8,9 ; 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 6,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar-H), 7,92 (br s, 1H, NH), 9,06 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 25,5 (CH₂), 29,2 (CH₂), 55,3 (CH₃), 55,8 (CH₃), 55,9 (CH), 98,8 (CH), 104,1 (CH), 119,9 (CH), 123,4 (C), 151,4 (C), 156,9 (C), 171,2 (C), 177,6 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3285, 3251, 1686, 1656, 1238, 1205.

N-(2,4-Diméthoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (25b)



Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 2,4-Diméthoxybenzylamine | 167,21 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,17 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl ₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 1,17 g (1,05 mL) de 2,4-diméthoxybenzylamine et 81,4 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₄H₁₈N₂O₄

Masse molaire 278,31 g.mol⁻¹

Rendement 95 %

Rf 0,35 (CH₂Cl₂:MeOH ; 96:04)

F 142-143 °C (CH₂Cl₂)

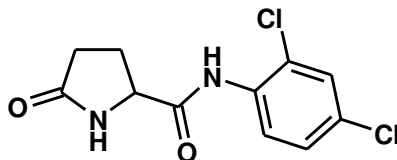
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,09-2,17 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,21-2,37 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,42-2,52 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,10 (ddd, J = 8,8 ; 4,8 ; 1,3 Hz, 1H, CHCH₂CH₂), 4,36 (d, J = 5,7 Hz, 2H, CH₂Ar), 6,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 6,44 (dd, J = 8,1 ; 2,3 Hz, 1H, Ar-H), 6,61 (br s, 1H, NHCHCO), 6,64 (br t, J = 5,7 Hz, 1H, NHCH₂Ar), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H, Ar-H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 26,1 (CH₂), 29,3 (CH₂), 39,2 (CH₂), 55,5 (CH₃), 55,6 (CH₃), 57,2 (CH), 98,8 (CH), 104,2 (CH), 118,3 (CH), 130,7 (C), 158,7 (C), 160,8 (C), 171,6 (C), 179,2 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3267, 1688, 1656, 1258, 1208, 1154, 1129.

Analyse élémentaire Théorique : C, 60,42 ; H, 6,52 ; N, 10,07. Expérimentale : C, 59,81 ; H, 7,07 ; N, 10,20.

***N*-(2,4-Dichlorophényl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (25c)**



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1 g |
| 2,4-Dichloroaniline | 162,02 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,13 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 1,13 g de 2,4-dichloroaniline et 81,4 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₁H₁₀Cl₂N₂O₂

Masse molaire 273,12 g.mol⁻¹

Rendement 9 %

Rf 0,70 (CH₂Cl₂:MeOH ; 98:02)

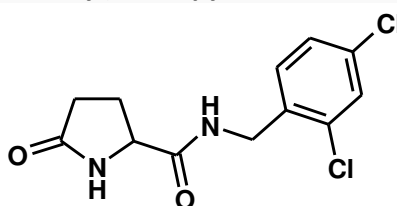
F 163-166 °C (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,24-2,34 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,35-2,45 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,46-2,57 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,61-2,73 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 4,32 (dd, *J* = 8,9 ; 5,7 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 5,90 (br s, 1H, NHCH), 7,28 (dd, *J* = 9,5 ; 1,5 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,40 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, Ar-*H*), 8,19 (br s, 1H, NHAr), 8,29 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H, Ar-*H*).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 26,4 (CH₂), 29,0 (CH₂), 57,6 (CH), 122,7 (CH), 128,1 (CH), 129,0 (CH), 129,0 (C), 130,3 (C), 132,5 (C), 170,1 (C), 178,6 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3278, 3195, 1672, 1516, 1472.

***N*-(2,4-Dichlorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (16)**



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 2,4-Dichlorobenzylamine | 176,05 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,23 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 1,23 g (0,94 mL) de 2,4-dichlorobenzylamine et 81,4 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₂

Masse molaire 287,15 g.mol⁻¹

Rendement 95 %

Rf 0,40 (CH₂Cl₂:MeOH ; 98:02)

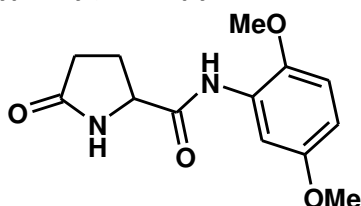
F 140-142 °C (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,88-1,95 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,06-2,23 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,25-2,33 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 4,07 (dd, *J* = 8,6 ; 4,4 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 4,30 (dd, *J* = 14,8 ; 5,3Hz, 1H, CH₂Ar), 4,35 (dd, *J* = 15,7 ; 5,8 Hz, 1H, CH₂Ar), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,42 (dd, *J* = 8,4 ; 2,4 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,87 (br s, 1H, NHCH), 8,55 (br t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NHCH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 30,5 (CH₂), 34,5 (CH₂), 61,0 (CH), 132,5 (CH₂), 133,7 (CH), 133,9 (C), 135,4 (C), 137,5 (CH), 138,2 (CH), 140,5 (CH), 178,0 (C), 182,6 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3274, 3079, 1687, 1655, 1551.

***N*-(2,5-Diméthoxyphényl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (25d)**



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 2,5-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 1,07 g de 2,5-diméthoxyaniline et 81,4 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₃H₁₆N₂O₄

Masse molaire 264,28 g.mol⁻¹

Rendement 36 %

Rf 0,44 (CH₂Cl₂:MeOH ; 96:04)

F 130-131 °C (CH₂Cl₂)

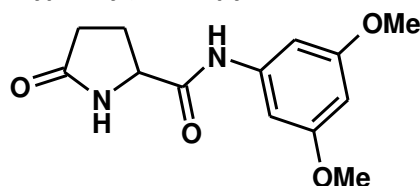
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,24-2,62 (sym m, 4H, CH₂CH₂CH), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,30 (dd, *J* = 8,4 ; 5,0 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,60 (dd, *J* = 9,1 ; 2,1 Hz, 1H, Ar-*H*), 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,04 (br s, 1H, NH), 8,05 (dd, *J* = 3,2 ; 1,5 Hz, 1H, Ar-*H*), 8,33 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 26,1 (CH₂), 29,5 (CH₂), 55,8 (CH₃), 56,3 (CH₃), 58,0 (CH), 106,3 (CH), 109,2 (CH), 110,8 (CH), 127,3 (C), 142,5 (C), 153,8 (C), 170,1 (C), 179,6 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3268, 1661, 1539, 1223.

Analyse élémentaire Théorique : C, 59,08 ; H, 6,10 ; N, 10,60. Expérimentale : C, 58,78 ; H, 6,14 ; N, 10,28.

***N*-(3,5-Diméthoxyphényl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (25e)**



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,5-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 1,07 g de 3,5-diméthoxyaniline et 81,4 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₃H₁₆N₂O₄

Masse molaire 264,28 g.mol⁻¹

Rendement 43 %

Rf 0,29 (CH₂Cl₂:MeOH ; 96:04)

F 190-191 °C (CH₂Cl₂)

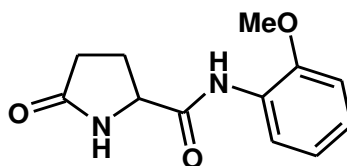
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1,95-1,98 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,13-2,23 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,30-2,31 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,71 (s, 6H, (OCH₃)₂), 4,15 (dd, *J* = 8,5 ; 4,2 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,23 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar-*H*), 6,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,86 (br s, 1H, NH), 9,98 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 25,3 (CH₂), 29,2 (CH₂), 55,1 (CH₃ x2), 56,5 (CH), 95,5 (CH), 97,6 (CH x2), 140,5 (C x2), 160,5 (C), 171,4 (C), 177,4 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3324, 1663, 1661, 1600, 1144.

Analyse élémentaire Théorique : C, 59,08 ; H, 6,10 ; N, 10,60. Expérimentale : C, 59,14 ; H, 6,05 ; N, 10,70.

***N*-(2-Méthoxyphényl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (25f)**



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 2-Méthoxyaniline | 123,16 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 0,86 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 0,86 g (0,79 mL) de 2-méthoxyaniline et 81,4 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide gris

Formule brute C₁₂H₁₄N₂O₃

Masse molaire 234,26 g.mol⁻¹

Rendement 63 %

Rf 0,29 (CH₂Cl₂:MeOH ; 96:04)

F 147-149 °C (CH₂Cl₂)

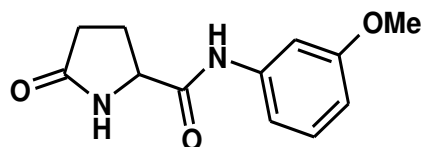
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1,97-2,03 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,14-2,22 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,28-2,40 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 4,18 (dd, *J* = 8,5 ; 4,2 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,65 (ddd, *J* = 8,0 ; 2,5 ; 1,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,17 (dt, *J* = 8,0 ; 1,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,22 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,90 (br s, 1H, NH), 10,04 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 25,3 (CH₂), 29,2 (CH₂), 55,0 (CH₃), 56,4 (CH), 105,1 (CH), 109,0 (CH), 111,6 (CH), 129,6 (C), 140,0 (C), 159,5 (C), 171,4 (C), 177,5 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3204, 1667, 1599, 1229.

Analyse élémentaire Théorique : C, 61,53 ; H, 6,02 ; N, 11,96. Expérimentale : C, 61,05 ; H, 6,14 ; N, 11,80.

***N*-(3-Méthoxyphényl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (25g)**



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3-Méthoxyaniline | 123,16 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 0,86 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 0,86 g de 3-méthoxyaniline et 81,4 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide marron

Formule brute C₁₂H₁₄N₂O₃

Masse molaire 234,26 g.mol⁻¹

Rendement 76 %

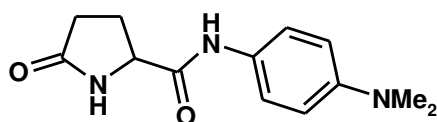
Rf 0,18 (CH₂Cl₂:MeOH ; 97:03)

F 151-153 °C (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,26-2,36 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,34-2,52 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,57-2,64 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 4,29 (dd, *J* = 9,1 ; 5,1 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,69 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H, Ar-H), 6,79 (br s, 1H, NH), 7,07 (dd, *J* = 8,3 ; 2,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,22 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,32 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 8,14 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 26,1 (CH₂), 29,5 (CH₂), 55,5 (CH₃), 57,8 (CH), 106,0 (CH), 110,9 (CH), 112,3 (CH), 129,9 (C), 138,5 (C), 160,3 (C), 170,3 (C), 179,6 (C).

N-(4-(Diméthylamino)phényl)-5-oxo-pyrrolidine-2-carboxamide (25h)



Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| N,N-Diméthylbenzène-1,4-diamine | 136,20 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 0,95 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl ₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 0,95 g d'amine et 81,4 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide noir

Formule brute C₁₃H₁₇N₃O₂

Masse molaire 247,30 g.mol⁻¹

Rendement 54 %

Rf 0,23 (CH₂Cl₂:MeOH ; 96:04)

F 214-216 °C (CH₂Cl₂)

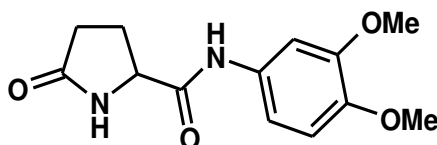
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1,93-2,01 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,08-2,23 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,23-2,35 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,84 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4,13 (dd, J = 8,1 ; 3,9 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H, Ar-H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 2H, Ar-H), 7,86 (br s, 1H, NH), 9,74 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 25,4 (CH₂), 29,3 (CH₂), 40,5 (CH₃ x2), 56,3 (CH), 112,6 (CH x2), 120,7 (CH x2), 128,6 (C), 147,0 (C), 170,4 (C), 177,5 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3286, 1653, 1525.

Analyse élémentaire Théorique : C, 63,14 ; H, 6,93 ; N, 16,99. Expérimentale : C, 62,12 ; H, 6,96 ; N, 16,47.

N-(3,4-Diméthoxyphényl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (25i)



1. Réaction sans catalyseur

Réactifs

| | | | |
|--------------------------|----------------------------|-----------|--------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,4-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 1,07 g de 3,4-diméthoxyaniline et sans catalyseur. Le composé est récupéré avec un rendement de 31%.

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₃H₁₆N₂O₄

Masse molaire 264,28 g.mol⁻¹

Rendement 31 %

Rf 0,10 (CH₂Cl₂:MeOH ; 95:05)

F 145-146 °C (Et₂O)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,27-2,56 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,60-2,72 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,27-4,32 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 6,08 (br s, 1H, NHCH), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H, Ar-H), 6,97 (dd, J = 8,6 ; 2,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (d, J = 21,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,76 (br s, 1H, NHAr).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 26,3 (CH₂), 29,1 (CH₂), 56,0 (CH₃), 56,1 (CH₃), 57,4 (CH), 104,8 (CH), 111,3 (CH), 111,9 (CH), 130,4 (C), 146,4 (C), 149,1 (C), 169,7 (C), 179,1 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3358, 3244, 1669, 1513, 1237, 1131, 1020.

Analyse élémentaire Théorique : C, 59,08 ; H, 6,10 ; N, 10,60. Expérimentale : C, 56,05 ; H, 5,87 ; N, 9,57.

2. Avec le chlorure de zirconium (IV) ZrCl₄ en tant que catalyseur

Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,4-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl ₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 1,07 g de 3,4-diméthoxyaniline et 81,4 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄). Le composé est récupéré avec un rendement de 56 %.

3. Avec le chlorure de zinc (II) en tant que catalyseur

Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,4-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |
| Chlorure de zinc (II) (ZnCl ₂) | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 47,6 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 1,07 g de 3,4-diméthoxyaniline et 47,6 mg de chlorure de zinc (II) (ZnCl₂). Le composé est récupéré avec un rendement de 56 %.

4. Avec le catalyseur supporté Cat1

Réactifs

| | | | |
|--------------------------|----------------------------|------------|----------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,4-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |
| Catalyseur supporté Cat1 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 285,6 mg |

Mode opératoire :

Le catalyseur supporté n'ayant pas subi d'activation thermique Cat1 (285,6 mg, 0,349 mmol) a été ajouté à un mélange de pyroglutamate de méthyle (1 g, 6,99 mmol) et de 3,4-diméthoxyaniline (1,07 g, 6,99 mmol) et la réaction a été lancée sous agitation sans solvant à 120 °C. Le mélange résultant est solubilisé dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et la solution filtrée afin de récupérer le catalyseur supporté. Le filtrat est ensuite purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 20:80 à 60:40) pour récupérer le composé **25i** avec un rendement de 66 %.

5. Avec le catalyseur supporté Cat2

Réactifs

| | | | |
|---------------------------------|----------------------------|------------|----------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,4-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |
| Catalyseur supporté Cat2 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 285,6 mg |

Mode opératoire :

Le catalyseur supporté activé à 120 °C Cat2 (285,6 mg, 0,349 mmol) a été ajouté à un mélange de pyroglutamate de méthyle (1 g, 6,99 mmol) et de 3,4-diméthoxyaniline (1,07 g, 6,99 mmol) et la réaction a été lancée sous agitation sans solvant à 120 °C. Le mélange résultant est solubilisé dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et la solution filtrée afin de récupérer le catalyseur supporté. Le filtrat est ensuite purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 20:80 à 60:40) pour récupérer le composé **25i** avec un rendement de 59 %.

6. Avec le catalyseur supporté Cat3

Réactifs

| | | | |
|---------------------------------|----------------------------|------------|----------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,4-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |
| Catalyseur supporté Cat3 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 285,6 mg |

Mode opératoire :

Le catalyseur supporté activé à 280 °C Cat3 (285,6 mg, 0,349 mmol) a été ajouté à un mélange de pyroglutamate de méthyle (1 g, 6,99 mmol) et de 3,4-diméthoxyaniline (1,07 g, 6,99 mmol) et la réaction a été lancée sous agitation sans solvant à 120 °C. Le mélange résultant est solubilisé dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et la solution filtrée afin de récupérer le catalyseur supporté. Le filtrat est ensuite purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 20:80 à 60:40) pour récupérer le composé **25i** avec un rendement de 74 %.

7. Avec le catalyseur supporté Cat4

Réactifs

| | | | |
|---------------------------------|----------------------------|------------|----------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,4-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |
| Catalyseur supporté Cat4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 285,6 mg |

Mode opératoire :

Le catalyseur Zn-MK10 activé à 500 °C (Cat4) (285,6 mg, 0,349 mmol) a été ajouté à un mélange de pyroglutamate de méthyle (1 g, 6,99 mmol) et de 3,4-diméthoxyaniline (1,07 g, 6,99 mmol) et la réaction a été lancée sous agitation sans solvant à 120 °C. Le mélange résultant est solubilisé dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et la solution filtrée afin de récupérer le catalyseur supporté. Le filtrat est ensuite purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 20:80 à 60:40) pour récupérer le composé **25i** avec un rendement de 80 %.

8. Avec la montmorillonite K10 (MK10)

Réactifs

| | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------|----------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1 g |
| 3,4-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07g |
| Montmorillonite K10 (MK10) | | | 285,6 mg |

Mode opératoire :

La montmorillonite K10 non activée thermiquement MK10 (285,6 mg) a été ajoutée à un mélange de pyroglutamate de méthyle (1 g, 6,99 mmol) et de 3,4-diméthoxyaniline (1,07 g, 6,99 mmol) et la réaction a été lancée sous agitation sans solvant à 120 °C. Le mélange résultant est solubilisé dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et la solution filtrée afin de récupérer la montmorillonite K10. Le filtrat est ensuite purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 20:80 à 60:40) pour récupérer le composé **25i** avec un rendement de 32 %.

9. Avec la montmorillonite K10 activée à 120°C (MK10-120)

Réactifs

| | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------|----------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,4-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |
| Montmorillonite K10 (MK10-120) | | | 285,6 mg |

Mode opératoire :

La montmorillonite K10 activée à 120 °C MK10-120 (285,6 mg) a été ajoutée à un mélange de pyroglutamate de méthyl (1 g, 6,99 mmol) et de 3,4-diméthoxyaniline (1,07 g, 6,99 mmol) et la réaction a été lancée sous agitation sans solvant à 120 °C. Le mélange résultant est solubilisé dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et la solution filtrée afin de récupérer la montmorillonite K10. Le filtrat est ensuite purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 20:80 à 60:40) pour récupérer le composé **25i** avec un rendement de 43 %.

10. Avec la montmorillonite K10 activée à 280°C (MK10-280)

Réactifs

| | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------|----------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,4-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |
| Montmorillonite K10 (MK10-280) | | | 285,6 mg |

Mode opératoire :

La montmorillonite K10 activée à 280 °C MK10-280 (285,6 mg) a été ajoutée à un mélange de pyroglutamate de méthyle (1 g, 6,99 mmol) et de 3,4-diméthoxyaniline (1,07 g, 6,99 mmol) et la réaction a été lancée sous agitation sans solvant à 120°C. Le mélange résultant est solubilisé dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et la solution filtrée afin de récupérer la montmorillonite K10. Le filtrat est ensuite purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 20:80 à 60:40) pour récupérer le composé **25i** avec un rendement de 62 %.

11. Avec la montmorillonite K10 activée à 500°C (MK10-500)

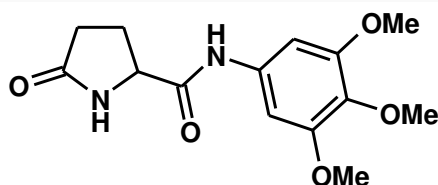
Réactifs

| | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------|----------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,4-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,07 g |
| Montmorillonite K10 (MK10-500) | | | 285,6 mg |

Mode opératoire :

La montmorillonite K10 activée à 500 °C MK10-500 (285,6 mg) a été ajoutée à un mélange de pyroglutamate de méthyle (1 g, 6,99 mmol) et de 3,4-diméthoxyaniline (1,07 g, 6,99 mmol) et la réaction a été lancée sous agitation sans solvant à 120 °C. Le mélange résultant est solubilisé dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et la solution filtrée afin de récupérer la montmorillonite K10. Le filtrat est ensuite purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 20:80 à 60:40) pour récupérer le composé **25i** avec un rendement de 71 %.

5-Oxo-(3,4,5-triméthoxyphényl)pyrrolidine-2-carboxamide (25j)



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,4,5-Triméthoxyaniline | 183,31 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,28 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 1,28 g de 3,4,5-triméthoxyaniline et 81,4 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₄H₁₈N₂O₅

Masse molaire 294,31 g.mol⁻¹

Rendement 42 %

Rf 0,27 (CH₂Cl₂:MeOH ; 93:07)

F 177-182 °C (CH₂Cl₂)

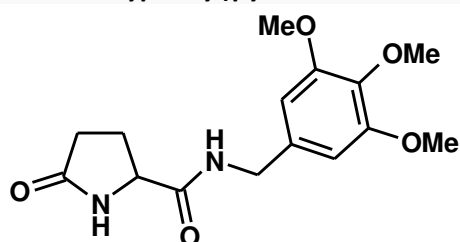
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2,31-2,52 (m, 3H, CH₂CH₂CH), 2,62-2,67 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 6H, OCH₃), 4,30 (ddd, *J* = 9,1 ; 5,1 ; 1,4 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,74 (br s, 1H, NHCH), 6,93 (s, 2H, Ar-H), 8,26 (br s, 1H, NHAr).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 26,1 (CH₂), 29,3 (CH₂), 56,2 (CH₃ x2), 57,7 (CH), 61,0 (CH₃), 97,6 (CH x2), 133,4 (C), 134,9 (C), 153,3 (C x2), 170,0 (C), 179,3 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3436, 3293, 3190, 1671, 1599, 1509, 1415, 1299, 1129.

Analyse élémentaire Théorique : C, 57,14 ; H, 6,16 ; N, 9,52. Expérimentale : C, 54,24 ; H, 6,24 ; N, 8,57.

5-Oxo-(3,4,5-triméthoxyphényl)pyrrolidine-2-carboxamide (25k)



Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|------------|---------|
| Pyroglutamate de méthyle | 143,14 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,00 g |
| 3,4,5-Triméthoxybenzylamine | 197,24 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 1,38 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl ₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de pyroglutamate de méthyle, 1,38 g (1,19 mL) de 3,4,5-triméthoxybenzylamine et 81,4 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₅H₂₀N₂O₅

Masse molaire 308,34 g.mol⁻¹

Rendement 68 %

Rf 0,10 (CH₂Cl₂:MeOH ; 95:05)

F 181-183 °C (Et₂O)

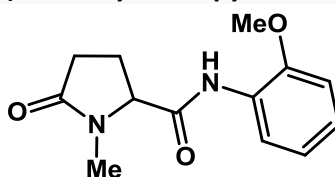
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,14-2,24 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,25-2,41 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,48-2,58 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 6H, OCH₃), 4,18 (dd, *J* = 9,0 ; 4,9 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 4,30 (dd, *J* = 14,5 ; 5,6 Hz, 1H, NHCH₂), 4,41 (dd, *J* = 14,5 ; 5,6 Hz, 1H, NHCH₂), 6,48 (s, 2H, Ar-H), 6,70 (br t, *J* = 5,7 Hz, 1H, NHCH₂), 6,77 (br s, 1H, NHCH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 26,0 (CH₂), 29,2 (CH₂), 43,9 (CH₂), 56,2 (CH₃ x2), 57,0 (CH), 60,9 (CH₃), 105,1 (CH x2), 133,4 (C), 137,5 (C), 153,4 (C x2), 171,8 (C), 179,1 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3350, 3290, 1695, 1650.

Analyse élémentaire Théorique : C, 58,43 ; H, 6,54 ; N, 9,09. Expérimentale : C, 58,07 ; H, 6,47 ; N, 8,71.

N-(2-Méthoxyphényl)-1-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (26)



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|---------|
| N-Méthylpyroglutamate de méthyle | 157,17 g.mol ⁻¹ | 6,36 mmol | 1,00 g |
| 2-Méthoxyaniline | 123,16 g.mol ⁻¹ | 6,36 mmol | 0,78 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,318 mmol | 74,1 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de N-méthylpyroglutamate de méthyle, 0,78 g (0,72 mL) de 2-méthoxyaniline et 74,1 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Huile marron

Formule brute C₁₃H₁₆N₂O₃

Masse molaire 248,28 g.mol⁻¹

Rendement 26 %

Rf 0,14 (AcOEt)

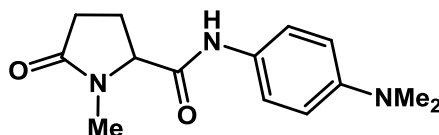
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,14-2,21 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,38-2,63 (m, 3H, CH₂CH₂), 2,94 (s, 3H, NCH₃), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,11 (dd, J = 8,9 ; 4,4 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,90 (dd, J = 8,2 ; 1,5 Hz, 1H ArH), 6,99 (td, J = 8,2 ; 1,2 Hz, 1H, ArH), 7,10 (td, J = 7,8 ; 1,2 Hz, 1H, ArH), 8,02 (br s, 1H, CONH), 8,33 (dd, J = 8,2 ; 1,6 Hz, 1H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 23,7 (CH₂), 29,4 (CH₃), 29,6 (CH₂), 55,9 (CH₃), 64,9 (CH), 110,1 (CH), 120,2 (CH), 121,3 (CH), 124,8 (CH), 126,7 (C), 148,2 (C), 169,3 (C), 176,2 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3320, 2948, 2359, 1681, 1530, 1461, 1250, 1219.

Analyse élémentaire Théorique : C, 62,89 ; H, 6,50 ; N, 11,28. Expérimentale : C, 62,22 ; H, 6,36 ; N, 10,53.

N-(4-(Diméthylamino)phényl)-1-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (27)



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|---------|
| N-Méthyl pyroglutamate de méthyle | 157,17 g.mol ⁻¹ | 6,36 mmol | 1,00 g |
| N,N-Diméthylbenzène-1,4-diamine | 136,20 g.mol ⁻¹ | 6,36 mmol | 0,87 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,318 mmol | 81,4 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de N-méthylpyroglutamate de méthyle, 0,87 g d'amine et 74,1 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide noir

Formule brute C₁₄H₁₉N₃O₂

Masse molaire 261,32 g.mol⁻¹

Rendement 35 %

Rf 0,25 (CH₂Cl₂:MeOH ; 95:05)

F 193-195 °C (CH₂Cl₂)

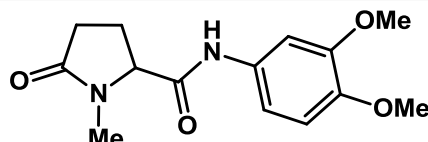
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,13-2,19 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,35-2,49 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,53-2,60 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,90 (s, 3H, NCH₃), 2,92 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4,10 (dd, *J* = 9,2 ; 4,6 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,70 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,44 (dd, *J* = 9,9 Hz, 2H, Ar-*H*), 8,21 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 23,5 (CH₂), 29,3 (CH₂), 29,8 (CH₃), 41,0 (CH₃ x2), 64,6 (CH), 113,0 (CH x2), 122,0 (CH x2), 127,1 (C), 148,4 (C), 169,3 (C), 176,3 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3266, 1687, 1663, 1518, 1253.

Analyse élémentaire Théorique : C, 64,35 ; H, 7,33 ; N, 16,08. Expérimentale : C, 64,10 ; H, 7,36 ; N, 15,66.

***N*-(3,4-Diméthoxyphényl)-1-méthyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (28)**



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|---------|
| <i>N</i>-Méthylpyroglutamate de méthyle | 157,17 g.mol ⁻¹ | 6,36 mmol | 1,00 g |
| 3,4-Diméthoxyaniline | 153,18 g.mol ⁻¹ | 6,36 mmol | 0,98 g |
| Chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄) | 233,04 g.mol ⁻¹ | 0,318 mmol | 74,1 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 1 g de *N*-méthylpyroglutamate de méthyle, 0,98 g de 3,4-diméthoxyaniline et 74,1 mg de chlorure de zirconium (IV) (ZrCl₄).

Aspect Solide noir

Formule brute C₁₄H₁₈N₂O₄

Masse molaire 278,30 g.mol⁻¹

Rendement 25 %

Rf 0,10 (AcOEt)

F 145-146 °C (Et₂O)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,18-2,21 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,41-2,49 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,56-2,60 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,93 (s, 3H, NCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,12 (dd, *J* = 9,2 ; 4,6 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,04 (dd, *J* = 8,6 ; 2,5 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, Ar-*H*), 8,20 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 23,5 (CH₂), 29,5 (CH₂), 29,8 (CH₃), 56,1 (CH₃), 56,3 (CH₃), 64,9 (CH), 105,0 (CH), 111,4 (CH), 112,1 (CH), 131,1 (C), 146,3 (C), 149,2(C), 169,6 (C), 176,4 (C).

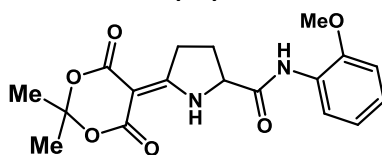
IR ν (cm⁻¹) 3273, 1663, 1515, 1228, 1026.

Procédure générale 2 :

Une quantité catalytique de catalyseur supporté Cat4 été ajoutée à un mélange de dérivé vinylogue et de 2-méthoxyaniline et la réaction est lancée sous agitation sans solvant à 120 °C pendant 24 h. Le mélange résultant est solubilisé dans le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et la solution est filtrée pour récupérer le catalyseur supporté. Le filtrat est lavé à l'eau (2 x 30mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées à l'aide de sulfate de sodium (Na₂SO₄) et concentrées sous pression réduite. Le mélange résultant est enfin purifié sur flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept; 20:80 à 100:00) pour récupérer les composés **37** à **40** avec des rendements allant de 49 à 60%.

5-(2,2-Diméthyl-4,6-dioxo-[1,3]-dioxan-5-ylidène)-N-(2-méthoxyphényl)pyrrolidine-2-carboxamide

(37)



Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|------------|----------|
| 5-(2,2-Diméthyl-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ylidène)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle | 269,26 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,84 g |
| 2-Méthoxyaniline | 123,16 g.mol ⁻¹ | 3,1 mmol | 0,38 g |
| Catalyseur supporté Cat4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,156 mmol | 127,6 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 2 est ici utilisée avec 840 mg de 5-(2,2-diméthyl-4,6-dioxo-[1,3]-dioxan-5-ylidène)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle, 384 mg (0,35 mL) de 2-méthoxyaniline et 127,6 mg de catalyseur Zn-MK10 activé à 500 °C (Cat4).

Aspect Solide marron

Formule brute C₁₈H₂₀N₂O₆

Masse molaire 360,36 g.mol⁻¹

Rendement 52 %

Rf 0,40 (AcOEt:*n*-Hept ; 80:20)

F 209-211 °C (Et₂O)

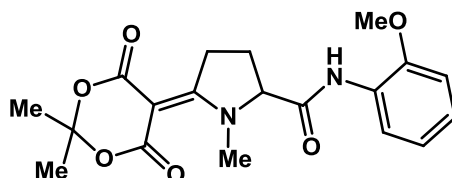
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1,61 (s, 6H, (CH₃)₂), 2,04-2,15 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,31-2,42 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,15-3,24 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,28-3,37 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 4,87 (dd, *J* = 9,0 ; 4,0 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,05-7,12 (m, 2H, Ar-*H*), 7,97 (d, *J* = 8,1, 1H, Ar-*H*), 9,48 (br s, 1H, NH), 10,35 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 25,5 (CH₂), 26,0 (CH₃), 26,2 (CH₃), 34,7 (CH₂), 55,6 (CH₃), 63,1 (CH), 81,0 (C), 102,1 (C), 111,2 (CH), 120,2 (CH), 121,8 (CH), 124,7 (CH), 126,8 (C), 149,6 (C), 162,2 (C), 164,5 (C), 169,3 (C), 176,1 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3285, 2359, 1662, 1258.

Analyse élémentaire Théorique : C, 59,99 ; H, 5,59, N, 7,77. Expérimentale : C, 58,90 ; H, 5,74 ; N, 7,50.

5-(2,2-Diméthyl-4,6-dioxo-[1,3]-dioxan-5-ylidène)-N-(2-méthoxyphényl)-1-méthylpyrrolidine-2-carboxamide (38)



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|----------|
| 5-(2,2-Diméthyl-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ylidène)-1-méthyl-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle | 283,28 g.mol ⁻¹ | 5,3 mmol | 1,50 g |
| 2-Méthoxyaniline | 123,16 g.mol ⁻¹ | 6,4 mmol | 0,78 g |
| Catalyseur supporté Cat4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,265 mmol | 216,5 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 2 est ici utilisée avec 1,5 g de 5-(2,2-diméthyl-4,6-dioxo-[1,3]-dioxan-5-ylidène)-1-méthyl-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle, 780 mg (0,72 mL) de 2-méthoxyaniline et 216,5 mg de catalyseur Zn-MK10 activé à 500°C (Cat4).

Aspect Solide marron

Formule brute C₁₉H₂₂N₂O₆

Masse molaire 374,39 g.mol⁻¹

Rendement 49 %

Rf 0,14 (AcOEt:*n*-Hept ; 80:20)

F 190-194 °C (Et₂O)

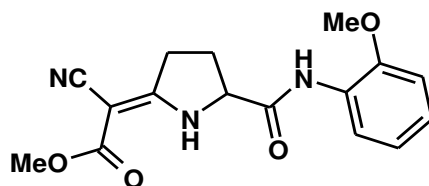
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,75 (s, 6H, (CH₃)₂), 2,24-2,30 (sym m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,59-2,64 (sym m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,99 (s, 3H, NCH₃), 3,44 (dt, *J* = 19,3 ; 8,2 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 3,74 (ddd, *J* = 19,0 ; 10,3 ; 5,1 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 4,52 (dd, *J* = 9,3 ; 4,9 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,90 (dd, *J* = 8,2 ; 1,2 Hz, 1H, Ar-*H*), 6,97 (dt, *J* = 7,2 ; 1,2 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,12 (dt, *J* = 7,8 ; 1,6 Hz, 1H, Ar-*H*), 8,24 (dd, *J* = 8,0 ; 1,5 Hz, 1H, Ar-*H*), 8,31 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 25,2 (CH₃), 26,0 (CH₃ x2), 37,1 (CH₂), 55,7 (CH₃), 71,7 (CH₂), 80,6 (CH), 101,4 (CH), 111,4 (CH), 120,2 (CH), 122,5 (CH), 125,4 (C), 126,4 (C), 150,1 (C), 161,4 (C), 167,8 (C x2), 177,8 (C x2).

IR ν (cm⁻¹) 3357, 1679, 1543, 1284, 1192.

Analyse élémentaire Théorique : C, 60,95 ; H, 5,92 ; N, 7,48. Expérimentale : C, 60,30 ; H, 5,85 ; N, 7,01.

(*Z*)-2-Cyano-2-(5-((2-méthoxyphényl)carbamoyl)-pyrrolidin-2-ylidène)acétate de méthyle (39)



Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|-----------|----------|
| (<i>Z</i>)-5-(1-Cyano-2-méthoxy-2-oxoéthylidène)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle | 224,22 g.mol ⁻¹ | 8,9 mmol | 2,0 g |
| 2-Méthoxyaniline | 123,16 g.mol ⁻¹ | 8,9 mmol | 1,1 g |
| Catalyseur supporté Cat4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,45 mmol | 364,7 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 2 est ici utilisée avec 2 g de (*Z*)-5-(1-cyano-2-méthoxy-2-oxoéthylidène)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle, 1,1 g (1,01 mL) de 2-méthoxyaniline et 364,7 mg de catalyseur Zn-MK10 activé à 500°C (Cat4).

Aspect Solide marron

Formule brute C₁₆H₁₇N₃O₄

Masse molaire 315,33 g.mol⁻¹

Rendement 60 %

Rf 0,54 (AcOEt:*n*-Hept ; 80:20)

F 160-171 °C (Et₂O)

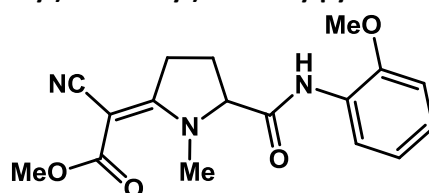
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,32-2,38 (sym m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,52-2,57 (sym m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,02-3,15 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 3,80 (s, 3H, CH₃), 3,88 (s, 3H, CH₃), 4,60 (dd, *J* = 8,6 ; 4,7 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar-H), 6,97 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,1 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,04 (br s, 1H, NH), 8,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H), 9,25 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 25,5 (CH₂), 33,1 (CH₂), 50,9 (CH₃), 55,6 (CH₃), 63,9 (CH), 65,6 (C), 111,2 (CH), 118,7 (C), 120,2 (CH), 121,7 (CH), 124,6 (CH), 126,7 (C), 149,5 (C), 166,4 (C), 169,3 (C), 173,5 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3293, 2359, 1665, 1261.

Analyse élémentaire Théorique : C, 60,94 ; H, 5,43 ; N, 13,33. Expérimentale : C, 60,63 ; H, 5,29 ; N, 12,59.

(Z)-2-Cyano-2-(5-((2-méthoxyphényl)carbamoyl)-1-méthylpyrrolidin-ylidène)acétate de méthyle (40)



Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|-----------|----------|
| (Z)-5-(1-Cyano-2-méthoxy-2-oxoéthylidène)-1-méthylpyrrolidine-2-carboxylate de méthyle | 238,25 g.mol ⁻¹ | 8,4 mmol | 2,00 g |
| 2-Méthoxyaniline | 123,16 g.mol ⁻¹ | 8,4 mmol | 1,03 g |
| Catalyseur supporté Cat4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,42 mmol | 343,2 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 2 est ici utilisée avec 2 g de (Z)-5-(1-cyano-2-méthoxy-2-oxoéthylidène)-1-méthylpyrrolidine-2-carboxylate de méthyle, 1,03 g (0,94 mL) de 2-méthoxyaniline et 343,2 mg de catalyseur Zn-MK10 activé à 500 °C (Cat4).

Aspect Solide marron

Formule brute C₁₇H₁₉N₃O₄

Masse molaire 329,36 g.mol⁻¹

Rendement 55 %

Rf 0,49 (AcOEt:*n*-Hept ; 80:20)

F 192-193°C (Et₂O)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,14-2,22 (sym m, *J* = 4,3 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 2,36-2,46 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,24-3,37 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,49 (ddd, *J* = 19,0 ; 9,4 ; 4,3 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 3,48 (s, 3H, NCH₃), 3,75 (s, 3H, ArOCH₃), 3,92 (s, 3H, COOCH₃), 4,31 (dd, *J* = 9,2 ; 4,3 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,92 (dd, *J* = 8,2 ; 1,3 Hz, 1H, ArH), 6,98 (td, *J* = 7,9 ; 1,5 Hz, 1H, ArH), 7,11 (td, *J* = 7,6 ; 1,7 Hz, 1H, ArH), 8,00 (br s, 1H, CONHAr), 8,30 (dd, *J* = 8,1 ; 1,7 Hz, 1H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 25,0 (CH₂), 34,9 (CH₂), 35,3 (CH₃), 51,0 (CH₃), 55,7 (CH₃), 65,5 (C), 70,8 (CH), 111,3 (CH), 118,8 (C), 120,2 (CH), 122,6 (CH), 125,3 (CH), 126,4 (C), 150,1 (C), 166,2 (C), 168,6 (C), 172,9 (C).

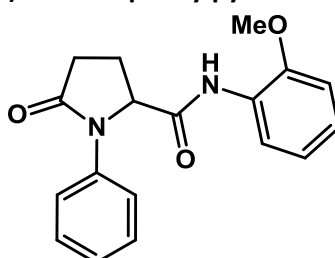
IR ν (cm⁻¹) 3360, 2950, 2196, 1692, 1561, 1528, 1288, 1228.

Analyse élémentaire Théorique : C, 62,00 ; H, 5,81 ; N, 12,76. Expérimentale : C, 57,45 ; H, 5,45 ; N, 11,08.

Procédure générale 3 :

Un dérivé iodé aromatique (3,2 mmol) est ajouté à une solution de l'amide **25g** (1,5 g, 6,4 mmol) dans le 1,4-dioxane et le montage est placé sous atmosphère d'azote. L'iodure de cuivre CuI (0,3 g, 1,6 mmol) ainsi que le carbonate de césium Cs₂CO₃ (2,09 g, 6,4 mmol) et le *N,N'*-diméthyléthylènediamine (*N,N'*-DMEDA) (0,28 g, 3,2 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite gelé à l'aide d'azote liquide. La réaction est ensuite lancée à 60 °C pendant 24 h à 48 h sous atmosphère d'azote. Les sels de cuivre sont ensuite filtrés et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est solubilisé dans le CH₂Cl₂ et lavé à l'eau, puis les phases organiques sont concentrées sous pression réduite. Le mélange résultant est enfin purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 20:80 à 60:40) pour récupérer les composés **49** à **53** avec des rendements allant de 9 à 60 %.

***N*-(2-Méthoxyphényl)-5-oxo-1-phénylpyrrolidine-2-carboxamide (49)**



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|----------|--------|
| <i>N</i>-(2-Méthoxyphényl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide | 234,26 g.mol ⁻¹ | 6,4 mmol | 1,5 g |
| Iodobenzène | 204,01 g.mol ⁻¹ | 3,2 mmol | 0,65 g |
| CuI | 190,45 g.mol ⁻¹ | 1,6 mmol | 0,3 g |
| Cs₂CO₃ | 325,82 g.mol ⁻¹ | 6,4 mmol | 2,09 g |
| <i>N,N'</i>-DMEDA | 88,15 g.mol ⁻¹ | 3,2 mmol | 0,28 g |

Mode opératoire :

La procédure générale 3 est ici utilisée avec 1,5 g d'amide, 0,65 g (0,36 mL) de iodobenzène, 0,3 g d'iodure de cuivre CuI, 2,09 g de carbonate de césium Cs₂CO₃ et 0,28 g (0,34 mL) de *N,N'*-DMEDA.

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₈H₁₈N₂O₃

Masse molaire 310,36 g.mol⁻¹

Rendement 44 %

Rf 0,31 (AcOEt:*n*-Hept ; 80:20)

F 173-176 °C (Et₂O)

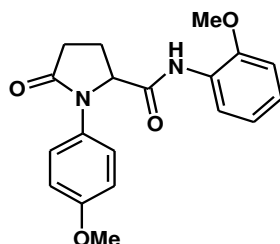
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,35-2,38 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,61-2,68 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,78-2,84 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 4,81 (dd, *J* = 8,9 ; 4,1 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,82 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H, Ar-*H*), 6,94 (dt, *J* = 7,8 ; 1,4 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,04 (td, *J* = 7,6 ; 1,8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,20 (tt, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,57 (dd, *J* = 8,8 ; 1,1 Hz, 2H, Ar-*H*), 8,12 (br s, 1H, NHAr), 8,28 (dd, *J* = 8,0 ; 1,5 Hz, 1H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 24,2 (CH₂), 31,1 (CH₂), 55,8 (CH₃), 64,0 (CH), 110,2 (CH), 120,0 (CH), 121,1 (CH), 121,9 (CH x2), 124,6 (CH), 126,0 (CH), 126,7 (C), 129,4 (CH x2), 137,8 (C), 148,2 (C), 169,1 (C), 174,9 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3332, 3256, 1668, 1599, 1556, 1439, 1230, 1149.

Analyse élémentaire Théorique : C, 69,66 ; H, 5,85 ; N, 9,03. Expérimentale : C, 69,00 ; H, 5,96 ; N, 8,61.

***N*-(2-Méthoxyphényl)-5-oxo-1-(4-méthoxyphényl)pyrrolidine-2-carboxamide (50)**



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|----------|--------|
| <i>N</i>-(2-Méthoxyphényl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide | 234,26 g.mol ⁻¹ | 6,4 mmol | 1,5 g |
| 4-Iodoanisole | 234,04 g.mol ⁻¹ | 3,2 mmol | 0,75 g |
| CuI | 190,45 g.mol ⁻¹ | 1,6 mmol | 0,3 g |
| Cs₂CO₃ | 325,82 g.mol ⁻¹ | 6,4 mmol | 2,09 g |
| <i>N,N'</i>-DMEDA | 88,15 g.mol ⁻¹ | 3,2 mmol | 0,28 g |

Mode opératoire :

La procédure générale 3 est ici utilisée avec 1,5 g d'amide, 0,75 g de 4-iodoanisole, 0,3 g d'iodure de cuivre CuI, 2,09 g de carbonate de césium Cs₂CO₃ et 0,28 g (0,34 mL) de *N,N'*-DMEDA.

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₉H₂₀N₂O₄

Masse molaire 340,38 g.mol⁻¹

Rendement 25 %

Rf 0,39 (AcOEt:*n*-Hept ; 80:20)

F 183-185 °C (Et₂O)

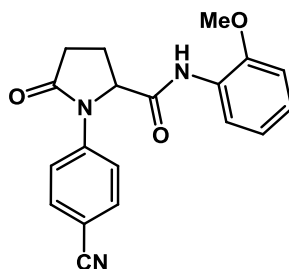
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,29-2,35 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,57-2,64 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,74-2,80 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 4,73 (dd, *J* = 8,8 ; 1,4 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,82 (dd, *J* = 8,2 ; 1,4 Hz Hz, 1H, ArH), 6,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, ArH), 6,93 (dd, *J* = 7,8 ; 1,3 Hz, 1H, ArH), 7,04 (td, *J* = 7,8 ; 1,7 Hz, 1H, ArH), 7,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, Ar-H), 8,12 (br s, 1H, NH), 8,28 (dd, *J* = 8,0 ; 1,8 Hz, 1H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 24,1 (CH₂), 30,8 (CH₂), 55,5 (CH₃), 55,7 (CH₃), 64,4 (CH), 110,1 (CH), 114,6 (CH x2), 119,9 (CH), 121,1 (CH), 124,1 (CH x2), 124,4 (CH), 126,8 (C), 130,7 (C), 148,1 (C), 157,7 (C), 169,2 (C), 174,9 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3248, 2840, 1679, 1513, 1257.

Analyse élémentaire Théorique : C, 67,05 ; H, 5,92 ; N, 8,23. Expérimentale : C, 66,61 ; H, 5,87 ; N, 7,95.

***N*-(2-Méthoxyphényl)-5-oxo-1-(4-cyanophényl)pyrrolidine-2-carboxamide (51)**



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|----------|--------|
| <i>N</i>-(2-Méthoxyphényl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide | 234,26 g.mol ⁻¹ | 6,4 mmol | 1,5 g |
| 4-Iodobenzonitrile | 229,02 g.mol ⁻¹ | 3,2 mmol | 0,73 g |
| CuI | 190,45 g.mol ⁻¹ | 1,6 mmol | 0,3 g |
| Cs₂CO₃ | 325,82 g.mol ⁻¹ | 6,4 mmol | 2,09 g |
| <i>N,N'</i>-DMEDA | 88,15 g.mol ⁻¹ | 3,2 mmol | 0,28 g |

Mode opératoire :

La procédure générale 3 est ici utilisée avec 1,5 g d'amide, 0,73 g de 4-iodobenzonitrile, 0,3 g d'iodure de cuivre CuI, 2,09 g de carbonate de césium Cs₂CO₃ et 0,28 g (0,34 mL) de *N,N'*-DMEDA.

Aspect Solide gris

Formule brute C₁₉H₁₇N₃O₃

Masse molaire 335,36 g.mol⁻¹

Rendement 20 %

Rf 0,39 (AcOEt:*n*-Hept ; 80:20)

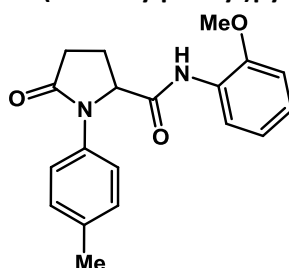
F 192-195 °C (Et₂O)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,31-2,39 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,58-2,69 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,79-2,88 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,78 (dd, *J* = 8,7, 3,6 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,83 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H, Ar-*H*), 6,94 (dt, *J* = 7,9 ; 1,2 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,06 (tdd, *J* = 8,3 ; 1,6 ; 0,8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,64 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,74 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,99 (br s, 1H, NH), 8,23 (dd, *J* = 8,1 ; 1,6 Hz, 1H, Ar-*H*).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 24,0 (CH₂), 31,1 (CH₂), 55,7 (CH₃), 63,2 (CH), 108,5 (C), 110,1 (CH), 118,5 (C), 120,0 (CH), 120,6 (CH x2), 121,2 (CH), 124,9 (CH), 126,2 (C), 133,2 (CH x2), 141,9 (C), 148,0 (C), 167,9 (C), 174,8 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3266, 1687, 1663, 1518, 1253.

***N*-(2-Méthoxyphényl)-5-oxo-1-(4-méthylphényl)pyrrolidine-2-carboxamide (52)**



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|----------|--------|
| <i>N</i>-(2-Méthoxyphényl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide | 234,26 g.mol ⁻¹ | 6,4 mmol | 1,5 g |
| 4-Iodotoluène | 218,04 g.mol ⁻¹ | 3,2 mmol | 0,70 g |
| CuI | 190,45 g.mol ⁻¹ | 1,6 mmol | 0,3 g |
| Cs₂CO₃ | 325,82 g.mol ⁻¹ | 6,4 mmol | 2,09 g |
| <i>N,N'</i>-DMEDA | 88,15 g.mol ⁻¹ | 3,2 mmol | 0,28 g |

Mode opératoire :

La procédure générale 3 est ici utilisée avec 1,5 g d'amide, 0,70 g de 4-iodotoluène, 0,3 g d'iodure de cuivre CuI, 2,09 g de carbonate de césium Cs₂CO₃ et 0,28 g (0,34 mL) de *N,N'*-DMEDA.

Aspect Solide gris

Formule brute C₁₉H₂₀N₂O₃

Masse molaire 324,37 g.mol⁻¹

Rendement 60 %

Rf 0,38 (AcOEt:*n*-Hept ; 80:20)

F 172-175 °C (Et₂O)

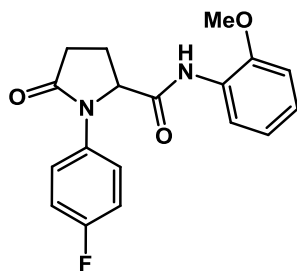
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,31 (s, 3H, ArCH₃), 2,31-2,37 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,56-2,68 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,75-2,81 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,78 (dd, *J* = 8,7 ; 3,6 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,81 (dd, *J* = 8,2 ; 1,4 Hz, 1H, Ar-*H*), 6,93 (dt, *J* = 7,8 ; 1,6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,04 (td, *J* = 8,2 ; 1,9 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar-*H*), 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-*H*), 8,13 (br s, 1H, NH), 8,28 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H, Ar-*H*).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 21,0 (CH₃), 24,0 (CH₂), 31,0 (CH₂), 55,7 (CH₃) 64,0 (CH), 110,1 (CH), 119,9 (CH), 121,0 (CH), 122,1 (CH x2), 124,5 (CH), 126,7 (C), 129,8 (CH x2), 135,2 (C), 135,8 (C), 148,1 (C), 169,2 (C), 174,8 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3268, 2924, 2360, 1682, 1257, 1182.

Analyse élémentaire Théorique : C, 70,35 ; H, 6,21 ; N, 8,64. Expérimentale : C, 69,95 ; H, 6,33 ; N, 8,52.

***N*-(2-Méthoxyphényl)-5-oxo-1-(4-fluorophényl)pyrrolidine-2-carboxamide (53)**



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|----------|--------|
| <i>N</i>-(2-Méthoxyphényl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide | 234,26 g.mol ⁻¹ | 6,4 mmol | 1,5 g |
| 4-Fluoro-iodobenzène | 222,00 g.mol ⁻¹ | 3,2 mmol | 0,71 g |
| CuI | 190,45 g.mol ⁻¹ | 1,6 mmol | 0,3 g |
| Cs₂CO₃ | 325,82 g.mol ⁻¹ | 6,4 mmol | 2,09 g |
| <i>N,N'</i>-DMEDA | 88,15 g.mol ⁻¹ | 3,2 mmol | 0,28 g |

Mode opératoire :

La procédure générale 3 est ici utilisée avec 1,5 g d'amide, 0,71 g (0,37 mL) de 4-fluoroiodobenzène, 0,3 g d'iodure de cuivre CuI, 2,09 g de carbonate de césium Cs₂CO₃ et 0,28 g (0,34 mL) de *N,N'*-DMEDA.

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₈H₁₇FN₂O₃

Masse molaire 328,35 g.mol⁻¹

Rendement 45 %

Rf 0,26 (AcOEt:*n*-Hept ; 80:20)

F 147-148 °C (Et₂O)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2,34-2,38 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,58-2,67 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,77-2,83 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 4,74 (dd, *J* = 7,8 ; 3,9 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 6,83 (d, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H, Ar-*H*), 6,94 (dt, *J* = 7,9 ; 1,5 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,03-7,09 (m, 1H, Ar-*H*), 7,07 (dd, *J* = 9,1 ; 8,1 Hz, 2H,

Ar-H), 7,50-7,55 (sym m, $J = 4,5 ; 3,8 ; 2,0$ Hz, 2H, Ar-H), 8,04 (br s, 1H, NH), 8,27 (dd, $J = 8,0 ; 1,7$ Hz, 1H, Ar-H).

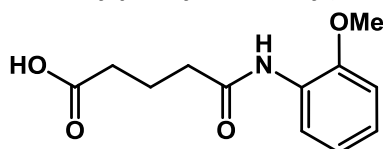
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 24,1 (CH_2), 30,9 (CH_2), 55,8 (CH_3), 64,3 (CH), 110,2 (CH), 116,2 (CH x2, $J = 22,8$ Hz), 120,0 (CH), 121,2 (CH), 124,1 (CH x2, $J = 8,5$ Hz), 124,7 (CH), 126,6 (C), 133,9 (C, $J = 3,1$ Hz), 148,1 (C), 160,5 (C, $J = 246,6$ Hz), 168,8 (C), 174,9 (C).

RMN ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -115,7 (sym m, $J = 4,7, 8,1, 13,0$ Hz, ArF).

IR ν (cm^{-1}) 3259, 1684, 1509, 1221.

Analyse élémentaire Théorique : C, 65,85 ; H, 5,22 ; N, 8,53. Expérimentale : C, 63,44 ; H, 5,10 ; N, 7,99.

Acide 4-(2-méthoxy-phénylcarbamoyl)-butyrique (56)



Réactifs

| | | | |
|---------------------------|----------------------------|-----------|--------|
| Glutarate de mono-méthyle | 146,14 g.mol ⁻¹ | 3,4 mmol | 0,50 g |
| 2-Méthoxyaniline | 123,16 g.mol ⁻¹ | 3,4 mmol | 0,42 g |
| Catalyseur supporté Cat4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,17 mmol | 140 mg |

Mode opératoire :

Le catalyseur Zn-MK10 activé à 500 °C (Cat4) (140 mg, 0,17 mmol) a été ajouté à une solution de glutarate de mono-méthyle (0,5 g, 3,4 mmol) et de 2-méthoxyaniline (0,42 g, 3,4 mmol) et la réaction a été lancée sans solvant à 120 °C durant 24 h. Le mélange résultant est solubilisé dans le dichlorométhane CH_2Cl_2 puis filtré pour récupérer le catalyseur. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le mélange est purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept; 20:80) afin d'obtenir le composé **56** avec un rendement de 60%.

Aspect Solide marron

Formule brute $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

Masse molaire 237,26 g.mol⁻¹

Rendement 60 %

Rf 0,41 (AcOEt:*n*-Hept ; 35:65)

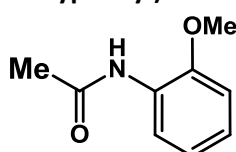
F 127-130 °C (Et_2O)

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 1,79 (quint, $J = 7,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 3,81 (s, 3H, CH_3), 6,89 (dd, $J = 8,2 ; 1,5$ Hz, 1H, Ar-H), 7,01-7,08 (m, 2H, Ar-H), 7,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, ArH), 9,04 (br s, 1H, NHAr), 12,1 (br s, 1H, COOH).

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 20,6 (CH_2), 33,0 (CH_2), 35,2 (CH_2), 55,6 (CH_3), 111,1 (CH), 120,2 (CH), 122,2 (CH), 124,3 (CH), 127,3 (C), 149,7 (C), 170,9 (C), 174,2 (C).

IR ν (cm^{-1}) 3331, 2912, 1724, 1645, 1538, 1458, 1257.

N-(2-Méthoxyphényl)acétamide (57)



Réactifs

| | | | |
|--------------------------|----------------------------|----------|--------|
| Acétate de méthyle | 74,08 g.mol ⁻¹ | 6,7 mmol | 0,50 g |
| 2-Méthoxyaniline | 123,16 g.mol ⁻¹ | 7,4 mmol | 0,91 g |
| Catalyseur supporté Cat4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,3 mmol | 276 mg |

Mode opératoire :

Le catalyseur Zn-MK10 activé à 500 °C (Cat4) (276 mg, 0,3 mmol) a été ajouté à une solution d'acétate de méthyle (0,5 g, 6,7 mmol) et de 2-méthoxyaniline (0,91 g, 7,4 mmol) et la réaction a été lancée sans solvant à 120 °C durant 24 h. Le mélange résultant est solubilisé dans le dichlorométhane CH₂Cl₂ puis filtré pour récupérer le catalyseur. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le mélange est purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept; 20:80) afin d'obtenir le composé **57** avec un rendement de 74%.

Aspect Solide marron

Formule brute C₉H₁₁NO₂

Masse molaire 165,19 g.mol⁻¹

Rendement 74 %

Rf 0,24 (AcOEt:*n*-Hept ; 35:65)

F 85-88 °C (Et₂O)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2,08 (s, 3H, COCH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 6,89 (dd, *J* = 7,7 ; 1,7 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,01 (dd, *J* = 8,1 ; 1,6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar-*H*), 9,11 (br s, 1H, NH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 23,8 (CH₃), 55,6 (CH₃), 111,0 (CH), 120,1 (CH), 122,0 (CH), 124,2 (CH), 127,4 (C), 149,5 (C), 168,4 (C).

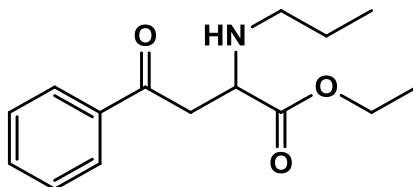
IR ν (cm⁻¹) 3243, 3020, 1656, 1539, 1495, 1458, 1250.

Chapitre III : Partie Expérimentale
Partie II : Réaction d'aza-Michael

Procédure générale :

Le 3-benzoylacrylate d'éthyle **66** (1 éq.) et une amine **68a-68x** (1 éq.) sont mis en réaction en présence d'un écocatalyseur (0,05 éq.) à température ambiante pendant 3 à 24 h. Le mélange réactionnel résultant est ensuite purifié *via* flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 00:100 à 50:50) afin d'obtenir les composés **69a** à **69x** avec des rendements de 43 à >95 %.

4-Oxo-4-phényl-2-(propylamino)butanoate d'éthyle (**69a**)



Réactifs

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,75 g |
| Propylamine | 59,11 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,22 g |
| Ecocatalyseur 4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,184 mmol | 150 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,75 g (0,67 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,22 g (0,31 mL) de propylamine et 150 mg d'écocatalyseur 4.

Aspect Huile marron

Formule brute C₁₅H₂₁NO₃

Masse molaire 263,34 g.mol⁻¹

Rendement >95 %

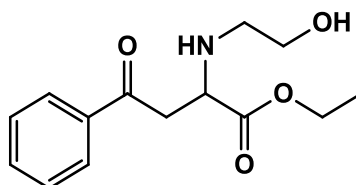
Rf 0,47 (AcOEt:*n*-Hept ; 50:50)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1,26 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,49 (sex, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1,92 (br s, 1H, CHNH), 2,52 (dt, *J* = 11,0 ; 6,5 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₃), 2,67 (dt, *J* = 11,1 ; 7,3 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₃), 3,30 (sym m, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂CH), 3,83 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H, CH₂CH), 4,20 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, ArH), 7,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11,8 (CH₃), 14,3 (CH₃), 23,4 (CH₂), 42,1 (CH₂), 50,2 (CH₂), 57,5 (CH), 61,1 (CH₂), 128,2 (CH x2), 128,8 (CH x2), 133,4 (CH), 136,8 (C), 174,5 (C), 197,7 (C).

IR ν (cm⁻¹) 2965, 1730, 1682, 1596, 1448, 1368, 1212, 1179.

2-((2-Hydroxyéthyl)amino)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (**69c**)



Réactifs

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,75 g |
| Ethanolamine | 61,08 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,22 g |
| Ecocatalyseur 4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,184 mmol | 150 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,75 g (0,67 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,22 g (0,22 mL) d'éthanolamine et 150 mg d'écocatalyseur 4.

Aspect Solide marron

Formule brute C₁₄H₁₉NO₄

Masse molaire 265,31 g.mol⁻¹

Rendement >95 %

Rf 0,41 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

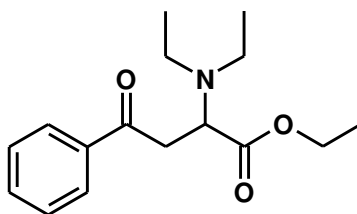
F 90-93 °C (EtOH)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,06 (br s, 1H, CHNH), 2,71-2,76 (m, 1H, CH₂OH), 2,93-2,98 (m, 1H, CH₂OH), 3,39 (d, J = 5,2 Hz, 2H, CH₂CH), 3,57-3,61 (m, 1H, NHCH₂), 3,63-3,3,67 (m, 1H, NHCH₂), 3,86 (t, J = 6,0 Hz, 1H, CH₂CH), 4,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,95 (t, J = 8,4 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,4 (CH₃), 42,3 (CH₂), 49,9 (CH₂), 56,9 (CH), 61,2 (CH₂), 61,4 (CH₂), 128,3 (CH x2), 128,9 (CH x2), 133,6 (CH), 136,7 (C), 174,6 (C), 197,6 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3353, 2983, 1730, 1682, 1491, 1278, 1185.

2-(Diéthylamino)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (69d)



Réactifs

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 2,3 mmol | 0,47 g |
| Diéthylamine | 73,14 g.mol ⁻¹ | 2,3 mmol | 0,17 g |
| Ecocatalyseur 4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,115 mmol | 94 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 0,47 g (0,42 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,17 g (0,24 mL) de diéthylamine et 94 mg d'écocatalyseur 4.

Aspect Huile rouge

Formule brute C₁₆H₂₃NO₃

Masse molaire 277,37 g.mol⁻¹

Rendement >95 %

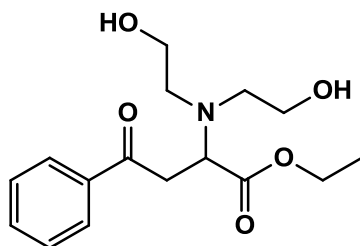
Rf 0,57 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 6H, NCH₂(CH₃) x2), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2,53 (m, 2H, CH₂NCH₂), 2,65 (m, 2H, CH₂NCH₂), 3,09 (dd, J = 16,9 ; 4,6 Hz, 1H, CH₂CH), 3,57 (dd, J = 16,9 ; 9,1 Hz, 1H, CH₂CH), 4,11-4,20 (m, 3H, CHCH₂), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 2H, ArH), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,2 (CH₃ x2), 14,5 (CH₃), 39,0 (CH₂), 45,6 (CH₂ x2), 58,9 (CH), 60,5 (CH₂), 128,6 (CH x2), 128,6 (CH x2), 133,1 (CH), 137,1 (C), 172,4 (C), 198,5 (C).

IR ν (cm^{-1}) 2975, 2935, 1722, 1682, 1448, 1298, 1171.

2-(bis(2-Hydroxyéthyl)amino)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (69e)



Réactifs

| | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol^{-1} | 3,7 mmol | 0,75 g |
| Diéthanolamine | 105,14 g.mol^{-1} | 3,7 mmol | 0,39 g |
| Ecocat5 | 136,29 g.mol^{-1} | 0,18 mmol | 150 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 0,75 g (0,67 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,39 g (0,36 mL) de diéthanolamine et 150 mg d'Ecocat5.

Aspect Huile rouge

Formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

Masse molaire 309,37 g.mol^{-1}

Rendement 70 % (sans catalyseur)

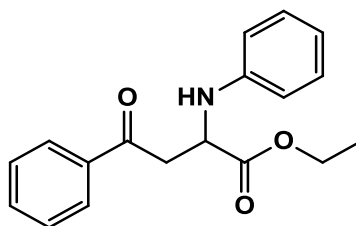
80 % (avec Ecocat5)

Rf 0,17 (AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1,29 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2,83-2,86 (m, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ x2), 3,00 (br s, 2H, CH_2OH x2), 3,36 (dd, $J = 17,6 ; 8,4$ Hz, 1H, CH_2CH), 3,51-3,57 (m, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ x2), 3,64-3,71 (m, 1H, CH_2CH), 4,17-4,26 (sym m, 2H, CH_2CH_3), 4,21 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H, CH_2CH), 7,48 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, ArH), 7,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, ArH), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, ArH).

IR ν (cm^{-1}) 3311, 2928, 2870, 1682, 1629, 1595, 1448, 1363.

4-Oxo-4-phényl-2-(phénylamino)butanoate d'éthyle (69g)



Réactifs

| | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|------------|---------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol^{-1} | 0,98 mmol | 0,2 g |
| Aniline | 93,13 g.mol^{-1} | 0,98 mmol | 91,2 mg |
| Ecocat5 | 136,29 g.mol^{-1} | 0,049 mmol | 40 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,2 g (0,18 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 91,2 mg (0,09 mL) d'aniline et 40 mg d'Ecocat5.

Aspect Huile orangée

Formule brute C₁₈H₁₉NO₃

Masse molaire 297,36 g.mol⁻¹

Rendement >95 % (sans catalyseur)

>95 % (avec Ecocat5)

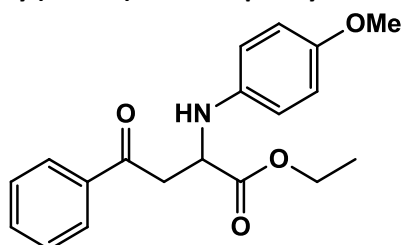
Rf 0,53 (AcOEt:*n*-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3,56 (dd, *J* = 5,3, 2,2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4,53 (br s, 1H, NHAr), 4,62 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H, CH₂CH), 6,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, ArH), 6,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,18 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, ArH), 7,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,2 (CH₃), 41,0 (CH₂), 53,2 (CH), 61,6 (CH₂), 113,8 (CH x2), 118,6 (CH), 128,2 (CH x2), 128,8 (CH x2), 129,4 (CH x2), 133,6 (CH), 136,6 (C), 146,6 (C), 173,0 (C), 197,4 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3385, 2981, 1730, 1681, 1601, 1506, 1210, 1180.

2-((4-Méthoxyphényl)amino)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (69h)



Réactifs

3-Benzoylacrylate d'éthyle

204,22 g.mol⁻¹

3,7 mmol

0,75 g

***p*-Anisidine**

123,16 g.mol⁻¹

3,7 mmol

0,45 g

Ecocatalyseur 4

136,29 g.mol⁻¹

0,184 mmol

150 mg

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,75 g (0,67 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,45 g (0,42 mL) de *p*-anisidine et 150 mg de d'écocatalyseur 4.

Aspect Solide marron

Formule brute C₁₉H₂₁NO₄

Masse molaire 327,38 g.mol⁻¹

Rendement 41 % (sans catalyseur)

>95 % (avec Ecocat4)

Rf 0,41 (AcOEt:*n*-Hept ; 35:65)

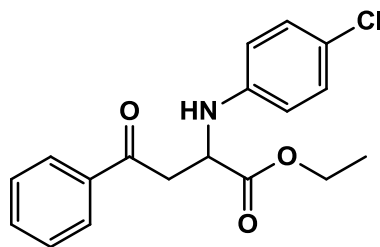
F 48-51 °C (EtOH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3,51 (br s, 1H, CHNHAr), 3,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H, CH₂CH), 3,73 (s, 3H, ArOCH₃), 4,18 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4,53 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, CH₂CH), 6,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, ArH), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, ArH), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, ArH), 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 14,1 (CH₃), 41,1 (CH₂), 54,5 (CH), 55,7 (CH₃), 61,5 (CH₂), 114,19 (CH x2), 115,8 (CH x2), 128,3 (CH x2), 128,7 (CH x2), 133,5 (CH), 136,6 (C), 140,7 (C), 153,0 (C), 173,2 (C), 197,4 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3366, 2946, 1732, 1681, 1512, 1233, 1181.

2-((4-Chlorophényl)amino)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (69i)



Réactifs

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,75 g |
| <i>p</i> -Chloroaniline | 127,57 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,47 g |
| Ecocatalyseur 4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,184 mmol | 150 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 0,75 g (0,67 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,47 g (0,33 mL) de *p*-chloroaniline et 150 mg d'écocatalyseur 4.

Aspect Solide gris

Formule brute C₁₈H₁₈ClNO₃

Masse molaire 331,80 g.mol⁻¹

Rendement 7 % (sans catalyseur)

73 % (avec Ecocat4)

Rf 0,49 (AcOEt:*n*-Hept ; 35:65)

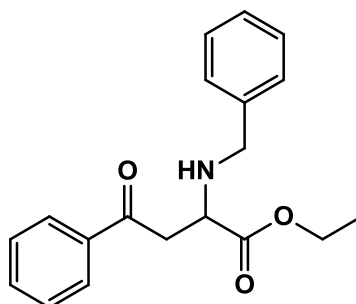
F 94-96°C (EtOH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H, CH₂CH), 4,18 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4,55 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H, CH₂CH), 4,58 (br s, 1H, CHNH), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, ArH), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,58 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 14,2 (CH₃), 40,9 (CH₂), 53,3 (CH), 61,8 (CH₂), 115,0 (CH x2), 123,3 (C), 128,2 (CH x2), 128,9 (CH x2), 129,3 (CH x2), 133,8 (CH), 136,5 (C), 145,3 (C), 172,7 (C), 197,3 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3353, 1731, 1682, 1599, 1491, 1280, 1194.

2-(Benzylamino)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (69l)



Réactifs

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,75 g |
| Benzylamine | 107,16 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,39 g |
| Ecocatalyseur 4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,184 mmol | 150 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,75 g (0,67 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,39 g (0,40 mL) de benzylamine et 150 mg d'écocatalyseur 4.

Aspect Solide orangé

Formule brute C₁₉H₂₁NO₃

Masse molaire 311,38 g.mol⁻¹

Rendement >95 % (sans catalyseur)

>95 % (avec Ecocat4)

Rf 0,44 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

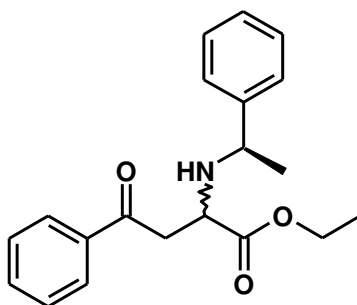
F 55-57 °C (EtOH)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,31 (br s, 1H, NHCH₂Ar), 3,39 (dd, J = 5,9 ; 4,7 Hz, 2H, NHCH₂Ar), 3,77 (d, J = 13,2 Hz, 1H, CH₂CH), 3,84 (t, J = 6,6 Hz, 1H, CH₂CH), 3,93 (d, J = 13,1 Hz, 1H, CH₂CH), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7,20-7,33 (m, 5H, ArH), 7,45 (t, J = 8,1 Hz, 2H, ArH), 7,55 (t, J = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,93 (t, J = 8,6 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 14,3 (CH₃), 42,3 (CH₂), 52,3 (CH₂), 56,8 (CH), 61,1 (CH₂), 127,2 (CH), 128,2 (CH x2), 128,4 (CH x2), 128,5 (CH x2), 128,7 (CH x2), 133,4 (CH), 136,8 (C), 139,8 (C), 174,2 (C), 197,6 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3312, 2846, 1726, 1681, 1209, 1161.

4-Oxo-4-phényl-2-((1-phényléthyl)amino)butanoate d'éthyle (69m)



A

Réactifs

| | | | |
|---------------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 2,20 mmol | 0,45 g |
| (R)-(+)-alpha-Méthylbenzylamine | 121,18 g.mol ⁻¹ | 6,99 mmol | 0,27 g |
| Ecocatalyseur 4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 90 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 0,45 g (0,40 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,27 g (0,28 mL) (R)-(+)-alpha-méthylbenzylamine et 90 mg d'écocatalyseur 4.

Aspect Huile jaunâtre

Formule brute C₂₀H₂₃NO₃

Masse molaire 325,41 g.mol⁻¹

Rendement 25 % (sans catalyseur)

35 % (avec Ecocat4)

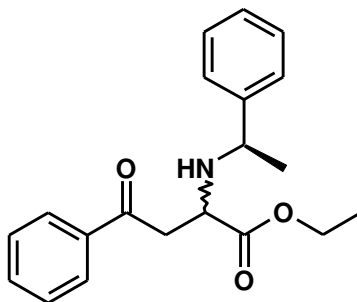
Rf 0,49 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₂) δ (ppm) 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,32 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CHCH₃), 2,24 (br s, 1H, NHCHAR), 3,31 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂CH), 3,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H, CH₂CH), 3,96 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H, CH₃CH), 4,19 (q, *J* = 7,32 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7,19-7,30 (m, 5H, ArH), 7,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, ArH), 7,55 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, ArH), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,4 (CH₃), 25,5 (CH₃), 43,1 (CH₂), 55,3 (CH), 57,0 (CH), 61,0 (CH₂), 127,1 (CH x2), 127,2 (CH), 128,2 (CH x2), 128,5 (CH x2), 128,7 (CH x2), 133,3 (CH), 136,7 (C), 145,1 (C), 174,8 (C), 197,8 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3342, 2975, 2924, 2362, 1723, 1683, 1448, 1179.

4-Oxo-4-phényl-2-((1-phényléthyl)amino)butanoate d'éthyle (69m)



B

Réactifs

| | | | |
|---------------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 2,20 mmol | 0,45 g |
| (R)-(+)-alpha-méthylbenzylamine | 121,18 g.mol ⁻¹ | 2,20 mmol | 0,27 g |
| Ecocatalyseur 4 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,349 mmol | 90 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 0,45 g (0,40 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,27 g (0,28 mL) (R)-(+)-alpha-méthylbenzylamine et 90 mg d'écocatalyseur 4.

Aspect Huile jaunâtre

Formule brute C₂₀H₂₃NO₃

Masse molaire 325,41 g.mol⁻¹

Rendement 25 % (sans catalyseur)
35 % (avec Ecocat4)

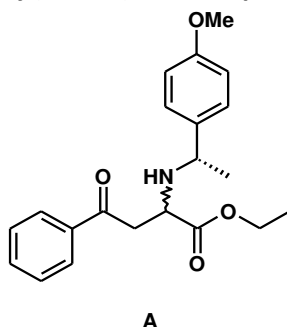
Rf 0,47 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,34 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CHCH₃), 2,15 (br s, 1H, NHCHAR), 3,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂CH), 3,86 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H, CH₃CH), 3,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, CH₂CH), 4,02-4,14 (m, 2H, CH₂CH₃), 7,20-7,33 (m, 5H, ArH), 7,45 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH), 7,56 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH), 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,2 (CH₃), 23,4 (CH₃), 42,0 (CH₂), 55,4 (CH), 56,4 (CH), 61,1 (CH₂), 126,9 (CH x2), 127,3 (CH), 128,2 (CH x2), 128,6 (CH x2), 128,7 (CH x2), 133,3 (CH), 136,9 (C), 145,4 (C), 174,3 (C), 197,7 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3333, 2976, 1728, 1683, 1448, 1205, 1177.

2-((1-(4-Méthoxyphényl)éthyl)amino)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (69n)



Réactifs

| | | | |
|--------------------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,75 g |
| (S)-(-)-1-(Méthoxyphényl)-éthylamine | 151,21 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,56 g |
| Ecocat5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,184 mmol | 150 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,75 g (0,67 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,56 g (0,55 mL) de (S)-(-)-1-(méthoxyphényl)-éthylamine et 150 mg d'écocatalyseur 6.

Aspect Huile orangée

Formule brute C₂₁H₂₅NO₄

Masse molaire 355,44 g.mol⁻¹

Rendement 20 % (Sans catalyseur)
27 % (avec Ecocat4)

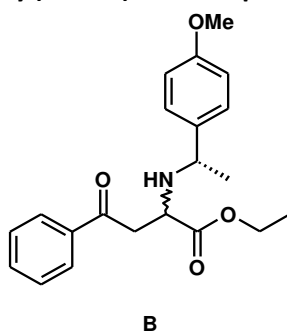
Rf 0,42 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CHCH₃), 2,17 (br s, 1H, NHCHAr), 3,29 (d, J = 6,4 Hz, 2H, CH₂CH), 3,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H, CH₂CH), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,90 (q, J = 6,4 Hz, 1H, CH₃CH), 4,19 (q, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H, ArH), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,88 (d, J = 6,8 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,3 (CH₃), 25,5 (CH₃), 43,1 (CH₂), 55,1 (CH₃), 55,3 (CH), 56,3 (CH), 60,9 (CH₂), 113,9 (CH x2), 128,1 (CH x2), 128,2 (CH x2), 128,7 (CH x2), 133,3 (CH), 136,7 (C), 137,0 (C), 158,7 (C), 174,8 (C), 197,8 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3329, 2973, 2934, 2360, 1728, 1683, 1511, 1242, 1175.

2-((1-(4-Méthoxyphényl)éthyl)amino)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (69n)



Réactifs

| | | | |
|--------------------------------------|----------------------------|----------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,75 g |
| (S)-(-)-1-(Méthoxyphényl)-éthylamine | 151,21 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,56 g |

Ecocat5

136,29 g.mol⁻¹

0,184 mmol

150 mg

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,75 g (0,67 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,56 g (0,55 mL) de (S)-(-)-1-(méthoxyphényl)-éthylamine et 150 mg d'écocatalyseur 6.

Aspect Huile orangée

Formule brute C₂₁H₂₅NO₄

Masse molaire 355,44 g.mol⁻¹

Rendement 21 % (sans catalyseur)

26 % (avec Ecocat4)

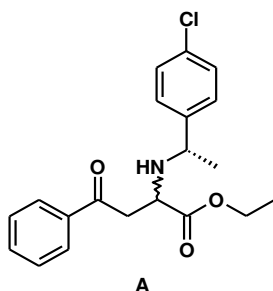
Rf 0,37 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CHCH₃), 2,11 (br s, 1H, NHCHAr), 3,32 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂CH), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (q, J = 6,6 Hz, 1H, CH₃CH), 3,86 (t, J = 6,1 Hz, 1H, CH₂CH), 4,09 (dq, J = 4,1 ; 3,2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6,84 (d, J = 9,1 Hz, 2H, ArH), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 2H, ArH), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,91 (d, J = 6,7 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,2 (CH₃), 23,4 (CH₃), 42,0 (CH), 55,3 (CH₃), 55,4 (CH₂), 55,7 (CH), 61,1 (CH₂), 113,9 (CH x2), 127,9 (CH x2), 128,2 (CH x2), 128,7 (CH x2), 133,3 (CH), 136,9 (C), 137,5 (C), 158,8 (C), 174,4 (C), 197,7 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3331, 2961, 2933, 2361, 1728, 1683, 1511, 1243, 1177.

2-((1-(4-Chlorophényl)éthyl)amino)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (69o)



Réactifs

3-Benzoylacrylate d'éthyle

204,22 g.mol⁻¹

3,7 mmol

0,75 g

(S)-(-)-1-(4-Chlorophényl)éthylamine

155,63 g.mol⁻¹

3,7 mmol

0,57 g

Ecocat5

136,29 g.mol⁻¹

0,18 mmol

150 mg

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,75 g (0,67 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,57 g (0,51 mL) de (S)-(-)-1-(4-chlorophényl)éthylamine et 150 mg d'écocatalyseur 5.

Aspect Huile orangée

Formule brute C₂₀H₂₂ClNO₃

Masse molaire 359,86 g.mol⁻¹

Rendement 16 % (sans catalyseur)

24 % (avec Ecocat4)

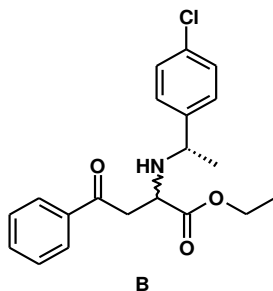
Rf 0,51 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,29 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, CHCH₃), 2,22 (br s, 1H, CHNHCHAr), 3,29 (dd, *J* = 5,8 ; 2,8 Hz, 2H, CH₂CH), 3,43 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, CH₂CH), 3,92 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H, CH₃CH), 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7,22 (s, 4H, ArH), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,4 (CH₃), 25,4 (CH₃), 43,0 (CH), 55,3 (CH₂), 56,5 (CH), 61,1 (CH₂), 128,2 (CH x2), 128,5 (CH x2), 128,6 (CH x2), 128,7 (CH x2), 132,7 (C), 133,4 (CH), 136,6 (C), 143,7 (C), 174,6 (C), 197,7 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3337, 2976, 2926, 1728, 1683, 1448, 1179.

2-((1-(4-Chlorophényl)éthyl)amino)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (69o)



Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|-----------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,75 g |
| (S)-(-)-1-(4-Chlorophényl)éthylamine | 155,63 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,57 g |
| Ecocat5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,18 mmol | 150 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,75 g (0,67 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,57 g (0,52 mL) de (S)-(-)-1-(4-chlorophényl)éthylamine et 150 mg d'écocatalyseur 5.

Aspect Huile orangée

Formule brute C₂₀H₂₂ClNO₃

Masse molaire 359,86 g.mol⁻¹

Rendement 17 % (sans catalyseur)

24 % (avec Ecocat4)

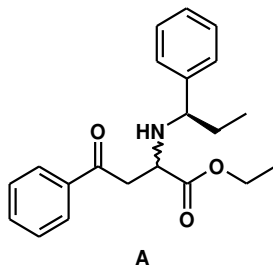
Rf 0,49 (AcOEt:*n*-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,29 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, CHCH₃), 2,10 (br s, 1H, NHAr), 3,29 (dd, *J* = 5,8 ; 2,8 Hz, 2H, CH₂CH), 3,43 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, CH₂CH), 3,92 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H, CH₃CH), 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7,22 (s, 4H, ArH), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,4 (CH₃), 23,5 (CH₃), 42,0 (CH), 55,3 (CH₂), 55,9 (CH), 61,2 (CH₂), 128,2 (CH x2), 128,3 (CH x2), 128,7 (CH x2), 128,8 (CH x2), 132,7 (C), 133,4 (CH), 136,6 (C), 143,7 (C), 174,6 (C), 197,7 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3335, 2976, 2927, 1729, 1683, 1448, 1178.

4-Oxo-4-phényl-2-((1-phénylpropyl)amino)butanoate d'éthyle (69p)



Réactifs

| | | | |
|--------------------------------|----------------------------|-----------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,75 g |
| (S)-(-)-alpha-Ethylbenzylamine | 135,21 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,50 g |
| Ecocat5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,18 mmol | 150 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 0,75 g (0,67 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,5 g (0,53 mL) de (S)-(-)-alpha-éthylbenzylamine et 150 mg d'Ecocat5.

Aspect Huile jaunâtre

Formule brute C₂₁H₂₅NO₃

Masse molaire 339,44 g.mol⁻¹

Rendement >95 % (sans catalyseur)

>95 % (avec Ecocat5)

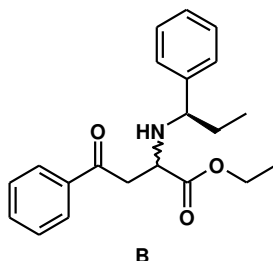
Rf 0,54 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0,82 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CHCH₂CH₃), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,60 (sex, J = 7,5 Hz, 1H, CHCH₂CH₃), 1,67 (sex, J = 7,5 Hz, 1H, CHCH₂CH₃), 2,31 (br s, 1H, CHNHCH), 3,29 (d, J = 5,9 Hz, 2H, COCH₂CHNH), 3,47 (t, J = 5,9 Hz, 1H, CH₂CHNH), 3,69 (t, J = 7,1 Hz, 1H, CH₃CH₂CHNH), 4,18 (q, J = 7,3 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 7,18-7,26 (m, 5H, ArH), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H, ArH), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H, ArH), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10,7 (CH₃), 14,3 (CH₃), 31,8 (CH₂), 43,1 (CH₂), 55,0 (CH), 60,8 (CH₂), 63,6 (CH), 127,1 (CH), 127,8 (CH x2), 128,1 (CH x2), 128,2 (CH x2), 128,6 (CH x2), 133,2 (CH), 136,6 (C), 143,6 (C), 174,7 (C), 197,8 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3547, 2959, 2925, 2856, 1730, 1686, 1449, 1179.

4-Oxo-4-phényl-2-((1-phénylpropyl)amino)butanoate d'éthyle (69p)



Réactifs

| | | | |
|--------------------------------|----------------------------|-----------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,75 g |
| (S)-(-)-alpha-Ethylbenzylamine | 135,21 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,50 g |
| Ecocat5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,18 mmol | 150 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 0,75 g (0,67 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,5 g (0,53 mL) de (S)-(-)-alpha-éthylbenzylamine et 150 mg d'Ecocat5.

Aspect Huile jaunâtre

Formule brute C₂₁H₂₅NO₃

Masse molaire 339,44 g.mol⁻¹

Rendement >95 % (sans catalyseur)

>95 % (avec Ecocat5)

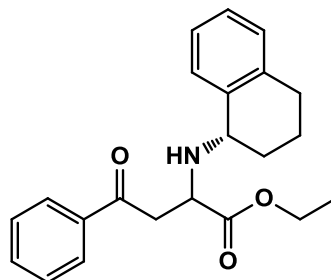
Rf 0,53 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0,75 (t, J = 7,6 Hz, 3H, CHCH₂CH₃), 1,15 (t, J = 8,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,56-1,64 (sym m, J = 7,6 Hz, 1H, CHCH₂CH₃), 1,73-1,80 (sym m, J = 7,0 Hz, 1H, CHCH₂CH₃), 2,18 (br s, 1H, CHNHCH), 3,30 (d, J = 5,6 Hz, 2H, COCH₂CHNH), 3,55 (dd, J = 8,0 ; 5,6 Hz, 1H, CH₃CH₂CHNH), 3,84 (t, J = 6,0 Hz, 1H, CH₂CHNH), 4,02 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 7,20-7,32 (m, 5H, ArH), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H, ArH), 7,56 (t, J = 7,2 Hz, 1H, ArH), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10,8 (CH₃), 14,2 (CH₃), 30,4 (CH₂), 41,7 (CH₂), 55,6 (CH), 61,1 (CH₂), 63,4 (CH), 127,2 (CH), 127,6 (CH x2), 128,2 (CH x2), 128,5 (CH x2), 128,7 (CH x2), 133,3 (CH), 137,0 (C), 143,8 (C), 174,3 (C), 197,8 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3345, 2963, 2932, 1728, 1683, 1449, 1179.

4-Oxo-4-phényl-2-(((S)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yl)amino)butanoate d'éthyle (69q)



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,75 g |
| (S)-(+)-1,2,3,4-Tetrahydronaphtylamine | 147,22 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,54 g |
| Ecocat5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,184 mmol | 150 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,5 g (0,45 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, de 0,54 g (0,53 mL) de (S)-(+)-1,2,3,4-tetrahydronaphtylamine ((S)-(+)-1-Aminotétraline) et 150 mg d'Ecocat5.

Aspect Huile orangée

Formule brute C₂₂H₂₅NO₃

Masse molaire 351,45 g.mol⁻¹

Rendement 35 % (sans catalyseur)

41 % (avec Ecocat5)

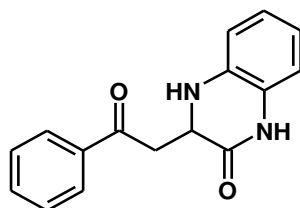
Rf 0,60 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,60-1,76 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂CH), 1,88-1,97 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂CH), 2,04 (br s, 1H, CHNH), 2,62-2,82 (m, 2H, ArCH₂CH₂CH₂CH), 3,31 (sym m, 2H, CH₂CH), 3,83 (t, J = 4,2 Hz, 1H, NHCHAr), 4,04 (t, J = 5,9 Hz, 1H,

CH₂CH), 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7,03-7,18 (m, 4H, ArH), 7,43 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H, ArH), 7,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, ArH).

IR ν (cm⁻¹) 2932, 1727, 1683, 1448, 1267, 1178.

3-(2-Oxo-2-phényléthyl)-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-one (73)



Réactifs

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,5 g |
| Phényl-1,2-diamine | 108,14 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,27 g |
| Ecocatalyseur 5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,122 mmol | 100 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 0,5 g (0,45 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,27 g (0,26 mL) phényl-1,2-diamine et 150 mg d'écocatalyseur 5.

Aspect Solide jaune

Formule brute C₁₆H₁₄N₂O₂

Masse molaire 266,30 g.mol⁻¹

Rendement 84 %

Rf 0,55 (AcOEt:*n*-Hept ; 50:50)

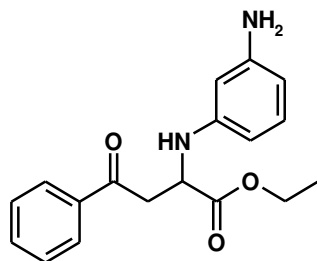
F 163-165 °C (Et₂O)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,34 (dd, *J* = 18,4 ; 10,4 Hz, 1H, CH₂CH), 3,92 (d, *J* = 18,4 ; 2,0 Hz, 1H, CH₂CH), 4,54 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, CH₂CH), 4,85 (br s, 1H, CHNH), 6,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, ArH), 6,77 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, ArH), 6,91 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, ArH), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH), 7,65 (br s, 1H, CONH), 8,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 40,7 (CH₂), 52,7 (CH), 114,6 (CH), 115,6 (CH), 119,6 (CH), 124,3 (CH), 125,1 (C), 128,3 (CH x2), 128,9 (CH x2), 133,3 (C), 133,9 (CH), 136,3 (C), 168,6 (C), 198,8 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3379, 3048, 2901, 1671, 1505, 1397, 1244.

2-((3-Aminophényl)amino)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (69t)



Réactifs

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,50 g |
| Phényl-1,3-diamine | 108,14 g.mol ⁻¹ | 3,7 mmol | 0,27 g |
| Ecocatalyseur 5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,122 mmol | 100 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 0,5 g (0,45 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,27 g *m*-phénylènediamine et 150 mg d'écocatalyseur Ecocat5.

Aspect Huile jaune

Formule brute C₁₈H₂₀N₂O₃

Masse molaire 312,37 g.mol⁻¹

Rendement 42 % (sans catalyseur)

72 % (avec Ecocat5)

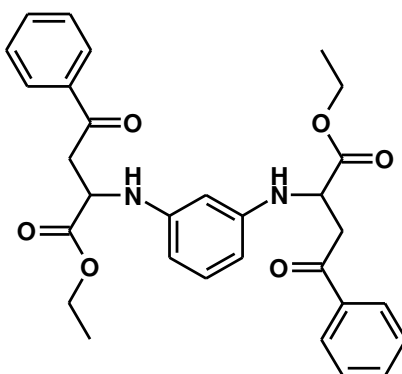
Rf 0,36 (AcOEt:*n*-Hept ; 50:50)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3,52 (dd, *J* = 6,4 ; 5,4 Hz, 2H, CH₂CH), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3,53 (br s, 2H, ArNH₂), 4,40 (br s, 1H, CHNHAr), 4,57 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H, CH₂CH), 6,02 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H, ArH), 6,09 (td, *J* = 8,0 ; 2,3 Hz, 2H, ArH), 6,94 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, ArH), 7,44 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, ArH), 7,56 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,2 (CH₃), 41,1 (CH₂), 53,1 (CH), 61,6 (CH₂), 100,6 (CH), 104,6 (CH), 106,1 (CH), 128,3 (CH x2), 128,8 (CH x2), 130,4 (CH), 133,6 (CH), 136,6 (C), 147,7 (C), 147,7 (C), 173,0 (C), 197,5 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3368, 2980, 1728, 1678, 1593, 1498, 1448, 1206.

2,2'-(1,3-Phénylènebis(azanediyl))bis(4-oxo-4-phénylbutanoate) d'éthyle (74)



Réactifs

3-Benzoylacrylate d'éthyle

204,22 g.mol⁻¹

2,5 mmol

0,5 g

Phényl-1,3-diamine

108,14 g.mol⁻¹

2,5 mmol

0,27 g

Ecocatalyseur 5

136,29 g.mol⁻¹

0,122 mmol

100 mg

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 0,5 g (0,45 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,27 g *m*-phénylènediamine et 150 mg d'écocatalyseur Ecocat5.

Aspect Huile foncée

Formule brute C₃₀H₃₂N₂O₆

Masse molaire 516,60 g.mol⁻¹

Rendement 10 % (sans catalyseur)

22 % (avec Ecocat5)

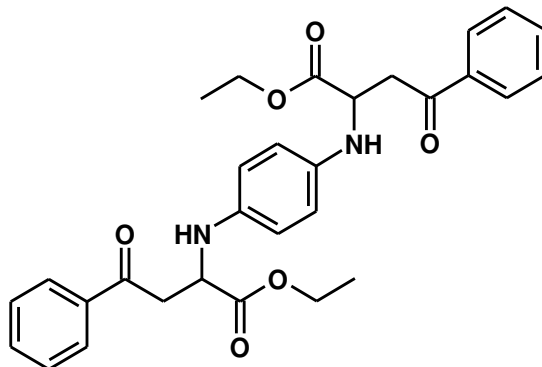
Rf 0,49 (AcOEt:*n*-Hept ; 50:50)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, CH₂CH₃ x2), 3,54 (dd, *J* = 6,2 ; 5,4 Hz, 4H, CH₂CH x2), 4,16 (q, *J* = 7,3 Hz, 4H, CH₂CH₃ x2), 4,46 (br s, 2H, Ar(NH)₂), 4,55 (br s, 2H, CH₂CH x2), 6,00-6,02 (m, 1H, ArH), 6,09 (dd, *J* = 8,0 ; 2,2 Hz, 2H, ArH), 6,96 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, ArH), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H, ArH), 7,54 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,2 (CH₃), 41,0 (CH₂), 53,1 (CH), 61,6 (CH₂), 99,0 (CH), 99,1 (CH), 104,5 (CH), 104,5 (CH), 128,3 (CH), 128,8 (CH), 128,8 (CH), 130,4 (CH), 133,6 (CH), 136,6 (C), 147,7 (C), 147,7 (C), 172,9 (C), 197,5 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3385, 2980, 1729, 1680, 1611, 1448, 1276, 1206, 1179.

2,2'-(1,4-Phénylènebis(azanediy))bis(4-oxo-4-phénylbutanoate) d'éthyle (75)



Réactifs

| | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,5 g |
| Phényl-1,4-diamine | 108,14 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,27 g |
| Ecocatalyseur 5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,122 mmol | 100 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale 1 est ici utilisée avec 0,5 g (0,45 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,27 g *p*-phénylènediamine et 150 mg d'écocatalyseur Ecocat5.

Aspect Solide pourpre

Formule brute C₃₀H₃₂N₂O₆

Masse molaire 516,60 g.mol⁻¹

Rendement 9 % (sans catalyseur)

26 % (avec Ecocat5)

Rf 0,49 (AcOEt:*n*-Hept ; 50:50)

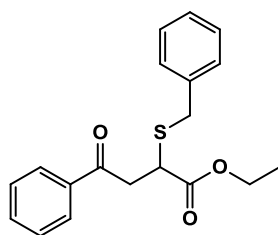
F 102-104 °C (*n*-Hept)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H, CH₂CH₃ x2), 3,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 4H, CH₂CH x2), 4,11 (br s, 2H, Ar(NH)₂), 4,15 (q, *J* = 7,3 Hz, 4H, CH₂CH₃ x2), 4,50 (br t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂CH x2), 6,62 (s, 4H, ArH x4), 7,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H, ArH), 7,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, ArH x2), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,2 (CH₃ x2), 41,3 (CH₂ x2), 54,8 (CH x2), 61,5 (CH₂ x2), 116,3 (CH x4), 128,3 (CH x4), 128,1 (CH x4), 133,6 (CH x2), 136,7 (C x2), 139,8 (C x2), 173,4 (C x2), 197,6 (C x2).

IR ν (cm⁻¹) 3359, 2984, 2361, 1726, 1689, 1514, 1280, 1181.

2-(Benzylthio)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (69x)



Réactifs

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,5 g |
| Benzylmercaptan | 124,20 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,3 g |
| Ecocatylseur 5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,122 mmol | 100 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,5 g (0,45 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,3 g (0,28 mL) de benzyl mercaptan et 100 mg d'écocatylseur 5.

Aspect Huile incolore

Formule brute C₁₉H₂₀O₃S

Masse molaire 328,43 g.mol⁻¹

Rendement 64 % (sans catalyseur)
84 % (avec Ecocat5)

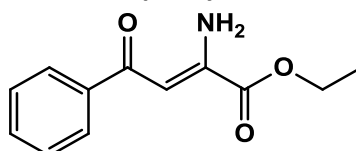
Rf 0,25 (AcOEt:n-Hept ; 25:75)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3,16 (dd, J = 17,4 ; 3,8 Hz, 1H, CH₂CH), 3,66 (dd, J = 17,6 ; 10,6 Hz, 1H, CH₂CH), 3,79 (dd, J = 10,6 ; 3,9 Hz, 1H, CH₂CH), 3,89 (d, J = 13,4 Hz, 1H, SCH₂Ar), 3,97 (d, J = 13,4 Hz, 1H, SCH₂Ar), 4,22 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H, ArH), 7,32 (t, J = 7,2 Hz, 2H, ArH), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 2H, ArH), 7,44 (t, J = 7,4 Hz, 2H, ArH), 7,56 (t, J = 7,4 Hz, 1H, ArH), 7,88 (d, J = 7,4 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,3 (CH₃), 36,4 (CH₂), 40,7 (CH₂), 40,9 (CH), 61,5 (CH₂), 127,4 (CH), 128,2 (CH x2), 128,7 (CH x2), 128,8 (CH x2), 129,2 (CH x2), 133,6 (CH), 136,2 (C), 137,6 (C), 172,1 (C), 196,9 (C).

IR ν (cm⁻¹) 2980, 1725, 1683, 1449, 1211, 1153.

(Z)-2-Amino-4-oxo-4-phénylbut-2-énoate d'éthyle



Réactifs

| | | | |
|--|----------------------------|-----------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 4,6 mmol | 0,94 g |
| (2S)-2-(1-Méthoxy-1-méthyléthyl)-1-pyrrolidinamine | 158,24 g.mol ⁻¹ | 4,6 mmol | 0,58 g |
| Ecocat5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,23 mmol | 188 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,94 g (0,85 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle, 0,58 g de (2S)-2-(1-méthoxy-1-méthyléthyl)-1-pyrrolidinamine et 188 mg d'Ecocat5.

Aspect Huile orange

Formule brute C₁₂H₁₃NO₃

Masse molaire 219,24 g.mol⁻¹

Rendement <5 % (sans catalyseur)

10 % (avec Ecocat5)

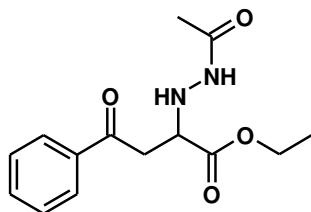
Rf 0,47 (AcOEt:n-Hept ; 50:50)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4,39 (q, J = 6,9 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6,02 (br s, 1H, CNH₂), 6,66 (s, 1H, CHCNH₂), 7,44-7,53 (m, 3H, ArH), 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 2H, ArH), 9,47 (br s, 1H, CNH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 14,2 (CH₃), 62,8 (CH₂), 93,4 (CH), 127,6 (CH x2), 128,6 (CH x2), 132,0 (CH), 139,4 (C), 147,6 (C), 164,0 (C), 191,9 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3436, 3242, 2980, 2359, 1713, 1621, 1582, 1527, 1277, 1243.

2-(2-Acétylhydrazinyl)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (80c)



Réactifs

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,5 g |
| Acétohydrazide | 74,08 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,18 g |
| Ecocat5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,184 mmol | 100 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,5 g (0,45 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle et 0,28 g d'acétohydrazide.

Aspect Huile orangée

Formule brute C₁₄H₁₈N₂O₄

Masse molaire 278,31 g.mol⁻¹

Rendement 29 % (sans catalyseur)

>95 % (avec Ecocat5)

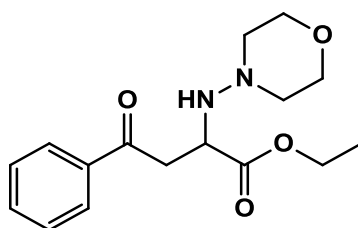
Rf 0,52 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,91 (s, 3H, NHNHCOCH₃), 3,52 (sym m, 2H, CH₂CH), 4,08 (t, J = 5,2 Hz, CH₂CH), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 5,18 (br s, 1H, NHNHCO), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H, ArH), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,76 (br s, 1H, NHNHCO), 7,94 (d, J = 7,5 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,2 (CH₃), 21,2 (CH₃), 39,6 (CH₂), 59,1 (CH), 61,5 (CH₂), 128,2 (CH x2), 128,8 (CH x2), 133,6 (CH), 136,3 (C), 169,7 (C), 172,7 (C), 197,4 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3278, 2982, 1731, 1677, 1368, 1212, 1180.

2-(Morpholinoamino)-4-oxo-4-phénylbutanoate d'éthyle (80g)



Réactifs

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,50 g |
| 4-Aminomorpholine | 102,14 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,25 g |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,5 g (0,45 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle et 0,28 g (0,26 mL) de 4-aminomorpholine.

Aspect Huile orangée

Formule brute C₁₆H₂₂N₂O₄

Masse molaire 306,36 g.mol⁻¹

Rendement >95 %

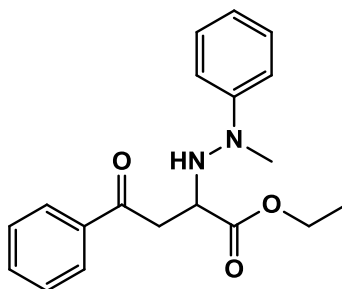
Rf 0,60 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,56 (m, 2H, (CH₂CH₂)₂O), 2,79 (m, 2H, (CH₂CH₂)₂O), 3,21 (dd, *J* = 17,1 ; 4,5 Hz, 1H, CH₂CH), 3,63 (dd, *J* = 17,1 ; 9,3 Hz, 1H, CH₂CH), 3,68 (sym m, *J* = 2,9 Hz, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3,92 (dd, *J* = 9,3 ; 4,6 Hz, 1H, CH₂CH), 4,22 (sym m, 2H, CH₂CH₃), 7,47 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H, ArH), 7,58 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,6 (CH₃), 37,5 (CH₂ x2), 38,6 (CH₂), 50,6 (CH), 60,9 (CH₂), 63,6 (CH₂ x2), 128,2 (CH x2), 128,8 (CH x2), 133,4 (CH), 136,9 (C), 170,8 (C), 198,0 (C).

IR ν (cm⁻¹) 2958, 2853, 1724, 1682, 1449, 1173, 1114.

4-Oxo-4-phényl-2-(2-phénylhydrazinyl)butanoate d'éthyle (80f)



Réactifs

| | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------|-------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,5 g |
| 1-Méthyl-1-phénylhydrazine | 122,17 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,3 g |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,5 g (0,45 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle et 0,3 g (0,29 mL) de 1-méthyl-1-phénylhydrazine.

Aspect Huile orange

Formule brute C₁₉H₂₂N₂O₃

Masse molaire 326,40 g.mol⁻¹

Rendement >95 %

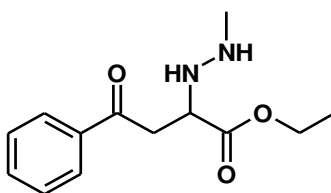
Rf 0,69 (AcOEt:*n*-Hept ; 50:50)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3,05 (s, 3H, NHNCH₃), 3,35 (dd, *J* = 17,6 ; 6,6 Hz, 1H, CH₂CH), 3,50 (dd, *J* = 17,5 ; 5,5 Hz, 1H, CH₂CH), 4,01 (br s, 1H, NHNCH₃), 4,20 (dd, *J* = 7,1 ; 5,0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4,37 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, CH₂CH), 6,77 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, ArH), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, ArH), 7,19 (dd, *J* = 8,9 ; 7,3 Hz, 2H, ArH), 7,43 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, ArH), 7,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,2 (CH₃), 39,5 (CH₃), 40,2 (CH₂), 57,5 (CH), 61,4 (CH₂), 114,0 (CH x2), 119,0 (CH), 128,2 (CH x2), 128,7 (CH x2), 128,9 (CH x2), 133,4 (CH), 136,8 (C), 151,9 (C), 172,5 (C), 197,6 (C).

IR ν (cm⁻¹) 2980, 1731, 1682, 1598, 1448, 1178.

4-Oxo-4-phényl-2-(2-méthylhydrazinyl)butanoate d'éthyle (80f)



Réactifs

| | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,50 g |
| Méthylhydrazine | 60,10 g.mol ⁻¹ | 2,5 mmol | 0,15 g |
| Ecocat5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,184 mmol | 150 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,5 g (0,45 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle et 0,15 g (0,17 mL) de méthylhydrazine.

Aspect Huile incolore

Formule brute C₁₃H₁₈N₂O₃

Masse molaire 250,30 g.mol⁻¹

Rendement 73 % (sans catalyseur)
>95 % (avec Ecocat5)

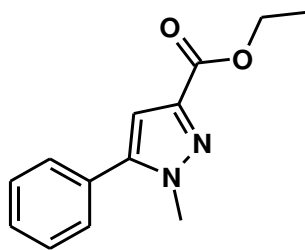
Rf 0,49 (AcOEt:*n*-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3,04 (s, 3H, NHCH₃), 3,33 (dd, *J* = 16,3 ; 13,1 Hz, 1H, CH₂CH), 3,41 (dd, *J* = 16,3 ; 10,9 Hz, 1H, CH₂CH), 3,77 (dd, *J* = 11,0 ; 13,3 Hz, 1H, CH₂CH), 4,28 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7,30-7,38 (m, 3H, ArH), 7,63 (dd, *J* = 8,5 ; 1,8 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 13,2 (CH₃), 36,5 (CH₃), 42,0 (CH₂), 60,4 (CH₂), 68,6 (CH), 124,9 (CH x2), 127,5 (CH x2), 127,9 (CH), 131,2 (C), 148,6 (C), 169,8 (C).

IR ν (cm⁻¹) 2979, 1730, 1446, 1255, 1179.

1-Méthyl-5-phényl-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle (81)



Réactifs

| | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|------------|--------|
| 3-Benzoylacrylate d'éthyle | 204,22 g.mol ⁻¹ | 2,4 mmol | 0,5 g |
| Méthylhydrazine | 60,10 g.mol ⁻¹ | 2,4 mmol | 0,15 g |
| Ecocat5 | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,184 mmol | 150 mg |

Mode opératoire :

La procédure générale est ici utilisée avec 0,5 g (0,45 mL) de 3-benzoylacrylate d'éthyle et 0,15 g (0,17 mL) de méthylhydrazine.

Aspect Huile jaunâtre

Formule brute C₁₃H₁₄N₂O₂

Masse molaire 230,27 g.mol⁻¹

Rendement 11 % (sans catalyseur)

24 % (avec Ecocat5)

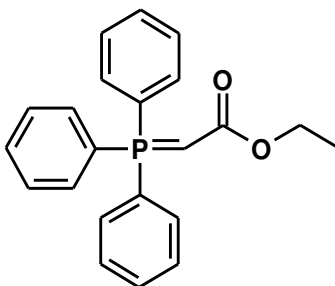
Rf 0,58 (AcOEt:n-Hept ; 35:65)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4,22 (s, 3H, NHCH₃), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7,12 (s, 1H, CCHCCOOEt), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 2H, ArH), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 2H, ArH).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 14,4 (CH₃), 39,8 (CH₃), 61,2 (CH₂), 108,0 (CH), 125,7 (CH x2), 128,1 (CH), 128,9 (CH x2), 132,7 (C), 133,9 (C), 149,9 (C), 160,0 (C).

IR ν (cm⁻¹) 2981, 1718, 1431, 1252, 1115.

2-(Triphénylphosphoranylidène)acétate d'éthyle (84)



Réactifs

| | | | |
|------------------------------|----------------------------|---------|--------|
| Triphénylphosphine | 262,29 g.mol ⁻¹ | 57 mmol | 15,0 g |
| Bromoacétate d'éthyle | 167,00 g.mol ⁻¹ | 57 mmol | 9,55 g |

Mode opératoire :

La triphénylphosphine est solubilisée dans le toluène, le bromoacétate d'éthyle (6,32 mL) est ajouté goutte à goutte et la réaction est lancée à température ambiante pendant 3 h. Le précipité formé est filtré et lavé au toluène puis est solubilisé dans l'eau. Quelques gouttes de phénolphaléine sont

ajoutées avant que le mélange soit refroidi dans un bain eau/glace. Une solution saturée de NaOH est ensuite ajoutée jusqu'à l'apparition d'une coloration rose de la solution. Le précipité formé est ensuite filtré et lavé à l'eau. On obtient ainsi le composé **84** avec un rendement de 75%.

Aspect Solide blanc

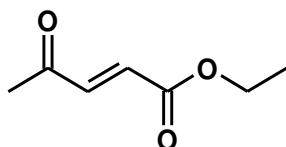
Formule brute C₂₂H₂₁O₂P

Masse molaire 348,39 g.mol⁻¹

Rendement 75 %

Les caractéristiques physico-chimiques sont les mêmes que décrites dans la littérature rappelée en note de bas de page.¹

(E)-4-Oxopent-2-èneoate d'éthyle (86)



Réactifs

| | | | |
|---|----------------------------|---------|--------|
| Aldéhyde pyruvique | 72,06 g.mol ⁻¹ | 13 mmol | 0,94 g |
| 2-(Triphénylphosphoranylidène)acétate d'éthyle | 348,39 g.mol ⁻¹ | 14 mmol | 5,00 g |

Mode opératoire :

Le 2-(triphénylphosphoranylidène)acétate d'éthyle est solubilisé dans le dichlorométhane et l'aldéhyde pyruvique est ensuite ajouté à la solution. Le mélange est mis sous agitation à température ambiante pendant 3 h, puis est purifié par flash chromatography (AcOEt:n-Hept ; 00:100 jusque 100:00). Le composé **86** est ainsi récupéré sous forme de traces.

Aspect Huile incolore

Formule brute C₇H₁₀O₃

Masse molaire 142,16 g.mol⁻¹

Rendement <1 %

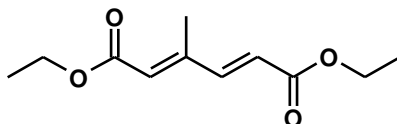
Rf 0,45 (AcOEt:n-Hept ; 25:75)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,36 (s, 3H, CH₃CO), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6,65 (d, J = 16,1 Hz, 1H, COCHCHCOOEt), 7,02 (d, J = 16,1 Hz, 1H, COCHCHCOOEt).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 14,1 (CH₃), 28,0 (CH₃), 61,4 (CH₂), 131,6 (CH), 139,9 (CH), 165,4 (C), 197,6 (C).

IR ν (cm⁻¹) 2982, 1710, 1238, 1149.

3-Méthylhexa-2,4-diènedioate de (2E, 4E)-diéthyle (87)



Réactifs

¹ Tokumaru, K., Arai, S., Nishida, A., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 27-30.

| | | | |
|---|----------------------------|---------|--------|
| Aldéhyde pyruvique | 72,06 g.mol ⁻¹ | 13 mmol | 0,94 g |
| 2-(Triphénylphosphoranylidène)acétate d'éthyle | 348,39 g.mol ⁻¹ | 14 mmol | 5,00 g |

Mode opératoire :

Le 2-(triphénylphosphoranylidène)acétate d'éthyle est solubilisé dans le dichlorométhane et l'aldéhyde pyruvique est ajouté à la solution. Le mélange est mis sous agitation à température ambiante pendant 3 h, puis est purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 00:100 jusque 100:00). Le composé **87** est ainsi récupéré avec un rendement de 11 %.

Aspect huile incolore

Formule brute C₁₁H₁₆O₄

Masse molaire 212,25 g.mol⁻¹

Rendement 11 %

Rf 0,37 (AcOEt:*n*-Hept ; 25:75)

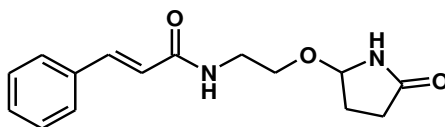
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,29 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H, CCH₃), 4,20 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4,24 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6,04 (s, 1H, CHCCH₃), 6,21 (dd, *J* = 15,8 ; 0,8 Hz, 1H, CHCHCO), 7,29 (dd, *J* = 15,8 ; 0,9 Hz, 1H, CHCHCO).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13,8 (CH₃), 14,4 (CH₃ x2), 60,4 (CH₂), 60,9 (CH₂), 123,5 (CH), 125,8 (CH), 147,1 (CH), 149,0 (C), 166,3 (C), 166,5 (C).

IR ν (cm⁻¹) 2982, 1707, 1612, 1225, 1153.

Chapitre III : Partie Expérimentale
Partie III : Autres réactions

***N*-(2-((5-Oxopyrrolidin-2-yl)oxy)éthyl)cinnamamide (91)**



Réactifs

| | | | |
|-----------------------------|----------------------------|-----------|---------|
| Idrocilamide | 191,23 g.mol ⁻¹ | 3,9 mmol | 0,75 g |
| 5-Méthoxypyrrolidone | 115,13 g.mol ⁻¹ | 3,9 mmol | 0,45 g |
| ZnCl₂ | 136,29 g.mol ⁻¹ | 0,20 mmol | 26,7 mg |

Mode opératoire :

La 5-méthoxypyrrolidone (ptérolactame) (0,45 g, 3,9 mmol) est ajouté à l'idrocilamide (0,75 g, 3,9 mmol) en présence du chlorure de zinc (II) (26,7 mg, 0,20 mmol) et la réaction est lancée à 80°C sans solvant pendant 24h. Le mélange résultant est ensuite purifié par flash chromatography (AcOEt:*n*-Hept ; 50:50 jusque 100:00) pour obtenir le composé **91** avec un rendement de 31 %.

Aspect Solide blanc

Formule brute C₁₅H₁₈N₂O₃

Masse molaire 274,32 g.mol⁻¹

Rendement 31 %

Rf 0,09 (AcOEt:*n*-Heptane ; 90:10)

F 113-116°C (CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,99-2,07 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2,18-2,31 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2,45-2,55 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 3,51-3,66 (m, 4H, NHCH₂CH₂O), 4,99 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, CONHCH), 6,50 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H, CHCHCO), 6,72 (br t, *J* = 4,8 Hz, 1H, CHCONHCH₂), 7,32-7,34 (m, 3H, ArH), 7,47-7,50 (m, 2H ArH), 7,63 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H, CHCHCO), 8,06 (br s, 1H, CONHCHCO).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 26,9 (CH₂), 27,4 (CH₂), 38,6 (CH₂), 65,0 (CH₂), 85,4 (CH), 119,7 (CH), 126,8 (CH x2), 127,8 (CH x2), 128,7 (CH), 133,8 (C), 140,0 (CH), 165,3 (C), 178,6 (C).

IR ν (cm⁻¹) 3304, 3184, 2902, 1702, 1662, 1630, 1531, 1284, 1213.

Annexes

Partie I : Bibliographie

Partie bibliographique

1. Miller, J. M., Goodchild, M., Lakshmi, L. J., Wails, D., Hartman, J. S., *Mat. Lett.*, **2000**, *44*, 164-169.
2. Pillai, S. K., Abidli, A., Belkacemi, K., *Appl. Catal. A*, **2014**, *479*, 121-133.
3. Upadhyaya, D. J., Samant, S. D., *Appl. Catal. A*, **2008**, *340*, 42-51.
4. Jacob, R. G., Perin, G., Botteselle, G. V., Lenardão, E. J., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6809-6812.
5. Jacob, R. G., Radatz, C. S., Rodrigues, M. B., Alves, D., Perin, G., Lenardão, E. J., Savegnago, L., *Heteroatom Chem.*, **2011**, *22*, 180-185.
6. Clark, J. H., Kybett, A. P., Macquarrie, D. J., Barlow, S. J., Landon, P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1353-1354.
7. Clark, J. H., Cullen, S. R., Barlow, S. J., Bastock, T. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 1117-1130.
8. Yadav, G. D., Doshi, N. S., *Green Chem.*, **2002**, *4*, 528-540.
9. Grison, C., Escande, V., **2016**, FR3023732A1.
10. Grison, C., Escande, V., **2014**, WO2014016509A1.
11. Escande, V., Renard, B.-L., Grison, C., *Environ. Sci. Poll. Res.*, **2015**, *22*, 5633-5652.
12. Garel, C., Renard, B.-L., Escande, V., Galtayries, A., Hesemann, P., Grison, C., *Appl. Catal. A*, **2015**, *504*, 272-286.
13. Grison, C., **2015**, FR3010329A1.
14. Grison, C., Escarre, J., **2011**, WO2011064462A1.
15. Losfeld, G., Escande, V., Vidal de La Blache, P., L'Huillier, L., Grison, C., *Catalysis Today*, **2012**, *189*, 111-116.
16. Escande, V., Olszewski, T. K., Grison, C., *C. R. Chim.*, **2014**, *17*, 731-737.
17. Escande, V., Olszewski, T. K., Grison, C., *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2015**, *22*, 5653-5666.
18. Grison, C., Escande, V., **2013**, WO2013150197A1.
19. House, H. O., Crumrine, D. S., Terashini, A. Y., Olmstead, H. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3310-3324.
20. Pour une revue dans ce domaine, voir par exemple, Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2411-2502.
21. Hechelski, M., Ghinet, A., Louvel, B., Dufrenoy, P., Rigo, B., Daïch, A., Waterlot, C., *ChemSusChem*, **2018**, *11*, 1249-1277.
22. a) Raskin, I.; Smith, R. D.; Salt, D. E. *Curr. Opin. Biotech.*, **1997**, *8*, 221-226; b) Chaney, R. L.; Malik, M.; Li, Y. M.; Brown, S. L.; Brewer, E. P.; Angle, J. S.; Baker, A. J. *Curr. Opin. Biotech.*, **1997**, *8*, 279-284.
23. Lone, M. I.; He, Z. L.; Stoffella, P. J.; Yang, X. E. *J. Zhejiang University: Science B*, **2008**, *9*, 210-220.
24. Waterlot, C., Couturier, D., Hasiak, B., *J. Chem. Res. (M)*, **2000**, 417-420.
25. Pelter, A., Levitt, T. E., Nelson, P., *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 1539-1544.
26. Ishihara, K., Ohara, S., Yamamoto, H., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4196-4197.
27. Mohy El Dine, T., Erb, W., Berhault, Y., Rouden, J., Blanchet, J., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 4532-4544.
28. El Dine, T. M., Rouden, J., Blanchet, J., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 16084-16087.
29. Ishihara, K., Lu, Y., *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 1276-1280.
30. a) Karaluka, V., Lanigan, R., M., Murray, P. M., Badland, M., Sheppard, T. D., *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 10888-10894. b) Janvier, M., Moebis-Sanchez, S., Popowycz, F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2308-2318.

31. Krause, T., Baader, S., Erb, B., Gooßen, L. J., *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, 11732.
32. Ali, M. A., Siddiki, S. M. A. H., Onodera, W., Kon, K., Shimizu, K.-I., *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 3555-3561.
33. Lundberg, H., Adlofsson, H., *ACS Catal.*, **2015**, *5*, 3271-3277.
34. Ojeda-Porras, A., Herneandez-Santana, A., Gamba-Sanchez, D., *Green Chem.*, **2015**, *17*, 3157-3163.
35. Yedage, S. L., D'Silva, S. L., Bhanage, B. M., *ASC Adv.*, **2015**, *5*, 80441-80449.
36. Arefi, M., Heydari, A., *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 24684-24689.
37. Becerra-Figueroa, L., Ojeda-Porras, A., Gamba-Sanchez, D., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4544-4552.
38. Baker, E. L., Yamano, M. M., Zhou, Y., Anthony, S. M., Garg, N. K., *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, 11554.
39. a) Rao, S. N., Chandra Mohan, D., Adimurthy, S., *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 95313-95317. b) Durgaiah, C., Naresh, M., Swamy, P., Surjana, K., Rammurthy, B., Narender, N., *Catal. Commun.*, **2016**, *81*, 29-32.
40. a) Rasheed, S., Rao, D. N., Reddy, A. S., Shankar, R., Das, P., *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 10567-10574. b) Nammalwar, B., Muddala, N. P., Watts, F. M., Bunce, R. A., *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 9101-9111.
41. Srinivas, M., Hudwekar, A. D., Venkateswarlu, V., Reddy, G. L., Kumar, K. A. A., Vishwakarma, R. A., Sawant, S. D., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 4775-4779.
42. Mohy El Dine, T., Evans, D., Rouden, J., Blanchet, J., *Chem – Eur. J.*, **2016**, 5894-5898.
43. a) Fu, R. Z., Yang, Y., Chen, Z. K., Lai, W. C., Ma, Y. F., Wang, Q., Yuan, R. X., *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 9492-9499. b) Muskawar, P. N., Thenmozhi, K., Bhagat, P. R., *Appl. Catal. A*, **2015**, *493*, 158-167.
44. Rao, S. N., Mohan, D. C., Adimurthy, S., *Green Chem.*, **2014**, *16*, 4122-4126.
45. a) Hansen, J. L., Schmeing, T. M., Moore, P. B., Steitz, T. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2002**, *99*, 11670-11675. b) Beringer, M., Rodnina, M. V., *Mol. Cell.*, **2007**, *26*, 311-321. c) Watanabe, K., Toh, Y., Suto, K., Shimizu, Y., Oka, N., Wada, T., Tomita, K., *Nature*, **2007**, *449*, 867-U5.
46. a) Homerin, G., Baudelet, D., Dufrenoy, P., Rigo, B., Lipka, E., Dezitter, X., Furman, C., Millet, R., Ghinet, A., *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 1165-1170. b) Lenstra, D. C., Nguyen, D. T., Mecinovic, J., *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 5547-5553.
47. Ali, M. A., Siddiki, S., Kon, K., Shimizu, K., *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 2705-2710.
48. Vandavasi, J. K., Hsiao, C. T., Hu, W. P., Boominathan, S. S. K., Wang, J. J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *2015*, 3171-3177.
49. Sultan, S., Kumar, M., Devari, S., Mukherjee, D., Ali, Shah, B., *ChemCatChem*, **2015**, *8*, 703-707.
50. Xia, L., Lee, Y. R., *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 5254-5263.
51. Nguyen, D. T., Lenstra, D. C., Mecinovic, J., *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 77658-77661.
52. Miller, S. A., Leadbeater, N. E., *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 93248-93251.
53. Caldwell, N., Campbell, P. S., Jamieson, C., Potjewid, F., Simpson, I., Watson, A. J. B., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 9347-9354.
54. Hernandez-Fernandez, E., Sanchez-Lara, P. P., Ordonez, M., Ramirez-Marroquin, O. A., Avalos-Alanis, F. G., Lopez-Cortina, S., Jimenez-Perez, V. M., Ibarra-Rivera, T. R., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26*, 73-78.
55. Guo, H., Wang, Y., DU, G. F., Dai, B., He, L., *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 3472-3477.
56. Fu, R. Z., Yang, Y., Ma, Y. S., Yang, F., Li, J. J., Chai, W., Wang, Q., Yuan, R. X., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 4527-4531.
57. Caldwell, N., Jamieson, C., Simpson, L., Watson, A. J. B., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 9495-9498.
58. Fu, R. Z., Yang, Y., Zhang, J., Shao, J. T., Xia, X. M., Ma, Y. S., Yuan, R. X., *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 1784-1793.

59. Patel, O. P. S., Anand, D., Maurya, R. K., Yadav, P. P., *Green Chem.*, **2015**, *17*, 3728-3732.
60. a) Wang, C., Huang, L. L., Lu, M., Zhao, B., Wang, Y. R., Zhang, Y., Shen, Q., Yao, Y. M., *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 94768-94775. b) Zhao, B., Xiao, Y., Yuan, D., Lu, C. R., Yao, Y. M., *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 3880-3887.
61. Ke, Z. G., Zhang, Y., Cui, X. J., Shi, F., *Green Chem.*, **2016**, *18*, 808-816.
62. a) Zultanski, S. L., Zhao, J. Y., Stah, S. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 6416-6419. b) Chng, L. L., Yang, J. H., Ying, J. Y., *ChemSusChem*, **2015**, *8*, 1916-1925.
63. Xie, S., Zhang, Y., Ramstorm, O., Yan, M. D., *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 713-718.
64. Gu, L. J., Wang, W., Liu, J. Y., Li, G. P., Yuan, M. L., *Green Chem.*, **2016**, *18*, 2604-2608.
65. Xie, S., Ramstorm, O., Yan, M. D., *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 636-639.
66. Xie, S., Fukumoto, R., Ramstorm, O., Yan, M. D., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 4392-4397.
67. Crochet, P., Cadierno, V., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 2495-2505.
68. a) Gonzalez-Liste, P. J., Cadierno, V., Garcia-Garrido, S. E., *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2015**, *3*, 3004-3011. b) Yang, F. L., Zhu, X.-J., Rao, D. K., Cao, X. N., Li, K., Xu, Y., Hao, X. Q., Song, M. P., *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 37093-37098.
69. Karimian, E., Akhlaghinia, B., Ghodsinia, S. S. E., *J. Chem. Sci.*, **2016**, *128*, 429-439.
70. Kang, B., Hong, S. H., *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 834-840.
71. Veale, C. G. L., Edkins, A. L., de la Mare, J. A., de Kock, C., Smith, P. J., Khanye, S. D., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 1860-1864.
72. Kumar, S., Sharma, S., Das, P., *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 2889-2894.
73. a) Martinelli, J. R., Freckmann, D. M. M., Buchwald, S. L., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4843-4846. b) Martinelli, J. R., Watson, D. A., Freckmann, D. M. M., Barder, T. E., Buchwald, S. L., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7102-7107.
74. Dang, T. T., Chen, A. Q., Seayad, A. M., *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 30019-30027.
75. Carrilho, R. M. B., Almeida, A. R., Kiss, M., Kollar, L., Skoda-Foldes, R., Dabrowski, J. M., Moreno, M., Pereira, M. M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *2015*, 1840-1847.
76. Kawamoto, T., Sato, A., Ryu, I., *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 14764-14767.
77. Ali, M. A., Moromi, S. K., Touchy, A. S., Shimizu, K., *ChemCatChem*, **2016**, *8*, 891-894.
78. Loll, P. J., Picot, D., Ekabo, O., Garavito, R. M., *Biochemistry*, **1996**, *35*, 7330-7340.
79. Kurumbail, R. G., Stevens, A. M., Gierse, J. K., McDonald, J. J., Stegeman, R. A., Pak, D., Gildehaus, J. Y., Miyashiro, J. M., Penning, T. D., Seibert, K., Isakson, P. C., Stallings, W. C., *Nature*, **1996**, *384*, 644-648.
80. Shen, T. Y., Windholz, T. B., Rosegay, A., Witzel, B. E., Wilson, A. N., Willett, J. D., Holtz, W. J., Ellis, R. L., Matzuk, A. R., Lucas, S., Stammer, C. H., Holly, F. W., Sarett, L. H., Risley, E. A., Nuss, G. W., Winter, C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 488-489.
81. Shaw, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 4319-4324.
82. Lombardino, J. G., Wiseman, E. H., *J. Med. Chem.*, **1972**, *15*, 848-849.
83. Weintraub, M., Jacox, R. F., Angevine, C. D., Atwater, E. C., *J. Rheumatol.*, **1977**, *4*, 393-404.
84. Balogh, Z., Papazoglou, S. N., MacLeod, M., Buchanan, W. W., *Curr. Med. Res. Opin.*, **1979**, *6*, 148-153.
85. Lutfullah, Sharma, S., Rahman, N., Azmi, S. N. H., Al Hidaifi, H. J. S., Al Quasmi, M. E. M. A., *J. Sci. Ind. Res.*, **2010**, *69*, 135-141.
86. Lombardino, J. G., **1970**, DE1943265.
87. Trummlitz, G., Engel, W., Seeger, E., Engelhardt, G., **1979**, DE2756113A1.

88. Engelhardt, G., Homma, D., Schlegel, K., Utzmann, R., Schnitzler, C., *Inflamm. Res.*, **1995**, *44*, 423-433.
89. Churchill, L., Graham, A. G., Shih, C. K., Pauletti, D., Farina, P. R., Grob, P.M., *Inflammopharmacology*, **1996**, *4*, 125-135.
90. Vane, J. R., *Nature*, **1994**, *367*, 215-216.
91. Zhihui, H., Yang, L., Deqiang, J., Deyong, Y., Wei, S., Ruili, Z., Yanling, W., **2012**, CN102775401.
92. Behrens, O. K., Corse, J., Huff, D. E., Jones, R. G., Soper, Q. F., Whitehead, C. W., *J. Biol. Chem.*, **1948**, *175*, 771-792.
93. Aung-Din, R., **2004**, WO2004/112723A2.
94. Moffet, R. B., Hanz, A. R., Seavy, P. H., *J. Med. Chem.*, **1963**, *7*, 319-325.
95. Van Heyningen, E., Brown, C. N., José, F., Henderson, J. K., Stark, P., *J. Med. Chem.*, **1966**, *9*, 675-681.
96. Balsamo, A., Barili, P. L., Crotti, P., Macchia, B., Pecchia, A., Cuttica, A., Passerini, N., *J. Med. Chem.*, **1975**, *18*, 842-846.
97. Folfi, F., Pilgrim, W. R., **2005**, FR2862538-A.
98. Garg, P., Milton, M. D., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 7074-7077.
99. Viña, A., Murillo, E., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2003**, *14*, 744-749.
100. Boland, D. J., Brophy, J. J., House, A. P. N., *Eucalyptus leaf oils, use, chemistry, distillation and marketing*, Eds., D. J., Brophy, J. J., House, A. P. N.; Inkata Press, Melbourne, 1991.
101. Roberts, P. J., Mitin, N., Keller, P. J., Chenette, E. J., Madigan, J. P., Currin, R. O., Cox, A. D., Wilson, O., Kirschmeier, P., Der, C. J., *J. Biol. Chem.*, **2008**, *37*, 25150-25163.
102. Clark, G. J., Kinch, M. S., Rogers-Graham, K., Sebt, S. M., Hamilton, A. D., Der, C. J., *J. Biol. Chem.*, **1997**, *272*, 10608-10615.
103. Gromov, P. S., Madsen, P., Tomerup, N., Celis, J. E., *FEBS Lett.*, **1995**, *377*, 221-226.
104. Mohn, K. L., Laz, T. M., Hsu, J. C., Melby, A. E., Bravo, R., Taub, R., *Mol. Cell. Biol.*, **1991**, *11*, 381-390.
105. Wang, J., Kirby, C. E., Herbst, R., *J. Biol. Chem.*, **2002**, *277*, 46659-46668.
106. Cates, C. A., Michael, R. L., Stayrook, K. R., Harvey, K. A., Burke, Y. D., Randall, S. K., Crowell, P. L., Crowell, D. N., *Cancer Lett.*, **1996**, *110*, 49-55.
107. Yao, X., Anderson, K. L., Cleveland, D. W., *J. Cell. Biol.*, **1997**, *139*, 435-447.
108. Liao, H., Winkfein, R. J., Mack, G., Rattner, J. B., Yen, T. J., *J. Cell. Biol.*, **1995**, *130*, 507-518.
109. Ashar, H. R., James, L., Gray, K., Carr, D., Black, S., Armstrong, L., Bishop, W. R., Kirschmeier, P., *J. Biol. Chem.*, **2000**, *275*, 30451-30457.
110. Corrigan, D. P., Kuszczak, D., Rusinol, A. E., Thewke D. P., Hrycyna, C. A., Michaelis, S., Sinensky, M. S., *Biochem. J.*, **2005**, *387*, 129-138.
111. Weber, K., Plessmann, U., Traub, P., *FEBS Lett.*, **1989**, *257*, 411-414.
112. Verstraeten, V. L. R. M., Peckham, L. A., Olive, M., Capell, B. C., Collins, F. S., Nabel, E. G., Young, S. G., Fong, L. G., Lammerding, J., *PNAS*, **2011**, *108*, 4997-5002.
113. Harousseau, J.-L., Attal, M., Herve Avet-Loiseau, H., *Blood*, **2009**, *114*, 1166-1173.
114. Rao, S., Cunningham, D., de Gramont, A., Scheithauer, W., Smakal, M., Humblet, Y., Kourteva, G., Iveson, T., Andre, T., Dostalova, J., Illes, A., Belly, R., Perez-Ruixo, J. J., Park, Y. C., Palmer, P. A., *J. Clin. Oncol.*, **2004**, *22*, 3950-3957.
115. Witzig, T. E., Tang, H., Micallef, I. N. M., Ansell, S. M., Link, B. K., Inwards, D. J., Porrata, L. F., Johnston, P. B., Colgan, J. P., Markovic, S. N., Nowakowski, G. S., Thompson, C. A., Allmer, C.,

- Maurer, M. J., Gupta, M., Weiner, G., Hohl, R., Kurtin, P. J., Ding, H., Loegering, D., Schneider, P., Peterson, K., Habermann, T. M., Kaufmann, S. H., *Blood*, **2011**, *118*, 4882-4889.
116. Fasseur D., Rigo B., Leduc C., Cauliez P., Couturier D. *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, *29*, 1285-1291.
117. Fasseur, D., Cauliez, P., Couturier, D., Rigo, B., Defretin, S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1994**, *31*, 829-835.
118. ¹ Rigo, B., Fasseur, D., New 2-methylidenpyrrolidine derivatives, processes for their manufacture and their application as chemical precursors of pyrroles. **1991**, FR2650588.
119. a) Gibbs, J. B., Pompliano, D. L., Mosser S. D., Rands, E., Lingham, R. B., Singh, S. B., Scolnick E. M., Kohl, N. E., Oli, A., *J. Biol. Chem.*, **1993**, *268*, 7617-7620. b) Singh, S. B., Zink, D. L., Liesch, J. M., Goetz, M. A., Jenkins, R. G., Nallin-Omstead, M., Silverman, K. C., Bills, G. F., Mosley, R. T., Gibbs, J. B., Albers-Schonberg, G. and B. Lingham, R. B., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 5917-5926.
120. Song, C. E., Shim, W. H., Roh, E. J., Choi, J. H., *Chem. Commun.*, **2000**, *0*, 1695-1696.
121. Pettit, G. R., Toki, B., Herald, D. L., Verdier-Pinard, P., Boyd, M. R., Hamel, E., Pettit, R. K., *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1688-1695.
122. Pettit, G. R., Toki, B., **1999**, WO99/34788.
123. Labade, V. B., Pawar, S. S., Shingare, M. S., *Monasth. Chem.*, **2011**, *142*, 1055-1059.
124. Bosica, G., Debono, A. J., *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 6607-6612.
125. Esteves, A. P., Silva, M. E., Rodrigues, L. M., Oliveira-Campos, A. M. F., Hrdina, R., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *48*, 9040-9043.
126. Monsalves, L. N., Gillanders, F., Baldessari, A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 1164-1170.
127. Polshettiwar, V., Varma, R. S., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 8735-8738.
128. Medina, F., Michon C., Agbossou-Niedercorn, F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *2012*, 6218-6227.
129. Whitmore, F. C., Mosher, S., Adams, R. R., Taylor, R. B., Chapin, E. C., Weisel, C., Yanko, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 725-731.
130. Verma, S., Jain, S. L., Sain, B., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 2314-2318.
131. Steunenbergh, P., Sijm, M., Zuilhof, H., Sanders, J. P., Scott, E. L., Franssen, M. C. R., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 3802-3813.
132. Matveeva, E. V., Petrovskii, P. V., Odinets, I. L., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6129-6133.
133. Wu, D., Liu, Y., He, C., Chung, T., Suathong, G., *Macromolecules*, **2004**, *37*, 6763-6770.
134. Gao, C., Tang, W., Yan, D., *J. Polym. Sci. Part. A, Polym. Chem.*, **2002**, *40*, 2340-2349.
135. Danusso, F., Ferruti, P., *Chim. E. Ind.*, **1970**, *11*, 88-113.
136. Tang, X. J., Yan, Z. L., Chen, W. L., Gao, Y. R., Mao, S., Zhang, Y. L., Wang, Y.-Q., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2669-2673.
137. De, K., Legros, J., Crousse, B., Bonnet-Delpon, D., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 6260-6265.
138. Elderfield, R. C., Gensler, W. J., Bembry, T. H., Kermer, C. B., Brody, F., Hageman, H. A., Head, J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 1259-1263.
139. Chaudhuri, M. K., Hussain, S., Kantam, M. L., Neelima, B., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8329-8331.
140. Rulev, A. Y., Kotsuki, H., Maddaluno, J., *Green Chem.*, **2012**, *14*, 503-508.
141. Joshi, J. H., Saiyed, A. S., Bedekar, A. V., *Synth. Commun.*, **2010**, *40*, 2857-2863.
142. Martinez, G., Arumugam, J., Jacobs, H. K., Gopalan, A. S., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 630-634.
143. Matveeva, E. V., Petrovskii, P. V., Klemenkova, Z. S., Bondarenko, N. A., Odinets, I. L., *CR Chim.*, **2010**, *13*, 964-970.
144. You, L., Feng, S., An, R., Wang, X., Bai, D., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5147-5149.
145. Moghaddam, F. M., Mohammadi, M., Hosseinnia, A., *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 643-650.

146. Bartoli, G., Bosco, M., Marcantoni, E., Petrini, M., Sambri, L., Torregiani, E., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 9052-9055.
147. Azizi, N., Saidi, M. R., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 383-387.
148. Kawatsura, M., Hartwig, J. F., *Organometallics*, **2001**, *20*, 1960-1964.
149. Moszner, N., Volkel, T., Rheinberger, V., *Macromol. Chem. Phys.*, **1996**, *197*, 621-631.
150. Zintchenko, A., van der Aa, L. J., Engbersen, J. F. J., *Macromol. Rapid. Commun.*, **2011**, *32*, 321-325.
151. Liu, Y., Wu, D., Ma, Y., Tang, G., Wang, S., He, C., Chungc, T., Gohb, S., *Chem. Commun.*, **2003**, 2630-2631.
152. Mathias, L. J., Shemper, B. S., Alirol, M., Morizur, J. F., *Macromolecules*, **2004**, *37*, 3231-3238.
153. Pepe, E. J., **1980**, US4209455.
154. Pike, R. M., Morehouse, E. L., **1962**, US3033815A.
155. Iyer, S., Klun, T. P., Benz, O. S., Fan, W. W., **2008**, US 2008220264A1.
156. Berger, A., Fost, D., **1998**, WO9822478.
157. Lee, C., Lutz, M. A., **1987**, EP0230342A2.
158. Müh, E., Marquart, J., Klee, J. E., Frey, H., Mülhaupt, R., *Macromolecules*, **2001**, *34*, 5778-5785.
159. Sato, A., Sato, S., Mori, S., **2004**, JP2004035591A.
160. Liu, H., Chen, M., Huang, Z., Xu, K., Zhang, X., *Eur. Polym. J.*, **2004**, *40*, 609-613.
161. Joffre, E. J., Liles, D. T., Murray, D. L., Revis, A., **1997**, EP0780422A2.
162. Roehrig, M. A., Nachtigal, A. K., Klun, T. P., Iyer, S., **2012**, WO2012106184A2.
163. Mori, H., Miyamura, Y., Endo, T., *Langmuir*, **2007**, *23*, 9014-9023.
164. Moszner, N., Völkel, T., Cramer von Clausbruch, S., Geiter, E., Batliner, N., Rheinberger, V., *Macromol. Mater. Eng.*, **2002**, *287*, 339-347.
165. Jucker, B., Oertli, M., Buetikofer, P., Burckhardt, U., **2009**, US2009081470A1.
166. Nomura, Y., Sato, A., Sato, S., Mori, H., Endo, T., *J. Polym. Sci. Part. A, Polym. Chem.*, **2007**, *45*, 2689-2704.
167. Iwai, M., Hamada, M., **2004**, WO2004087719.
168. Eren, T., Neren Ökte, A., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2007**, *105*, 1426-1436.
169. Müh, E., Weickmann, H., Klee, J. E., Frey, H., Mülhaupt, R., *Macromol. Chem. Phys.*, **2001**, *202*, 3484-3489.
170. Lee, K., Peffer, J. R., Piccirilli, R., Chang, W., **1984**, US4429082.
171. Baikerikar, K. K., Mahdi, S. Z., Allam, D. J., Burris, M. N., Knelsel, A. R., **2007**, US2007151178A1.
172. Blizzard, J. D., Tonge, J. S., **1995**, EP0687713A1.
173. Blizzard, J. D., Tonge, J. S., **1998**, US5840428.
174. Cottington, L. J., Revis A., **1991**, EP 0437327A2.
175. Huck, W. R., Wirz, T., **2007**, EP2072520.
176. Schmider, M., Mu, E., Klee, J. E., Mu, R., *Macromolecules*, **2005**, *38*, 9548-9555.
177. Pepe, E. J., Marsden, J. G., **1978**, US4122074.
178. Furukawa, H., Kawamura, J., **1988**, EP0274112.
179. Iyer, S., Benz, O. S., Klun, T. P., Burton, C. A., **2008**, WO2008076639A1.
180. Qi, Y., Yang, J., Zeng, Z., Liao, Z., Chen, Y., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2005**, *98*, 1500-1504.
181. Colak, S., Kusefoglu, S. H., *J. Appl. Polym. Sci.*, **2007**, *104*, 2244-2253.
182. Jothibas, S., Ashok Kumar, A., Alagar, M., *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, **2007**, *43*, 337-345.
183. Audenaert, F., **2012**, EP2463325A1.
184. Dix, L. R., Ebdon, J. R., Flint, N. J., Hodges, P., O'Dell, R., *Eur. Polym. J.*, **1995**, *31*, 647-652.

185. Blizzard, J. D., Cobb, V. S., **1998**, US5739192.
186. Lewis, A. L., Collias, A. C., Redman, R., Court, J., **2001**, WO0157048A1.
187. Griswold, R. M., Magee, W. L., Manis, P. A., Martin, E. R., **1986**, US4606933.
188. Ona, I., Ozaki, M., **1992**, EP0475363A2.
189. Nakashima, H., Wakita, M., Kobayashi, H., **2004**, WO2004078863.
190. Frances, J. M., Leising, F., **1992**, US5118724.
191. Bodkhe, R. B., Webster, D. C., *E-Polymers*, **2013**, *13*, 124-134.
192. Bodkhe, R. B., Stafslie, S. J., Daniels, J., Cilz, N., Muelhberg, A. J., Thompson, S. E. M., Callow, M. E., Callow, J. A., Webster, D. C., *Prog. Org. Coat.*, **2015**, *78*, 369-380.
193. Dauth, J., Deubzer, B., Schrock, R., Gratzl, P., **2001**, US6177511B1.
194. Vitorović-Todorović, M. D., Erić-Nicolčić, A., Kolundžija, B., Hamel, E., Ristić, S., Juranić, J. O., Drakulić, B. J., *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *62*, 40-50.
195. Faragó, K., Sánta, Z., Dékány, M., Hazai, L., Szántay Jr., C., Szántay, C., Kalaus, G., *Int. J. Org. Chem.*, **2014**, *4*, 309-313.
196. Dufrénoy, P., Ghinet, A., Hechelski, M., Daïch, A., Waterlot, C., *J. Iran. Chem. Soc.*, **2018**, In press. Doi: 10.1007/s13738-018-1525-6.
197. Tokumar, K., Arai, S., Nishida, A., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 27-30.

_____ .fin.

Annexes

Partie II : Publications



ZrCl₄ as a new catalyst for ester amidation: an efficient synthesis of *h*-P2X7R antagonists



Germain Homerin^{a,b}, Davy Baudelet^{a,b}, Pierrick Dufrénoy^{a,b}, Benoît Rigo^{a,b}, Emmanuelle Lipka^{a,d}, Xavier Dezitter^{a,c}, Christophe Furman^{a,c}, Régis Millet^{a,c}, Alina Ghinet^{a,b,e,*}

^a Inserm U995, LIRIC, Université de Lille, CHRU de Lille, Faculté de médecine – Pôle recherche, Place Verdun, F-59045 Lille Cedex, France

^b Hautes Etudes d'Ingénieur (HEI), Groupe HEI-ISA-ISEN, UCLille, Laboratoire de pharmacochimie, 13 rue de Toul, F-59046 Lille, France

^c Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol, IFR114, 3 rue du Pr Laguesse, F-59006 Lille, France

^d Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Laboratoire de Chimie Analytique, F-59006 Lille Cedex, France

^e Al. I. Cuza' University of Iasi, Faculty of Chemistry, Bd. Carol I, nr. 11, 700506 Iasi, Romania

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 December 2015

Revised 29 January 2016

Accepted 1 February 2016

Available online 2 February 2016

Keywords:

ZrCl₄
Aminolysis
Pyroglutamide
P2X7R
IBD
Inflammation

ABSTRACT

The catalytic activity of zirconium (IV) chloride (ZrCl₄) versus conventional catalysts (PTSA or HCl) for the amidation of methyl-pyroglutamate derivatives was investigated. In this study of the synthesis of P2X7 receptor (P2X7R) antagonists, ZrCl₄ was the best catalyst for the synthesis of pyroglutamides substituted in position 1. Four new pyroglutamides have shown good antagonistic properties on the human P2X7 receptor (*h*-P2X7R).

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

P2X7 receptor (P2X7R) is an ATP-gated transmembrane ion channel belonging to the purinergic receptor family.¹ P2X7R is mostly expressed in immune system cells (in descending order: dendritic cells, monocytes, NK, B and T lymphocytes, erythrocytes, and microglia).^{2–6} The receptor P2X7 is consequently involved in many inflammatory and neurodegenerative diseases,⁷ pain⁸ and cancer.^{9,10} Activation of P2X7R by ATP opens a selective channel allowing a K⁺ efflux and Ca²⁺ and Na⁺ influx in the cell.¹¹ This process is responsible for cytokine production, especially IL-1β,¹¹ through the maturation of inflammasome and secretion of lysosomes.¹² In the light of these studies, it appears that the blockage of the P2X7 receptor can lead to anti-inflammatory action by reducing the secretion of the proinflammatory cytokines.

The P2X7R distribution, and its major involvement in the secretion of pro-inflammatory cytokines (IL-β and IL-18), have attracted considerable interest in recent years, and made this receptor an

interesting research target for new therapeutic strategies.¹³ The anti-inflammatory aspect is the only one for which data on the therapeutic use of P2X7R antagonists have been published.

P2X7R antagonists exhibiting a pyroglutamide scaffold (compounds **I** and **II**, Fig. 1) have already been discovered, and showed very good IC₅₀ values for the inhibition of the human P2X7R

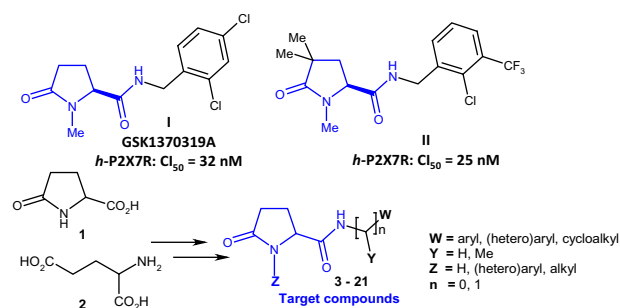


Figure 1. GSK pyroglutamide derivatives (**I** and **II**) and their P2X7R antagonistic activity, and general structure of amides synthesized (**3–21**).

* Corresponding author.

E-mail address: alina.ghinet@hei.fr (A. Ghinet).

(*h*-P2X7R).¹⁴ This confirms the relevance of the pyrrolidin-2-one as an important pattern for this biological target.

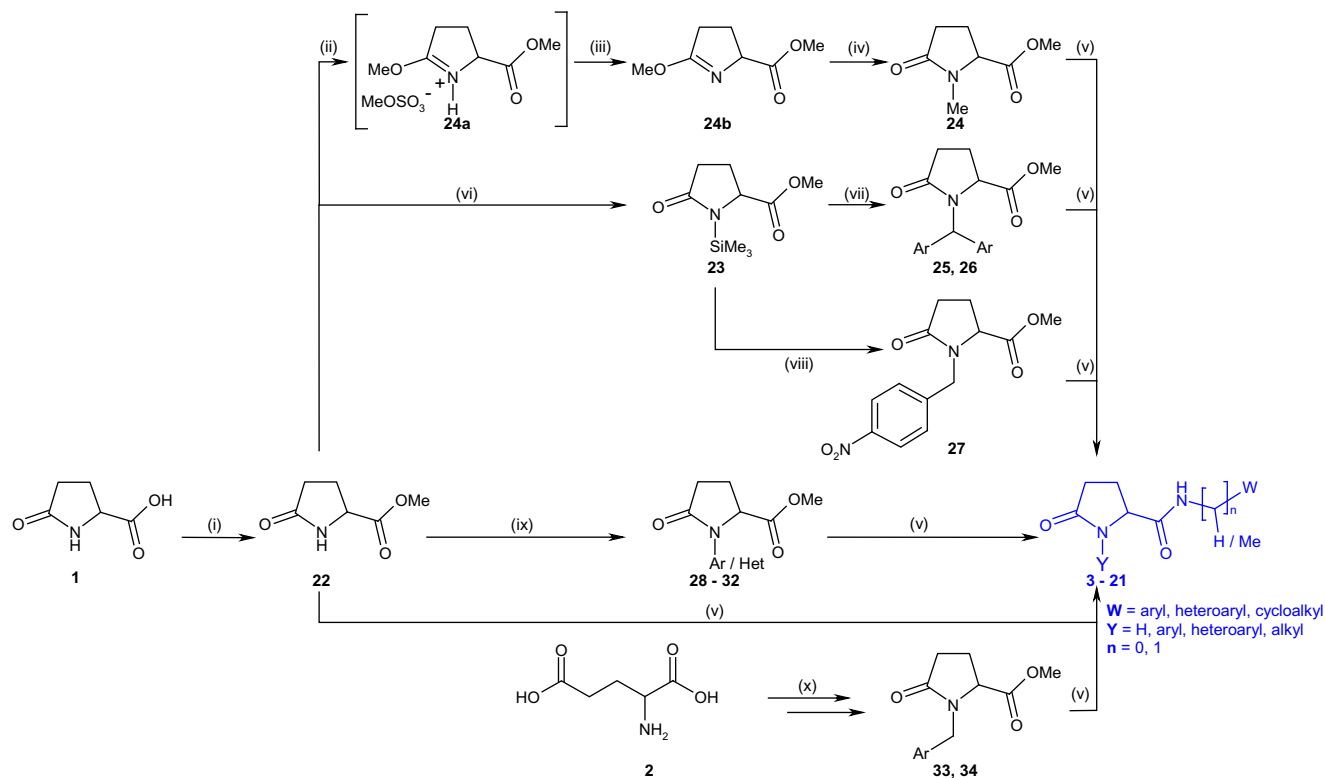
Pyroglutamic acid (**1**) and glutamic acid (**2**) derivative chemistry being our field of research,^{15,16} we were interested in synthesizing new potential P2X7R antagonists based on the structure of pyroglutamides **I** and **II**. Thus we decided to modify the group placed on the pyrrolidinone nitrogen, the nature of the amide substitution (aliphatic, aromatic, or heterocyclic), as well as the substituents on the aromatic ring. In the current study, a synthesis of compounds **3–21** (Fig. 1), using for the first time zirconium (IV) chloride (ZrCl₄) as an efficient, cost-effective, and easy handling catalyst for the amidation of pyroglutamate esters, is presented. The *in vitro* biological evaluation of newly synthesized compounds **3–21** on *h*-P2X7R was realized, and main results are reported.

Ester amidation can be performed using basic 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD),¹⁷ Brønsted acids such as hydrochloric acid (HCl) or *p*-toluenesulfonic acid (PTSA) (often resulting in moderate efficiency), zirconocenes (expensive catalysts), or other Lewis acids (MgX₂,¹⁸ DAB-CO(AlMe₃)₂,¹⁹ La(OTf)₃,²⁰ etc.) often under harsh conditions (200 °C, 1–2 h, microwave irradiation).²¹ As for model compound **I**, it was obtained by using HOBT and *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (no yield provided).²² ZrCl₄ is a relatively weak Lewis acid,²³ well known in organic synthesis for its catalytic activity.²⁴ In the recent years, many reactions were optimized using ZrCl₄ including esterification,²⁵ Mannich-type reaction,²⁶ aza-Henry reaction,²⁷ polymerization,^{28,29} or heterocyclic chemistry.^{30–32} Surprisingly, to the best of our knowledge, ZrCl₄ had never been used for ester amidation. However, few direct amidations of carboxylic acids with ZrCl₄ are reported.^{33,34} These conditions are inadequate for our target pyroglutamic acid which is soluble in water and *t*-butanol almost exclusively.

In the beginning of this study, we were interested in the use of methyl pyroglutamate **22**, in which the substituent of the lactam nitrogen is a hydrogen atom, as reagent in ester amidation. Thus, we compared the results obtained in this reaction by using three catalysts: HCl, PTSA, and ZrCl₄. The good yields often obtained with ZrCl₄ incited us to further extend these protocols, and to examine the same reaction for the synthesis of *N*-methyl, -benzyl, -aryl, and -benzhydryl pyroglutamide derivatives. All amides (**3–21**) prove thus to be easily available from pyroglutamic acid **1** and glutamic acid **2** (Scheme 1). The starting point of these syntheses is pyroglutamic acid **1**, which originates from glutamic acid **2**, and is a low cost amino-acid obtained as a renewable natural material from sugar beet industry. Friendly esterification of **1** provides quantitatively methyl pyroglutamate **22**.³⁵ *N*-alkyl and *N*-aryl compounds (**24–32**) were obtained from lactam **22** by copper(I)-catalyzed arylation or Chapman's transposition, and *N*-benzyl compounds (**33, 34**) from **2** by easy reductive amination of glutamic acid triethylammonium salt, following described procedures.^{30,36–40} Finally, amidation of ester derivatives **22** and **24–34** was completed using the convenient amine and catalyst (PTSA, ZrCl₄, or HCl), at 90–120 °C, to provide amides **3–21** in 8–90% yields (Scheme 1) (see 'Supplementary Information' section for detailed procedures).

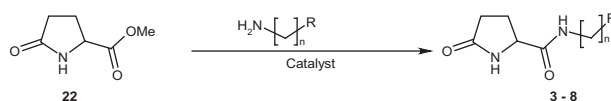
Results and discussion

The study began with amidation of methyl pyroglutamate **22** with different (hetero)aromatic or aliphatic amines by heating the ester with the corresponding amine and a catalyst. The results are summarized in Table 1, and the experimental protocol for compound **3** is given in 'references and notes' section.⁴¹ As can be expected, the methyl ester is more reactive than the ethyl ester



Scheme 1. Reagents and conditions: (i) CH₃SO₃H, MeOH/CHCl₃, MS 3Å, reflux, quantitative yield; (ii) Me₂SO₄, 60 °C; (iii) Et₃N, 0 °C – rt, 74%; (iv) Me₂SO₄, THF, rt, 67%; (v) amine, catalyst (PTSA or ZrCl₄ or HCl), rt – 120 °C, 0 – 95%; (vi) Me₃SiCl, Et₃N, quantitative yield; (vii) Me₃SiOCH(Ph)₂, TfOH, 130 °C, 95–96%; (viii) 4-nitrobenzyl chloride, 150 °C, 71%; (ix) ArX (X = Br, I), CuI, *N,N*-DMEDA, Cs₂CO₃, dioxane, 60 – reflux, 25–90%; (x) 1) Et₃N, ArCHO, NaBH₄; 2) EtOH, reflux; 3) MeOH, H⁺, 81–85%.

Table 1
Catalyst study for the synthesis of non-substituted 5-carboxyalkyl-pyrrolidin-2-ones



| Entry | Compound | R-NH ₂ | Catalyst (equiv) | | | Solvent | Temp (°C) | Time (h) | NMR conversion (Yield) (%) |
|-------|----------------------|--|------------------|-------------|-------------------|----------------|---------------|-----------|----------------------------|
| | | | HCl | PTSA | ZrCl ₄ | | | | |
| 1 | 3 | 2,4-Dichlorophenyl-CH ₂ -NH ₂ | | | | — | rt | 5 | 20 (12) |
| 2 | 3 | 2,4-Dichlorophenyl-CH ₂ -NH ₂ | | | | — | 90 | 5 | 45 (39) |
| 3 | 3 | 2,4-Dichlorophenyl-CH ₂ -NH ₂ | | | 0.025 | — | 90 | 5 | 67 (61) |
| 4 | 3 | 2,4-Dichlorophenyl-CH₂-NH₂ | | | 0.05 | — | 90 | 5 | >95 (90) |
| 5 | 3 | 2,4-Dichlorophenyl-CH ₂ -NH ₂ | 0.05 | | | — | 90 | 5 | 84 (75) |
| 6 | 3 | 2,4-Dichlorophenyl-CH₂-NH₂ | | 0.05 | | — | 90 | 5 | >95 (90) |
| 7 | 3 | 2,4-Dichlorophenyl-CH₂-NH₂ | | 0.05 | | Toluene | Reflux | 8 | >95 (90) |
| 8 | 3 | 2,4-Dichlorophenyl-CH ₂ -NH ₂ | | 0.05 | | ACN | Reflux | 72 | >95 (90) |
| 9 | 3¹ | 2,4-Dichlorophenyl-CH ₂ -NH ₂ | | | 0.05 | — | 90 | 5 | 62 (58) |
| 10 | 3¹ | 2,4-Dichlorophenyl-CH ₂ -NH ₂ | | 0.05 | | — | 90 | 5 | 67 (61) |
| 11 | 4 | 2,4-Dimethoxyphenyl-CH ₂ -NH ₂ | 0.05 | | | — | 90 | 6 | 82 (15) |
| 12 | 4 | 2,4-Dimethoxyphenyl-CH₂-NH₂ | | | 0.05 | — | 90 | 6 | >95 (35) |
| 13 | 4 | 2,4-Dimethoxyphenyl-CH ₂ -NH ₂ | | 0.05 | | — | 90 | 6 | >95 (26) |
| 14 | 5 | 2,4-Dichlorophenyl-NH ₂ | 0.05 | | | — | 90 | 96 | 15 (13) |
| 15 | 5 | 2,4-Dichlorophenyl-NH ₂ | | | 0.05 | — | 90 | 96 | 9 (8) |
| 16 | 5 | 2,4-Dichlorophenyl-NH ₂ | | 0.05 | | — | 90 | 96 | 20 (19) |
| 17 | 5 | 2,4-Dichlorophenyl-NH₂ | | 0.05 | | — | 120 | 96 | 90 (50) |
| 18 | 5 | 2,4-Dichlorophenyl-NH ₂ | | 0.05 | | Toluene | Reflux | 96 | 60 (34) |
| 19 | 5 | 2,4-Dichlorophenyl-NH ₂ | | 0.05 | | ACN | Reflux | 96 | <5 (0) |
| 20 | 6 | 2,4-Dimethoxyphenyl-NH ₂ | 0.05 | | | — | 90 | 48 | 57 (8) |
| 21 | 6 | 2,4-Dimethoxyphenyl-NH ₂ | | | 0.05 | — | 90 | 48 | 77 (18) |
| 22 | 6 | 2,4-Dimethoxyphenyl-NH₂ | | 0.05 | | — | 90 | 48 | 85 (11) |
| 23 | 7 | Cyclohexyl-CH₂-NH₂ | | | 0.05 | — | 100 | 21 | 86 (70) |
| 24 | 8 | 4-Pyridyl-CH₂-NH₂ | | | 0.05 | — | 120 | 17 | >95 (77) |

The bold values represent the best tested conditions.

*Syntheses were performed using the corresponding ethyl ester.

(Table 1, entries 4, 6, 9, and 10). Aliphatic as well as aromatic amines can easily be reacted with ester **22**, and better results were obtained without solvent (Table 1, entries 6–8); good conversion rates were observed when the aromatic ring was substituted by 2,4-dimethoxy groups, but resulting in bad yields, due to the great purification difficulties. As predicted, aliphatic amines reacted faster than the aromatic ones. As for catalyst efficiency, PTSA has shown the best catalytic activity, ZrCl₄ seems to be intermediate and HCl less effective (Table 1, entries 4, 5, and 6, entries 11–13, entries 14–16, and entries 20–22). However, when conversion rate is equivalent, the ZrCl₄ method provides better isolated yield than PTSA (Table 1, entries 12 and 13, and entries 21 and 22). The optimum amount of catalyst studied with ZrCl₄ indicated that 5% was the best ratio (Table 1, entries 2–4), and a 90–120 °C temperature increased the reaction rate without corrupting the reaction mixture (Table 1, entries 1 and 2, 6 and 8, and 16 and 17). Noteworthy, even strongly basic amine such as 4-pyridylmethylamine is compatible with ZrCl₄ Lewis acid (Table 1, entry 24).

The next part of the study was restricted to benzyl amides able to provide antagonist activity for P2X7R.¹³ *N*-Alkyl pyroglutamic ester derivatives were then submitted to the amidation reaction by using 5% of catalyst, and interestingly, good yields were obtained in refluxing acetonitrile (Table 2; data without solvent not reported). In these series, except for compound **10** bearing a *o*-chlorobenzyl moiety (Table 2, entries 3 and 4), ZrCl₄ was the best amidation catalyst, allowing for instance to obtain 66% of amide **15**, while no reaction occurred with PTSA (Table 2, entries 14 and 15). Steric hindrance on the 1 position of methyl pyroglutamate (*o*-chlorobenzyl, compound **12**; benzhydryl, compounds **14**, **15**) or the use of hindered amine (α -methyl 2,4-dichlorobenzylamine, compound **16**) does not prevent the reaction, and medium yields were obtained after 2–3 days of reflux.

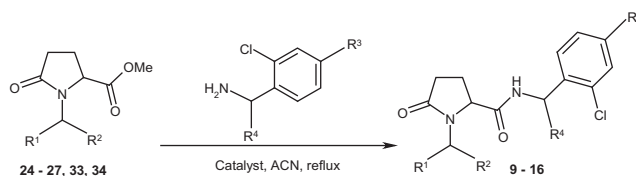
Now, the *N*-(hetero)aryl pyroglutamic esters were engaged against 2,4-dichlorobenzylamine (Table 3). The methyl ester proved to be superior to the ethyl ester (Table 3, entries 11 and 12), and when the reaction rate was too low in acetonitrile, the solvent was exchanged for toluene. Again, ZrCl₄ was the best catalyst, providing yields similar to those obtained by using methyl *N*-alkyl pyroglutamates (Table 2), and steric hindrance on the 1 position of methyl pyroglutamate slowed down the reaction rate (Table 3, entries 2 and 5, and 9 and 16).

With the ZrCl₄ catalyzed ester amidation process in our hands, we successfully tested the protocol for other esters such as methyl 2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxylate and easily obtained in very good yield corresponding amide **35**.⁴² These results emphasize possible extension of this amidation procedure for different ester systems.

In addition, we tested pure *L*-methyl pyroglutamate and 2,4-dichlorobenzylamine as reagents in this protocol and exclusively obtained pure *L*-enantiomer of compound **3** (see 'Supplementary Data' section), underlining the enantiospecificity of this ZrCl₄-catalyzed amidation.

Final compounds **3–21** were screened in vitro to evaluate their antagonistic properties on *h*-P2X7R.⁴³ Four compounds had interesting biological potency, in ascending order: **17**, **12**, **11**, and **9** (the racemate of reference compound **I**). These results support the use of a pyroglutamide scaffold for the development of new *h*-P2X7R ligands, and provide some structure–activity relationships (SAR): 2,4-dichlorophenyl derivatives resulted in better antagonistic activity compared to 2-chlorophenyl analogues (comparison between compounds **10** and **11**, Table 4); a non-bulky substitution is tolerated for biological activity in position 1 of the pyrrolidin-2-one ring (comparison of compounds **9** and **11–14**, and **17–21**, Table 4).

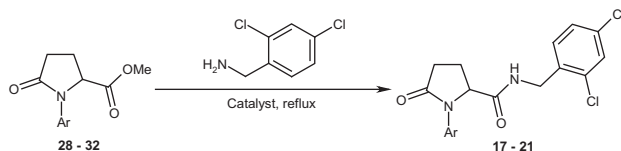
Table 2
Catalyst study for the synthesis of *N*-alkyl-substituted 5-carboxymethyl-pyrrolidin-2-ones



| Entry | Compound | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Catalyst (equiv) | | | Time (h) | NMR conversion (Yield) (%) |
|-------|-----------|------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|------------------|------|-------------------|-----------|----------------------------|
| | | | | | | HCl | PTSA | ZrCl ₄ | | |
| 1 | 9 | –H | –H | –Cl | –H | | | | 24 | 50 (49) |
| 2 | 9 | –H | –H | –Cl | –H | | | | 24 | 80 (77) |
| 3 | 10 | –H | Phenyl | –H | –H | | | 0.05 | 48 | 85 (82) |
| 4 | 10 | –H | Phenyl | –H | –H | | | 0.05 | 48 | 60 (58) |
| 5 | 11 | –H | Phenyl | –Cl | –H | | | 0.05 | 48 | 54 (50) |
| 6 | 11 | –H | Phenyl | –Cl | –H | | | 0.05 | 48 | 76 (73) |
| 7 | 11 | –H | Phenyl | –Cl | –H | | | 0.05 | 48 | 49 (45) |
| 8 | 12 | –H | <i>o</i> -Chlorophenyl | –Cl | –H | | | 0.05 | 48 | 38 (31) |
| 9 | 12 | –H | <i>o</i>-Chlorophenyl | –Cl | –H | | | 0.05 | 48 | 50 (47) |
| 10 | 13 | –H | <i>p</i> -Nitrophenyl | –Cl | –H | | | 0.05 | 48 | 52 (44) |
| 11 | 13 | –H | <i>p</i>-Nitrophenyl | –Cl | –H | | | 0.05 | 48 | 65 (60) |
| 12 | 14 | Phenyl | Phenyl | –Cl | –H | | | 0.05 | 72 | 14 (11) |
| 13 | 14 | Phenyl | Phenyl | –Cl | –H | | | 0.05 | 72 | 71 (68) |
| 14 | 15 | <i>p</i> -Chlorophenyl | <i>p</i> -Chlorophenyl | –Cl | –H | | | 0.05 | 72 | <5 (0) |
| 15 | 15 | <i>p</i>-Chlorophenyl | <i>p</i>-Chlorophenyl | –Cl | –H | | | 0.05 | 72 | 70 (66) |
| 16 | 16 | –H | –H | –Cl | –Me | | | 0.05 | 55 | 40 (39) |
| 17 | 16 | –H | –H | –Cl | –Me | | | 0.05 | 55 | 54 (51) |

The bold values represent the best tested conditions.

Table 3
Catalyst study for the synthesis of *N*-aryl-substituted 5-carboxymethyl-pyrrolidin-2-ones



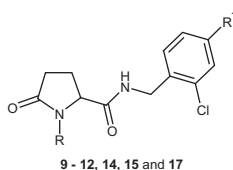
| Entry | Compound | Ar | Catalyst (equiv) | | | Solvent | Time (h) | NMR conversion (Yield) (%) |
|-------|-----------------------|---------------------------------------|------------------|------|-------------------|----------------|-----------|----------------------------|
| | | | HCl | PTSA | ZrCl ₄ | | | |
| 1 | 17 | Phenyl | | 0.05 | | ACN | 48 | 60 (58) |
| 2 | 17 | Phenyl | | | 0.05 | ACN | 48 | 71 (71) |
| 3 | 18 | <i>o</i> -Chlorophenyl | | | 0.05 | ACN | 48 | <5 (0) |
| 4 | 18 | <i>o</i> -Chlorophenyl | | 0.05 | | Toluene | 48 | 45 (38) |
| 5 | 18 | <i>o</i>-Chlorophenyl | | | 0.05 | Toluene | 48 | 70 (62) |
| 6 | 18 | <i>o</i> -Chlorophenyl | 0.05 | | | Toluene | 48 | 35 (30) |
| 7 | 19 | 4-Pyridyl | | | 0.05 | ACN | 48 | <5 (0) |
| 8 | 19 | 4-Pyridyl | | 0.05 | | Toluene | 48 | 70 (68) |
| 9 | 19 | 4-Pyridyl | | | 0.05 | Toluene | 48 | >95 (93) |
| 10 | 20 | <i>m</i> -Trifluoromethylphenyl | | 0.05 | | ACN | 48 | 27 (21) |
| 11 | 20 | <i>m</i>-Trifluoromethylphenyl | | | 0.05 | ACN | 48 | 80 (75) |
| 12 | 20^a | <i>m</i> -Trifluoromethylphenyl | | | 0.05 | ACN | 48 | 47 (40) |
| 13 | 21 | 5-Quinoliny | | | 0.05 | ACN | 96 | <5 (0) |
| 14 | 21 | 5-Quinoliny | 0.05 | | | Toluene | 96 | 5 (0) |
| 15 | 21 | 5-Quinoliny | | 0.05 | | Toluene | 60 | 25 (8) |
| 16 | 21 | 5-Quinoliny | | | 0.05 | Toluene | 60 | 32 (10) |

The bold values represent the best tested conditions.

^aSyntheses were performed using the corresponding ethyl ester.

Five pyroglutamides **10**, **11**, **14**, **15**, and **17** were selected by the National Cancer Institute (NCI) for screening against 60 human tumor cell lines, at a high single dose (10 μM) in the full 60-cell panel.⁴⁴ The new amides **10**, **11**, and **17** were inactive on cancer cell growth, a rather positive characteristic for compounds with potential anti-inflammatory use. On the other hand, compounds **14** and **15** seem to have different biological profiles. Indeed, the cytotoxic effect (total cell growth inhibition, and 25% of cell death)

against the human breast cancer cell line BT-549, and the cytostatic activity on IGROV1 ovarian (64% cell growth inhibition) and on UO-31 renal (60% cell growth inhibition) cancer cells were registered for *N*-4,4'-dichlorobenzhydryl derivative **15**. The closely related derivative benzhydryl **14** showed decreased potency, conserving only a cytostatic effect on BT549 cancer cell lines (49% cell growth inhibition) and thus deserves further chemical and biological research efforts in order to develop new anti-tumor agents.

Table 4Pyroglutamide derivatives and their antagonistic activities on *h*-P2X7R transfected HEK293 cells and cancer cell growth inhibition

| Compound no | R | R ¹ | % <i>h</i> -P2X7R inhibition at 10 μM | IC ₅₀ (<i>h</i> -P2X7R) | Cytotoxicity: GI% ^a at 10 μM | | |
|-------------|----------------------------|----------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|--------|-------|
| | | | | | BT-549 | IGROV1 | UO-31 |
| 9 | Methyl | Cl | 100 | 0.47 μM | n.t. ^b | n.t. | n.t. |
| 10 | Benzyl | H | 0 | — | 1 | 0 | 15 |
| 11 | Benzyl | Cl | 100 | 1.13 μM | 35 | 0 | 5 |
| 12 | <i>o</i> -Chlorobenzyl | Cl | 85 | 3.46 μM | n.t. | n.t. | n.t. |
| 14 | Benzhydryl | Cl | 0 | — | 49 | 0 | 6 |
| 15 | <i>p</i> -Chlorobenzhydryl | Cl | 0 | — | –25 | 64 | 60 |
| 17 | Phenyl | Cl | 50 | 10.00 μM | 36 | 0 | 16 |

^a Data obtained from NCI's in vitro disease-oriented human tumor cell screen at 10 μM concentration.^b Not tested.

Conclusion

In this study we described for the first time the catalytic activity of zirconium (IV) chloride (ZrCl₄) for ester amidation in the synthesis of human P2X7 receptor (*h*-P2X7R) antagonists. In these reactions, HCl generally demonstrated a low efficiency, and PTSA was slightly superior to ZrCl₄ in the case of methyl pyroglutamate devoid of substituent on the nitrogen. For the synthesis of *N*-methyl, *N*-benzyl, *N*-benzhydryl, and *N*-aryl derivatives, ZrCl₄ was better than conventional HCl and PTSA catalysts. The new pyroglutamides obtained were tested as racemates on *h*-P2X7R and have shown good antagonistic potencies in the low micromolar range. These properties provided important SAR for the further development of P2X7R ligands.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the “Métropole Européenne de Lille” (MEL) for G.H.'s PhD scholarship and the DigestScience Foundation (Foundation on digestive tract diseases and nutrition) for financial support. The authors also acknowledge the National Cancer Institute (NCI) for biological evaluation of compounds on their 60-cell panel: the testing was performed by the Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer Treatment and Diagnosis (the URL to the Program's website: <http://dtp.cancer.gov>).

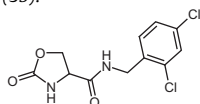
Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.02.004>.

References and notes

- Cockcroft, S.; Gomperts, B. D. *Biochem. J.* **1980**, *188*, 789–798.
- Sluyter, R.; Shemon, A. N.; Barden, J. A.; Wilsey, J. S. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 44749–44755.
- Solini, A.; Chiozzi, P.; Morelli, A.; Fellin, R.; Di Virgilio, F. *J. Cell. Sci.* **1999**, *112*, 297–305.
- Gu, B. J.; Sluyter, R.; Skarrat, K. K.; Shemon, A. N.; Dao-Ung, L. P.; Fuller, S. J.; Barden, J. A.; Clarke, A. L.; Petrou, S.; Wiley, J. S. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 31287–31295.
- Gu, B. J.; Zhang, W. Y.; Bendall, L. J.; Chessel, I. P.; Buell, G. N.; Wiley, J. S. *Am. J. Cell Phys.* **2000**, *279*, C1189–C1197.
- Ferrari, D.; Chiozzi, P.; Falzoni, S.; Hanau, S.; Di Virgilio, F. *Neuropharmacology* **1997**, *36*, 1295–1301.
- Labasi, J. M.; Petrushova, N.; Donovan, C.; Mc Curdy, S.; Lira, P.; Payette, M. M.; Brissette, W.; Wicks, J. R.; Audoly, L.; Gabel, C. A. *J. Immunol.* **2002**, *168*, 6436–6445.
- Jarvis, M. F. *Trends Neurosci.* **2010**, *33*, 48–57.
- Burnstock, G. *Novartis Found Symp.* **2006**, *276*, 26–48.
- Ryu, J. K.; Jantaratnotai, N.; Serrano-Perez, M. C.; McGeer, P. I.; Mc Larnon, J. C. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2011**, *70*, 13–22.
- Ferrari, D.; Pizzirani, C.; Adinolfi, E.; Lemoli, R. M.; Curti, A.; Idzko, M.; Panther, E.; Di Virgilio, F. *J. Immunol.* **2006**, *176*, 3877–3883.
- Mehta, N.; Kaur, M.; Singh, M.; Chand, S.; Vyas, B.; Silakari, P.; Bahia, M. S.; Silakari, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 54–88.
- For a review on *h*-P2X7R antagonists series discovered since 2009, see: Baudelet, D.; Lipka, E.; Millet, R.; Ghinet, A. *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 713–729.
- Abdi, M. H.; Beswick, P. J.; Billinton, A.; Chambers, L. J.; Charlton, A.; Collins, S. D.; Collis, K. L.; Dean, D. K.; Fonfria, E.; Gleave, R. J.; Lejeune, C. L.; Livermore, D. G.; Medhurst, S. J.; Michel, A. D.; Moses, A. P.; Page, L.; Patel, S.; Roman, S. A.; Senger, S.; Slingsby, B.; Steadman, J. G. A.; Steven, A. J.; Walter, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5080–5084.
- Rigo, B.; Cauliez, P.; Fasseur, D.; Sauvage, F. X. *Trends Heterocycl. Chem.* **1991**, *2*, 155–204.
- Rigo, B.; Akué-Gédu, R. *Targets Heterocycl. Syst.* **2006**, *10*, 232–265.
- Weiberth, F. J.; Yu, Y.; Subotkowski, W.; Pemberton, C. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 1967–1969.
- Guo, Z.; Dowdy, E. D.; Li, W. S.; Polniaszek, R.; Delaney, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1843–1845.
- Dubois, N.; Glynn, D.; McNally, T.; Rhodes, B.; Woodward, S.; Irvine, D. J.; Dodds, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9890–9897.
- Morimoto, H.; Fujiwara, R.; Shimizu, Y.; Morisaki, K.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2018–2021.
- Arvapalli, V. S.; Chen, G.; Kosarev, S.; Tan, M. E.; Xie, D.; Yet, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 284–286.
- Chambers, L. J.; Gleave, R.; Senger, S.; Walter, D. S. WO 2008003697A1 (2008) *Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 145026.
- Smith, M. B. *Org. Synth.*; McGraw-Hill Inc.: New York, 1994; p 108.
- Utpal, B. *Synlett* **2003**, 1073–1074.
- Ishihara, K.; Nakayama, M.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8179–8188.
- Parise, L.; Pellacani, S.; Sciubba, F.; Trulli, L.; Fioravanti, S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8300–8306.
- Fioravanti, S.; Pellacani, S.; Vergari, M. C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8207–8210.
- Alsaygh, A. A.; Al-Hamidi, J.; Alsewaleem, F. D.; Al-Najjar, I. M.; Kuznetsov, V. L. *Appl. Petrochem. Res.* **2014**, *4*, 79–84.
- Kigoshi, S.; Kanazawa, A.; Kanaoka, S.; Aoshima, S. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 30–34.
- Kirti, S.; Masram, D. T. *Chem. Biol. Interact.* **2013**, *3*, 375–381.
- Doran, R.; Guiry, P. J. *Synthesis* **2014**, 46, 761–770.
- Aboonajmi, J.; Mousavik, M. R.; Maghsoodlou, M. T.; Hazeri, N.; Masoumnia, A. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *4*, 1925–1934.
- Lundberg, H.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3822–3826.
- Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 666–668.
- Fasseur, D.; Rigo, B.; Leduc, C.; Cauliez, P.; Couturier, D. J. *Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1285–1291.
- Rigo, B.; Gautret, P.; Legrand, A.; Hénichart, J. P.; Couturier, D. *Synlett* **1997**, 998–1000.
- Kolocouris, N. M.; Rigo, B. *Chim. Chron.* **1982**, *11*, 309–317.

38. Rigo, B.; Couturier, D. J. *Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 207–208.
39. Bourry, A.; Akué-Gédu, R.; Rigo, B.; Hénichart, J. P. J. *Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 989–993.
40. Baudelet, D.; Daïch, A.; Rigo, B.; Lipka, E.; Gautret, P.; Homerin, G.; Claverie, C.; Rousseau, J.; Abuhaie, C. M.; Ghinet, A. Synthesis, submitted for publication.
41. *General experimental procedure for the synthesis of (3)*: 2,4-Dichlorobenzylamine (104 mmol) was added to a mixture of methyl pyroglutamate (104 mmol) (22) and zirconium (IV) chloride (5 mmol). The mixture was stirred under nitrogen atmosphere at 90 °C for 5 h. The residue was then washed with Et₂O, and recrystallized from ACN to generate pure product 3 as a white solid in 90% yield; mp (ACN) 140–142 °C; Rf (DCM:MeOH = 92:8) = 0.4; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 2.12–2.21 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.24–2.41 (m, 2H, CH₂CH₂CH), 2.47–2.58 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 4.18 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H, CH₂CH₂CH), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H, NHCH₂), 6.67 (br s, 1H, CHNH), 6.75 (br t, J = 5.8 Hz, 1H, NHCH₂), 7.22 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm) 25.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 40.0 (CH₂), 56.1 (CH), 127.7 (br s, CH), 129.0 (br s, CH), 130.6 (br s, CH), 132.6 (C), 133.3 (C), 135.7 (C), 173.1 (C), 177.7 (C); IR ν (cm⁻¹): 3274, 3079, 1687, 1655, 1551; LC-MS (APCI⁺) m/z: 287.0 (MH⁺), tr 3.26 min.; *Anal. calc.* for C₁₂H₁₂Cl₂N₂O₂: C, 50.20; H, 4.21; N, 9.76. Found: C, 50.13; H, 4.18; N, 9.72%.
42. *Experimental procedure for the synthesis of N-(2,4-dichlorobenzyl)-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxamide (35)*:



2,4-Dichlorobenzylamine (13.8 mmol) was added to a mixture of methyl 2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxylate (13.8 mmol) (36) and zirconium (IV)

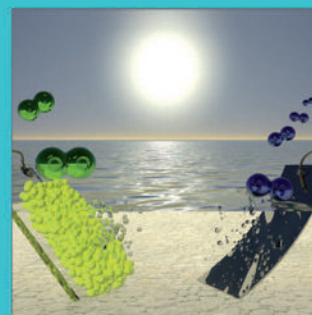
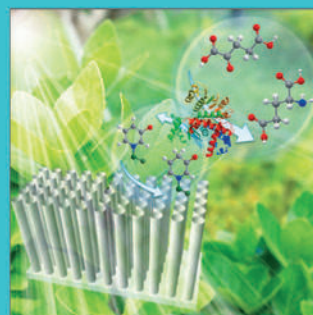
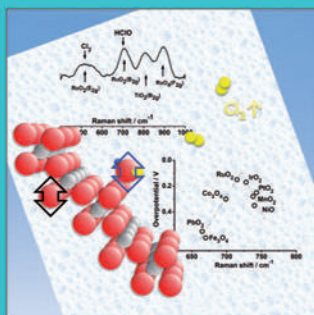
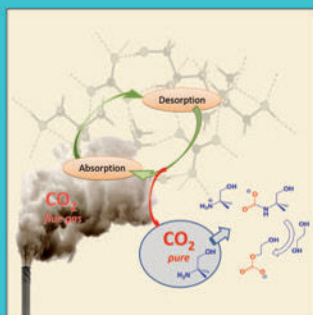
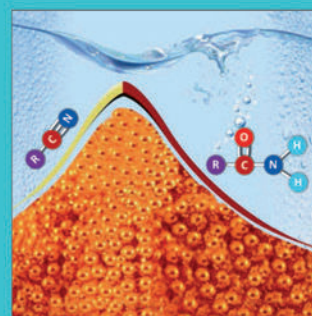
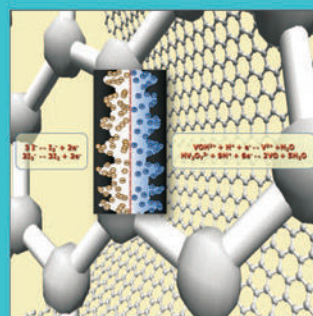
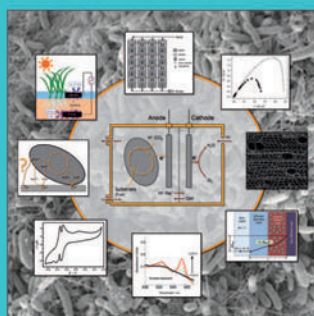
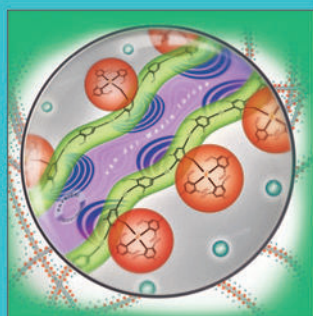
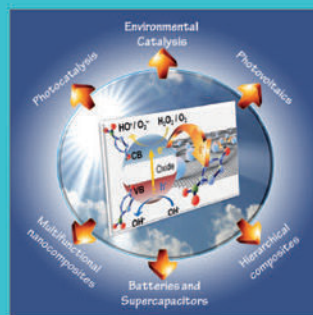
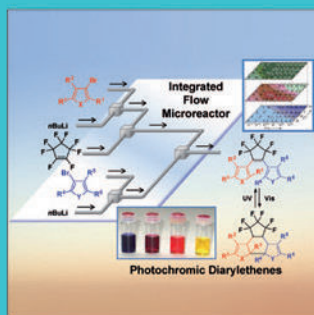
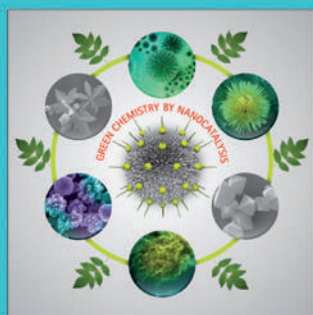
chloride (0.7 mmol). The mixture was stirred at rt for 2 h and precipitated. The crude was then filtered, washed with distilled water and then with Et₂O to generate pure product 35 as a white solid in 78% yield; mp (Et₂O) 183–185 °C; Rf (DCM:MeOH = 95:5) = 0.4; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 4.17–4.23 (m, 1H, OCH₂CH), 4.30–4.36 (m, 1H, OCH₂CH), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H, NHCH₂), 4.51 (td, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H, OCH₂CH), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.44 (dt, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.63 (t, J = 1.7 Hz, 1H, ArH), 8.01 (br s, 1H, NHCH), 8.70 (br t, J = 5.5 Hz, 1H, NHCH₂); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 40.3 (CH₂), 54.5 (CH), 67.6 (CH₂), 127.8 (CH), 129.1 (CH), 130.9 (CH), 132.9 (C), 133.6 (C), 135.5 (C), 159.3 (C), 171.2 (C); IR ν (cm⁻¹): 3291, 1756, 1663, 1557, 1244, 1049, 824, 640, 574. *Anal. calc.* for C₁₁H₁₀Cl₂N₂O₃: C, 45.70; H, 3.49; N, 9.69. Found: C, 45.70; H, 3.39; N, 9.58%.

43. *h-P2X7R screening procedure*: HEK-293 cells overexpressing human P2X7R were stained with the calcium indicator Fluo-3 AM and then incubated with the non-permeant DNA intercalatants TO-PRO-3 (large pore opening) and propidium iodide (cell viability) in presence of different molecules at 10⁻⁵M concentration for 15 min before addition of the P2X7R agonist BzATP (100 μM). Compound 1 was used as a reference antagonist for human P2X7R. Cells were then analyzed after 1 hour by flow cytometry using Cyan cytometer (Beckman). Percentages of cells displaying P2X7R activation (Fluo-3/TO-PRO-3 double positive cells) in presence of the molecules were calculated.
44. *Cell proliferation assay*: The cell proliferation assay was realized with pyroglutamides 10, 11, 14, 15 and 17 on a panel of 60 human cancer cell lines at the National Cancer Institute, Germantown, MD, USA and was conducted using a 48 h exposure using the sulforhodamine B assay; Dumitriu, G.-M.; Ghinet, A.; Belei, D.; Rigo, B.; Gautret, P.; Dubois, J.; Bicu, E. *Drug Des. Discov. Lett.* **2015**, *12*, 85–92.

CHEMISTRY & SUSTAINABILITY

CHEMSUSCHEM

ENERGY & MATERIALS



Reprint

© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

WILEY-VCH

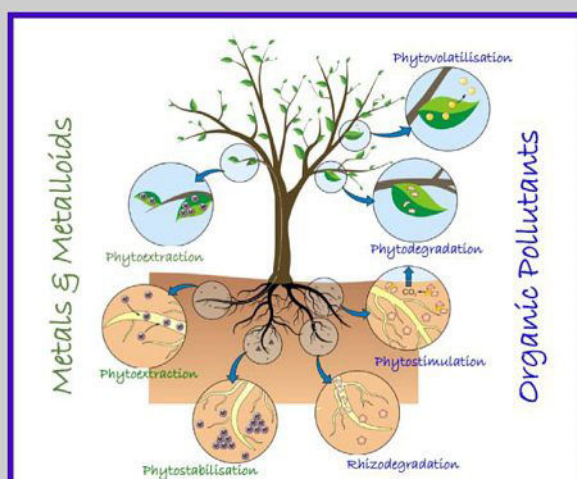
www.chemsuschem.org

A Journal of



From Conventional Lewis Acids to Heterogeneous Montmorillonite K10: Eco-Friendly Plant-Based Catalysts Used as Green Lewis Acids

Marie Hechelski,^[a] Alina Ghinet,^[b, c, d] Brice Louvel,^[a] Pierrick Dufrénoy,^[b, c, e] Benoît Rigo,^[b, c] Adam Daïch,^[e] and Christophe Waterlot*^[a]



The Power of Metal Hyper-Accumulating Plants in Catalysis



The concept of green chemistry began in the USA in the 1990s. Since the publication of the 12 principles of this concept, many reactions in organic chemistry have been developed, and chemical products have been synthesized under environmentally friendly conditions. Lewis acid mediated synthetic transformations are by far the most numerous and best studied. However, the use of certain Lewis acids may cause

risks to environmental and human health. This Review discusses the evolution of Lewis acid catalyzed reactions from a homogeneous liquid phase to the solid phase to yield the expected organic molecules under green, safe conditions. In particular, recent developments and applications of biosourced catalysts from plants are highlighted.

1. Introduction

Lewis acids are probably, by far, the most famous catalysts used in organic synthesis.^[1–6] Their great attraction is their activity, reactivity, and selectivity in organic and inorganic syntheses.^[7–12] The selectivity of Lewis acids is probably the most important issue in modern organic chemistry.^[13–18] In addition to conventional Lewis acids,^[1,2,19] early, middle, and late transition metals are used as homogeneous, organo, chiral Lewis acid catalysts.^[20–35] At the same time, green acid catalysis has been developed in organic chemistry, with the use of aqueous medium as a harmless, safe, environmentally benign solvent.^[36–40] The first list of Lewis acids stable in water was established in 1998. This list was mainly composed of chlorate and triflate (OTf) metal salts (Sc^{3+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Y^{3+} , Cd^{2+} , Ln^{3+} , Pb^{2+} , La^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} , Cd^{3+} , Sm^{3+} , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Yb^{3+} , Lu^{3+}).^[41] In widely used transformations, such as Fries rearrangement, Baeyer–Villiger oxidation, Friedel–Crafts alkylation, and acylation, in which Lewis acids are usually used in large stoichiometric excess, metallic residues are produced and have to be destroyed.

Thus, this step is a real challenge in industrial-scale production and may be associated with environmental and health risks. Herein, we aim to review the recent evolution of Lewis acid catalysts from the homogeneous liquid phase to Lewis acids supported on solids. Particular attention is given to

1) Montmorillonite K10 (MK10) as a support for green catalysts, and 2) eco-friendly plant-based catalysts.

2. Reactions Catalyzed by Conventional Homogenous Lewis Acids

Before examining the use of Lewis acids in organic synthesis as heterogeneous catalysts, it is of interest to give an overview of the main reaction types commonly catalyzed by conventional Lewis acids in liquid homogeneous phase. Although the description of Lewis base interactions in catalysis is often qualitative, the hard soft acid base (HSAB) theory is an efficient tool to explain these interactions. However, ab initio calculations on the geometrical adducts were introduced to enhance understanding of the interactions between Lewis acids and bases.^[42,43] A number of concrete examples (e.g., Diels–Alder (DA), Friedel–Crafts acylation, alkylation, cycloaddition reactions, hydrosilylation of alkynes, decomposition of ethers) have already been described in the literature,^[42–50] and others are summarized in Table 1.^[51–92]

Among the strategies used to transform Lewis acid catalyzed reactions into green processes, one of them consists of the use of metal triflates, such as rare-earth-metal triflates, in well-known organic reactions, such as Friedel–Crafts alkylations; DA; Mukaiyama aldolization; Michael; Baylis–Hillman; Knoevenagel; Nazarov cyclization; Fries; Hock rearrangements (Table 1); and some other organic transformations, such as Reformatsky-type reductions, Mannich reactions, or Prins-type reactions.^[93] The great advantages of the use of rare-earth-metal triflates, which are described as green Lewis acid catalysts, are their stability in an organic solvent/water system or in pure aqueous media. In organic syntheses requiring solvent, non-flammable, nontoxic, available, cost-effective water is preferred. The use of these green conditions offers new opportunities in industrial processes and syntheses because reactivity and selectivity are highlighted in relation to the highly polar character of water molecules. This is particularly the case for reactions such as DA, Mukaiyama aldolization, Michael, Barbier, Mannich, pinacol, and allylation.^[4,8,45,94]

A good alternative is the utilization of surfactants, such as sodium dodecylsulfate, dodecane sulfonate, cerium(III) trislaurylsulfonate, or a mixture of sodium dodecylsulfate with trisdodecylsulfate, in combination with the Lewis acids (LASCs: Lewis acid–surfactant combined catalysts). These surfactants are usually used to solubilize organic compounds or form emulsions with them in water; this was realized previously in Michael, Mannich, or Mukaiyama aldol reactions, for example.^[4–95]

[a] M. Hechelski, Dr. B. Louvel, Dr. C. Waterlot
Laboratoire Génie Civil et géoEnvironnement (LGCgE)
Yncrea Hauts-de-France, 48 boulevard Vauban
59046 Lille Cedex (France)
E-mail: christophe.waterlot@yncrea-lille.fr

[b] Dr. A. Ghinet, P. Dufrénoy, Prof. B. Rigo
Faculté de médecine—Pôle recherche
Inserm U995, LIRIC, Université de Lille, CHU de Lille
Place Verdun, 59045 Lille Cedex (France)

[c] Dr. A. Ghinet, P. Dufrénoy, Prof. B. Rigo
Laboratoire de chimie durable et santé
Yncrea Hauts-de-France, 13 rue de Toul
59046 Lille Cedex (France)

[d] Dr. A. Ghinet
Faculty of Chemistry
Alexandru Ioan Cuza University of Iasi
Bd. Carol I nr. 11, 700506 Iasi (Romania)

[e] P. Dufrénoy, Prof. A. Daïch
Normandie Univ., UNILEHAVRE, FR 3038 CNRS, URCOM, 76600
Le Havre, BP: 1123, EA 3221, INC3M CNRS-FR 3038, UFR ST
25 rue Philippe Lebon, F-76063 Le Havre Cedex (France)

© The ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under <https://doi.org/10.1002/cssc.201702435>.

For more than ten years now, alternative methods have been developed and evolved in agreement with the green chemistry concept. The aims of these methods were to 1) develop Lewis acid catalyzed reactions in supercritical fluids, such as supercritical CO₂^[96–98] or supercritical water,^[96,99,100] and 2) create an alternative reaction medium to volatile organic solvent by using ionic liquids.^[96,101–107] The great advantages of using these liquids are their nonflammability, high chemical and thermal stability, conductivity and polarity, negligible vapor pressures, ability to solvate solutes, miscibility with organic solvents and water, and their recycling processes. However, to date, the use of solvent-free reactions with metal triflates remain the best conditions.^[57,95,108–114] In this way, reactions under microwave (MW) or ultrasound irradiation were also developed.^[113,115–117] Nevertheless, despite the major successes achieved thus far in organic synthesis, certain problems still remain. Indeed, there is no doubt that it would be highly appreciable to be able to synthesize reusable Lewis acid catalysts, in which the Lewis acidity could be used in a large number of reactions after being regenerated from others.

3. Reactions Catalyzed by Heterogeneous Lewis Acids

During a time of ecological interest, one of the major concerns for chemists is to develop organic synthetic methods without the use of pollutants, to ensure constant improvement of the synthetic processes towards the concept of green chemistry. Since the Pollution Prevention Act of 1990, scientists, industrialists, and operators have had to develop methods that encourage the design of environmentally benign processes and products with the aim of eliminating or drastically reducing the use of hazardous substances and/or their generation during the course of chemical reactions. Thus, in the green chemistry approach, Anastas and Warner proposed the 12 prin-

Dr. Christophe Waterlot obtained his PhD in organic and macromolecular chemistry in 1999 and his HDR (High Degree by Research) in environmental chemistry in 2015 from Lille University, France. His research interests include the synthesis and properties of redox polymers with heterogeneous catalysts, the environmental availability of metals and metalloids in contaminated soils, and the mobilization of these pollutants by using mineral or organic amendments to produce eco-catalysts. He has supervised 30 Master's graduation courses and 6 PhD theses. He is author and co-author of 60 publications in peer-reviewed journals and is the author of one book in chemistry. He is a member of the editorial board of several scientific journals and reviewer for more than 50 journals of relevance in environmental and soil science, organic chemistry, and polymer science.



ciples of green chemistry, in which this concept is embodied.^[118,119]

This program led to a panel of improved methodologies, including the development of solvent-free reactions,^[109,112] MW reactions,^[115,117] and the use of numerous solid supports. These solid supports include alumina; aluminosilicates; amorphous silica–alumina (SiO₂–Al₂O₃); carbon; Celite; graphite; Kieselguhr; molecular sieves; alternative oxides to SiO₂–Al₂O₃; porous, mesoporous, and microporous solid supports; silica gel; and clays and pillared clays, in which reagents were adsorbed or intercalated.^[81,96,120–123] The synthesis of lactones, Baeyer–Villiger oxidations, pinacol–pinacolone rearrangements, Mukaiyama aldol reactions, Knoevenagel condensations, selective oxidations, Friedel–Crafts alkylations and acylations, and catalytic conversions of biomass were conducted in the presence of these insoluble supports.^[124–135] Among the solid supports cited above, natural and modified clays have attracted the attention of chemists because of their extremely versatile properties, thermal stability, selectivity towards metal adsorption, high surface area ($\approx 270 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$), and their low cost.^[136–138] Moreover, they are nontoxic, noncorrosive, and are widely used due to their eco-friendly nature. MK10 is considered to be one of the most interesting clay catalysts and offers several advantages over other solid catalysts (safe to handle, reusable, inexpensive, can prevent waste, and may act as a general Brønsted or Lewis acid). MK10 has been used as catalyst for number of organic reactions. In most of cases, these reactions were carried out 1) under mild conditions by combining reaction workup and catalyst recovery into a simple filtration procedure, 2) with high yield, and 3) high selectivity. In general, the MK10 catalyst can be reused at least four times without loss in catalytic efficiency. MK10 was employed in one-pot synthesis under solvent-free conditions and MW irradiation or under mild conditions in the conversion of 1) acetals or dioxolanes from aldehydes; 2) aldehydes and ketones from their respective semicarbazones and hydrazones; 3) imines and enamines through the reactions of primary or secondary amines with aldehydes and ketones, respectively; 4) oximes from amines and aldehydes or ketones; 5) alkylated amines from oximes; 6) ketones from oximes (Beckman rearrangement); 7) aldehydes from alcohols; 8) substituted thiazones from ketones and thioamides; 9) alcohols from trimethylsilyl or tetrahydropyranyl ethers; and 10) in the synthesis of imines, enamines, lactones, sulfoxides, benzopyrans, flavonoids, quinolones, quinoxalines, isoflav-3-enes, isobenzofuranones, imidazoles derivatives, *gem*-bis(alkoxycarbonyl)alkenes, polyhydroquinolines, substituted 1,8-naphthyridine through the Friedlander condensation, preparation and cyclization of prenylated xanthenes, isomerization, esterification, epoxidation, DA cycloadditions, Friedel–Crafts alkylations, acylations, and several more.^[115,137,139–145] For instance, MK10 was associated with 1) potassium ferrate(VI) for the oxidation of alcohols, benzylamine, thiophenol, and aniline;^[146] 2) tetrabutylammonium periodate for the oxidation of alcohols and sulfides;^[147] 3) ammonium persulfate for the cleavage of carbazones and hydrazones;^[148] 4) perchloric acid for the synthesis of substituted quinolones through the Povarov reaction;^[149] or 5) metal fluo-

| Reactions | Lewis acids ^[a] | Refs. |
|---|---|--------------|
| Friedel–Crafts alkylation | AlCl ₃ , BeCl ₂ , BF ₃ , FeCl ₃ , TeCl ₄ , TiCl ₄ , SbCl ₅ , SeCl ₄ , SnCl ₄ , InCl ₃ , IrCl ₃ , NbCl ₅ , MoCl ₅ , H ₂ IrCl ₅ | [40, 51–57] |
| Reetz alkylation | Bi(OTf) ₃ , Sc(OTf) ₃ , Nd(OTf) ₃ , Sm(OTf) ₃ , Cl ₂ Si(OTf) ₃ , Hf(OTf) ₃ , Yb(OTf) ₃ , La(OTf) ₃ , Mo(CO) ₆ , W(CO) ₆ | [19] |
| Friedel–Crafts acylation | AlCl ₃ , SnCl ₄ , TiCl ₄ , ZnCl ₂ | [19, 58, 59] |
| acyl reduction | AlCl ₃ , CoCl ₂ , MnCl ₂ , TiCl ₃ , TiCl ₄ , SbCl ₅ , SnCl ₄ , ZnCl ₂ | [60, 61] |
| DA reaction | combination of Lewis acids with reductants such as (Et) ₃ SiH and PMHS | [19, 22] |
| | AlCl ₃ , InCl ₃ , FeCl ₃ , SnCl ₄ , TiCl ₃ , TiCl ₄ , ZnCl ₂ | [22] |
| | Mg(ClO ₄) ₂ | [22, 58, 62] |
| | La(OTf) ₃ , Cu(OTf) ₂ , Er(OTf) ₃ , Nd(OTf) ₃ , Sc(OTf) ₃ , Sm(OTf) ₃ , Eu(OTf) ₃ , Gd(OTf) ₃ , Hf(OTf) ₄ , Dy(OTf) ₃ , AgOTf, Zn(OTf) ₂ , Mg(OTf) ₂ , Yb(OTf) ₃ , Y(OTf) ₃ , Zr(OTf) ₄ , Bi(OTf) ₃ | [28] |
| | chiral complexes of Cu | [44] |
| | chiral Lewis acids based on Al, B, Ni, Re, Sn | [63] |
| | heterobimetallic complexes with La, Al, Ga, Pr, Sm, Gd, Dy, Yb | [64] |
| Mukaiyama aldol reaction | AlCl ₃ , ScCl ₃ , CrCl ₃ , MnCl ₂ , FeCl ₂ , FeCl ₃ , CoCl ₂ , NiCl ₂ , CuCl ₂ , ZnCl ₂ , GaCl ₃ , YCl ₃ , RhCl ₃ , PdCl ₂ , AgCl, CdCl ₂ , InCl ₃ , SnCl ₂ , YbCl ₃ , IrCl ₃ , PtCl ₂ , AuCl, HgCl ₂ , HgCl, PbCl ₂ , BiCl ₃ | [64] |
| | Sc(ClO ₄) ₃ , Mn(ClO ₄) ₂ , Fe(ClO ₄) ₂ , Fe(ClO ₄) ₃ , Co(ClO ₄) ₂ , Cu(ClO ₄) ₂ , Zn(ClO ₄) ₂ , Y(ClO ₄) ₃ , Cd(ClO ₄) ₂ , In(ClO ₄) ₂ , Yb(ClO ₄) ₃ , Pb(ClO ₄) ₂ | [64] |
| | La(OTf) ₃ , Ce(OTf) ₃ , Pr(OTf) ₃ , Nd(OTf) ₃ , Sm(OTf) ₃ , Eu(OTf) ₃ , Gd(OTf) ₃ , Tb(OTf) ₃ , Dy(OTf) ₃ , Ho(OTf) ₃ , Er(OTf) ₃ , Tm(OTf) ₃ , Yb(OTf) ₃ , Lu(OTf) ₃ | [64] |
| Michael-type reaction | Et ₂ AlCl, ZnCl ₂ | [65] |
| | Mg(OTf) ₂ , Cu(OTf) ₂ , Yb(OTf) ₃ , La(OTf) ₃ , Sm(OTf) ₃ , Sc(OTf) ₃ | [65] |
| | chiral copper complexes, MAD, ATPH | [28] |
| | chiral Lewis acid of Ni | [66] |
| Claisen rearrangement | AlCl ₃ , TiCl ₄ ·THF ₂ , Yb(OTf) ₃ , Ti(O <i>i</i> Pr) ₂ Cl ₂ | [20] |
| Fries rearrangement | AlBr ₃ | [67, 68] |
| Baylis–Hillman reaction | Eu(OTf) ₃ , La(OTf) ₃ , Yb(OTf) ₃ | [36] |
| enantioselective Baylis–Hillman reaction | DABCO in a tertiary amine media | [36] |
| Knoevenagel | LaCl ₃ , MgBr ₂ , Mg(ClO ₄) ₂ , NbCl ₅ , TiCl ₄ , ZnCl ₂ | [69–74] |
| | ZnCl ₂ , LiCl, TiCl ₄ | [75–77] |
| | Nd(OTf) ₃ , Sm(OTf) ₃ , Gd(OTf) ₃ , Yb(OTf) ₃ | [78] |
| Nazarov cyclization | Yb(OTf) ₃ | [78] |
| ene reactions and asymmetric ene reactions | SnCl ₄ , (CH ₃) ₃ Al, Al ^{III} –BINOL Lewis acid based complex, TiCl ₂ (<i>i</i> PrO) ₂ , BINOL–TiBr ₂ , BINOL–TiCl ₂ , BINOL–Ti(ClO ₄) ₂ , BINOL–Ti(OTf) ₃ , dimeric BINOL ((C ₂₀ H ₁₂ O ₂ TiO) ₂) | [29] |
| amidation | AlCl ₃ , AlF ₃ , ZnCl ₂ , ZrCl ₄ , FeCl ₃ , NiCl ₂ , MnCl ₂ , SnCl ₄ , HfCl ₄ , SbF ₃ , Zr(OH) _x (OAc) _y , Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ , Ti(OBu) ₄ , Sb(OAc) ₃ , Sb(Ph) ₃ , Zr(OEt) ₄ , Zr(O <i>t</i> Bu) ₄ , Hf(O <i>t</i> Bu) ₄ , Nb(OEt) ₅ , Y(O <i>i</i> Pr) ₃ , VO(Et) ₃ | [79–83] |
| aldol condensation | MAD, ATPH | [9] |
| enol amination | chiral copper complexes | [28] |
| esterification and transesterification | SnCl ₂ | [21] |
| etherification of glycerol | Bi(OTf) ₃ | [14] |
| acetalization in allylic position | chiral organometallic catalyst using Cr | [33] |
| cyanolization of aldehydes | silicium Lewis acid organocatalysts | [36] |
| oxidative coupling of dichloroaluminum phenolates | FeCl ₃ , CuBr ₂ , VOCl ₃ | [46] |
| reduction protecting groups cleavage | BBr ₃ , BCl ₃ , AlBr ₃ , AlCl ₃ , BiCl ₃ , NiCl ₂ /Zn, ZrCl ₄ , BF ₃ , CrCl ₂ , Sc(CTf) ₃ , MgBr ₂ , TiCl ₄ , CeCl ₃ , SnCl ₂ , SnCl ₄ | [84, 85] |
| deoxygenation of aldehydes and ketones | BF ₃ system/organosilane | [89] |
| reduction of aldehydes and ketones to alcohols and hydrocarbons | BF ₃ /R ₃ SiH | [90] |
| reduction of alcohols | SbF ₅ –FSO ₃ H | [90] |
| condensation of benzaldehyde with benzene | BF ₃ | [92] |
| Baeyer–Villiger reaction | Sn(OTf) ₂ , La(OTf) ₃ | [92] |
| Hock rearrangement | BF ₃ (OEt) ₂ , TiCl ₄ | [92] |
| cleavage of peroxides | | |

[a] PMHS = polymethylhydrosiloxane, MAD = methylaluminum bis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide), ATPH = aluminum tris(2,6-diphenylphenoxide), DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, BINOL = 1,1'-bi-2-naphthol.

rides used as catalysts in Friedel–Crafts alkylation.^[150] MK10 and metals were mixed together to obtain heterogeneous catalysts. Among them, ruthenium-exchanged MK10 was used in the oxidation of alkyl arenes to aryl *tert*-butyl peroxides,^[151] Bi-MK10 was employed in the nitration of arenes,^[152] Cd-MK10 and Sb-MK10 were studied as catalysts for the benzylation of benzene,^[153–155] and Ce³⁺-MK10 was studied in the acetalization of

aldehydes and ketones.^[156] In particular, Ti⁴⁺-MK10 was used to develop a one-pot, three-step reaction consisting of 1) deacetalization–aldol condensation, Michael addition–acetalization; 2) esterification–aldol condensation–epoxidation, and 3) esterification–aldol condensation–Michael addition.^[157] The most used heterogeneous catalysts in organic synthesis were FeCl₃-MK10; Al³⁺-MK10; Pd-MK10 (Table 2); and other support-

ed reagents, which are called clayan, claycop, clayfen, or clayzic if MK10 supports hydroxylamine, iron(III) nitrate, copper(II) nitrate, and zinc(II) chloride, respectively (Table 3).

Not all reaction mechanisms have been elucidated. It is known that MK10 is not an inert support and, in association with metal, the resulting heterogeneous catalyst may present selective synergistic and antagonist effects.^[199] These effects have been mainly studied in Friedel–Crafts-type reactions. Thus, it was demonstrated that metals and their counterions were effective at improving the activity and selectivity of heterogeneous MK10 catalysts in these reactions. For instance, in the benzoylation of *p*-xylene by benzoyl chloride with various metal chloride salts, the efficiency of the heterogeneous catalysts was in the order of $\text{Fe}^{3+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Cr}^{3+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Al}^{3+} > \text{Ti}^{4+} > \text{Zr}^{4+}$, whereas in the reaction with benzene/benzyl chloride the order was $\text{Zn}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Al}^{3+} > \text{Cd}^{2+} > \text{Cu}^{2+}$.^[191,193,200] The last reaction was also conducted with Zn^{II} salts on MK10 and a decrease in catalyst activity was observed during these transformations following the order $\text{Cl}^- \approx \text{I}^- > \text{PO}_4^{3-} > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- > \text{SO}_4^{2-} > \text{AcO}^- > \text{F}^-$.^[193,200] Moreover, it appeared that both the Friedel–Crafts activity and selectivity of the catalysts toward the formation of the diphenylmethane product was greater with clayzic (ZnCl_2 on MK10 activated at 280 °C) than that with Zn^{II} ion-exchanged MK10.^[200] It is worth noting that the acidity of the clay supports is fundamental in the activity of heterogeneous catalysts used in ZnCl_2 -catalyzed alkylation.^[201]

Although Friedel–Crafts reactions have been well studied and documented, Friedel–Crafts alkylation in the presence of MK10 impregnated with ZnCl_2 was of great interest for the scientific community because experimental results combined theoretical studies with clear practical applicability. From this perspective, some results obtained from clayzic-catalyzed Friedel–Crafts alkylation were somewhat at odds with theory, such as 1) benzene is a catalyst in the benzylation of toluene, mesitylene, and *p*-xylene;^[202] 2) inversion of the relative reactivities of mesitylene and toluene;^[203] 3) benzyl alcohol is more reactive than benzyl chloride if they are mixed together,^[204–207] and results in inversion of the reactivities in the benzylation of anisole with mesitylene or toluene, respectively;^[208,209] and 4) inversion of the relative selectivities and reactivities of aryl halides.^[197] Interestingly, some studies have revealed important and significant characteristics of clayzic, which is obtained by MK10 modification through exchange of the interlamellar cations or through impregnation of metals.

Structurally speaking, montmorillonite is one of numerous clay minerals that belong to the phyllosilicate group of materials chemistry. This clay, which is a member of the smectite group, can be classified as a 2:1-type dioctahedral smectite; this means that one octahedral alumina sheet (Al_2O_3) is sandwiched between two tetrahedral silica sheets (SiO_2). The interlamellar water layers are sandwiched between the two aluminosilicate sheets (Figure 1).

As shown in Figure 2, at low MK10 loading, Zn was incorporated into the outermost *trans*-octahedra on the (010) and (110) edges, whereas at medium loading Zn formed mono- and bidentate inner-sphere surface complexes on the octahedral layer of these two edge sites (Figure 2).

In general, clayzic presents a slight residual lamellar structure,^[211,212] contains more or less equal amounts of both Brønsted and Lewis acid sites,^[209,213,214] and has a pore distribution centered around 5–6 nm pore radius;^[212] these features contribute to its higher catalytic activity and activation temperature.^[160,191,192,205,215,216] Moreover, many authors supported these unexpected results through the preferential adsorption of certain molecules onto the catalytic surface of the heterogeneous catalyst, which occupied the active catalytic sites. This mechanism mainly explained the paradoxical selectivity of benzyl alcohol or benzyl ether and benzyl chloride in Friedel–Crafts alkylation catalyzed by clayzic.^[205,207] In contrast, the selective chemisorption of anisole is not rate determining.^[196] The authors highlighted the activity of clayzic catalysts as a normal Lewis acid catalyst and postulated a schematic form of the transition state between clayzic and anisole (Figure 3A).^[196] The selectivities and reactivities in the Friedel–Crafts alkylation of 1,4-dimethoxybenzene by benzyl chloride depended on the size of the halogen and the energy of the carbon–halogen bond. In this case, the transition state given in Figure 3B was proposed and the mechanism of its formation was described in two steps: 1) attack by the aryl halides, bromine or chlorine, on the zinc Lewis acid coordinated to 1,4-dimethoxybenzene; and 2) Brønsted acid catalysis of the leaving halide due to the superacidic clay surface; the acidity of the remaining water molecules is enhanced through their coordination with zinc (Figure 3B).^[197]

MK10 and impregnated MK10 catalyze a variety of organic reactions with high selectivities and reactivities that allow an increase in yields in comparison with those obtained with homogeneous catalysts. However, even if these catalysts can be considered as an environmentally friendly medium, they are

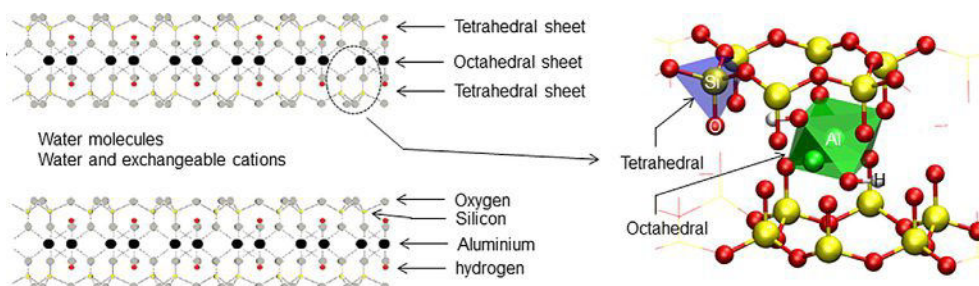


Figure 1. Crystallographic structure of MK10.

Table 2. Heterogeneous catalysis with MK10 as a solid support.

| Catalysts | Reactions | Conditions | Reactants | Products | Refs. |
|--|------------------------------------|---|---|--|--------------------|
| Fe ^{III} -MK10 | aza-Michael | heating bath without solvent | amines and α,β -unsaturated compounds | substituted γ -aminoesters | [158] |
| | Beckmann rearrangement | | diaryl ketoximes | substituted amides | [159] |
| | benzylation of benzene | stirring without heating or solvent | benzyl chloride and benzene | diphenylmethane | [160] |
| | benzylation of benzene | heating at 120 °C without solvent | benzyl chloride and aromatics or benzyl alcohol and aromatics | substituted diphenylmethanes | [161] |
| | conversion | | ics | | |
| | dealkylation-acetylation of ethers | acetic anhydride at 70 °C | aromatic aldehydes | aromatic nitriles | [162] |
| | diacetalization | dichloromethane | aliphatic and aromatic ethers | methyl esters | [163] |
| | Friedel-Crafts alkylation | dichloroethane and toluene | aldehydes | acylals | [164] |
| | Friedel-Crafts alkylation | heating at 80 °C without solvent | arenes, alcohols | alkylated aromatics | [165] |
| | Friedel-Crafts benzylation | heating at 120 °C without solvent | aromatics and benzyl chloride | substituted diphenylmethanes | [166] |
| Al ^{III} -MK10 | pinacol-pinacolone rearrangement | heating at 120 °C without solvent | benzyl chloride and substituted aromatics | substituted dibenzyl ketones | [167, 168] |
| | ment | acetone/trile at 80 °C | α -diols | ketones | [169] |
| | sulfonylation | nitrobenzene at 120 °C | substituted arenes | substituted sulfones | [170] |
| | transformation | dimethylformamide | aromatic aldehydes and <i>o</i> -phenylenediamine | 2-substituted benzimidazoles | [171] |
| | acetalization | heating | aldehydes, ketones and methanol | substituted acetals and acetals | [158] |
| | alkylation | heating | alkenes and thiols | dialkyl sulfides | [172] |
| | amidification | toluene and reflux | carboxylic acids and aromatic primary amines | amides | [173] |
| | dehydration | heating | diacids | anhydrides | [137] |
| | dehydration | heating | alcohols | ethers | [143] |
| | elimination of NH ₃ | heating | primary amines | dialkylamines | [143] |
| Pd ^{II} -MK10 | elimination of H ₂ S | heating | thiols | dialkyl thioethers | [143] |
| | esterification | ethanol at reflux | carboxylic acids and alcohols | esters | [172] |
| | ether formation | <i>n</i> -hexane at 95 °C or dioxane at 60 °C | alcohols and alkenes | ethers | [137] |
| | Friedel-Crafts alkylation | heating at 80 °C without solvent | aromatics and benzyl chloride | substituted diphenylmethanes | [166] |
| | Fries rearrangement | heating at 140 °C without solvent | phenyl and naphthyl esters | substituted phenols and naphthols | [173] |
| | hydroalkylation | toluene under heating | <i>p</i> -cresol and formaldehyde | substituted diarylmethanes | [174] |
| | Michael addition | dichloromethane at very low temperature | silyl ketene acetals and α,β -unsaturated carbonyl compounds | Michael 1,4-adduct | [175] |
| | pinacol-pinacolone rearrangement | MW under solvent-free conditions | α -diols | ketones | [115, 143] |
| | ment | | | | |
| | Pd ^{II} -MK10 | condensation | MW under solvent-free conditions | tryptamines and aldehydes | β -carboline |
| cross-coupling | | heating | allylbromides and aryl boronic acids | allylbenzenes | [176] |
| Heck reaction | | dimethylformamide and reflux | aryl halides and substituted styrene | substituted alkenes | [143] |
| Heck reaction | | dimethylformamide at 140 °C | substituted aryl halides and substituted styrene | substituted <i>trans</i> -stilbenes | [177] |
| Pd ^{II} Cu ^I -MK10 | Heck-type arylation | tributylamine at 100 °C | substituted iodobenzene | substituted <i>trans</i> -stilbenes | [178] |
| | Heck vinylation | | aryl halides, acrylates, and styrenes | alkyl (<i>E</i>)-cinnamates and alkyl (<i>E</i>)-stilbenes | [179] |
| Pd ^{II} -MK10 | Heck vinylation | dichloromethane and acetic under reflux | arylamines and methylacrylate | methylcinnamate and derivatives | [180] |
| | Heck vinylation | dimethylformamide and reflux | aromatic halides and acrylates | substituted cinnamates | [61] |
| | Heck vinylation | dimethylformamide and reflux | iodoarenes | substituted methylcinnamates | [181] |
| | Sonogashira coupling | | substituted iodoarenes and monosubstituted alkynes | disubstituted alkynes | [182] |

Table 3. Heterogeneous catalysis with additional MK10 solid supports.

| Catalysts | Reactions | Conditions | Reactants | Products | Refs. |
|-------------------------------|------------------------------------|--|--|---------------------------------|------------|
| clayan | dethiocarbonylation | MW under solvent-free conditions | thioketones | aldehydes, ketones | [115, 143] |
| | transformation | MW under solvent-free conditions | arylaldehydes | nitriles | [115, 143] |
| | dethioacetalization | MW under solvent-free conditions | thioacetals, thioketals, thioketones | aldehydes, ketones | [115, 143] |
| | dethioacetalization | dichloromethane | thioacetals, thioketals | aldehydes, ketones | [183] |
| | nitration | MW under solvent-free conditions | styrenes | β -nitrostyrenes | [115, 143] |
| | oxidation | MW under solvent-free conditions | alkanes, alcohols, amines, nitriles | aldehydes, ketones | [115, 143] |
| | oxidation | MW under solvent-free conditions | dihydropyridines | pyridines | [184] |
| | cleavage | | bisthioacetals, selenoacetals | aldehydes, ketones | [185] |
| | cleavage | | thiocarbonyls | aldehydes, ketones | [186] |
| | cleavage | | thioacetals, thioketals, thioketones | aldehydes, ketones | [115] |
| clayfen | dethioacetalization | MW under solvent-free conditions | thioacetals, thioketals | aldehydes, ketones | [187] |
| | dethioacetalization | dichloromethane | thioacetals, thioketals | aldehydes, ketones | [115] |
| | dethiocarbonylation | MW under solvent-free conditions | thioketones | aldehydes, ketones | [115] |
| | DA reaction | dichloromethane | diene and dienophiles | unsaturated compounds | [137] |
| | Friedel–Crafts acylation | dichloromethane | substituted arenes | ketones | [188] |
| | nitration | | phenols | nitrophenols | [189] |
| | nitration | MW under solvent-free conditions | styrenes | β -nitrostyrenes | [115, 143] |
| | oxidation | MW under solvent-free conditions | alcohols | aldehydes, ketones | [115, 143] |
| | oxidation | pentane or hexane under reflux | alcohols | aldehydes, ketones | [190] |
| | oxidative coupling reaction | | thiols | disulfides | [189] |
| clayzic | tosylation | dichloromethane under reflux | alcohols | tosylates | [137] |
| | acetalization | heating | aldehydes, ketones, and methanol | substituted acetals and acetals | [158] |
| | benzoylation | heating | benzyl chlorides and aromatics compounds | substituted ketones | [191] |
| | benzoylation | dichloromethane or nitromethane | benzene and thiophenes | benzylthiophenes | [192] |
| | benzoylation | stirring at room temperature | benzyl chloride and benzene | diphenylmethane | [193] |
| | benzoylation | ultrasonic irradiation | benzyl chloride and benzene | diphenylmethane | [193] |
| | cleavage of ethers | dichloromethane | phenyl ethers | alkylated phenols or ketones | [190] |
| | cyclocondensation | solvent-free at room temperature | diamines, aldehydes, and ketones | substituted benzodiazepines | [194] |
| | Fries rearrangement | dichloromethane | phenyl esters | ketones diphenylmethane | [188] |
| | Friedel–Crafts acylation | heating at 100 °C without solvent | 1,4-dimethoxybenzene | 2,5-dimethoxyacetophenone | [195] |
| Friedel–Crafts acylation | heating in the range 80–160 °C | anisole and anhydride acetic | ketones | [196] | |
| Friedel–Crafts alkylation | dichloromethane | substituted arenes | substituted diphenylmethanes | [188, 197] | |
| Friedel–Crafts alkylation | heating in the range 20–80 °C | anisole and benzyl chloride | substituted diphenylmethanes | [196] | |
| Knoevenagel condensation | ethanol and ultrasound irradiation | aldehydes and malononitrile | arylmethylenemalononitriles | [137] | |
| synthesis of benzimidazoles | water and methanol | aldehydes and amines | benzimidazoles | [198] | |
| synthesis of quinoxalines | water and methanol | ketones and amines | quinoxalines | [198] | |
| synthesis of bis-Schiff bases | water and methanol | aromatic aldehydes and ethylenediamine | bis-Schiff bases | [198] | |

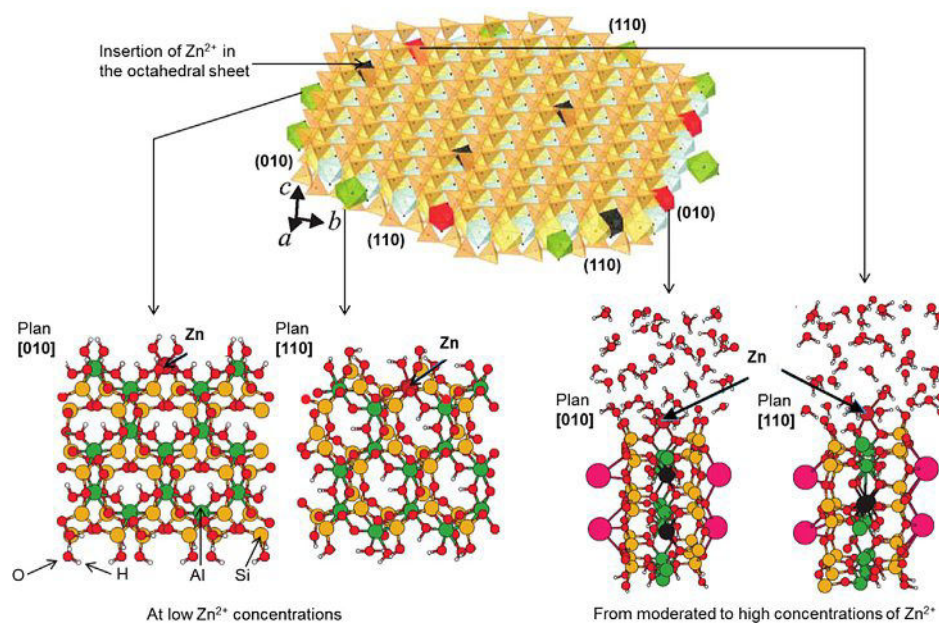


Figure 2. Schematic illustration of the structures of MK10 after zinc insertion. Adapted from Churakov and Dähn representation published in 2012.^[210]

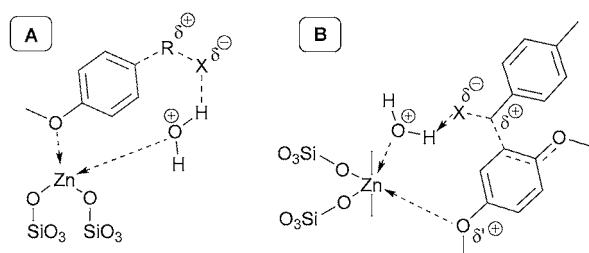


Figure 3. Postulated transition states between clayzic, R-X, and aromatic systems such as anisole (A) and *p*-dimethoxybenzene (B).

made from conventional Lewis acids, the production of which may be highly energy-intensive or unsustainable. A new catalyst concept was formulated by a French research team (see Section 4), which was based on the use of metal hyperaccumulating plants with or without a solid support such as MK10.

4. Reactions Catalyzed by Heterogeneous, Eco-Friendly, Plant-Based Lewis Acids

4.1. Catalytic applications of ecocatalysts

In a policy of reduction and enhancement of pollutants, protecting the environment has become a major concern during the last century. Anthropogenic activities and the waste generated, through domestic, industrial, or agricultural activities, greatly contribute to the extent of pollution and damage to the environment.^[217] The impact is tangible among environmental sectors, including atmosphere, hydrosphere, and especially soils.^[218–220] Depending on speciation and concentration of pollutants, the pedological, physical, and chemical parameters, as well as biological materials, the presence of pollutants can affect soil functionality and sustainability of the ecosystem

and can potentially have adverse impacts on environmental media and human health.^[221] These pollutants are present in two forms: organic and inorganic. Organic pollutants, such as pesticides, herbicides, dioxins, furans, polychlorinated biphenyls, polybrominated ethers, polynuclear aromatic hydrocarbons (PAHs), pharmaceutical compounds, and organic solvents, represent a diverse group of toxic substances that are volatile (volatile organic compounds (VOCs)), semivolatile (semivolatile organic compounds (SVOCs)), mobile and persistent (persistent organic pollutants (POPs)) in the environment, and prone to long-rang transport and bioaccumulation.^[222–225] In addition, some intensive mining activities and industrial metallurgic activities are responsible for the pollution of soils in the form of metals and metalloids, which are defined as the main inorganic pollutants.^[226] They are not biodegradable and persist in contaminated ecosystems for a long time.

Although some metals are used by organisms as enzyme cofactors, biocatalysts, or other constituents of molecules essential to life (Mg in chlorophyll and Fe in hemoglobin), they become toxic above a certain threshold.^[217] The toxicity of metals and metalloids mainly depends on their speciation, which follows from a combination of specific pollutant characteristics; the level of contamination; the physicochemical parameters of soils; biological activities; and the presence of other chemical elements, cations, and anions that can be considered as ligands if they react with the pollutants.^[226]

Apart from all natural processes related to the alteration of soil, soil contamination caused by the presence of xenobiotic chemicals raises concerns and questions from scientists and entire communities. This explains, in part, why soil restoration has become a real challenge in recent years. The main objective is to restore or enhance contaminated soils through physical, biological, or chemical treatment. Physical procedures consist of the extraction of pollutants from contaminated media

by using membranes or thermal treatment to neutralize pollutants (e.g., incineration), to isolate them (e.g., thermal desorption, thermolysis), or to make them inert (e.g., vitrification). Biological procedures involve the actions of microorganisms (bacteria, fungi) to eliminate organic or inorganic pollutants present in soils. Chemical and electrochemical remediation techniques are classified depending on the procedures employed. Electromediation consists of removing cations and anions from contaminated media by using selective membranes or fibers, whereas chemical remediation techniques use the chemical properties of pollutants to make them inert or semi-inert (e.g., precipitation, complexation, encapsulation, adsorption, inclusion) or to change their oxidation states (e.g., oxidation reaction). Apart from these in situ remediation techniques, treatments outside the site, which involve the excavation of polluted environments and evacuation to an adapted treatment and/or cleaning center, can be applied to clean small contaminated sites (e.g., private lawns, parks, and kitchen gardens). Most of these methods suffer from several limitations, which include high cost; intensive labor necessary for soil homogenization; irreversible changes to the physical and chemical properties; and disturbance of native soil microflora, which is problematic because it creates secondary pollution problems.^[227,228] Moreover, because soil restoration also includes an increase in the water retention capacity, reduction of erosion processes, improvement to the soil structure, the supply of fertilizers for plant production, an increase in the development of roots and shoots of plants, as well as biological activities, some techniques, such as separation and/or concentration technology (e.g., soil removal, soil flushing, electrokinetic extraction), containment and immobilization technologies (the use of barriers, reducing permeability and solubility), and toxicity reduction technology (chemical and physicochemical treatments), cannot be used because they may result in the destruction of the soil structure, a reduction of the biological activities, and finally a reduction in soil fertility.^[229,230]

Phytotechnology has recently attracted interest from scientists and public administration for the remediation of contaminated soils. This technology is described as cost-effective, energetically inexpensive, environmentally sound, and is generally very well received by public opinion.^[231–234] Among the six identified phytotechnologies,^[235] phytostabilization and phytoextraction are two forms of phytoremediation techniques used in the restoration of soils contaminated by inorganic pollutants. In both cases, these environmental biotechnologies use vegetation for the in situ treatment of contaminated soils to mitigate the migration of toxic pollutants in environmental sectors (e.g., soil, plant, animal). Phytostabilization aims to establish vegetation cover to limit and/or avoid the dispersion of metal pollutants through wind erosion. It is well documented that phytostabilization results in 2) a decrease of the percolation of water, which prevents the leaching of pollutants through the soil; and 2) a contribution of organic matter (OM) to the soil, which enhances aggregation of soil particles and binding inorganic pollutants.^[236,237] In contrast, phytoextraction is based on the uptake and accumulation of metals and metalloids from the soil into plants. These plants are able to develop

themselves on contaminated soils and have to be capable of extracting hazardous substances from the environment.^[238] Plants suitable for phytoextraction should ideally have a high growth rate; be widely distributed; enhance the accumulation of the target compounds, such as metals and/or metalloids, from soil; tolerate the toxic effects of the target pollutants; and be easy to cultivate and harvest.^[239–242] Hyperaccumulators can concentrate metals and/or metalloids in their aboveground tissues to levels far exceeding those present in the soil or in the nearby growing nonaccumulating plants.^[243,244] Although phytotechnology presents lots of advantages, it also presents disadvantages: once plants are harvested, they become a new waste that need to be treated properly.^[245] A few years ago, the concept of ecocatalysis emerged and was introduced into the scientific literature. Waste that represents harvested hyperaccumulator plants can be considered as a bio-ore.^[246,247] Metallic elements in plants are directly recovered and transformed into eco-friendly plant-based catalysts called ecocatalysts.

4.2. Ecocatalysis challenges

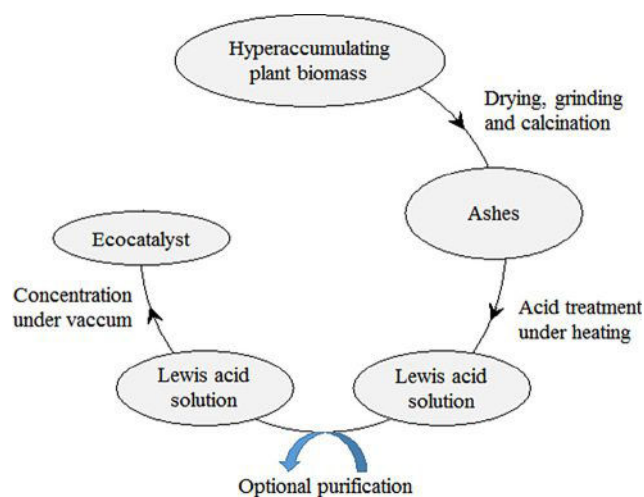
The ecocatalysis process has two properties for environment and waste repurposing: partial soil remediation of contaminated soils through the accumulation of metals and/or metalloids in the aerial parts of hyperaccumulating plants, and the reuse of these metallophytes in organic synthesis.^[248] The ecocatalysis principle emerged from the biomass phytoremediation by way of phytoextraction and, to a lesser extent, by rhizofiltration processes. Metal-rich biomass produced in phytoextraction recently proved itself to be an interesting starting material for green chemistry because initial observations showed that reactivity, chemo- and stereoselectivity, and recyclability of these heterogeneous catalysts were higher than those of conventional Lewis acids used as homogenous catalysts in organic synthesis.^[249,250] This new approach to green chemistry was mainly developed in the phytoextraction sector thanks to its potentially interesting economic viability.

In 2009, a research team directed by Grison at the University of Montpellier developed this unprecedented concept in chemistry by using numerous hyperaccumulating plant species from France and other countries (e.g., *Noccaea caerulea*, *Anthyllis vulneraria*, *Grevillea* spp.; Table 4).^[217,251] The general pathway starts with the collection of metal-rich leaves, preferably old,^[252] followed by thermal treatment, which releases water and destroys OM. Then, the metal-rich ash obtained is treated with diluted acids (e.g., hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid in aqueous media) to produce polymetallic Lewis acids. Treatments of the crude products are often recommended to obtain a purified, dry residue for specific reactions. In the last step, the ecocatalyst may be dispersed on different solid supports, such as silica, aluminosilicate, or smectites.^[251,271] It is worth of mentioning that the concentration of these types of metals and metalloids in ecocatalysts depends on the nature of the plants.

Practically, the general preparation of ecocatalysts is outlined in Figure 4 for a three-/four-step sequence. After being harvested, dried, and calcined at high temperature (in the range

Table 4. Reactions associated with metallophyte species and the metals involved.

| Reactions | Plants | Metal | Refs. |
|---|--|----------------|------------|
| DA reaction | <i>N. caerulescens</i> , <i>A. vulneraria</i> | Zn | [252] |
| Friedel–Crafts alkylation and acylation | <i>N. caerulescens</i> , <i>A. vulneraria</i> , <i>Psychotria douarrei</i> , <i>Gessois pruinosa</i> | Zn, Ni | [253–256] |
| halogenation of aromatics | <i>N. caerulescens</i> , <i>A. vulneraria carpatica</i> | Zn | [257] |
| chlorination of alcohols | <i>Thlaspi caerulescens</i> | Zn | [256, 258] |
| selective protection/deprotection procedures | <i>N. caerulescens</i> , <i>Iberis intermedia</i> , <i>Grevillea exul</i> ssp. <i>exul</i> , <i>P. major</i> | Zn, Tl, Mn, Ca | [259] |
| Ullmann reaction | <i>Anisopappus chinensis</i> , <i>Bacopa monnieri</i> , <i>Lolium multiflorum</i> , <i>Eichhornia crassipes</i> | Cu | [260] |
| Suzuki–Miyaura and Heck–Mizoroki reactions | <i>Brassica juncea</i> , <i>L. multiflorum</i> | Pd | [249] |
| 2 <i>H</i> -chromenes synthesis | <i>N. caerulescens</i> , <i>G. exul</i> ssp. <i>rubiginosa</i> | Zn | [261] |
| green oxidations | <i>G. exul</i> ssp. <i>exul</i> , <i>G. exul</i> ssp. <i>rubiginosa</i> | Mn | [262] |
| hydroacyloxy addition reaction | <i>N. caerulescens</i> , <i>A. vulneraria</i> | Zn, Ni | [263] |
| Biginelli reaction | <i>G. exul</i> , <i>P. douarrei</i> , <i>G. pruinosa</i> | Mn | [251, 264] |
| click reaction | <i>Eichhornia crassipes</i> | Cu | [265] |
| Garcia Gonzalez reaction | <i>N. caerulescens</i> , <i>A. vulneraria</i> | Zn, Fe, Al | [266] |
| epoxidation | <i>G. exul</i> ssp. <i>rubiginosa</i> | Mn | [267] |
| reductive amination of ketones | <i>G. exul</i> ssp. <i>rubiginosa</i> | Mn | [268] |
| synthesis of complex biomolecules, such as 5'-capped DNA and RNA | <i>N. caerulescens</i> , <i>A. vulneraria</i> | Zn, Ni | [269, 270] |

**Figure 4.** Schematic outline of the process for the preparation of ecocatalysts.

of 500–600 °C) to reduce biomass in the ash, the resulting ash is treated with concentrated HCl (up to 37% in certain cases) under heating, depending on the hyperaccumulating plants. The yellow solution is concentrated under vacuum then filtered through a pad of Celite if a purification step is necessary. The resulting solid residue, stored in a desiccator, may be used as an ecocatalyst or may be supported on silica or MK10.^[252–270]

Even if the challenge is to use ecocatalysts in organic synthesis to make compounds under green conditions and to develop new technologies with the aim of producing new molecules, another fundamental challenge is to seek approval that biomass from phytoextraction cannot be considered as contaminated waste, but as an innovative chemical material from which high-value-added molecules can be obtained.^[217]

4.3. Environmental context

4.3.1. DA Reaction

The DA reaction, discovered in 1928 by Diels and Alder,^[272] is one of the most useful reactions in organic synthesis.^[273, 274] This reaction is a [4+2] cycloaddition of a conjugated diene and a substituted alkene in which six π electrons are rearranged to form a cyclic, six-membered product. The power of the DA reaction is universally acknowledged for the quick, atom-economical construction of complex structures of defined geometry with minimal waste.^[275] As a consequence, the range and power of this transformation have been tremendously broadened.^[275] Since 1990, the number of chemistry publications mentioning this reaction has increased. Chemical industries usually use this reaction for the synthesis of active pharmaceutical and agrochemical ingredients. Previous works demonstrated the successful application of clays and zeolites.^[276, 277] MK10-supported ecological Zn catalyst was used in DA reactions to provide many products, as summarized in Table 5.^[252] Relative to the yield of the reaction catalyzed by commercially available ZnCl_2 (67% yield), the Eco-Zn mediated reaction resulted in better yield, ranging from 84 to 100%, depending on the reactivity of the reactants. The X-ray diffractogram of Eco-Zn highlighted the presence of Zn as K_2ZnCl_4 and other salts, such as KCaCl_3 , KClO_4 , $\text{Ca}_2\text{MgSi}_2\text{O}_7$, and $\text{CaCl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$.^[252] The authors highlighted many advantages of using this Eco-Zn catalyst, including milder reaction conditions, simple operation, low catalyst loading, and recovery and reuse possibilities.^[252]

4.3.2. Friedel–Crafts alkylation and acylation

Friedel–Crafts alkylation is an interesting reaction for C–C bond formation in organic chemistry.^[278] It is a special class of electrophilic aromatic substitution, in which the electrophile is a carbocation. Similar to Friedel–Crafts acylation, electron-do-

Table 5. DA reactions catalyzed by Eco-Zn supported on MK10.

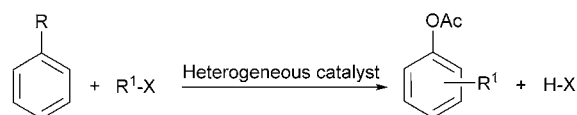
| Entry | Diene | Dienophile | Product | Yield [%] |
|-------|-------|------------|---------|--|
| 1 | | | | 100/44 ^[a] /67 ^[b] |
| 2 | | | | 93/34 ^[a] |
| 3 | | | | 93/33 ^[a] |
| 4 | | | | 98 |
| 5 | | | | 99 |
| 6 | | | | 92 |
| 7 | | | | 84 |

[a] Yields obtained with the use of MK10. [b] Yield obtained with the use of ZnCl₂.

nating groups facilitate alkylation, whereas electron-withdrawing groups impede alkylation. In addition, an acidic catalyst (either a Brønsted acid or a Lewis acid) is needed to enhance the electrophilicity of the alkylating agent. This reaction has wide application in the preparation of substituted aromatics. Classical Friedel–Crafts acylation reactions are usually carried out in the presence of stoichiometric amounts of Lewis acid catalyst and are frequently used to produce ketones.^[279] Nevertheless, classical aromatic acylation causes a general problem because it requires more than one molar equivalent of Lewis acid. Heterogeneous eco-friendly plant-based Lewis acids show very interesting activity in Friedel–Crafts alkylation and acylation.^[253–256]

It was demonstrated that the mixture of Zn hyperaccumulating plant extracts and MK10 used as a solid support were more effective catalysts than those made from Ni hyperaccumulating plants. Depending on reactants (Scheme 1 and Table 6), catalysts, and reaction time, yields of the reactions ranged from 60 to 100% by using catalysts prepared from Zn hyperaccumulating plants, whereas yields from 16 to 50% were obtained with Ni hyperaccumulating plants.^[253] Acylations of aromatic platforms were studied by using acetic anhydride as an electrophilic compound (Scheme 2).^[253]

In this case, both Zn and Ni hyperaccumulating plants appeared to be excellent candidates because the yields observed for these transformations were high, in the range of 84–100%.

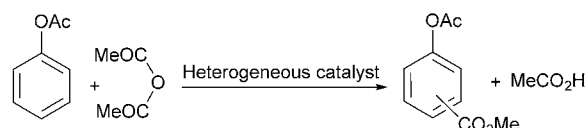


Scheme 1. Friedel–Crafts alkylation catalyzed by a heterogeneous catalyst.

Table 6. Friedel–Crafts acylations with Zn and Ni ecocatalysts.

| Entry | R | R ¹ | X | Catalyst + MK10 support | Yield [%] |
|-------|------------------|------------------|----|--|-----------|
| 1 | CH ₃ | benzyl | Cl | <i>N. caerulescens</i> ^[a] | 100 |
| 2 | CH ₃ | benzyl | Cl | <i>A. vulneraria</i> ^[a] | 100 |
| 3 | CH ₃ | benzyl | Cl | <i>N. caerulescens</i> + <i>A. vulneraria</i> ^[a] | 100 |
| 4 | CH ₃ | benzyl | Cl | <i>P. douarrei</i> ^[b] | 40 |
| 5 | CH ₃ | benzyl | Cl | <i>Geissois pruinoso</i> ^[b] | 50 |
| 6 | H | benzyl | Cl | <i>N. caerulescens</i> + <i>A. vulneraria</i> ^[a] | 100 |
| 7 | H | benzyl | Cl | <i>P. douarrei</i> ^[b] | 16 |
| 8 | H | benzyl | Cl | <i>G. pruinoso</i> ^[b] | 22 |
| 9 | OCH ₃ | benzyl | Cl | <i>N. caerulescens</i> ^[a] | 100 |
| 10 | Cl | benzyl | Cl | <i>N. caerulescens</i> + <i>A. vulneraria</i> ^[a] | 60 |
| 11 | Cl | benzyl | Cl | <i>N. caerulescens</i> + <i>A. vulneraria</i> ^[a] | 80 |
| 12 | H | <i>n</i> -propyl | Br | <i>N. caerulescens</i> + <i>A. vulneraria</i> ^[a] | 60 |

[a] Zn hyperaccumulating plant. [b] Ni hyperaccumulating plant.

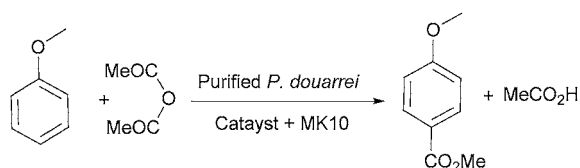


Scheme 2. Friedel–Crafts acylation catalyzed by a heterogeneous catalyst.

The authors demonstrated the greater efficiency of Zn and Ni ecocatalysts compared with commercial Lewis acids NiCl₂ and ZnCl₂. They also pointed out high regioselectivity in favor of the *para* position of the reaction in the presence of ecocatalysts. Moreover, they highlighted the reuse of these ecocatalysts in up to four cycles with only a marginal decrease in catalytic activity.^[253]

Acetylation of anisole with acetic anhydride was studied by using *P. douarrei* and *G. pruinoso* as Ni hyperaccumulator plants and *N. caerulescens* as the Zn-accumulating plant associated with the MK10 support (Scheme 3).^[253,254]

The products generated from this reaction were obtained in high yields, ranging from 84 to 100%. The authors emphasized several advantages of using these ecocatalysts because they were thermally stable, easy to use, reusable, and recyclable without affecting the reaction yield (from 84% for the first run



Scheme 3. Acetylation of anisole with acetic anhydride.

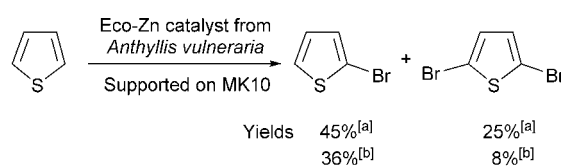
to 83% for the fourth run). The higher activity was due to a synergistic effect between the Lewis acids (Zn, Ni, Fe, Al) in the heterogeneous catalyst,^[252,253] and indicated the ability to isolate the chemical product after solvent-less purification in very good yield.^[254]

4.3.3. Bromination of aromatic compounds

Brominated aromatic compounds are widely used as precursors for numerous syntheses of molecules of industrial interest. Among these compounds, bromocriptine and brotizolam are used in the medical sector,^[280,281] bromothymol blue is probably the most popular indicator in analytical chemistry^[282] and tetrabromobisphenol A is employed as a flame retardant.^[283]

Bromination reactions are defined as electrophilic aromatic substitution (EAS) in which a bromine cation is also produced from a Lewis acid, such as FeBr₃, pyridinium bromide, and pyridinium bromide perbromide.^[284–287] This aromatic bromination is often incomplete and leads, in most cases, to a mixture of mono- and polybromoaromatic products.^[288] In this line, Grison et al. team used an Eco-Zn catalyst supported on MK10 derived from *N. caeruleus* and *A. vulneraria* (Table 7) in the bromination of mono- and polyaromatic substrates with a range of substituents, including methoxy, methyl, hydrogen, chloro, formyl, and methylcarboxy groups.^[257] The reaction products

were obtained in excellent yields with the green heterogeneous catalyst from *A. vulneraria*, often almost 100%, whereas only yields from 27 to 60% were obtained with MK10, FeBr₃, or pyridine (Table 7). These results revealed the great efficiency of the Eco-Zn catalyst in the bromination of aromatic compounds, as well as the absence of steric hindrance on the efficiency of this green catalyst. This efficiency is heightened by the results of the Sheldon *E* factor^[289,290] between catalytic systems; the factor for benzene bromination was equal to 1.20 for this heterogeneous catalyst, instead of 3.04 and 5.76 for pyridine and FeBr₃, respectively. One other advantage in using the green Eco-Zn catalyst highlighted by the authors was that purification was not mandatory, compared with conventional catalysts, which required an aqueous treatment. The selectivity of the Eco-Zn catalyst from *A. vulneraria* and supported on MK10 was demonstrated in the bromination of thiophene (Scheme 4), which has been used as a building block in many agrochemicals and pharmaceuticals.^[291]



Scheme 4. Regioselectivity of bromination on thiophene. Reaction conditions: [a] 1.5 h at 25 °C and [b] 2 h at 0 °C.

As shown in Scheme 4, even if 2,5-dibromothiophene is obtained as the predominant product under conventional conditions (equimolar amount of bromine), the authors showed that Eco-Zn catalyst from *A. vulneraria* supported on MK10 allowed fairly good control of monobromination. The ratio between mono- and dibrominated thiophene ranged from 1.8 and 4.6, depending fundamentally on the reaction temperature (see conditions in Scheme 4).^[257]

4.3.4. Chlorination of alcohols

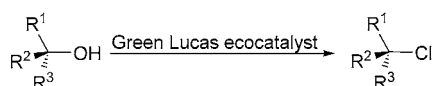
The Lucas reagent is a very useful analytical tool to distinguish primary, secondary, and tertiary alcohols. This reagent is a mixture of ZnCl₂ and HCl and is commonly used in the synthesis of alkyl chlorides from aliphatic alcohols on an industrial scale, but remains expensive.^[292,293] For this reaction, Eco-Zn catalyst derived from *T. caeruleus* was produced and purified to eliminate alkali and alkaline earth cations, but was not supported on clays (Scheme 5).^[256,258] The green catalytic solid was mainly composed of ZnCl₂, CdCl₂, PbCl₂, CaCl₂, and FeCl₃.^[257]

The authors described the use of this Eco-Zn catalyst in the synthesis of alkyl chlorides from aliphatic alcohols as 1) an economically competitive technique, compared with the classical one; 2) a possible and unambiguous method to access alkyl chlorides; and 3) a clean methodology in which separation agents and solvents were not necessary to separate crude products and catalyst, which was reusable in many chlorination processes. The results obtained and summarized in Table 8

Table 7. Bromination of aromatic substrates catalyzed by Eco-Zn (supported on MK10).

| Entry | Substrate | Product | Conditions | Yield [%] |
|-------|-----------|---------|--|--|
| 1 | | | 6 h at 25 °C | 100 |
| 2 | | | 3 h at 60 °C | 100, |
| | | | 1 h at 30 °C, then 45 min at 70 °C 3 h at 60 °C | 60 ^[a] 60 ^[b] |
| 3 | | | 6 h at 60 °C | 100 |
| 4 | | | 6 h at 60 °C | 100 |
| 5 | | | 6 h at 60 °C | 100 |
| 6a | | | R = H, R ¹ = Br; 3 h at 40 °C | 100 |
| 6b | | | R = Br, R ¹ = OMe; 17 h at 25 °C | 83 |
| 7a | | | R ¹ = CHO, R ² = OMe, R ³ = Br; 3 h at 40 °C | 100 |
| 7b | | | R ¹ = OC(OMe), R ² = OH, R ³ = Br; 3 h at 40 °C | 100 |

[a] FeBr₃ was used as catalyst instead of bromine.^[257] [b] Pyridine was added to catalyze the reaction.^[257] [c] In the presence of MK10. [d] Without catalyst.



Scheme 5. Chlorination of alcohols with the green Lucas ecocatalyst.

Table 8. Yield of the chlorination of alcohols with the Eco-Zn ecocatalyst.

| Entry | Substrate | Yield [%] |
|-------|---|-------------------|
| 1 | R ¹ = C ₆ H ₅ ; R ² = H; R ³ = C ₂ H ₅ | 100 |
| 2 | R ¹ = R ₂ = CH ₃ ; R ₃ = C ₃ H ₇ | 47 ^[a] |
| 3 | R ¹ = CH ₃ ; R ² = H; R ³ = <i>i</i> -butyl | 54 ^[b] |
| 4 | R ¹ = 2-isopropyl-5-methylcyclohexyl; R ² = R ³ = H | 94 ^[c] |
| 5 | R ¹ = <i>n</i> -hexyl; R ² = H; R ³ = H | 28 ^[d] |

[a] Isomerization took place and 53% of 2-chloro-2-methylpentane was isolated. [b] 2-Chloro-2-methylpentane was isolated in 44% yield and trace amounts of 3-chloro-3-methyl pentane were obtained (< 1%). [c] 1-Isopropyl-4-methylcyclohexene and 3-isopropyl-5-methylcyclohexene were obtained as byproducts (5 and 1%, respectively). [d] 2-Chlorohexane was isolated in 15% yield.

showed that the selectivity of the green Lucas reagent depended on the structure of the alcohols.

According to reports in the literature, purification of the Eco-Zn catalyst is not necessary before use and HCl concentration is not a crucial parameter in the chlorination of tertiary alcohols. On the contrary, the chlorination of secondary and primary alcohols demonstrates better yields with the purified green Lucas reagent than those with the crude catalyst.

4.3.5. Selective protection and deprotection of chemical functions

The aim of protection is to preserve organic functions to avoid reaction between these functions and reactants. Deprotection is an essential step to recover the original function. It is generally accepted that the yields of both reactions have to be close to 100%. Grison and co-workers described different methods to protect hydroxyl, carbonyl, carboxyl, and amino groups and to realize the cleavage of the protecting groups.^[262] These methods are based on the utilization of green catalysts, such as Eco-Zn, Eco-Tl, Eco-Ca, and Eco-Mn, derived from *N. caerulea*, *I. intermedia*, *G. exul* ssp. *exul*, and *P. major* used as metallophyte species. Purification of these ecocatalysts was not mandatory by the authors. Depending on the nature of the reaction, the crude catalysts were mixed (or not) with MK10 or SiO₂ as heterogeneous supports. Representative protection/deprotection reactions are summarized in Table 9.^[259]

For the first time, ecocatalysts were used several times in numerous protection and deprotection steps with excellent yields in each case. Moreover, depending on the reactions and green catalysts, the authors highlighted many interesting points, such as 1) the great efficiency of the ecocatalysts, despite the small amounts added in comparison with that of traditional Lewis acids; 2) the chemoselective hydrolysis of ester without cleavage of the Fmoc group (Table 9, entry 4), and 3) the selective deprotection of the N-Boc group in presence

of the benzyl ester group (Table 9, entry 6). According to reports in the literature, the efficiency, eco-friendliness, and selectivity of these ecocatalysts make them excellent alternatives and candidates for sustainable chemistry.

4.3.6. Ullmann reaction through ecocatalysis

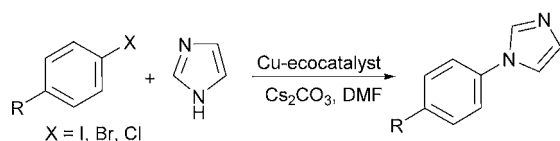
The Ullmann reaction, which includes copper-catalyzed transformation, is one of the most useful and practical methods for the formation of C(aryl)-N, C(aryl)-C, and C(aryl)-O bonds.^[294-296] Ullmann-type coupling reactions have a number of industrial applications in the life sciences, agrochemical, and polymer sectors.^[294,295] However, this cross-coupling reaction is not environmentally friendly, efficient, or economical.^[260] Inexpensive copper catalysts produced from simple ligands were published as alternative tools to produce molecules without loss of yields.^[296] The problem with these catalysts was their bad ecological footprint. Thus, ligand-free Ullmann couplings have emerged with CuI and Cu₂O.

Even if nitrogen-containing heterocycles are more attractive in Ullmann coupling,^[300,301] a mixture of ligands with a large amount of copper is necessary for the success of the reaction. For this reason, ecocatalysis is described as an interesting, new approach for Ullmann reactions.^[260] Four Cu hyperaccumulating plants (*A. chinensis*, *B. monnieri*, *L. multiflorum*, and *E. crassipes*) allowed the production of eight ecocatalysts.^[260] Two catalysts were produced per plant, depending on the phytoremediation process: phytoextraction or rhizofiltration. The authors showed that the properties of the catalysts depended on the plant and phytoremediation techniques. For instance, in their experimental work, the authors highlighted that *B. monnieri* was a better Cu accumulator than that of *A. chinensis*. In contrast, this species presented the greatest biomass, which is an advantage for ecocatalyst manufacture; the lowest concentration of sodium; and highest concentration of potassium. Among the eight tested ecocatalysts, the best one came from *E. crassipes* plants through the rhizofiltration technique. In view of HSAB theory,^[302] in the study of the rearrangement of cyclic acetals,^[303] this catalyst presented the strongest Brønsted acid and hardest Lewis acidity compared with other catalysts and commercial copper chlorides.^[260] The authors also observed that the efficiency of the HCl-activated Cu ecocatalyst was better than that of the thermally activated process applied to these catalysts before their utilization. Direct-injection mass spectrometry analysis showed that the Cu ecocatalyst consisted of a mixture of CuCl₄²⁻ and CuCl₃⁻.^[260] On the other hand, the X-ray diffractogram of the catalyst highlighted the presence of Cu in the amorphous form and other crystalline compounds, such as NaCl, MnO, CaSO₄·H₂O, and K₆Fe₂O₅.^[260] The authors showed that the efficiency of the Cu ecocatalysts depended on Cu concentration, which was better for the catalyst containing 10% Cu (percentage by mass). It is worth mentioning that the yields of the Ullmann reactions with only 1 mol% Cu from the Cu ecocatalyst were similar to those obtained by using 10 to 20 mol% traditional Cu catalysts, such as CuCl₂, CuCl, or Cu₂O.^[304,305] Experimental work by Clavé et al. in 2016 demonstrated that the use of Cu ecocatalysts in N-arylation

| Table 9. Protection and deprotection of organic functions with green catalysts. | | | | | |
|---|-----------|--|--|---------|------------------|
| Entry | Reaction | Ecocatalyst | Synthesis ^[a] | Product | Yield [%] |
| protection of the carbonyl group | | | | | |
| 1 | formation | Eco-Mn | acetalization of citronellal following one-pot β -elimination (80 °C, 6 h) | | 100 |
| 2 | cleavage | Eco-Tl | S,S-acetal of D-glucose (25 °C, 24 h) | | 100 |
| protection of the carboxyl group | | | | | |
| 3 | formation | Eco-Zn | transesterification of ethyl polyhydroxylalkylfuran into hexyl polyhydroxylalkylfuran (biobased nonionic surfactant) (80 °C, 16 h) | | 98 |
| 4 | cleavage | Eco-Ca | chemoselective hydrolysis of the methyl ester of 6,7-dideoxy-1,2/3,4-di-O-isopropylidene-7-[(9-fluorenylmethoxycarbonyl)amino]-D-glycero- α -D-galactooctopyranuronic methyl ester without cleavage of the base-labile Fmoc group | | 81 |
| protection of the amino group | | | | | |
| 5 | formation | Eco-Zn or Eco-Zn + MK10 or Eco-Zn + SiO ₂ | N-formylation of aniline without solvent | | 91–95 |
| 6 | cleavage | Eco-Zn | N-Boc cleavage (50 °C, 5 h) | | 100 |
| protection of the hydroxyl group | | | | | |
| 7 | formation | Eco-Zn + MK10 | tritylation of cyclohexanol (25 °C, 30 min) | | 100 |
| 8 | | Eco-Zn + SiO ₂ | acetylation of alcohols (80 °C) ^[b] | R-OAc | 97–100 |
| 9 | | Eco-Zn + SiO ₂ | silylation of alcohols (few minutes, 25 °C) ^[c] | R-OTMS | 100% (15 min) |

[a] Fmoc = fluorenylmethoxycarbonyl, N-Boc = N-tert-butoxycarbonyl. [b] Benzyl alcohol, cinnamyl alcohol, isobutanol, carbohydrates, and polyols were used. [c] Benzyl alcohol, cyclohexanol, phenol, N-benzylhydroxylamine, carbohydrates, and nucleosides were used. TMS = trimethylsilyl ether; Tr = trityl.

(specifically in cross-coupling reactions with aryl iodides, aryl bromides, and even aryl chlorides; Scheme 6 and Table 10) and in C–O bond-forming reactions (for instance, coupling with aryl alkyl ethers) without ligands was more efficient than that of commercial Cu catalysts, and thus, represented a very interesting economic alternative with a low environmental footprint.^[260]



Scheme 6. Ullmann reaction with a Cu ecocatalyst.

Table 10. The N-arylation of arylhalides with Cu ecocatalyst at 90 °C for 15 h.

| Entry | Aryl halide | Yield [%] |
|-------|---|---------------------|
| 1 | R = H; R ¹ = I | 85 |
| 2 | R = OMe; R ¹ = I | 63 |
| 3 | R = OCH ₃ ; R ¹ = I | 93 ^[a] |
| 4 | R = CHO; R ¹ = I | > 98 ^[b] |
| 5 | R = CHO; R ¹ = Br | 31 |
| 6 | R = NO ₂ ; R ¹ = Br | > 98 ^[b] |
| 7 | R = NO ₂ ; R ¹ = Cl | > 98 ^[b] |
| 8 | R = CN; R ¹ = Cl | 73 |
| 9 | R = CN; R ¹ = Cl | 89 ^[a] |

[a] The reaction was conducted at 110 °C. [b] The reaction time was 4 h.

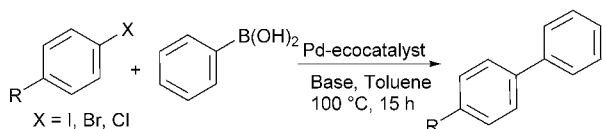
4.3.7. C–C bond formation through Suzuki–Miyaura and Heck–Mizoroki coupling reactions

Carbon–carbon bond-forming reactions are of fundamental importance in organic synthesis and chemical transformations through organometallic catalysis.^[306] This process is one of the most powerful tools for the selective construction of C–C bonds. Bond formation in this manner is commonly used in pharmaceuticals, agrochemicals, or natural products due to the formation of specific structural units.^[249] Among cross-coupling reactions, the first example discussed is the Suzuki–Miyaura reaction, which is a cross-coupling of organoboron compounds, and second the Heck–Mizoroki alkenylation of organic electrophiles with haloarenes.^[307,308]

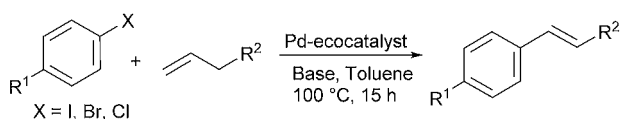
Recently, special attention has been paid for the use of palladium, which is one of the most widely studied transition metals in the field of organic chemistry, in ecocatalysis processes. The first drawback with traditional homogeneous Pd catalysts (generally in the oxidation state 0) is based on the choice of ligands, which increase electron density on the Pd center to ensure acceleration of the oxidative addition step and, ultimately, to improve the rate of the reaction. The second drawback is in relation to homogeneous Pd catalysts that are not usually reusable. To overcome these difficulties, reusable heterogeneous and/or ligand-free palladium catalysts have been developed, but, despite their reuse capacity, these Pd catalysts required large quantities in organic reactions and were hazardous.^[309] More recently, catalysts from metal nanoparticles have been investigated in C–C coupling reactions. Great interest in this type of catalyst resulted from the good electron-donating ability of nanoparticles and high surface area to volume ratio.^[310] This principle is called nanocatalysis and the catalytic activity is determined by the size of nanoparticles.

In 2015, Garel et al. studied the effects of eco-Pd catalysts in C–C bond formation through Suzuki–Miyaura and Heck–Mizoroki coupling reactions (Schemes 7 and 8, respectively).^[249] Four ecocatalysts (Eco-Pd₁, Eco-Pd₂, Eco-Pd₃, and Eco-Pd₄) were produced from *L. multiflorum* roots.

The authors demonstrated that the catalytic activity of these Eco-Pd catalysts depended on their preparation. Eco-Pd₁ and Eco-Pd₂ were produced by thermal treatment of roots under



Scheme 7. Suzuki–Miyaura cross-coupling of aryl halides with phenylboronic acid.



Scheme 8. Heck–Mizoroki reaction catalyzed by Pd ecocatalyst.

flows of air and argon, respectively, whereas Eco-Pd₃ and Eco-Pd₄ were produced by chemical treatment of Eco-Pd₁ and Eco-Pd₂, respectively, with hydrochloric acid. Among them, the Eco-Pd₃ catalyst displayed a very high catalytic activity in the Suzuki–Miyaura coupling reaction between phenylboronic acid and various iodo-, bromo-, and chloroarenes.^[249] Additionally, the reaction conditions employed with this catalyst were especially mild, avoiding, in particular, the use of strong bases and involving very low catalyst quantities. For instance, the coupling reaction of phenylboronic acid with 4-bromoacetophenone yielded the cross-coupling product 4-acetylbiaryl in 73% yield, despite the use of only 0.0025 mol% Pd (Table 11,

Table 11. Synthesis of substituted diphenyl through the Suzuki–Miyaura reaction with Pd-ecocatalyst.

| Entry | Aryl halide | Pd [mol%] | Product | Yield [%] |
|-------|--|-----------|-----------------------------------|------------------|
| | | | | |
| 1 | X = I; R ¹ = OCH ₃ | 0.05 | R ¹ = OCH ₃ | 73 |
| 2 | X = Br; R ¹ = CHO | 0.05 | R ¹ = CHO | 100 |
| 3 | X = Br; R ¹ = CHO | 0.0025 | R ¹ = CHO | 73 |
| 4 | X = Cl; R ¹ = NO ₂ | 0.15 | R ¹ = NO ₂ | 21 |
| 5 | X = Cl; R ¹ = NO ₂ | 1.1 | R ¹ = NO ₂ | 63 |
| 6 | X = Cl; R ¹ = NO ₂ | 1.1 | R ¹ = NO ₂ | 9 ^[a] |
| 7 | X = Cl; R ¹ = CN | 1.1 | R ¹ = CN | 76 |

[a] This reaction was conducted with Eco-Pd₄ catalyst.

entry 3). However, Eco-Pd₄ catalyst was able to catalyze Suzuki–Miyaura reactions from substituted chlorobenzene, but the yield of the reaction was very low (9%), even if a large amount of catalyst (1.1 mol% Pd) was necessary to promote the reaction (Table 11, entry 6). Minerals in these two catalysts were Na, Mg, Al, K, Ca, Fe, Zn, and Pd, but the mineral composition between these catalysts was different. The concentrations of minerals in Eco-Pd₃ were generally higher than those in Eco-Pd₄. For instance, the concentrations of Pd and Fe in Eco-Pd₃ were 6 and 9.5 times, respectively, higher than those in Eco-Pd₄.^[249]

The authors highlighted that the most relevant ecocatalyst (with the highest catalytic activity) contained the smallest sized particles. Eco-Pd₃ catalyst was used to produce substituted cinnamate and stilbene through the Heck–Mizoroki cross-coupling of aryl halides and alkenes (Table 12). The X-ray diffractogram of the Eco-Pd₃ catalyst revealed the presence of K₂PdCl₄, PdO, calcite (CaCO₃), and quartz (SiO₂).^[249] Garel et al. explained the success of these two C–C bond-forming reactions by the presence of many cations in the plant-based Pd catalyst that may play an important role in their catalytic activity.^[249] Indeed, the polymetallic composition of the Eco-Pd₃ catalyst may explain its high efficiency in the Suzuki–Miyaura and Heck–Mizoroki cross-coupling reactions because it is accepted that inorganic salts can considerably accelerate both of these reactions.

Table 12. Cross-coupling of aryl halides and alkenes through the Heck–Mizoroki reaction catalyzed by 0.12 mol% Pd as the Pd cocatalyst.

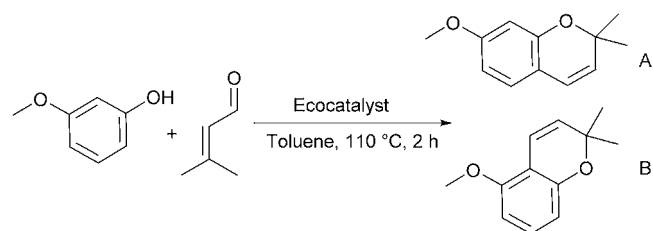
| Entry | Aryl halide | Product | Conversion [%] | Selectivity [%] |
|-------|--|--|----------------|-----------------|
| 1 | X = I; R ¹ = H | R ² = C ₆ H ₅ | 89 | 87 |
| 2 | X = I; R ¹ = H | R ² = COCH ₃ | 100 | 99 |
| 3 | X = I; R ¹ = OCH ₃ | R ² = C ₆ H ₅ | 40 | 98 |
| 4 | X = Br; R ¹ = CHO | R ² = C ₆ H ₅ | 95 | 81 |
| 5 | X = Br; R ¹ = NO ₂ | R ² = C ₆ H ₅ | 74 | 99 |
| 6 | X = Br; R ¹ = CHO | R ² = C ₆ H ₅ | 71 | 87 |

4.3.8. Ecocatalysis for the synthesis of 2H-chromenes

In addition to the production of high-added-value molecules in chemical and pharmaceutical industries, pesticides and biopesticides can be synthesized by using heterogeneous catalysts. The global consumption of pesticides should be emphasized because the global market represents about \$40 billion per year.^[311] Pesticides cause numerous problems for the environment^[312,313] and human health,^[314] as well as causing resistance in many cases.^[315–317] A new generation of pesticides, precocenes, belonging to the proallatotoxins family, has recently emerged. They are closely coordinated with action to promote a safer environment.^[318,319]

Recently, heterogeneous, eco-friendly, plant-based catalysts were proposed to catalyze the synthesis of precocene I (Scheme 9) and then substituted 2H-chromenes (Table 13).^[261] The catalysts were obtained from Zn hyperaccumulating plants derived from *N. caerulescens* (Brassicaceae). After calcination, acid treatment, filtration, and evaporation steps, the resulting ecocatalyst was mixed (or not) with MK10 before organic synthesis was undertaken.^[261] The mineral composition of Eco-Zn showed the presence of many cations, such as Al (1.74 wt%), Ca (35.81 wt%), Cd (0.35 wt%), Fe (1.80 wt%), Mg (3.76 wt%), Mn (0.071 wt%), Pb (0.73 wt%), and Zn (6.57 wt%).^[261]

This ecocatalyst was first used in the synthesis of precocene I (Scheme 9). The yield of the reaction was 91% and the selectivity of products A/B was 95/5 if Eco-Zn was used without a support. In the presence of MK10, the yield was 62% and the selectivity of A/B was 95/5.^[261] This yield and selectivity obtained by using the plant-based Zn catalyst were higher than those of other conventional Lewis acids, such as Zn(OTf)₂ (49% yield), ZnCl₂ (23% yield), or Mn(OTf)₂ (12% yield). Moreover, thanks to Eco-Zn, new nontoxic reactions with various nucleo-



Scheme 9. Synthesis of precocene I using ecocatalyst.

Table 13. Synthesis of 2H-chromenes with Zn ecocatalyst.^[a]

| Entry | Product | Yield [%] |
|-------|---------|-------------------|
| 1 | | 98 |
| 2 | | 60 ^[b] |
| 3 | | 73 ^[b] |
| 4 | | 95 |
| 5 | | 92 |
| 6 | | 1 ^[b] |

[a] These reactions were performed in toluene at 110 °C with 0.1% equivalents of Zn as Eco-Zn. [b] 1.0% equivalents of Zn as Eco-Zn were added.

philic substrates were possible for the synthesis of 2H-chromenes in better yields, in almost cases (Table 13), than those obtained by using previous methodologies described in the literature.^[320–322]

The results obtained by Escande et al. present many advantages in the chemistry of biopesticides.^[261] Indeed, Eco-Zn can promote the synthesis of precocene I in excellent yields with high selectivity, as well as under better and safer conditions than those in conventional syntheses, in which homogeneous Lewis acids are used.

4.3.9. Sequential tandem oxidation induced by Mn hyperaccumulating plants

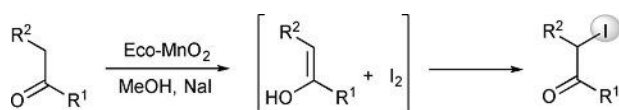
Eco-friendly plant-based catalysts derived from two native hyperaccumulating plants of the same genus of New Caledonia, *G. exul* ssp. *exul* and *G. exul* ssp. *rubiginosa*, were produced. They were then characterized and investigated for oxidation reactions.^[262] According to reports in the literature, these reactions present many problems, such as the lack of selectivity (overoxidation of aldehydes into carboxylic acids) and the use of toxic and/or unstable oxidizing reagents (SeO₂, *m*-iodosylbenzoic acid, Ce^{IV} ammonium nitrate). However, alkyl enol ethers are very important because they are synthons of many known organic compounds, such as β-carotene, retinal, alkaloids, or iridoids.^[323,324] Of the two ecocatalysts produced by Escande et al.,^[262] the first ecocatalyst (named Eco-Mn₁) was prepared from leaves of *G. exul* ssp. *rubiginosa* and contained 6.72 wt% Mn with a low oxidation state (II), whereas the catalyst derived from *G. exul* ssp. *exul* contained only 5.90 wt% Mn. The authors highlighted the presence of other metallic mineral

compositions derived from Al, Ca, Fe, Mg, Mn, and Ni.^[262] The X-ray diffractogram of Eco-Mn₁ showed the presence of hydrated salts, such as tachhydrite (CaMg₂Cl₆(H₂O)₁₂), CaSO₄(H₂O)_{0.5r}, and KMnCl₃.^[262] The second ecocatalyst (named Eco-Mn₂) was obtained after the oxidation of Eco-Mn₁ by dioxygen from air at pH 8, followed by acidification to pH 3 to obtain Mn in the +IV oxidation state. Thus, newly generated Eco-Mn₂ contained 48.22 wt% Mn and the same cations as those in the Eco-Mn₁ catalyst.^[262] However, the mineral composition of the cations (Al, Ca, Fe, Mg, Mn, and Ni) was different for the Eco-Mn₁ and Eco-Mn₂ catalysts.^[262]

Escande et al.^[262] successfully used Eco-Mn₁ in the synthesis of 1) acetals, 2) alkyl enol ethers from aldehydes, 3) isopulegol through the carbonyl-ene cyclization of (+)-citronellal, 4) *p*-cymene from (+)-citronellal and (–)-isopulegol, and 5) diethyl 2,6-dimethyl-4-phenyl-3,5-pyridinedicarboxylate as a model of the Hantzsch reaction.^[325] Depending on the reaction, yields ranged from 80 to 96%. With regard to the results obtained by the authors, Eco-Mn₁ has a higher selectivity than that of other transition-metal chlorides, such as ZnCl₂, FeCl₃, and TiCl₄.^[326]

The ecocatalyst Eco-Mn₂ allowed the authors to conduct the oxidative cleavage of polyols, oxidation of alcohols into aldehydes with excellent yields (Table 14), and the oxidative iodination of ketones after the reaction between iodide and the respective enols (Scheme 10). In this way, 2-iodocyclohexanone and ethyl 2-iodo-3-oxobutanoate were obtained in 64 and 100% yield, respectively.^[262] For the first time, Escande et al. demonstrated the efficient activity of the plant-based Mn catalyst in the preparation of various organic compounds due to their Lewis and Brønsted acidities (Eco-Mn₁) and Lewis acid and oxidative properties (Eco-Mn₂).^[262] Great interest in the use of these ecocatalysts is related to 1) the REACH regulation that discourages the use of classic oxidative reagents, and 2) a simplification of processes and a decrease in waste Mn product treatments.

| Entry | Alcohol | Oxidizing reagent | Product | Yield [%] |
|-------|---------|---|---------|---------------------|
| 1 | | Eco-Mn ₂ MnO ₂ MnO ₂ + FeCl ₃ | | 100 traces 20 |
| 2 | | Eco-Mn ₂ | | 99 |
| 3 | | Eco-Mn ₂ | | 87 |



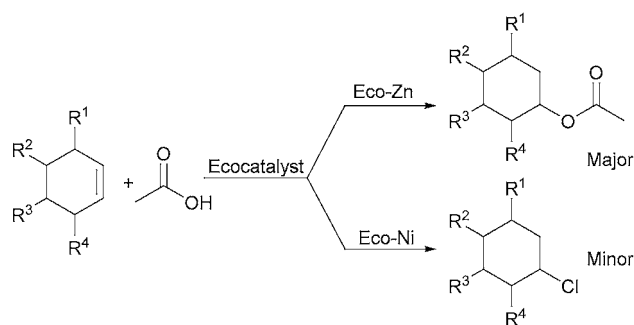
Scheme 10. Direct oxidative iodination of ketones with NaI and Eco-Mn₂.

4.3.10. Catalysis of the hydroacyloxy addition

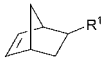
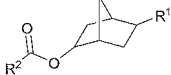
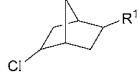
The innovative and lucrative industrial sector of fragrances and cosmetics is very interested in synthesis through hydroacyloxy addition. This industry appears to be very concerned with the environmental compatibility of its processes in relation to the REACH regulation, but also for reasons of marketing to customers.^[327] As a source of numerous starting materials for perfumers and cosmetics manufacturers,^[328] hydroacyloxy addition has been well documented in recent decades,^[329,330] and many catalysts, such as boron trifluoride,^[331] triflic acid,^[332] or ionic liquids,^[333] have been described for this transformation. However, a number of scientists used hazardous reagents, nonenvironmentally friendly substances, or non-reusable catalysts. Two eco-friendly plant-based catalysts have recently been developed and used in hydroacyloxy addition.^[263] These ecocatalysts are derived from two metal hyperaccumulating plants (e.g., *N. caerulea*, *A. vulneraria*, and *Geissois pruinos*), one of them is a Zn metallophyte and the other is a Ni-metallophyte. These plants were chosen to afford the ecocatalysts named Eco-Zn and Eco-Ni, respectively, which were used to catalyze the hydroacyloxy addition of carboxylic acids to alkenes. The results highlighted the role of the nature of plant-based extracts, as well as the use of supports in the selectivity of hydroacyloxy addition (Scheme 11).

The authors revealed several advantages in using the Eco-Zn and Eco-Ni catalysts (Table 15), including short reaction times, reaction without solvent or in the solid state, low catalyst loading, and the possibility of catalyst recovery and reuse to limit the cost of the reaction.^[263] However, the best yields were obtained with traditional Lewis acids (e.g., ZnCl₂ and NiCl₂), rather than Eco-Zn and Eco-Ni prepared from metal hyperaccumulating plants.

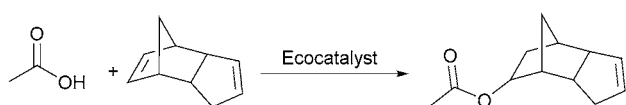
The authors employed their ecocatalyst in the condensation of acetic acid with dicyclopentadiene (Scheme 12); a starting material for the fragrance industry.^[326] Preliminary results obtained by the authors showed modest activity for Eco-Ni due to the lower Lewis acidity, in comparison with that of Eco-Zn. The authors tested many conditions, including amounts of acetic acid (1 or 3 equiv), amounts of Eco-Zn catalysts (0, 1, or 10 mol% Zn), temperature (60 or 120 °C), reaction time (4, 12, or 24 h), and the presence or absence of solid medium (SiO₂), in the synthesis of verdyl acetate (Scheme 12).



Scheme 11. Influence of ecocatalysts on the reaction of AcOH with alkenes.^[326]

| Table 15. Hydroacyloxy addition catalyzed by ecocatalysts. | | | | | | |
|--|--|--|---|--------------------------|--|----------------------|
| Entry | Alkene | Carboxylic acid | Product | Yield [%] ^[a] | Byproduct | Yield [%] |
| 1 | cyclohexene  | acetic acid | cyclohexyl acetate  | 71/12 ^[b] | cyclohexyl chloride  | 29/88 ^[b] |
| 2 | | R ² = CO ₂ H | | | | |
| 2a | R ₁ = H | R ² = H | R ¹ = H; R ² = H | 95/20 ^[b] | R ₁ = H | 5/80 ^[b] |
| 2b | R ¹ = cyclopentenyl | R ² = H | R ¹ = cyclopentenyl; R ² = H | 53 | R ¹ = cyclopentenyl | 0 |
| 2c | R ¹ = cyclopentenyl | R ² = CH ₃ | R ¹ = cyclopentenyl; R ² = CH ₃ | 74 | R ¹ = cyclopentenyl | 26 |
| 2d | R ¹ = cyclopentenyl | R ² = C ₂ H ₅ | R ¹ = cyclopentenyl; R ² = C ₂ H ₅ | 58 | R ¹ = cyclopentenyl | 31 |
| 2e | R ¹ = H | R ² = CH ₃ | R ¹ = H; R ² = CH ₃ | 93 | R ₁ = H | 7 |
| 2f | R ¹ = H | R ² = C ₂ H ₅ | R ¹ = H; R ² = C ₂ H ₅ | 92 | R ₁ = H | 8 |

[a] Eco-Zn (10 mg) was used as the catalyst with an alkene (1 mmol) and carboxylic acid (1 mmol) and silica gel (1 g) at 120 °C in 12 h. [b] In the presence of Eco-Ni (385 mg).



Scheme 12. Synthesis of verdyl acetate through hydroacyloxy addition with an ecocatalyst.

The target compound was obtained in 98% yield with acetic acid (3 equiv) and Eco-Zn (10% mol of Zn) without silica. In view of this result, the authors decided to decrease the amount of acetic acid and use it in stoichiometric ratio with Eco-Zn and silica gel. Under the best conditions, verdyl acetate was obtained in 84% yield. However, chlorinated byproduct was obtained under these conditions (16% yield). The same study was conducted with Eco-Ni and the results demonstrated that the optimal conversion was obtained more rapidly, even with fewer equivalents of Ni than that of Zn. Moreover, under the most appropriate conditions, the authors showed that Eco-Ni afforded chlorinated products through hydrochlorination of the alkenes (60–88%), instead of the hydroacyloxy addition of carboxylic acids to alkenes. Eco-Ni and Eco-Zn catalysts were composed of the same transition metals (Al, Ca, Cd, Fe, Mg, and Pb), but at different concentrations.^[263] The authors showed that the Lewis acidity of Eco-Ni was lower than that of Eco-Zn. The X-ray diffractogram of Eco-Ni highlighted the presence of tachydrite (CaMg₂Cl₆(H₂O)₁₂), Ca_{2.5}Fe_{15.5}O₂₅, KNiCl₃, NiSO₃(H₂O)₆, Na₂SO₄, chlorocalcite (KCaCl₃), and KClO₃, whereas the crystalline species in Eco-Zn were CaMg₂Cl₆(H₂O)₁₂, anhydrite (CaSO₄), K₂ZnCl₄, sylvite (KCl), and MgP₄O₁₁.^[263]

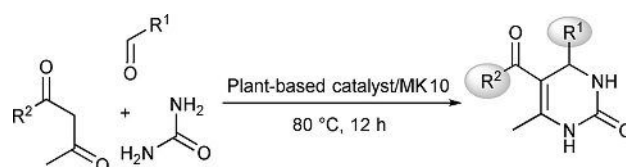
4.3.11. Biginelli reaction

The Biginelli reaction was discovered in 1893 by Biginelli.^[334] Similar to C–C bond-forming processes, this reaction leads to the synthesis of dihydropyrimidinone and dihydrothiopyrimidinone (including monastrol) derivatives, which are of great interests because of their pharmacological properties.^[335] Indeed, dihydropyrimidinone molecules are reported to be good antioxidants against lipid peroxidation,^[336] calcium channel block-

ers,^[337] arterial hypertension agents,^[338] α-1 antagonists,^[335] and targets of the mitotic machinery.^[269] On the other hand, monastrol is a promising anticancer product. Indeed, monastrol is a small cell-permeable molecule that blocks mitosis in cells by targeting Kinesin Eg5.^[339] Its action has been well studied and the effects of this anticancer drug on the neural system were lower than that of other anticancer molecules.^[340]

Recently, two hypernickelophore plants (*G. pruinosa* and *P. douarrei*) were used to prepare supported ecocatalysts on MK10 for the Biginelli reaction.^[264] Commercial NiCl₂ catalyst was tested under the same conditions for comparison. As observed in previous experiments, the plant-based catalysts demonstrated better efficiency than that of the commercial product in the Biginelli reaction (Scheme 13). The yield of the reaction was up to 95% with *P. douarrei* as a catalyst (Table 16).

The conversion rate of reactants to obtain monastrol (Table 16, entry 1) was 90% and the yield of the reaction was 87% with the Zn-ecocatalyst manufactured from the *P. douarrei* hyperaccumulating plant. The conversion rate was only 30% with the commercial NiCl₂ catalyst and the yield of the reaction was very low (11%). The authors explained these unprecedented results by the polymetallic composition of the plant-based catalyst. Moreover, it appeared that the purification of crude monastrol was particularly complex with NiCl₂ due to association between Ni^{II} and the sulfur atom of dihydrothiopyrimidinone, whereas this trend was not observed for the plant-based catalysts.^[264] The difference between both ecocatalysts made from *G. pruinosa* and *P. douarrei* was related to the conversion ratios and isolated yields of the products (92 versus 95% conversion and 72 versus 83% yield, respectively). The authors explained these differences by the presence of Ni^{III} in *P. douarrei*,



Scheme 13. Biginelli reaction with a plant-based catalyst from *P. douarrei*.^[264]

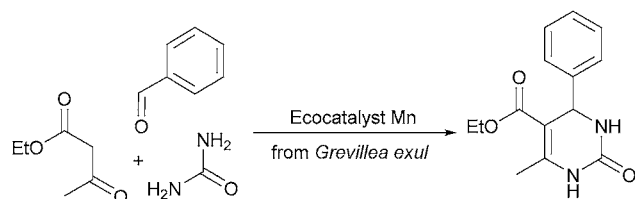
Table 16. Synthetic compounds obtained through the Biginelli reaction with *P. douarrei* catalyst.^[264]

| Entry | Reactant 1 | Reactant 2 | Product | Yield [%] |
|-------|---|--|--|-----------|
| | | | | |
| 1 | R ¹ = C ₆ H ₅ | R ² = C ₂ H ₅ O | R ¹ = C ₆ H ₅ ; R ² = C ₂ H ₅ O | 87 |
| 2 | R ¹ = C ₆ H ₅ | R ² = CH ₃ | R ¹ = C ₆ H ₅ ; R ² = CH ₃ | 79 |
| 3 | R ¹ = C ₆ H ₄ OH | R ² = C ₂ H ₅ O | R ¹ = C ₆ H ₄ O; R ² = C ₂ H ₅ O | 83 |
| 4 | R ¹ = C ₆ H ₄ OCH ₃ | R ² = C ₂ H ₅ O | R ¹ = C ₆ H ₄ OCH ₃ ; R ² = C ₂ H ₅ O | 72 |
| 5 | R ¹ = C ₆ H ₄ OCH ₃ | R ² = CH ₃ | R ¹ = C ₆ H ₄ OCH ₃ ; R ² = CH ₃ | 71 |
| 6 | R ¹ = Br | R ² = C ₂ H ₅ O | R ¹ = Br; R ² = C ₂ H ₅ | 95 |

which could be a better catalyst than Ni^{II}.^[264] The fact that most Ni^{II} catalysts are different from NiCl₂ (such as KNiCl₃) leads to the restriction of association competition with dihydrothiopyrimidinone sulfide. The authors demonstrated that it was also possible to use the Biginelli reaction to synthesize other molecules, from β-ketoester; β-dione; thiourea; urea; or aromatic compounds, such as aliphatic aldehydes, in very high yields. However, although good results are reported in the literature with respect to commercial catalysts for aldehydes,^[341] a limited yield was obtained with the plant-based catalyst from *P. douarrei* due to the high presence of Ni^{II} as NiCl₂(H₂O)₂, Ni^{III} as Ni₂O₃H, and Ca(ClO₄)₂, whereas only Ni^{II} as KNiCl₃ was identified for the plant-based catalyst from *G. pruinosa*.^[263] The authors suggested that the use of their ecocatalysts was a simple and rapid method to obtain both dihydrothiopyrimidinones and dihydropyrimidinones. They showed that their plant-based catalysts could be employed as ecological catalysts and suggested the development of the phytoextraction technique on metal-contaminated soils.

To prove the efficiency of the plant-based catalyst in the Biginelli reactions, Grison et al.^[254] focused on the production of a new ecocatalyst (called Eco-Mn) from *G. exul*; a hyperaccumulator plant for manganese. This catalyst promoted the reaction between benzaldehyde, ethyl 3-ketopentanoate, and urea in a one-pot protocol to obtain monastrol in 88% yield (Scheme 14).

Although this reaction was conducted under greener conditions, monastrol was isolated in higher quantity than that with commercial Lewis acids and the production costs were signifi-



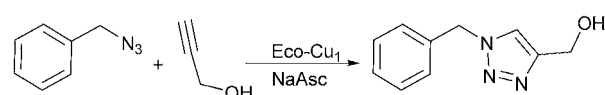
Scheme 14. Synthesis of ethyl 6-methyl-4-phenyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (monastrol) by using a plant-based catalyst from *Grevillea exul douarrei*.^[251]

cantly reduced.^[251] To go further, the authors estimated that the use of a density plantation of 2500 individual plants per hectare, 20 kg of manganese could be extracted to produce around 213 kg of ecocatalyst per hectare. In this way, 415 kg of the dihydropyrimidinone could be synthesized from one Biginelli reaction.^[251]

4.3.12. Click reaction

In 2001, Finn and Sharpless defined the notion of click chemistry as a simple and selective reaction between two molecules in a high-yielding manner under mild conditions in which by-products do not exist or exist in very small quantities.^[342] This reaction is known as a copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and has been used to produce many molecules of interest.^[343–346] This reaction is a popular robust, efficient, and orthogonal (REO) technique that can be used for the synthesis of materials in combination with other popular reactions, such as DA cycloaddition and polymerization, reactions to develop a new type of chemistry named CuAAC click chemistry.^[347] The use of ecocatalysts from bioaccumulating copper plants has been recently explored in the CuAAC click reaction.^[265] The plant-based catalysts were produced from *E. crassipes*; an aquatic plant used in rhizofiltration processes that is able to accumulate high concentration of Cu in its roots. Two ecocatalysts (Eco-Cu₁ and Eco-Cu₂) were prepared from this plant, tested in the CuAAC click reaction, and compared with commercial catalysts, such as CuCl₂ and CuCl₂·2H₂O.^[265] The X-ray diffractogram of Eco-Cu₁ revealed one polymetallic compound (K₆F₂O₅), whereas four crystalline species were identified in Eco-Cu₂ (anhydrite (CaSO₄), bemalite (Fe(OH)₃), halite (NaCl), and graphite).^[265]

The authors tested Eco-Cu₁ in the reaction of benzylazide with propargyl alcohol (Scheme 15). From the results, the conversion exceeded 99% in the presence of numerous solvents (H₂O, MeTHF, DMF, EtOH, *i*PrOH). The authors demonstrated

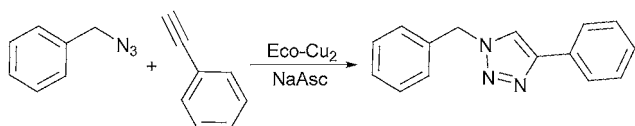


Scheme 15. Synthesis of substituted triazole by using a plant-based catalyst.^[369] NaAsc = sodium ascorbate.

that the polymetallic composition of the ecocatalysts did not affect interactions between the Cu sites and the substrate. The most efficient conditions described in the literature employed copper(I) salts in organic solvent or Cu^{II} with a reducing agent [mostly sodium ascorbate (NaAsc)] in a mixture of solvents, including water.^[265] After testing several conditions to optimize the CuAAC reaction with a mixture of Eco-Cu₁ and NaAsc, yields for reactions between different azides and alkynes were almost quantitative and comparable with the results obtained with a homogeneous Cu^I catalyst.^[348]

To complete their study, Eco-Cu₁ was reused after recycling processes to obtain a new ecocatalyst named Eco-Cu₂. This cat-

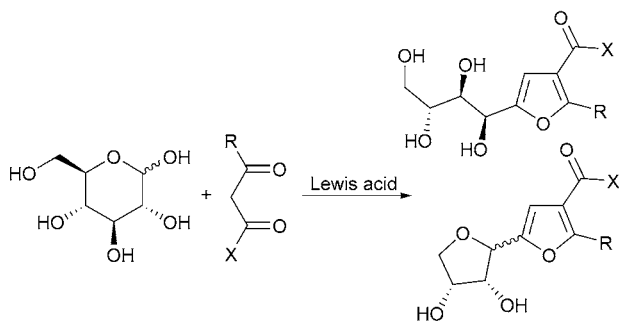
alyst was studied in the reaction described in Scheme 16. The authors revealed excellent yields to highlight the efficiency of ecocatalysts in the CuAAC reaction after recycling. Moreover, the authors demonstrated that modification of the chemical composition of ecocatalysts Eco-Cu₁ and Eco-Cu₂ did not affect their reactivity in the CuAAC click reaction. According to us, the great advantages in using plant-based catalysts in the CuAAC reactions are the absence of a purification step for the final products and their synthesis without amines.^[262] In contrast, *Arundo donax* L. was inappropriate for Cu-ecocatalyst production.^[349]



Scheme 16. Click reaction of phenylacetylene with benzylazide by using an ecocatalyst obtained after recycling.

4.3.13. Garcia-Gonzalez reaction

The Garcia-Gonzalez reaction is defined as a Knoevenagel reaction of unprotected sugars. This reaction was investigated in the 1950s with ZnCl₂ as a Lewis acid and was forgotten until green chemistry concepts appeared, and thus, the emergence of water-tolerant Lewis acids.^[350–353] This reaction is known as a valuable route to produce furan derivatives with polyhydroxylated alkyl side chains (Scheme 17). These polyhydroxyalkyl furans are very useful as intermediates in the synthesis of biologically interesting molecules.

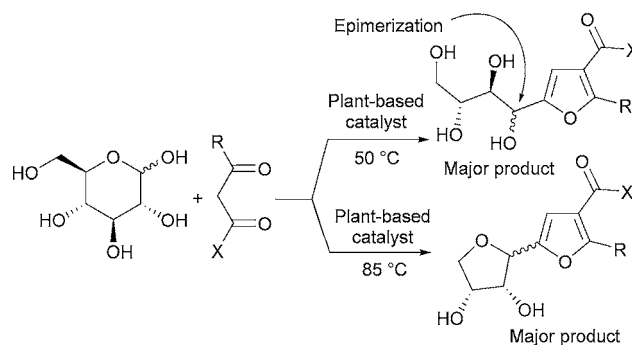


Scheme 17. General concept of the Garcia-Gonzalez reaction.^[266]

The production of these compounds was investigated by using SiO₂-supported CeCl₃·7H₂O–NaI as a supported Lewis acid under solvent-free conditions.^[353] Many furan derivatives were produced in good yields without leaching of the Lewis acids observed in the homogeneous liquid phase.^[351, 353–355] This methodology was described to be simple and convenient to use. Based on this research and considerations, heterogeneous catalysts obtained by impregnation of silica gel with treated hyperaccumulating plants (*N. caerulea*, *A. vulneraria*) were prepared and studied in the Garcia-Gonzalez reaction with polyhydroxyalkyl pyrans and β-carbonyl compounds, according to

the reaction described in Scheme 15.^[266] The authors highlighted the efficiency of plant-based heterogeneous catalysts, mainly characterized by the sum of Al+Fe+Zn (8 mol%), to produce polyhydroxyalkyl furans in very good yields (up to 98%). Moreover, the selectivity of the plant-based catalysts for noncyclized or cyclized alkyl chains was achieved just by changing the reaction temperature, and the authors highlighted the possible epimerization of the products (Scheme 18).^[266]

Once again, a novel plant-based heterogeneous catalyst with silica gel as a solid support and hyperaccumulating plants sampled on sites contaminated by metals was described. Aside from the success of these biosourced catalysts in the Garcia-Gonzalez reaction, the authors claimed that the whole process could contribute to the recycling of mining wastes.^[266]



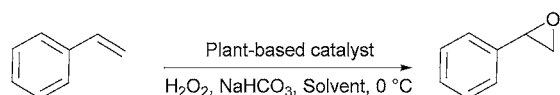
Scheme 18. Selectivity of the Garcia-Gonzalez reaction in the presence of plant-based catalysts.^[266]

4.3.14. Epoxidation/oxidative cleavage of alkenes

Epoxides are well known as intermediates in organic synthesis, especially as precursors for the synthesis of complex natural molecules or as intermediates in the preparation of important commercial products.^[356, 357] In spite of their efficiency, their handling produces large amounts of wastes.^[358] Environmentally respectful solutions, such as the employment of hydrogen peroxide as a terminal oxidant for olefin epoxidation, have emerged. This reagent produces only water as byproduct, in addition to the advantages of availability and low price.^[359, 360] Nonetheless, the reactivity and selectivity of hydrogen peroxide are limited. For this reason, additives and catalysts are added to form more reactive intermediate species. However, typical catalysts are provided from mines and contribute to the depletion of metal resources.^[361, 362] A new generation of catalysts, based on plants, were also tested in the epoxidation reaction. These plant-based catalysts were made from an Mn hyperaccumulating plant (*G. exul* ssp. *Rubiginosa*) and studied in the epoxidation of various olefins.^[267] The concentrations of Mn in the heterogeneous catalyst were very low and revealed that the speciation of manganese was K₂(MnO₄)₂. In spite of the low concentration of Mn in the plant-based catalyst, it was tested in the epoxidation of styrene and alkene, and in the oxidative cleavage of alkenes.^[267]

The epoxidation of styrene was conducted by using three different catalysts (MK10, Eco-Mn, and a mixture of Eco-Mn,

and MK10) in the presence of H₂O₂, NaHCO₃, and DMF at 0 °C and in various solvents (DMF, acetonitrile, 1,2-propylene carbonate, dichloromethane, water, isopropanol, 4-methyl-2-pentanol, glycerol, ethanol, THF, acetone, butan-2-one; Scheme 19).

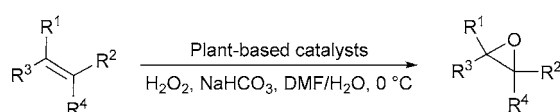


Scheme 19. Epoxidation of styrene.^[267]

From the results, the authors highlighted the low yield with unsupported Eco-Mn and MK10 catalysts (between 0 and 1%), probably because of H₂O₂ decomposition, whereas the mixture Eco-Mn and MK10 gave good yields. For instance, 41% yield and 80% selectivity were obtained in the epoxidation of styrene with the supported Eco-Mn catalyst, in which Mn represented only 0.31 mol%. Many investigations, such as the mass charge of the Eco-Mn catalyst and nature of solvent, were conducted to improve the preliminary results and find an epoxidation reaction with an eco-friendly approach. The best yield (85%) was obtained with a mass of Eco-Mn to obtain 0.58 mol% of Mn. Unfortunately, isolated yields obtained were below 20% for solvents apart from DMF. As demonstrated in other studies,^[363,364] DMF was the best solvent for the epoxidation reaction with plant-based catalysts.^[267] Because Escande et al.^[270] suspected a positive effect from traces of water on the conversion and yield of the reaction, optimization of the reaction was conducted. Under optimal conditions (30 vol% water), the conversion and selectivity of the reaction were 100 and 91%, respectively, despite the mass reduction of the eco-catalyst (from 72 to 39 mg for 0.25 mmol of styrene).

The authors studied the efficiency of the Eco-Mn catalyst after recycling and leaching. Traces of Mn were found in the leaching solution; this demonstrated that the loss of a small amount of Mn did not affect the efficiency of the Eco-Mn catalyst (the conversion and selectivity reached 98 and 90%, respectively).

Experiments were conducted with commercial K10-supported MnCl₂·4H₂O, K10-supported FeCl₃·6H₂O, and K10-supported MnCl₂·4H₂O/FeCl₃·6H₂O to explain the origin of the activity of the Eco-Mn catalyst. The best results for the epoxidation reaction were obtained with K10-supported MnCl₂·4H₂O/FeCl₃·6H₂O; this led to great interest in polymetallic catalysts such as Eco-Mn. This catalyst was used in the epoxidation of many alkenes (Scheme 20 and Table 17). The conversion, yield, and selectivity of this reaction depended on the structure of the alkenes, but, generally, the results confirmed great



Scheme 20. Epoxidation mediated by the Eco-Mn catalyst.^[267]

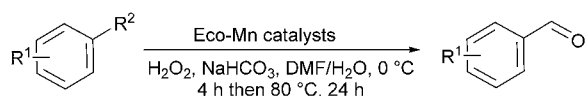
Table 17. Substrate scope for epoxidation catalyzed by supported Eco-Mn.^[267]

| Entry | Substrate | Product | Water [vol %] | Conv. ^[a] [%] | Yield [%] | Selectivity ^[b] [%] |
|-------|---------------------|-----------------------------|---------------|--------------------------|-----------|----------------------------------|
| 1 | | | 0 | 100 | 99 | 99 |
| 2 | | | 5 | 50 | 43 | 86/14 (endo/exo) |
| 3 | | | 0 | 75 | 75 | 100 |
| 4 | | | 0 | 65 | 63 | 97/3 (internal/terminal) |
| 5 | | | 30 | 80 | 72 | 90/10 (mono-/diepoxide) |
| 6 | | | 30 | 49 | 27 | 55 |
| 7 | | | 15 | 81 | 78 | 96 |
| 8 | | | 5 | 74 | 50 | 68/16/16 (mono-/mono-/diepoxide) |
| 9 | | | 30 | 77 | 74 | 96 |
| 10 | | | 0 | 46 | 42 | 91/9 (endo/exo) |
| 11 | <i>n</i> -Hex-1-ene | <i>n</i> -Hex-1-ene epoxide | 0 | 0 | 0 | not determined |
| 12 | | | 30 | 100 | 98 | 98 |
| 13 | | | 0 | 60 | 55 | 92 |
| 14 | | | 0 | 95 | 89 | 94 |

[a] Conditions: alkene (0.25 mmol), H₂O₂ (30 wt% 0.8 mmol), NaHCO₃ (0.2 M, 0.05 mmol), supported Eco-Mn catalyst (39 mg; Mn 0.31 mol%, Fe 1.82 mol%), DMF/H₂O (2 mL), 0 °C, 4 h. [b] Ratio of yield to conversion as a percentage.

interest in the biosourced Mn catalyst for the epoxidation of alkenes. It is noteworthy that the conversion, yield, and selectivity leading to norbornene oxide were near 100% (Table 17, entry 1).

The Eco-Mn catalyst was tested in the oxidative cleavage of alkenes (Scheme 21 and Table 18). The authors demonstrated that Eco-Mn promoted the conversion of styrene into benzal-



Scheme 21. Oxidative cleavage of alkenes with the Eco-Mn catalyst.^[267]

| Entry | Substrate | Product | Conversion ^[a,b] [%] | Yield [%] | Selectivity [%] |
|------------------|---|---|---------------------------------|-----------|-----------------|
| | | | | | |
| 1 | R ¹ = H; R ² = CH=CH ₂ | R ¹ = H; R ² = CHO | 95 | 93 | 98 |
| 2 | R ¹ = H; R ² = CH=CH ₂ | R ¹ = H; R ² = CHO | 98 | 24 | 24 |
| 3 ^[c] | R ¹ = OCH ₃ ; R ² = CH=CH-CH ₃ | R ¹ = OCH ₃ ; R ₂ = CHO | 72 | 51 | 71 |
| 4 | R ¹ = Cl; R ² = CH=CH ₂ | R ¹ = Cl; R ² = CHO | 79 | 11 | 14 |
| 5 | R ¹ = H; R ² = CH=CH-OAc | R ¹ = H; R ² = CHO | 72 | 53 | 74 |

[a] Conditions: alkene (0.25 mmol), H₂O₂ (30 wt%, 0.8 mmol), NaHCO₃ (0.2 M, 0.05 mmol), supported Eco-Mn catalyst (39 mg; Mn 0.31 mol%, Fe 1.82 mol%), DMF/water (2 mL), 0 °C for 4 h, then 80 °C for 10–24 h. [b] Conversion and yield were determined by GC-MS analysis. [c] The catalyst K10-supported MnCl₂·4H₂O/FeCl₃·6H₂O was used.

dehyde with 93% yield (Table 18, entry 1), unlike commercial K10-supported MnCl₂·4H₂O/FeCl₃·6H₂O (Table 18, entry 2). As shown in Table 18, conversions, yields, and selectivities were not always optimal. The authors showed that the presence of electron-withdrawing groups on the aromatic ring seemed to be unfavorable (Table 18, entry 4), which suggested that the success of oxidative cleavage was limited to styrene-derived compounds. According to reports in the literature, further optimizations of this reaction are now in progress.^[267]

More recently, the aerobic oxidative cleavage of 1,2-diols was successfully achieved by using catalysts containing manganese species (Table 19).^[365,366] These catalysts were manganese layered mixed oxide (Na–Mn LMO), which was obtained from MnCl₂·4H₂O oxidized by H₂O₂ in the presence of NaOH and Eco-MnOx prepared from waste biomass of Mn hyperaccumulating plants *G. exul* ssp. *rubiginosa* (Proteaceae). The Eco-MnOx catalyst, adapted from Eco-Mn described previously by the same group,^[267,268] was mainly constituted from birnessite, calcium trimanganese oxide, manganese oxide, and groutite.^[366] This cocatalyst was used to avoid conventional dichloromethane and benzene, known as CARC 3 and CARC 1/

Table 19. EcoMnOx-catalyzed aerobic oxidative cleavage of 1,2-diols.

| Entry | Substrate ^[a] | Product | Conversion ^[b] [%] | |
|-------|--------------------------|---------|-------------------------------|-------------------------------------|
| | | | Na–Mn LMO ^[c] | Eco-MnO _x ^[d] |
| 1 | | | 93 | 97 |
| 2 | | | 100 | 100 |
| 3 | | | 92 | 54 |
| 4 | | | 94 | 57 |
| 5 | | | 97 | 95 |
| 6 | | | 94 | 98 |
| 7 | | | 100 | 91 |
| 8 | | | 100 | 86 |
| 9 | | | 98 | 99 |
| 10 | | | 0 | 0 |

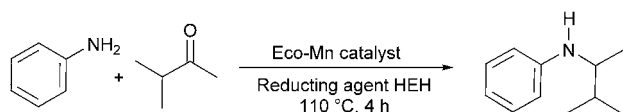
[a] Unless specified otherwise, starting diols with two stereogenic centers were used as variable mixtures of diastereoisomers. [b] Determined by GC analysis with dodecane as an internal standard. [c] Values from Ref. [368]. [d] Values from Ref. [369].

MUTA 2, respectively,^[367] while efficiently performing 1,2-diol oxidative cleavage with butan-1-ol as the solvent. Yields and selectivity were generally high, except for cyclohexane-1,2-diol (Table 19, entry 10). However, moderate conversions were registered for diols with a methyl moiety (Table 19, entries 3 and 4). Interestingly, the synthetic catalyst Na–Mn LMO gave good conversions for the same transformation; cyclohexane-1,2-diol was the exception in this study (Table 19, entry 10).

4.3.15. Reductive amination of ketones

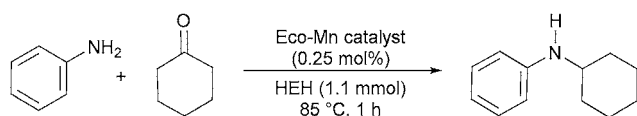
The reductive amination of ketones gives important substituted amines from the reaction between a primary amine and

carbonyl-bearing compounds. In general, this reaction is followed by a reduction step to give access to imine or iminium ions and is known as a practical way to synthesize industrial-scale compounds such as agrochemicals and pharmaceuticals.^[364] Although the reductive amination of ketones has been conducted with various catalysts (cleaner than traditional Lewis acids) and reductive agents,^[368–371] plant-based catalysts were studied for these reactions under solvent-free conditions.^[268] The ecocatalyst resulted from the treatment of leaves of *G. exul* ssp. *rubiginosa*; a native plant used for rehabilitation of New Caledonian mining sites, known as a Mn hyperaccumulating plant. The authors revealed that the speciation of manganese was KMnCl_3 in their Eco-Mn catalyst, which was first studied in the reaction between isopropylmethyl ketone and aniline to produce *N*-(1,2-dimethylpropyl)-*N*-phenylamine (Scheme 22).^[268]



Scheme 22. Reductive amination of 3-methylbutan-2-one and aniline.^[268] See Figure 5 for the structure of the Hantzsch ester (HEH).

The efficiency of the Eco-Mn catalyst was slightly higher than that of $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (67 and 62%, respectively). The authors pointed out that the good activity of their Eco-Mn catalyst was due to the polymetallic composition in the plant-based catalyst. Before using their ecocatalyst in routine reactions, optimization of the experimental conditions was conducted and the results were compared with traditional methods reported in the literature. Under the best conditions, the yield of the reaction reported by the authors was the highest (96%), although the reductive amination of cyclohexanone was conducted under solvent-free conditions (Scheme 23).^[268]



Scheme 23. Reductive amination of cyclohexanone and aniline under the action of the Eco-Mn catalyst.^[268]

Based on these results, many secondary and tertiary amines containing substituents were then isolated in yields ranging from 30 to 94%, depending on the chemical compounds, as highlighted in Figure 5. As for previously described reactions, the authors demonstrated that amines could be obtained according to an innovative pathway under green conditions from a concept based on the phytoextraction of metals.

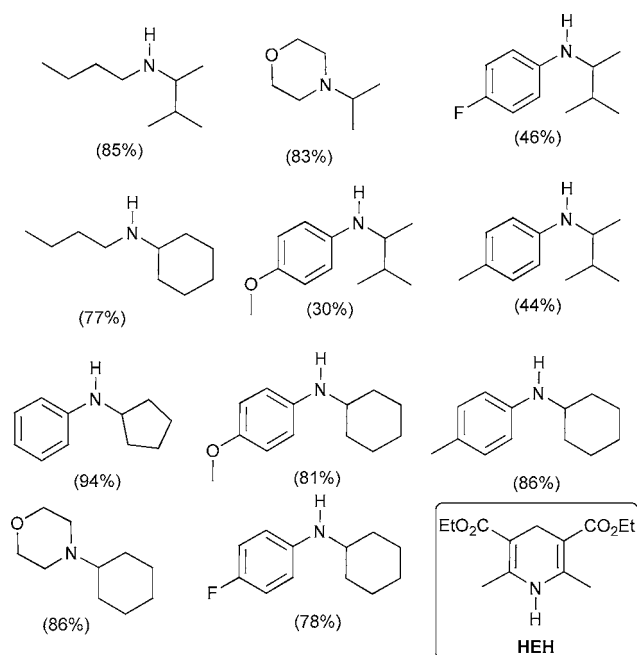


Figure 5. Chemical compounds obtained by reductive amination by using the plant-based catalyst.^[268]

4.3.16. Reduction of carbonyl compounds into alcohols



















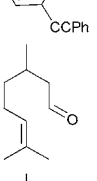
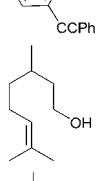




Metal hydrides, such as LiAlH_4 or NaBH_4 , are commonly used to transform a ketone or aldehyde into a secondary or primary alcohol, respectively. Ecocatalysis was also recently applied for the selective reduction of multifunctionalized compounds, including conjugated aldehydes. In this light, Grison and co-workers recently reported a biosourced Ni^0 -based material, which was obtained by thermal decomposition of Ni^{II} formate made from *Psychotria gabriellae* (Rubiaceae), known as a Ni hyperaccumulating plant.^[372]

The resulting catalyst, EcoNi^0 , mixed with Al_2O_3 gave a catalytic system adapted for the transfer hydrogenation of a range of carbonyl compounds to provide target alcohols in high yields (Table 20). This catalyst proved to be selective for carbonyl reduction versus different reducible and/or regenerable groups (e.g., Table 20, entry 12) and was compatible with alkyne groups (e.g., Table 20, entry 10).^[372] The X-ray diffractogram of Eco-Ni^0 confirmed the chemical composition and highlighted the presence of anhydrite (CaSO_4), Ni^0 , awaruite (Ni_3Fe), and NiO in the structure of the ecocatalyst.^[372]

4.3.17. Synthesis of biomolecules such as 5'-capped DNA and RNA

The synthesis of biomolecules was conducted with Zn hyperaccumulating plants, *N. caerulea* and *A. vulneraria*.^[269] After purification of the crude plant product, the authors mixed the purified plant-derived Lewis acids with MK10 in a mortar and pestle, and the ecocatalyst was used in the synthesis of complex heterocycles, 5'-capped DNA and RNA, which are of great interest in terms of structural and mechanistic studies.^[373] Escande et al. demonstrated a better yield for the synthesis of

Table 20. Reduction of carbonyl compounds mediated by Eco-Ni⁰ in isopropanol.^[372]

| Entry | Substrate | Product | t [h] | Yield ^[b] [%] |
|-------|---|---|-------|--------------------------|
| 1 |  |  | 2 | > 99 |
| 2 |  |  | 2 | > 99 |
| 3 |  |  | 24 | > 99 |
| 4 |  |  | 3 | 78 ^[c] |
| 5 |  |  | 20 | > 99 |
| 6 |  |  | 6 | 93 |
| 7 |  |  | 2 | > 99 |
| 8 |  |  | 18 | 83 |
| 9 |  |  | 18 | 85 |
| 10 |  |  | 24 | 75 |
| 11 |  |  | 4 | > 99 |
| 12 |  |  | 6 | 97 ^[d] |

[a] Conditions: substrate (1 mmol), *i*PrOH (5 mL), Eco-Ni⁰ (1 mol%), activated basic Brockmann I Al₂O₃ (1 g), 80 °C. [b] Reaction yield determined by GC-MS analysis. [c] Side products resulting from aldol condensation formed in 18% yield. [d] The *cis/trans* ratios for both substrate and product are 24/76.

5-capped oligonucleotides, GpppT612 (65%), than that of the commercial ZnCl₂ catalyst (55%).^[269] The authors explained their results by possible synergistic effects between the Lewis acids in the plant-based catalyst, which improved their catalytic performance in the studied reaction. Green catalysts from Ni and Zn hyperaccumulating plants (*P. douarrei*, *G. pruinosa* and *N. caerulea*, *A. vulneraria*, respectively) were used for the synthesis of 59-GpppT6, 59-GpppRNAs, and 59-

7mGpppRNAs.^[270] The authors showed that reaction yields were lower for the crude plant-based catalysts than those of the purified ones. Depending on the oligonucleotide structure, the plant-based catalysts did not give the products with the best yields, in comparison with commercial Lewis acids, such as ZnCl₂ and NiCl₂. However, the authors concluded that their approach was a new environmental chemical process and a new ecological concept that would create manifold opportunities.^[270]

4.3.18. Other organic reactions

Grison and co-workers have explored many other organic reactions thanks to these plant-based catalysts. Thus, the reactions described previously are not exhaustive. For instance, the authors studied the effect of water in the synthesis of imines through the reductive amination of 3-methylbutan-2-one and aniline with Eco-Mn and HEH (Schemes 20 and 21 and Figure 5) as a reductive agent, and proposed an innovative methodology for the production of precursors of pharmaceutical compounds (anesthetic and antinociceptive drugs).^[268] An extract from *N. caerulea* was mixed with MK10, and the resulting powder was used to produce useful colored indicators (phenolphthalein and fluorescein) in excellent yields (90%).^[253,255] Oxidation of the HEH was optimized in the presence of water (10 mol%) by using the Eco-Mn plant-based catalyst at 110 °C for 1 h.^[271]

5. Summary and Outlook

Organic synthesis is in perpetual evolution, not necessarily to produce new molecules, but to obtain them through cleaner processes. This has been observed since the European Legislation REACH had to be implemented in chemical industries and laboratories. Revolutionary changes in the synthesis of intermediate and ultimate chemical products have been made in the last two decades due to the requirement to comply with the green chemistry principles. From this perspective, the first option was to develop processes with greener solvents, such as water, supercritical fluids, and ionic liquids, or solventless reactions with metal triflates instead of classical Lewis acids, or other techniques, such as MW and ultrasound irradiation. The current tendency for reusable catalysts is of great global interest. It was demonstrated that supporting Lewis acids on solids was a real alternative to the use of Lewis acids in the homogeneous phase due to their durability, stability, and reactivity. Researchers demonstrated the efficiency of the first generation of heterogeneous catalysts by using Lewis acids and MK10 as a solid support in many reactions, such as Friedel-Crafts alkylation and acylation, Beckman and Fries rearrangement, Heck coupling, and Michael addition. New heterogeneous, eco-friendly, plant-based catalysts have been recently used as green Lewis acids. This new concept was designed from phytoextraction experiments. In this phytomanagement process for contaminated soils, metallophytes are used as metal hyperaccumulating and native plants with respect for local diversity. These new green catalysts, called ecocatalysts, were used in

many reactions with or without solid supports and presented many chemical benefits compared with previous heterogeneous catalysts; these benefits included high yields, mild reaction conditions, regioselectivity, low loadings, and reusability. The great difference between the first generation of heterogeneous catalysts and eco-friendly, plant-based catalysts is the composition of the metal. Ecocatalysts made from hyperaccumulating plants present a polymetallic composition that increases their catalytic properties. This advantage is also an inconvenience because of the presence of undesirable metals, such as cadmium and lead. Nevertheless, because the whole process is based on the phytoextraction of metals from contaminated soils and the use of the resulting biomass, it could be interesting to encourage this phytomanagement technique by using other plants with high biomass.

Acknowledgements

We warmly thank the "Fondation de la Catho de Lille, France", Yncréa Hauts-de-France, for financial support of this work. We are also grateful to the scientific commission of "Université Le Havre-Normandie" and IN3CM CNRS-FR 3038 from "Normandie Université" for technical help.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: biomass • green chemistry • heterogeneous catalysis • Lewis acids • supported catalysts

- [1] *Lewis Acids in Organic Synthesis, Vol. 1* (Ed.: H. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- [2] *Lewis Acids in Organic Synthesis, Vol. 2* (Ed.: H. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- [3] M. Santelli, J. M. Pons, *Lewis Acids: Selectivity in Organic Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, 1995.
- [4] S. Kobayashi, K. Manabe, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 209–217.
- [5] G. K. Surya Prakash, T. Mathew, G. A. Olah, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 565–577.
- [6] Y. Hisashi, K. Ishihara, *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- [7] Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 947–959; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 945–957.
- [8] J. B. F. N. Engberts, B. L. Feringa, E. Keller, S. Otto, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 457–464.
- [9] Y. Yamamoto, S. Saito, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 239–245.
- [10] F. Fringuelli, A. Taticchi, *The Diels–Alder Reaction: Selected Practical Methods*, Wiley, New York, 2002.
- [11] P. Yan, T. Temma, S. Habaue, *Polym. J.* **2008**, *40*, 710–715.
- [12] Z. Yang, X. Ma, R. B. Oswald, H. W. Roesky, H. Zhu, C. Schulzke, K. Starke, M. Baldus, H. G. Schmidt, M. Noltemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7072–7074; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7234–7236.
- [13] G. Zhou, J. Zhang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6593–6595.
- [14] I. Choudhuri, D. Sadhukhan, P. Garg, A. Mahata, B. Pathak, *ACS Sens.* **2016**, *1*, 451–459.
- [15] L. Souillart, N. Cramer, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1863–1867.
- [16] H. Liu, T. Jiang, B. Han, S. Liang, Y. Zhou, *Science* **2009**, *326*, 1250–1252.
- [17] M. Vandichel, F. Vermoortele, S. Cottenie, D. De Vos, M. Waroquier, V. Van Speybroeck, *J. Catal.* **2013**, *305*, 118–129.
- [18] F. Liu, K. De Oliveira Vigier, M. Pera-Titus, Y. Pouilloux, J. M. Clacens, F. De Campo, F. Jérôme, *Green Chem.* **2013**, *15*, 901–909.
- [19] R. Carlson, T. Lundstedt, A. Nordahl, M. Prochazka, *Acta Chem. Scand.* **1986**, *40*, 522–533.
- [20] T. P. Yoon, V. M. Dong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9726–9727.
- [21] A. B. Ferreira, A. L. Cardoso, M. J. da Silva, *ISRN Renewable Energy* **2012**, *2012*, 142857.
- [22] U. V. Ladziata, *Arkivoc* **2014**, 307–336.
- [23] D. M. P. Mingos, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 153–173.
- [24] M. Shibasaki, N. Kumagai, *Lewis Acid–Brønsted Base Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2015.
- [25] D. M. P. Mingos, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293–294*, 2–18.
- [26] O. Sereda, S. Tabassum, R. Wilhelm, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 349–393.
- [27] R. Qiu, Y. Chen, S. F. Yin, X. Xu, C. T. Au, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 10774–10793.
- [28] D. A. Evans, T. Rovis, J. S. Johnson, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1407–1415.
- [29] L. C. Dias, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 305–342.
- [30] M. P. Doyle, I. M. Phillips, W. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5366–5367.
- [31] K. S. Yang, W. D. Lee, J. F. Pan, K. Chen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 915–919.
- [32] G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3245–3249.
- [33] D. J. Covell, M. C. White, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6448–6451; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6548–6551.
- [34] H. Suga, Y. Hashimoto, S. Yasumura, R. Takezawa, K. Itoh, A. Takehi, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10840–10852.
- [35] H. Suga, Y. Sekikawa, S. Misawa, D. Kinugawa, R. Oda, K. Itoh, Y. Toda, R. Kiyono, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6687–6696.
- [36] F. Fringuelli, F. Pizzo, L. Vaccaro, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4719–4722.
- [37] S. Kobayashi, K. Manabe, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1373–1380.
- [38] M. Rueping, B. J. Nacht, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1–24.
- [39] D. Tofan, F. P. Gabbai, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6768–6778.
- [40] K. Nikoofar, Z. Khademi, *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 3929–3977.
- [41] S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8287–8288.
- [42] P. Čářský, M. Urban, *Lecture Notes in Chemistry: Ab Initio Calculations*, Springer, New York, 1980.
- [43] R. G. Parr, W. Yang, *Density-Functional Theory for Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.
- [44] L. C. Dias, *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289–332.
- [45] S. Otto, F. Bertoncin, J. B. F. N. Egherts, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7702–7707.
- [46] G. Sartori, R. Maggi, F. Bobi, A. Arienti, G. Casnati, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9483–9494.
- [47] D. Suárez, T. L. Sordo, J. A. Sordo, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 763–764.
- [48] P. Tarakeshwar, J. Y. Lee, K. S. Kim, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 2253–2255.
- [49] J. Tanaka, S. Kanemasa, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 899–905.
- [50] F. Zipoli, M. Bernasconi, A. Laio, *ChemPhysChem* **2005**, *6*, 1772–1775.
- [51] M. Noji, T. Ohno, K. Fuji, N. Futuba, H. Tajima, K. Ishii, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9340–9347.
- [52] H. B. Sun, B. Li, S. Chen, J. Li, R. Hua, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10185–10188.
- [53] G. Sun, H. Sun, Z. Wang, M. M. Zhou, *Synlett* **2008**, 1096–1100.
- [54] K. Mertins, I. Lovel, J. Kishel, A. Zapf, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 691–695.
- [55] I. Iovel, I. K. Mertins, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3913–3917; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3981–3985.
- [56] I. Shimizu, K. M. Khien, M. Nagatomo, T. Nakajima, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 851–852.
- [57] T. Miyai, Y. Onishi, B. Baba, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6291–6294.
- [58] I. Hachiya, M. Moriwaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 409–412.
- [59] C. Waterlot, A. Legrand, B. Rigo, D. Couturier, *Spectrosc. Lett.* **2000**, *33*, 211–226.
- [60] A. Jaxa-Chamiec, V. P. Shah, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1705–1706.

- [61] C. Waterlot, B. Hasiak, D. Couturier, B. Rigo, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4889–4901.
- [62] J. R. Desmurs, M. Labrouillère, C. Le Roux, H. Gaspard, A. Laporterie, J. Dubac, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8871–8874.
- [63] T. Morita, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1445–1450.
- [64] G. N. Lewis, *Valence: The Structure of Atoms and Molecules*, Wiley, New York, **1923**.
- [65] H. Suga, H. Takemoto, A. Kakehi, *Heterocycles* **2007**, *71*, 361–371.
- [66] K. Itoh, Y. Oderaotoshi, S. Kanemasa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 635–639.
- [67] M. J. S. Dewar, L. S. Hart, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 973–1000.
- [68] M. J. S. Dewar, L. S. Hart, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1001–1008.
- [69] G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, R. Dalpozzo, P. Galzerano, P. Melchiorre, L. Sambri, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2555–2557.
- [70] A. V. Narsaiah, K. Nagaiah, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3825–3832.
- [71] P. Leelavathi, S. J. Ramesh Kumar, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *240*, 99–102.
- [72] W. Lehnert, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 301–305.
- [73] B. Green, R. I. Crane, I. S. Khaidem, R. S. Leighton, S. S. Newaz, T. E. Smyser, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 640–644.
- [74] P. S. Rao, R. V. Venkataratnam, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5821–5822.
- [75] M. Saeed Abaee, M. M. Mojtahedi, M. M. Zahedi, G. Khanalizadeh, *Arki-voc* **2006**, 48–52.
- [76] W. Lehnert, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4723–4724.
- [77] G. Sabitha, B. V. S. Reddy, R. S. Babu, J. S. Yadav, *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 773–774.
- [78] A. Ilangoan, S. Muralidharan, S. Maruthamuthu, *J. Korean Chem. Soc.* **2011**, *55*, 1000–1006.
- [79] A. Mirzaei, *Iran J. Org. Chem.* **2011**, *3*, 681–683.
- [80] H. Lundberg, F. Tinnis, H. Adolfson, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3822–3826.
- [81] H. Lundberg, F. Tinnis, N. Selander, H. Adolfson, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2714–2742.
- [82] H. Lundberg, *PhD Thesis*, Stockholm University (Sweden), **2015**, p. 93.
- [83] G. Homerin, D. Baudelet, P. Dufrenoy, B. Rigo, E. Lipka, X. Dezitter, C. Furman, R. Millet, A. Ghinet, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1165–1170.
- [84] S. A. Weissman, D. Zewge, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7833–7863.
- [85] G. Sabitha, R. S. Babu, E. V. Reddy, J. S. Yadav, *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 1074–1075.
- [86] V. G. S. Box, P. C. Meleties, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7059–7062.
- [87] C. K. Lau, C. Dufresne, P. C. Belanger, S. Pietre, J. Scheiget, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3038–3043.
- [88] A. Srikrishna, J. A. Sattigeri, R. Viswajanani, C. V. Yelamagadda, *Synlett* **1995**, 93–94.
- [89] J. L. Fry, M. Orfanopoulos, M. G. Adlington, W. R. Dittman, Jr., S. B. Silverman, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 374–375.
- [90] J. Smouou, M. Orfanopoulos, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5793–5796.
- [91] G. A. Olah, G. Rasal, C. York, G. K. Surya Parakash, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11211–11214.
- [92] I. A. Yaremenko, V. A. Vil, D. V. Demchuk, A. Terent'ev, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1647–1748.
- [93] S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W. L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227–2302.
- [94] C. J. Li, T. H. Chan, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149–11176.
- [95] Y. Qiu, H. Sun, Z. Ma, W. Xia, *J. Mol. Catal. A* **2014**, *392*, 76–82.
- [96] A. Corma, H. García, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4307–4365.
- [97] S. Mayadevi, *Indian J. Chem.* **2012**, *51A*, 1298–1305.
- [98] A. López-Periago, P. López-Domínguez, J. Perrez Barrio, G. Tobias, C. Domingo, *Microporous Mesoporous Mater.* **2016**, *234*, 155–161.
- [99] P. E. Savage, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 603–622.
- [100] M. B. Gawande, *Org. Chem. Curr. Res.* **2014**, *2*, e134.
- [101] M. Mikami, *Green Reaction Media in Organic Synthesis*, Blackwell, Oxford, **2005**.
- [102] P. Wasserscheid, J. Joni, *Handbook of Green Chemistry, Vol. 6*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, pp. 39–63.
- [103] K. Ghandi, *Green Sustainable Chem.* **2014**, *4*, 44–53.
- [104] R. Ratti, *Advances in Chemistry*, Hindawi, **2014**, p. 16.
- [105] M. K. Muthyala, K. Veliseti, K. Parang, A. K. Kumar, *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 2530–2554.
- [106] D. Disasa Irge, *Am. J. Phys. Chem.* **2016**, *5*, 74–79.
- [107] A. S. Amarasekara, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 6133–6183.
- [108] G. Bhattacharjya, S. S. Agasti, G. Ramanathan, *Arki-voc* **2006**, 152–161.
- [109] S. L. Barbosa, M. J. Dabdoub, G. R. Hurtado, S. I. Klein, A. C. M. Baroni, C. Cunha, *Appl. Catal. A* **2006**, *313*, 146–150.
- [110] A. P. Dicks, *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, *2*, 87–100.
- [111] N. Azizi, F. Ebrahimi, M. R. Saidi, *Trans. C* **2009**, *16*, 94–98.
- [112] H. M. Marvaniya, K. N. Modi, D. J. Sen, *Int. J. Drug Dev. Res.* **2011**, *3*, 34–42.
- [113] M. J. Lo Fiego, M. A. Badajoz, C. Domini, A. B. Chopra, M. T. Lockhart, *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20*, 826–832.
- [114] M. B. Gawande, V. D. B. Bonifácio, R. Luque, P. S. Branco, R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5522–5552.
- [115] R. S. Varma, *Green Chem.* **1999**, *1*, 43–55.
- [116] M. B. Gawande, V. D. B. Bonifácio, R. Luque, P. S. Branco, R. S. Varma, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 24–44.
- [117] P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225–9283.
- [118] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.
- [119] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, T. C. Williamson, *Appl. Catal. A* **2001**, *221*, 3–13.
- [120] A. McKillop, D. W. Young, *Synthesis* **1979**, 401–422.
- [121] A. McKillop, D. W. Young, *Synthesis* **1979**, 481–499.
- [122] B. M. Khadilkar, S. D. Borkar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1641–1642.
- [123] M. Nikoorazm, *Sci. Iran.* **2013**, *20*, 603–606.
- [124] N. A. Noureldin, D. G. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4889–4890.
- [125] B. Chiche, A. Finiels, C. Gauthier, P. Geneste, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2128–2130.
- [126] V. Paul, A. Sudalai, T. Daniel, K. V. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2601–2602.
- [127] B. M. Choudary, M. L. Kantam, M. Sateesh, K. K. Rao, P. L. Santhi, *Appl. Catal. A* **1997**, *149*, 257–264.
- [128] V. R. Choudhary, S. K. Jana, N. S. Patil, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1105–1107.
- [129] K. Bachari, O. Cherifi, *Appl. Catal. A* **2007**, *319*, 259–266.
- [130] S. Horike, M. Dincã, K. Tamaki, J. R. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5854–5855.
- [131] D. J. Upadhyaya, S. D. Samant, *Appl. Catal. A* **2008**, *340*, 42–51.
- [132] N. T. S. Phan, K. K. A. Ly, T. D. Phan, *Appl. Catal. A* **2010**, *382*, 246–253.
- [133] X. Chagjiu, L. Min, Z. Bin, S. Xingtian, *China Pet. Process. Petrochem. Technol.* **2012**, *14*, 7–17.
- [134] S. S. Patil, S. D. Jadhav, M. B. Deshmukh, *Indian J. Chem.* **2013**, *52B*, 1172–1175.
- [135] T. Ennaert, J. Van Aelst, J. Dijkmans, R. De Clercq, W. Schutyser, M. Dusselier, D. Verboekend, B. F. Sels, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 584–611.
- [136] K. G. Bhattacharyya, S. S. Gupta, *Adv. Colloid Interface Sci.* **2008**, *140*, 114–131.
- [137] N. Kaur, D. Kishore, *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 991–1015.
- [138] F. W. Harun, E. A. Almadani, S. M. Radzi, *J. Sci. Res. Dev.* **2016**, *3*, 90–96.
- [139] O. Sieskind, P. Albrecht, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1197–1200.
- [140] Z. H. Zhang, T. S. Li, F. Yang, C. G. Fu, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3105–3114.
- [141] T. S. Li, Z. H. Zhang, T. S. Jin, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 181–188.
- [142] S. A. E. Ayoubi, F. Texier-Boullet, *J. Chem. Res. Synop.* **1995**, *1*, 208–209.
- [143] R. S. Varma, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1235–1255.
- [144] G. Song, B. Wang, X. Bu, Y. Kang, L. Yang, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2875–2880.
- [145] G. Nagendrappa, *Appl. Clay Sci.* **2011**, *53*, 106–138.
- [146] L. Delaude, P. Laszlo, P. Lehance, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8505–8508.
- [147] C. Venkatachalapathy, M. Rajarajan, H. S. Banu, K. Pitchumani, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4071–4076.
- [148] R. S. Varma, H. M. Meshram, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7973–7976.
- [149] S. K. Guchhait, K. Jadeja, C. Madaan, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6861–6865.
- [150] F. M. Asseid, J. M. Miller, J. H. Clark, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2398–2404.
- [151] M. D. Nikalje, A. Sudalai, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5903–5908.
- [152] S. Samajdar, F. F. Becker, B. K. Banik, *Arki-voc* **2001**, *8*, 27–33.
- [153] A. S. Deshpande, A. R. Bajpai, S. D. Samant, *Appl. Catal. A* **2001**, *209*, 229–235.
- [154] O. S. Ahmed, D. K. Dutta, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *229*, 227–231.
- [155] Y. H. Liu, Q. S. Liu, Z. H. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 916–921.

- [156] B. Thomas, V. G. Ramu, S. Gopinath, J. George, M. Kurian, G. Laurent, G. L. Drisko, S. Sugunan, *Appl. Clay Sci.* **2011**, *53*, 227–235.
- [157] K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugami, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9674–9675.
- [158] V. R. Choudhary, D. K. Dumbre, S. K. Patil, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 7061–7065.
- [159] S. G. Pai, A. R. Bajpai, A. B. Deshpande, S. D. Samant, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 379–384.
- [160] A. P. Phukan, J. N. Ganguli, D. K. Dutta, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *202*, 279–287.
- [161] N. B. Shrigadi, A. B. Shinde, S. D. Samant, *Appl. Catal. A* **2003**, *252*, 23–35.
- [162] A. R. Bajpai, A. B. Deshpande, S. D. Samant, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2785–2791.
- [163] M. Lakouraj, B. Movassagh, J. Fasihi, *J. Chem. Res. Synop.* **2001**, *2001*, 378–379.
- [164] T. S. Li, Z. H. Zhang, Y. J. Gao, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4665–4671.
- [165] B. M. Choudary, B. P. C. Rao, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, *Catal. Commun.* **2002**, *3*, 363–367.
- [166] D. U. Singh, S. D. Samant, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *223*, 111–116.
- [167] S. G. Pai, A. R. Bajpai, A. B. Deshpande, S. D. Samant, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2267–2273.
- [168] S. G. Pai, A. R. Bajpai, A. B. Deshpande, S. D. Samant, *J. Mol. Catal. A* **2000**, *156*, 233–243.
- [169] A. B. Shinde, N. B. Shrigadi, R. P. Bhat, S. D. Samant, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 309–314.
- [170] B. M. Choudary, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, R. Kanan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2859–2862.
- [171] G. F. Chen, Q. Y. Jia, X. P. Zheng, Y. L. Song, J. T. Li, *Curr. Chem. Res.* **2012**, *2*, 1–6.
- [172] K. V. N. S. Srinivas, B. Das, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1165–1167.
- [173] C. Venkatachalapathy, K. Pitchumani, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17171–17176.
- [174] A. Jha, A. C. Garade, M. Shirai, C. V. Rode, *Appl. Clay Sci.* **2013**, *74*, 141–146.
- [175] M. Kawai, M. Onaka, Y. Izumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 2157–2164.
- [176] R. S. Varma, K. P. Naicker, *Green Chem.* **1999**, *1*, 247–249.
- [177] R. S. Varma, K. P. Naicker, P. J. Liesen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2075–2078.
- [178] B. M. Choudary, M. R. Sarma, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1495–1496.
- [179] R. K. Ramchandani, M. P. Vinod, R. D. Varkharkar, V. R. Choudhary, S. Sadulai, *Chem. Commun.* **1997**, 2071–2072.
- [180] C. Waterlot, D. Couturier, B. Rigo, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 317–319.
- [181] C. Waterlot, D. Couturier, *J. Appl. Polym. Sci.* **2010**, *118*, 7–16.
- [182] W. Xu, H. Sun, B. Yu, G. Zhang, W. Zhang, Z. Gao, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6*, 20261–20268.
- [183] M. Balogh, I. Hermezc, Z. Meszaros, P. Laszlo, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2270–2272.
- [184] A. Maquestiau, A. Mayence, J. J. V. Eynde, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3839–3840.
- [185] P. Laszlo, P. Penntreau, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3153–3154.
- [186] S. Chalais, A. Cornelis, P. Laszlo, A. Mathy, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2327–2328.
- [187] M. Balogh, A. Cornélis, P. Laszlo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3313–3316.
- [188] C. Waterlot, D. Couturier, B. Hasiak, *J. Chem. Res. Miniprint* **2000**, 417–420.
- [189] A. Cornelis, P. Laszlo, P. Penntreau, *Clay Miner.* **1983**, *18*, 437–445.
- [190] A. Cornelis, P. Laszlo, *Synthesis* **1980**, *10*, 849–850.
- [191] A. Cornélis, A. Gerstman, P. Laszlo, A. Mathy, I. Zieba, *Catal. Lett.* **1990**, *6*, 103–110.
- [192] P. D. Clark, A. Kirk, R. A. Kydd, *Catal. Lett.* **1994**, *25*, 163–168.
- [193] J. J. Vanden Eynde, A. Mayence, Y. V. Haverbecke, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3133–3136.
- [194] R. Varala, R. Enugala, S. R. Adapa, *Arkivoc* **2006**, *13*, 171–177.
- [195] G. D. Yadav, K. P. Pimparkar, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *264*, 179–191.
- [196] A. Cornélis, P. Laszlo, S. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3849–3852.
- [197] C. Waterlot, D. Couturier, B. Rigo, A. Ghinet, M. De Backer, *Chem. Pap.* **2011**, *65*, 873–882.
- [198] A. Dhakshinamoorthy, K. Knagaraj, K. Pitchumani, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 69–73.
- [199] P. Laszlo, A. Mathy, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 577–586.
- [200] J. H. Clark, A. P. Kybett, D. J. Macquarrie, S. J. Barlow, P. Landon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1353–1354.
- [201] C. N. Rhodes, M. Franks, G. M. B. Parkes, D. R. Brown, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 804–807.
- [202] A. Cornélis, C. Dony, P. Laszlo, K. M. Nsunda, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1423–1424.
- [203] A. Cornélis, C. Dony, P. Laszlo, K. M. Nsunda, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2901–2902.
- [204] A. Cornélis, C. Dony, P. Laszlo, K. M. Nsunda, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2903–2904.
- [205] M. Davister, P. Laszlo, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 533–536.
- [206] G. D. Yadav, T. S. Thorat, P. S. Kumbhar, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 529–532.
- [207] G. D. Yadav, T. S. Thorat, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5405–5409.
- [208] P. Laszlo, M. T. Montaufer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1561–1564.
- [209] S. J. Barlow, T. W. Bastock, J. H. Clark, S. R. Cullen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3339–3342.
- [210] S. V. Churakov, R. Dähn, *Environ. Sci. Technol.* **2012**, *46*, 5713–5719.
- [211] C. N. Rhodes, D. R. Brown, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1992**, *88*, 2269–2274.
- [212] C. N. Rhodes, D. R. Brown, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1993**, *89*, 1387–1391.
- [213] J. H. Clark, S. R. Cullen, S. J. Barlow, T. W. Bastock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1117–1129.
- [214] J. Massam, D. R. Brown, *Catal. Lett.* **1995**, *35*, 335–343.
- [215] S. J. Barlow, T. W. Bastock, J. H. Clark, S. R. Cullen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 411–414.
- [216] D. R. Brown, H. G. M. Edwards, D. W. Farwell, J. Massam, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1996**, *92*, 1027–1029.
- [217] C. Grison, V. Escande, J. Biton, *Ecocatalysis: A New Integrated Approach to Scientific Ecology*, Elsevier, Oxford, **2015**.
- [218] M. Le Behec, *PhD Thesis*, University of Pau (France), **2016**.
- [219] P. Fabijańczyk, J. Zawadzki, T. Magiera, M. Szuszkiewicz, *Geoderma* **2016**, *277*, 51–60.
- [220] E. Hassani, N. El-Bendary, A. H. Sweidan, A. E.-K. Mohamed, O. M. Hegazy, *Appl. Soft Comput.* **2016**, *46*, 1043–1055.
- [221] H. Meuser, *Environ. Pollut.* **2010**, *18*, 243–246.
- [222] Q. Y. Cai, C. H. Mo, Q. T. Wu, A. Katsoyiannis, Q. Y. Zeng, *Sci. Total Environ.* **2008**, *389*, 209–224.
- [223] J. Jacob, *Int. J. Biosci. Biochem. Bioinform.* **2013**, *3*, 657–661.
- [224] G. L. Yuan, H. Z. Wu, S. Fu, P. Han, X. X. Lang, *J. Geochem. Explor.* **2014**, *138*, 94–103.
- [225] M. A. Ashraf, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2017**, *24*, 4223–4227.
- [226] *Dealing with Contaminated Sites* (Ed.: F. A. Swartjes), Springer, Dordrecht, **2011**, p. 1114.
- [227] B. V. Tangahu, S. R. S. Abdullah, H. Basri, M. Idris, N. Anuar, M. Mukhlisin, *Int. J. Chem. Eng.* **2011**, *2011*, 1–31.
- [228] H. Ali, E. Khan, M. A. Sajad, *Chemosphere* **2013**, *91*, 869–881.
- [229] M. W. Smith, B. Cheary, B. Carroll, *HortScience* **1995**, *30*, 532–534.
- [230] G. Dermont, M. Bergeron, G. Mercier, M. Richer-Lafleche, *J. Hazard. Mater.* **2008**, *152*, 1–31.
- [231] S. D. Cunningham, W. R. Berti, J. W. Huang, *TibTech* **1995**, *13*, 393–397.
- [232] M. L. Guerinot, D. E. Salt, *Plant Physiol.* **2001**, *125*, 164–167.
- [233] E. Pilon-Smits, *Annu. Rev. Plant Biol.* **2005**, *56*, 15–39.
- [234] X. Wang, Y. Jia, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2010**, *17*, 1331–1338.
- [235] The Interstate Technology, Regulatory Council Phytotechnologies Team (ITRC), *Phytotechnology Technical, Regulatory Guidance, Decision Trees, Revised*, **2009**, <https://itrcweb.org/GuidanceDocuments/PHYTO-3.pdf>.
- [236] I. Pulford, C. Watson, *Environ. Int.* **2003**, *29*, 529–540.
- [237] B. Robinson, R. Schulin, B. Nowack, S. Roullet, M. Menon, B. Clothier, S. Green, T. Mills, *For. Snow Landsc. Res.* **2006**, *80*, 221–234.
- [238] G. N. Koptsik, *Eurasian Soil Sci.* **2014**, *47*, 923–939.
- [239] M. Mejáre, L. Bülow, *Trends Biotechnol.* **2001**, *19*, 67–73.
- [240] J. K. Adesodun, M. O. Atayese, T. A. Agbaje, B. A. Osadiaye, O. F. Mafe, A. A. Soretire, *Water Air Soil Pollut.* **2010**, *207*, 195–201.
- [241] M. Sakakibara, Y. Ohmori, N. T. H. Ha, S. Sano, K. Sera, *Clean: Soil, Air, Water* **2011**, *39*, 735–741.

- [242] N. Shabani, M. H. Sayadi, *Environmentalist* **2012**, *32*, 91–98.
- [243] A. R. Memon, D. Aktoprakligil, A. Ozdemir, A. Vertii, *Plants Turk. J. Bot.* **2001**, *25*, 111–121.
- [244] A. R. Memon, P. Schröder, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2009**, *16*, 162–175.
- [245] C. Grison, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, *22*, 5589–5591.
- [246] R. R. Brooks, M. F. Chambers, L. J. Nicks, B. H. Robinson, *Trends Plant Sci.* **1998**, *3*, 359–362.
- [247] A. J. Hunt, C. W. N. Anderson, N. Bruce, A. M. Garcia, T. E. Graedel, M. Hodson, J. A. Meech, N. T. Nassar, H. L. Parker, E. L. Rylott, K. Sotiropoulos, Q. Zhang, J. H. Clark, *Green Process. Synth.* **2014**, *3*, 3–22.
- [248] G. Losfeld, R. Mathieu, L. L'Huillier, B. Fogliani, T. Jaffré, C. Grison, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, *22*, 5608–5619.
- [249] C. Gareil, B.-L. Renard, V. Escande, A. Galtayries, P. Hesemann, C. Grison, *Appl. Catal. A* **2015**, *504*, 272–286.
- [250] G. Losfeld, L. L'Huillier, B. Fogliani, S. McCoy, C. Grison, T. Jaffré, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, *22*, 5620–5632.
- [251] G. Losfeld, L. L'Huillier, B. Fogliani, T. Jaffré, C. Grison, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, *22*, 5592–5607.
- [252] V. Escande, T. K. Olszewski, C. Grison, *C. R. Chim.* **2014**, *17*, 731–737.
- [253] G. Losfeld, V. Escande, P. Vidal de La Blache, L. L'Huillier, C. Grison, *Catal. Today* **2012**, *189*, 111–116.
- [254] G. Losfeld, V. Escande, T. Jaffré, L. L'Huillier, C. Grison, *Chemosphere* **2012**, *89*, 907–910.
- [255] G. Losfeld, P. Vidal de la Blache, V. Escande, C. Grison, *WIT Trans. Ecol. Environ.* **2012**, *162*, 563–575.
- [256] G. Losfeld, V. Escande, P. Vidal de la Blache, C. Grison, *Int. J. Sus. Dev. Plann.* **2014**, *9*, 400–416.
- [257] C. M. Grison, M. Malez, A. Sellini, V. Escande, J. Biton, C. Grison, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, *22*, 5667–5676.
- [258] G. Losfeld, P. Vidal de La Blache, V. Escande, C. Grison, *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *5*, 451–456.
- [259] C. M. Grison, A. Velati, V. Escande, C. Grison, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, *22*, 5686–5698.
- [260] G. Clavé, C. Gareil, C. Poullain, B. L. Renard, T. K. Olszewski, B. Lange, M. Shutcha, M. P. Faucon, C. Grison, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 59550–59564.
- [261] V. Escande, A. Velati, C. Grison, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, *22*, 5677–5685.
- [262] V. Escande, B.-L. Renard, C. Grison, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, *22*, 5633–5652.
- [263] V. Escande, T. K. Olszewski, C. Grison, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, *22*, 5653–5666.
- [264] C. Grison, V. Escande, E. Petit, L. Garoux, C. Boulanger, C. Grison, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 22340–22345.
- [265] G. Clavé, L. Garoux, C. Boulanger, P. Hesemann, C. Grison, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 1410–1416.
- [266] V. Escande, T. K. Olszewski, E. Petit, C. Grison, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 1915–1923.
- [267] V. Escande, E. Petit, L. Garoux, C. Boulanger, C. Grison, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 2704–2715.
- [268] V. Escande, A. Velati, C. Gareil, B. L. Renard, E. Petit, C. Grison, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2188–2199.
- [269] V. Escande, L. Garoux, C. Grison, Y. Thillier, F. Debart, J. J. Vasseur, C. Boulanger, C. Grison, *Appl. Catal. B* **2014**, *146*, 279–288.
- [270] Y. Thillier, G. Losfeld, V. Escande, C. Dupuoy, J. J. Vasseur, F. Debart, C. Grison, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 5204–5212.
- [271] C. Grison, V. Escande, (University Montpellier II), US2015376224 (A1), **2013**.
- [272] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122.
- [273] M. A. Tasdelen, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 2133–2145.
- [274] Y. L. Liu, T. W. Chuo, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 2194–2205.
- [275] J. A. Funel, S. Abele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3822–3863; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3912–3955.
- [276] P. Laszlo, J. Lucchetti, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1567–1570.
- [277] Y. V. S. Narayana Murthy, C. N. Pillai, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 783–791.
- [278] Friedel–Crafts alkylations: G. A. Olah, R. Krishnamurti, G. K. S. Prakash in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, p. 293.
- [279] G. Sartori, R. Maggi, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1077–1104.
- [280] X. Yan, S. Huang, C. Ma, Y. Shen, N. Gu, H. Chen, W. Wu, S. Li, Z. Hong, H. Li, *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* **2013**, *17*, 239–243.
- [281] Y. Cao, F. Wang, Z. Liu, *Exp. Ther. Med.* **2016**, *11*, 1977–1982.
- [282] J. B. Jackson, A. R. Crofts, *Eur. J. Biochem.* **1969**, *10*, 226–237.
- [283] M. Abou-Elwafa Abdallah, *Environ. Int.* **2016**, *94*, 235–250.
- [284] J. A. Vona, P. C. Merer, *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 1048–1050.
- [285] G. E. Dunn, B. J. Blackburn, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 2552–22559.
- [286] G. R. Taylor, H. D. Gessser, G. E. Dunn, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 2560–2565.
- [287] A. I. Vogel, A. R. Tatchell, B. S. Furnis, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed., Prentice Hall, Harlow, **1996**.
- [288] P. S. Kalsi, *Organic Reactions: Stereochemistry and Mechanism*, New Age International, New Delhi, **2007**.
- [289] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273–1283.
- [290] R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2008**, 3352–3365.
- [291] J. Swanston, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [292] A. T. Kearney, *Economic Transformations in the Field of Chemistry*, The interministerial pole of prospective, anticipation of the economic transfers (PIPAME), **2000**, pp. 1–141.
- [293] P. A. Senaratne, F. M. Orihuela, A. J. Malcolm, K. G. Anderson, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 185–186.
- [294] K. Kunz, U. Scholz, D. Ganzer, *Synlett* **2003**, *15*, 2428–2439.
- [295] S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400–5449; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558–5607.
- [296] A. J. Hickman, M. S. Sandford, *Nature* **2012**, *484*, 177–185.
- [297] G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131.
- [298] G. Evano, N. Blanchard, *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [299] T. Manifar, S. Rohani, T. P. Bender, H. B. Goodbrand, R. Gaynor, M. Saban, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 789–798.
- [300] A. Kiyomori, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2657–2660.
- [301] M. Taillefer, N. Xia, A. Ouali, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 934–936; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 952–954.
- [302] G. N. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539.
- [303] A. Corma, H. Garcia, A. Primo, A. Domenech, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 361–365.
- [304] L. Zhu, G. Li, L. Luo, P. Guo, J. Lan, J. You, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2200–2202.
- [305] Q. Yang, Y. Wang, B. Zhang, M. Zhang, *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2389–2393.
- [306] D. Nucciarone, N. J. Taylor, A. J. Carty, *Organometallics* **1986**, *5*, 1179–1187.
- [307] G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286.
- [308] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [309] L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133–173.
- [310] A. Roucoux, J. Schulz, H. Patin, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3757–3778.
- [311] UIPP, **2016**, <http://www.uipp.org/Actualites>.
- [312] J. F. D. Vechia, C. Cruz, A. F. Silva, W. R. Cerveirajr, N. Garlich, *Planta Daninha* **2016**, *34*, 597–603.
- [313] P. Strattonovitch, J. Elias, I. Denholm, R. Slater, M. A. Semenov, *PLoS One* **2014**, *9*, e115631.
- [314] K. H. Kim, E. Kabir, S. A. Jahan, *Sci. Total Environ.* **2017**, *575*, 525–535.
- [315] Y.-J. Gong, Z.-H. Wang, B.-C. Shi, Z.-J. Kang, L. Zhu, G.-H. Jin, S.-J. Wei, *J. Insect Sci.* **2013**, *13*, 1–13.
- [316] V. A. Bagchi, J. P. Siegel, M. R. Demkovich, L. N. Zehr, M. R. Berenbaum, *J. Insect Sci.* **2016**, *16*, iew063.
- [317] X. M. Shen, C. Y. Liao, X. P. Lu, Z. Wang, J. J. Wang, W. Dou, *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 1361–1375.
- [318] W. Bowers, T. Ohta, J. Cleer, P. Marsella, *Science* **1976**, *193*, 542–547.
- [319] T. A. Triseleva, *Biol. Bull. Russ. Acad. Sci.* **2003**, *30*, 275–280.
- [320] Y. R. Lee, J. H. Choi, S. H. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7539–7543.
- [321] M. J. Adler, S. W. Baldwin, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5075–5079.
- [322] H. Zeng, J. Ju, R. Hua, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3926–3928.
- [323] T. H. Chan, *Formation and Addition Reactions of Enol Ethers*, Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 595–628.
- [324] R. Huisgen, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 117–124.
- [325] A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1–82.
- [326] Y. Nakatani, K. Kawashima, *Synthesis* **1978**, 147–148.

- [327] D. A. Dobbs, K. P. M. Vanhessche, E. Brazi, V. Rautenstrauch, J. Y. Lenoir, J. P. Genêt, J. Wiles, S. H. Bergens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1992–1995; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2080–2083.
- [328] C. S. Sell, *Perfume Ingredients Derived from Dicyclopentadiene: The Chemistry of Fragrances from Perfumer to Consumer*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2006**, pp. 29–131.
- [329] P. E. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5834–5837.
- [330] P. E. Peterson, E. V. P. Tao, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2322–2325.
- [331] H. L. Wunderly, F. J. Sowa, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1010–1011.
- [332] Z. G. Li, J. L. Zhang, C. Brouwer, C. G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175–4178.
- [333] Y. L. Gu, F. Shi, Y. Q. Deng, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *212*, 71–75.
- [334] P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360–413.
- [335] C. O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043–1052.
- [336] F. A. R. Barbosa, R. F. S. Canto, S. Saba, J. Rafique, A. L. Braga, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5762–5770.
- [337] G. C. Rovnyak, K. S. Atwal, A. Hedberg, S. D. Kimball, S. Moreland, J. Z. Gougoutas, B. Z. O'Reilly, J. Schawartz, M. F. Malley, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254–3263.
- [338] I. T. Phucho, A. Nongpiur, S. Tumtin, R. Nongrum, R. L. Nongkhaw, *Rasayan J. Chem.* **2009**, *2*, 662–676.
- [339] J. C. Cochran, J. E. Gatial, T. M. Kapoor, S. P. Gilbert, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 12658–12667.
- [340] S. A. Haque, T. P. Hasaka, A. D. Brooks, P. V. Lobanov, P. W. Baas, *Cell. Motil. Cytoskeleton* **2004**, *58*, 10–16.
- [341] The Biginelli dihydropyrimidine synthesis: C. O. Kappe, A. Stadler in *Organic Reactions Vol. 63* (Ed.: L. E. Overman), Wiley, New York, **2004**.
- [342] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075.
- [343] L. Liang, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933–2945.
- [344] G. Clavé, G. Delpont, C. Roquelet, J. S. Lauret, E. Deleporte, F. Violla, B. Langlois, R. Parret, C. Voisin, P. Roussignol, B. Jousseme, A. Gloter, O. Stephan, A. Filramo, V. Derycke, S. Campidelli, *Chem. Mater.* **2013**, *25*, 2700–2707.
- [345] C. S. McKay, M. G. Finn, *Chem. Biol.* **2014**, *21*, 1075–1101.
- [346] M. Meldal, C. Wenzel Tomøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- [347] R. K. Iha, K. L. Wooley, A. M. Nystrom, D. J. Burke, M. J. Kade, C. J. Hawker, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620–5686.
- [348] O. S. Taskin, S. Dadashi-Silab, B. Kiskan, J. U. Weber, Y. Yagci, *Macromol. Chem. Phys.* **2015**, *216*, 1746–1753.
- [349] N. Oustriere, L. Marchand, E. Roulet, M. Mench, *Ecol. Eng.* **2017**, *105*, 296–305.
- [350] F. G. González, *Adv. Carbohydr.* **1956**, *11*, 97–143.
- [351] M. C. Scherrmann, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *295*, 1–18.
- [352] L. Nagarapu, M. V. Chary, A. Satyender, B. Supriya, R. Bantu, *Synthesis* **2009**, 2278–2282.
- [353] A. K. Misra, G. Agnihotri, *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1381–1387.
- [354] G. Bartoli, J. G. Fernandez-Bolaños, G. Di Antonio, G. Foglia, S. Giuli, R. Gunnella, M. Mancinelli, E. Marcantoni, M. Paoletti, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6029–6036.
- [355] A. J. Moreno-Vargas, J. Jiménez-Barbero, I. Robina, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4138–4150.
- [356] A. K. Yudin, *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, p. 516.
- [357] *Heterocycles in Natural Product Synthesis* (Eds.: B. Das, K. Domadar, K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pp. 63–96.
- [358] J. P. Adams, C. M. Alder, I. Andrews, A. M. Bullion, M. Campbell-Crawford, M. G. Darcy, J. D. Hayler, R. K. Henderson, C. A. Oare, I. Pendrak, A. M. Redman, L. E. Shuster, H. F. Sneddon, M. D. Walker, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1542–1549.
- [359] G. Grigoropoulou, J. H. Clark, J. A. Eling, *Green Chem.* **2003**, *5*, 1–7.
- [360] A. S. Rao, H. R. Mohan, J. Iskra, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2001**.
- [361] R. M. Izatt, S. R. Izatt, R. L. Bruening, N. E. Izatt, B. A. Moyer, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2451–2475.
- [362] A. J. Hunt, T. J. Farmer, J. H. Clark, *Elemental Sustainability: The Importance of Scarce Element Recovery in Element Recovery and Sustainability* (Ed.: A. J. Hunt), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2013**, pp. 1–28.
- [363] B. S. Lane, K. A. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2933–2934.
- [364] B. S. Lane, M. Vogt, V. J. DeRose, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11946–11954.
- [365] V. Escande, C. H. Lam, P. Coish, P. T. Anastas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9561–9565; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 9689–9693.
- [366] V. Escande, C. H. Lam, C. Grison, P. T. Anastas, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 3214–3222.
- [367] Classification européenne réglementaire des produits chimiques cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction, CNRS-PRC, **2009**, <http://www.prc.cnrs-gif.fr>.
- [368] T. C. Nugent, M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753–819.
- [369] R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86.
- [370] R. P. Tripathi, S. S. Verma, J. Pandey, V. K. Tiwari, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1093–1115.
- [371] H. Alinezhad, H. Yavari, F. Salehian, *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19*, 1021–1049.
- [372] V. Escande, C. Poullain, G. Clavé, E. Petit, N. Masquelez, P. Hesemann, C. Grison, *Appl. Catal. B* **2017**, *210*, 495–503.
- [373] R. Züst, L. Cervantes-Barragan, M. Habjan, R. Maier, B. W. Neuman, J. Ziebhur, K. J. Szretter, S. C. Baker, W. Barchet, M. S. Diamond, S. G. Sidell, B. Ludewig, V. Thiel, *Nat. Immunol.* **2011**, *12*, 137–143.

Manuscript received: December 26, 2017

Revised manuscript received: February 4, 2018

Accepted manuscript online: February 6, 2018

Version of record online: April 9, 2018



An innovative and efficient method to synthesize meloxicam in one-step procedure with respect to the green chemistry

Pierrick Dufrénoy^{1,2,5} · Alina Ghinet^{1,2,3} · Marie Hechelski⁴ · Adam Daïch⁵ · Christophe Waterlot⁴

Received: 3 April 2018 / Accepted: 11 October 2018
© Iranian Chemical Society 2018

Abstract

An improved procedure for the synthesis of meloxicam drug (methyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazol-2-amine-3-carboxylate 1,1-dioxide) was described in one-step using mainly impregnated montmorillonite K10 (MK10) with ZnCl₂ as a heterogeneous catalyst. This innovative method was compared to the last described procedure employed in the manufacture of this anti-inflammatory drug by means of some metrics used in a first step of the evaluation process of the environmental impact of a chemical transformation. Apart from the yield, which was 90%, atom economy, waste, environmental factor, reaction mass efficiency and stoichiometric factor were calculated as 91.6%, 8.4%, 0, 8.1% and 1%, respectively. Interpretation of these metrics was given and highlighted the fact that the strategy used in the current study may be considered as an environmental-friendly and sustainable method that fits well in the green chemistry concepts.

Keywords Meloxicam · Green chemistry · Metrics · Heterogeneous catalyst · Montmorillonite K10

Introduction

Since two decades, the main concerns for chemistry researchers are to develop organic synthetic routes with the aim to find quicker, cleaner, cheaper synthesis process. In this way, many efforts have been made to avoid or to reduce the use of (1) certain catalysts considered as pollutants, (2) organic solvents and molecules that are able to cause problems for environment and human health but also (3) the generation of hazardous substances in the course of

chemical reactions. This problem is not only a great interest for organic chemistry researchers. Indeed, since the Pollution Prevention Act of 1990, scientists, industrialists and operators have had to develop together methodologies encouraging the design of environmentally benign processes and products, including also the reduction of the cost of their production and the limitation of energy, to ensure constant improvement of the synthetic processes towards a concept of green chemistry. In that sense, new chemistry concepts using microwaves irradiation [1, 2] and ultrasounds [3–5] have been developed in research laboratory, as well as solvent-free reactions [6, 7], innovative supported reagents like alumina, aluminosilicates, amorphous silica-alumina (SiO₂–Al₂O₃), carbon, Celite, graphite, Kieselguhr, molecular sieves, oxides different than SiO₂–Al₂O₃, porous, mesoporous and microporous solid supports, silica-gel, clays and pillared clays [8–47].

Meloxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) of the oxicam family, with anti-inflammatory, analgesic and antipyretic properties largely used in human and veterinary medicine. The representative molecules of the family of oxicams are: tenoxicam **1**, piroxicam **2** and meloxicam **3** (Fig. 1). Meloxicam is the active pharmaceutical ingredient in the marketed drug Mobic® for human or Metacam® for veterinary use. This compound is used in short-term symptomatic treatment of acute attacks of

✉ Christophe Waterlot
christophe.waterlot@yncrea.fr

¹ Laboratoire de chimie durable et santé, Yncrea Hauts-de-France, HEI, 13 rue de Toul, 59046 Lille Cedex, France

² Faculté de médecine, Pôle recherche, Inserm U995, LIRIC, Université de Lille, CHU de Lille, Place Verdun, 59045 Lille Cedex, France

³ Faculty of Chemistry, 'Alexandru Ioan Cuza' University of Iasi, Bd. Carol I nr. 11, 700506 Iasi, Romania

⁴ Laboratoire Génie Civil et géoEnvironnement (LGCgE), Yncrea Hauts-de-France, 48 boulevard Vauban, 59046 Lille cedex, France

⁵ Normandie Univ., UNILEHAVRE, FR 3038 CNRS, URCOM EA 3221, UFR Sciences & Techniques, 25 rue Philippe Lebon, BP: 1123, F-76063 Le Havre Cedex, France

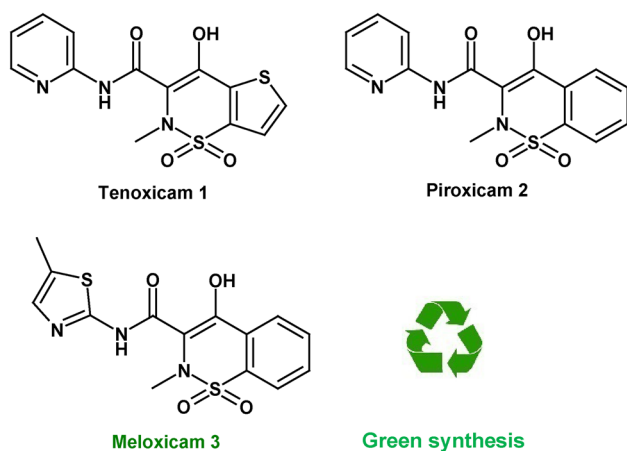


Fig. 1 Structure of representative members of the oxicams family: tenoxicam **1**, piroxicam **2** and target meloxicam **3**

osteoarthritis and in long-term symptomatic treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Its mechanism of action involves the inhibition of cyclooxygenases (COX) with, however, an inhibition selectivity on COX-2 even if it only appears at the recommended minimum dosages. This inhibition results, as for the other NSAIDs, in the inhibition of the biosynthesis of prostaglandins, known mediators of the inflammation.

New therapeutic approaches are currently investigated for the use of meloxicam alone or in combination. Eight clinical trials are currently under way: four phase II, three phase III studies and one unspecified phase study using meloxicam are in progress [48]. Phase II studies are focused on: (1) meloxicam in association with filgrastim to assess the safety and efficacy of mobilizing autologous peripheral blood stem cells (PBSCs) from multiple myeloma (MM) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL) patients planning to undergo high-dose chemotherapy with stem cell support; (2) the evaluation of meloxicam on the mobilization of hematopoietic stem cells to see if it provides a benefit to people receiving Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AH SCT); (3) the efficacy of meloxicam on knee osteoarthritis (KOA) and (4) association of meloxicam and

sulfasalazine coupled with TNF- α treatment on patients with ankylosing spondylitis. The phase III clinical trials in progress on meloxicam alone or in combination study: (1) the comparison lidocaine–prilocaine vs. meloxicam in the treatment of postpartum perineal pain; (2) the evaluation of the safety and tolerability of preoperative dosing of meloxicam in subjects undergoing colorectal surgery; (3) the combination of meloxicam and traditional Chinese medicine Fangji Huangqi pill on KOA.

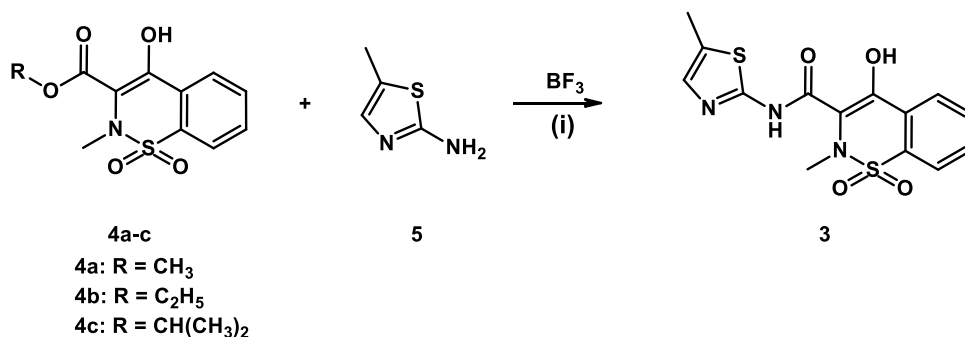
Meloxicam **3** is the most studied representative of the oxicam family. In the current work, we investigated a clean and efficient synthesis of this molecule and compared it to the other procedures described in the literature to propose the simplest synthetic pathway to this active pharmaceutical ingredient from a green chemistry perspective.

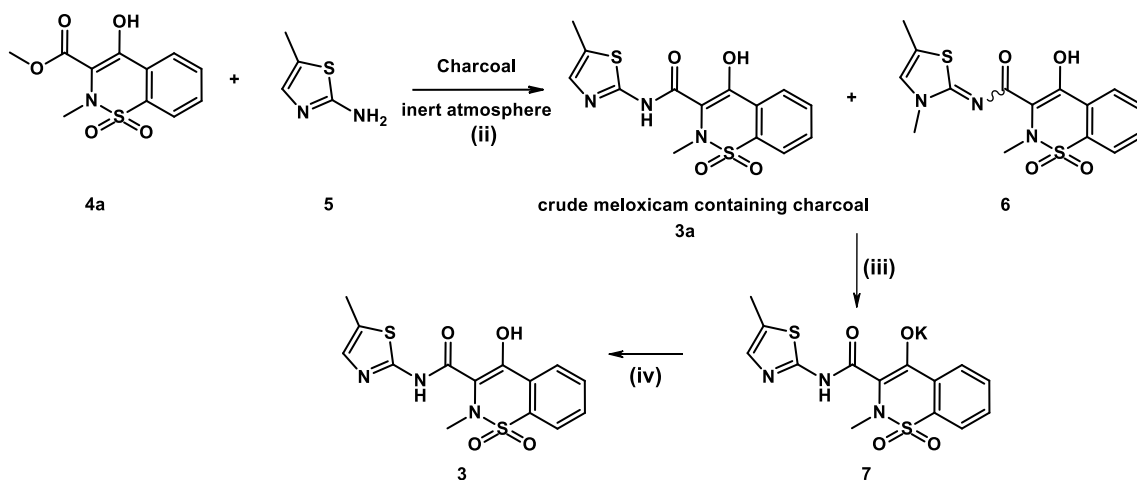
Screening of reaction conditions

The first innovative route was proposed by Zia-ur-Rehman et al. (2005) in which *N*-methyl benzothiazine alkyl (methyl, ethyl or *isopropyl*) carboxylate (**4a–c**) and 5-methyl-1,3-thiazol-2-amine (or 5-methyl-2-aminothiazole) (**5**) were condensed together under an inert medium in presence of boron trifluoride (BF₃·Et₂O), used as Lewis acid catalyst, to give meloxicam **3** in good yield (Scheme 1) [49].

In more recent days, Mezei et al. have proposed an original approach (Scheme 2) [50]. The authors produced crude meloxicam **3a** starting from methyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazol-2-amine-3-carboxylate 1,1-dioxide **4a** and 5-methyl-2-aminothiazole **5** under argon atmosphere and in the presence of charcoal. Due to the presence of charcoal in the crude meloxicam along with by-product **6** (12% yield), the authors decided to produce meloxicam potassium salt monohydrate **7** by adding a KOH solution in the crude mixture to discard the charcoal and the undissolved residues. The solution was further treated with a KOH solution and the compound **7** was filtered and washed with water. This precipitate was dissolved again in a KOH solution in presence of charcoal under stirring. The mixture was filtered off and the solution was acidified with HCl under stirring.

Scheme 1 Condensation of substituted alkyl carboxylate and 5-methyl-2-aminothiazole (Route 1; [49]). Reagents and conditions: (i) 1.2 equiv. of amine, 0.02 equiv. of boron trifluoride, xylene, nitrogen atmosphere, reflux, 16 h, 76%





Scheme 2 Condensation of substituted methyl carboxylate and 5-methyl-2-aminothiazole in presence of charcoal (Route 2; [50]); reagents and conditions: (ii) charcoal, xylene, reflux, 24 h; (iii) 0.82 equiv. of KOH (0.5 w/w% aqueous solution), 50 °C, 1 h, then 4.12

equiv. of KOH (23 w/w% aqueous solution), 10 °C, 2 h; (iv) 1.6 equiv. of KOH (0.5 w/w% aqueous solution), EtOH, 40–45 °C, 0.5 h, charcoal, HCl aqueous solution, 30 °C, 0.5 h, then stirring at 10 °C, 2 h

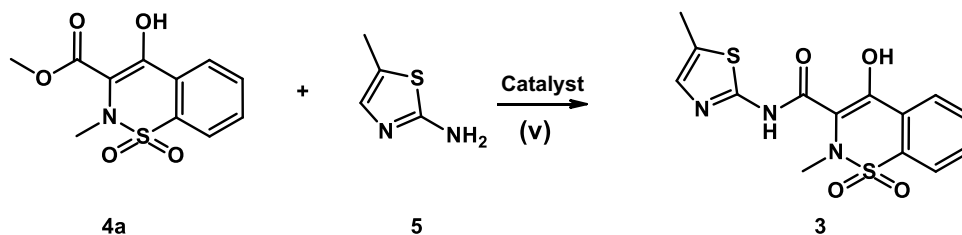
The precipitate was filtered, washed with water and dried in vacuo to obtain purified meloxicam **3** [50].

For the current study, our objective was to highlight innovative and green synthetic pathway to produce meloxicam **3** and to compare our results with the most recent effective pathway described in the literature [50]. In this way, we studied alternative methods with the aim of (i) improving the reaction yield, (ii) reducing the cost of the reaction and its time-consuming and (iii) limiting the waste production compared to the most recent described methodology. Our first procedure was conducted by mixing 1 equivalent of methyl 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazol-2-amine-3-carboxylate 1,1-dioxide **4a** and 1 equivalent of 5-methyl-2-aminothiazole **5** in the presence of 0.05 equivalents of $ZnCl_2$ (Scheme 3, Route 3a). The mixture was refluxed for 24 h in *o*-xylene. After the reaction, the solvent was evaporated and the mixture was washed with water to destroy the Lewis acid $ZnCl_2$. The crude organic product was extracted by CH_2Cl_2 and the mixture was purified by flash chromatography (EtOAc:*n*-Heptane, 00:100 to 50:50).

Innovative synthesis methods were developed to produce meloxicam **3** under cleaner and cheaper conditions. These methods were based on the use of heterogeneous catalysts, which were prepared using MK10 as a solid support, instead of $ZnCl_2$. The syntheses of meloxicam **3** were performed following the procedure described above with 0.05 equivalents of (1) commercial MK10 (Fig. 3, Route 3b), (2) catalyst 1 (Cat 1) constituted by MK10 impregnated with $ZnCl_2$ and prepared according to the procedure described by Waterlot et al. (Scheme 3, Route 3c) [37].

Green chemistry metrics: results and discussion

The efficiency of chemical processes is evaluated by metrics to quantify technical and environmental improvements that can be made when new synthetic pathways and new technologies are proposed. In the concept of sustainable chemistry, the green chemistry metrics facilitate the adoption of the innovative process by the scientific community and industrialists. It



Scheme 3 Condensation of substituted methyl carboxylate and 5-methyl-2-aminothiazole in presence of $ZnCl_2$ or heterogeneous catalysts. Reagents and conditions: (v) Route 3a: 0.05 equiv. of $ZnCl_2$; Route 3b: 0.05 equiv. of MK10; Route 3c: 0.05 equiv. of Cat 1, *o*-xylene, reflux, 24 h

is well adopted that yield is the most common parameter to evaluate the efficiency of a chemical process. However, even if this parameter is the most simple, it is not always the most appropriate in green chemistry since the operator cannot evaluate changes in relation with the utilization, the modification or the formation of toxic compounds as well as process hazards. Some associated metrics, developed in this sense, are the atom economy, the carbon efficiency, the reaction mass efficiency, the environmental factor and the stoichiometric factor.

Yield

The mass, the molar mass and the number of mole of reactants and products involved in the three steps described in Scheme 2 are summarised in Table 1. From these data, it was established that yields of potassium salt **7** and meloxicam **3** were 80.9% and 97%, respectively. The overall yield of this multistep synthesis was obtained by multiplying yields from each step and was 78.5%. In practice, this result is considered as a good yield. However, taking into account the general procedure, this value may be different due to the fact that the yield of individual step depends on the experimental conditions and the operators.

Aminolysis reactions may be performed without any catalyst. The direct condensation between methyl ester **4a** and amine **5** without using any catalyst was much less effective and provided the target product **3** in only 34% yield. That explains why we decided to use ZnCl_2 as Lewis acid in a first step and then, we attempted to replace this homogeneous catalyst by heterogeneous catalysts. Meloxicam **3** was produced in only one step whatever the catalyst chosen (Scheme 3) and the global results are presented in Table 2. As shown in this table, meloxicam **3** was produced using ZnCl_2 (Route 3a) and

was isolated in good yield (81.7%). Due to (1) the release of HCl vapours resulting from the reaction between ZnCl_2 and water molecules in the atmosphere and (2) the final workup to destroy this catalyst, heterogeneous catalysts were further tested. The first was MK10, a well-known clay belonging to the smectite group, which presents Bronsted and Lewis acid sites (Route 3b). Unfortunately, meloxicam **3** was obtained in a very low yield (29%). We decided to increase the number of Lewis acid's sites of the MK10 by synthesizing impregnated MK10 with ZnCl_2 (Zn-MK10) following the procedure described by Waterlot et al. [37]. The yield of the reaction reached 90%, which is considered in practice as an excellent yield.

In view of the low meloxicam's yield via the Route 3b (Scheme 3), this synthetic pathway was not considered in the following part of the current study.

Atom economy (AE) and Sheldon's E-factor

The atom economy is a theoretical value described in the literature [51] and was expressed in percentage by Eq. 1. From this metric, it may be defined the percentage of reactants engaged in the reaction process that may be considered as waste materials.

$$AE = \frac{\text{Molecular weight of the isolated product}}{\text{Sum of the molecular weights of the reactants}} \times 100. \quad (1)$$

From the atom economy, and therefore, the waste materials, the E-factor, introduced by Sheldon [52], may be calculated following Eq. 2. For researchers and industrials, this metric may measure how much material enters

Table 1 Molar mass, mass of reactants and products, mol number and yield associated with the manufacturing of meloxicam according to Mezei et al. [50]

| Chemical formula of reactants and products | $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$ (6) | $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$ (5) | Crude $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (3a) | KOH $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{KNO}_4\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8) | KOH | HCl | $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ (3) | |
|--|--|---|--|--|--------|-------|---|-------|
| Molar mass of reactants and products (g mol^{-1}) | 269 | 114 | | 56 | 407.52 | 56 | 36.5 | 351 |
| Mass of reactants and products (g): step (ii) | 35 | 15 | 43 | | | | | |
| Mol number of reactants and products: step (ii) | 0.130 | 0.132 | | | | | | |
| Mass of reactants and products (g): step (iii) | | | 43 | 36 | 42.9 | | | |
| Mol number of reactants and products: step (iii) | | | | 0.643 | 0.105 | | | |
| Mass of reactants and products (g): step (iv) | | | | | 34.1 | 7.5 | 8.8 | 28.5 |
| Mol number of reactants and products: step (iv) | | | | | 0.084 | 0.134 | 0.241 | 0.081 |
| Yield (%) | | | | | 80.9 | | | 97.0 |

Table 2 Molar mass, mass of reactants and products, mol number and yield associated with the synthesis of meloxicam described in the current study

| Chemical formula of reactants and products | Route 3a | | | | Route 3b | | Route 3c | |
|---|---|--|-------------------|--|----------|--|----------|--|
| | C ₁₁ H ₁₁ NO ₅ S (6) | C ₄ H ₆ N ₂ S (5) | ZnCl ₂ | C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄ S ₂ (3) | MK10 | C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄ S ₂ (3) | Zn-MK10 | C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄ S ₂ (3) |
| Molar mass of reactants and products (g mol ⁻¹) | 269 | 114 | 136.39 | 351 | | 351 | | 351 |
| Mass of reactants and products (mg) | 200 | 87 | 5 | 213.21 | 30 | 75.8 | 30 | 235 |
| Mol number of reactants and products | 7.43E-04 | 7.63E-04 | 3.67E-05 | 6.07E-04 | | 2.16E-04 | | 6.70E-04 |
| Yield (%) | | | | 81.7 | | 29.0 | | 90.0 |

Table 3 Metrics associated to the determination of the environmental factor (E-factor)

| | Atom economy (%) | Waste (%) | E-factor |
|----------|------------------|-----------|----------|
| Route 2 | 36.4 | 63.6 | 2.1 |
| Route 3a | 67.6 | 32.4 | 2.4E-02 |
| Route 3c | 91.6 | 8.4 | 0.0 |

the production site and how much leaves as product and/or waste materials.

$$\text{E-factor} = \frac{\text{Mass of waste}}{\text{Mass of product}} \quad (2)$$

The three metrics were calculated from the Routes 2, 3a and 3c and the results are presented in Table 3. Compared to the multistep synthesis described in Mezei et al. [50], the atom economy related to synthesis of meloxicam **3** using ZnCl₂ was 1.86-fold higher (67.6% vs. 36.4%). The best AE was obtained using the impregnated Zn-MK10 (91.6%) and was 2.5-fold higher than the AE obtained by Mezei et al. [50]. For the Route 3c, this result means that only 8.4% of the atomic mass of the reactants used in the reaction will constitute waste, whereas in Mezei et al. [50], 63.6% of the engaged reactants may be considered as waste. Although the E-factor values were very low for each route, the best E-factor was obtained for the Route 3c. This result may be explained by the properties of the heterogeneous catalyst Zn-MK10. This catalyst was recovered after solid-liquid filtration and it was reused five times without significant loss of activity.

$$\text{SF} = 1 + \frac{\text{Sum of the weights of the reactants} - \text{sum of the weights of the reactants in a stoichiometric process}}{\text{Sum of the weights of the reactants in a stoichiometric process}} \times 100. \quad (4)$$

Reaction mass efficiency (RME)

The reaction mass efficiency was based on the Curzons's definition [53] and was calculated from Eq. 3.

$$\text{RME} = \frac{\text{Isolated weight of the isolated product}}{\text{Sum of the weights of the reactants}} \times 100. \quad (3)$$

Although Mezei et al. [50] produced meloxicam **3** via a multistep synthesis, they presented their results from crude meloxicam product. This point is very important since this Curzons's metric requires the assumption that 100% of the product in a reaction is engaged in the subsequent reaction. The reaction mass efficiency of the Mezei's reaction was 20.9%. This value means that 79.1% of the weights of the reactants used in the reaction Scheme 2 is not inserted in the meloxicam **3**. This result correlated well with the high percentage of waste (63.6%; Table 3). In contrast, RME values were 73.1% and 81.9% for the routes 3a and 3c, respectively. Once again, the best result was obtained using the impregnated Zn-MK10 catalyst and highlighted that only 8.1% of the weights of the reactants engaged in the reaction was not inserted in the meloxicam **3**, reflecting the very low quantity of waste (8.4%, Table 3).

Stoichiometric factor (SF)

The stoichiometric factor highlights the difference between the reaction conducted in the process studied and this reaction when the reactants should be used in stoichiometric condition [53].

The SF metric was calculated for the reaction described in Scheme 2. The value of 1.29 indicated that 29% of the weight of the reactants in the process described by Mezei et al. [50] were used in excess. This result is in relation with the use of KOH to produce the meloxicam potassium salt and the treatment of this salt by KOH and HCl to obtain meloxicam **3**. In view of our both processes, ZnCl₂ was used under catalytic conditions (1:10; Route 3a) and the impregnated Zn-MK10 was a reusable catalyst used under catalytic conditions too (Route 3c). Consequently, the SF values were 1 for both syntheses ways indicating that no limiting and excess reactants were used in our innovative process.

Conclusion

Since the 12 principles of the green chemistry are known by researchers and industrials, many efforts have been made to develop economical, ecological and safe syntheses. The current study reported the most recent and innovative syntheses of meloxicam, a non-steroidal anti-inflammatory drug, the first based on the use of ZnCl₂ and the second using impregnated MK10 (Zn-MK10). Apart from the fact that meloxicam was synthesized in one step using this heterogeneous catalyst with the best yield (90%), some quantitative tools used as metrics were used to evaluate the performance of our synthesis. For this pathway, atom economy waste and E-factor were 91.6%, 8.4% and 0, respectively. The reaction mass efficiency highlighted that only 8.1% of the weights of the reactants engaged in the reaction was not inserted in the meloxicam **3** produced under a perfect stoichiometric conditions (stoichiometric factor = 1).

Experimental

Starting materials are commercially available and were used without further purification (suppliers: Carlo Erba Reagents S.A.S., Tokyo Chemical Industry Co. Ltd., Fluorochem Ltd., and Fisher Scientific). Melting point was measured on a MPA 100 OptiMelt® apparatus and is uncorrected. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were acquired at 400 MHz for ¹H NMR and at 100 MHz for ¹³C NMR, on a Varian 400-MR spectrometer with tetramethylsilane (TMS) as internal standard, at 25 °C. Chemical shifts (δ) are expressed in ppm relative to TMS. Splitting patterns are designed: s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublet; t, triplet; m, multiplet; sym m, symmetric multiplet; br s, broaden singlet; br t, broaden triplet. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). Thin layer chromatographies (TLC) were realized on Macherey Nagel silica gel plates with fluorescent indicator and were visualized under a UV-lamp at 254 nm and 365 nm. Column chromatographies were

performed with a CombiFlash Rf Companion (Teledyne-Isco System) using RediSep packed columns. IR spectra were recorded on a Varian 640-IR FT-IR Spectrometer.

Synthesis of 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde (**3**) without catalyst

2-Amino-5-methylthiazole (85 mg, 0.7 mmol) was added to a solution of methyl 2-methyl-4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxide **4a** (200 mg, 0.7 mmol) in *o*-xylene (3 mL) and the mixture was stirred at reflux during 24 h. After cooling to room temperature, the xylene was evaporated and CH₂Cl₂ (10 mL) was further added to the crude. The compound was then purified on flash chromatography (EtOAc:*n*-Heptane, 00:100 to 50:50) to provide the 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde (**3**) in 34% yield.

Synthesis of 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde (**3**) with ZnCl₂ as catalyst

2-Amino-5-methylthiazole (85 mg, 0.7 mmol) and zinc chloride (5 mg, 0.037 mmol) were added to a solution of methyl 2-methyl-4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxide **4a** (200 mg, 0.7 mmol) in *o*-xylene (3 mL) and the mixture was stirred at reflux during 24 h. After cooling to room temperature, the xylene was evaporated and CH₂Cl₂ (10 mL) was further added to the crude and washed with distilled water (2 × 10 mL). The organic layer was dried on Na₂SO₄, filtered, concentrated in vacuo and the residue was then purified on flash chromatography (EtOAc:*n*-heptane, 00:100 to 50:50) to provide the 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde (**3**) in 82% yield.

Synthesis of 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde (**3**) with MK10 as catalyst

2-Amino-5-methylthiazole (85 mg, 0.7 mmol) and MK10 (30 mg, 0.037 mmol) were added to a solution of methyl 2-methyl-4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxide **4a** (200 mg, 0.7 mmol) in *o*-xylene (3 mL) and the mixture was stirred at reflux during 24 h. After cooling to room temperature, the mixture was filtered to recover the MK10, the xylene was evaporated and CH₂Cl₂ (10 mL) was added to the crude. The compound was then purified on flash chromatography (EtOAc:*n*-heptane, 00:100 to 50:50) to provide the 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde (**3**) in 29% yield.

Varian Resolutions Pro

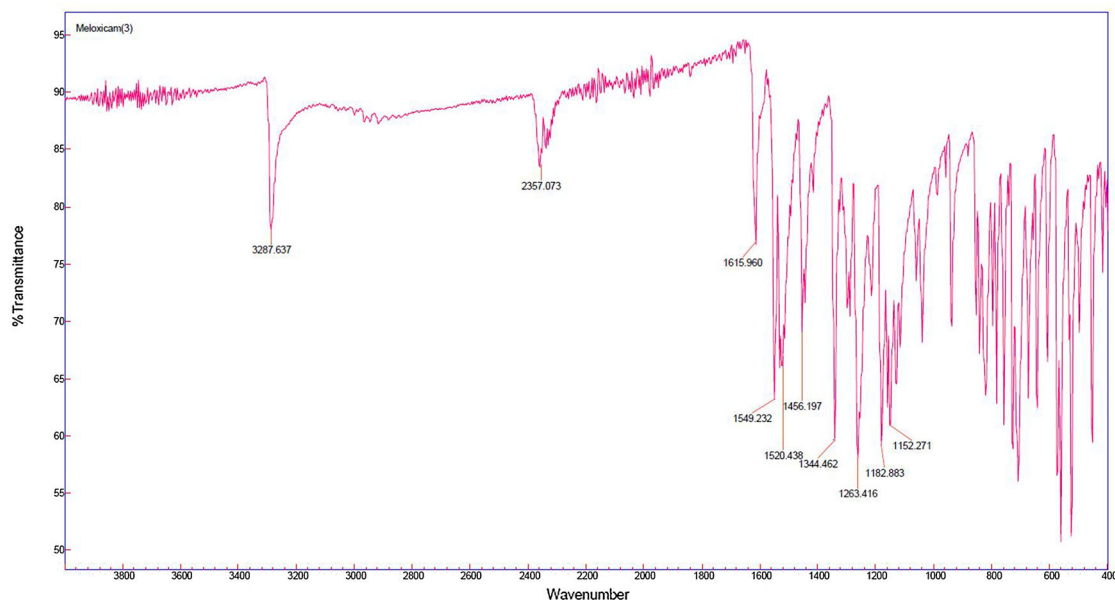
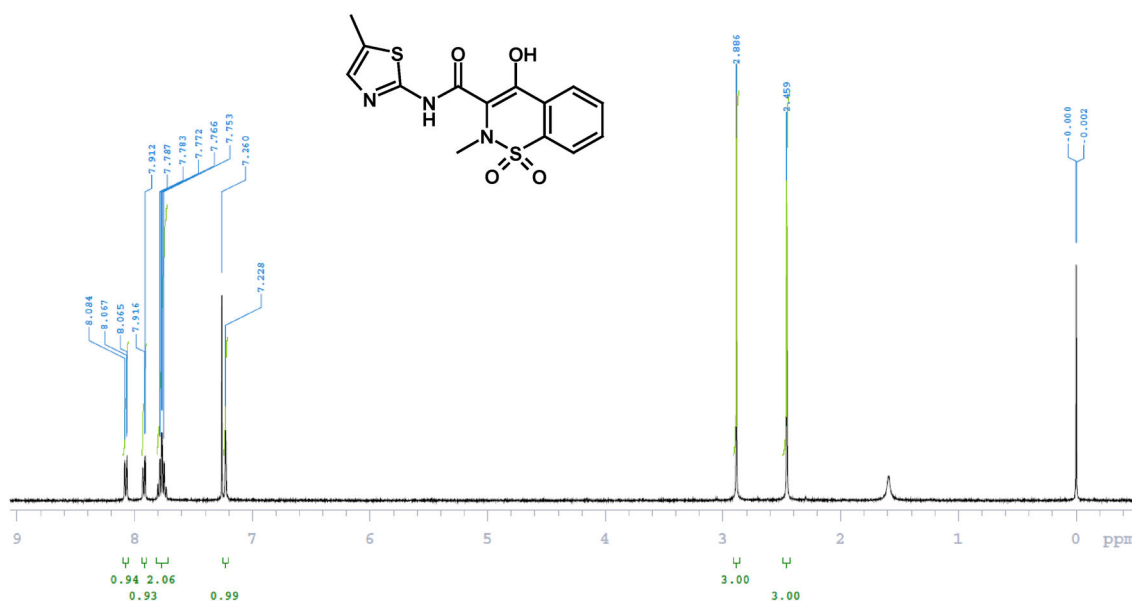


Fig. 2 Infrared spectrum of meloxicam 3

Fig. 3 ¹H RMN of meloxicam 3

Synthesis of 4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carbox-amide-1,1-dioxide (3) with impregnated MK10 (Zn-MK10) as catalyst

2-Amino-5-methylthiazole (85 mg, 0.7 mmol) and Zn-MK10 (30 mg, 0.037 mmol) were added to a solution of methyl 2-methyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate

1,1-dioxide **4a** (200 mg, 0.7 mmol) in *o*-xylene (3 mL) and the mixture was stirred at reflux during 24 h. After cooling to room temperature, the mixture was filtered to recover the supported catalyst, the xylene was evaporated and CH₂Cl₂ (10 mL) was added to the crude. The mixture was then purified on flash chromatography (EtOAc:*n*-heptane, 00:100 to 50:50) to provide the

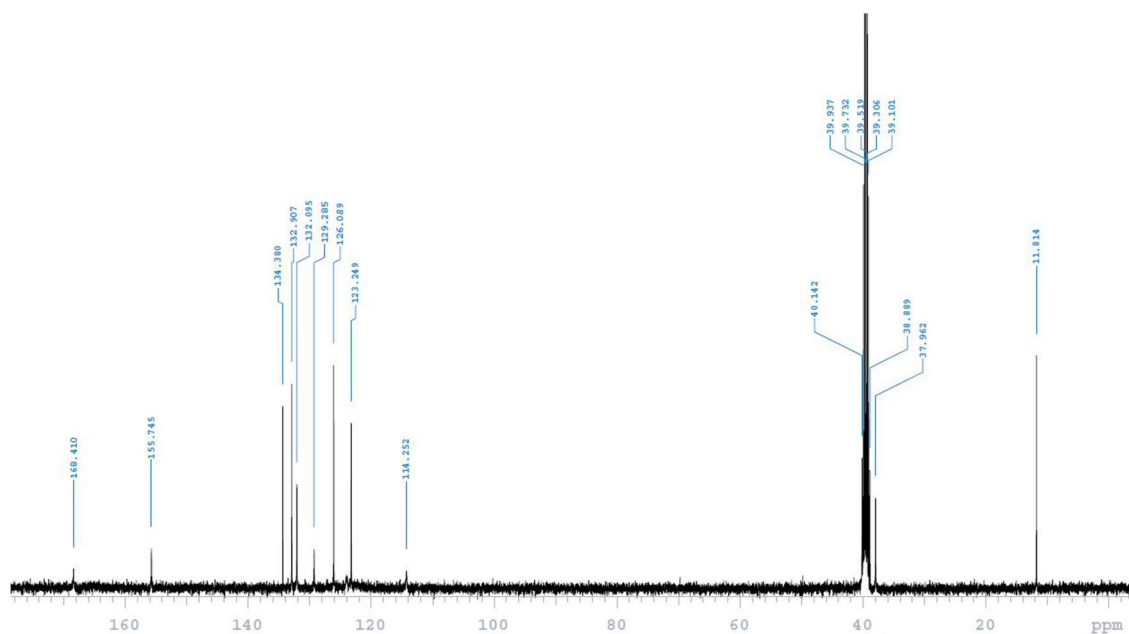


Fig. 4 ^{13}C RMN of meloxicam **3**

4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide (**3**) in 90% yield.

White solid; mp 245–246 °C (CH_2Cl_2); Rf 0.62 (EtOAc:*n*-Heptane, 60:40), IR ν cm^{-1} : 3288, 1549, 1344, 1264, 1183 (Fig. 2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.46 (s, 3H, CH_3), 2.89 (s, 3H, CH_3), 7.23 (s, 1H, thiazolyl-*H*), 7.75 (dq, $J=7.2, 1.6$ Hz, 2H, Ar*H*), 7.91 (dd, $J=7.4, 2.0$ Hz, 1H, Ar*H*), 8.06 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H, Ar*H*) (Fig. 3). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.8 (CH_3), 38.0 (CH_3), 114.3 (C), 123.3 (CH; C), 126.1 (CH), 129.3 (CH), 132.1 (CH), 132.9 (CH; C), 134.4 (2C), 155.7 (C), 168.4 (C) (Fig. 4).

Acknowledgements The authors warmly thank Yncréa Hauts-de-France and the “Fondation de La Catho de Lille” for their financial support of this study in the frame of « Matériaux Verts Fonctionnels » program (P.D.’s and M. H.’s PhD scholarships). The authors are also grateful to the “Université Le Havre Normandie” for technical help.

References

- R.S. Varma, *Green Chem.* **313**, 43 (1999)
- P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron* **57**, 9225 (2001)
- T.J. Mason, *Chem. Soc. Rev.* **26**, 443 (1997)
- B. Banerjee, *Ultrason. Sonochem.* **35**, 1 (2017)
- B. Banerjee, *Ultrason. Sonochem.* **35**, 15 (2017)
- S.L. Barbosa, M.J. Dabdoub, G.R. Hurtado, S.I. Klein, A.C.M. Baroni, C. Cunha, *Appl. Catal. A Gen.* **313**, 146 (2006)
- H.M. Marvaniya, K.N. Modi, D.J. Sen, *Int. J. Drug. Dev. Res.* **3**, 34 (2011)
- A. McKillop, D.W. Young, *Synthesis* **6**, 401 (1979)
- A. McKillop, D.W. Young, *Synthesis* **7**, 481 (1979)
- B.M. Khadilkar, S.D. Borkar, *Tetrahedron Lett.* **38**, 1641 (1997)
- M. Nikoorazm, *Sci. Iran.* **20**, 603 (2013)
- N.A. Noureldin, D.G. Lee, *Tetrahedron Lett.* **22**, 4889 (1981)
- B. Chiche, A. Finiels, C. Gauthier, P. Geneste, *J. Org. Chem.* **51**, 2128 (1986)
- V. Paul, A. Sudalai, T. Daniel, K.V. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **35**, 2601 (1994)
- B.M. Choudary, M.L. Kantam, M. Sateesh, K.K. Rao, P.L. Santhi, *Appl. Catal. A Gen.* **149**, 257 (1997)
- V.R. Choudhary, S.K. Jana, N.S. Patil, *Tetrahedron Lett.* **43**, 1105 (2002)
- K. Bachari, O. Cherifi, *Appl. Catal. A Gen.* **319**, 259 (2007)
- S. Horike, M. Dincâ, K. Tamaki, J.R. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 5854 (2008)
- D.J. Upadhyaya, S.D. Samant, *Appl. Catal. A Gen.* **340**, 42 (2008)
- N.T.S. Phan, K.K.A. Ly, T.D. Phan, *Appl. Catal. A: Gen.* **382**, 246 (2010)
- X. Chagjiu, L. Min, Z. Bin, S. Xingtian, *Sci. Res.* **14**, 7 (2012)
- S.S. Patil, S.D. Jadhav, M.B. Deshmukh, *Indian J. Chem.* **52B**, 1172 (2013)
- T. Ennaert, J. Van Aelst, J. Dijkmans, R. De Clercq, W. Schutyser, M. Dusselier, D. Verboeckend, B.F. Sels, *Chem. Soc. Rev.* **45**, 584 (2016)
- O. Sieskind, P. Albrecht, *Tetrahedron Lett.* **34**, 1197 (1993)
- Z.H. Zhang, T.S. Li, F. Yang, G.G. Fu, *Synth. Commun.* **28**, 3105 (1998)
- T.S. Li, Z.H. Zhang, T.S. Jin, *Synth. Commun.* **29**, 181 (1999)
- S.A.E. Ayoubi, F. Texier-Boullet, *J. Chem. Res. (S)* **1**, 208 (1995)
- R.S. Varma, *Tetrahedron* **58**, 1235 (2002)
- G. Song, B. Wang, X. Bu, Y. Kang, Y.L. Yang, *Synth. Commun.* **35**, 2875 (2005)
- S. Dasgupta, B. Török, *Org. Prep. Proced. Int.* **40**, 1 (2008)
- G. Nagendrappa, *Appl. Clay Sci.* **53**, 106 (2011)
- M. Balogh, I. Hermeicz, Z. Meszaros, P. Laszlo, *Helv. Chim. Acta* **27**, 2270 (1984)

33. A. Maquestiau, A. Mayence, J.J. Vanden Eynde, *Tetrahedron Lett.* **32**, 3839 (1991)
34. P. Laszlo, P. Pennetreau, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* **27**, 3153 (1986)
35. S. Chalais, A. Cornelis, P. Laszlo, A. Mathy, *Tetrahedron Lett.* **26**, 2327 (1985)
36. M. Balogh, A. Cornéli, P. Laszlo, *Tetrahedron Lett.* **25**, 3313 (1984)
37. C. Waterlot, D. Couturier, B. Hasiak, *J. Chem. Res.* 0417 (2000)
38. A. Cornelis, P. Laszlo, P. Pennetreau, *Clay Miner.* **18**, 437 (1983)
39. A. Cornelis, P. Laszlo, *Synthesis* **10**, 849 (1980)
40. A. Cornélis, A. Gerstmans, P. Laszlo, A. Mathy, I. Zieba, *Catal. Lett.* **6**, 103 (1990)
41. P.D. Clark, A. Kirk, R.A. Kydd, *Catal. Lett.* **25**, 163 (1994)
42. J.J. Vanden Eynde, A. Mayence, Y.V. Haverbecke, *Tetrahedron Lett.* **36**, 3133 (1995)
43. R. Varala, R. Enugala, S.R. Adapa, *Arkivoc* **13**, 171 (2006)
44. G.D. Yadav, K.P. Pimparkar, *J. Mol. Catal. A Chem* **264**, 179 (2007)
45. A. Cornélis, P. Laszlo, S. Wang, *Tetrahedron Lett.* **34**, 3849 (1993)
46. C. Waterlot, D. Couturier, B. Rigo, A. Ghinet, M. De Backer, *Chem. Pap.* **6**, 873 (2011)
47. A. Dhakshinamoorthy, K. Knagaraj, K. Pitchumani, *Tetrahedron Lett.* **52**, 69 (2011)
48. <https://clinicaltrials.gov>. Accessed 15 Nov 2017
49. M. Zia-ur-Rehman, J.A. Choudary, S. Ahmad, *Bull. Korean Chem. Soc.* **26**, 1771 (2005)
50. T. Mezei, N. Mesterházy, T. Bakó, M. Porcs-Makkay, G. Simig, B. Volk, *Org. Proc. Res. Dev.* **13**, 567 (2009)
51. B.M. Trost, *Science* **254**, 1471 (1991)
52. R.A. Sheldon, *Green Chem.* **9**, 1273 (2007)
53. A.D. Curzons, D.J.C. Constable, D.N. Mortimer, V.L. Cunningham, *Green Chem.* **3**, 1 (2001)

Résumé

Les activités des anciennes industries métallurgiques spécialisées dans la production et la transformation de plomb, de zinc ou d'autres métaux ont engendré une pollution métallique importante des sols selon la localisation de ces derniers. Des études actuelles proposent ainsi des solutions de requalification de ces sols *via* des processus de phytoremédiation afin de valoriser au maximum les plantes cultivées sur ces sols contaminés. Ce projet de thèse a ainsi été réalisé dans le but de valoriser des écocatalyseurs hétérogènes régénérables. Ces derniers sont obtenus à partir des plantes cultivées sur des sols contaminés dans la synthèse organique pour la production de composés à haute valeur ajoutée. Les sols contaminés utilisés dans ce projet proviennent de la région Hauts-de-France (Auby et Noyelles-Godault). Dans cette optique, quatre types de réactions ont été testés pour valider l'efficacité et la recyclabilité des écocatalyseurs :

- La réaction d'aminolyse,
- La réaction de Friedel-Crafts,
- La transformation d'aza-Michael, et enfin
- La réaction de transestérification

Des écocatalyseurs riches en zinc (EcoZn), obtenus à partir de la biomasse végétale de ray-grass (*Lolium perenne* L.), ont été caractérisés par des méthodes physico-chimiques puis validés leurs critères d'efficacité et de recyclabilité. Ceux-ci ont ainsi permis de synthétiser plusieurs séries de composés à activité anti-inflammatoires connus (piroxicam, méloxicam, idrocilamide) et de nouveaux, des inhibiteurs de la farnésyltransférase (à visée anticancéreuse ou pour combattre des maladies orphelines telles que la progéria) ou encore de découvrir un nouvel accepteur d'aza-Michael.

Abstract

The activities of the former metallurgy industries specialized in the production and processing of lead, zinc or other metals have resulted in significant metallic pollution of soils depending on their location. Current studies propose solutions for the requalification of these soils through the phytoremediation processes in order to maximize the value of plants grown on these contaminated soils. This PhD thesis project was thus realized with the aim of valorizing regenerative heterogeneous ecocatalysts. The latter were obtained from the plants cultivated on contaminated soils in organic synthesis for the production of high value added molecules. The contaminated soils used in this project came from the Hauts-de-France region (Auby and Noyelles-Godault). In this light, four types of reactions have been tested to validate the efficiency and recyclability of ecocatalysts:

- The aminolysis reaction
- The Friedel-Crafts reaction
- The aza-Michael transformation
- The transesterification reaction

The zinc-rich ecocatalysts (EcoZn), obtained from the plant biomass of ryegrass (*Lolium perenne* L.), were characterized by physicochemical methods and validated their efficiency and recyclability criteria. The latter were successfully used to reach various series of compounds with anti-inflammatory activity known (piroxicam, meloxicam, idrocilamide) and new, inhibitors of farnesyltransferase (for anticancer purpose or to fight orphan diseases such as progeria) or to discover a new aza-Michael acceptor.