

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université A.MIRA – Bejaia –
Faculté des Sciences Exactes
Département de Chimie

Mémoire de Master

Présenté par :

M^{elle} : MEDDOUR Amel

M^{elle} : BALI Ferial

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie

Spécialité : Analyses Chimiques

Thème :

**Développement de nouveaux catalyseurs à base de cuivre pour
la réaction de Biginelli dans un milieu exempt de solvant**

Soutenu le : 25 juin 2015

Devant le jury composé de :

Dr. MOSTEFAOUI	Toufik	Président
Pr. SOUALAH	Ahcène	Examineur
Dr. BENMERAD	Belkacem	Examineur
Dr. KOUACHI	Kahina	Encadreur

2014 – 2015

Remerciements

Nous remercions Allah, le tout puissant de nous avoir accordé santé, force et courage afin d'accomplir ce modeste travail.

Ce mémoire a été réalisé au Laboratoire de Chimie du département de tronc commun, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie (SNV), Université A. Mira de Béjaia.

Nos remerciements sont adressés tout particulièrement à Madame K. KOUACHI, Maitre de Conférences à la Faculté SNV qui, par ses orientations et ses remarques pertinentes, a su nous transmettre son expérience ainsi que sa disponibilité et ses encouragements durant la réalisation de ce mémoire.

Un grand merci à Monsieur T. MOSTEFAOUI, Maitre de Conférences à la Faculté des Sciences Exactes, pour l'honneur qu'il nous fait en présidant ce jury de soutenance.

Nos remerciements vont également à Monsieur A. SOUALAH, Professeur à la Faculté de Technologie, pour ses encouragements et de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail.

Nous sommes très honorés de la participation de Monsieur B. BENMERAD, Maitre de Conférences et Vice Doyen de la Faculté des Sciences Exactes, à notre jury de soutenance et on le remercie vivement.

On tient aussi à exprimer nos sincères remerciements au corps technique du laboratoire de chimie et de zoologie (bloc 9 de la Faculté SNV) pour sa disponibilité.

Nos remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont encouragées et soutenues de près ou de loin.

Dédicace

Au nom du tout merveilleux sentiment, je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents, ceux qui ont donné un sens à mon existence en m'offrant une éducation digne de confiance, ceux qui m'ont soutenu nuit et jour durant mon parcours, aucune expression ne pourra traduire l'ampleur de mon amour et reconnaissance pour eux.

A mes sœurs et toute ma famille,

A tous mes ami(e)s,

A mon binôme et amie Ferial et sa famille

A tous ceux qui m'ont soutenue de près ou de loin,

*A tous les enseignant(e)s et étudiant(e)s que j'ai connu durant mon
parcours d'étude*

Amel

Dédicace

Ce modeste travail est dédié :

A mes parents, aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mon très cher oncle Makhlouf et sa femme que Dieu les protège.

A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de ce projet : mon fiancé MOKRANE.

A tous mes frères et sœurs.

A mes belles sœurs et mes beaux frères.

A mes deux tantes, et leurs familles.

A ma belle famille.

A mon binôme et amie Amel.

A tous mes ami(e)s : Zohra, Kahina, Zahoua, Loubna, Nedjmila, Toufik et Nadjim.

A mes collègues et tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer....

Feriel

LISTE DES ABREVIATIONS

Composés synthétisés

DHPMs Dihydropyrimidinones

Techniques d'analyses

CCM Chromatographie sur Couche Mince

DRX Diffraction des Rayons X

IR Infra-Rouge

UV-vis UV-Visible

Produits chimiques

H₃PW₁₂O₄₀ Acide 12- tungstophosphorique

H₄PMo₁₁VO₄₀ Acide 11-molybdo-1-vanadophosphorique

HOSO₂NHC₃H₇ Acide N-propylesulfamique

C₅H₈O₃ Acétoacétate d'éthyle

PhCO₂H Acide Benzoïque

APPS Acide polystyrène sulfonique

DBSA Acide p-dodécyle benzène sulfonique

PEG-SO₃H Acide poly(éthylènglycol) sulfonique

PS-PEG-SO₃H Acide polystyrène poly (éthylènglycol) sulfonique

MCM-4I-R-SO₃H Acide sulfonique ancré sur la MCM-41

TMSPTPOSA Acide 3-[(3-(Triméthoxysilyl)propyl)thio]propane-1-oxy-sulfonique

TMSPTPOSA	Acide 3-[(3-(Triméthoxysilyl)propyl)thio]propane-1-oxy-sulfonique
Al₂O₃	Alumine
T₃P	Anhydride propanophosphonique
C₇H₆O	Benzaldéhyde
EtOH	Ethanol
C₂H₅OH	Ethanol
L- AAILJ/AICE	L-Amino Acid Ionie Liquid
[Hmim][Tfa]	Méthylimidazolium trifluoroacétate
BMImPF₆	N-butyl-3-méthylimidazolium hexafluorophosphate
BMImBF₄	N-butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate
Cu(NO₃)₂.6H₂O	Nitrate de cuivre
PPE	Polyphosphate ester
SiO₂	Silice
CO(NH₂)₂	Urée

Autres

BET	Brenner-Emmett-Teller
IRTF	Infra Rouge à Transformée de Fourier
λ	Longueur d'onde
MET	Microscopie électronique à transmission
MEB	Microscopie électronique à balayage
MCRs	Réactions multicomposant
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
T_f	Température de fusion

LISTE DES FIGURES

Chapitre I

Figure I.1 : Principe des réactions à composant multiples (MCRs)	3
Figure I.2 : Réaction de Laurent et Gerhardt	3
Figure I.3 : Réaction de Strecker	4
Figure I.4 : Réaction de Hantzsch	4
Figure I.5 : Réaction de Biginelli	4
Figure I.6 : Réaction de Mannich	5
Figure I.7 : Réaction pour la préparation de la Tropinone	5
Figure I.8 : Réaction de Passerini	5
Figure I.9 : Réaction d'Ugi	6
Figure I.10 : Synthèse de l'éthyle benzuramido-crotonate	7
Figure I.11 : Synthèse de le 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-one	7
Figure I.12 : Synthèse de produit de Biginelli par différentes évaluations des réactifs	15
Figure I.13 : Mécanismes de la réaction de Biginelli	16

Chapitre II

Figure II.1 : Dispositif utilisé pour déterminer la température de fusion	23
Figure II.2 : Montage de la réaction multicomposant de Biginelli	25

Chapitre III

Figure III.1 : Réaction de Biginelli catalysée par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	28
Figure III.2 : Rendement en DHPM en fonction de la température de réaction en présence du catalyseur $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	30
Figure III.3 : Effet de l'anion sur le rendement en DHPM via la réaction de Biginelli catalysée par le cuivre	31

Figure III.4 : Effet du cation (M) sur le rendement en DHPM via la réaction de Biginelli catalysée par $M(NO_3)_2$	32
Figure III.5 : Spectres IR de la 3,4-dihydropyrimidin(thio)one (DHPM urée/thiourée) obtenu via la réaction de Biginelli catalysée par $Cu(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	36
Figure III.6 : Spectre UV-visible de DHPM obtenu via la réaction de Biginelli catalysée par $Cu(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	36
Figure III.7 : Préparation des catalyseurs par imprégnation à sec	37
Figure III.8 : Diffractogrammes des catalyseurs 10%Co/support après calcination à 500°C. Supports : (a) SiO_2 et (b) Al_2O_3	39
Figure III.9 : Proposition d'un mécanisme de la réaction de Biginelli catalysée par $Cu(NO_3)_2$ en l'absence de solvant	41

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre II

Tableau II-1 : Caractérisation des produits	27
---	----

Chapitre III

Tableau III.1 : Effet de la quantité de catalyseur $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli ^a .	29
Tableau III.2 : Effet du cation (M) sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli ^a catalysée par $\text{M}(\text{NO}_3)_2$.	32
Tableau III.3 : Effet du solvant sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli ^a catalysé par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.	33
Tableau III.4 : Synthèse des DHPMs en utilisant $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ via la réaction de Biginelli ^a .	35
Tableau III.5 : Caractéristiques des supports.	37
Tableau III.6 : Activité catalytique des catalyseurs $x\text{Cu}/\text{support}$ sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli ^a .	40

Table des Matières

Table des Matières

INTRODUCTION GENERALE.....	1
----------------------------	---

Chapitre I : Etude Bibliographique

I. INTRODUCTION.....	3
II. HISTORIQUE DES REACTIONS MULTICOMPOSANT.....	3
II-1. Réaction de Laurent et Gerhardt.....	3
II-2. Réaction de Strecker.....	3
II-3. Réaction de Hantzsch.....	4
II-4. Réaction de Biginelli.....	4
II-5. Réaction de Mannich.....	5
II-6. Réaction de Passerini.....	5
II-7. Réaction d'Ugi.....	6
III. ETUDE DE LA REACTION DE BIGINELLI	6
III-1. Intérêt biologique des produits de Biginelli (DHPMs).....	7
III-2. Méthodes de synthèse des DHPMs.....	8
III-2.1. Synthèse originale de Biginelli.....	8
III-2.2. Synthèse améliorée.....	8
a- L'utilisation des acides protoniques.....	8
b- Utilisation des acides de Lewis.....	9
c- Utilisation des acides de Brønsted.....	10
d- Utilisation de catalyseurs solides.....	10
e- Utilisation des hétéropolyacides.....	11
f- Utilisation des résines.....	12
g- Utilisation des polymères.....	12

h- Utilisation des liquides ioniques.....	13
i- Utilisation des micro-ondes.....	14
III-3. Etude du mécanisme réactionnel.....	14
Références Bibliographiques.....	17

Chapitre II : Techniques Expérimentales

I. TECHNIQUES DE CARACTERISATION PHYSCO-CHIMIQUE.....	22
I.1 Chromatographie sur Couche Mince (CCM).....	22
I.2 Température de fusion (T_f).....	22
I.3 Spectroscopie Infra-Rouge (IR).....	23
I.4 Spectroscopie Ultraviolet-Visible (UV).....	24
I.5 Diffraction des rayons X (DRX).....	24
II. TEST CATALYTIQUE : REACTION DE BIGINELLI.....	25
II.1 Description du montage.....	25
II.2 Mode opératoire.....	26
II.3 Exploitation des résultats.....	26
II.4 Produits chimiques.....	27

Chapitre III: Résultats et Discussion

I. Synthèse de la DHPM en présence de catalyseur type acide de Lewis.....	28
I.1 Etude des conditions réactionnelles.....	28
I.1.1 Détermination du temps de la réaction.....	28
I.1.2 Effet de la masse du catalyseur et de la température de réaction.....	29
I.1.3 Effet de l'anion.....	30
I.1.4 Effet du cation.....	31
I.1.5 Effet du solvant.....	32
I.1.6 Généralisation de la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	34

II. Synthèse de DHPM en présence de catalyseurs à base de cuivre supporté.....	37
II.1 Préparation des catalyseurs Cu/support.....	37
II.2 Caractérisation des catalyseurs par DRX.....	38
II.3 Test catalytique.....	39
III. Mécanisme réactionnel.....	41
Références Bibliographique.....	42
Conclusion Générale.....	44
Perspectives.....	45
Annexe.....	46

Introduction Générale

INTRODUCTION GENERALE

La découverte de nouvelles réactions capables de former plusieurs liaisons en une seule étape avec de bons rendements globaux, tout en respectant l'environnement est devenue un défi important pour le chimiste organicien. Ainsi, les réactions multicomposant, qui répondent à l'ensemble de ces critères, jouent un rôle innovateur et font l'objet d'une attention toute particulière.

Actuellement, la préparation efficace et rapide d'importantes collections de molécules présentant un maximum de diversité structurale est un challenge important pour la chimie académique et industrielle d'aujourd'hui. De ce fait, s'est développée la recherche en synthèse combinatoire, qui permet d'accéder à un grand nombre de molécules avec un minimum d'étapes. Les réactions multicomposant (MCRs), visant à synthétiser des produits hautement fonctionnalisés en une seule étape, s'inscrivent précisément dans ce contexte. Les MCRs sont définies comme étant des processus permettant d'assembler en « one-pot » au moins trois réactifs qui vont participer à la structure du produit final. Lorsque de telles réactions permettent de combiner des produits de départ majoritairement commerciaux ou aisément accessibles, elles deviennent de bons outils pour les industries pharmaceutiques, afin de créer des chimiothèques d'un grand intérêt pharmaceutique et thérapeutique.

Dans cette optique, notre travail est consacré à la synthèse d'hétérocycles dihydropyrimidiniques potentiellement actifs sur plan médicinal et biologique, via l'exploitation de la réaction multicomposant de Biginelli. Cette réaction fait réagir trois composants : un aldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée dans un solvant ou sans solvant, sous catalyse acide, et donne naissance à de nouvelles molécules : 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones connus sous la notation DHPMs.

Dans ce mémoire, le premier chapitre traite un rappel bibliographique sur les réactions à composant multiples plus particulièrement la réaction de Biginelli.

Le second chapitre est consacré aux méthodes expérimentales de caractérisations et de test catalytique utilisé dans la synthèse organique de Biginelli.

L'ultime chapitre concerne la synthèse de la dihydropyrimidinone via la réaction de Biginelli catalysée par le cuivre. Il s'agit dans un premier temps d'utiliser le nitrate de

cuiivre comme nouveau catalyseur de cette réaction en passant par l'optimisation des conditions opératoires en introduisant l'étude de l'effet de l'anion, du cation et du solvant. Suivi de la synthèse d'une variété de composés DHPMs à partir des dérivés du benzaldéhyde différemment substitués. Dans un second temps, la condensation de Biginelli se fait en présence de catalyseurs à base de cuiivre supportés qui a permis l'accès à l'adduit de la réaction avec un rendement moindre mais une voie de synthèse qui reste prometteuse.

Chapitre I
Etude Bibliographique

I. INTRODUCTION

Les réactions multicomposant (MCRs) [1] sont définies comme des processus permettant d'assembler en one-pot au moins trois réactifs qui participent à la structure du produit final (Figure I.1). Ces réactions sont une avancée très efficace du fait qu'elles sont économiques en atomes, généralement simples à mettre en œuvre et permettent l'accès à des structures complexes en un minimum d'étapes. De plus, la variation d'un des réactifs de départ augmente considérablement la diversité des structures accessibles [2].

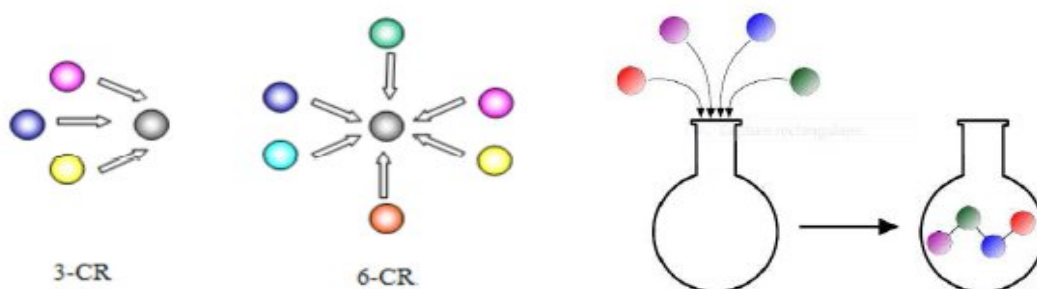


Figure I.1 : Principe des réactions à composant multiples (MCRs)

II. HISTORIQUE DES REACTIONS MULTICOMPOSANT

II-1. Réaction de Laurent et Gerhardt

La première réaction multicomposant est attribuée à Laurent et Gerhardt par la synthèse du « benzoylazotide » en 1838, via la condensation de l'ammoniac et de l'acide cyanhydrique sur le benzaldéhyde [3].

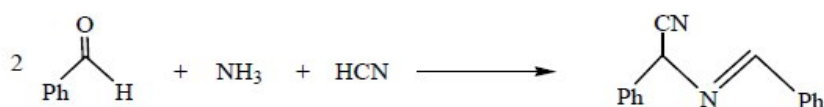


Figure I.2 : Réaction de Laurent et Gerhardt

II-2. Réaction de Strecker

Officiellement, la chimie des réactions multicomposant a débuté douze ans plus tard (1850) quand Strecker a réalisé la synthèse de l' α -aminoacides via un α -aminonitrile, par condensation de l'ammoniac et de l'acide cyanhydrique sur un aldéhyde, suivie d'une hydrolyse acide [4].

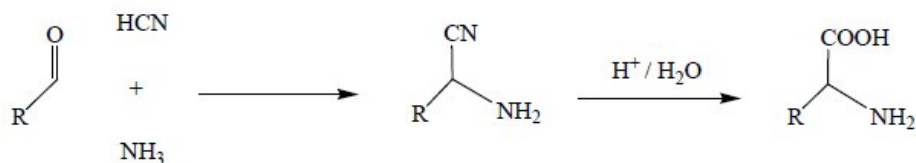


Figure I.3 : Réaction de Strecker

II-3. Réaction de Hantzsch

En 1882, Hantzsch a préparé les 1,4-dihydropyridines substituées symétriques par cyclocondensation de deux équivalents de β -cétoester avec un aldéhyde, en présence de l'ammoniac [5].

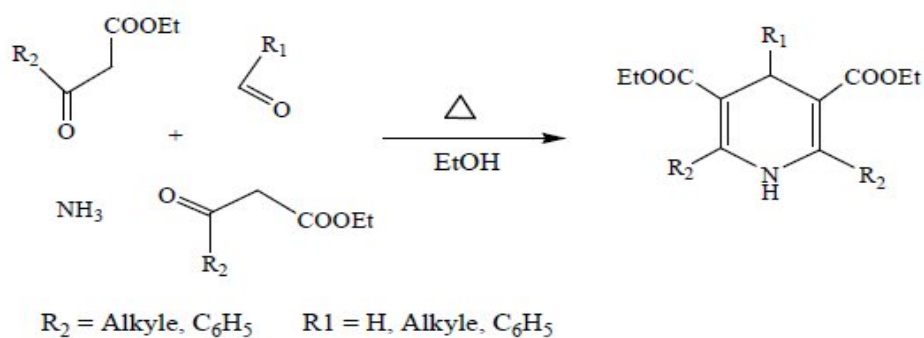


Figure I.4 : Réaction de Hantzsch

II-4. Réaction de Biginelli

Peu après, Biginelli en 1891 a présenté la synthèse de dihydropyrimidinones symétrique à partir d'un aldéhyde aromatique tel que le benzaldéhyde, de l'urée et d'ester acetoacide en milieu acide [6].

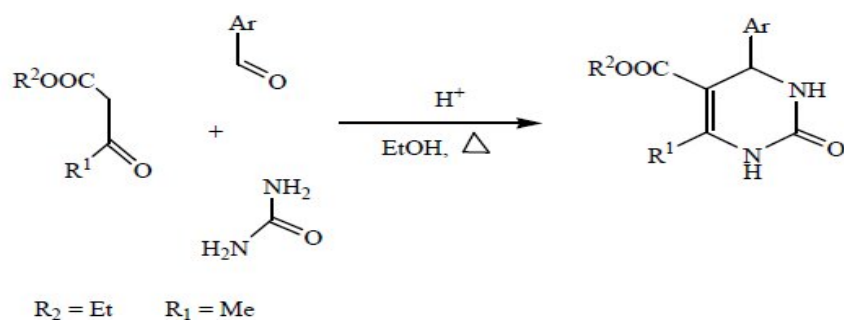


Figure I.5 : Réaction de Biginelli

II-5. Réaction de Mannich

En 1912, Mannich a publié la formation de β -aminocétones en faisant réagir le formaldéhyde, une amine secondaire et un composé carbonylé énolisable [7].

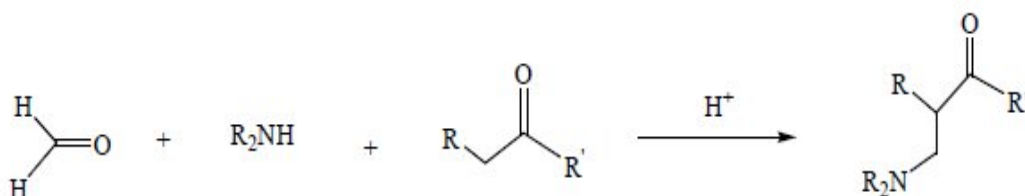


Figure I.6 : Réaction de Mannich

Cette réaction a connu de nombreuses applications dans la synthèse de composés naturels, notamment des alcaloïdes [8]. Par exemple, Robinson a décrit, en 1917, la préparation de la Tropinone par addition du succinaldéhyde avec la méthylamine et l'acétonedicarboxylate de diméthyle [9].

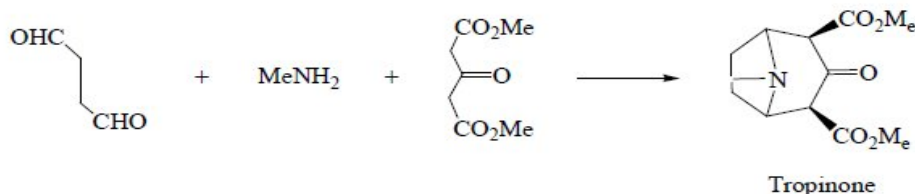


Figure I.7 : Réaction pour la préparation de la Tropinone

II-6. Réaction de Passerini

La première réaction à composant multiples concernant l'isonitrile a été découverte en 1921 par Passerini. Des α -acyloxycarboxamides ont été obtenus par réaction entre un acide carboxylique, un composé carbonylé et un isonitrile [10].

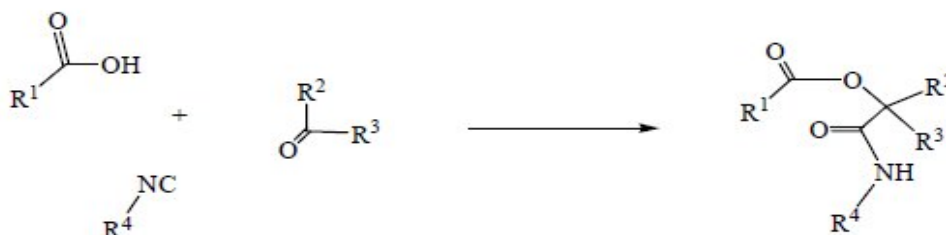


Figure I.8 : Réaction de Passerini

II-7. Réaction d'Ugi

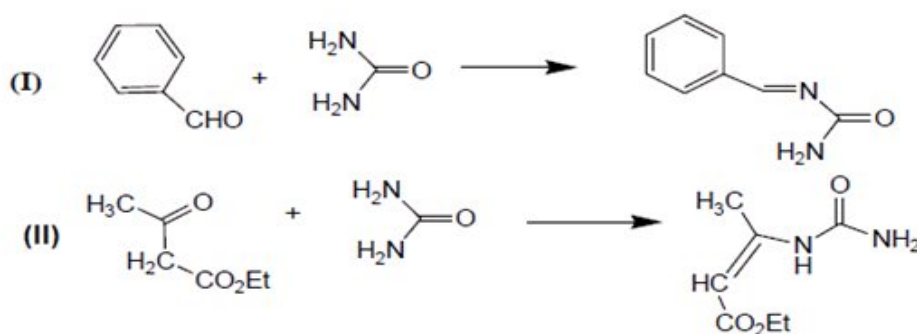
En 1959, Ugi a mis au point une variante de la réaction de Passerini à quatre composants mettant en jeu une amine primaire, un composé carbonylé, un acide carboxylique et un isonitrile pour former des α -acylaminoamides [11].



Figure I.9 : Réaction d'Ugi

III. ETUDE DE LA REACTION DE BIGINELLI

Le chimiste italien « Piétro Biginelli », de l'Université de Florence, lorsqu'il a commenté ses recherches dans une publication d'une cinquantaine de pages parue dans la revue *Gazz. Chim. Ital* en 1893, déclara que l'idée lui a été inspirée d'un premier travail sur la condensation bimoléculaire de deux réactions indépendantes : urée-aldéhyde (I) et urée- β -cétoester (II) [12].



La combinaison des deux réactions donna alors une réaction à trois réactifs (benzaldéhyde (1), urée (3) et acétoacétate d'éthyle (2)) qui se résume à une double condensation de produits carbonylés. A retenir que dans un premier temps, Biginelli présenta le produit original comme étant une structure acyclique de l'éthyle benzuramido-crotonate (5).

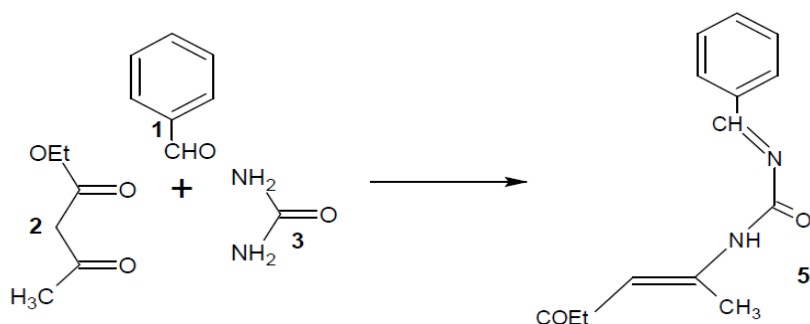


Figure I.10 : Synthèse de l'éthyle benzuramido-crotonate

Les investigations plus poussées lui ont permis de déterminer les conditions exactes de la réaction et rapporta pour la première fois la préparation d'une nouvelle molécule, la 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one (**4**), notée **DHPM**.

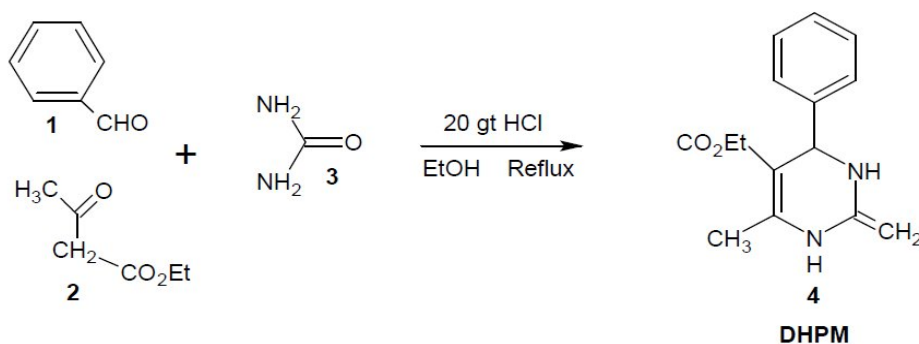


Figure I.11 : Synthèse de le 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one

III-1. Intérêt biologique des produits de Biginelli (DHPMs)

Les DHPMs présentent une classe importante de système hétérocyclique qui a eu un intérêt remarquable dans la chimie organique et médicinale [13]. Ceci est dû d'une part à leur profil pharmacologique [13] et structural [14], car ces composés ont une similarité structurale aux bloqueurs de canaux calciques de la catégorie des 1,4-dihydropyridines telle la Nifedipine [15] largement utilisée dans la médecine cardiovasculaire, et d'autre part au potentiel thérapeutique et activités biologiques intéressantes. En effet, une variété de substituant autour du squelette principal a montré une activité biologique bien marquée telle une activité antivirale [16], anti-microbienne [17], antitumorale [18], antibactérienne [19] et anti-inflammatoire [20]. Aujourd'hui, les composés contenant le noyau DHPM regroupent une large famille de composés à effet médicinal certain et représentent l'un des

plus chimiotypes prolifiques dans la découverte moderne des médicaments. Ainsi, l'importance de la réaction de Biginelli et le nombre de publications et brevets décrivant la synthèse de nouveaux analogues de la DHPM est constamment en hausse.

III-2. Méthodes de synthèse des DHPMs

III-2.1. Synthèse originale de Biginelli

La synthèse classique de Biginelli repose sur la cyclocondensation du benzaldéhyde, l'urée et l'acétoacétate d'éthyle. Cette réaction a été achevée en chauffant ce mélange de trois composants dissous dans l'éthanol avec une quantité catalytique d'HCl à la température de reflux pendant un temps approprié. L'adduit de cette synthèse qui précipite après refroidissement du mélange réactionnel a été identifié comme la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (DHPM) connu aussi sous le nom de produit de Biginelli (Figure I. 11). Cependant, cette réaction souffre des conditions difficiles, long temps de réaction et faibles rendements en produits en particulier pour les substituants aromatiques et aldéhydes aliphatiques. Afin d'améliorer l'efficacité de cette réaction, plusieurs procédures modifiées ont été rapportées [21].

III-2.2. Synthèse améliorée

Aujourd'hui il existe une grande variété de conditions réactionnelles convenables pour effectuer la réaction de condensation de Biginelli dans le but d'améliorer le rendement et de synthétiser quelques nouveaux produits, on peut citer :

a- L'utilisation des acides protoniques

La réaction de Biginelli a connu l'utilisation des acides protoniques usuels tels que H₂SO₄, HCl, dans les conditions de la réaction classique (reflux prolongé dans un solvant protique). Folkers et coll. [22] ont synthétisé de nouveaux dérivés à noyau dihydropyrimidinone, en utilisant les dérivés du benzaldéhyde. Ils ont amélioré le rendement par l'augmentation de la quantité en HCl de 20 à 40 gouttes, et ils ont pu obtenir les DHPMs avec des rendements qui peuvent atteindre 78%.

Des résultats plus performants ont été obtenus, en utilisant l'acide acétique [23] ou ses dérivés tels que l'acide chloroacétique, l'acide trichloroacétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide bromoacétique.

- Plusieurs autres acides protoniques ont été exploités parmi lesquels on peut citer :
- L'acide fluoroborique (HBF_4 à 10 mol%) donne les produits de Biginelli avec un bon rendement après 20 à 55 mn en chauffant à 45°C [24].
 - L'acide amidosulfonique ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ à 10 mol%) donne des DHPMs avec des rendements de 70-98% [25].
 - L'acide Benzoïque (PhCO_2H) et l'acide para-toluènesulfonique ont permis d'atteindre de bons rendements en DHPMs [26].
 - L'acide p-dodécyle benzène sulfonique (DBSA) a donné 94% du produit sans l'usage de solvant à 80°C pendant 3h [27].
 - L'acide 3-[(3-(Triméthoxysilyl)propyl)thio]propane-1-oxy-sulfonique (TMSPTPOSA à 0,3 g) c'est révélé très efficace après 3h de réaction avec un rendement de 95% en présence de l'éthanol à 80°C [28].

b- Utilisation des acides de Lewis

L'utilisation des acides de Lewis reste parmi les variantes de la réaction de Biginelli les plus efficaces. Ces catalyseurs permettent d'améliorer considérablement le rendement et la vitesse de la réaction, sur un grand nombre d'aldéhydes non seulement aromatiques mais aussi aliphatiques.

Plus de cinquante pour cent des acides de Lewis utilisés pour cette réaction sont à bases de métaux de transition. Les chlorures, les nitrates, les triflates et d'autres sels de ces métaux ont été utilisés avec succès [29] tels que : InCl_3 [30], InBr_3 [31], $\text{CuCl}_2/\text{CuSO}_4$ ou CuCl_2/HCl [32], $\text{Sr}(\text{OTf})_2$ [33], $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ [34], CaCl_2 [35], $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ [36], $\text{Zr}(\text{SO}_4)_2$ [37], $\text{Co}(\text{HSO}_4)_2$ [38], chlorotriméthylsilane [39], $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /ascorbate de sodium /AcOH [40], le fer (III) tosylate [41].

Starcevich et coll. [41] ont pu préparer des dérivés de 3,4-dihydropyrimidones avec d'excellents rendements (92%) sous catalyse du $\text{Zn}[(\text{L-proline})_2]$ en milieu aqueux pendant 5 minutes de réaction.

En 2010, Cai et coll. [42] ont utilisé le chlorure de niobium en combinaison avec un catalyseur organique : QN-NH_2 . Ils ont obtenu les dihydropyrimidinones correspondantes avec des rendements quantitatifs (84-99%) à température ambiante en présence du 1,4-dioxane.

Récemment, Khodja et coll. [43] ont décrit une autre méthode efficace et respectueuse de l'environnement pour la synthèse de Biginelli. Il s'agit d'utiliser l'acétate

de cuivre comme catalyseur disponible et peu coûteux et facilement utilisable dans des conditions exempt de solvant. La réaction effectuée à 80°C offre d'excellents rendements (75%).

c- Utilisation des acides de Brønsted

L'action d'un acide de Brønsted type acide sulfurique [44] seul dans la réaction de condensation de Biginelli, s'est avéré très efficace et ce dans la synthèse des dérivés d'octahydroquinazolines. A titre d'exemple, la condensation cyclique du benzaldéhyde avec le 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione et la thiourée en présence de deux gouttes de H₂SO₄ s'est achevée à reflux dans l'eau en 3 heures pour donner 98% en produit.

De même, une série d'aldéhydes ont subit cette condensation pour donner toute une variété de composés 3,4-dihydropyrimidones correspondants avec de très bons rendements (77–94% pour les aldéhydes aromatiques et 60–70% pour les aliphatiques). Cette nouvelle procédure offre les produits désirés avec des temps de réactions très réduits (3–8 min) [45].

Des résultats similaires ont été également obtenus en se servant seulement de 10 mol% d'acide chloroacétique sous des conditions exemptes de solvant. A partir des résultats réunis dans le tableau ci-dessous, on peut constater que le rendement en DHPM en présence de ce même catalyseur est meilleur par rapport à d'autres acides de Brønsted [46].

Catalyseur (10 mol%)	Rendement (%)
acide chloroacétique	92
acide acétique	80
acid phosphotungstique	87
acide phosphomolybdique	80
acide potassium sulfate	78
acide trifluoroacétique	72
acide bromoacétique	80
acide trichloroacétique	71
acide <i>p</i> -toluenesulfonique	88

d- Utilisation de catalyseurs solides

A coté des réactions classiques en milieu homogène, les chimistes organiciens ont maintenant à leur disposition d'autres méthodes qui reposent sur l'utilisation de milieux polyphasiques. Les réactions réalisées en présence de catalyseurs supportés son un exemple typique.

Kouachi et coll. [47] ont étudié la réaction de Biginelli catalysée par Mo/Al₂O₃ en variant la teneur du molybdène entre 2 et 12 % en poids. Ils ont obtenu de bons rendements en DHPM après une heure de réaction à 100°C dans un milieu exempt de solvant. Un rendement optimal (82%) a été obtenu pour une teneur de 7% Mo avec réutilisation du catalyseur.

Tallarico et Coll. [48] ont étudié la condensation de Biginelli sur un catalyseur LiOTf. Ils ont montré que cette réaction prend place via une condensation initiale de l'urée-support avec un aldéhyde aromatique pour former un acylimine stable, suivi séparément par une condensation avec un β-cétone. Cette réaction offre exclusivement les produits 3,4-dihydropyrimidones attendus

Roosbeh et Coll. [49] ont rapporté une méthode d'obtention des 3,4-dihydropyrimidones/thiones en présence d'une quantité catalytique de Bentonite/PS-HSO₃ dans des conditions exemptes de solvant à 120° C pendant 30 minutes

De même Souman et Coll. [50] ont rapporté une méthode efficace pour la synthèse rapide des DHPMs (98%) sans l'usage de solvant à 80°C en présence du catalyseur MoO₃/Al₂O₃ qui peut être récupéré aisément à la fin de la réaction par une simple filtration

Récemment, l'utilisation de SiO₂-BaCl₂ autant que catalyseur pour la synthèse des dihydropyrimidinones (thiones) c'est révélé très efficace dans la synthèse de Biginelli. Les avantages de cette méthode : son temps de réaction est court, rendements élevés, dans des conditions sans solvant avec un catalyseur réutilisé [51].

De même, l'acide N-propylesulfamique (HOSO₂NHC₃H₇) greffé sur de la silice a permis d'obtenir une gamme de DHPMs avec de très bons rendements 91-95%, en présence de l'éthanol comme solvant à 80°C pendant 2 h. Le catalyseur a été réutilisé neuf fois sans baisse importante du rendement [52].

e- Utilisation des hétéropolyacides

Les acides hétérogènes solides sont très avantageux par rapport aux acides homogènes à cause de leur flexibilité, non toxicité, compatibilité environnementale et leur manipulation simple [53]. De plus, ils peuvent être récupérés facilement des mélanges réactionnels par simple filtration et peuvent être réutilisés sans perdre leur efficacité [54].

Parmi les hétéropolyacides, on trouve les acides du tungstène qui sont largement utilisés à cause de leur forte acidité et leur stabilité thermique. L'acide 12-tungstophosphorique (H₃PW₁₂O₄₀) a été employé par Heravi et Coll. [55] comme

catalyseur recyclable de la réaction de cyclocondensation de Biginelli. Ils ont obtenu les dihydropyrimidinones correspondantes avec des rendements quantitatifs. Ce catalyseur supporté sur du gel de silice a également été utilisé par Rafiee et coll. [56]. En effet, l'utilisation de 4,5 mol% du mélange $H_3PW_{12}O_{40}/SiO_2$ avec les trois composants de la réaction de Biginelli a permis la préparation des DHPMs avec d'excellents rendements.

Le même groupe a employé des hétéropolyacides autres que l'acide $H_3PW_{12}O_{40}$ (PW) pour vérifier leur activité catalytique vis-à-vis de cette réaction. Ils ont utilisé le $H_4SiW_{12}O_{40}$ (SiW) et le $H_3PMo_{12}O_{40}$ (PMo) avec 0,05 et 0,08 équiv. et ont trouvé qu'ils donnent des résultats similaires [57]. L'acide 11-molybdo-1-vanadophosphorique ($H_4PMo_{11}VO_{40}$) a également été employé avec succès et donne les DHPMs attendues avec de bons rendements [58].

f- Utilisation des résines

La catalyse de la condensation de Biginelli par les résines échangeuses d'ions est rapportée dans la littérature, en utilisant :

- la Dowex-50 [59] qui permet la préparation des DHPMs N,N-disubstituées.
- le Nafion-H [60] et le Nafion NR-50 utilisés par Joseph et coll. [61] qui ont réalisé la réaction par reflux de l'acétonitrile et sous atmosphère d'azote. La réaction donne de bons rendements même avec les aldéhydes aliphatiques (82-85%).
- la MCM-4I-R-SO₃H (acide sulfonique ancré sur la MCM-41) [62] s'est révélé être un catalyseur très efficace dans la réaction de cyclocondensation de Biginelli.

D'autres résines ont été également rapportées dans la littérature comme : l'acide poly(éthylènglycol) sulfonique (PEG-SO₃H) et l'acide polystyrène poly(éthylènglycol) sulfonique (PS-PEG-SO₃H) [63]. Ces résines ont donné les DHPMs avec de bons rendements (73-89%).

g- Utilisation des polymères

Kappe et coll. [64] ont effectué la condensation de Biginelli en présence de polyphosphate ester (PPE) et une augmentation de 20-40% de rendement a été réalisée. Cependant, le PPE ne peut pas être éliminé et doit être fraîchement préparé avant son utilisation. Pour palier ce problème, Zump et coll. [65] ont pensé que d'autres réactifs de phosphore ayant des propriétés déshydratantes peuvent être utilisés. En effet, la présence

de l'anhydride propanophosphonique (T_3P) dans la condensation de Biginelli peut être un bon substituant.

De même, Sabitha et coll. [66] ont pu préparer des dérivés de 3,4-dihydropyrimidones avec de bons rendements (86% et 92%) en présence de l'acide polystyrène sulfonique (APPS) sous l'irradiation micro-ondes.

Récemment, l'oxyde de cérium supporté sur le polymère vinylpyridine, prouve son efficacité dans la réaction de Biginelli dans un milieu aqueux à 80°C et donne d'excellents rendements en DHPMs (92%) [67].

Dhawanpalli et coll. [68] ont rapporté une méthode d'obtention de DHPMs (82% à 92%) en présence d'une quantité catalytique de nanocomposite de polymère polyindole-Fe dans des conditions exemptes de solvant sous irradiation ultrasonore. En comparaison avec les conditions de réaction classiques de Biginelli, cette nouvelle méthode présente l'avantage d'atteindre d'excellents rendements en DHPMs.

h- Utilisation des liquides ioniques

Les liquides ioniques constituent une nouvelle classe de solvants qui ont l'avantage de ne pas contribuer à l'émission provoquée par les composés organiques volatils, à cause de leur pression de vapeur très basse. Ils ont été testés dans la réaction de Biginelli en tant que solvant et catalyseur [69].

Cette nouvelle méthodologie de la chimie verte a été élaborée par Peng et coll. [70] en utilisant le n-butyl-3-méthylimidazoliumtétrafluoroborate (BMImBF₄) ou le n-butyl-3-méthylimidazoliumhéxafluorophosphate (BMImPF₆).

De même, le 1-Méthylimidazolium trifluoroacétate [Hmim][Tfa] a donné de bons rendements lors de son utilisation sous irradiations micro-ondes comme catalyseurs de la réaction de Biginelli, deux minutes ont suffi pour avoir 95% du produit recherché avec une puissance de 630 W [71].

En 2013, Karthikeyan et coll. [72] ont synthétisé une gamme de 3,4-dihydropyrimidine-2(IH)-thione en utilisant L-AAILJ/AICE (L-Amino Acid Ionie Liquid) comme liquide ionique. La réaction effectuée avec la thiourée à 80°C, a donné les produits dérivés avec de bons rendements (85-96%) après 2h de chauffage.

i- Utilisation des micro-ondes

Depuis quelques années, le chauffage par micro-ondes est devenu une technique très utilisée en synthèse organique. Sans solvant, les réactions se font dans un temps très courts sous des conditions douces produisant des composés désirés purs et sélectifs. Ainsi, la plus part des synthèses de DHPMs effectuées sous le chauffage classique ont été reprises sous micro-ondes, les rendements ont été améliorés et les temps de réaction réduits [73].

Palanin et coll. [73] ont réalisé la réaction de Biginelli sous irradiations micro-ondes, sans solvant et sans catalyseur en des temps de réaction très courts (5-10 minutes). Les rendements en produits désirés sont plus élevés que ceux obtenus par l'utilisation de chauffage conventionnel.

Jetti et coll. [74] ont rapporté les résultats obtenus pour la synthèse des DHPMs d'une grande pureté avec des propriétés anti hypertensives et bloqueurs de canaux de calcium, et ce par l'utilisation des irradiations micro-ondes sous des conditions exempt de solvant en présence de l'acide sulfonique supporté sur de la silice. La procédure ne donne pas seulement les produits désirés avec d'excellents rendements (95%) mais aussi un temps de réaction réduit en quelques minutes seulement (7 min) à 900 W.

De même, Vijayakumar et coll. [75] ont montré que $ZrOCl_2$ supporté sur la montmorillonite K10 ($ZrOCh$ /mont K10) est très efficace pour catalyser la réaction de Biginelli sous irradiation micro-ondes sans aucun solvant pour une durée de 30 minutes. Le meilleur rendement (87%) a été obtenu en utilisant le 3-Nitrobenzaldehyde et la thiourée. De la même manière, une synthèse des 3,4-DHPMs et thiones avec un bon rendement en utilisant le 3-(triéthoxysilyl)chlorurepropane-1-ammonium supporté sur silice a été obtenu sous irradiation micro-ondes dans des conditions sans solvant [76].

En outre l'usage du micro-onde, une amélioration significative a été observée dans la synthèse de DHPMs sous ultrasons [77].

III-3. Etude du mécanisme réactionnel

Jusqu'à ce jour le mécanisme de la réaction de Biginelli reste un sujet controversé, car la réaction pourrait évoluer selon trois produits déterminants (Figure I.12) :

- Le N-N'-benzylidene-bisurée du type (A) formé par la réaction bimoléculaire de l'urée et le benzaldéhyde [78].

- L'ion carbenium du type **(B)** formé par la réaction de l'acétoacétate d'éthyle et le Benzaldéhyde [79].
- L'ion N-acyliminium du type **(C)** formé par la réaction bimoléculaire de l'urée et le benzaldéhyde [80].
- L'ureidocrotonate du type **(D)** formé par la réaction bimoléculaire de l'acétoacétate d'éthyle et l'urée [78, 81].

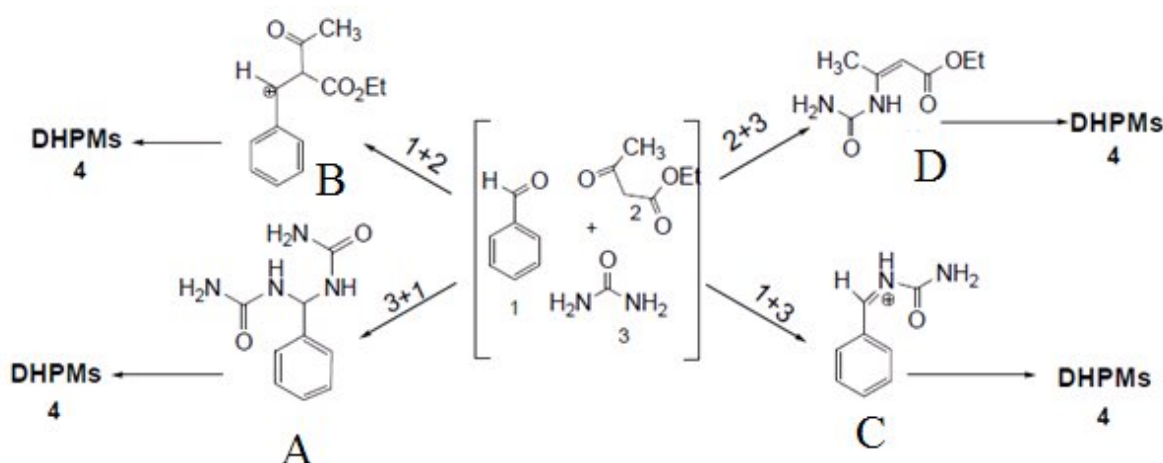


Figure I.12 : Synthèse de produit de Biginelli par différentes évaluations des réactifs

Nombreux sont les chemins suggérés dans des travaux antérieurs :

- *Folkers et Johnson (1933)* ont proposé un mécanisme où ils suggèrent que le premier intermédiaire est la diamine provenant de la condensation de l'aldéhyde avec deux molécules d'urée [82].
- *Sweet et Fissekis (1973)* ont proposé un autre mécanisme qui commence par la condensation aldolique de l'acétoacétate d'éthyle sur l'aldéhyde dont l'intermédiaire réagit avec l'urée [83].
- *Atwal (1987)* a donné une proposition pour surmonter les problèmes liés aux faibles rendements du produit de Biginelli, principalement dans le cas des aldéhydes aliphatiques et les aldéhydes substitués en position *ortho* par des fonctions carbonyle. Cette approche implique deux étapes : la première concerne la synthèse séparée du composé

carbonylique insaturé par l'intermédiaire de Knoevenagel et la seconde repose sur l'addition catalysée par une urée substituée [84].

➤ **Kappe (1997)** a étudié le mécanisme en utilisant les spectroscopies RMN ^1H et ^{13}C et les réactions de piégeage. Il a établi que l'étape clé repose sur l'addition de l'urée sur l'aldéhyde qui permet d'accéder à la formation de l'ion intermédiaire N-acyliminium. Celle-ci est suivie par une condensation de l'intermédiaire avec l'acétoacétate d'éthyle conduisant à la formation d'un second intermédiaire. La cyclisation de l'intermédiaire résultant donne l'hexahydropyrimidine, lequel subit une déshydratation pour former au final le produit DHPM [80].

➤ **Ivecea Cepanec (2007)** a démontré que la réaction de Biginelli passe par l'intermédiaire L'ureidocrotonate formé par la réaction bimoléculaire de l'acétoacétate d'éthyle et l'urée [81].

A travers la Figure I.13, nous rappelons les différents mécanismes illustrés ci-dessous.

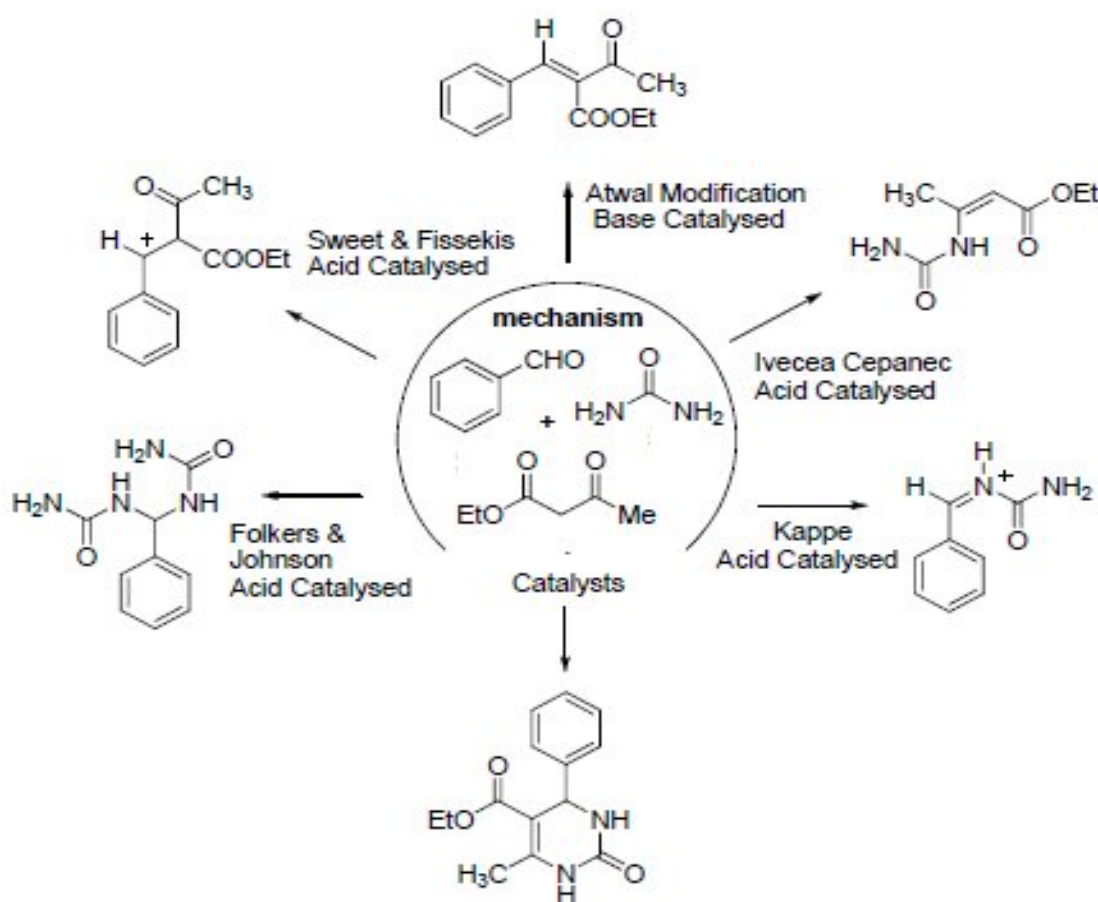


Figure I.13 : Mécanismes de la réaction de Biginelli

Références Bibliographiques

- [1] (a) I. Ugi, A. Domling, W. Horl, *Endeavour*, 18, (1994), 155 ; (b) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, (2000), 3168; (c) A. Dömling, *Chem. Rev.* 106, (2006), 17 ; (d) J. Zhu, Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; eds; Wiley-VCH: Weinheim, (2005).
- [2] I. Ugi, A. Domling, W. Horl, *Endeavour* .18, (1994), 115
- [3] (a) A. Laurent, C. F. Gerhardt, *Ann. Phys.* 66,(1938), 181 ; (b) Idem, J. Liebigs, *Ann. Chem.* 28, (1938), 265.
- [4] (a) A. Strecker, *Ann. Chem.* 75, (1850), 27 ; (b) A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* 91, (1850), 349.
- [5] (a) A. Hantzsch, J. Liebigs *Ann. Chem.* 215, (1882), 1 ; (b) I. C. Cotterill, A.Y. Usyatinsky, J.M.Arnold,D.S.Clark,J.S. Dordick, P.C. Michels, Y.L. Khmel'nitsky, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 1117.
- [6] (a) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*24, (1891), 1317 ; (b) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 26, (1893), 447.
- [7] C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* 250, (1912), 647.
- [8] (a) Heys, L.; Moore, C. G.; & Murphy, P. J. *Chem. Soc. Rev.* 29, (2000), 57 ; (b) D. Russowsky, R. F. S. Canto, S. A. A. Sanches, M. G. M. D'Oca, A. Fatima, R. A. Pilli, L. K. Kohn, M. A. Antonio & Carvalho, *J. E. Bioorg. Chem.*, 34, (2006), 173.
- [9] R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 111, (1917), 762.
- [10] (a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*51, (1921), 121 ; (b) Idem, *Ibid.* 51, (1921), 181 ; (c) C. Ugi, *Steinbrückner DE- B.1*, 103, (1959), 337 ; (d) C. Ugi, *Chem. Ber.* 94, (1961), 734.
- [11] (a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrücker, *Angew.Chem.* 71, (1959), 386 ; (b) I.Ugi,C. Steinbrücker, *Angew.Chem.* 72, (1960), 267.
- [12] (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* 23, (1893), 360 ; (b) P. Biginelli reaction *Ber.* 24, (1891), 1317 ; (c) P. Biginelli, *Gazz. chim. ital.* 19, (1889), 212.
- [13] C. O Kappe ; D Kumar ; R. S. Varma, *synthesis.* 10, (1999), 1799.

- [14] S. Acharjee, KG .Bothara, SV .Bhandari, TK. Maity, *Med. Chem. Res.* 6, (2011), 705.
- [15] O. Alam, SA. Khan, N .Siddiqui, Ahsan W, Verma SP, Gilani SJ, *Eur. J. Med. Chem.* 11, (2010), 5113.
- [16] R. H.Tale, A. H. Rodge, G. D. Hatnapure, , A. P. Keche, K. M.Patil, & R. P. Pawar, *Med. Chem. Res.*21, (2012), 4252
- [17] A.K. Chhillar, P. Arya, C. Mukherjee, P. Kumar, Y. Yadav, A.K. Sharma, V. Yadav, J. Gupta, R. dabur, H.N. Jha, A.C. Watterson, V.S. Parmar, A.K. Prasad, G.L. Sharma, *Bioor. Med. Chem.* 14 (2006), 973.
- [18] (a) J. M. Blacquiere, O. Sicora, C. M. Vogels, M. Cuperlovic-Culf, A. Decken, R. J.Ouellette, S. A . Westcott. *Can. J. Chem.* 83, (2005), 2052 ; (b) C. M.;Wright, R. J.Chovatiya, N. E. Jameson, D. M. Turner, G. Zhu, S. Werner, D. M. Huryn, J. M. Pipas, B. W. Day, P. Wipfb, J. L. Brodsky, *Bioorg. Med. Chem.* 16, (2008), 3291
- [19]S.N.Mokale,S.S.Shinde,R.D.Elgire,J.N.Sangshetti,D.B.Shinde,*Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters.* 20, (2010), 4424.
- [20] S.Chitra,D.Devanathan,K.Pandiarajan,*European Journal of Medicinal Chemistry.* 45, (2010), 367.
- [21] N.D. Abhishek, K.P. Vaibhav, K.R. Dipak, *J. Chem. Sci.* 124, (2012), 921.
- [22] J.C. Liang, J.L. Yeh, C.S. Wang, S.F. Liou, C.H. Tsai, I.J. Chen, *Bioorg. Med. Chem.*, 10, (2002), 719.
- [23] Y. Yu, D. Liu, C. Liu, G. Luo, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 17, (2006), 3508.
- [24] W. Y. Chen, S. D. Quin, J. R. Jin, *Catalysis commun.* 8, (2007), 123.
- [25] T. S. Jin, S. L. Zhang, J. J. Guo, T. S. Li, *J. Chem. Res., (S)*, (2002), 37.
- [26] K. Aswin, S. S. Mansoor, K. Logaiya, P. N. Sudhan, R. N. Ahmed, *J. Taibah University for Science* 8, (2014), 236.
- [27] S. R. Jetti, D. Verma, S. Jain, *Arabian Journal of Chemistry* (2014).
- [28] S. R. Jetti, A. Bhatewara, T. Kadre, S. Jain, *Chin. Chem. Lett.* 25, (2014), 469.
- [29] B. Vijayakumar, G. R. Rao, *J. Porous. Mater.* 19, (2012), 491.
- [30] B.C. Ranu; A Hajra; U Jana, *J. Org. Chem.* 65, (2000), 6270.
- [31] N.Y. Fu; Y.F Yuan; S.W. Wang; J.T Wang; C. Peppe, *Tetrahedron.* 58, (2002), 4801.
- [32] (a) M. Gohain; D Prajapati; JS Sandhu, *Synlett* 2, (2004), 235 ; (b) S. Jayakumar; T.K Sabeer, *J. Chem. Pharm. Res.* 3, (2011), 1089.
- [33] W. Su; J Li; Z Zheng; Y Shen, *Tetrahedron Lett.* 45, (2005), 6037.

- [34] M.M. Khodei; A.R. Khosropour; M Jowkar, *Synthesis*. 8, (2005), 1301.
- [35] B. Gangadasu; P. Narender; BC Raju; VJ Rao, *Indian J. Chem.* 45, (2006), 1259.
- [36] A.S. Paraskar; G.K. Dzwkar; A Sudalai, *Tetrahedron Lett.* 44, (2003), 3305.
- [37] D. Angeles-Bentran; L Lomas-Romero; VH Lara-Corona; E Gonzales-Zamora; G. Negron-Silva, *Molecules* 11, (2006), 731.
- [38] H.R. Memarian; M Ranjbar, *J. Chin. Chem. Soc.* 58, (2011), 522.
- [39] S. Khodadoost; E Alipoor; M Amini, *Org. Chem. J.* 2, (2010), 85.
- [40] P. Saleihi; M Dbiri; M Koohshari; SK Movahed; M Bararjanian, *Mol. Divers* 15, (2011), 833.
- [41] J. T. Starceвич, T. J. Laughlin, R. S. Mohan, *Tetrahedron Lett.* 54, (2013), 983.
- [42] Z. N. Siddiqui, *C. R. Chimie* 16, (2013), 183.
- [43] I. A. Khodja, R. Boulcina, & A. Debache, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*.6, (2014), 1040.
- [44] P. Salehi, M. Dabiri, M.A. Zolfogol, M.A. Bodaghi Fard, *Tetrahedron Lett.* 44, (2003), 2889.
- [45] Ch. Jiang; You ; Q. D. *Chinese Chem. Lett.* 18, (2007), 647
- [46] Yu, Y. ; Liu, D.; Liu, Ch. ; Luo, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 , (2007), 3508
- [47] K. Kouachi, G. Lafaye, S. Pronier, L. Bennini, S. Menad, *J. Mol. Catal. A: Chem.*395, (2014), 210.
- [48] M. J. Lusch, J. A. Tallarico ,*Org. Let.* 6, (2004), 3237.
- [49] J. Roozbeh, R. Ahmad, D. Behnam , *Applied Clay Science.* 55, (2012), 1.
- [50] L. J. Suman, V. V. D. N. Prasad, S. Bir, *Catalysis Communications.* 9, (2008), 499.
- [51] F. Hatamjafari, as a Highly Efficient and Reusable Heterogeneous Catalyst for the One-pot Synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2-(1H)-one/thione Derivatives Under Solvent-free Conditions. *Journal of Applied Chemical Research*, 9, (2015), 95.
- [52] (a) S. Sandhu, J. S. Sandhu, *ARKIVOC.* 66, (2012), 133 ; (b) Wassima GHALEM, Thèse de doctorat, Université Mentouri-Constantine, (2010).
- [53] (a) Okuhara, T. Mizuno, N. Misono, M. *Applied Catal. A.* 222, (2001), 3 ; (b) I.V. Kozhevnikov, *Chem. Rev.* 98, (1998), 171.
- [54] (a) N. Mizuno; Misono, M. *Chem. Rev.* 98, (1998), 199 ; (b) I.V. Kozhevnikov, *Catal. Rev. Sci. Eng.* 37, (1995), 311.

- [55] (a) M.M. Heravi; F. Derikvand; Bamoharram, F.F. *J. Mol. Catal. A: Chemical*. 242, (2005), 173 ; (b) M.M Heravi ; K. Bakhtiari; Bamoharram, F.F. *Catal. Commun.* 7, (2006), 373
- [56] E .Rafiee; Shahbazi, F. *J. Mol. Cat. A: Chemical*. 250, (2006), 57.
- [57] E.Rafiee; Jafari, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, (2006), 2463.
- [58] S. P. Maradur, G. S. Gokavi, *Catal. Commun.* 8, (2007), 279
- [59] J. S. Yadav, B.V.S. Reddy, E. J. Reddy, T. Ramalingam, *J. Chem. Res.* 7, (2000), 354.
- [60] J. K. Joseph, S.L. Jain, B. Sam, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 247, (2006), 99.
- [61] G.H. Mahdavinia, H. Sepehrian, *Chin. Chem. Lett.* 19, (2008), 1435.
- [62] Z. J. Quan, Y. X. Da, Z. Z. Xi, X. C. Wang, *Catal. comm.* 10, (2009), 1146.
- [63] P. Wassercheid, W. Keim, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 39, (2000), 3772.
- [64] F. L. Zumpe, M. Flüb, K. Schmitz, A. Lender, *Tetrahedron Lett.* 48, (2007), 1421.
- [65] V. Polshettiwar, R.S. Varma, *Tetrahedron Lett.* 48, (2007), 7343.
- [66] G. Sabitha, K. B. Reddy, J. S. Yadav, D. Shailaja, K. S. Sivudu, *Tetrahedron Lett.* 46, (2005), 8221.
- [67] K. Singh, D. Arora, S. Singh, *Tetrahedron Lett.* 47, (2006), 4205
- [68] R. S. Dhawanpalli, H. B. Kale, & P. A. Khan, *Ultra Sound Assisted: One Step Cyclocondensation of Biginelli Compounds*. Rakesh S Dhawanpalli et al., *JIPBS.* 2, (2015), 209.
- [69] J. Peng, Y. Deng, *Tetrahedron Lett.* 42, (2001), 5917.
- [70] V. Srivastava, *Natl. Acad. Sci. Lett.* 36, (2013), 493.
- [71] P. Karthikeyan, S. S. Kumar, A.S. Arunrao, M. P. Narayan, P. R. Bhagat, *Res. Chem. Intermed.* 39, (2013), 1335.
- [72] X. Zhang, Y. Li, C. Liu , J. Wang, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 253, (2006), 207.
- [73] P. S. Harikrishnan, S. Michael Rajesh, S. Perumal, A. I. Almansour, *Tetrahedron Letters.* 54, (2013), 1076.
- [74] T. Mazari, C. R. Marchai, S. Hocine, N. Salhi, C. Rabia, *J. Nat. Gas Chem.* 19, (2010), 54.
- [75] J. S. Ghomi, R. Teymuri, A. Ziarati, *Monatsh. Chem.* 144, (2013), 1865.
- [76] R.Ranjbar-Karimi, A. Khajeh Khezri, M. Anary-Abbasinejad . 4, (2014), 301.
- [77] (a) H.A Stefani ; CB Oliveira ; RB Almeida ; CMP Pereira ; RC Braga; R. Cella; VC Borges; L Savegnano; CW Nogueira, *Eur. J. Med. Chem.* 41, (2006), 513 ; (b) S. Singhal; J

K Joseph; SL Jain; B Sain , Green Chem. Lett. Rev. 3, (2010), 23 ; (c) A. Al-Kadassi; GM Nazeruddin, J. Chem. Pharm. Res. 2, (2010), 536.

[78] K. Folker, T.B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 55, (1933), 3784.

[79] N.V. Khromov-Borisov, A. M. Savchenko, Zhurnal Obshchei Khimii. 22, (1952), 1680.

[80] C. O. Kappe, J.Org. Chem. 62, (1997), 7201.

[81] I. Capanec, M. Litvic, M. Filipan-Litvic, I. Grûngold, Tetrahedron. 63, (2007), 1822.

[82] K. Folkers, T.B.Johnson, J. Am.Chem. Soc. 55,(1933), 3781.

[83] F.S. Sweet, J. D. Fissekis, Am. Chem. Soc. 95, (1973), 8741.

[84] C.O. Kappe, Acc. Chem. Res. 33, (2000), 879.

Chapitre II

Techniques Expérimentales

I. TECHNIQUES DE CARACTERISATION PHYSCO-CHIMIQUE

I-1. Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince (CCM) se base sur le phénomène d'adsorption par dépôt d'un mélange liquide sur un support solide finement divisé (phase stationnaire). De sorte que les constituants du mélange sont entraînés via un solvant (phase mobile) par capillarité le long du support. Cette technique analytique rapide et peu coûteuse reste à elle seule insuffisante pour l'identification du produit mais elle apporte des renseignements permettant de s'orienter sur la structure moléculaire.

Dans notre étude, la CCM a été utilisée pour déterminer le temps nécessaire pour atteindre la fin d'une réaction. Elle a été réalisée sur des plaques en verre recouvertes de gel de silice 60F254 (épaisseur : 0,2 mm) avec un éluant constitué d'un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole : 80/20 (v/v). La révélation des tâches se fait à l'aide d'une lampe UV à 254 nm.

Chaque composé est défini par son R_f , qui correspond à sa migration relative par rapport au solvant. Il permet donc de s'assurer de la nature d'un composé en le comparant avec un produit de référence :

$$R_f = \frac{\text{distance parcourue par le composé}}{\text{distance parcourue par le front du solvant}}$$

Une même espèce migre à des hauteurs identiques dans des conditions identiques. Pour le benzaldéhyde : $R_f = 0,8$ et pour l'urée : $R_f = 0,8$

I-2. Température de fusion (T_f)

La température de fusion est une grandeur caractéristique d'un corps pur. En effet, la comparaison de la température de fusion d'un produit synthèse avec les données de la littérature permet d'avancer l'hypothèse de la pureté d'un produit.

Pour ce faire, la technique du tube capillaire a été adoptée, elle consiste à introduire le solide sous forme de poudre, dans un tube de 1 mm de diamètre intérieur de façon à former une colonne de 2 à 3 mm de hauteur. Le tube capillaire contenant le solide est par la suite fixé sur la partie inférieure du thermomètre, puis introduit dans un bain d'huile (Figure II.1). On fait chauffer le bain à l'aide d'un bec benzène de la température ambiante

jusqu'à la température à laquelle le solide disparaît complètement. Cette température représente ainsi la température ou le point de fusion du produit.

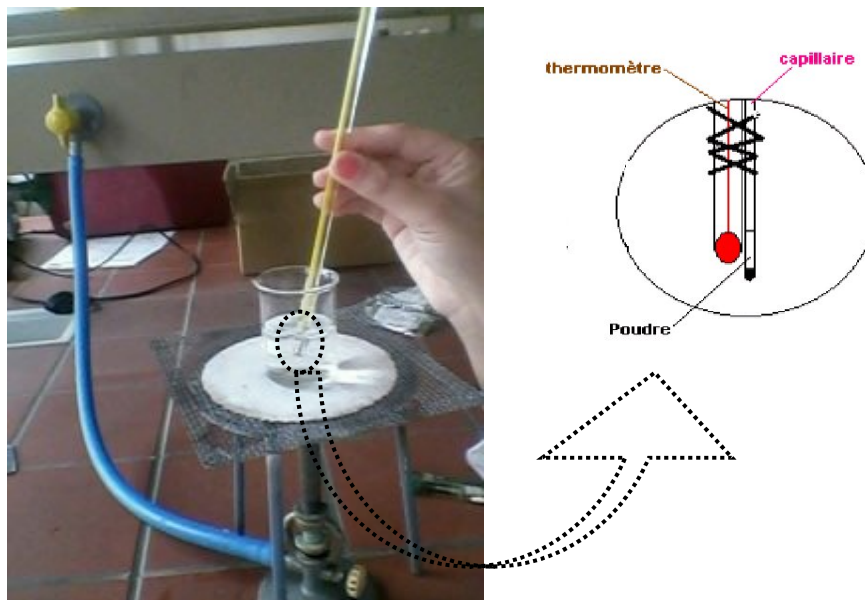


Figure II.1 : Dispositif utilisé pour déterminer la température de fusion

I-3. Spectroscopie Infra-Rouge (IR)

La spectroscopie infrarouge est une des méthodes utilisées pour l'identification des molécules organiques et inorganiques à partir de leurs propriétés vibrationnelles en complément d'autres méthodes (RMN et SM). En effet, le rayonnement infrarouge excite des modes de vibration : déformation, élongation spécifiques des liaisons chimiques. La comparaison entre rayonnement incident et transmis à travers l'échantillon suffit par conséquent à déterminer les principales fonctions chimiques présentes dans l'échantillon. L'interprétation d'un spectre IR permet de détecter la présence ou l'absence de groupes fonctionnels et identifier ainsi un composé.

Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un spectromètre à transformé de Fourier type Shimadzu. Avant chaque analyse spectroscopique, le produit solide est préparé sous forme de pastille. Pour cela, le solide à l'état poudreux (2 mg) est mélangé avec du KBr (80 mg), le tout est broyé dans un mortier, puis comprimé sous pression réduite (80 bar) pour former de fines pastilles. Cette dernière est positionnée dans un porte échantillon qui est introduit dans la cellule infrarouge. Après stabilisation de la pression, le

spectre IR enregistré correspondant au domaine de vibration des molécules (compris entre 4000 cm^{-1} et 500 cm^{-1}).

I-4. Spectroscopie Ultraviolet-Visible (UV-vis)

La spectroscopie UV-vis est une technique très commune dans les laboratoires, basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée : ultraviolet (200-400 nm), visible (400-750 nm) ou proche infrarouge (400-750 nm). Elle est très intéressante pour étudier les systèmes conjugués et aromatiques, et vérifier la présence de substituant sur un noyau aromatique. Les spectres UV fournissent généralement peu de renseignements sur la structure moléculaire des composés comparés aux spectres IR. Néanmoins, on l'utilise soit pour une confirmation soit pour une identification grâce aux règles empiriques et le plus souvent dans un but quantitatif pour déterminer la concentration d'une entité chimique en solution via la loi de Beer-Lambert : $A_\lambda = \log I/I_0 = \epsilon_\lambda \cdot l \cdot C$

Avec : I/I_0 est la transmittance de la solution (sans unité), A est l'absorbance ou densité optique à une longueur d'onde λ (sans unité), ϵ est le coefficient d'extinction molaire (en $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Il dépend de la longueur d'onde, de la nature chimique de l'entité et de la température. C est la concentration de la solution ($\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)

Les mesures de l'absorbance ont été enregistrées sur un appareil de marque Shimadzu de type UV-1601 PC, dans des cellules en quartz Suprasil Hellma. L'estimation sur les erreurs expérimentales est de 2 nm sur le maximum des bandes de 5% pour les coefficients d'extinction molaire. Les produits ont été dissous dans le chloroforme à une concentration de 10^{-4} M.

I-5. Diffraction des rayons X (DRX)

La diffraction des rayons X (DRX) permet d'identifier la nature et la structure cristalline présente dans un solide. Cette technique consiste à bombarder l'échantillon avec des rayons X, et à observer l'intensité de ces rayons diffusés selon leur orientation dans l'espace. L'intensité détectée est enregistrée en fonction de l'angle de déviation 2θ du faisceau (λ fixe, méthode des poudres). Les rayons X sont produits par une anticathode à numéro atomique moyen (Cu). Cette méthode est basée sur la loi de Bragg : $n\lambda = 2d_{hkl}\sin \theta$

avec : d_{hkl} représente la distance entre deux plans d'indice de Miller, λ est la longueur d'onde des rayons X, n est l'ordre de diffraction et θ représente l'angle de Bragg.

Les diffractogrammes sont exploités à l'aide du logiciel EVA, L'identification des phases cristallines présentes dans le solide se fait par comparaison du diffractogramme expérimental avec ceux de référence contenus dans la base de données internationales JCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standards).

Les analyses DRX ont été effectuées sur un diffractomètre de poudre Bruker-AXS D8, utilisant une anticathode en cuivre équipée d'un monochromateur pour sélectionner la raie $K_{\alpha 1}$ (1,54 Å). Les diagrammes de diffraction sont enregistrés pour des angles 2θ compris entre 10° et 80° avec un pas de $0,02^\circ$ et un temps de comptage de 5s par pas.

II. TEST CATALYTIQUE : REACTION DE BIGINELLI

II-1. Description du montage

Le montage de la réaction de Biginelli illustré sur la Figure II.2, se compose des parties suivantes :

- Support élévateur
- Bain d'huile
- Ballon (50 mL)
- Réfrigérant
- Thermomètre
- Plaque chauffante munie d'une agitation magnétique



Figure II.2 : Montage de la réaction multicomposant de Biginelli

On fixe un ballon en verre d'une contenance de 50 mL à l'aide d'une pince à la potence. Le bain d'huile est posé sur la plaque chauffante placée sur le support élévateur que l'on monte jusqu'à ce qu'il soit en contact avec le ballon. Le réfrigérant est connecté au ballon est alimenté en eau par le bas, l'évacuation se faisant par le haut. Le thermomètre est fixé à son tour par une pince à la potence et placé au voisinage proche du ballon, ce qui permet le contrôle de la température au degré près.

II-2. Mode opératoire

On place dans un ballon (50 mL), muni d'un barreau magnétique, 0,09 g (1,5 mmol) d'urée avec 0,05 g (0,2 mmol) de catalyseur aux quelles on ajoute 0,13 mL (1 mmol) d'acétoacétate d'éthyle suivi du benzaldéhyde 0,1 mL (1 mmol). Le mélange est bien homogénéisé avant de relier le ballon au système à reflux qui à son tour est plongé dans le bain d'huile puis porté à une température de 80°C sous agitation continue. L'instant correspondant au temps zéro de la réaction est le moment même où le ballon est dans le bain. Après une heure de réaction, le mélange réactionnel est ramené à la température ambiante avant d'être lavé à l'éthanol chaud et placé dans un bain de glace pour faire précipiter le produit. Le solide formé est filtré et purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner un produit analytiquement pure. Enfin, le produit pur obtenu est séché à l'étuve à 100°C pendant 24 heures avant d'être pesé pour le calcul du rendement.

II-3. Exploitation des résultats

Le produit obtenu est analysé par la prise de sa température de fusion. De même, il est analysé par CCM et les techniques spectroscopiques (UV et IR). Les résultats obtenus sont comparés à ceux donnés dans la littérature.

A signaler que le rendement en produit est calculé sur la base du réactif limitant. Dans notre cas le réactif limitant est le benzaldéhyde.

II.4 Produits chimiques

Les produits utilisés au cours de la réaction sont regroupés dans le Tableau II.1.

Tableau II.1 : Caractéristiques des produits

Produits	Formule	Fournisseur	Pureté (%)	Température d'ébullition ou fusion (°C)
Benzaldéhyde (L)	C ₇ H ₆ O	Riedel-de Haen	99	64
Acétoacétate d'éthyle (L)	C ₅ H ₈ O ₃	Fluka	98	181
Urée (S)	CO(NH ₂) ₂	Panreac	98	132-135
Thiourée (S)	CS(NH ₂) ₂	ChemSpider	97,9	182
Méhanol (L)	CH ₃ OH	Biochem	98	65
Ethanol (L)	C ₂ H ₅ OH	Biochem	99	78
Acétonitrile (L)	CH ₃ CN	Sigma-Aldrich	99,5	82
Nitrate de cuivre (S)	Cu(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	Sigma-Aldrich	98	170

(L) : Liquide, (S) : Solide.

Les autres précurseurs métalliques, utilisés au cours de notre étude, sont en majeure partie fournis par Sigma-Aldrich avec une pureté de 97-99%.

Chapitre III

Résultats et Discussion

La réaction de Biginelli est l'un des pôles d'attraction important en synthèse organique, attirant de plus en plus de chercheurs à plus d'investigations aboutissant à la constitutions d'une bibliothèque très fournie en produits d'intérêt thérapeutique toute en minimisant le temps et les étapes à partir de réactifs peu couteux et sans impacte sur l'environnement.

C'est dans cet ordre d'idée que s'inscrit notre étude qui se rapporte dans un premier temps à l'application de nouvelles conditions dans la réaction de Biginelli (Figure III.1) qui fait réagir trois composants : le benzaldéhyde (**1**), l'acétoacétate d'éthyle (**2**), l'urée (**3**) en présence de nitrate de cuivre comme nouveau catalyseur (acide de Lewis) pour préparer, selon une procédure simple, la DHPM (**4**) attendue avec un bon rendement. Dans un second temps nous nous somme intéressé à l'application des catalyseurs supportés à base de cuivre dans la synthèse de Biginelli dans les conditions optimisées.

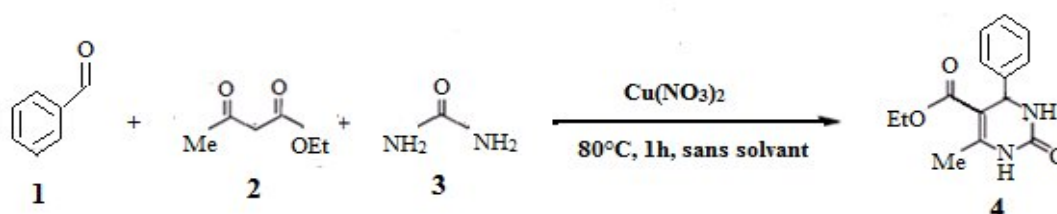


Figure III.1 : Réaction de Biginelli catalysée par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

I. Synthèse de la DHPM en présence de catalyseur type acide de Lewis

Dans un premier temps, dans le but d'effectuer la réaction de condensation de Biginelli via la méthode la plus efficace possible, des séries de réactions employant le $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ont été réalisées sous des conditions réactionnelles différentes en impliquant les proportions 1/1/1,5 en benzaldéhyde/acétoacétate d'éthyle/urée respectivement.

I-1. Etude des conditions réactionnelles

I-1.1. Détermination du temps de la réaction

Dans notre travail, le temps approprié pour la condensation de Biginelli a été fixé au vu des résultats obtenus par chromatographie sur couche mince (CCM). En effet, il a été retenu qu'une durée d'une heure soit suffisante pour atteindre un rendement optimal de 86% comparé à 59 et 84% obtenu pendant 30 et 90 minutes respectivement et cela dans les mêmes conditions réactionnelles en présence de 0,2 mmol en $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ à 80°C.

I-1.2. Effet de la masse du catalyseur et de la température de réaction

L'efficacité catalytique de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans la synthèse de la DHPM varie considérablement avec la quantité introduite dans le mélange réactionnel. Les résultats de cette étude, illustrés dans le Tableau III.1, montre dans un premier temps l'effet promoteur du catalyseur dans la cyclocondensation des trois composants de Biginelli dans des conditions exemptes de solvant. En effet, la présence de l'acide de Lewis Cu^{2+} permet la synthèse de la DHPM avec un rendement modéré 62,38% (entrée 2, Tableau III.1) après 1 heure de réaction à 80°C, comparé au faible rendement (30,61%) obtenu dans les mêmes conditions après 5 heures de test en l'absence de catalyseur (entrée 1, Tableau III.1). La réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince. D'autre part, l'activité catalytique traduite par le rendement en produit DHPM augmente avec la quantité en catalyseur jusqu'à un optimum (86,07%) correspondant à 0,2 mmol puis tend à diminuer. Ce résultat laisse apparaître que 0,2 mmol soit la quantité suffisante pour former les sites acides de Lewis Cu^{2+} qui permettent d'une part de stabiliser l'arylidène-urée (généralisé in situ à partir du benzaldéhyde et l'urée) et d'autre part, la formation de l'énolate de cuivre (dérivé du composé acétoacétate d'éthyle). Par ailleurs, au-delà de cette quantité, la baisse du rendement en DHPM pourrait être liée à la formation de produits secondaires.

Tableau III.1 : Effet de la quantité de catalyseur $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli ^a.

Entrée	Catalyseur (mmol)	Rendement ^b (%)
1	-	30,61 [*]
2	0,05	62,38
3	0,10	80,76
4	0,15	83,69
5	0,20	86,07
6	0,25	85,50
7	0,30	80,77
8	0,40	80,46

^a Conditions de la réaction : benzaldéhyde (1mmol) ; acétoacétate d'éthyle (1 mmol) ; urée (1,5 mmol) ; 1 h ; 80°C ; sans solvant.

^b Rendement isolé des produits après recristallisation

^{*} 5 heures de réaction

Concernant la température de réaction, la courbe représentée sur la Figure III.2 montre que celle-ci influe sur la réaction de Biginelli. Ainsi, au cours de la variation de la température de l'ambiante à 110°C, nous pouvons constater d'après l'allure de la courbe (Figure III.2), pour une même masse de catalyseur (0,2 mmol), que le rendement en DHPM augmente avec la température de réaction puis tend à se stabiliser (86,07%) à partir de 80°C.

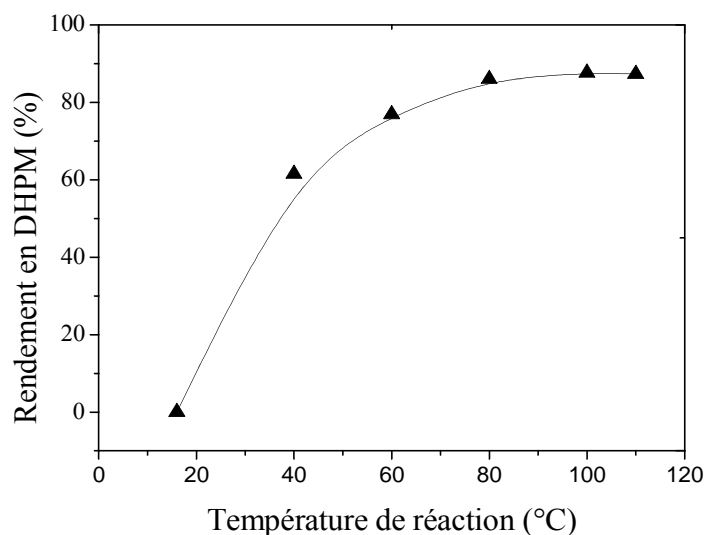


Figure III.2 : Rendement en DHPM en fonction de la température de réaction en présence du catalyseur $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

I-1.3. Effet de l'anion

Pour examiner l'effet de l'anion sur la catalyse, nous avons étudié la réaction de Biginelli en présence de différents précurseurs de cuivre. Les résultats obtenus sont illustrés sur la Figure III.3 et comparés à ceux obtenus en présence de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ et cela dans les mêmes conditions réactionnelles.

Il ressort de l'observation directe des histogrammes (Figure III.3) que le meilleur rendement en DHPM est enregistré en présence de l'anion NO_3^- . Cette différence de comportement peut s'expliquer par le fait que les anions nitrates sont des groupements électro-attracteurs stables dotés d'un caractère organique plus prononcé que les halogénures ou et les sulfates. Ce qui confère à Cu^{2+} un caractère acide plus marqué en présence de l'anion nitrate. De plus, ces anions NO_3^- se dissocient plus facilement en milieu organique pour donner le cation Cu^{2+} libre à effet catalytique plus prononcé.

Ainsi, l'activité catalytique en fonction de l'anion en réaction de Biginelli dans nos conditions réactionnelles varie selon le classement suivant :

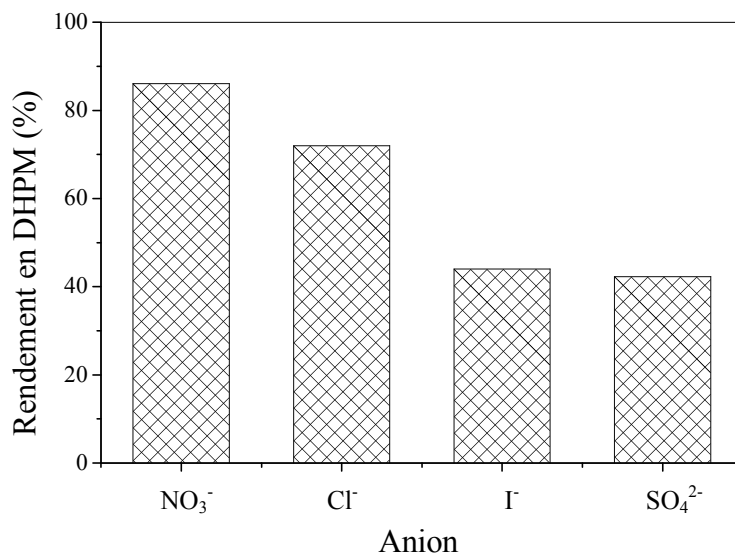
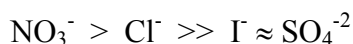


Figure III.3 : Effet de l'anion sur le rendement en DHPM via la réaction de Biginelli catalysée par le cuivre

I-1.4. Effet du cation

Sur la base des résultats du paragraphe précédent, nous avons voulu voir l'effet du cation des acides de Lewis à anion nitrate sur le rendement de la réaction de Biginelli.

Les résultats reportés dans le Tableau III.2 et la Figure III.4 révèlent que les métaux de transitions de la quatrième période, plus particulièrement de cuivre, sont plus actifs comparés aux autres éléments. Ce résultat peut être expliqué par l'électronégativité de chaque élément qui évolue dans l'ordre croissant : $\text{La} < \text{Zr} < \text{Co} < \text{Cu}$, ce qui correspond au classement des rendements en DHPM. De plus, le caractère réducteur plus prononcé du cuivre peut contribuer à l'augmentation de l'acidité de l'élément qui contribuerait à la formation de plus d'intermédiaire réactionnel (l'ion acyliminium) stable (voir paragraphe III : mécanisme réactionnel).

Tableau III.2 : Effet du cation (M) sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli ^a catalysée par M(NO₃)₂.

Entrée	Cation (M)	Rendement ^b (%)	Température de fusions (°C)
1	Cu ²⁺	86,07	201-204
2	Co ²⁺	67,23	199-202
3	Zr ²⁺	60,54	200-203
4	La ²⁺	51,84	198-201

^a Conditions de la réaction : benzaldéhyde (1mmol) ; acétoacétate d'éthyle (1 mmol) ; urée (1,5 mmol) ; M(NO₃)₂ (0,2 mmol) ; 1 h ; 80°C ; sans solvant.

^b Rendement isolé des produits après recristallisation

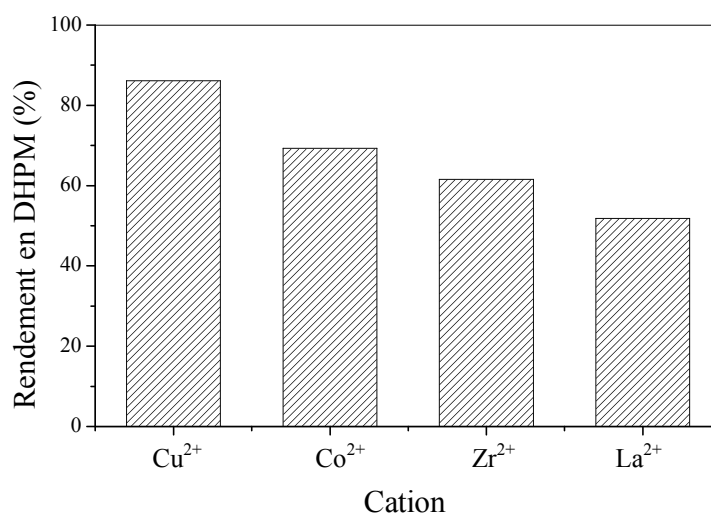


Figure III.4 : Effet du cation (M) sur le rendement en DHPM via la réaction de Biginelli catalysée par M(NO₃)₂

I-1.5. Effet du solvant

Généralement, l'étude de la réaction de cyclocondensation de Biginelli est souvent réalisée avec et sans solvant [1-4] dans le but de voir l'impacte du solvant sur le rendement en produit et sur l'environnement. Dans ce contexte, nous avons étudié la condensation du benzaldéhyde, de l'urée et de l'acétoacétate d'éthyle en présence de Cu(NO₃)₂ dans nos conditions opératoires en présence de différents solvants. Ces derniers ont été choisis de façon arbitraire, il s'agit du solvant : H₂O, CH₃CN, CH₃OH et C₂H₅OH.

Les résultats obtenus regroupés dans le Tableau III.3, révèlent que la réaction effectuée sans solvant (entrée 1, Tableau III.3) donne le meilleur rendement en DHPM que ses homologues en présence des différents solvants (entrées 2-4, Tableau III.3). Toutefois, la comparaison de l'activité catalytique en présence des solvants (entrées 2-4) laisse apparaître qu'un bon rendement est obtenu avec le solvant aprotique CH_3CN (73 %) contrairement aux solvants polaires et protiques H_2O , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ et CH_3OH (27 %, 62% et 63 % respectivement). Cette différence peut être liée au fait que l'acétonitrile présente une température d'ébullition plus élevée que celle des alcools et l'eau ce qui active mieux la réaction. Par ailleurs, les alcools donnent un rendement relativement bon (63%) ce qui n'est pas le cas avec l'eau. Ce comportement peut s'expliquer, par le fait que l'eau est un solvant minéral de solvation faible vis-à-vis des réactifs organiques de la synthèse de Biginelli.

Tableau III.3 : Effet du solvant sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli^a catalysé par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Entrée	Solvant (2 mL)/temps (min)	Rendement ^b (%)
1	Sans solvant/60	86,07
2	H_2O /360	26,92
3	CH_3OH /270	62,31
4	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ /270	63,07
5	CH_3CN /270	73,09

^a Conditions de la réaction : benzaldéhyde (1mmol) ; acétoacétate d'éthyle (1 mmol) ; urée (1,5 mmol) ; $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (0,2 mmol) ; 80°C .

^b Rendement isolé des produits après recristallisation

Au terme de cette étude, il a été démontré que la synthèse de la DHPM via la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ semble être efficace et prometteuse dans nos conditions opératoires exempts de solvant. Ainsi, nous nous inscrivons dans une démarche respectueuse des principes de la chimie verte relative à éviter l'utilisation des solvants minimisant ainsi les déchets et par conséquent les coûts.

I-1.6. Généralisation de la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$

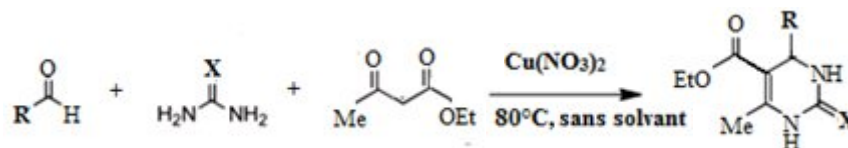
Après avoir fixé les conditions optimales de la réaction de Biginelli, nous avons procédé dans cette partie à leurs applications pour la synthèse de quelques dérivés 3,4-dihydropyrimidinones (DHPMs) en employant quelques aldéhydes aromatiques en utilisant l'acétoacétate d'éthyle et l'urée ainsi que la thiourée en présence du benzaldéhyde.

Au vu d'une étude bibliographique, il ressort qu'en général la réaction de Biginelli répond positivement avec les aldéhydes aromatiques monosubstitués quel que soit la nature du groupement [5, 6]. Toutefois, de bons rendements sont souvent obtenus avec les aldéhydes aromatiques substitués en positions para ou méta avec des groupements électrons-attracteurs [7, 8], alors que les benzaldéhydes substitués en ortho avec de gros groupements, le rendement diminue [9].

En présence du catalyseur $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et dans nos conditions réactionnelles, les résultats obtenus regroupés dans le Tableau III.4 montrent que les rendements sont généralement bons pour tous les aldéhydes utilisés mais avec des petites nuances. On peut noter que :

- Le (4- NO_2 et 4-Cl) benzaldéhyde donne de bons rendements, ceci est probablement dû à l'effet électro-attracteur des groupements en position para. A noter, que le meilleur rendement est obtenu avec le 4- NO_2 (88%, entrée 4).
- Le (3-OH et 4,4- $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$) benzaldéhyde, les rendements sont moyennement bons (76%, entrée 5) à moyennement bon (69%, entrée 6) probablement à cause de l'effet électro-donneur des groupements qui désactive la fonction carbonyle. Toutefois, le 4-OH benzaldéhyde réagit plus activement que ces homologues dans nos conditions et permet d'obtenir le produit de Biginelli correspondant avec un très bon rendement (83%, entrée 2).
- La thiourée est moins réactive que l'urée et le rendement en DHPM chute de 50% (36%, entrée 7) comparé à celui obtenu avec l'urée (86%, entrée 1). Ce résultat peut traduire que dans nos conditions réactionnelles, la thiourée reste peu performante.

Tableau III.4 : Synthèse des DHPMs en utilisant $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ via la réaction de Biginelli ^a



Entrée	R	X	Temps (min)	Rendement ^b (%)	Température de fusion	
					Mesurée	Reportée
1	C ₆ H ₅	O	60	86,07	199-201	201-203 [10]
2	4-OH-C ₆ O ₅	O	180	83,25	223-227	228-230 [11]
3	4-Cl-C ₆ O ₅	O	120	81,43	210-215	210-212 [12]
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₅	O	210	88,08	208-211	209-212 [13]
5	3-OH-C ₆ H ₅	O	180	76,25	172-175	163-166 [14]
6	4,4-N(C ₂ H ₅)C ₆ H ₅	O	210	69,02	179-182	-
7	C ₆ H ₅	S	180	36,11	203-205	208-216 [15]

^a Conditions de la réaction : aldéhyde (1mmol) ; acétoacétate d'éthyle (1 mmol) ; urée(thiourée) (1,5 mmol) ; $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (0,2 mmol) ; 80°C .

^b Rendement isolé des produits après recristallisation

Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par IR et UV.

IR : Les spectres sont caractérisés par deux bandes successives correspondants à l'élongation de deux liaisons N-H du noyau dihydropyrimidin(thi)one qui apparaissent respectivement vers 3245 cm^{-1} et 3118 cm^{-1} . Une bande sort vers 1723 cm^{-1} et est caractéristique du groupement C=O de la fonction ester ou cétone suivie par la bande du groupement C=O de la fonction amide du noyau dihydropyrimidinone enregistrée vers 1663 cm^{-1} , alors que pour le noyau dihydropyrimidithione le groupement C=S donne une bande à 1570 cm^{-1} . D'autres bandes caractéristiques aux doubles liaisons C=C du cycle aromatique et noyau dihydropyrimidin(thi)one sortent vers 1470 cm^{-1} . D'autres bandes enregistrées à 1291-1119 montrent la présence du groupement C-N.

La Figure III.5 représente un exemple de spectre IR obtenu pour la 3,4-dihydropyrimidin(thi)one, synthétisée dans nos conditions réactionnelles en présence de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

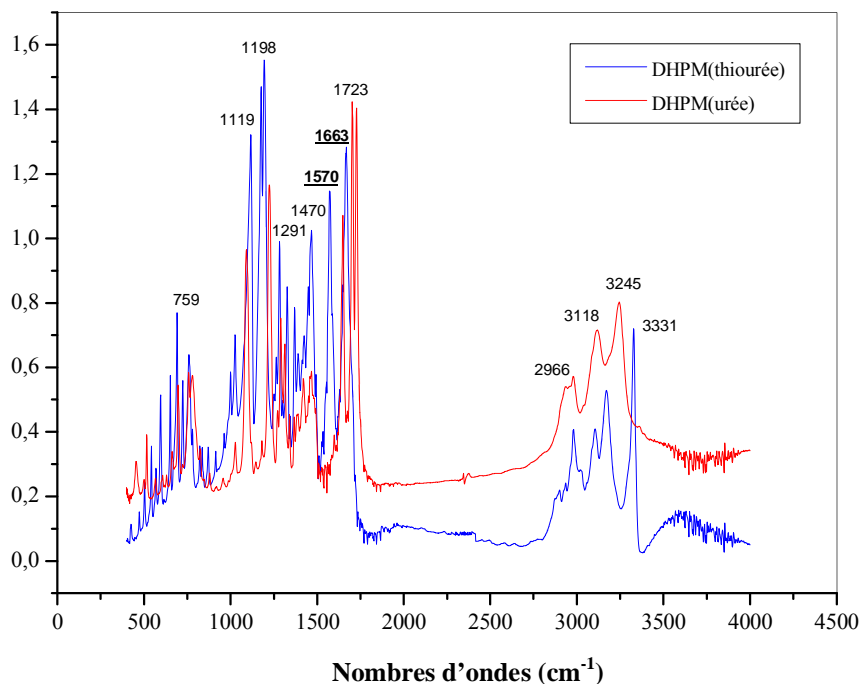


Figure III.5 : Spectres IR de la 3,4-dihydropyrimidin(thio)one (DHPM urée/thiouree) obtenu via la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

UV : le balayage effectué dans un intervalle compris entre 200nm à 400 nm via l'analyse UV-visible a permis d'observer, pour l'ensemble des échantillons et dans la plus part des cas, la présence d'un large pic d'intensité élevée correspondant à la bande d'absorption de la fonction C=O ($\lambda_{\text{obs}} = 279 \text{ nm}$). Un exemple de spectre d'absorbance de la 3,4-dihydropyrimidinone (DHPM) est donné dans la Figure III.6.

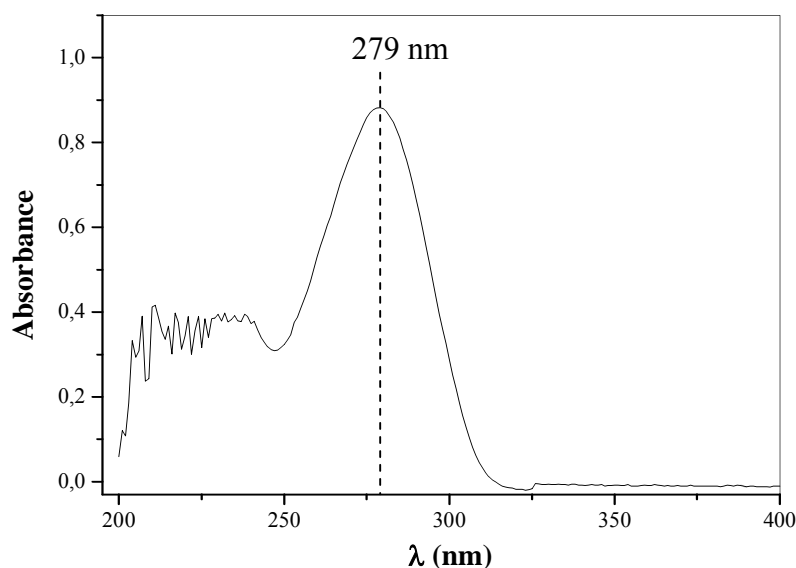


Figure III.6 : Spectre UV-visible de DHPM obtenu via la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

II. Synthèse de DHPM en présence de catalyseurs à base de cuivre supporté

II-1. Préparation des catalyseurs Cu/support

Le sel métallique utilisé dans cette étude correspond au nitrate de cuivre $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. La méthode d'imprégnation à sec est adoptée pour préparer deux séries de catalyseurs à différentes teneurs en cuivre (5, 10 et 15%) déposés sur le support : Al_2O_3 et SiO_2 . Les caractéristiques des supports sont données dans le Tableau III.5. À signaler, que les supports sont calcinés à 500°C pendant 5 heures avec une vitesse de montée de $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$.

Tableau III.5 : Caractéristiques des supports

Support	Fournisseur	Surface spécifique BET ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	Granulométrie initiale
Al_2O_3	AXENS	213	Poudre
SiO_2	Aldrich	4	Poudre

Le protocole opératoire adopté, illustré par la Figure III.7, est le suivant : une quantité de sel métallique est dissoute dans un volume d'eau distillée puis introduite goutte à goutte dans un bécher contenant la poudre de support. Sous agitation régulière, l'eau est évaporée sur bain de sable thermostaté à 30°C . Le support imprégné est par la suite séché 24 heures à l'étuve à 110°C puis calciné à 500°C [$10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$] pendant 4 heures.

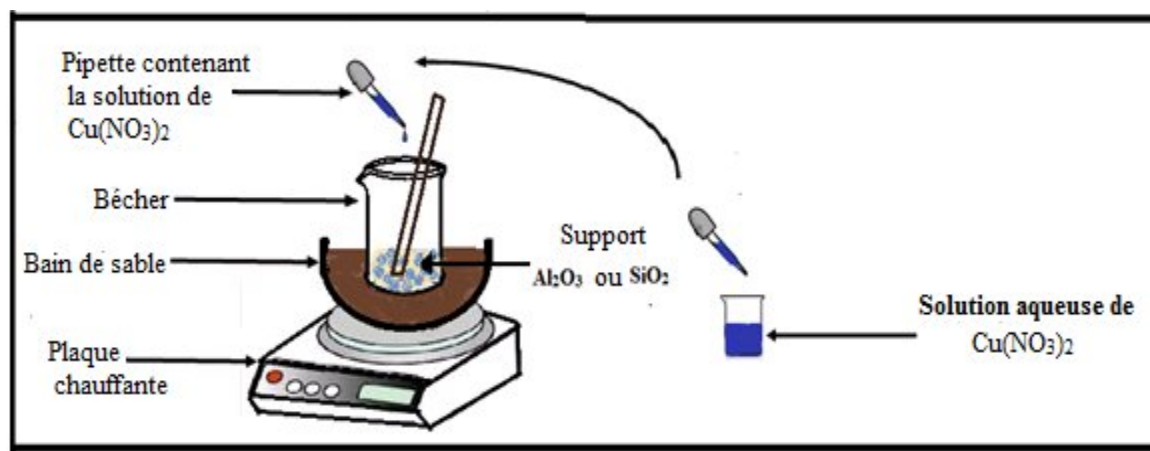
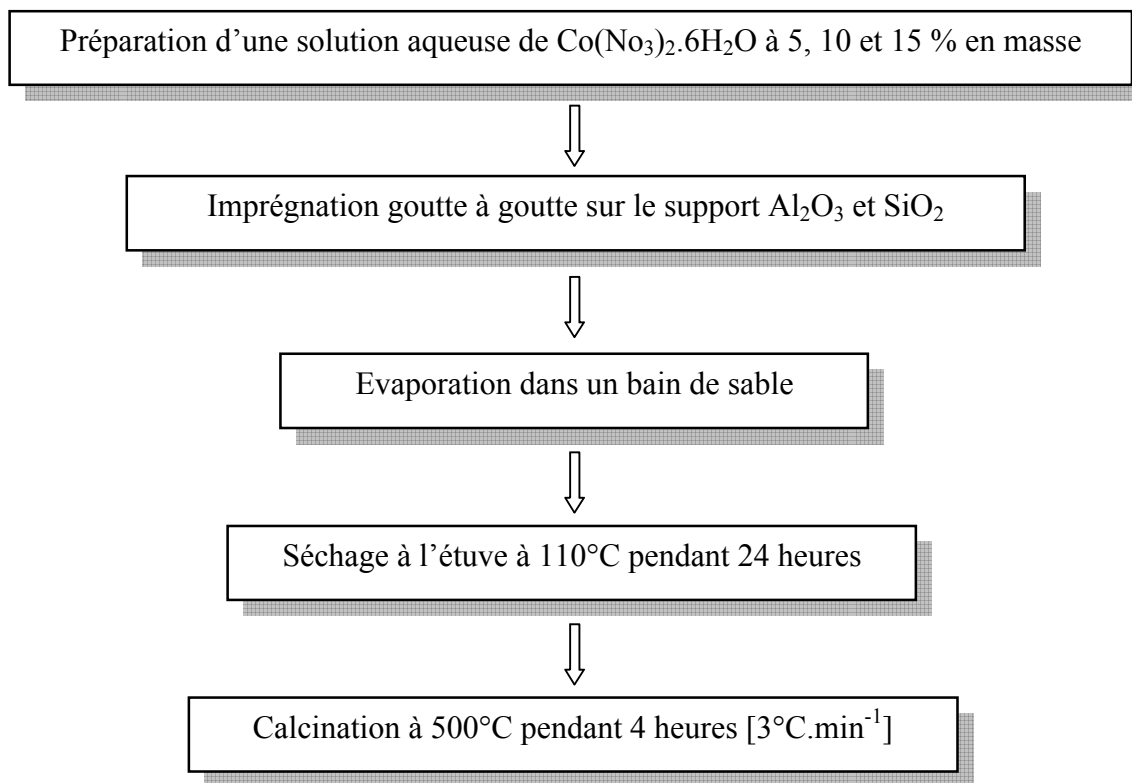


Figure III.7 : Préparation des catalyseurs par imprégnation à sec

L'ensemble des étapes suivies au cours de la préparation sont résumés dans l'organigramme ci-dessous :



II-2. Caractérisation des catalyseurs par DRX

Dans le but d'identifier les phases cristallines, les catalyseurs calcinés à 500°C ont été caractérisés par DRX. Les diffractogrammes obtenus pour le catalyseur 10%Cu/support sont présentés sur la Figure III.8.

L'analyse des spectres DRX montre, quelque soit le support étudié, la présence des spectres de diffractions caractéristiques à la phase CuO cristallisée dans un système cubique ($2\theta = 35,39^\circ ; 38,56^\circ ; 48,69^\circ ; 58,5^\circ ; 61,56^\circ$ et $72,31^\circ$). Pour les échantillons supportés sur SiO_2 , outre les raies de la phase CuO, des raies intenses caractéristiques du support silice cristallisé sous forme quartz sont identifiées. Il faut par ailleurs, remarquer qu'aucune raie caractéristique à la phase mixte support-métal n'est identifiée. Ce résultat tend à montrer que le métal serait bien dispersé à la surface du support après les étapes d'imprégnation et de calcination à 500°C .

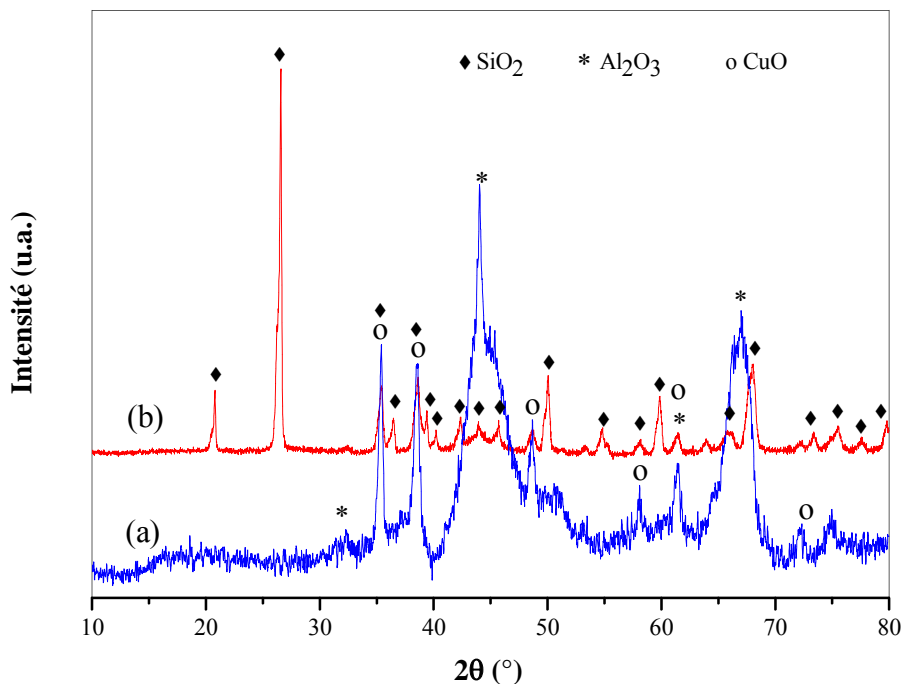


Figure III.8 : Diffractogrammes des catalyseurs 10%Cu/support après calcination à 500°C. Supports : (a) Al_2O_3 et (b) SiO_2 .

II-3. Test catalytique

Dans cette partie de l'étude, nous avons examiné l'activité catalytique dans la réaction de Biginelli des deux séries de catalyseurs $x\text{Cu}$ -support ($x = 5, 10, 15\%$; support = $\text{Al}_2\text{O}_3, \text{SiO}_2$) préparés par imprégnation et calcinés 500°C. Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau III.9 après 1 heure de test catalytique à 80°C.

Tableau III.6 : Activité catalytique des catalyseurs xCu/support sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli ^a.

Entrée	Catalyseurs (g)	Rendement ^b (%)
1	-	Traces
2	Al ₂ O ₃	3,85
3	SiO ₂	7,69
4	5Cu/Al ₂ O ₃	15,38
5	10Cu/Al ₂ O ₃	43,08
6	15Cu/Al ₂ O ₃	43,07
7	5%Cu/SiO ₂	19,23
8	10%Cu/SiO ₂	43,47
9	15%Cu/SiO ₂	43,07

^a Conditions de la réaction : benzaldéhyde (1mmol) ; acétoacétate d'éthyle (1 mmol) ; urée (1,5 mmol) ; 1 h ; 80°C ; sans solvant.

^b Rendement isolé des produits après recristallisation

Au vu des résultats, il a été remarqué dans un premier temps qu'en l'absence de catalyseur ou en présence de supports (entrées 1-3, Tableau III.6) le rendement en DHPM est très faible. Néanmoins, l'activité est plus marquée en présence du support silice. Cette différence peut probablement s'expliquer par un caractère plus acide de la silice comparé à l'alumine.

Par ailleurs, la présence du cuivre déposé sur le support entraîne une augmentation du rendement en DHPM et cela pour les deux séries préparées. D'autre part, quelque soit le support, nous pouvons constater que le rendement en produit DHPM augmente avec la teneur en cuivre jusqu'à un optimum de 43% (entrées 5, 6, 8 et 9) à partir d'une teneur de 10%Cu. Pour expliquer ce résultat, il est indispensable d'effectuer plus de caractérisations structurales et texturales des catalyseurs telle l'analyse BET pour déterminer la surface spécifique [16], l'analyse Infra Rouge à Transformée de Fourier (IRTF) par adsorption de molécules sonde comme la pyridine pour déterminer les sites acides de Lewis et/ou de Bronsted [17] et la microscopie électronique à balayage (MEB) ou à transmission (MET) pour voir la morphologie et la répartition des particules sur le support [18, 19].

De cette étude, il est important d'établir la comparaison des rendements en DHPM via la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ et $\text{Cu}/\text{support}$. Ainsi, il apparaît que l'activité catalytique est nettement supérieure, dans nos conditions réactionnelles, en présence de l'acide de Lewis Cu^{2+} . Toutefois, malgré le faible rendement en DHPM, l'usage des catalyseurs $\text{Cu}/\text{support}$ reste une voie de synthèse prometteuse du fait qu'il est possible de récupérer le solide par une simple filtration pour une éventuelle réutilisation dans la réaction de Biginelli. De ce fait, il serait intéressant de maintenir ce type de catalyseur et essayer d'améliorer ces performances catalytiques soit par ajout d'autres métaux ou adopter une autre méthode de préparation qui permettrait éventuellement de modifier la texture et/ou la structure du catalyseur qui pourrait contribuer à améliorer le rendement en DHPM au cours de la synthèse organique de Biginelli.

III. Mécanisme réactionnel

De l'ensemble des résultats obtenus et sur la base d'une étude bibliographique [20, 21], le mécanisme réactionnel qu'on peut proposer repose sur la formation de l'intermédiaire benzylimine (1). Ce dernier, est généré in situ à partir du benzaldéhyde et l'urée ou la thiourée, est stabilisé par coordination avec le cuivre. Suivi par la suite, de l'addition de l'énolate de cuivre (2) qui dérive du 1,3-dicarbonyl [22]. La cyclisation de l'intermédiaire résultant donne lieu aux DHPMs correspondants en passant par une déshydratation. La Figure III.9 donnée ci-dessous regroupe les différentes étapes de la cyclocondensation des trois composants de Biginelli en présence du catalyseur $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$.

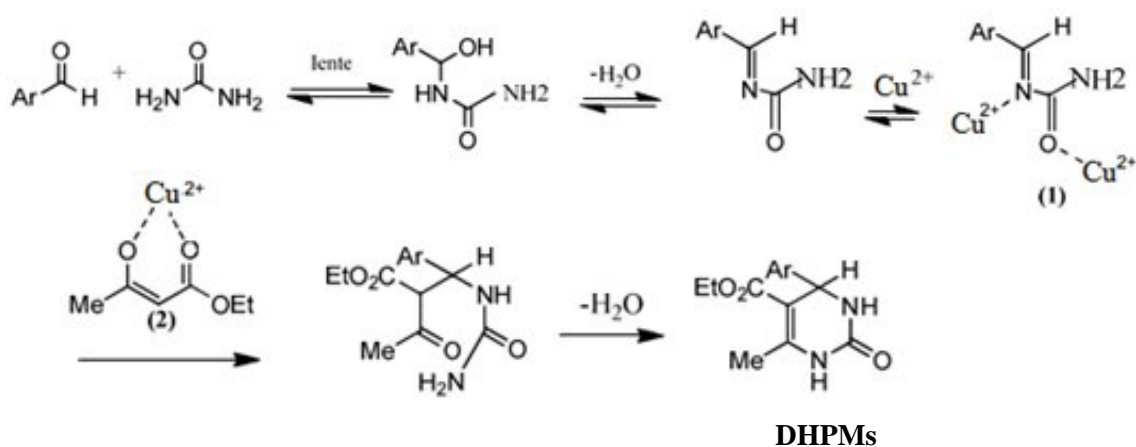


Figure III.9 : Proposition d'un mécanisme de la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ en l'absence de solvant

Références Bibliographique

- [1] (a) B.C. Ranu, A. Hajra, S.S. Dey, *Organic Process Research & Development*, 6(6), (2002), 817; (b) M. Kidwai, S. Saxena, R. Mohan, R. Venkataramanan, *J. Chem Soc., Perkin Transactions 1*, (2002), 16, 1845 ; (d) Y. Ma, Ch. Qian, L. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.* 65(12), (2000), 3864 ; (e) D. Subhas Bose, Madapa Sudharshan, Sanjay W. Chavhan. *ARKIVOC*, (2005) (iii) 228 ; (f) Deyanira Angeles-Beltrán 1, Leticia Lomas-Romero 2, Victor H. Lara-Corona 2, Eduardo González-Zamora 2 and Guillermo Negrón-Silva 1, *Molecules* 11, (2006), 731.
- [2] P.S. Harikrishnan, S.M. Rajesh, S. Perumal, A.I. Almansour, *Tetrahedron. Lett.* 54, (2013), 1076.
- [3] R.L. Magar, P.B. Thorat, P.B. Thorat, V.V. Thorat, B.R. Patil, R.P. Pawar, *Chi. Chem. Lett.* 24, (2013), 1070.
- [4] F. Tamaddon, S. Moradi, *J. Mol. Catal. A*, 370, (2013), 117.
- [5] T. Pramanik, T. A. Wani & A. Singh. 29, (2013), 1209.
- [6] M. Nasr-Esfahani, M. Montazerzohori, M. Aghel-Mirrezaee, & H. Kashi. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 59, (2014), 2311.
- [7] A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, S. Sabbatini, V. Bertolasi, *J. Org. Chem.* , 68, (2003), 6172
- [8] *Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical. Sciences*.6, (2015), 1152
- [9] J. Zhu, H. Bienaymé, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, weinheim, *Multicomponent reactions*. (2005).
- [10] Nasr-Esfahani M, Hoseini S J, Mohammadi F. *Chin J Catal*, 32, (2011), 1484
- [11] Y. Ma, C. Qian, L. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.* 65, (2000) 3864.
- [12] Shirini F, Zolfigol M A, Albadi J. *Chin Chem Lett*, 22, (2011) 318
- [13] B. Gangadasu, S. Palaniappan, V. Jayathirtha Rao, *Synlett* 7, (2004) 1285.
- [14] A. Kamal, T. Krishnaji, M. A. Azhar, *Catal. Comm.* 8, (2007) 1929.
- [15] Asgharia S, Tajbakhsh M, Kenari B J, Khaksar S. *Chin Chem Lett*, 22, (2011) 127.
- [16] B. J. Ahn, M. S. Gang, K. Chae, Y. Oh, J. Shin, W. Chang, *J. Ind, Eng, Chem.* 14, (2008), 405.
- [17] K. Kouachi, G. Lafaye, S. Pronier, L. Bennini, S. Menad, *J. Mol. Catal. A: Chem.*395, (2014), 210.
- [18] F. Zamani, E. Izadi, *Catal. Comm.* 42, (2013) 108.

- [19] R. J. Kalbasi, A. R. Massah, B. Daneshvarnejad, *Appl. Clay. Scie.* 55, (2012) 9.
- [20] W. Su, J. Li, Z. Zheng, Y. Shen, *Tetrahedron Lett.* 46, (2005), 6037.
- [21] M. A. Bigdeli, G. Gholami, E. Shekhhosseini, *Chin. Chem. Lett.* 22, (2011), 903.
- [22] J. Lu, Y. Bai, Z. Wang, B. Yang, H. Ma, *Tetrahedron Lett.* 41, (2000), 9075.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

De nos jours l'un des axes prioritaires en chimie, concerne le développement des méthodes simples et efficaces en synthèse organique, dans ce contexte les réactions multicomposant (MCRs) présentent une excellente approche et outil de synthèse pour répondre à cette attente. Parmi les réactions multicomposant on peut citer la réaction de Biginelli qui permet d'accéder à une classe de produits ayant des activités biologiques et thérapeutiques fort intéressantes. Cela nous a incité à faire de cette réaction le corps du sujet de ce mémoire.

Ainsi, nous avons développé une méthode simple, efficace et respectueuse de l'environnement pour la synthèse de la 3,4-dihydropyrimidinone (DHPM) via la combinaison du benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle, l'urée, sans solvant en présence de catalyseur à base de cuivre. Dans un premier temps nous avons pu mettre au point une étude de la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, qui s'est avérée un bon catalyseur de cette réaction qui offre la dihydropyrimidinone attendue avec un très bon rendement. Pour cela, différents paramètres ont été étudiés et optimisés dont les principaux résultats révèlent que le meilleur rendement en DHPM (86 %) est obtenu en présence de 0,2 mmol de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, dans un milieu exempt de solvant pour une durée de réaction d'une heure à 80°C. Sur la base de ces résultats, une variété de composés DHPMs a été synthétisée à partir des dérivés du benzaldéhyde différemment substitués, avec de très bons rendements sans difficulté dans les conditions optimisées. D'autre part, l'étude de la réaction catalysée par les solides $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$ et Cu/SiO_2 à différentes teneurs en cuivre (5-15%) a révélé, quelque soit le support utilisé, que le meilleur rendement en DHPM (43%) est atteint dès 10% Cu et cela dans nos conditions réactionnelles optimisées.

Toutes les structures des molécules préparées ont été élucidées sans difficultés par les méthodes classiques d'analyse qui sont la température de fusion, les méthodes spectroscopiques : IR et UV-vis, et les résultats obtenus sont tous conformes aux données rapportées dans la littérature.

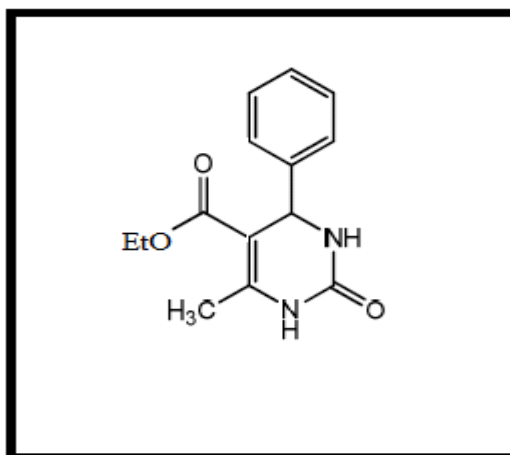
Perspectives

Perspectives

L'ensemble des résultats obtenus durant notre travail sont bons et encourageants, et ouvert des voies prometteuses vers quelques perspectives pour les travaux futurs parmi elles :

- Etudier de la réaction de Biginelli catalysée par le cuivre en faisant varier la bibliothèque des trois réactifs mis en jeu.
- Réaliser la réaction de Biginelli catalysée par l'acide Lewis Cu^{2+} en présence de la thiourée en adoptant d'autres conditions réactionnelles dans le but d'améliorer le rendement de l'adduit de la réaction.
- Améliorer les performances des catalyseurs à base de cuivre supporté en variant les conditions de préparation des catalyseurs et/ou les conditions réactionnelles dans le but d'atteindre un bon rendement en produits DHPMs de la cyclocondensation de Biginelli et cela dans des conditions exemptes de solvant.
- Elargir la réaction de Biginelli en présence d'autres catalyseurs ou d'autres méthodes de la synthèse améliorée comme la synthèse sous irradiations micro-ondes.

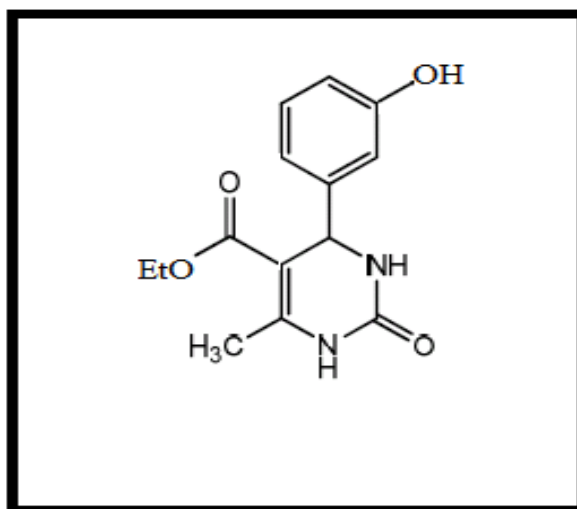
Annexe

Composés DHPMs préparés**5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**

A partir 0,09 g de l'urée (1,5mmol), 1 mL de benzaldéhyde (1mmol), et 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1 mmol) ; et une quantité de 0,05 g de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (0,2 mmol), on obtient 0,224 g du composé sous forme de cristaux blancs. Rendement = **86,07 %**

T_f: 199-201°C. **IR (KBr)** λ_{max} (cm^{-1}) : 3247, 3126 (N-H) ; 2966 (C-H aromatique) ; 2950 (C-H) ; 1723 (C=O ester) ; 1663 (C=C conjugué avec C=O) ; 1470 (C=C) ; 1291 (C-N).

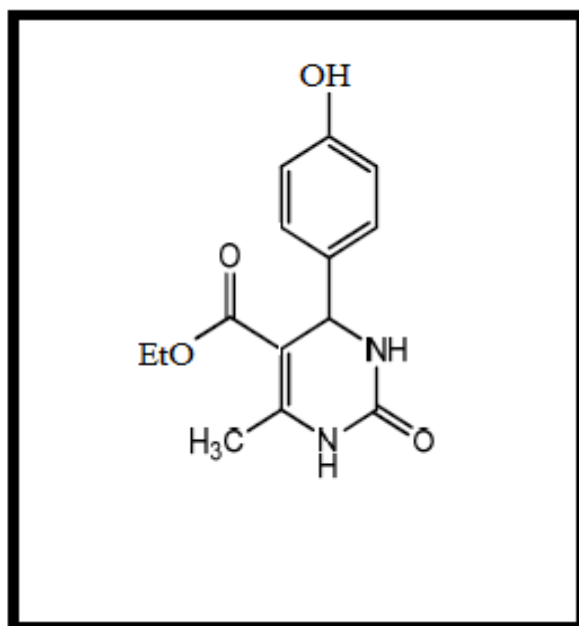
UV-vis λ_{max} (nm) : 279 (C=O).

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3-hydroxyphényl)-6-méthyl--3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

A partir 0,09 g de l'urée (1,5mmol), 0,12 g de 3-Hydroxybenzaldéhyde (1mmol), et 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1mmol) ; et une quantité de 0,05g de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (0,2mmol), on obtient (0,210 g) du composé sous forme de poudre beige. Rendement = **76,01 %**

T_f: 207-209°C. **IR (KBr)** λ_{max} (cm^{-1}) : 3318, 3522 (N-H) ; 3142 (C-H aromatique) ; 1727 (C=O ester) ; 1663 (C=C conjugué avec C=O) ; 1610, 1590 (C=C) ; 1284 (C-N).

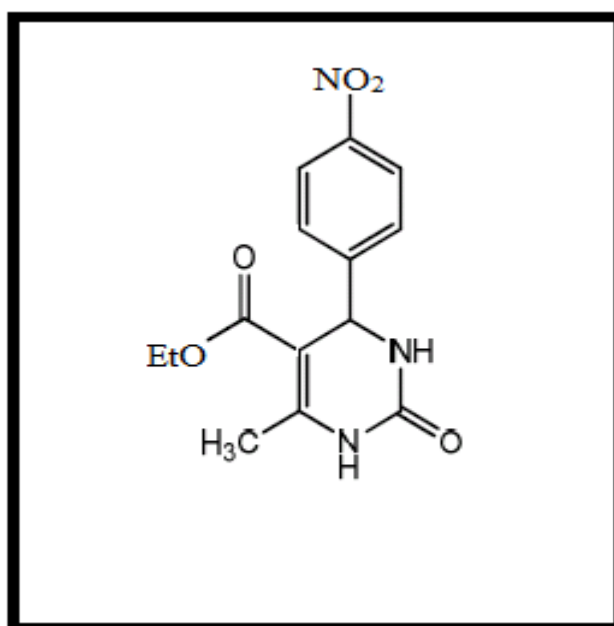
UV-vis λ_{max} (nm) : 277 (C=O).

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-hydroxyphényl)-6-méthyl--3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

A partir 0,09 g de l'urée (1,5mmol), 0,12 g de 4-Hydroxybenzaldéhyde (1mmol), et 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1mmol) ; et une quantité de 0,05g de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (0,2mmol), on obtient (0,229 g) du composé sous forme de poudre blanche. Rendement = **83,25%**

T_f: 223-227°C. **IR (KBr)** λ_{max} (cm^{-1}) : 3494, 3332 (N-H) ; 3128 (C-H aromatique) ; 1726 (C=O ester) ; 1665 (C=C conjugué avec C=O) ; 1611, 1590 (C=C) ; 1281 (C-N).

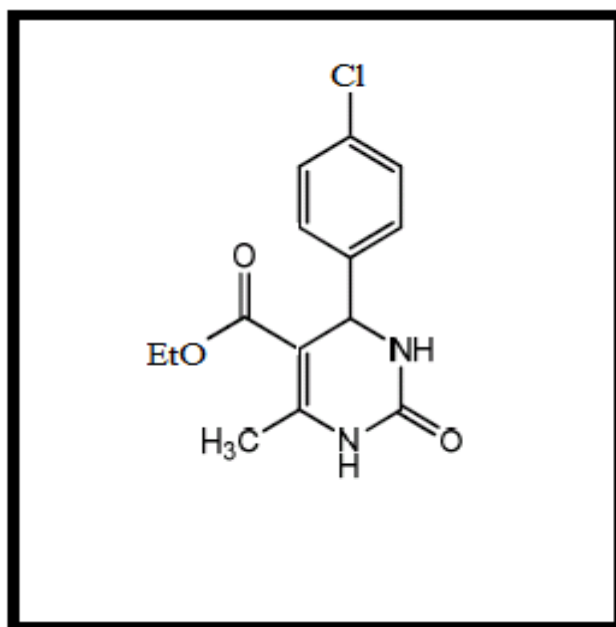
UV-vis λ_{max} (nm) : 277 (C=O).

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-nitrophényl)-6-méthyl--3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

A partir 0,09 g de l'urée (1,5mmol), 0,15 g de 4-Nitrobenzaldéhyde (1mmol), et 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1mmol) ; et une quantité de 0,05g de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (0,2mmol), on obtient (0,269 g) du composé sous forme de cristaux blancs. Rendement = **88,44 %**.

T_f: 108-211°C. **IR (KBr)** λ_{max} (cm^{-1}) : 3237, 3115 (N-H) ; 2980 (C-H aromatique) ; 1719 (C=O ester) ; 1657 (C=C conjugué avec C=O) ; 1590,1520, 1508 (C=C) ; 1209 (C-N).

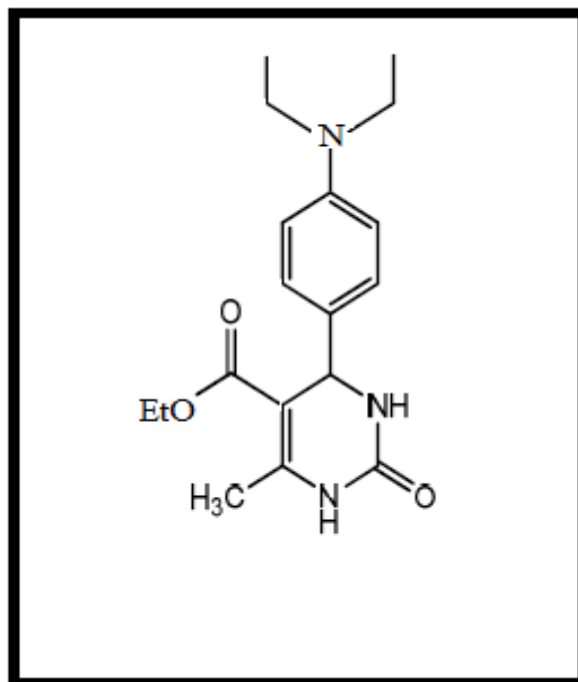
UV-vis λ_{max} (nm) : 278 (C=O).

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-chlorophényl)-6-méthyl--3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

A partir 0,09 g de l'urée (1,5mmol), 0,14 g de 4-Chlorobenzaldéhyde (1mmol), et 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1mmol) ; et une quantité de 0,05g de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (0,2mmol), on obtient (0,240 g) du composé sous forme de poudre bleu clair. Rendement = **81,43%**

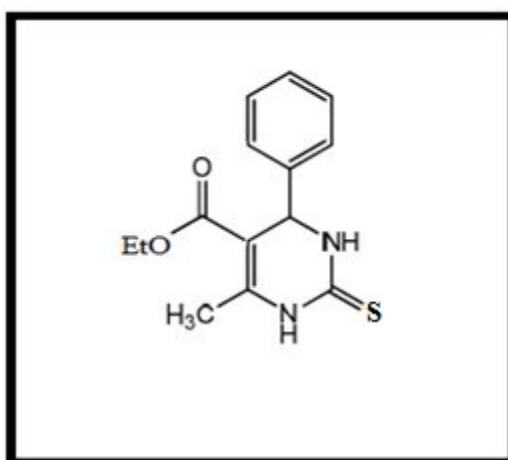
T_f: 210-215°C. **IR (KBr)** λ_{max} (cm^{-1}) : 3224, 3115 (N-H) ; 2952 (C-H aromatique) ; 1719 (C=O ester) ; 1638 (C=C conjugué avec C=O) ; 1592,1520, 1461 (C=C) ; 1203 (C-N).

UV-vis λ_{max} (nm) : 278 (C=O).

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4,4-diéthylaminophényl)-6-méthyl--3,4-dihydropyrimidin-2(IH)-

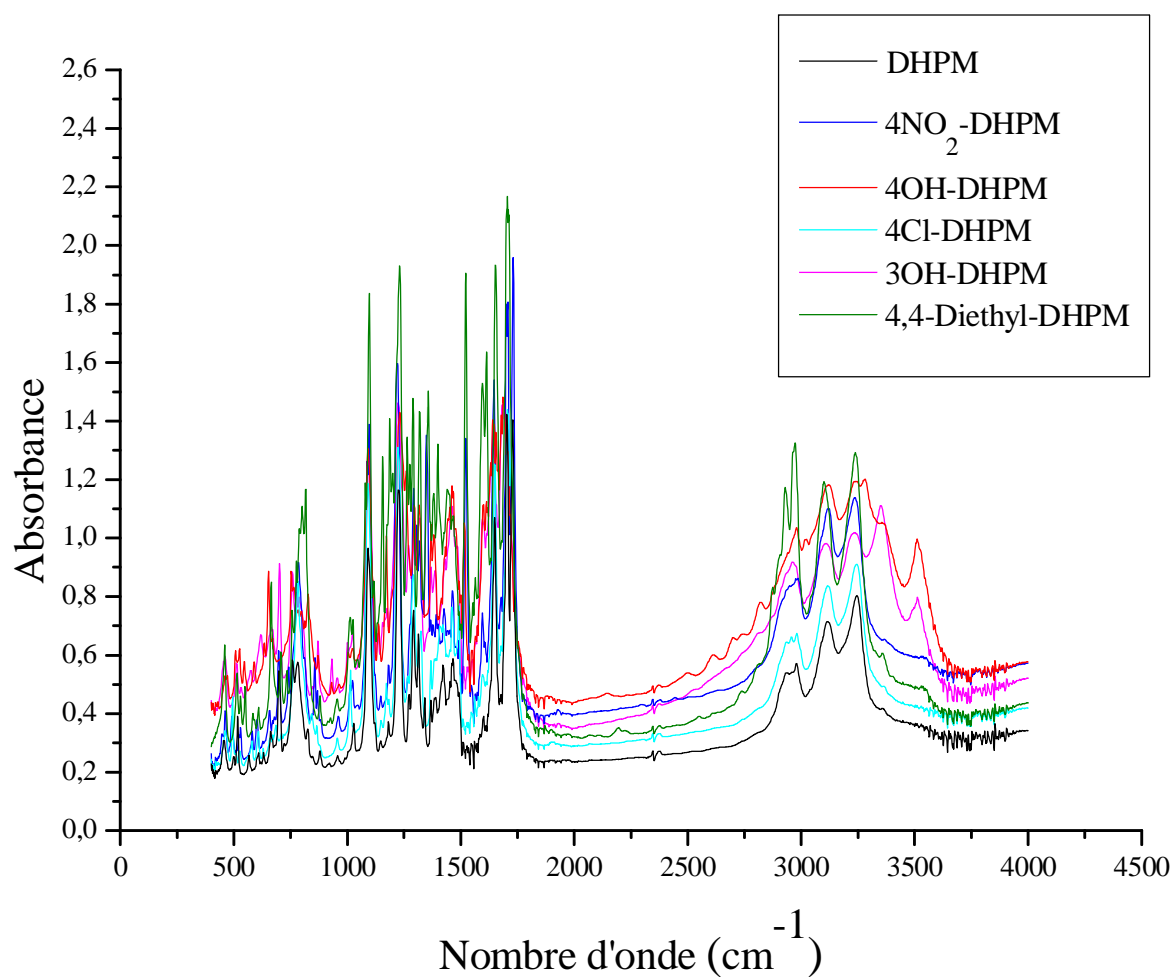
A partir 0,09 g de l'urée (1,5 mmol), 0,18 g de 4,4-Diéthylaminobenzaldéhyde (1mmol), et 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1mmol) ; et une quantité de 0,05g de Cu(NO₃)₂ (0,2 mmol), on obtient (0,228 g) du composé sous forme de poudre marron. Rendement = **69,39%**

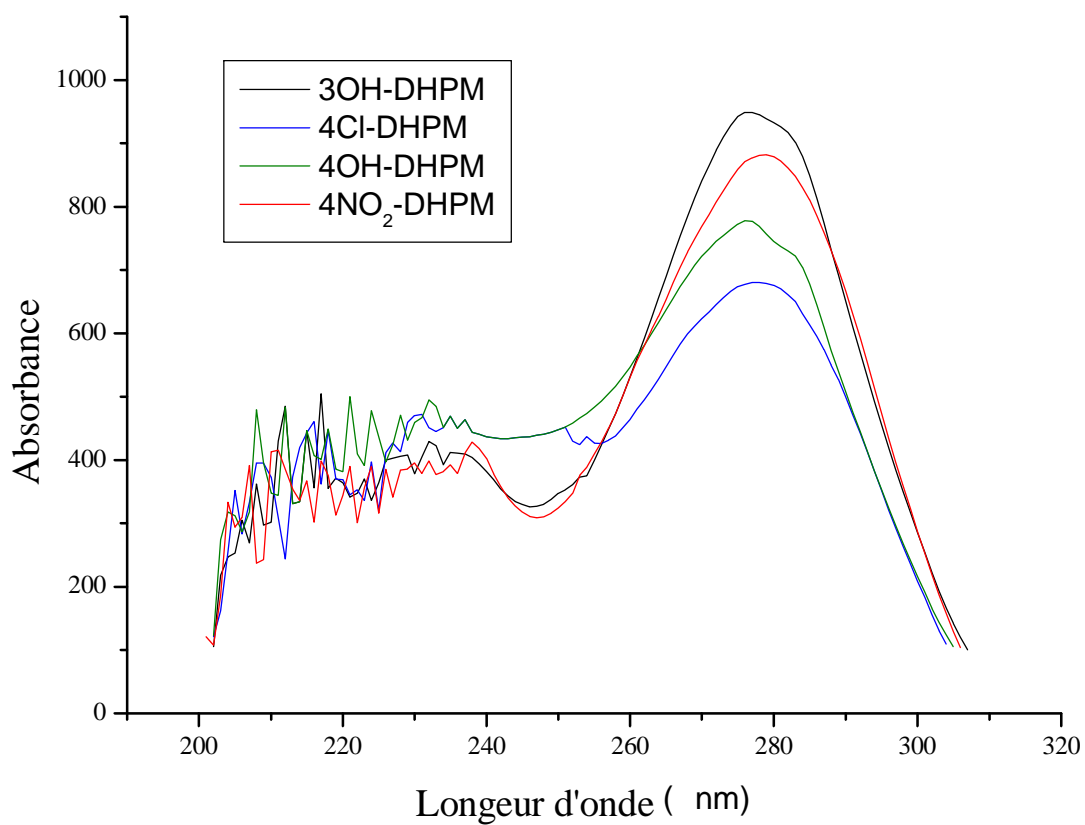
T_f: 179-182°C. **IR (KBr)** λ_{max} (cm⁻¹) : 3251, 3101 (N-H) ; 2966 (C-H aromatique) ; 1719 (C=O ester) ; 1651 (C=C conjugué avec C=O) ; 1516,1529, 1475 (C=C) ; 1285 (C-N

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione

A partir 0,11 g de Thiourée (1,5mmol), 1 mL de benzaldéhyde (1mmol), et 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1 mmol) ; et une quantité de 0,05 g de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (0,2 mmol), on obtient 0,010 g du composé sous forme de poudre blanche. Rendement = **36,11 %**

T_f: 203-205°C. **IR (KBr)** λ_{max} (cm^{-1}) : 3331, 3201, 3100 (N-H) ; 2987 (C-H aromatique) ; 1721 (C=O ester) ; 1570 (C=C conjugué avec C=S) ; 1481 (C=C) ; 1291 (C-N).

Spectres IR des DHPMs préparées

Spectres UV-vis des DHPMs préparées

RÉSUMÉ

La réaction multicomposant de Biginelli est importante vu son avantage de réunir trois réactifs en une seule étape pour aboutir à un noyau dihydropyrimidinone. Les variations dans les trois composants peuvent donner naissance à une grande librairie de produits dénommés sous l'acronyme de DHPMs, dont plusieurs sont doués d'un intérêt thérapeutique, et ayons des propriétés pharmacologique, et biologique importantes.

Notre contribution réside, dans la synthèse de la 3,4-dihydropyrimidinone est ses dérivés selon la réaction à trois composants de Biginelli catalysée par le nitrate de cuivre. Ce catalyseur s'est avéré très efficace pour l'obtention des produits DHPMs avec de très bons rendements dans nos conditions réactionnelles optimisées. De même, nous avons décrit la synthèse de la DHPM en présence de catalyseurs Cu/support. L'usage de ses catalyseurs s'est avéré moins efficaces sur plan rendement en DHPM comparé au nitrate de cuivre. Néanmoins, cette voie de synthèse reste prometteuse du fait qu'il est possible de recycler le catalyseur supporté.

Mot clés : Biginelli, Réations multicomposant, 3,4-dihydropyrimidinones, catalyseurs à base de cuivre.

Abstract

The multicomponent reaction of Biginelli is important reaction of its advantage of having three reactants in one step to achieve a dihydropyrimidinone core. The changes in the three components can give rise to a large library of products called by the acronym DHPMs, many are gifted with therapeutic interest, and have pharmacological and biological important properties.

Our contribution bases on the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinone and its derivatives according to the reaction Biginelli's three-component catalyzed by copper nitrate. This catalyst has proven highly effective in obtaining DHPMs products with very good yields in our reaction conditions optimized. Similarly, we have described the synthesis of DHPM presence of catalysts Cu / support. The use of his catalysts proved less effective yield of DHPM compared with copper nitrate. However, this synthetic remains promising because it is possible to recycle the supported catalyst.

Key words: Biginelli, reations multicomponent 3,4-dihydropyrimidinones, copper catalysts.