



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR &  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAÏD  
-TLEMCEEN-



*Faculté des Sciences*

*Département de Chimie*

*MEMOIRE DE*

***MASTER***

*SPECIALITE :*

***CATALYSE ET CHIMIE VERTE***

Présentée par :

**M<sup>elle</sup> FEROUANI Ghaniya**

THEME

***Synthèses et réactivités des cétones  $\beta$ -fonctionnalisés***

Soutenu, le : 29/06/2011

**Devant le jury composé de**

<b>Président :</b>	Pr CHOUKCHOU-BRAHAM. A	Université de Tlemcen
<b>Examineurs :</b>	Dr ZIANI-CHERIF. C.	Université de Tlemcen
	Pr CHOUKCHOU-BRAHAM. N.	Université de Tlemcen
<b>Rapporteur :</b>	Pr MOSTEFA-KARA. B.	Université de Tlemcen

## DEDICACE

*A la mémoire de ma chère petite sœur Nadjet.*

*A la mémoire de mes grands-parents*

*A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour*

*A mes chers frères Mohamed et Khaled*

*A mes tantes et à mes oncles*

*A chaque cousins et cousines.*

## **REMERCIEMENTS**

*Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCC) de l'Université Abou Baker Belkaïd, Fiemcen, ces trois mois de recherche ont été une expérience formidable et je voudrais remercier tous ceux qu'ont été associés*

*Nos sincères remerciements vont à Monsieur le directeur R.BACHIR, Professeur à l'université de Fiemcen pour nous avoir accueilli au sein de son laboratoire. et Monsieur le professeur A. Choukchou-Braham, de m'avoir accueilli dans son master.*

*Mes plus vifs remerciements s'adressent au Monsieur le professeur B. Mostefa Kara, qui m'a encadrée au long de ce travail, Je le remercie également infiniment pour sa disponibilité et tous les conseils qu'il m'a prodigués pendant cette période. Sa porte est toujours restée ouverte et il n'a pas compté son temps pour m'aider. Il a su ainsi me faire partager son enthousiasme et une partie de ses connaissances dans le domaine de la synthèse organique*

*Je tiens à remercier Monsieur le professeur N. Choukchou-Braham pour ses conseils fructueux et ses aides*

*Je remercie également Monsieur C. Ziani Cherif pour ces encouragements constants, ses conseils et ses aides*

*Je voudrais aussi exprimer ma gratitude à toutes les personnes dont l'aide et l'enthousiasme ont permis l'avancement de ce travail, et en particulier madame Z. Belhadj, Monsieur M. Benbabdallah, madame S. Benzerdjeb et Mademoiselle A. Benmeddah pour ses conseilles son expérience en synthèse organique*

*Je tiens à remercier vivement tous les enseignants qui ont assuré ma formation.*

*Enfin, à mes collègues de laboratoire, pour leur disponibilité, leurs conseils fructueux et leur sens de l'humour, un grand MERCI.*

*Je remercie chaleureusement mes camarades Belhadj Fatima, Hamzi Imane Boucharif Amina. Pour tous les bons moments passés ensemble ainsi que pour leur soutien et sympathie.*

*Plus que quiconque, ce sont mes parents qui m'ont permis de poursuivre mes études et d'effectuer un master en chimie verte. Ils m'ont fait confiance tout au long de mes études et m'ont donné la liberté de suivre mes passions, même s'ils n'ont pas toujours compris ce que je faisais ni pourquoi je le faisais. En plus de l'amour que j'éprouve pour eux, je les admire pour cela.*

## **Table des matières**

<b>ABREVIATION</b> .....	1
<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	4
<b>CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	7
<b>I-GENERALITES SUR LA CHIMIE VERTE</b> .....	8
I.1 L'utilisation de l'eau comme solvant .....	8
I.2 Réaction one pot .....	8
I.3 Réaction sans solvant .....	9
<b>II- REACTION D'ALDOLISATION (CETOLISATION)</b> .....	10
II.1 Présentation de la réaction d'aldolisation (cétolisation) .....	10
II.2 Réactions d'aldolisation (cétolisation) décrites dans la littérature .....	11
• Réaction d'aldolisation catalysée par la L-proline .....	11
• Réaction d'aldolisation catalysée par la pyrrolidine .....	12
• Réaction d'aldolisation catalysée par les sels d'ammoniums .....	13
• Réaction d'aldolisation catalysée par le DABCO .....	14
<b>III-REACTIONS DE MANNICH</b> .....	14
III.1 Présentation de la réaction de Mannich .....	14
III.2 Réactions de Mannich décrites dans la littérature .....	14
• Réactions de Mannich catalysée par les acides de Lewis .....	14
• Réactions de Mannich catalysée par les acides de bronsted .....	15
<b>IV -CONCLUSION</b> .....	16
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	17
<b>CHAPITRE II : SYNTHESSES ET REACTIVITES DES CETONES FONCTINNALISEE</b> .....	18
<b>I-SYNTHESSES DES B-HYDROXYCETONES PAR UNE REACTION D'ALDOLISATIO</b> .....	19
I.1 Schéma rétrosynthétique de la réaction d'aldolisation .....	19
I.2 Application à la synthèse .....	19
I.3 La synthèse de 4- hydroxy-4-méthyl-2-pentanone .....	20

<i>I.4 La synthèse de 4-(4-chlorophényl)-4-hydroxybutan-2-one</i> .....	20
<i>I.5 La synthèse de 2-(hydroxy(phényl)méthyl) cyclohexanone</i> .....	21
<i>I.6 La synthèse de 2-((4-chlorophényl)(hydroxy)méthyl) cyclohexanone</i> .....	21
<i>I.7 La synthèse de 2-(hydroxy(3-nitrophényl)méthyl) cyclohexanone</i> .....	23
<i>I.8 La synthèse de 3-hydroxy-1-(2-hydroxyphényl)-3-(3-nitrophényl) propan-1-one</i> .....	23
<b>II -SYNTHESE DES B-HYROXYCETONES PAR ACTION D'UN ORGANOMAGNESIEN SUR L'ACETYLACETATE D'ETHYLE</b> .....	24
<b>III -SYNTHESES DES B-AMINOCETONES</b> .....	25
<i>III.1 Schéma retrosynthétique</i> .....	25
<i>III.2 Application à la synthèse</i> .....	25
<b>IV -SYNTHESE D'ETHYLE 6-(4-CHLOROPHENYL)-2-OXO-4-PHENYL-5,6-DIHYDRO-2H-PYRAN-3-CARBOXYLATE</b> .....	27
<b>V- CONCLUSION</b> .....	28
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	29
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	30
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	33
<b>ANNEXE</b> .....	45

# ABREVIATIONS

## ABREVIATIONS

ACONH <sub>4</sub>	acétate d'ammonium
Ba(OH) <sub>2</sub> .8H <sub>2</sub> O	hydroxyde de baryum
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> O	diéthyléther
CCM	chromatographie sur couche mince
CdCl <sub>2</sub>	chlorure de cadmium (II)
CDCI <sub>3</sub>	chloroforme deutérié
DABCO	1,4-diazabicyclo [2, 2,2] octane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
EtOH	éthanol
<sup>1</sup> H	proton
HBr	Bromure d'hydrogène
HCl	acide chlorhydrique
HgCl <sub>2</sub>	chlorure de mercure
HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	éthylèneglycol
IR	infra-rouge
MCPCPA	Acide méta-chloroperbenzoïque
Me	méthyle
ml	millilitre
mmHg	millimètre de mercure
mmole	millimole
NaOH	hydroxyde de sodium
NbCl <sub>5</sub>	chlorure de Niobium (V)
NH <sub>4</sub> F	Fluorure d'ammonium

NH <sub>4</sub> OH	hydroxyde d'ammonium
PEG	polyéthylène glycol
Ph	phényle
PhCH <sub>3</sub>	toluène
PhMgBr	magnésien du bromobenzène
ppm	partie par million
Rdt	rendement
R <sub>f</sub>	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
ta	température ambiante
TEA	triéthylène amine
T <sub>éb</sub>	température d'ébullition
T <sub>F</sub>	température de fusion
TsOH	acide para toluènesulfonique, monohydrate
ZnCl <sub>2</sub>	chlorure de zinc (II)

**INTRODUCTION  
GENERALE**

La réalisation des synthèses organiques à grande échelle et la recherche continue d'optimisation des procédés, donnent aujourd'hui une importance économique considérable à la chimie organique. La preuve de la diversité et de l'intensité des recherches, plus d'un million des composés organiques ont été aujourd'hui identifiés et caractérisés, beaucoup d'entre eux ayant une application dans notre vie quotidienne.

## - PRESENTATION DU SUJET :

Les réactions organiques qui permettent la formation des liaisons carbone-carbone comme les réactions de Diels-Alder ou de Knoevenagel, sont très importantes en synthèse organique. Nous nous sommes intéressés à deux réactions de ce type,

- la réaction d'aldolisation pour préparer les  $\beta$ -hydroxycétones (schéma 1)

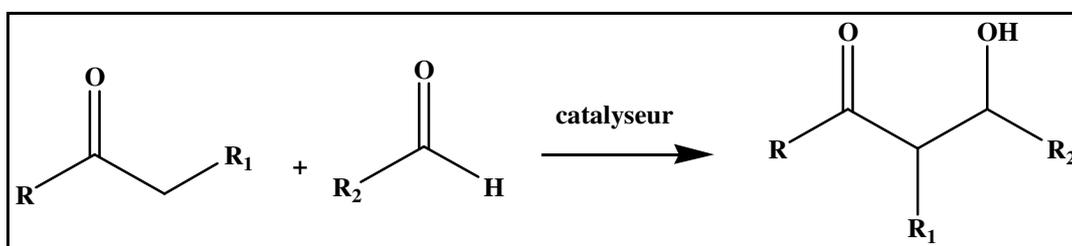


Schéma 1

- la réaction de Mannich pour préparer les  $\beta$ -aminocétones.

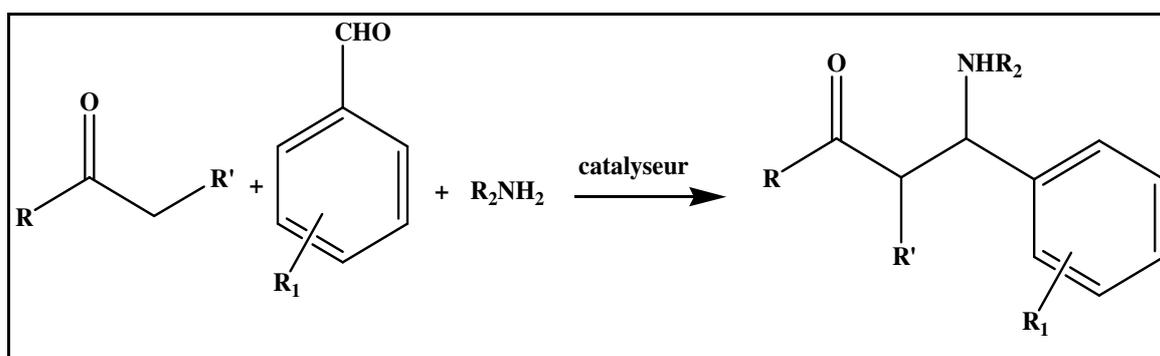
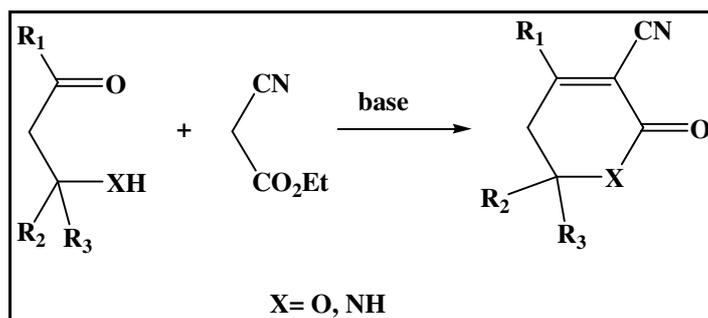


Schéma 2

Les  $\beta$ -hydroxycétones et les  $\beta$ -aminocétones ont été préparées comme produit de départ pour la synthèse d'hétérocycles à 6 chaînons tels que les  $\delta$ -lactones ou  $\delta$ -lactames selon le schéma suivant:



Schémas 3

Ce manuscrit est partagé en 3 parties :

- Une étude bibliographique de la réaction d'aldolisation et de la réaction de Mannich.
- Une présentation des différentes synthèses effectuées et une discussion des résultats obtenus.
- Une partie expérimentale où nous présenterons les modes opératoires, suivis de quelques analyses physico-chimiques et spectrales.

**CHAPITRE I:**  
**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

## I- GENERALITES SUR LA CHIMIE VERTE

Le concept de "chimie verte" <sup>(1)</sup> a été développé aux Etats-Unis au début des années 1990 dans le but de minimiser la pollution liée aux activités chimiques.

La chimie verte a pour le but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse des substances dangereuses.

Mais ce procédé vert n'est pas seulement moins polluant. Il permet également au chimiste d'améliorer sa rentabilité par <sup>(2)</sup> :

- ✓ La diminution de la quantité de déchet, et donc des frais de retraitement.
- ✓ la diminution du nombre d'étapes qui entraîne d'une part, une réduction des coûts de séparation et de purification et d'autre part, une amélioration de l'économie d'atomes

Pour la majorité de nos synthèses, nous nous sommes inspirés de quelques conditions dites vertes:

### I.1. l'utilisation de l'eau comme solvant <sup>(3)</sup> :

L'eau présente sans aucune doute trois avantages majeurs: Il est économique (coût réduit), et présente une alternative écologique évidente (pas de pollution) et aussi plus sécurisée (absence de nocivité, danger d'explosion nul). Par exemple une réaction d'aldolisation <sup>(4)</sup> entre l'acétone et le 4-nitrobenzaldéhyde (Schéma 1) catalysée par la L-prolinamide en présence de l'acide bromhydrique (HBr) se fait dans l'eau.

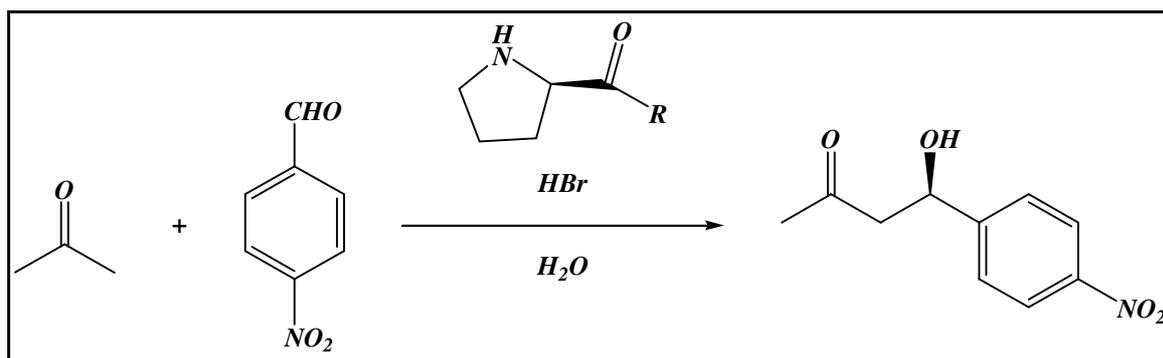


Schéma : 1

### I.2. L'utilisation des synthèses One-pot <sup>(5)</sup>:

Une réaction chimique en *One pot* est une synthèse dans laquelle un réactif subit plusieurs réactions successives et/ou simultanées dans un seul récipient. Ce type de réaction est très recherché par les chimistes car il leur permet d'éliminer le processus de séparation et

de purification des composés intermédiaires et par conséquent d'augmenter le rendement chimique global de leurs synthèses.

L'une des premières applications du processus multicomposants dans la synthèse des produits naturels est celle de la tropinone décrite par Robinson en 1917 <sup>(6)</sup> (Schéma 2). Le chemin réactionnel consiste à faire réagir en One pot le dialdéhyde succinique, la méthylamine et l'acétonedicarboxylate de diméthyle.

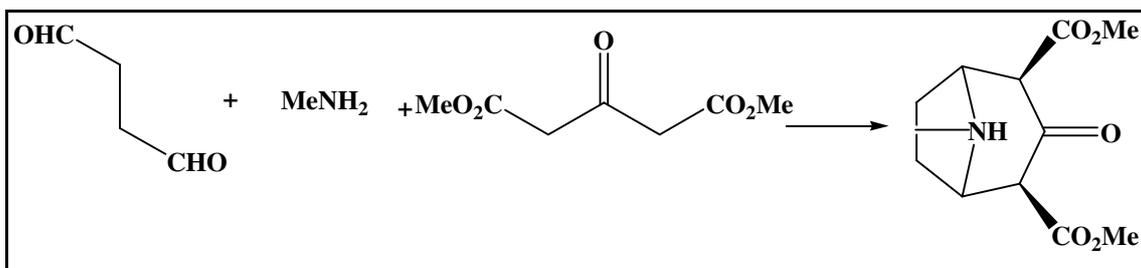


Schéma 2

### I.3. Réactions sans solvant <sup>(7)</sup> :

Comme l'eau l'utilisation des réactions organiques sans solvants ou à l'état solide est une question de mentalité héritée depuis Aristote qui a dit "No coopora nisi fluida" que l'on peut traduire par "Pas de réaction sans solvant" ce qui a empêché leur développement.

L'absence de solvant peut être bénéfique pour le déroulement d'une réaction. De plus, dans certains cas où l'un des réactifs qui est liquide il peut servir comme solvant de la réaction.

#### ✓ Oxydation de Bayer-Villiger <sup>(8)</sup> :

Dans cette méthode, les cétones sont oxydées en esters par l'acide méta chlorobenzoïque (MCPBA), (Schéma 3)

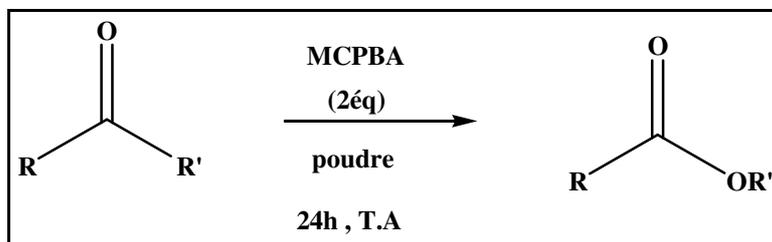


Schéma 3

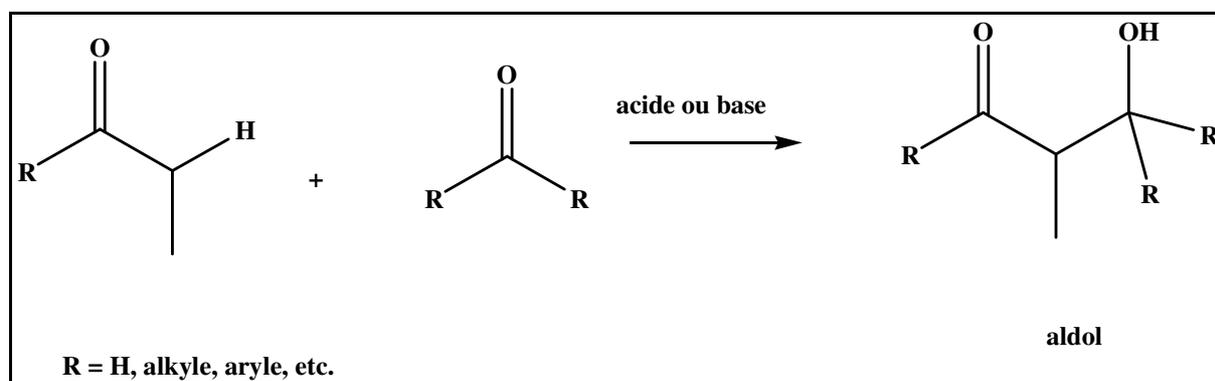
Les rendements sont améliorés en travaillant dans les conditions sans solvant :

<i>cétones</i>	<i>Sans solvants</i>	<i>CHCl<sub>3</sub></i>
<i>PhCOCH<sub>2</sub>Ph</i>	<i>97%</i>	<i>46%</i>
<i>PhCOPh</i>	<i>85%</i>	<i>13%</i>

## II. REACTION D'ALDOLISATION (CÉTOLISATION)

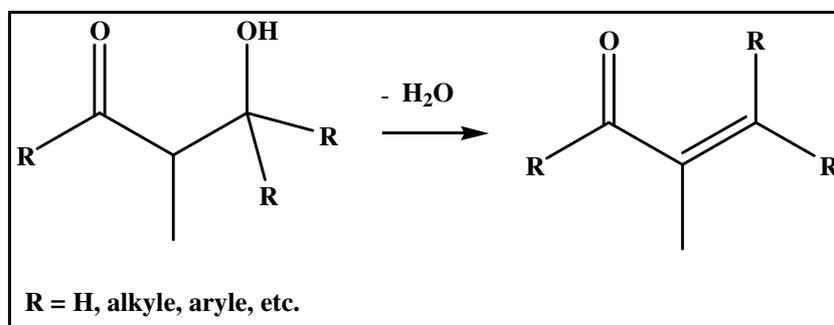
### II.1. Présentation de la réaction d'aldolisation (cétolisation).

Dans une réaction d'aldolisation (cétolisation) <sup>(9)</sup>, un composé carbonyle énolisable réagit avec un autre composé carbonyle qui peut être soit un aldéhyde ou bien une cétone (Schéma 4)



**Schéma 4 :** réaction d'Aldolisation entre un composé carbonyle énolisable et un aldéhyde ou une cétone.

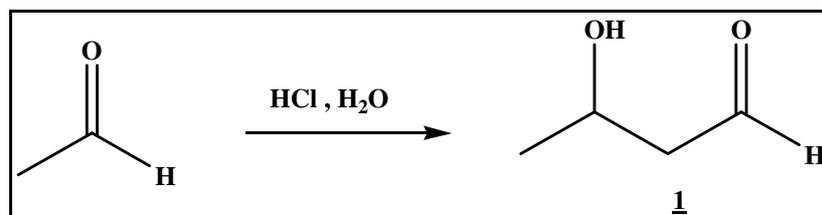
Les composés carbonyles énolisables réagissent comme un nucléophile, alors que le deuxième composé carbonyle a plutôt une réactivité d'électrophile. Le produit obtenu est la  $\beta$ -hydroxycétone. La difficulté dans cette réaction est de s'arrêter au stade de  $\beta$ -cétol car cette réaction se poursuit généralement par une crotonisation (Schéma 5).



**Schéma 5**

La réaction d'aldolisation est un outil fondamental pour la formation des liaisons carbone-carbone <sup>(10)</sup>. Elle permet d'accéder soit à des chaînes carbonées avec des fonctions oxygénées en position 1,3 ou bien aux alcènes par un procédé de crotonisation.

Wurtz a été le premier à identifier la présence simultanée des fonctions aldéhyde et alcool dans le composé 1<sup>(11)</sup>, résultant de l'auto condensation de l'acétaldéhyde en milieu acide, et la réaction a adopté par la suite le nom du produit formé l'aldol 1 (Schéma 6).



**Schéma 6** : condensation de l'acétaldéhyde en milieu acide et formation de l'aldol 1

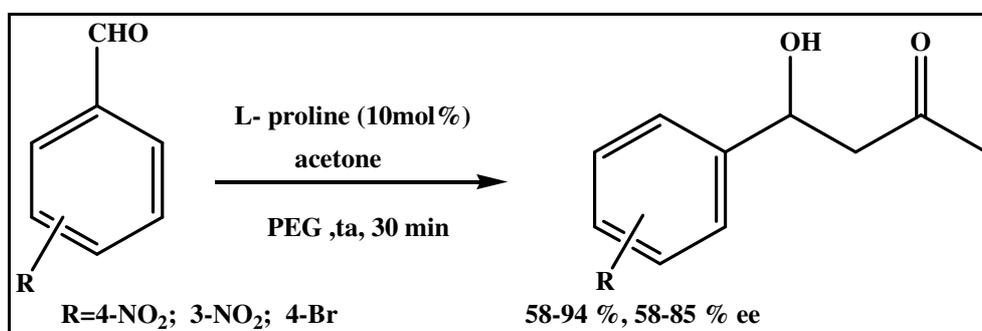
L'aldolisation est utilisée à grand échelle dans la synthèse des produits chimiques<sup>(12)</sup> tels que la pentaérythritol et dans l'industrie pharmaceutique pour l'obtention des produits optiquement purs. Par exemple, la synthèse du médicament Lipitor (atorvastatine) décrite par le groupe Pfizer en 1996, engage deux réactions d'aldolisations.

## II.2. Réactions d'aldolisations (cétolisation) décrites dans la littérature

La littérature fait mention de nombreux travaux concernant la réaction d'aldolisation, nous avons retenu dans ce manuscrit les plus importants et surtout ceux qui nous semblent être réalisables dans notre laboratoire et qui s'inscrivent aussi dans le contexte de la chimie verte.

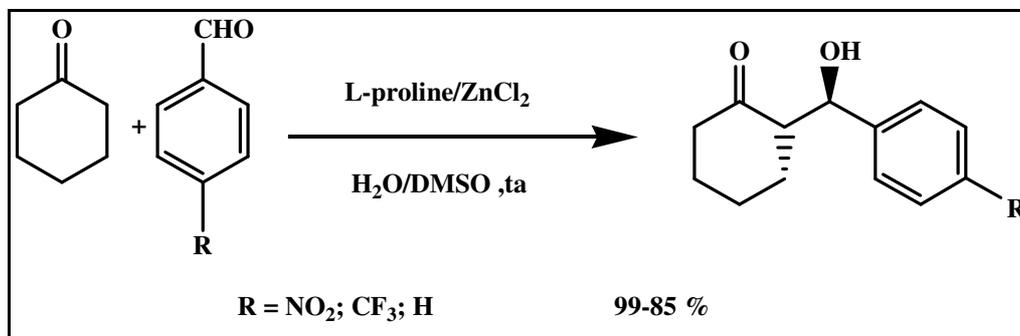
### ➤ Réaction d'aldolisation catalysée par la L-proline :

En 2006, <sup>(13)</sup> une réaction d'aldolisation a été réalisée entre l'acétone et différents aldéhydes aromatiques selon le schéma 7.



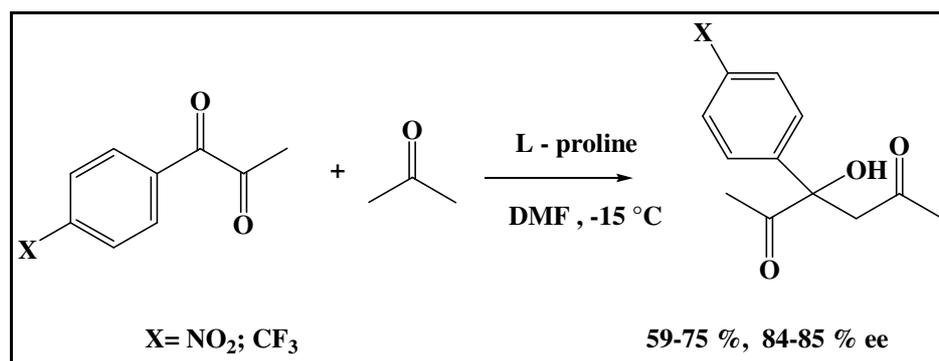
**Schéma 7**

D'autres produits issus de la réaction d'aldolisation <sup>(14)</sup> ont pu être synthétisés (Schéma 8), en utilisant un mélange de « L- proline /sels de chlorure tel que HgCl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, CdCl<sub>2</sub> » comme catalyseur. Pour des raisons écologiques, le système catalytique L-proline /ZnCl<sub>2</sub> semble être le plus convenable.



**Schéma 8**

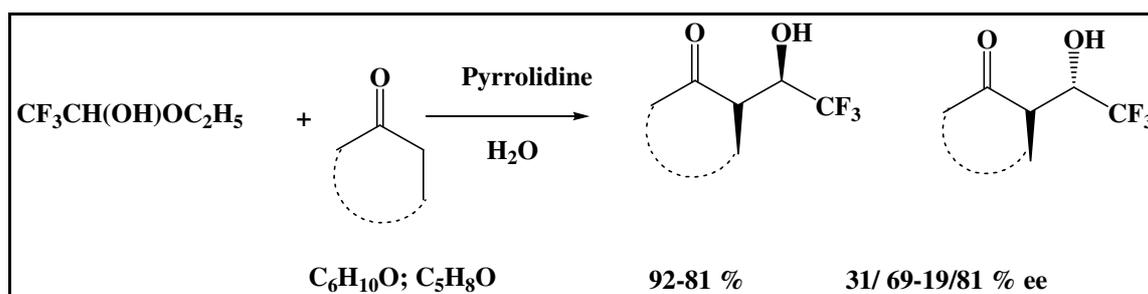
En 2006, une réaction d'aldolisation a été décrite entre la 1-aryl-1,2-propanedione et l'acétone catalysée par la L-proline dans DMF <sup>(15)</sup> (Schéma 9).



**Schéma 9**

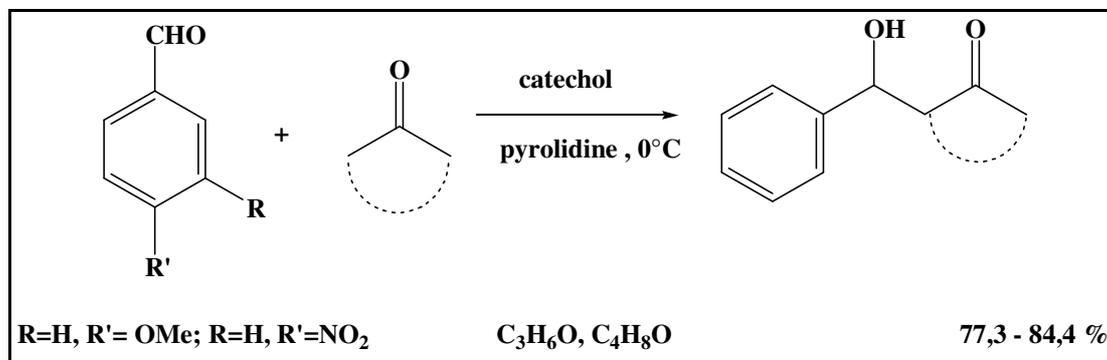
### ➤ Réaction d'aldolisation catalysée par la pyrrolidine :

En 2007, une réaction d'aldolisation a été décrite entre le trifluoroacétaldéhyde ethyl hemiacetal avec des cétones (Schéma 10) catalysée par la pyrrolidine dans dichlorométhane <sup>(16)</sup>.



**Schéma 10**

Une autre réaction d'aldolisation a été réalisée <sup>(17)</sup> en 2006 entre des aldéhydes aromatiques et différentes cétones catalysée par un mélange pyrrolidine /catéchol (Schéma 11). Les  $\beta$ -cétols sont obtenus avec de bons rendements.

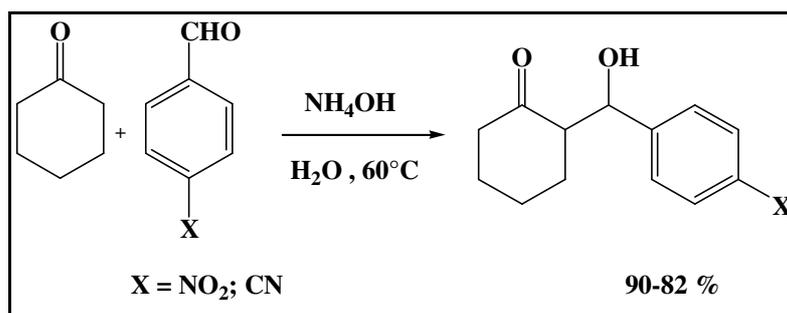


**Schéma 11**

➤ **Réaction d'aldolisation catalysée par les sels d'ammoniums :**

Des réactions d'aldolisation entre différentes cétones et aldéhydes aromatiques (Schéma12) ont été décrites en utilisant comme catalyseur des sels d'ammonium inorganique telle que  $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $\text{NH}_4\text{F}$ ,  $\text{AcONH}_4$  <sup>(18)</sup>. (Schéma 12).

L'hydroxyde d'ammonium s'est révélé d'être le catalyseur le plus efficace où les  $\beta$ -cétols sont obtenus avec de bons rendements



**Schéma 12**

### ➤ Réaction d'aldolisation catalysée par le DABCO :

Des  $\beta$ -cétols ont été synthétisés par une réaction d'aldolisation entre la 1-(2-hydroxyphényl) éthanone et différents aldéhydes aromatiques (Schéma 13) en présence du DABCO comme catalyseur dans l'eau<sup>(19)</sup>.

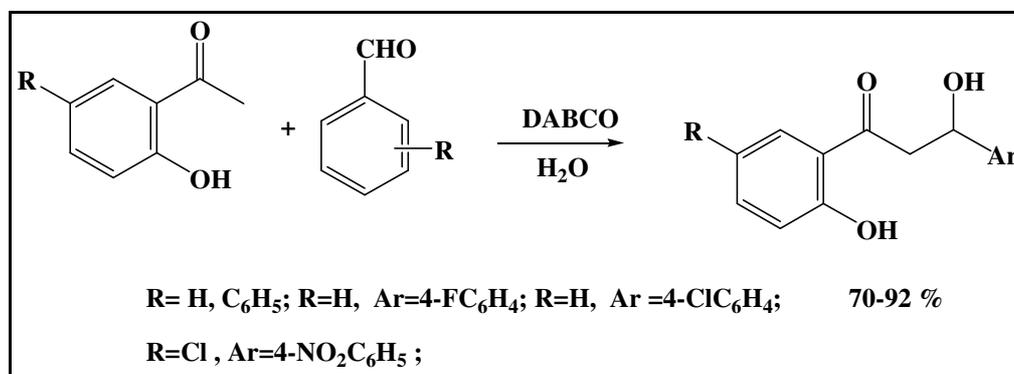


Schéma13

## III. REACTION DE MANNICH :

### III.1. Présentation de la réaction de Mannich :

La réaction de Mannich<sup>(20)</sup> est une réaction de condensation entre un aldéhyde non-énolisable, une amine primaire ou bien secondaire et un composé carbonylé énolisable dans un milieu acide ou basique. Le produit de synthèse est un  $\beta$ -aminocarbonyl également connu sous le nom base de Mannich (Schéma14).

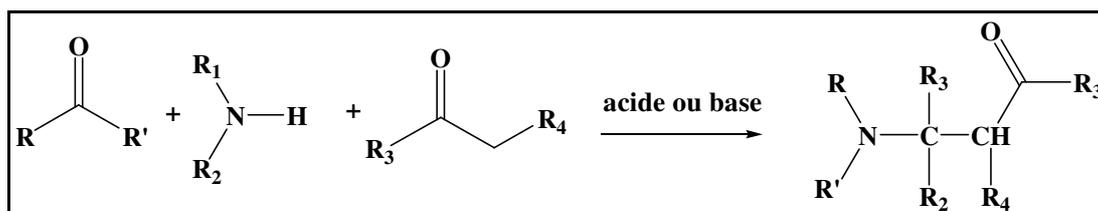
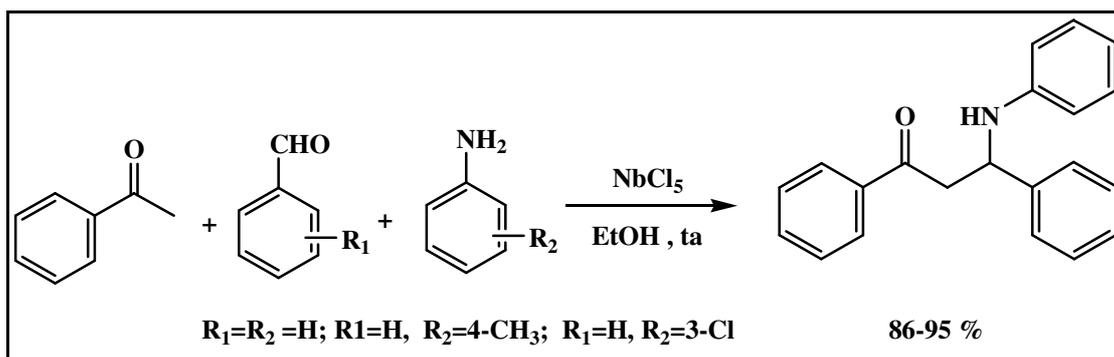


Schéma14

### III.2. réactions de Mannich décrites dans la littérature:

#### ➤ Réaction de Mannich catalysée par les acides de Lewis :

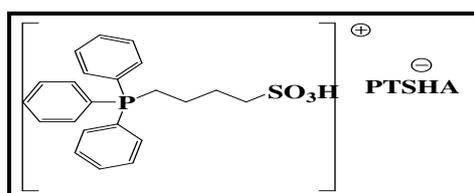
Une réaction de Mannich<sup>(21)</sup> en one pot a été décrite dans la littérature (Schéma 16). Le chemin réactionnel consiste à faire réagir dans un seul récipient à température ambiante de l'acétophénone, un aldéhyde aromatique ainsi qu'une amine aromatique en présence de  $NbCl_5$  comme catalyseur dans l'éthanol.



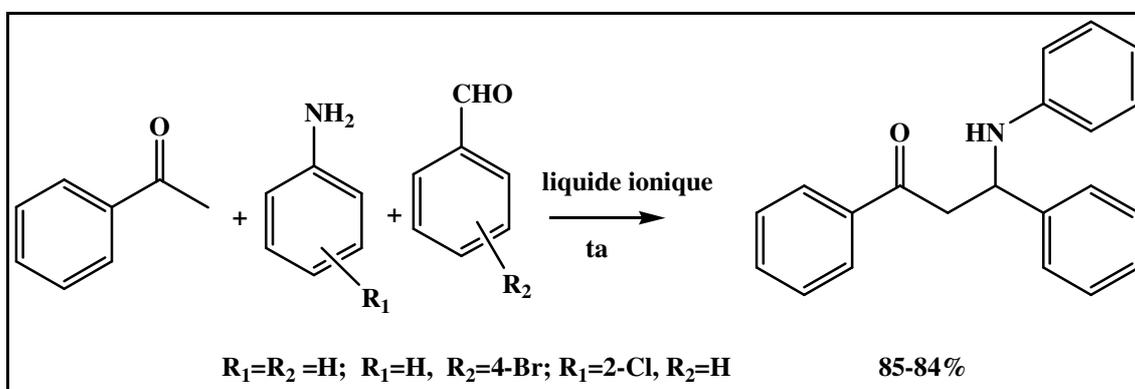
**Schéma 15**

➤ **Réaction de Mannich catalysée par les acides de Bronsted :**

La réaction de Mannich en « one pot » peut être aussi effectuée en présence de liquide ionique (Schéma 17) tel que la triphénylphosphine/acide p –toluènesulfonique (figure 1) qui joue le rôle à la fois d'un solvant et d'un acide de Bronsted. <sup>(22)</sup>



**Figure 1 : liquide ionique**



**Schéma 16**

## **IV. CONCLUSION**

Nous avons montré dans cette étude bibliographie les avantages de la chimie verte dans la synthèse organique telle que la réaction sans solvant, réaction one pot, l'eau comme solvant, suivi de quelque réaction décrite dans la littérature. Nous tenterons dans le chapitre suivant réaliser quelques réactions d'aldolisation et Mannich pour préparer des matières premières pour la synthèse de  $\delta$ -lactone  $\alpha, \beta$  insaturée et  $\delta$ -lactame  $\alpha, \beta$  insaturée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Anastas, P.T.; Warner, J, C, Green Chemistry, Theory and Practice, Oxford University Press, Oxford, UK, **1998**.
2. Tanaka, K.; Toda, H. *Chem. Rev.***2000**, 100, 1025-1075.
3. Loupy, A. C. R. *Chimie* **7**. **2004**, 103-112.
4. Leite, L.; Yansone, D.; Fleisher, M.; Kazhoka,H.; Popelis, J.; Veretennikova, N.; Shestakova, I.; Domracheva,I; Lukevics,E. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2004**, 839 [*Chem. Heterocycl Corp.* **2004**, 40,715.
5. Zhu, J.; Bienaymé, H.; Willey-VCH : Weinheim, **2005**.
6. Robinso. J.*Chem.Soc.***1917**, 111, 876.
7. Latouche, R.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**,32, 1179.
8. Toda, F.; Yagim, M.; Kiyoshigo, K. J. Chem. Sos., *Chem. Comm*, **1988**,958.
9. Clayden, J ; Greeves, N. *chimie organique*, **2003**,1<sup>ère</sup> édition, 689-690.
10. Wade, L. G., *Organic Chemistry*, Upper Saddle River (New Jersey), Prentice Hall, **2005** (6<sup>e</sup> édition) (ISBN 0-13-169957-1), p. 1056-1066.
11. Wurtz,W, Ber,Dtsch,*Chem.Ges* .**1872**,5,326.
12. Mestres, R , « A green look at the aldol reaction », dans Green Chemistry, vol. 12, **2004**, p. 583–603.
13. Chandrasekhar, S. ; Ramakrishna, N. ; Shanmeen, S. ; Narsihmulu,C . ; K, Venkatram, *Tetrahedron* , **2006**,62,338-345.
14. . Maël, P. ; D, Barbry. ; Christian R, *Tetrahedron Letters* , **2011**, 52 ,159–162.
15. Sampak, S. ; Cong-Gui ,Z, *Tetrahedron Letters* , **2006** ,47 ,3383–3386.
16. Fanglin, Z. ; Yiyuan ; P. ; Saihu , L. ; Yuefa ,G, *Tetrahedron* ,**2007** ,63,4636–4641.
17. J,Changyun . ; Y, Peng. ; C, Huang. ; N, Wang. ; Z, Luo. ; Y, Jiang, *Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**, 246,136-139.
18. Dzedzic, P. ; Bartoszewicz, A. ;Córdova ,A , *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 7242–7245.
19. Sahoo, S.; Joseph, T. ; Halligudi, S, B, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006** 244, 179–182.
20. Rui,W. ; Bo-gang, Li . ; Tai-kun, H., Lin, S. ; Xiao-xia . ; L, *Tetrahedron Letters*, **2007**,48, 2071–2073.

**CHAPITRE II :**

**SYNTHESES ET REACTIVITES DES  
CETONES  $\beta$ -FONCTIONNALISES**

## I- SYNTHÈSES DES $\beta$ -HYDROXYCETONES PAR UNE REACTION D'ALDOLISATION :

### I.1- Schéma rétrosynthétique de la réaction d'aldolisation:

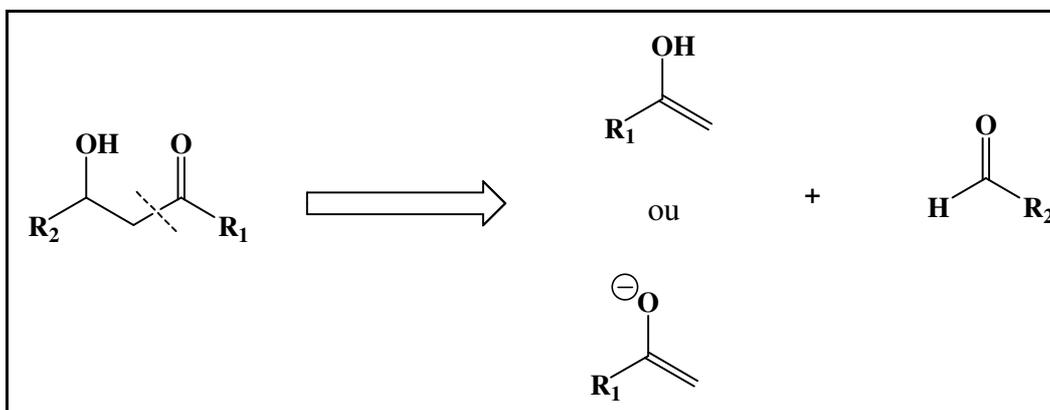


Schéma 1

### I.2- Application à la synthèse :

La réaction d'aldolisation (cétolisation) est généralement catalysée soit par une base soit par un acide. Lors d'une catalyse basique (schéma 2), on forme à l'issue de la première étape un anion énolate. Cette étape est suivie par une addition nucléophile de l'anion sur un autre dérivé carbonylé (cétone ou aldéhyde).

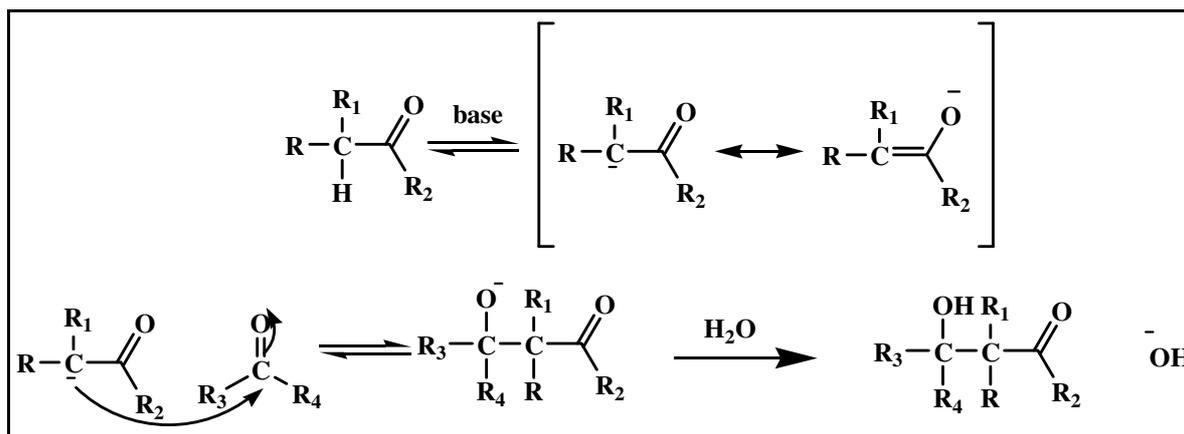


Schéma 2

Lors d'une catalyse acide (schéma 3), l'un des dérivés carbonylés est sous forme énolique ; il joue le rôle de nucléophile. L'autre intervient comme électrophile, l'électrophilie du carbonyle est renforcée par la protonation.

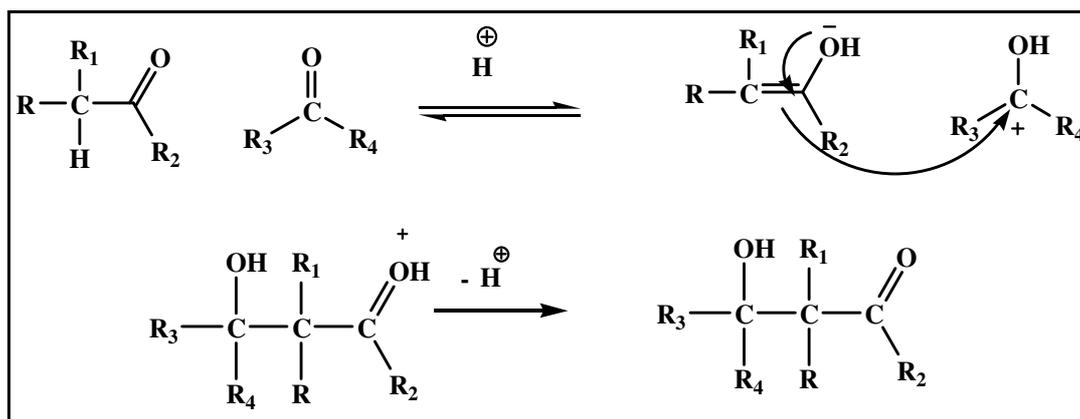


Schéma 3

### 1.3-La synthèse de 4-hydroxy-4- méthyl-2-pentanone :

C'est un  $\beta$ -cétol commercial dont la préparation est décrite dans l' « *organic syntheses* » <sup>(1)</sup>; nous avons appliqué le même mode opératoire en effectuant une réaction d'auto condensation de l'acétone en présence de  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  comme catalyseur (schéma 4). La réaction se fait au reflux dans un soxhlet. La purification du produit se fait par distillation sous vide.

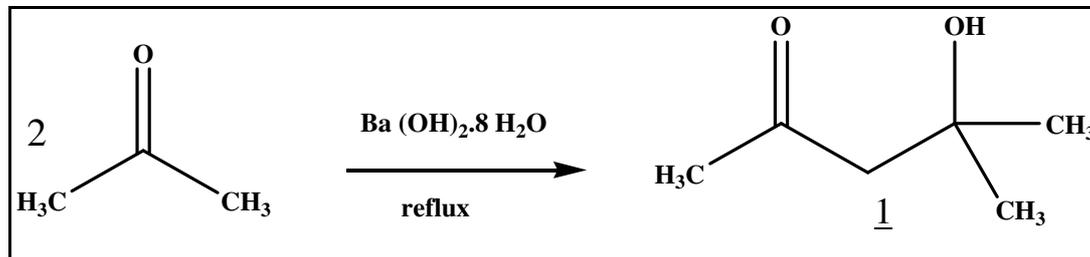
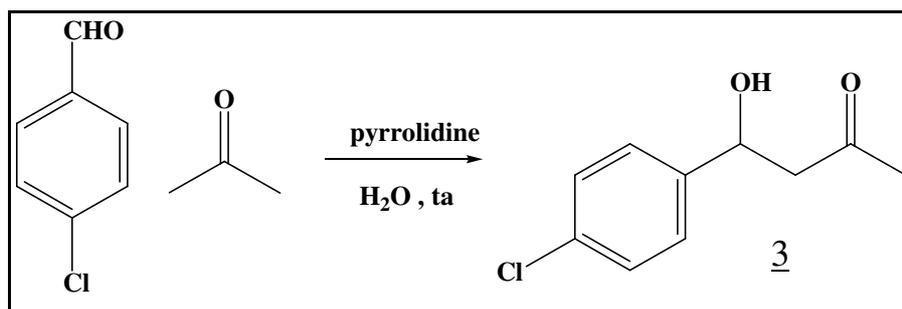


Schéma 4

La même stratégie est suivie pour la synthèse du 4-hydroxy-3,4-diméthyl hexan-2-one. Après distillation sous vide, nous avons obtenu le produit d'auto condensation de la butanone avec un faible rendement.

### 1.4-La synthèse de 4-(4-chlorophényl)-4-hydroxybutan-2-one :

Nous avons préparé ce  $\beta$ -hydroxycétone par une réaction d'aldolisation entre le 4-chlorobenzaldéhyde et l'acétone dans l'eau en présence de pyrrolidine (schémas 5), le produit a été purifié par chromatographie sur colonne.

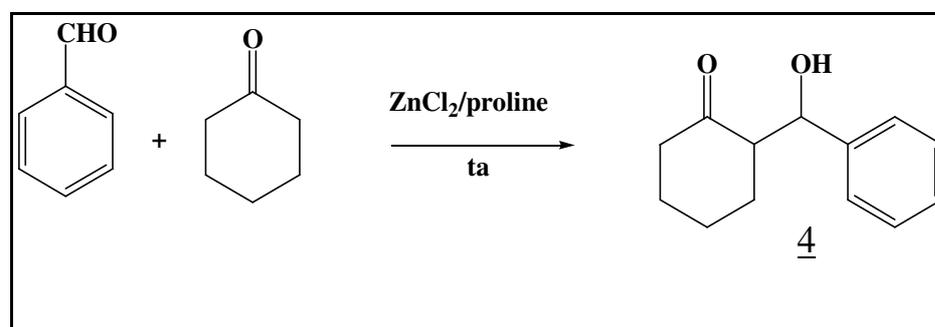


**Schémas 5**

Après analyse RMN <sup>1</sup>H, nous remarquons que malgré la purification par chromatographie sur colonne, nous observons toujours la présence du produit de crotonisation caractérisée par des protons vinylique à 6,96 ppm et 7,52 ppm.

### I.5- La synthèse de 2-(hydroxy (phényl) méthyl) cyclohexanone :

La condensation entre le benzaldéhyde et l'acétone, en présence de ZnCl<sub>2</sub>/proline comme catalyseur (schéma 6), fournit le 2-(hydroxy (phényl) méthyl) cyclohexanone avec un bon rendement.



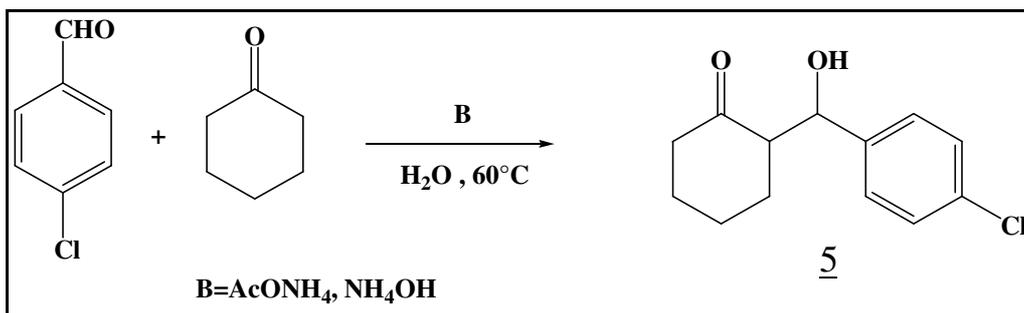
**Schémas 6**

L'analyse RMN confirme bien la formation du  $\beta$ -cétol avec un rendement satisfaisant de 60%. La réaction d'aldolisation catalysée par un acide de Lewis, tel que ZnCl<sub>2</sub>, semble donner facilement le produit d'aldolisation à condition d'utiliser la proline comme co-catalyseur.

### I.6-La synthèse de 2-((4-chlorophényl) (hydroxy) méthyl) cyclohexanone :

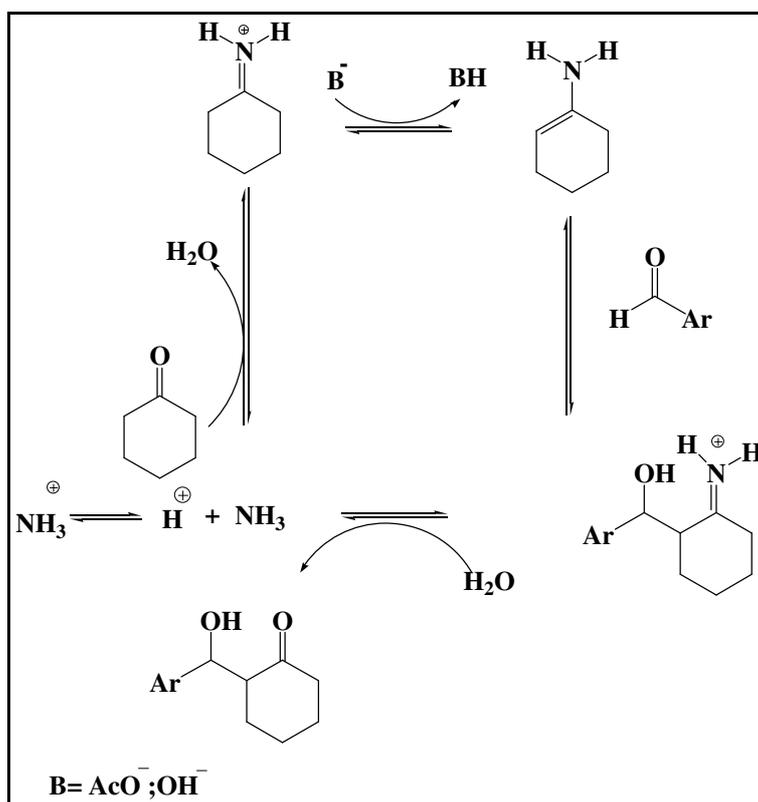
L'utilisation des sels d'ammoniums dans ce type de réaction semble être le mieux adapté pour réaliser une réaction d'aldolisation sans aucune réaction de crotonisation.

Nous avons préparé le 2-((4-chlorophényl) (hydroxy) méthyl) cyclohexanone par une condensation entre 4-chlorobenzaldéhyde et cyclohexanone catalysée par l'acétate d'ammonium ou hydroxyde d'ammonium dans un milieu aqueux (schéma 7)



Schémas 7

Le mécanisme proposé pour la réaction d'aldolisation catalysée par les anions ammoniums est le suivant :



L'identification par RMN confirme que la réaction est incomplète il y'a un mélange de produit d'aldolisation et de réactifs de départ.

L'apparition, d'un singulet à 9,90 ppm représente le proton de la fonction aldéhyde Un singulet à 2,09 ppm et un doublet à 5,233 ppm représentent quant à eux les protons caractéristiques de la fonction alcool et du C-H du produit d'aldolisation.

### 1.7-La synthèse du 2-(hydroxy (3-nitrophényl) méthyl) cyclohexanone :

Le 2-(hydroxy (3-nitrophényl)méthyl)cyclohexanone (schéma 8 ) a été préparé par deux méthodes :

- Dans la première méthode nous avons réalisé une réaction d'aldolisation déjà décrite dans la littérature par Nimisha, S et coll en 2008 <sup>(2)</sup> entre la cyclohexanone et le 3-nitrobenzaldéhyde en présence de D-glucosamine comme catalyseur.
- Dans la deuxième méthode nous avons suivi un mode opératoire où la réaction est catalysée par un mélange de pyrrolidine et pyrogallol.

Les deux méthodes ne nous ont pas permis d'obtenir l'aldol correspondant sous forme pure. Nous avons obtenu un mélange de produit d'aldolisation et de réactifs de départ

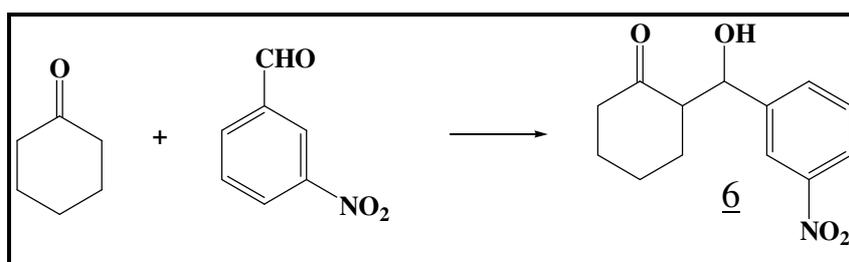


Schéma 8

### 1.8-La synthèse de 3-hydroxy-1-(2-hydroxyphényl)-3-(3-nitrophényl) propan-1-one :

Po-Yuan Chen et coll<sup>(3)</sup> ont réalisé en 2011 une réaction d'aldolisation entre le 2-hydroxyacétophénone et la cyclohexanone catalysée par le DABCO dans un milieu aqueux.

Dans notre cas nous avons utilisé la triéthylamine dans l'eau au lieu du DABCO (schéma 9). Nous avons obtenu un solide avec un rendement correct. Le produit reste à analyser, même si le point de fusion du solide obtenu est semblable à celui décrit dans la littérature.

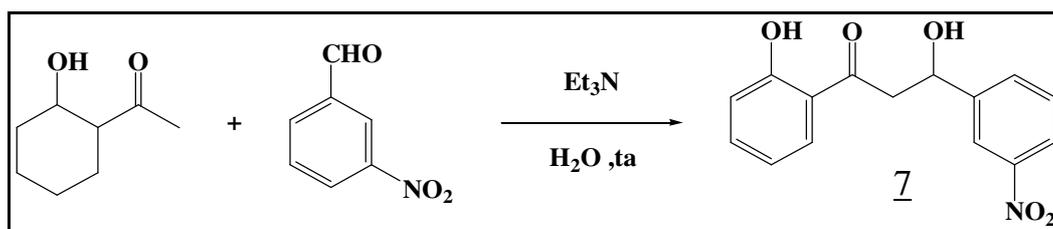
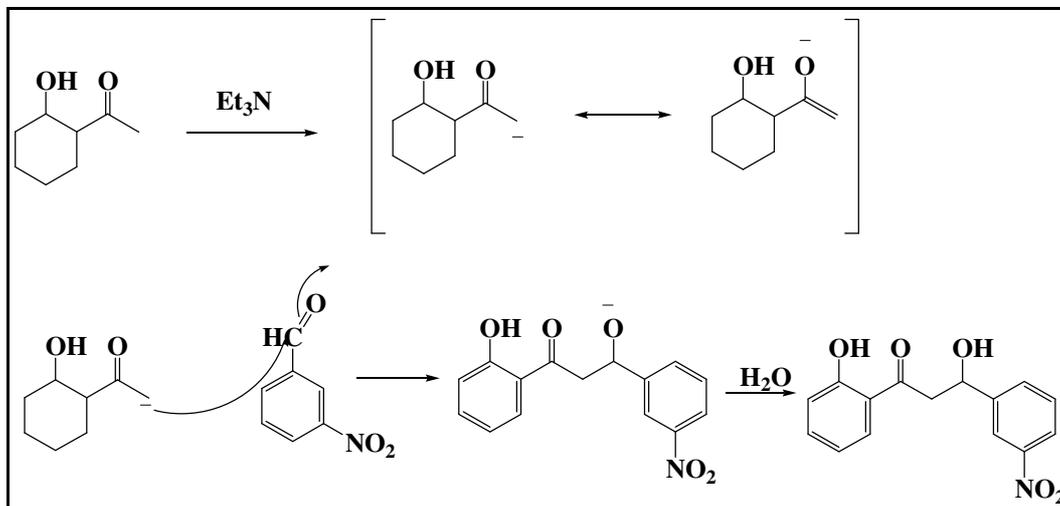


Schéma 9

Le mécanisme proposé pour cette réaction serait le suivant :



## II- SYNTHÈSE DES $\beta$ -HYDROXYCÉTONES PAR ACTION D'UN ORGANOMAGNÉSIEU SUR L'ACÉTYL ACÉTATE D'ÉTHYLE :

L'addition d'organomagnésien sur la fonction ester de l'acétoacétate d'éthyle, nécessite une protection préalable de la fonction cétone. Cette protection est réalisée par une réaction d'acétalisation par l'éthylène glycol en présence d'acide paratoluène sulfonique (schéma 10)

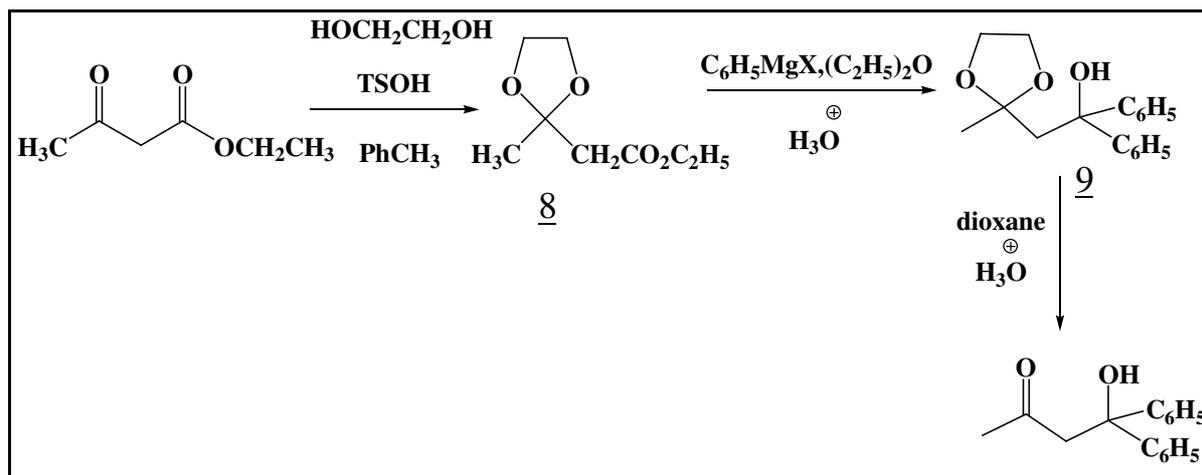


Schéma 10

Dans cette synthèse, nous avons obtenu l'acétal avec un bon rendement par reflux azéotropique (à l'aide d'un DEAN-STARCK) du toluène. L'étape d'addition de l'organomagnésien a pu être réalisée avec un rendement moindre. Quant à l'étape de

déblocage de l'acétal, elle n'a pas pu être menée à bien, car nous n'avons pas accumulé suffisamment de produit d'addition.

### III- SYNTHÈSES DES $\beta$ -AMINOCÉTONES :

#### III.1- Le schéma rétrosynthétique est le suivant (schéma11)

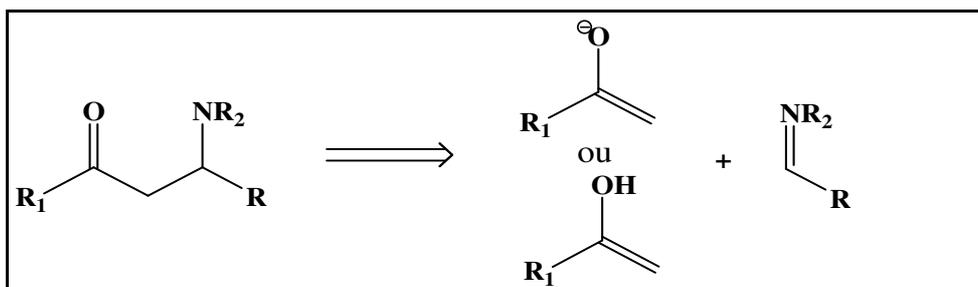


Schéma 11

#### III.2.-Application à la synthèse :

Dans un premier temps, un ion iminium est formé par action de l'amine sur l'aldéhyde non énolisable.

Lors d'une catalyse acide (schéma 12), cet ion subit l'addition de l'énol pour donner le produit appelé base de Mannich.

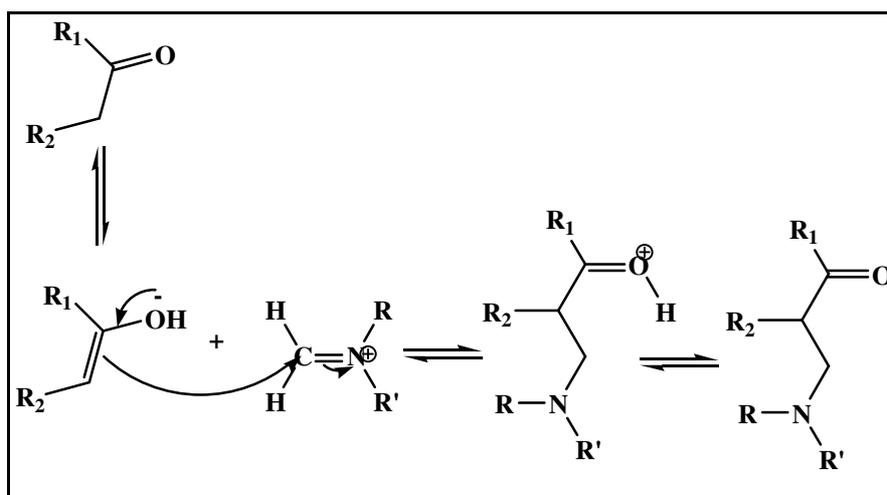
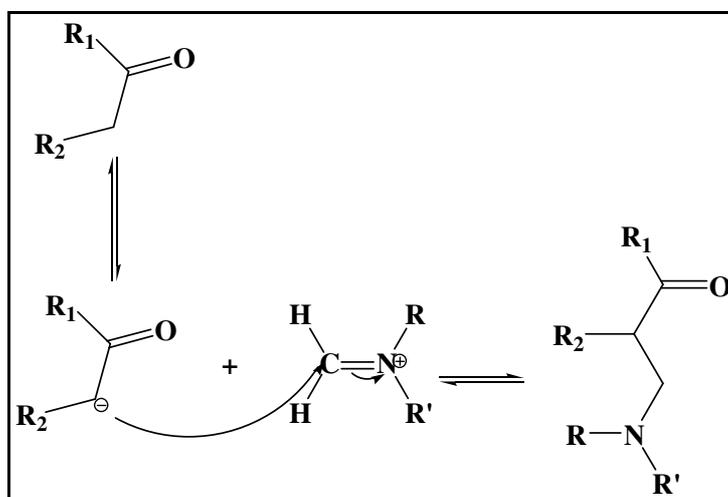


Schéma 12

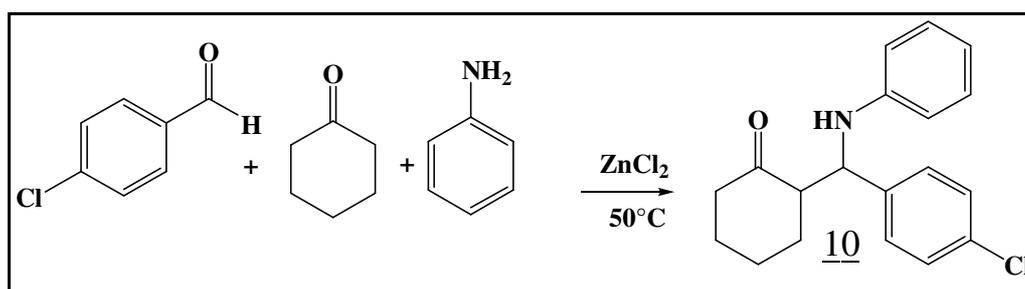
Lors d'une catalyse basique (schéma 13), cet ion subit l'addition de l'énolate pour donner le produit désiré.



**Schéma 13**

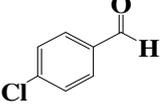
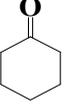
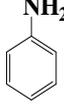
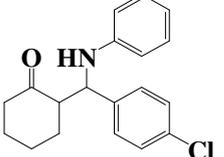
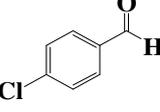
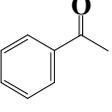
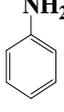
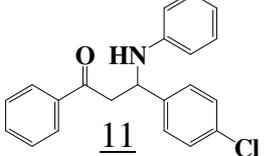
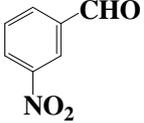
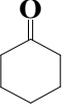
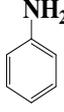
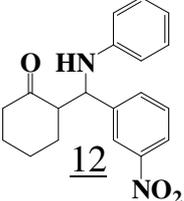
Une réaction sans solvant en one pot entre le 4-chlorobenzaldéhyde, l'aniline et la cyclohexanone a été déjà décrite dans la littérature <sup>(4)</sup> en présence de  $ZnI_2$  comme catalyseur à température ambiante, Dans notre cas nous avons réalisé la même réaction en présence de  $ZnCl_2$  et de la proline. La réaction n'a pas conduit au résultat recherché dans les deux cas ( $ZnCl_2$  et la proline).

La même réaction a été réalisée à  $50^\circ C$  avec  $ZnCl_2$  (schéma 14). Nous avons obtenu dans ce cas un nouveau produit (confirmé par CCM) mais avec des faibles rendements.



**Schéma 14**

Différents exemples ont été réalisés, en adoptant ce même mode opératoire (en présence de  $ZnCl_2$  à  $50^\circ C$ ) et les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Aldéhydes	Cétones	Amines	Produits	Rendements (%)
				20
			 <u>11</u>	14
			 <u>12</u>	12

Les faibles rendements en  $\beta$ -aminocétone ne nous ont pas permis d'exploiter ces produits pour la suite des synthèses et en particulier pour la synthèse des  $\delta$  lactames  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés.

Une autre stratégie de synthèse a été envisagée pour préparer les  $\delta$ -lactones et  $\delta$ -lactames.

#### IV- SYNTHÈSE D'ÉTHYLE 6-(4-CHLOROPHENYL)-2-OXO-4-PHENYL-5,6-DIHYDRO-2H-PYRAN-3-CARBOXYLATE :

Cette stratégie de synthèse consiste à préparer d'abord l'alcène (schéma 15) par une condensation de Knoevenagel entre l'acétophénone et le malonate diéthylique. Nous avons obtenu l'alcène sous forme liquide avec bon rendement.

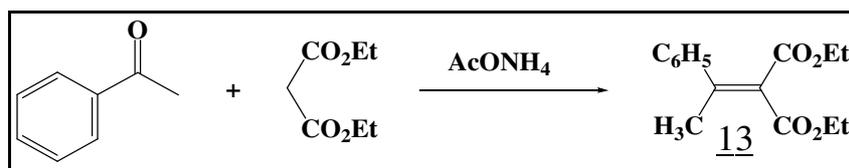
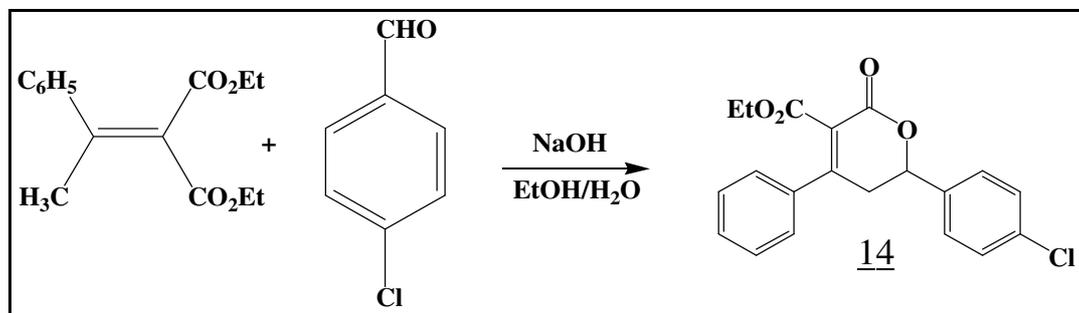


Schéma 15

Par la suite cet alcène va réagir avec le 4-chlorobenzaldéhyde (schéma 16) pour donner le d'éthyle 6-(4-chlorophenyl)-2-oxo-4-phenyl-5,6dihydro-2H-pyran-3-carboxylate

(schéma 16). Cette réaction n'est pas encore toute à fait mise au point et nous avons obtenu la  $\delta$ -lactone sous forme de mélange avec l'alcène.



**Schéma 16**

## V-CONCLUSION :

Dans ce chapitre, nous nous sommes attaché à décrire les différentes méthodes utilisées pour l'obtention des  $\beta$ -hydroxycétones et des  $\beta$ -aminocétones, ces faible rendement et les difficultés de purification ne nous ont pas permit d'obtenir les aldols et les  $\beta$ -aminocétones dans des bonnes conditions.

Une autre stratégie de synthèse des  $\delta$ -lactones a été envisagée à partir d'alcène issue de la condensation de malonate diéthyle sur des cétones. Cette voie semble plus prometteuse

## BIBLIOGRAPHIE

1. Organic Syntheses, Coll. Vol. 1, p.199 **1941**; Vol. 1, p.45 **1921**.
2. Calter, M.A.; Orr,R.K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5699–5701.
3. Po-Yuan, C. ; Tzu-Pin ,W. ; Michael Y,C. ; Keng-Shian ;H. ; Cherng-Chyi ,T ;  
Yi-Long, C. ; Eng-Chi. ; W, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 4155-4160.
4. A zzi, A.,Ebrahimi , Siadi , M,R, *Chemistry and Chemical Engineering* ,**2009**, 16 , 94-98.

**CONCLUSION  
GENERALE**

## CONCLUSION GENERALE

Les réactions d'aldolisation ainsi que les réactions de Mannich représentent des réactions très importantes en synthèse organique car elles permettent de créer des liaisons C-C et d'allonger ainsi les chaînes carbonées.

Au cours de ce travail nous avons préparé dans une première partie les  $\beta$ -hydroxycétones par une réaction d'aldolisation (schéma 1) en utilisant différents modes opératoires dans un but de faire varier la nature des substituants R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>.

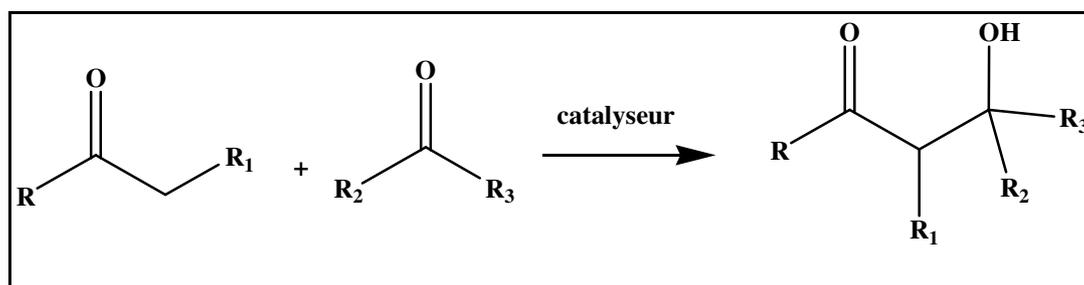
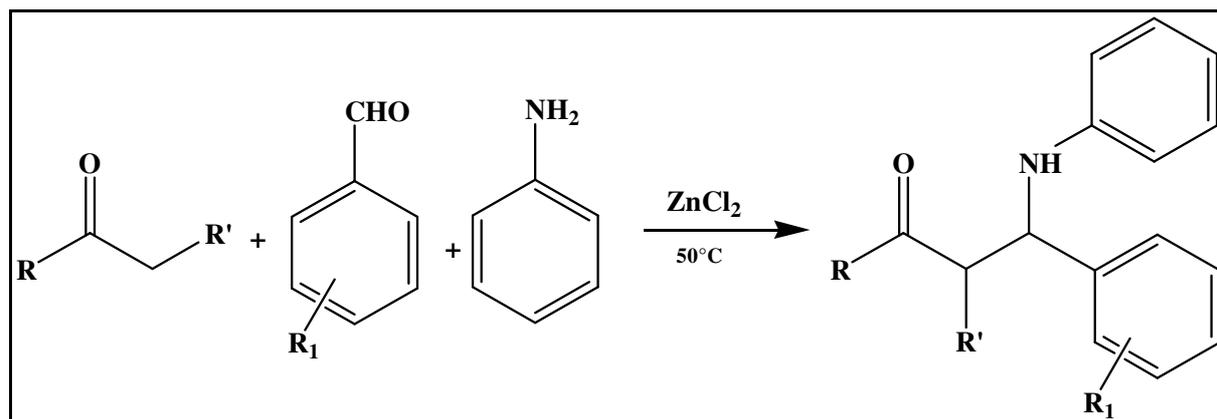


Schéma 1

Dans une seconde partie nous avons essayé de préparer les  $\beta$ -aminocétones par la réaction de Mannich (schéma 2). Les résultats obtenus, même s'ils sont encourageants, ne nous permettent pas encore d'aboutir à des produits avec bon rendement

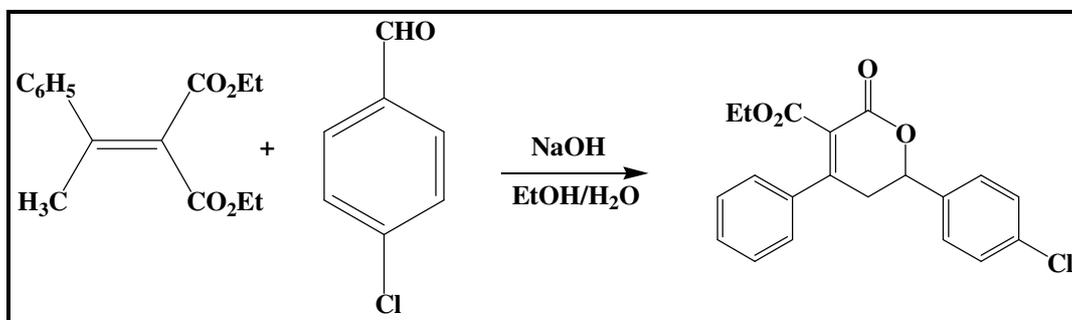


Schémas 2

Les  $\beta$ -hydroxycétones et les  $\beta$ -aminocétones ont été préparé comme matière première pour préparer respectivement les  $\delta$ -lactone  $\alpha,\beta$  insaturé et  $\delta$ -lactame  $\alpha,\beta$  insaturé. Devant les difficultés rencontrées, nous avons été contraints de modifier le schéma réactionnel.

## Conclusion générale

Une nouvelle stratégie de synthèse a été tenue pour préparer les  $\delta$ -lactone  $\alpha,\beta$  insaturé (schéma 3) par une réaction entre un aldéhyde aromatique et un alcène issu lui-même de la condensation du malonate diéthyle sur une cétone



**Schéma 3**

## Perspectives :

Parmi nos perspectives, nous espérons améliorer les rendements et les méthodes d'obtention des  $\beta$ -hydroxycétones et des  $\beta$ -aminocétones.

L'autre stratégie de synthèse, qui consiste à effectuer la condensation directement sur l'alcène, nous paraît être très intéressante. D'autres synthèses, utilisant cette voie, devront être réalisées ; ce qui permettrait de multiplier les exemples.

**PARTIE  
EXPERIMENTALE**

## **MATERIAL ET METHODES**

### **1- Température de fusion:**

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Bank kofler HEIZBANK type WME 50-250°C et ne sont pas corrigée

### **2- La chromatographie sur couche mince:**

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) est faite sur plaques de gel de silice 60 F254 (Merck) (40-63  $\mu\text{m}$ ). Les révélateurs utilisés sont: UV (250 nm), iode

### **3- Chromatographie sur colonne**

La chromatographie sur colonne a été effectuée en préparant la colonne par tassement d'une suspension de gel de silice Merck 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ).

### **3-Infrarouge:**

Les spectres d'absorption dans d'infrarouge (IR) Seules les bandes caractéristiques sont mentionnées- $\nu_{\text{max}}$  en  $\text{cm}^{-1}$ .

### **4-Résonance magnétique nucléaire:**

Les spectres de résonance magnétique du proton (RMN<sup>1</sup>H) ont été enregistrés à 400 MHz à l'aide d'un appareil Bruker AC 400 les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré (CDCl<sub>3</sub>) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS).

Les déplacements chimiques ( $\delta_{\text{H}}$ ) sont donnés en partie par million (ppm)

La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s, singuler ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadrupler ; m, multiplet, massif. Les données spectrales en RMN <sup>1</sup>H sont présentés dans l'ordre : déplacement chimique, nombre de proton, multiplicité, constantes de couplage, attribution

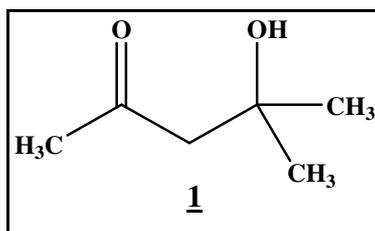
### **5-Distillation:**

Les distillations ont été effectuées au moyen d'un montage de distillation sous vide .

## I - SYNTHÈSES ET REACTIVITE DES $\beta$ - HYDROXYCETONES :

### 1- Préparation de 4-hydroxy-4-méthyl-2-pentanone 1

Dans un ballon rodé de 200 ml, muni d'un soxhlet qui est à son tour équipé d'un réfrigérant, sont introduits 2,0 mole d'acétone (117,45 g) commercial. Une cartouche est placée dans le soxhlet et remplie avec 0,05 mole de  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  (16,41 g); Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 16 h. Le liquide obtenu est purifié par distillation sous pression réduite.



Aspect : liquide incolore

Masse molaire : 116,08g/mol ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ )

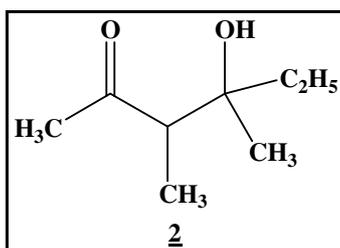
$T_{\text{éb}}^{\circ}\text{C} = 75^{\circ}\text{C} / 30 \text{ mmHg}$

$R_f = 0,68$  (acétate d'éthyle/hexane : 50/50)

Rdt=20 %

### 2- Préparation de 4-(4-chlorophényl)-4-hydroxybutan-2-one 2

On a utilisé le même mode opératoire que pour la préparation de 1.



Aspect : liquide

Masse molaire : 144,12 g/mol ( $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$ )

Rdt  $\leq 10$  %

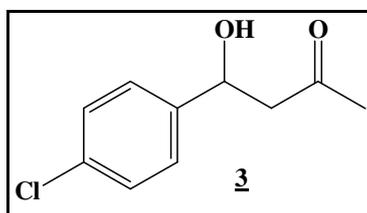
$R_f = 0.85$  (acétate d'éthyle/hexane : 50/50)

$T_{\text{éb}}^{\circ}\text{C} = 115^{\circ}\text{C} / 35\text{mmHg}$

## Partie expérimentale

### 3- Préparation de 4-(4-chlorophényl)-4-hydroxybutan-2-one 3

Dans un ballon rodé sont introduits 20 mmole de 4-chlorobenzaldéhyde (2,8g) et 400 mmole d'acétone (23,23g) en présence de 6 mmole de pyrrolidine (0,42g) dans 30 ml d'eau. Le mélange réactionnel est soumis à une agitation pendant 20 min. à température ambiante. Après la réaction est terminée, on ajoute au mélange réactionnel 30 ml de dichlorométhane, la phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (2×50 ml), puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration puis évaporation sous pression réduite du solvant, on obtient un résidu huileux qui a été purifié par chromatographie sur colonne (acétate d'éthyle/hexane: 50/50).



Masse molaire : 198,04g/mol (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>)

Aspect : solide marron

Rdt<sub>brut</sub> : 12% (aldol + produit de crotonisation)

T<sub>f</sub> °C= 55°C

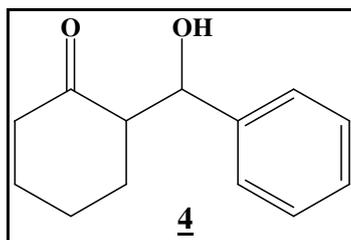
R<sub>f</sub> = 0,6 (acétate d'éthyle/hexane : 50/50)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub>: 4,214 (1H, t, **CHOH**), (2,966-3,004) (2H, m, **CH<sub>2</sub>CH-OH**); 2, 16 (1H, s, OH); 1,250 (3H, s, CH<sub>3</sub>), (4H, m, H<sub>arom</sub>)

### 3. Préparation de 2-(hydroxy (phényl) méthyl) cyclohexanone 4

Dans un ballon rodé sont introduits 5 mmole de cyclohexanone, (0,49g), 1 mmole de benzaldéhyde (0,106g), 0,24 mmole de ZnCl<sub>2</sub> (0,3g), et 5,2 mmole de la proline (0,6g) .Le mélange réactionnel est soumis à une agitation pendant 24 h à température ambiante. Après avoir ajouter 30 ml de dichlorométhane. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (2×50 ml), avec l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite.

## Partie expérimentale



Aspect : liquide

Masse molaire : 204,12g/mol (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>)

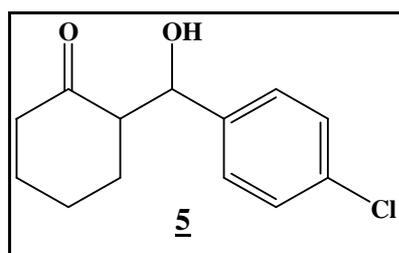
Rdt = 60%

R<sub>f</sub> = 0,62 (acétate d'éthyle/hexane : 50/50)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub>: 4,573 (1H, d, Ph-CH); 2,484 (1H, q, CH); 2,22 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,928 (1H, s, OH), 1,592-1,719 (6H, m, 3×CH<sub>2</sub>) 7,155-7,268 (5H, ,m, H<sub>arom</sub>)

### 5. La préparation de 2-((4-chlorophényl) (hydroxy)méthyl)cyclohexanone 5

Dans un ballon bicol de 50 mL muni d'un barreau magnétique, d'un réfrigérant et d'un thermomètre sont introduits 0,12 mole de cyclohexanone (11,76 g), 0,02 mole de 4-chlorobenzaldéhyde (3,36 g) et 0,002 mole d'ammoniaque (0,168 g). Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 18 heures. Après refroidissement 30 ml de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (2×50 ml), puis à l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium. La solution ainsi obtenue est filtrée puis évaporée sous pression réduite.



Aspect : liquide

Masse molaire : 238,08 g/mol (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>)

R<sub>f</sub> = 0,77 (acétate d'éthyle/hexane : 50/50)

Rdt<sub>brute</sub> = 63% (produit + réactifs de départ)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub>: 5,233 (H, d, CH); 3,423-3,371 (H, q, CH); 2,089 (H, s, OH); 7,181-7,240 (4H, m, H<sub>arom</sub>); (2H, m, CH<sub>2</sub>); (6H, m, 3×CH<sub>2</sub>)

## Partie expérimentale

Le même mode opératoire a été réalisé avec l'acétate d'ammonium comme base.

Aspect : liquide

Masse molaire : 238,08 g/mol ( $C_{13}H_{15}ClO_2$ )

$R_f=0,77$  (acétate d'éthyle/hexane : 50/50)

$Rdt_{brute}=55\%$  (produit + réactifs de départ)

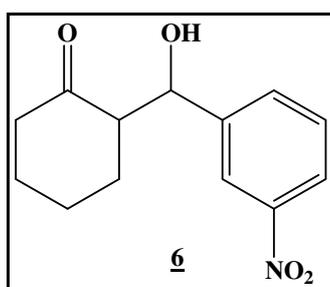
### 6. La préparation de 2-(hydroxy (3-nitrophenyl) methyl) cyclohexanone 6

#### Méthode : A

Dans un ballon rodé sont introduits 4 mmole de 3-nitrobenzaldéhyde (0,392g), 4 mmole, de cyclohexanone (0,604 g); et 0,4 mmole de D-glucosamine (0,0716 g); dans 5 ml d'eau .le mélange réactionnel a été soumis à une agitation pendant 30h à température ambiante. du dichlorométhane (30 ml) est ajouté et la phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (2×50 ml), avec l'eau saturée en NaCl (20 mL) puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient un solide.

#### Méthode : B

Dans un ballon rodé sont introduits 4 mmole, de 3-nitrobenzaldéhyde (0,9 g), 6 mmole de cyclohexanone (0,588 g) en présence de (0,3 g ; 4 mmole,) de pyrrolidine et de 4 mmole pyrogallol (0,5 g).Le mélange réactionnel a été soumis à une agitation à température ambiante jusqu'à l'apparition d'un résidu visqueux qui donne après trituration dans l'éther un solide.



Aspect : solide

Masse molaire : 249,1g/mol ( $C_{13}H_{15}NO_4$ )

$Rdt_{brute}=40\%$  (méthode A) 52 % (méthode B)

$T_f\text{ }^\circ\text{C}=250^\circ\text{C}$

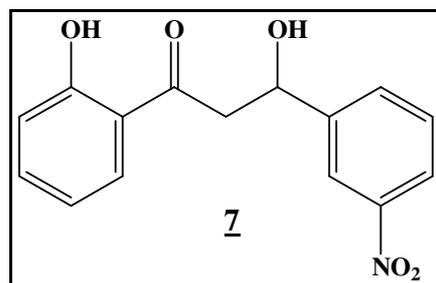
D'après les C.C.M., le produit obtenu par les 2 méthodes n'est pas pur (présence des réactifs de départ).

$R_f=0,59$  (acétate d'éthyle/hexane : 50/50)

## Partie expérimentale

### 7. Préparation de 3-hydroxy-1-(2-hydroxyphényl)-3-(3-nitrophényl) propan-1-one 7

Dans un ballon rodé sont introduits, 14 mmole de 2-hydroxyacétophénone (1,98 g), 14mmole de 3-nitrobenzaldéhyde (2,21 g) et 4,3 mmole de TEA (4,42g) dans 60 ml d'eau. Le mélange réactionnel a été soumis à une agitation à température ambiante pendant 3 jours. Après avoir ajouter 30 ml de dichlorométhane, la phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (2x50 ml) puis avec l'eau saturée en NaCl (20 mL). Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation sous vide du solvant, on obtient un solide marron.



Aspect : solide marron

Masse molaire : 287,08 g /mol (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>)

Rdt = 55,01%

T<sub>f</sub> °C = 138°C (T<sub>f</sub> °C litt. = 130-131°C)

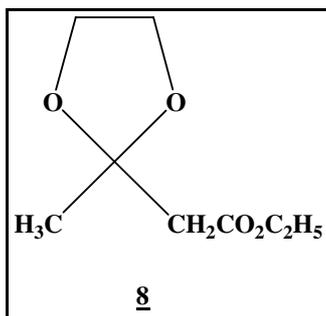
R<sub>f</sub> = 0,35 (acétate d'éthyle/hexane : 50/50)

RMN à réaliser

### 8. Préparation de l'éthylène- acétal du 3-oxo -butanoate d'éthyle 8

Dans un ballon rodé de 250 ml muni d'un Dean et Stark sont introduits 0,154 mole de d'acétoacétate d'éthyle (20 g), 0,16 mole d'éthylèneglycol (10 g), une point de spatule d'acide paratoluènesulfonique, monohydrate (TsOH) et environ 75 ml de toluène. Le mélange réactionnel est porter à reflux jusqu'à l'élimination complète de l'eau formée au cours de la réaction. En fin de réaction, la phase inférieure du Dean et Stark est soutirée dans une éprouvette de 10 ml. Le reflux est maintenu quelque temps pour s'assurer qu'il ne se forme plus d'eau, après refroidissement dans un bain de glace la solution est transférée dans une ampoule à décanter , Lavée avec 20 ml de soude à 1% puis avec de l'eau jusqu'à PH neutre, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite après distillation sous vide nous avons obtenu notre produit .

## Partie expérimentale



Aspect : liquide

Masse molaire : 174,09g /mol ( $C_6H_{14}O_4$ )

$P_{eb} = 137\text{ }^\circ\text{C} / 50\text{mmHg}$

Rdt = 35%

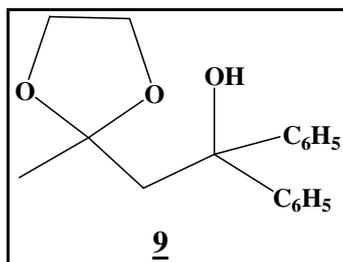
$R_f = 0,68$  (acétate d'éthyle / hexane, 50/50)

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_H$  : 3,85-4,39 (4H, m,  $2 \times \text{CH}_2$ ); 4,65-4,72 (2H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 2,61(2H, s,  $\text{CH}_2$ ); 1,56 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); (1,18-1,4) (3H, t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ )

### 9. Synthèse du 1,1-diphenylbutan-3,3-dioxyethylene-1-ol 9

Dans un l'erenmeyer rodé de 250 ml muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant surmonté d'une garde à chlorure de calcium sont introduits 0,16 mole de magnésium (3,84 g) que l'on recouvre immédiatement avec 20 ml d'éther anhydre et on ajoute un petit cristal d'iode. Du bromobenzène (24 g ; 0,15 mole) est introduit dans l'ampoule. On amorce la réaction avec 1 ml de bromobenzène et on introduit le reste dilué dans 25 ml d'éther anhydre. Après l'ajout du dérivé halogéné, on laisse la réaction revenir à température ambiante. On refroidit avec un bain de glace, et 0,05 mole d'acétal (8,7 g) dilué avec 25 ml d'éther anhydre, est introduit goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome, à la fin de l'addition l'agitation est poursuivie, en chauffant à reflux pendant 30 min à l'aide d'un bain marie. L'hydrolyse est effectuée avec 10 ml de HCl dilué dans 50 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . On filtre pour éliminer les restes de magnésium n'ayant pas réagi, et on verse la solution dans une ampoule à décanter. La phase organique est lavée plusieurs fois avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Notre produit, sous forme de cristaux blancs est obtenu en joutant de l'hexane froid.

## Partie expérimentale



Aspect : solide blanc

Masse molaire : 284,14g /mol (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>)

T<sub>f</sub> °C = 88°C (T<sub>f</sub> °C litt. = 84°C)

Rdt = 15 %

R<sub>f</sub> = 0,72 (acétate d'éthyle / hexane, 50/50)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub>: 6,90 -7,75 (10H, m, H<sub>arom</sub>); 3,56-3,99 (4H, m, 2×CH<sub>2</sub>); 2,83 (2H, s, CH<sub>2</sub>)  
1,98 (1H, s, OH); 1,15 (3H, s, CH<sub>3</sub>)

## II - SYNTHESSES DES β-AMINOCETONES

### 1. la préparation 2-((4-chlorophenyl)(phenylamino)methyl)cyclohexanone 10

#### Méthode A

Dans un ballon rodé de 100 ml sont introduits 5 mmole de cyclohexanone (0,49 g), 3 mmole d'aniline (0,27g), 3 mmole de 4-chlorobenzaldéhyde (0,42g) et 22,4 mmole de ZnCl<sub>2</sub> (0,03g). Le mélange est soumis à une agitation à température ambiante jusqu'à l'obtention d'un résidu gommeux

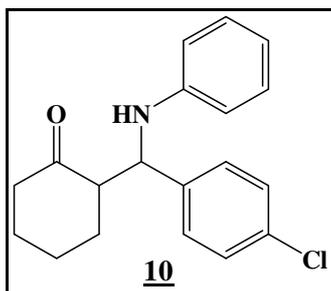
#### Méthode B

Le même mode opératoire a été réalisé avec la proline. Nous avons obtenu un résidu gommeux.

#### Méthode C

Dans un ballon rodé de 100 ml sont introduits 5 mmole de cyclohexanone (0,49 g), 3mmole d'aniline (0,27 g), 3 mmole de 4-chlorobenzaldéhyde (0,42 g) et 22,4 mmole de ZnCl<sub>2</sub> (0,03 g) comme catalyseur. Le mélange a été soumis à une agitation à 50 °C pendant 4h. Après refroidissement, 30 ml de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (2×50 ml), avec l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Après trituration dans l'éther diéthylique, on a obtenue des cristaux blancs.

## Partie expérimentale



Aspect : solide blanc

Masse molaire : 313,12g /mol (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClNO)

Rdt = 20% (méthode C)

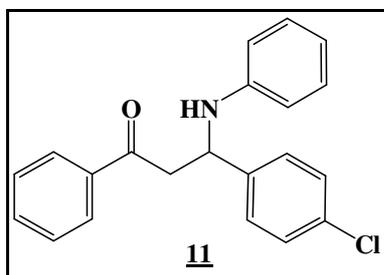
T<sub>f</sub> °C = 128 °C (T<sub>f</sub> °C litt. = 133-135)

R<sub>f</sub> = 0,72 (acétate d'éthyle / hexane, 50/50)

**IR** v<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3221,50 (N-H); 1703,62 (C=O); 1070,55 (C-N); 1577-1605 (C=C aromatique)

### 2. La préparation 3-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-3-(phenylamino) propan-1-one **11**

Le même mode opératoire que pour la méthode C a été appliquée avec l'acétophénone (0,6 g, 5 mmole) comme cétone.



Aspect : solide blanc

Masse molaire : 335,11 g /mol (C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClNO)

Rdt = 14%

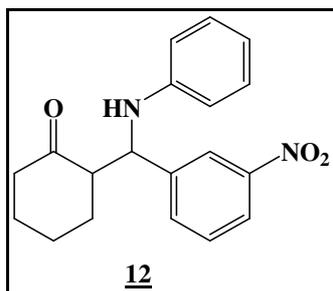
T<sub>f</sub> °C = 105°C (T<sub>f</sub> °C litt = 85- 86)

R<sub>f</sub> = 0,72 (acétate d'éthyle / hexane, 50/50)

### 3. La préparation de nitrophenyl)(phenylamino)methyl)cyclohexanone **12**

Le même mode opératoire (méthode C) a été appliqué avec le 3-nitrobenzaldéhyde (0,75; 3 mmole) comme aldéhyde.

## Partie expérimentale



Aspect : solide blanc

Masse molaire : 324,15 g /mol ( $C_{19}H_{20}N_2O_3$ )

Rdt = 12%

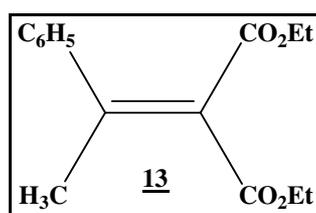
$T_f$  °C = 120 °C ( $T_f$  °C litt. = 110-111°C)

$R_f$  = 0,6 (acétate d'éthyle / hexane, 50/50)

### III - SYNTHÈSES DE $\delta$ -LACTONES (5, 6- DIHYDRO-2H-PYRANONE):

#### 1. La préparation du diethyl 2-(1-phenylethylidene) malonate **13**

Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique sont introduits 0,01 mole de l'acétophénone; (1,2 g), 0,01 mole de malonate diéthyle (1,6 g) et 0,01 mole de l'acétate d'ammonium; (0,77 g) Le mélange réactionnel est chauffé à moins de 100 °C pendant 3 heures. Après refroidissement, (30 mL) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3×20 mL), avec l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite.



Aspect : liquide

Masse molaire : 262,12 g /mol ( $C_{15}H_{18}O_4$ )

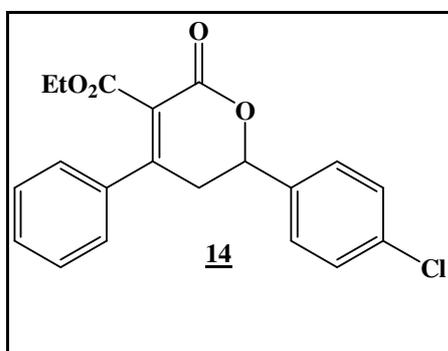
Rdt = 65%

$R_f$  = 0,30 (acétate d'éthyle / hexane, 80/20)

## Partie expérimentale

### 2. Préparation de l'ethyl 6-(4-chlorophenyl)-2-oxo-4-phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carboxylate **14**

Dans un ballon rodé sont introduits 2 mmole diethyl 2-(1-phenylethylidene) malonate (0,5g), 2 mmole de 4-chlorobenzaldéhyde (2,21 g) et 0,5 mmole de NaOH (0,02g) dans un mélange de solvant H<sub>2</sub>O/EtOH (8/2) ml .le mélange réactionnel a été soumis à une agitation pendant 24h à température ambiante, du 30 ml de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (2x50 ml), avec l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite, on a obtenu un solide.



Aspect : solide blanc

Masse molaire : 356,08 g /mol (C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub>)

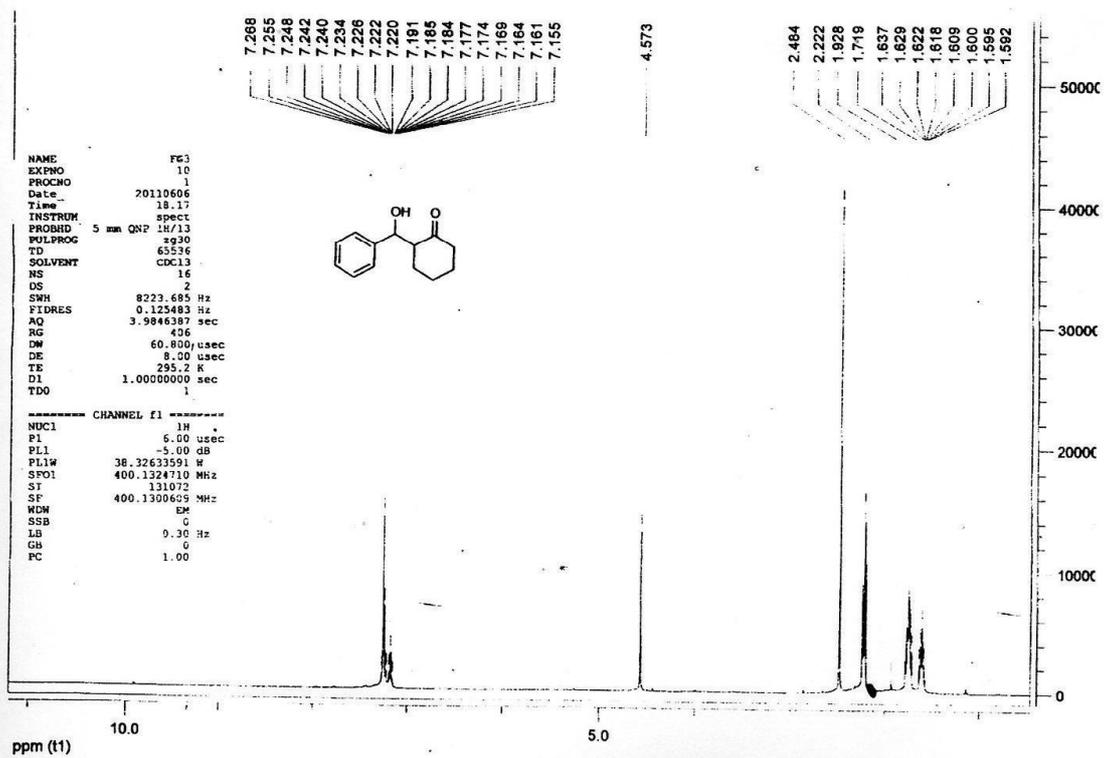
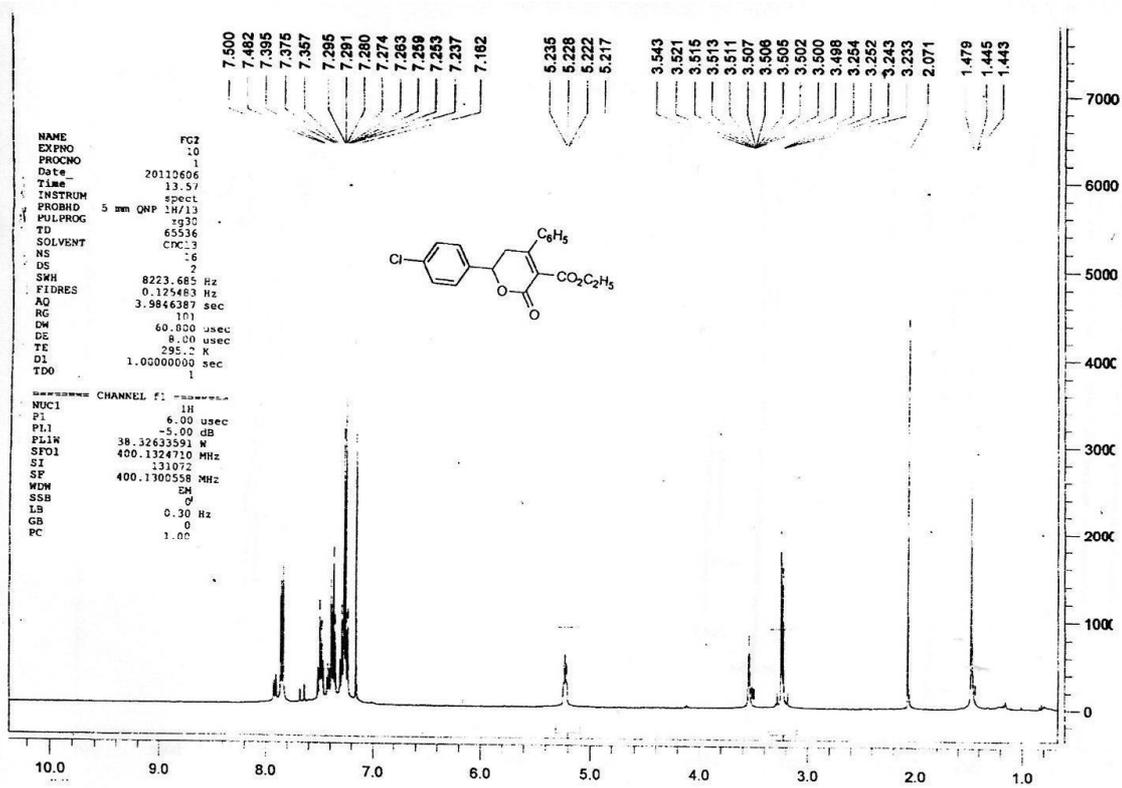
Rdt<sub>brut</sub> = 55% (δ-lactone + alcène de départ **13**)

Tf °C = 83°C

Rf = 0.87 (90% chloroforme/éthanol)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub>: 3,233-3,254 (2H, m, CH<sub>2</sub>); 5,217-5,235 (1H, m, CH); (9H, m, H<sub>arom</sub>); (2H, q, CH<sub>2</sub>); (3H, t, CH<sub>3</sub>).

# ANNEXE



2

