

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

Université Abderrahmane Mira de Bejaia

Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés



Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme Master en Génie des Procédés
Option : Sciences et Technologie du Médicament

Thème

Synthèse de produits d'intérêt biologique :
la 3,4-dihydropyrimidine-2-(1H)-one via
la réaction de Biginelli catalysée par le cobalt

Réalisé par :

M^{lle} IZEM Sabrina

M^{lle} KEZIZ Rana

Devant le jury :

Pr. A. SOUALAH

Président

Dr. A. HABI

Examineur

Dr. K. KOUACHI

Encadreur

30 Juin 2015

Remerciements

Nous remercions Dieu pour nous avoir donné le courage et la volonté de réaliser ce 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 Bejaia.

Nous remercions chaleureusement notre promotrice M^{me} K. KOUACHI, Maitre de Conférences à la Faculté SNV, pour la qualité de son encadrement, sa disponibilité pour l'aide qu'elle nous a apportée et pour ses encouragements pour mener à bien notre travail.

Nous exprimons nos profonds remerciements à M^r A. SOUALAH, Professeur à la Faculté de Technologie, pour l'honneur qu'il nous fait en président ce jury et pour ses encouragements et sa disponibilité.

Un grand merci à Mr A. HABI, Maitre de Conférences à la Faculté de Technologie, pour avoir accepté de juger ce travail.

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 au chef du département M^r R. KETRANE ainsi qu'à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.

Enfin, à tous ceux qui nous ont aidés pour atteindre notre objectif.

Dédicaces

Je remercie le bon dieu de nous avoir donnée la volonté pour accomplir ce travail que je dédie tout d'abord.

A mes très chers PARENTS qui m'ont toujours soutenu durant toutes mes longues années d'études et leurs sacrifices pour mon bien être, que dieu me les garde, et notre promotrice M^{eme} KOUACHI qui a été avec nous jusqu'à la fin.

*A mes très chères sœurs : GHANIA, NAIMA, KARIMA, NOURA, leurs maris et leurs enfants : ADAM, RAYANE, RIMA, MOUNIR, et les futures enfants
NCHALLAH.*

BERKIA ET SAMIRA.

A mes oncles, mes tantes et mes cousines, mes cousins et à toute ma grande famille paternelle et maternelle.

A ma binôme RANA et toute sa famille.

A mes chers (es) amis (es) surtout : DIHIA, SASSA, SABRINA, AIDA, HASSIBA, NISSA, FIROUZE, NEJET, JIMMY, Ainsi qu'à tous mes camarades.

Izem Sabrina



Dédicaces

Je remercie le bon dieu de nous avoir donnée la volonté pour accomplir ce travail que je dédie tout d'abord.

A mes très chers PARENTS qui m'ont toujours soutenu durant toutes mes longues années d'études et leurs sacrifices pour mon bien être, que dieu me les garde, et notre promotrice M^{eme} KOUACHI, qui a été avec nous jusqu'à la fin.

A mes très chères sœurs : AMEL, HALA, CHAIMA ; NAWAL, ET MES DEUX FRÈRE : ROCHDI, SOFIEN,

A mes oncles, mes tantes et mes cousines, mes cousins et à toute ma grande famille paternelle et maternelle.

A ma binôme SABRINA et toute sa famille.

A mes chers (es)amis (es) : NADJAT ; AMEL, NAWAL, SOFIA, SILLIA, ainsi qu'à tous mes camarades.

Keziz Rana



LISTE DES ABREVIATIONS

COMPOSES SYNTHÉTISÉS :

DHPMs Dihydropyrimidinones

TECHNIQUES D'ANALYSE :

CCM Chromatographie sur couche mince

DRX Diffraction des rayons X

IR Infrarouge

RMN Résonance Magnétique Nucléaire

PRODUITS CHIMIQUES

Al₂O₃ Alumine

BMI_mBF₄ N-butyl 3-méthylimidazoliumtétrafluoroborate

CH₃CN Acétonitrile

C₇H₆O Benzaldéhyde

C₅H₈O₃ Acétoacétate d'éthyle

CO(NH₂)₂ Urée

Co(NO₃)₂·6H₂O Nitrate de Cobalt

CS(NH₂)₂ Thiourée

Cu(NO₃)₂ Nitrate de Cuivre

DBSA Acide p-dodécyle benzène sulfonique

EtOH Éthanol

Fe(NO₃)₂ Nitrate de Fer

HB_F4 Acide tétrafluoroborique

HOSO₂NHC₃H₇ Acide N-propylesulfamique

HPA	Hétéropolyacides
H₄PMo₁₁VO₄₀	Acide 11-molybdo-1-vanadophosphorique
H₂SO₄	Acide sulfurique
LiOTf	Lithiul trifluoromethanesulfanate
Me	Méthyle
NH₄Cl	Chlorure d'ammonium
NH₂SO₃H	Acide sulfamique
Ni (NO₃)₂	Nitrate de Nickle
Pb(NO₃)₂	Nitrate de Plomb
POMs	polyoxométallates
TMSPTPOSA	Acide3-[(3-(Trimethoxysilyl)propyl)tion]propane-1-oxy-sulfonique

Autres

FTIR	Infra Rouge à Transformation de Forrier
JCPDS	Joint Committee on Powder Diffraction Standards
MCRs	Réactions Multi-composants
Rf	Rapport frontal
Tf	Température de fusion
λ	Longueur d'onde

LISTES DES FIGURES

Chapitre I

Figure I.1 : Réaction de Strecker.....	3
Figure I.2 : Réaction de Hantzsch	4
Figure I.3 : Réaction de Biginelli	4
Figure I.4 : Réaction de Mannich.....	4
Figure I.5 : Synthèse de la tropinone de Robinson via la réaction de Mannich	5
Figure I.6 : Réaction de Petasis	5
Figure I.7 : Réaction de Passerini.....	5
Figure I.8 : Réaction d'Ugi	6
Figure I.9 : Synthèse de l'éthyle benzuramido-crotonate	6
Figure I.10 : Synthèse de le 3,4-dihydropyrimidine-2(1 <i>H</i>)-one	7
Figure I.11 : Mécanisme de la réaction de Biginelli proposé par Folkers	7
Figure I.12 : Mécanisme de la réaction de Biginelli proposé par Sweet et Fissekis.....	8
Figure I.13 : Mécanisme de la réaction de Biginelli proposé par Kapp.....	8
Figure I.14 : Mécanisme de la réaction de Biginelli en présences de SnCl ₂	9

Chapitre II

Figure II.1 : Chromatographie sur couche mince (CCM).....	22
Figure II.2 : Dispositif utilisé pour déterminer la température de fusion	23
Figure II.3 : Montage de la réaction multicomposant de Biginelli	25

Chapitre III

Figure III.1 : Réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	28
Figure III.2 : Rendement en DHPM en fonction de la température de réaction en présence du catalyseur $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	30
Figure III.3 : Effet du solvant sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	31
Figure III.4 : Proposition d'un mécanisme de la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ en l'absence de solvant	34
Figure III.5 : Etapes de la préparation des catalyseurs $x\text{CoS}$ ($x = 5, 10, 15\%$)	36
Figure III.6 : Diffractogrammes des catalyseurs 10%CoS après calcination à 500°C. S : Al_2O_3 (a) et SiO_2 (b)	37
Figure III.7 : Spectre IR de la 3,4-dihydropyrimidin-1(H)-2-one obtenu via la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	40

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre II

Tableau II.1 : Caractéristiques des produits chimiques utilisés au cours de la réaction.....	27
---	----

Chapitre III

Tableau III.1 : Effet de la quantité de catalyseur $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli ^a	29
---	----

Tableau III.2 : Effet du métal (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 : Synthèse des DHPMs en utilisant $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ via la réaction de Biginelli ^a	33
---	----

Tableau III.4 : Caractéristiques des supports	35
--	----

Tableau III.5 : Activité catalytique des catalyseurs $x\text{CoS}$ calcinés à 500°C sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli ^a	38
---	----

Table des matières

TABLE DES MATIERES

Introduction Générale	1
-----------------------------	---

Chapitre I : Etude Bibliographique

I. Réactions Multicomposant (MCRs).....	3
I-1 Réaction de Strecker	3
I-2 Réaction de Hantzsch.....	3
I-3 Réaction de Biginelli	4
I-4 Réaction de Mannich.....	4
I-5 Réaction de Petasis	5
I-6 Réaction de Passerini	5
I-7 Réaction d'Ugi	6
II. Etude de la réaction de Biginelli	6
II-1 Mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli.....	7
II-2 Intérêts biologiques des dérivés de Biginelli.....	9
II-2-1 Activité anti-hypertensifs	9
II-2-2 Activité anti-inflammatoire	10
II-2-3 Activité antivirale	10
II-2-4 Activité anti-tumorale	11
II-2-5 Activité antiprolifératif.....	11
II-3 Méthodes de synthèse des DHPMs	11
II-3-1 Synthèse originale de Biginelli	12
II-3-2 Synthèse améliorée.....	12
a- Les acides de Lewis.....	12
b- Les acides protoniques	13
c- Utilisation des acides de Bronsted.....	13
d- Les polyoxométallates.....	14
e- Les liquides ioniques	15
f- Utilisation de hétéropolyacides.....	15
g- Utilisation des sels d'ammonium	16

h- Utilisation de catalyseurs solides	16
i- Utilisation des irradiations micro-ondes	17
Références bibliographiques.....	18

Chapitre II : Techniques expérimentales

I. TECHNIQUES DE CARACTERISATION PHYSICO-CHIMIQUE.....	22
I.1 Chromatographie sur couche mince (CCM)	22
I-2 Température de fusion (Tf).....	23
I.3 Spectroscopie Infra-Rouge (IR)	24
I.4. Diffraction des rayons X (DRX)	24
II. TEST CATALYTIQUE : RÉACTION 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
Références bibliographiques.....	27

Chapitre III : Résultats et Discussion

I. Synthèse de la DHPM en présence du catalyseur $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	28
I-1. Détermination du temps de la réaction	28
I-2. Effet de la masse catalytique et de la température de réaction	29
I-3 Effet du solvant	30
I-4. Effet du métal.....	31
I-5. Généralisation de la condensation de Biginelli pour la synthèse des DHPMs	32
I-6. Mécanisme réactionnel	33
II. Synthèse de la DHPM en présence de catalyseurs à base de cobalt supporté	35
II-1. Préparation des catalyseurs Co/support.....	35
II-2. Caractérisation des catalyseurs par DRX	36
II-3. Test catalytique.....	37

Références bibliographiques.....	41
Conclusion générale	42
Perspectives	43
Annexe.....	44

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

L'apparition de nouvelles maladies, la croissance régulière de la résistance bactérienne envers les médicaments existants et l'élimination des effets secondaires de certaines drogues constituent un défi et un impératif de tous les jours pour les chimistes afin de synthétiser de nouveaux produits possédant une efficacité biologique plus importante et plus sélective. Dans ce contexte, la chimie combinatoire s'est imposée comme une source fondamentale de molécules originales pour la découverte de nouveaux médicaments [1]. Ainsi, le développement de la synthèse combinatoire en l'occurrence les réactions multicomposant et devenue un défi important pour le chimiste organicien.

Les réactions multicomposant (MCRs) permettent l'obtention monotope de molécules cibles à partir de trois composants ou plus [2]. Ces synthèses sont constituées de plusieurs étapes élémentaires au cours desquelles une ou plusieurs liaisons sont créées ou rompues. Si l'une de ces étapes est irréversible, la réaction multicomposant est d'autant plus efficace et devient de bons outils pour les industries pharmaceutiques, afin de créer des produits très diversifiés et des composés d'intérêt médicinal et thérapeutique.

La réaction de Biginelli est parmi les premières réactions à composants multiples mise en évidence, après celle de Strecker et celle de Hantzsch. Elle consiste en la condensation du benzaldéhyde, l'urée et l'acétoacétate d'éthyle dans un milieu fortement acide, et les 3,4-dihydropyrimidinones (notées DHPMs) résultant ont montré d'emblée déjà des propriétés biologiques fort intéressantes [3]. En raison de ces intérêts, la découverte de nouvelles méthodes de synthèses efficaces et rapides n'a cessé d'augmenter.

Dans ce contexte, nous avons voulu ramener notre contribution à la synthèse d'une série de DHPMs via la réaction de Biginelli catalysée par le cobalt. Pour situer le cadre de notre travail :

- Le premier chapitre portera sur une synthèse bibliographique sur les réactions à composants multiples en faisant le point sur la réaction de Biginelli.
- Le deuxième chapitre sera consacré aux techniques expérimentales utilisées au cours de notre étude.
- Le troisième chapitre sera consacré d'une part à l'optimisation des conditions réactionnelles dans la réaction de Biginelli catalysée par le nitrate de cobalt en

Pour suivre sur l'étude de l'effet du métal et du solvant sur le rendement de l'adduit de la réaction et la synthèse des composés DHPMs à partir des dérivés du benzaldéhyde différemment substitués. D'autre part, à l'étude de la réaction dans les conditions optimisées en présence de catalyseurs à base de cobalt supporté sur alumine.

Références bibliographiques

- [1] G. Balme, D. Bouyssi, T. Lomberget, N. Monteiro. *Synthesis*, (2003), 2115. G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro. *Eur. J. Org. Chem.* (2003), 4101. G. Balme, D. Bouyssi, N. Monteiro. *Pure Appl. Chem.* (2006), 78, 231. G. Balme, D. Bouyssi, N. Monteiro. *MetalCatalyzed Multicomponent Reactions* in Multicomponent Reactions, Edited by Zhu Y. and Bienaymé H., Wiley&Sons. (2005), 224-276.
- [2] (a) Domling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39 (200) 3168-3210, (b) Multicomponent Reactions, J. Zhu, H. Bienaymé, Eds. Wiley-VCH : Weinheim (2005).
- [3] C. O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.* 35 (2000), 1043.

Chapitre I

Etude Bibliographique

I- REACTIONS MULTICOMPOSANT (MCRS)

De nos jours, pour parer aux besoins non résolus et en s'inspirant de la nature qui élabore facilement et merveilleusement des molécules très complexes indispensables à la vie, le chimiste a utilisé de nouveaux outils de synthèse par la combinaison de plusieurs transformations chimiques, avec plusieurs réactifs (MCR) en une seule opération dite « réaction one pot ou one step ». Cette méthode s'est révélée géniale pour réduire d'une façon significative le nombre d'étapes d'une synthèse et par conséquent augmenter l'efficacité du schéma synthétique [1].

Ainsi, les réactions à composants multiples (MCRs) permettent d'obtenir aisément des molécules complexes et la variation d'un composé de départ permet la synthèse d'une famille entière de composés structuralement variés. De plus, ces réactions sont intéressantes pour l'industrie pharmaceutique notamment pour la création de chimiothèques destinées au criblage à haut débit. Le nombre de publications, de communications et de brevets déposés chaque année dénotent bien le grand intérêt vis-à-vis de cette approche de la synthèse organique.

I-1 Réaction de Strecker

La première réaction multicomposant est attribuée à Strecker [2], 1850, qui synthétisât un produit portant deux fonctions cyano-amine géminées. Cette réaction occupe actuellement une place assez importante, car elle permet de synthétiser des α -aminonitriles précurseurs immédiats des acides aminés.

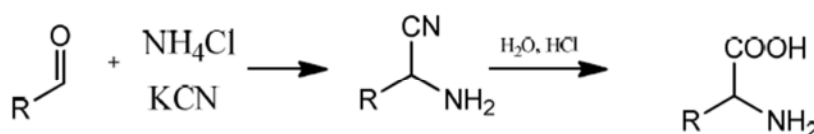


Figure I.1 : Réaction de Strecker

I-2 Réaction de Hantzsch

En 1882, Hantzsch rapporte la synthèse de composés dihydropyridiniques par condensation d'un aldéhyde, d'une ammoniacque et de deux équivalents de β -cétocesters pour la formation d'une dihydropyridine [3].

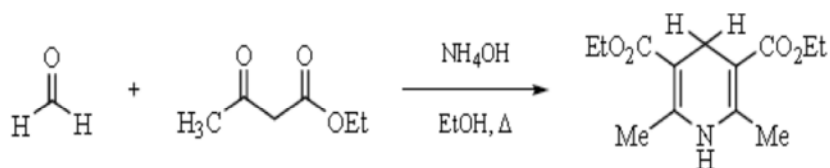


Figure I.2 : Réaction de Hantzsch

I-3 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 acétoacide en milieu acide [4].

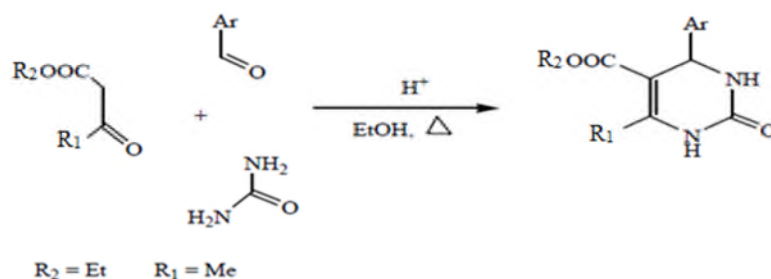


Figure I.3 : Réaction de Biginelli

I-4 Réaction de Mannich

En 1912, Mannich [5] décrit la condensation d'un aldéhyde, d'une amine secondaire et d'un carbonyle éolisable conduisant à la formation d'une β -aminocétone.

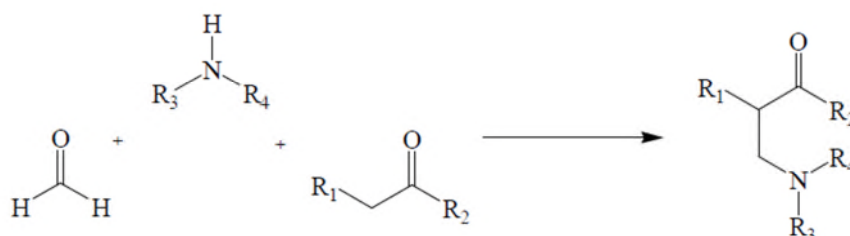


Figure I.4 : Réaction de Mannich

Cette réaction a été largement utilisée, notamment pour la synthèse de produits naturels, comme la tropinone par Robinson [6].

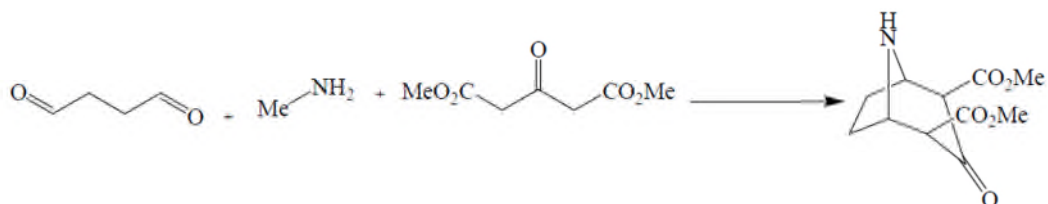


Figure I. 5 : Synthèse de la tropinone de Robinson via la réaction de Mannich

I-5 Réaction de Petasis

Récemment, Petasis a redonné un intérêt supplémentaire à la réaction de Mannich. C'est exactement durant les années 90, que fut utilisé l'acide vinylboronique comme nucléophile dans la réaction de Mannich pour préparer les allylamines stéréochimiquement pures [7].

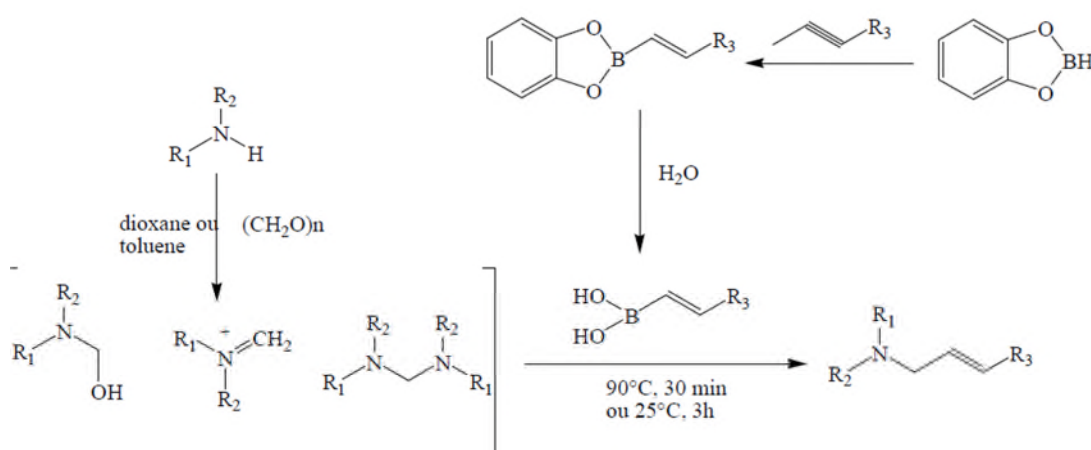


Figure I.6 : Réaction de Petasis

I-6 Réaction de Passerini

En 1921, Passerini prépara les carboxamides en utilisant un dérivé carbonylé, un acide carboxylique et un isonitrile [8,9].

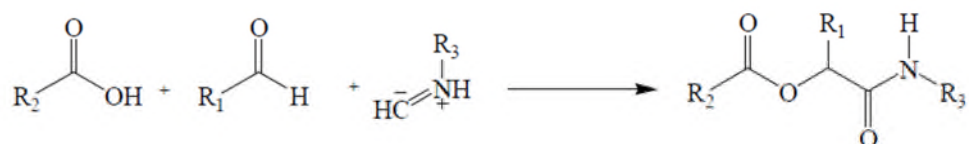


Figure I.7 : Réaction de Passerini

I-7 Réaction d'Ugi

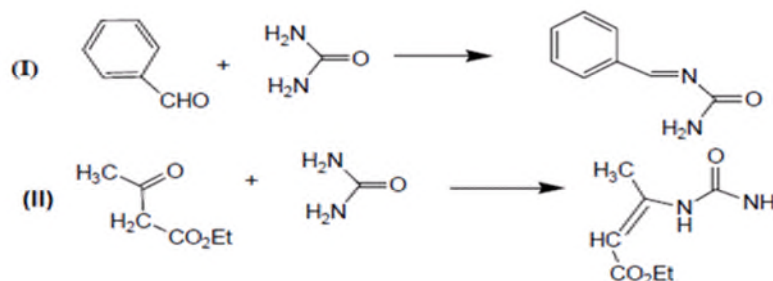
En 1959, par addition d'un réactif supplémentaire sur la réaction de Passérini, Ugi élaborera une nouvelle réaction qui, aujourd'hui, porte son nom. Usuellement, la réaction est menée dans un solvant polaire protique ou aprotique à forte concentration [10, 11].



Figure I.8 : Réaction d'Ugi

II- 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 -cétostéroester (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).

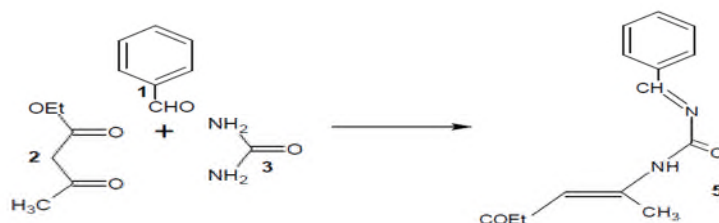


Figure I.9 : Synthèse de l'éthyle benzuramido-crotonate

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.

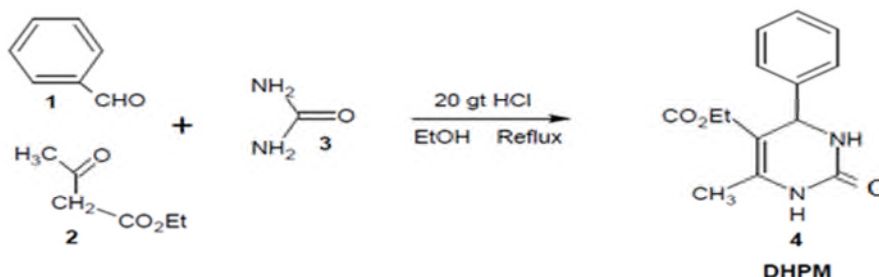


Figure I.10 : Synthèse de la 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one

II-1 Mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli

Le mécanisme de la réaction de Biginelli a été étudié par plusieurs groupes de recherche. En 1933, Folkers et coll. [13] ont proposé un mécanisme qui sera approuvé pendant plus de 40 ans. Il propose trois intermédiaires possibles (a), (b) et (c).

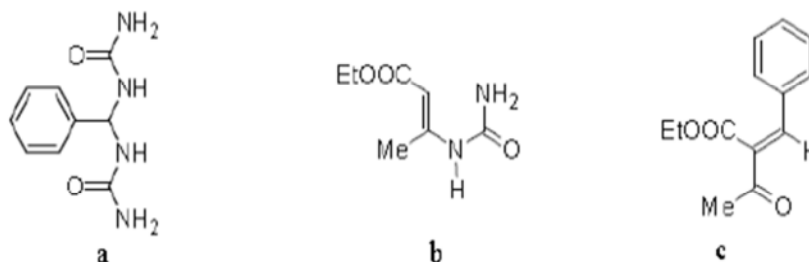


Figure I.11 : Mécanisme de la réaction de Biginelli proposé par Folkers

Expérimentalement, ils prouvent que seul (a) et (b) donnent le composé et que (c) ne peut réagir qu'avec l'urée. Ils montrent que (b) s'hydrolyse dans les conditions de la réaction, alors ils proposent (a) comme intermédiaire clé de la réaction.

Le mécanisme est par la suite repris par Sweet et Fissekis [14]. Ils suggèrent que la première étape est une condensation aldolique. Celle-ci serait l'étape limitante et conduirait à un intermédiaire clé : un carbocation.

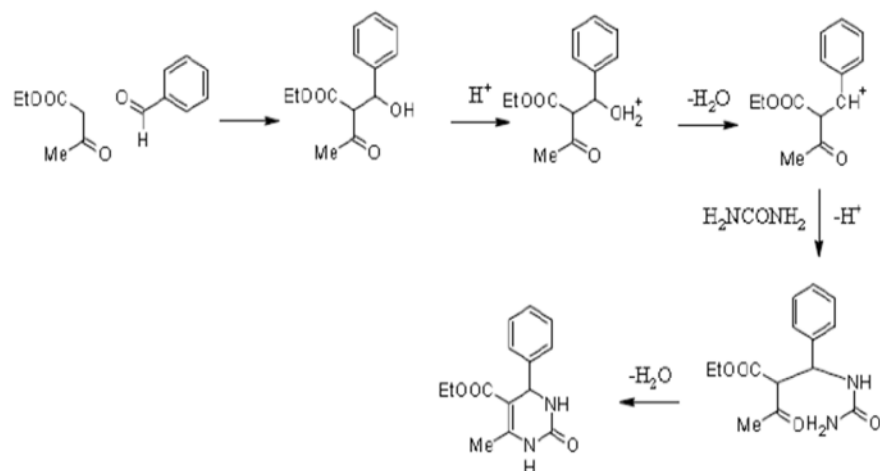


Figure I.12 : Mécanisme de la réaction de Biginelli proposé par Sweet et Fissekis

En 1997, Kappe réexamina le mécanisme en s'appuyant sur la RMN de proton et carbone [15] il prouva que la première étape correspond à la formation d'un N-acylimmonium à partir de l'aldéhyde et de l'urée, ce mécanisme débute par une addition nucléophile cinétiquement déterminante de l'urée à l'aldéhyde, l'étape de condensation suivante est catalysée par un acide pour former un composé intermédiaire N-acyliminium (1). La réaction entre l'ioniminium et la forme énolique de l'acétoacétate d'éthyle conduit à un composé linéaire (2) qui, après cyclisation et dénitration donnera la 3,4 dihydropyrimidin-2(1H)-ion (DHPM) voulue (3).

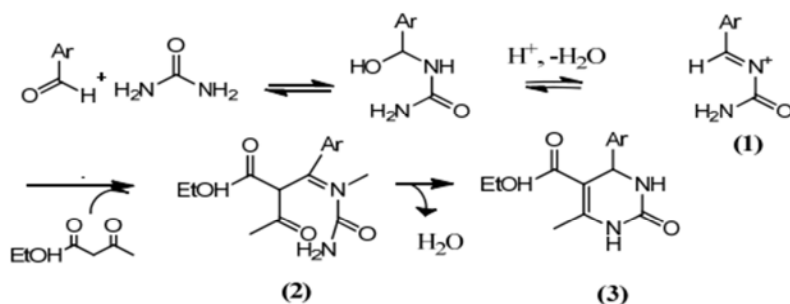


Figure I.13 : Mécanisme de la réaction de Biginelli proposé par Kappe

De nos jours les méthodes de chimie quantique sont de plus en plus utilisées pour élucider les mécanismes, une étude utilisant une méthode théorique de densité fonctionnelle (DFT) a permis de confirmer le mécanisme de Kappe [16].

En 2007, Cepanec et coll. [17] ont utilisé le chlorure d'antimoine SnCl_2 , un acide de Lewis comme catalyseur. Ils ont étudié le mécanisme et ont trouvé que sous ces conditions la réaction passe par un autre intermédiaire : le composé (4) et non pas l'ion acylinium proposé par Kappe.

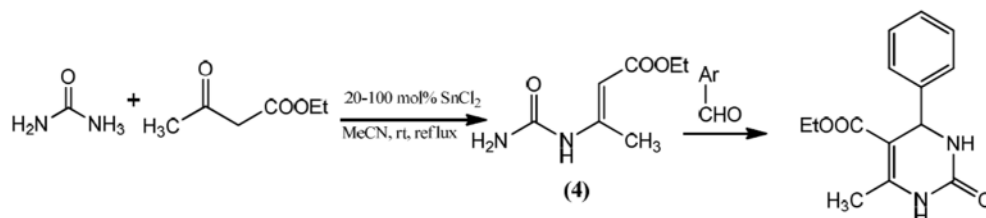


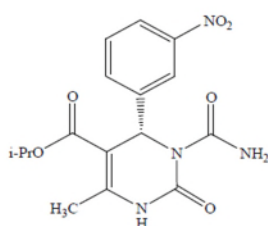
Figure I.14 : Mécanisme de la réaction de Biginelli en présence de SnCl_2

II-2 Intérêts biologiques des dérivés de Biginelli

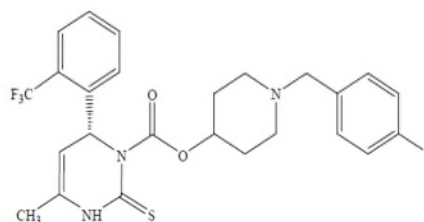
Les composés de Biginelli (DHPMs) montrent une gamme diverse d'activités biologiques. Dès l'année 1930, quelques dérivés simples tel le composé (1), ont été déjà utilisés comme agents de la protection de la laine contre les mites [18]. Plus tard, l'intérêt concentré sur les activités biologiques des composés de Biginelli a mené au développement de cette réaction.

II-2-1 Activité anti-hypertensif :

Pourvus de propriétés biologiques de bloquer l'échange de calcium à travers les canaux cellulaires, SQ 32.926 (9) et le SQ 32.547 se révèlent utilisés dans le traitement des affections cardiaques et contre l'hypertension.



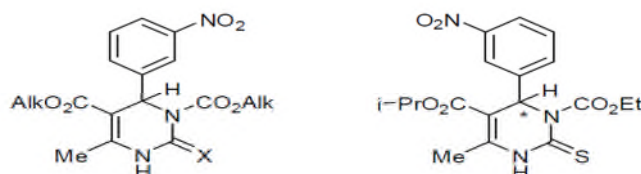
SQ 32.926



SQ 32.547

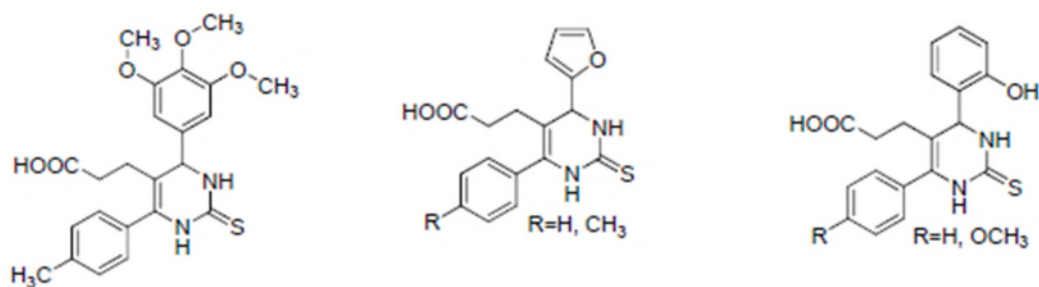
Parmi les dérivés les plus efficaces, en tant qu'agents bloqueurs de canaux de calcium, ce sont les produits de Biginelli comportant deux groupements esters comme par exemple les composés donnés ci dessous. Bien que l'activité de ces composés soit comparable à celle des dihydropyridines, [19] la plupart d'entre eux sont exemptes d'activité antihypertensive

in vivo, [20] ceci peut être expliqué par le métabolisme rapide de ces composés dans l'organisme lors du traitement par voie orale [21].



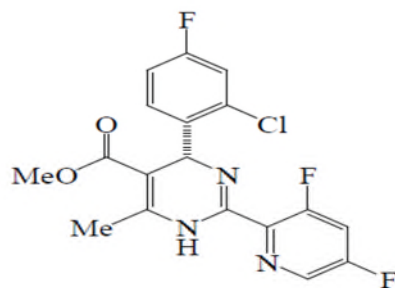
II-2-2 Activité anti-inflammatoire :

Une série de composés 3-(4,6-disubstitué-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl) des dérivés d'acides propanoïques (indiqué ci-dessous) ont été examinés pour leur activité anti-inflammatoire en utilisant la méthode d'œdème de patte de rat. La plupart des composés de la série ont montré une activité anti-inflammatoire significative [22].



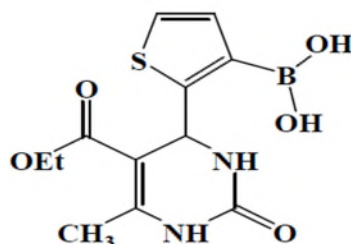
II-2-3 Activité antivirale :

D'autre part une bonne activité inhibitrice de l'hépatite B a été réalisée par l'emploi d'un composé de synthèse dont la structure donnée ci-dessous, présente des propriétés inhibitrices non nucléotidiques de la réplication du virus de l'hépatite B [23]. Il a été démontré également que cette activité est liée exclusivement à l'énantiomère (S) de ce composé.



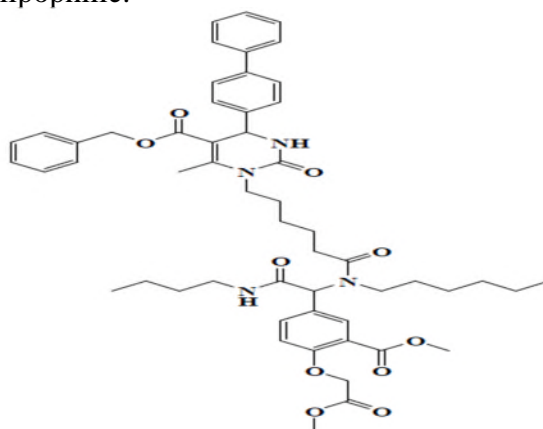
II-2-4 Activité anti-tumorale :

Certains analogues de la DHPMs ont montré un large spectre d'activité anti-tumorale, qui est un exemple distinctif de la sélectivité envers des cellules infectées telles que celles de la leucémie. Des études initiales ont montré que le dérivé de la DHPM (exemple ci dessous) a un potentiel thérapeutique comme un agent puissant contre les cellules malignes du cancer du sein [24].



II-2-5 Activité antiprolifératif :

Toute une librairie de composés dihydropyrimidinone a été préparée dans le but d'identifier d'autres molécules avec des activités physico-chimiques, biochimiques et cellulaires améliorées (diminution de poids moléculaire, la lipophilie et l'augmentation de solubilité) [25,26]. A titre d'exemple, le composé donné ci-dessous s'avère comme un agent antiprolifératif, mais malheureusement il dispose d'un poids moléculaire élevé, d'une faible solubilité et d'une haute lipophilie.



II-3 Méthodes de synthèse des DHPMs

Depuis que les dihydropyrimidines DHPMs et leurs analogues soufrés ont montré des propriétés biologiques et pharmacologiques diverses, plusieurs méthodes pour préparer ces composés ont été développées et la réaction de Biginelli a reçu progressivement une importance considérable et particulière dans les programmes de recherche.

II-3-1 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. 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 [27].

II-3-2 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- Les 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'appliquer cette réaction avec une augmentation considérable des rendements et de la vitesse de la réaction sur un grand nombre d'aldéhydes non seulement aromatiques mais aussi aliphatiques [28].

A l'heure actuelle, plus de 40 acides de Lewis ont été employés avec succès, parmi lesquels on peut citer : BF₃OEt₂/CuCl [29], LaCl₃ [30,31], FeCl₃ [32-33], NiCl₂ [34 ,35], Yb(OTf) [36,37], La(OTf)₃ [38], InCl₃ [39], InBr₃ [40], In(OTf) [41], LiBr [42,43], CoCl₂ [44], BiCl₃ [45], LiClO₄ [46], Mn(OAc) [47], ZrCl₄ [48,49], ZrOCl₂.8H₂O [49] , Cu(OTf) [50], CuCl₂, Cu(SO₄) [51], Bi(OTf) [52], CeCl₃ [53], VCl₃ [54], Zn(OTf) [55,56], Sm(NO₃) [57], SmCl₃ [58], SmI₂ [59], Ce(NO₃) [60], B(OH) [61], TMSCl/NaI [62], TMSOTf [63].

Ces catalyseurs très efficaces n'ont cessé d'être améliorés. Ces modifications sont, non seulement effectuées dans le but d'améliorer les rendements et diminuer les temps de réaction, mais aussi dans le souci d'appliquer les principes de la chimie verte.

b- Les acides protoniques

La réaction de Biginelli a connu l'utilisation des acides protoniques usuels tels que H_2SO_4 , HCl ...dans les conditions de la réaction classique (reflux prolongé dans un solvant protique).

En 1932, K. Folkers et coll. [64] sont les premiers à avoir synthétisé de nouveaux dérivés à noyau dihydropyrimidinone, en utilisant les dérivés du benzaldéhyde. Ils ont amélioré le rendement par l'augmentation de la quantité du catalyseur (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 [65] 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 $45^\circ C$ [66].
- L'acide amidosulfonique (NH_2SO_3H à 10 mol%) donne des DHPMs avec des rendements de 70-98% [67].
- L'acide Benzoïque ($PhCO_2H$) et l'acide para-toluènesulfonique ont permis d'atteindre de bons rendements en DHPMs [68].
- L'acide p-dodécyle benzène sulfonique (DBSA) a donné 94% du produit sans l'usage de solvant à $80^\circ C$ pendant 3h [69].
- 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 $80^\circ C$ [70].

c- Utilisation des acides de Brønsted

L'action d'un acide de Brønsted type acide sulfurique [71] 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 H_2SO_4 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) [72].

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 [73].

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- Les polyoxométallates

Les polyoxométallates ou hétéropolyanions (POMs) sont formés par l'assemblage de métaux de transition de haut degré d'oxydation (Mo^{VI} , W^{VI} , V^{V} , Nb^{V} , ...) et de ligands oxo O^{2+} . Ces édifices peuvent être classés suivant deux catégories [74] :

- Les isopolyanions de formule générale $[\text{M}_x\text{O}_y]^{n-}$.
- Les hétéropolyanions qui en plus des métaux précédents et des ligands oxo, contiennent des hétéroatomes. Ces hétéroatomes peuvent être des métaux de transition (Co^{I} , Fe^{II} , Zn^{II} , Cr^{II} , Cu^{II} , Mn^{IV} , Ni^{II}) ou des éléments des groupes principaux (Al^{III} , P^{V} , As^{III} , As^{V} , Si^{IV} , B^{III} , Ga^{III} , Be^{II} , Ge^{IV} , Te^{VI} , I^{VII} , ...).

Les travaux sur l'activité catalytique des POMs sont très nombreux. Et des procédés industriels importants les utilisent [75]. Ces applications résultent naturellement des propriétés acido-basiques et redox des POMs, ils sont des catalyseurs acides type Brønsted.

e- Les liquides ioniques :

Les liquides ioniques constituent une nouvelle classe des 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 [76], ils ont été testés dans la réaction de Biginelli tant que solvant et catalyseur.

Cette nouvelle méthodologie de la chimie verte a été élaborée par Peng et coll. [77] en utilisant le n-butyl-3-méthylimidazoliumtétrafluoroborate (BMImBF₄) ou le n-butyl-3-méthylimidazoliumhexasfluorophosphate (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 [78].

En 2013, Karthikeyan et coll. [79] 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.

f- Utilisation de hétéropolyacides :

L'utilisation des hétéropolyacides (HPA) comme catalyseurs dans la synthèse organique connaît un intérêt croissant, grâce notamment à leurs propriétés intrinsèques (acidité forte, non toxiques, grande stabilité, recyclage facile...). Pour la réaction de Biginelli, la première utilisation d'un hétéropolyacide sous forme d'un sel d'argent (Ag₃PW₁₂O₄₀) a été rapportée par Yadav et coll. [80] qui chauffent leurs mélanges réactionnels, à 80°C, dans l'eau ou l'éthanol. Les rendements sont quantitatifs avec les aldéhydes aromatiques (hétéroaromatiques) ou aliphatiques, avec l'urée et la thiourée et les temps de réactions sont relativement courts (2 à 5 h)

D'autres hétéropolyacides ont été étudiés, on trouve à titre d'exemple 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. [81] 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. [82].

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 [83]. 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 [84].

g- Utilisation des sels d'ammonium :

Les sels d'ammonium constituent également une bonne classe de catalyseurs dans la réaction de Biginelli. En plus de l'amélioration réalisée au niveau des rendements et des temps réactionnels par rapport aux conditions classiques, les sels d'ammonium présentent l'avantage d'être relativement faciles à utiliser et moins toxiques (chimie verte). Le premier dérivé utilisé est le chlorure d'ammonium (NH_4Cl) [85], dont le chauffage à $100^\circ C$ avec divers aldéhydes (aromatiques et aliphatiques), l'urée (thiourée) et quelques dérivés de 1,3-dicarbonyle, sans solvant, permet d'accéder, après un temps réactionnel relativement court (3h), à une série de produits de Biginelli avec des rendements bons à modérés (42-90%). Ultérieurement, Stefani et coll. [86] ont réalisé la même condensation, sous irradiation d'ultrasons (U.S.) dans le méthanol absolu. Les adduits de Biginelli sont obtenus avec de bons rendements (65-90%).

h- 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 sont un exemple typique.

Kouachi et coll. [87] ont étudié la réaction de Biginelli catalysée par Mo/Al_2O_3 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 $100^\circ C$ 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. [88] 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

Roozbeh et Coll. [89] 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. [90] 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 [91].

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 [92].

i- Utilisation des irradiations micro-ondes :

En plus du chauffage conventionnel utilisé pour la réaction de Biginelli, d'autres méthodes d'activation ont été utilisées telle l'irradiation aux microondes, l'activation aux ultrasons [93] et la photochimie [94].

Depuis quelques années, le chauffage par micro-ondes est devenu une technique très utilisée en synthèse organique. Sans solvant, les réactions se font en des temps très courts, dans des conditions douces avec des rendements élevés et produisent des composés purs et sélectifs.

La plus part des synthèses de DHPMs effectuées sous le chauffage conventionnel ont été testées sous micro-ondes ; les rendements ont été améliorés et les temps de réaction réduits [95].

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] A. Hantzsch, *J. Liebigs Ann. Chem.* 1, (1882), 215.
- [3] P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* 23, (1893), 360.
- [4] (a) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 24, (1891), 1317 ; (b) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 26, (1893), 447.
- [5] E. Sausins, V. k. Iusis, G.J. Dubur, J. Beilis, J. Khem. *Geterotsikl. Soed.* (1978), 1508.
- [6] F. Delgado, C. Alvarez, O. Garcia, G. Penieres, C. Marquez, *Synth. Commun.*, 21, (1991), 2137.
- [7] G. Duburs, Sausins, *Khim, Geterotsikl. Soed*, (1993), 579.
- [8] V. Eynde, J.J. Delfosse, F. Mayence, A. Van Haverbeke, *Y. Tetrahedron*, 51, (1995), 6511.
- [9] K. Niknam, M.A. Zolfigol, S.M. Razavian, B.I. Mohammadpoor, *Heterocycles*, 65, (2005), 657.
- [10] D. Coffinier, thèse de Doctorat, Ecole polytechnique de paris, 30, (2011), 334.
- [11] Radziszewski, *ber. Dtsch. Ges.* 15, (1882), 1499.
- [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] F. Sweet, J. D. Fikessis, *J. Am. Chem. Soc.* 95, (1973), 8741.
- [14] O. Kappe, *J. Org. Chem.* 62, (1997), 7230.
- [15] J. G. Ma, J. M. Zhang, H. H. Jiang, W. Y. Ma, J. H. Zhou, *Chem. Lett.* 19, (2008), 375.
- [16] I. Cepanec, M. Litvic, M. Filipan-Livic, I. Grungold, *Tetrahedron*. 63, (2007), 11822.
- [17] Z. L. Shen, X-P Xu, S-J. J. Ji, *Org. Chem.* 75, (2010), 1162.
- [18] W. Hentrich ; W. Schepss, (I.G. Farbenind.) D.R.P. 547, (1930), 057, *Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige* (Friedländer, E. Ed.) 25, (1932), 2590
- [20] I. E. Preisa, R. Meskys, K. Hraujlies, G. Duburs, *Biomedical Lett.* 60, (1999), 39.
- [21] A. K. Chillar, P. Arya, C. Mukherjee, P. Kumar, Y. Yadav, A.K. Shorma, V. Yadav, J. Gupta, R. Dabur, H.N. Jha, A.C. Watterson, V. S. Parmar, A.K. Prasad, *Bioorg. & Med. Chem.* 14, (2006), 973.
- [22] S. K. Atwal, B.N. Swanson, S.E. Unger, D.M. Floyd,; S. Moreland, A. Hedberg,; B.C. O'Reilly, *J. Med. Chem.* 34, (1991), 806.
- [23] U. Eisner, J. Khutane, *J. Chem. Rev.* 1, (1972), 72,
- [24] B. Bülbü, G.S. Öztürk, M. Vural, R. Simsek, Y. Sarioglu, A. Linden, M. Ülgen, C. Safak, *Eur. J. Med. Chem.* 44, (2009), 2052.
- [25] G.V.M. Sharma, K.L. Reddy, P.S. Lakshmi, P.R. Trishama, *Synthesis*, 55, (2006).

- [26] R. Budriessi, A. Bisi, P. Ioan, A. Rampa, S. Gobbi, F. Belluti, L. Piazzzi, P. Valenti, A. Chiarini, *Bioorg. Med. Chem.* 13, (2005) , 3423.
- [27] N.D. Abhishek, K.P. Vaibhav, K.R. Dipak, *J. Chem. Sci.* 124, (2012), 921.
- [28] B. Vijayakumar, G. R. Rao, *J. Porous. Mater.* 191, (2012), 491
- [29] S.J. Tu ; J.F. Zhou ; P.J. Cai ; H. Wang ; G.C. Feng, *Synth. Commun.*, 32, (2002), 147.
- [30] J. Lu ; Y. Bai, *Synthesis*, (2002), 466.
- [31] K. Banerjee ; A.K. Mitra, *J. Ind. Chem.. Soc.*, 80, (2003), 51.
- [32] S. Xue ; Y.C. Shen ; Y.L. Li ; X.M. Shen ; Q.X. Guo, *Chin. J. Org. Chem.*, 20, (2002), 385.
- [33] J. Lu ; W.Y. Chen, *Hecheng Huaxue*, , 9, (2001), 462.
- [34] J. Lu ; F.L. Wang ; Y.J. Bai ; W.H. Li, *Youji Huaxue*, 22, (2002), 788.
- [35] Y. Ma ; C. Qian ; L.M. Wang ; M. Yang, *J. Org. Chem.*, 65, (2000), 3864.
- [36] L.C. Wang ; H.T. Qian ; Y. Ma, *Synth. Commun.*, 33, (2003), 1459.
- [37] A. Dondoni ; A. Massi ; S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett.*, 43, (2002), 5913.
- [38] R.R. Chen ; C.T. Qian, *Chin. J. Chem.*, 20, (2002), 427.
- [39] B.C. Ranu ; A. Hajra ; U. Jana, *J. Org. Chem.*, 65, (2000), 6270.
- [40] N.Y.Fu ; Y.F. Yuan ; Z. Cao ; S.W. Wang ; J.T. Wang ; C. Peppe, *Tetrahedron*, 58, (2002), 4801.
- [41] P. Shanmugam ; G. Annie ; P.T. Perumal, *J. Heterocycl. Chem.*, 40, (2003), 879.
- [42] P.P. Baruah ; S. Gadhwan ; D. Prajapati ; J.S. Sandhu, *Chem. Lett.*, (2002), 1038.
- [43] G. Maiti ; P. Kundu ; C. Guin, *Tetrahedron Lett.*, 44, (2003), 2557.
- [44] J. Lu ; Y.J. Bai ; Y.-H. Guo Z.H. Wang ; H.R. Ma, *Chin. J. Chem.*, 20, (2002), 681.
- [45] K. Ramalinga ; P. Vijayalakshmi ; T.N.B. Kaimal, *Synlett.*, (2001), 863.
- [46] J.S. Yadav ; B.V.S. Reddy ; R. Srinivas ; C. Venugopal ; T. Ramalingam, *Synthesis*, (2001), 1341.
- [47] K.A. Kumar ; M. Kasthuraiah ; C.S. Reddy ; C.D. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, 42, (2001), 7873.
- [48] C.V. Reddy ; M. Mahesh ; P.V.K. Raju ; T.R. Babu ; V.V.N Reddy, *Tetrahedron Lett.*, 43, (2002), 2657.
- [49] J.C. Rodríguez-Domínguez ; D. Bernardi ; G. Kirsch, *Tetrahedron Lett.*, 48, (2007), 5770.
- [50] A.S. Paraskar ; J.K. Dewkar ; A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.*, 44, (2003), 3305.
- [51] M. Gohain ; D. Prajapati ; J.S. Sandhu, *Synlett.*, (2004), 235.
- [52] R. Varala ; M.M. Alam ; S.R. Adapa, *Synlett.*, (2003), 67.
- [53] D.S. Bose ; L. Fatima ; H.B. Mereyala, *J. Org. Chem.*, 68, (2003), 587.
- [54] G. Sabitha ; G.S.K.K. Reddy ; K.B. Reddy ; J.S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, 44, (2003), 6497.
- [55] H. Xu ; Y.G. Wang, *Chin. J. Chem.*, 21, (2003), 427.

- [56] H. Xu ; Y.G.Wang, *Ind. J. Chem.*, 42B, (2003), 2604.
- [57] H. Xu ; Y.G. Wang, *J. Chem. Res. S.*, (2003), 377.
- [58] X. Fan ; X. Zhang ; Y. Zhang, *J. Chem. Res. S.*, (2002), 436.
- [59] X. Han ; F. Xu ; Y. Luo ; Q. Shen, *Eur. J. Chem.*, (2005), 1500.
- [60] M. Adib ; K. Ghanbary ; M. Mostofi ; M.R. Ganjali, *Molecules*, 11, (2006), 649.
- [61] S. Tu ; F. Fang ; C. Miao ; H. Jiang ; Y. Fenj ; D. Shi ; X. Wang, *Tetrahedron Lett.*, 44, (2003), 6153.
- [62] G. Sabitha ; G.S.K. Kumar Reddy ; C.S. Reddy ; J.S. Yadav, *Synlett.*, (2003), 858.
- [63] D.S. Bose ; R.K. Kumar ; L. Fatima, *Synlett.*, (2004), 279.
- Les polymetale
- [64] J.C. Liang, J.L. Yeh, C.S. Wang, S.F. Liou, C.H. Tsai, I.J. Chen, *Bioorg. Med. Chem.*, 10, (2002), 719.
- [65] Y. Yu, D. Liu, C. Liu, G. Luo, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 17, (2006), 3508.
- [66] W. Y. Chen, S. D. Quin, J. R. Jin, *Catalysis commun.* 8, (2007), 123.
- [67] T. S. Jin, S. L. Zhang, J. J. Guo, T. S. Li, *J. Chem. Res.*, (S), (2002), 37.
- [68] K. Aswin, S. S. Mansoor, K. Logaiya, P. N. Sudhan, R. N. Ahmed, *J. Taibah University for Science* 8, (2014), 236.
- [69] S. R. Jetti, D. Verma, S. Jain, *Arabian Journal of Chemistry* (2014).
- [70] S. R. Jetti, A. Bhatewara, T. Kadre, S. Jain, *Chin. Chem. Lett.* 25, (2014), 469.
- [71] P. Salehi, M. Dabiri, M.A. Zolfogol, M.A. Bodaghi Fard, *Tetrahedron Lett.* 44, (2003), 2889.
- [72] Ch. Jiang; You ; Q. D. *Chinese Chem. Lett.* 18, (2007), 647.
- [73] Yu, Y. ; Liu, D.; Liu, Ch. ; Luo, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17 , (2007), 3508.
- [74] Céline DABLEMONT, THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PARIS 6, (2003).
- [75] S, Lacombe, C. Geantet, C. Mirodatos, *J. Catal.* 151, (1994), 439.
- [76] J. Collin, N.Giuseppone, P. Van de Weghe, *Coord. Chem. Rev.* 117, (1998), 178.
- [77] V. Srivastava, *Natl. Acad. Sci. Lett.* 36, (2013), 493.
- [78] P. Karthikeyan, S. S. Kumar, A.S. Arunrao, M. P. Narayan, P. R. Bhagat, *Res. Chem. Intermed.* 39, (2013), 1335.
- [79] X. Zhang, Y. Li, C. Liu , J. Wang, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 253, (2006), 207.
- [80] J.S. yadav ; B.V.S. Reddy ; P. Sridhar ; J.S.S. Reddy ; K. Nagaiah ; N. Lingaiah ; P.S. Saiprasad, *Eur. J. Org.*, 130, (2004), 552.
- [81] (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.
- [82] E .Rafiee; Shahbazi, *F. J. Mol. Cat. A: Chemical.* 250, (2006), 57.
- [83] E.Rafiee; Jafari, *H. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, (2006), 2463.

- [84] S. P. Maradur, G. S. Gokavi, *Catal. Commun.* 8, (2007), 279.
- [85] A. Shaabani ; A. Bazgir ; F. Teimuori, *Tetrahedron Lett.*, 44, (2003), 857.
- [86] H.A. Stefani ; C.B. Oliveira ; R.B. Almeida ; C.M.P. Periera ; R.C. Braga ; R. Cella ; V.C. Broges ; L. Savegnago ; C.W. Nogueira, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, (2006), 513.
- [87] K. Kouachi, G. Lafaye, S. Pronier, L. Bennini, S. Menad, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 210, (2014), 395.
- [88] M. J. Lusch, J. A. Tallarico ,*Org. Let.* 6, (2004), 3237.
- [89] J. Roozbeh, R. Ahmad, D. Behnam , *Applied Clay Science.* 1, (2012), 55.
- [90] L. J. Suman, V. V. D. N. Prasad, S. Bir, *Catalysis Communications.* 9, (2008), 499.
- [91] 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.
- [92] (a) S. Sandhu, J. S. Sandhu, *ARKIVOC.* 66, (2012), 133 ; (b) Wassima GHALEM, Thèse de doctorat, Université Mentouri-Constantine, (2010).
- [93] X. Zhang, Y. Li, C. Liu, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 207, (2006), 253.
- [94] N. Fouroughifar, A . Mobinikhaledi, H. F. Jirandehi, *Phosphorus Sulfur Silicon*178, (2003), 495.
- [95] (a) B.K. Banik A.T. Reddy, A. Datta , C. Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.* 48, (2007), 7392; (b) V. R. Choudhary, V. H. Tillu, V. S. Narkhede; H. B. Borate, R. D. Wakharkar, *catal. Comm.* 4 , (2003), 449; (c) R.Gupta; M. Gupta; S Paul; R. Gupta, *Can. J. Chem.*, 85, (2007), 197.

Chapitre II

Techniques expérimentales

I- TECHNIQUE DE CARACTERISATION PHYSICOCHIMIQUE

I-1 Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique analytique rapide, simple et peu coûteuse. Elle s'applique aux molécules pures, aux extraits (mélange complexes de métabolites) et aux échantillons biologiques. La phase stationnaire est constituée d'une couche mince et uniforme de 0,2mm d'épaisseur, d'une substance séchée et finement pulvérisée, appliquée sur un support approprié. La phase mobile ou éluant (généralement un mélange binaire ou ternaire de solvant) migre à la surface de la plaque par capillarité. La Figure II.1 illustre un exemple de réalisation d'une CCM [1], où chaque tache correspond à un constituant que l'on identifie par comparaison de son rapport frontal avec un témoin (une même substance migre à la même hauteur dans des conditions opératoires identiques).

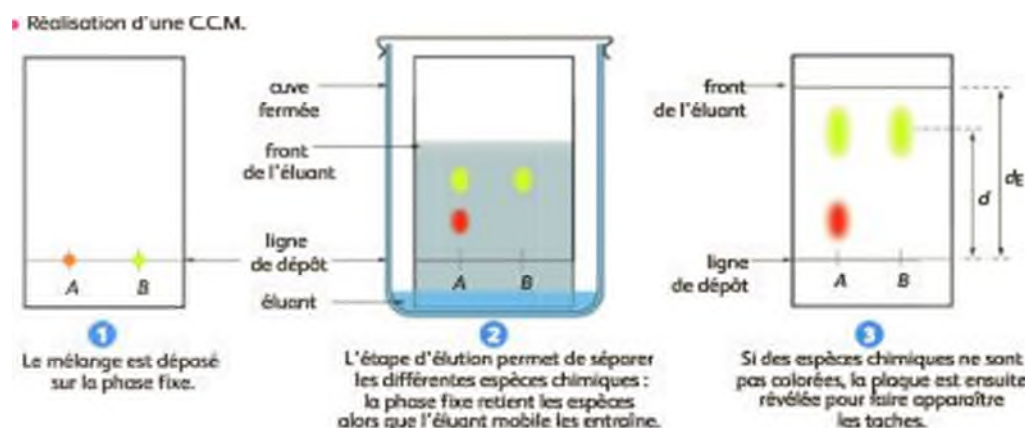


Figure II.1 : Chromatographie sur couche mince (CCM)

A retenir, que la CCM à elle seule reste insuffisante pour identifier un produit mais elle permet la séparation de différentes substances dans un but d'analyse ou de purification. Elle permet aussi de déterminer le temps nécessaire pour atteindre la fin d'une réaction chimique.

Dans notre travail, la CCM a été réalisée sur des plaques en verres recouvertes de gel de silice 60 F254 (épaisseur : 0,2 mm) avec un éluant constitué d'un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole : 80/20 (v/v). La révélation des taches est faite à l'aide d'une lampe UV à 254 nm. Chaque constituant analysé migre par capillarité à une certaine hauteur, caractéristique de la substance, dite rapport frontal noté R_f .

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

pour le benzaldéhyde : $R_f = 0,78$ et pour l'urée : $R_f = 0,8$

I-2 Température de fusion (Tf)

La température de fusion ou le point de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique fond, c'est-à-dire passe de l'état solide à l'état liquide.

Dans notre cas, la température de fusion du produit synthétisé a été déterminée par la méthode capillaire. Elle consiste à introduire le solide, sous forme de poudre dans le tube capillaire de 1 mm de diamètre inférieur de façon à former une colonne de 4 mm de hauteur. Le tube capillaire contenant le solide est par la suite fixé sur la partie inférieure du thermomètre, puis induit dans un bain d'huile (Figure II.2). Afin de déterminer la température de fusion, on fait chauffer le bain (via un bec benzène) de la température ambiante jusqu'à la température à laquelle le solide disparaît complètement. Cette température représente ainsi le point de fusion du produit.



Figure II.2 : Dispositif utilisé pour déterminer la température de fusion

I-3 Spectroscopie Infra-Rouge (IR)

La spectroscopie infrarouge (IR) est une des méthodes utilisées pour l'identification des molécules organiques et inorganiques à partir de leurs propriétés vibrationnelles en complément d'autres méthodes si elle ne suffit pas. 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.

Nous avons utilisé pour la caractérisation de nos produits un spectrophotomètre à transformée de Fourier Shimadzu FTIR-8400. Avant chaque analyse, 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 correspondant au domaine de vibration des molécules compris entre 4000 cm^{-1} et 500 cm^{-1} est enregistré.

I-4 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.4, se compose des parties suivantes :

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



Figure II.4 : Montage de la réaction multicomposant de Biginelli

Le ballon en verre d'une contenance de 50 ml, est fixé à l'aide d'une pince à la potence. Le bain de l'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 et 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 :

Le catalyseur de masse comme (0,05-0,4 mmol) et une quantité en urée bien définie (1,5 mmol) sont placés dans le ballon, en présence d'un barreau magnétique, aux quelles on ajoute l'acétoacétate d'éthyle (1 mmol) suivi de benzaldéhyde (1 mmol). Le tout est bien homogénéisé, puis le ballon est relié au système à reflux avant d'être plongé dans le bain d'huile. La température de bain étant fixée au préalable à 100°C. L'instant correspondant au temps zéro de la réaction est le moment même ou le ballon est dans le bain et ou l'agitation est lancée. 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 afin de faire précipiter le produit. Le solide formé est filtré et purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner un produit analytiquement pur. 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 la technique spectroscopique IR. Les résultats obtenus sont comparés à ceux donnés dans la littérature.

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 chimiques utilisés au cours de la réaction.

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 cobalt(S)	Co(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	Sigma-Aldrich	98	100

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%.

Référence bibliographique

[1] <http://metaphysik.fr/manuel2/index.php?id=6260505&partie=Melange-homogene>

Chapitre III

Résultats et discussion

Les conditions classiques de la réaction de Biginelli (acides protoniques, solvants portiques et chauffage classique) exploitées depuis plus d'un siècle ont montré leur limites : dans les meilleur des cas, un rendement en produit voulu ne dépassant pas 50% est obtenu. Dès que les premiers produits à intérêt thérapeutique ont pénétré notre quotidien, l'attrait par cette nouveauté n'a pas laissé les chercheurs insensibles les exhortant ainsi à développer de nouvelles études pour améliorer le rendement en l'adduit de cette réaction.

Dans cette dynamique, nous avons voulu ramener notre contribution via l'étude de la réaction à composants multiple de Biginelli par une méthode la plus efficace possible en employant le nitrate de cobalt comme catalyseur et cela dans des conditions réactionnelles différentes. De même, nous avons testé l'efficacité de catalyseurs à base de cobalt supporté via à vis de la même réaction et cela dans les conditions optimisées. Pour cette étude, la condensation de Biginelli a été réalisée en impliquant : le benzaldéhyde (1), l'acétoacétate d'éthyle (2), l'urée (3) (Figure III.1) pour la synthèse de la 3,4-dihydropyrimidinone-2(1H)-one (4) connu sous l'acronyme DHPM.

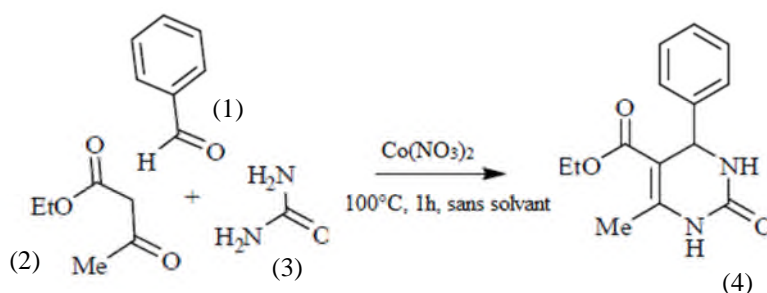


Figure III.1 : Réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

I. Synthèse de la DHPM en présence du catalyseur $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

I-1. Détermination du temps de la réaction

Dans notre étude, des expériences préliminaires ont été réalisées dans la réaction de Biginelli afin de déterminer le temps approprié pour la synthèse de la DHMP désirée avec le meilleur rendement. Pour cela nous avons fait réagir le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle, l'urée et $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ dans les proportions 1/1/1,5/2 mmol respectivement à 100°C dans un milieu exempt de solvant. Les résultats obtenus appuyés de la CCM ont révélé que 60 minutes soit une durée suffisante pour atteindre un rendement optimal de 67% comparé à 45 et 60% obtenu pendant 30 et 90 minutes.

I-2. Effet de la masse catalytique et de la température de réaction

L'efficacité catalytique de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans la synthèse de la DHPM varie considérablement avec la quantité introduite dans le mélange réactionnel. Les résultats de cette étude, regroupés 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 Co^{2+} permet la synthèse de la DHPM avec un rendement nettement meilleur 57,81% (entrée 2, Tableau III.1) après 1 heure de réaction à 80°C , comparé à celui obtenu (20%) dans les mêmes conditions après 5 heures de test en l'absence de catalyseur (entrée 1, Tableau III.1). A signaler, que la réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince et confirme la durée d'une heure pour la condensation de Biginelli. D'autre part, l'activité catalytique relative au rendement du produit DHPM augmente avec la quantité en catalyseur jusqu'à un optimum (67,7%) correspondant à 0,2 mmol puis diminue légèrement pour des quantités catalytiques plus élevées (entrées 5 et 6, Tableau III.1). Ce résultat laisse supposer que 0,2 mmol soit la quantité optimale pour former les sites acides de Lewis Co^{2+} qui permettent d'une part de stabiliser l'arylidène-urée et d'autre part, la formation de l'énolate de cobalt [1].

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

Entrée	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ (mmol)	Rendement ^b (%)	Température de fusion ($^\circ\text{C}$)
1	-	20*	199-200
2	0,05	57,81	201-204
3	0,1	61,54	201-204
4	0,2	67,7	199-201
5	0,3	65,4	200-202
6	0,4	65,4	200-204

^a Conditions de la réaction : benzaldéhyde (1mmol) ; acétoacétate d'éthyle (1 mmol) ; urée (1,5 mmol) ; 1 h ; 100°C ; sans solvant.

^b Rendement isolé des produits après recristallisation.

* 5 heures de réaction

En ce qui concerne l'étude de la température de réaction, les histogrammes donnés dans la Figure III.2 montre que celle-ci influe sur l'adduit de la réaction de cyclocondensation de Biginelli. En effet, il apparait que le rendement en DHPMs augmente avec la température de réaction de l'ambiante jusqu'à 100°C puis tend à diminuer au-delà de cette température. Ce résultat laisse apparaitre, selon nos conditions réactionnelles, qu'une température dépassant 100°C ne soit fructueuse pour la synthèse de la DHPM et pourrait entrainer la formation d'autres produits secondaires et/ou la dégradation du produit DHPM.

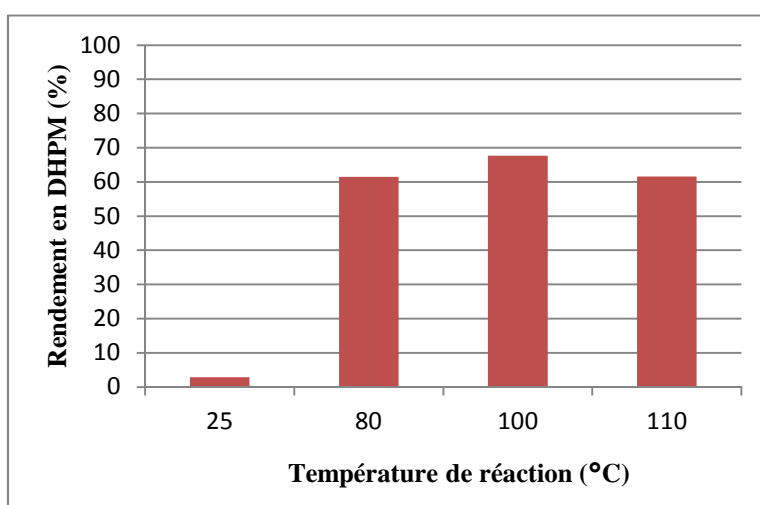


Figure III.2 : Rendement en DHPM en fonction de la température de réaction en présence du catalyseur $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

I-3 Effet du solvant

Les réactions sans solvant sont de nos jours de plus en plus employées, surtout dans le cadre de la chimie verte [2-4]. Néanmoins, dans certains cas leur usage est nécessaire pour l'amélioration des rendements des produits souhaités. Dans ce sens nous avons voulu voir l'effet de quelques solvants : H_2O , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ et CH_3CN , sur le rendement en DHPM dans les conditions optimisées.

Il ressort des résultats de cette étude, représentés par les histogrammes de la Figure III.3, que la réaction réalisée dans un milieu exempt de solvant manifeste le meilleur rendement en DHPM (67,7%) que ses homologues en présence des différents solvants. En effet, des rendements bas ou médiocre ont été obtenus par l'usage des solvants polaires et protiques : l'éthanol (37,7%) ou l'eau (3,85%) pour des temps de réaction allant de 3 à 5 h

respectivement. Par ailleurs, la comparaison de l'activité catalytique en présence du solvant CH_3CN se révèle proche (66,5%) à celle obtenue en l'absence de solvant mais pour un temps de réaction plus long (3h de test catalytique). Au terme de cette étude, il nous a été possible de synthétiser la DHPM via la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ dans nos conditions opératoires exemptes de solvants et nous inscrire ainsi dans une démarche respectueuse des principes de la chimie verte relative à éviter l'utilisation des solvants minimisant ainsi les déchets.

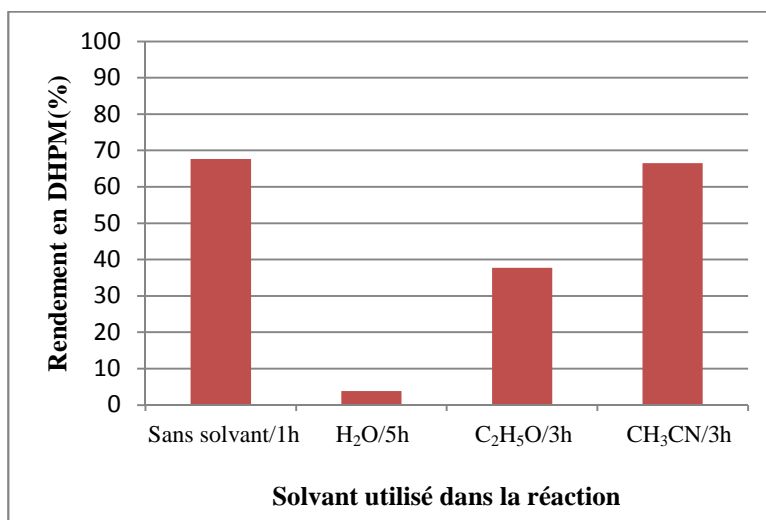


Figure III.3 : Effet du solvant sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

I-4. Effet du métal

Dans le but de déterminer l'efficacité de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ comme catalyseur dans la réaction de Biginelli, la même réaction dans nos conditions optimisées a été effectuée avec d'autres catalyseurs acides de Lewis commerciaux en l'occurrence : $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ et $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$. Les résultats résumés dans le Tableau III.2 montrent que les métaux de la triade Fe, Co et Ni présentent une activité catalytique plus ou moins similaire dans la condensation de Biginelli. Ce résultat peut s'expliquer par l'électronégativité de ces éléments qui est très proches ($\chi = 1,83$; 1,88 et 1,91 pour Fe, Co et Ni respectivement). Par ailleurs, le plomb présente une activité un peu moindre que celle enregistrée avec les métaux de la triade. D'autre part, la comparaison de nos résultats à ceux de la littérature

(entrées 5-7) laisse apparaître que la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ est plus au moins prometteuse dans nos conditions opératoires exemptes de solvants.

Tableau III.2 : Effet du métal (M) sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli ^a catalysée par $\text{M}(\text{NO}_3)_2$.

Entrée	Cation(M)	Rendement ^b (%)	Température de fusion (°C)
1	Co^{2+}	67,7	198-200
2	Fe^{2+}	68,3	201-202
3	Ni^{2+}	69,2	199-201
4	Pb^{2+}	61,5	198-201
5	Ca^{2+} (2 mmol)	69 (ss/240 min)	203-205 [5]
6	Ni^{2+} (2,5 mmol)	40 ($\text{CH}_3\text{CN}/30$ min)	204-206 [6]
7	Bi^{2+} (5 mmol)	23 ($\text{H}_2\text{O}/150$ min)	199-201 [7]

^a Conditions de la réaction : benzaldéhyde (1mmol) ; acétoacétate d'éthyle (1 mmol) ; urée (1,5 mmol) ; $\text{M}(\text{NO}_3)_2$ (0,2 mmol) ; 1 h ; 100°C ; sans solvant (ss).

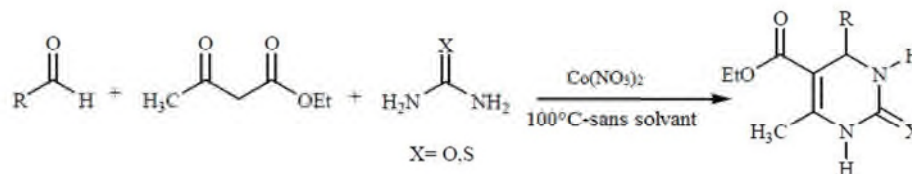
^b Rendement isolé des produits après recristallisation.

I-5. Généralisation de la condensation de Biginelli pour la synthèse des DHPMs

Après avoir fixé les conditions optimales de la réaction de Biginelli catalysée par le nitrate de cobalt, nous avons procédé à leur application pour préparer quelques DHPMs, avec l'utilisation d'une variété d'aldéhydes aromatiques différemment substitués, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée (ou la thiourée) en présence de 0,2 mmol de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ et absence de solvant. Le temps de la réaction pour chaque aldéhyde est déterminé suite à une chromatographie sur couche mince. Les points de fusion des produits synthétisés trouvés et rapportés dans la littérature ainsi que les rendements sont rassemblés dans le Tableau III.3.

Il ressort de ces résultats, que les rendements sont généralement proches et appréciables pour tous les réactifs utilisés que ce soit le benzaldéhyde et ses dérivés substitués par des groupements électro-donneurs (-Cl, -OH) ou électro-attracteurs (-NO₂). Toutefois, il faut retenir qu'avec le 4-NO₂ benzaldéhyde le rendement est le meilleur (75%), alors qu'avec le 4-Cl benzaldéhyde le rendement est le plus bas (49%) et cela en présence de la thiourée comparé à leur homologues en présence de l'urée.

Tableau III.3 : Synthèse des DHPMs en utilisant $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ via la réaction de Biginelli^a



Entrée	R	X	Temps (min)	Rendement ^b (%)	Température de fusion (°C)	
					Mesurée	Reportée
1	C ₆ H ₅	O	60	67,7	200-202	201-203 [8]
2	4-NO ₂ C ₆ H ₅	O	180	68,74	208-211	207-210 [9]
3	4-OHC ₆ H ₅	O	180	61,53	228-229	228-230 [10]
6	4-ClC ₆ H ₅	O	180	64,46	213-215	216-217 [11]
9	C ₆ H ₅	S	60	61,59	205-208	208-210 [12]
10	4-NO ₂ C ₆ H ₅	S	210	74,76	210-212	–
12	4-OHC ₆ H ₅	S	180	54,75	202-203	198-200 [13]
13	4-ClC ₆ H ₅	S	180	49	193-195	192-194 [12]

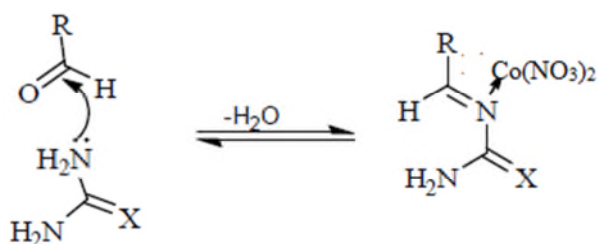
^a Conditions de la réaction : aldéhyde (1mmol) ; acétoacétate d'éthyle (1 mmol) ; urée (thiourée) (1,5 mmol) ; $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ (0,2 mmol) ; 100°C .

^b Rendement isolé des produits après recristallisation

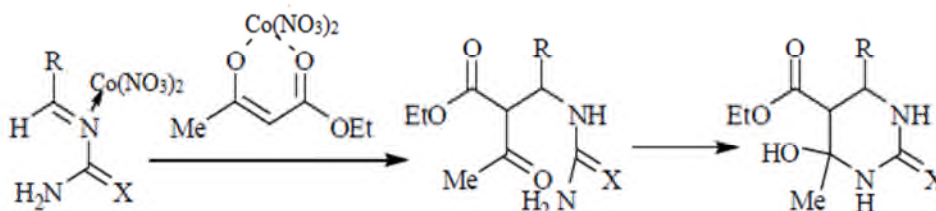
I-6. Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme de la réaction de Biginelli implique une série de réactions biomoléculaires aboutissant au produit DHPM [14]. Généralement, le mécanisme proposé par Kappe est le plus proposé pour la catalyse avec les acides de Lewis [15]. C'est sur la base de cette proposition qu'on a avancé le mécanisme ci-dessous (Figure III.4) décrit par trois étapes suivantes :

- La première étape met en jeu la condensation de l'urée (thiourée) sur l'aldéhyde pour former l'intermédiaire : N-acylimine, lequel est stabilisé via la liaison de coordination avec le catalyseur Co^{2+} (équation 1) :



- La deuxième étape est une condensation de l'ion énolate d'acétoacétate d'éthyle sur le N-acylimine, l'intermédiaire formé est ensuite impliqué dans une cyclisation intramoléculaire pour fournir le dernier intermédiaire (hexahydropyrimidinone).



- La dernière étape est une réaction de déshydratation de l'hexahydropyrimidinone, laquelle conduit au final à la formation de l'adduit de Biginelli à savoir la 3,4-dihydropyrimidin-1(H)-2-one (DHPM).

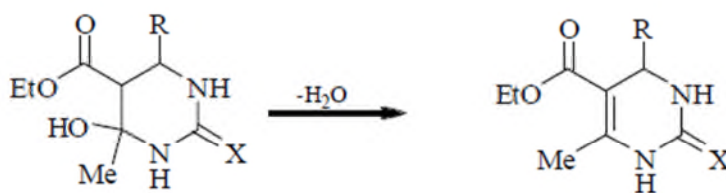


Figure III.4 : Proposition d'un mécanisme de la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ en l'absence de solvant

II. Synthèse de la DHPM en présence de catalyseurs à base de cobalt supporté

II-1. Préparation des catalyseurs Co/support

Le sel métallique utilisé dans cette étude correspond au nitrate de cobalt $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. La méthode d'imprégnation sèche est adoptée pour préparer deux séries de catalyseurs à différentes teneurs en cobalt (5, 10 et 15%) déposé sur les supports : SiO_2 et $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$. Les caractéristiques des supports utilisés sont données dans le Tableau III.4. A signaler, que ces supports ont été calcinés au préalable à 500°C pendant 5 heures avec une vitesse de montée de $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$.

Tableau III.4 : Caractéristiques des supports

Support	Fournisseur	Surface spécifique BET ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	Granulométrie
$\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$	AXENS	213	Poudre
SiO_2	Aldrich	4	Poudre

Le protocole opératoire adopté, illustré sur la Figure III.5, 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 [$3^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$] pendant 4 heures. Les catalyseurs préparés sont notés $x\text{CoS}$ ($x = 5, 10$ et 15% en masse de Cobalt ; S = supports : Al_2O_3 et SiO_2 noté respectivement Al et Si).

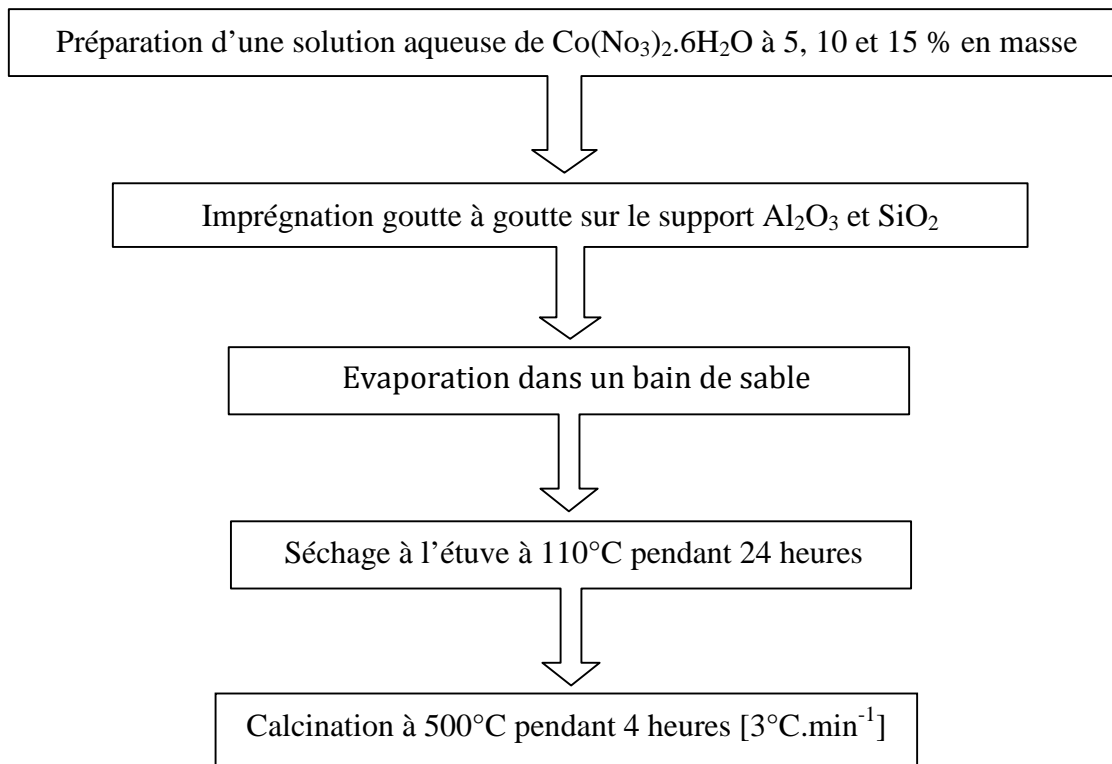


Figure III.5 : Etapes de la préparation des catalyseurs xCoS (x = 5, 10, 15%).

II-2. Caractérisation des catalyseurs par DRX

Afin de déterminer la nature des phases cristallines présentes sur nos catalyseurs xCoS calcinés à 500°C , ces derniers ont été caractérisés par DRX. Un exemple de diffractogramme représentatif pour le catalyseur 10CoS est donné dans la Figure III.6.

L'analyse du spectre DRX du catalyseur supporté sur SiO_2 (Figure III.6-b) montre la présence de raies intenses caractéristiques du support silice cristallisé sous forme quartz. Par ailleurs, il faut préciser que les raies caractéristiques des oxydes de cobalt : CoO et/ou Co_3O_4 soient identifiées et apparaissent juxtaposées à celles des raies du support SiO_2 . Concernant le catalyseur supporté sur Al_2O_3 (Figure III.6-a), outre les pics caractéristiques au support $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ ($2\theta = 31,41^\circ, 44,18^\circ, 59,63^\circ, 67,18^\circ$), les phases CoO ($2\theta = 36,79^\circ, 61,48^\circ$) et Co_3O_4 ($2\theta = 38,68^\circ, 56,81^\circ$) sont identifiées.

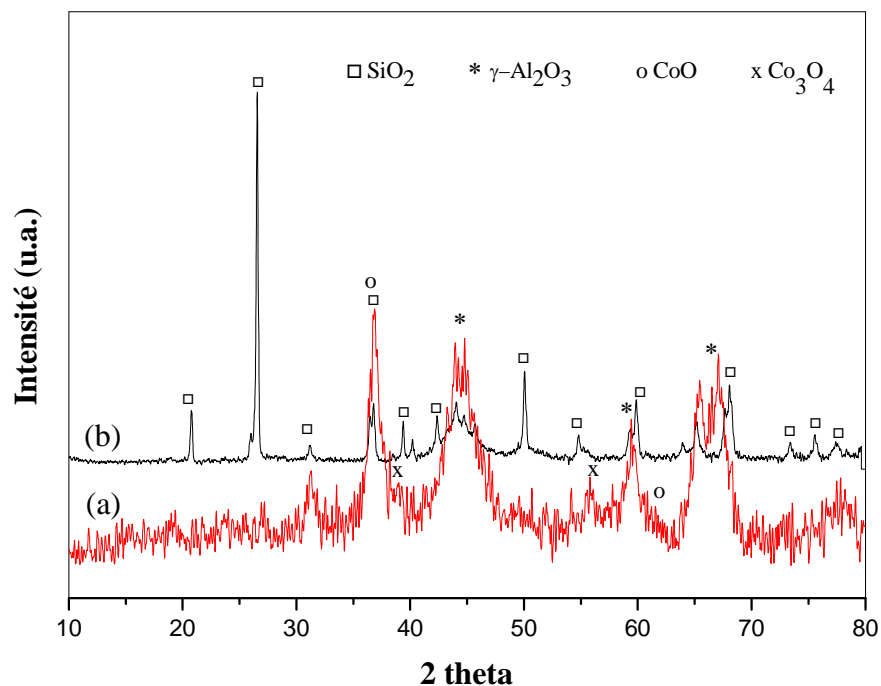


Figure III.6 : Diffractogrammes des catalyseurs 10%CoS après calcination à 500°C. S : γ -Al₂O₃ (a) et SiO₂ (b).

II-3. Test catalytique

Dans cette partie de l'étude, nous avons examiné l'activité catalytique dans la réaction de Biginelli des catalyseurs xCoS ($x = 5, 10, 15\%$; S = Al₂O₃, SiO₂) préparés par imprégnation et calcinés 500°C. Les résultats obtenus sont représentés par le Tableau III.5 après 1 heure de test catalytique à 100°C.

Tableau III.5 : Activité catalytique des catalyseurs xCoS calcinés à 500°C sur le rendement en DHPM synthétisée via la réaction de Biginelli ^a.

Entrée	Catalyseurs 0.1 (g)	Rendement ^b (%)
1	-	Traces
2	Al ₂ O ₃	3,85
3	SiO ₂	7,69
4	5CoAl	19,23
5	10CoAl	23,07
6	15CoAl	26,92
7	5CoSi	15,38
8	10CoSi	42,30
9	15CoSi	26,92

^a Conditions de la réaction : benzaldéhyde (1mmol) ; acétoacétate d'éthyle (1 mmol) ; urée (1,5 mmol) ; 1 h ; 100°C ; sans solvant.

^b Rendement isolé des produits après recristallisation

Au vu des résultats, il a été observé dans un premier temps qu'en l'absence de catalyseur (entrée 1) ou en la présence des supports (entrées 2 et 3) le rendement en DHPM est médiocre. Par ailleurs, nous pouvons constater que le rendement est légèrement amélioré en présence de SiO₂. Ce résultat pourrait probablement être lié à un caractère plus acide de la silice comparé à l'alumine.

D'autre part, la présence des catalyseurs Co supporté montre une augmentation du rendement en DHPM et cela quelque soit le support utilisé. Il est à noter par ailleurs, que les rendements varient avec la teneur en cobalt. En effet, pour le catalyseur CoAl le rendement augmente avec la teneur en cobalt pour atteindre $\approx 27\%$ pour 15%Co. En revanche, pour le catalyseur CoSi l'activité traduite par le rendement en DHPM atteint un optimum 42,3% dès 10% en cobalt. Pour expliquer ce résultat, il est indispensable d'effectuer d'autres caractérisations structurales et texturales telles la détermination de la surface spécifique et la porosité des solides (analyse BET/BJH) ou de la morphologie et la dispersion des particules sur le support (analyse MEB et MET)].

De cette étude, il est important d'établir la comparaison des rendements en DHPM via la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ et $\text{Co}/\text{support}$. Ainsi, il apparaît que l'activité catalytique est nettement supérieure (67%), dans nos conditions réactionnelles, en présence de l'acide de Lewis Co^{2+} . Toutefois, malgré le faible rendement en DHPM, l'usage des catalyseurs $\text{Co}/\text{support}$ 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 en modifiant les conditions réactionnelles ou en adoptant une autre méthode de préparation des solides 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 condensation de Biginelli.

La prise de la température de fusion ainsi que l'analyse spectroscopique IR ont servi d'outils principaux pour la détermination des structures des produits synthétisés. Les bandes caractéristiques du noyau dihydropyrimidinone (thione) présentes sur les spectres d'absorption infrarouge (IR), confirment les structures des composés obtenus. Un exemple de spectre de la 3,4-dihydropyrimidin-1(H)-2-one donné dans la Figure III.7, montre effectivement, l'apparition d'une bande large vers 1726 cm^{-1} caractéristique à la fonction $\text{C}=\text{O}$ de l'amide, alors que l'apparition d'une bande entre $1225\text{-}1291\text{ cm}^{-1}$ montre la présence du groupement $\text{C}-\text{N}$, une autre bande caractéristique du noyau DHPM est celle du groupement NH apparaît à $3241\text{-}3122\text{ cm}^{-1}$, et enfin la bande de la fonction $\text{C}=\text{O}$ de l'ester conjugué sort à 1647 cm^{-1} . Pour l'ensemble des produits synthétisés, les spectres IR correspondant sont donnés dans l'annexe.

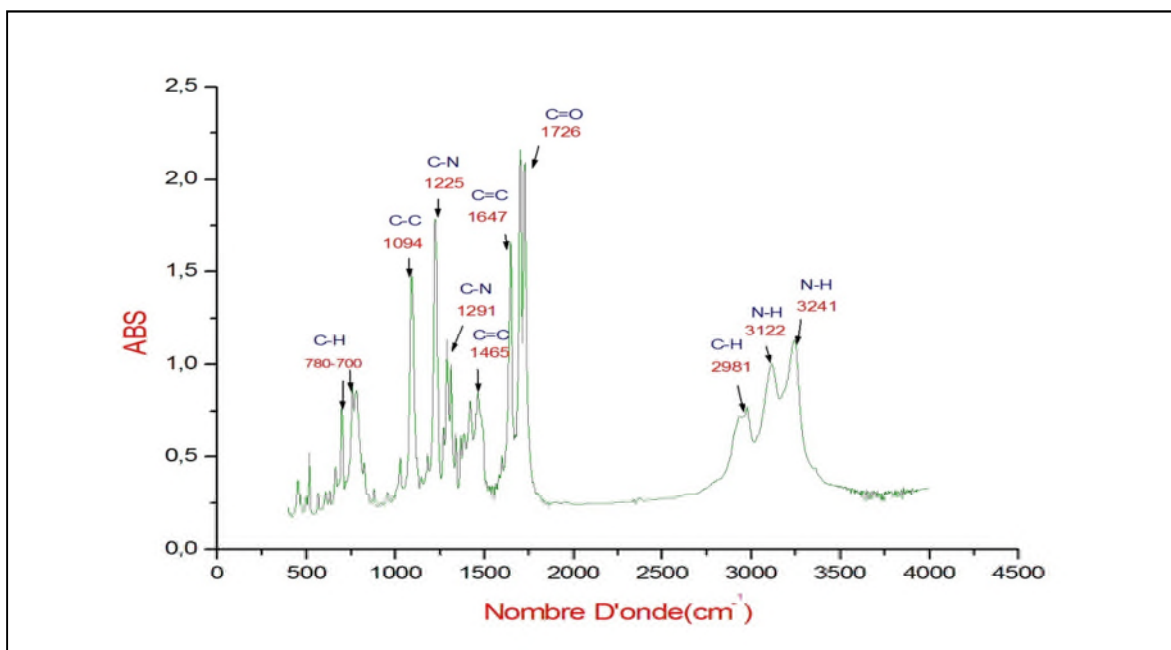


Figure III.7 : Spectre IR de la 3,4-dihydropyrimidin-1(H)-2-one obtenu via la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Références bibliographiques

- [1] Y. Saker, A. Adjout, Mémoire de Master (2014), Université de Béjaia - Algérie.
- [2] M. Litvic, I. Vecenaj, Z. M. Ladisic, M. Lovric, V. Vinkovic, M. F. Litvic. *Tetrahedron* 66 (2010) 3463.
- [3] R. L. Magar, P. B. Thorat, P. B. Thorat, V. V. Thorat, B. R. Patil, R. P. Pawar. *Chinese Chem. Lett.*, 24 (2013) 1070.
- [4] J. T. Starceвич, J. T. Laughlin, R. S. Mohan, *Tetrahedron Lett.*, 54 (2013) 983.
- [5] A. Debache, R. Boulcina, R. Tafer, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni. *Chines J. Chem.*, 26 (2008) 2112.
- [6] B. Boumoud, Thèse de Doctorat (2008), Université de Constantine – Algérie.
- [7] H. Slimi, Y. Moussaoui, R. ben Salem, *Arabian J. Chem.*, In Press, Corrected Proof, Available online 16 June 2011
- [8] M. Nasr-Esfahani, S. J Hoseini, F. Mohammadi. *Chin J Catal*, 32 (2011) 1484.
- [9] F. Shirini, M. A Zolfigol, J. Albadi. *Chin. Chem. Lett.*, 22 (2011) 318.
- [10] Y. Ma, C. Qian, L. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 3864.
- [11] Q. Sun, Y. Wang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li. *Synthesis* (2004) 1047.
- [12] S. Asgharia, M. Tajbakhsh, B. J Kenari, S. Khaksar. *Chin. Chem. Lett.*, 22 (2011) 127
- [13] C. V. Reddy, M. Mahesh, P. V. K. Raju, T. R. Babu, V. V. N. Reddy. *Tetrahedron Lett.*, 43 (2002) 2657.
- [14] K. Folkers, Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Som.* 55, (1933), 3784.
- [15] C.O. Kappe, *J. Org. Chem.*, 62, (1997), 7201.

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

Les réactions multicomposant catalysées, en une seule étape présentent une approche avancée pour accéder à la variété de molécules organiques ayant un intérêt biologique et thérapeutique important, parmi elles on peut citer la réaction de Biginelli.

Au terme de ce mémoire nous avons pu étudier la réaction de Biginelli qui implique la cyclocondensation d'un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée ou la thiourée en présence de catalyseur $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$, qui s'est avéré un bon catalyseur de cette réaction qui permet d'accéder aux produits dihydropyrimidinones avec des rendements modérés et cela en optimisant les conditions réactionnelles. Les principaux résultats montrent que le meilleur rendement en DHPM ($\approx 68\%$) est obtenu en présence de 0,2 mmol de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$, dans un milieu exempt de solvant pour une durée de réaction d'une heure à 100°C . Sur la base de ces résultats, une variété de composés DHPMs a été synthétisée à partir des dérivés du benzaldéhyde différemment substitués, avec des rendements appréciables sans difficulté dans les conditions optimisées.

D'autre part, une partie de l'étude a été consacrée à la préparation des catalyseurs à base de cobalt à différentes teneurs métalliques supporté sur alumine et silice pour être testés dans la réaction de Biginelli dans les conditions optimisées. Les résultats obtenus ont révélé que le meilleur rendement en DHPM (42%) est atteint en présence du catalyseur $10\text{Co}/\text{SiO}_2$. A retenir, que ce résultat reste moindre comparé à celui obtenu en présence de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ mais reste toutefois une voie de synthèse intéressante et à améliorer du fait qu'il est possible de récupérer le solide pour une éventuelle réutilisation dans la réaction de Biginelli.

Perspectives

PERSPECTIVES

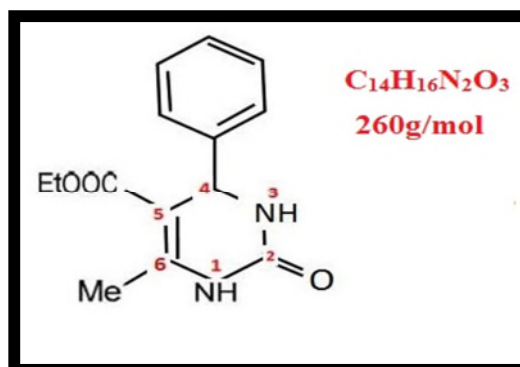
L'ensemble des résultats exposés sont encourageants et très prometteurs, et les perspectives qui en découlent sont nombreuses, parmi elles :

- ✓ Consacrer une partie de l'étude à des essais d'activités biologiques en collaborations avec les laboratoires de microbiologie et de zoologie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.
- ✓ Réaliser la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ en faisant varier les rapports stœchiométriques des réactifs dans le but d'améliorer le rendement en produits DHPMs.
- ✓ Elargir l'application du catalyseur acide de Lewis Co^{2+} dans la réaction multicomposant de Hantzsch

Annexe

Produits DHPMs synthétisés

5-(Ethoxycarbonyl)-6méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one \leftrightarrow DHPM

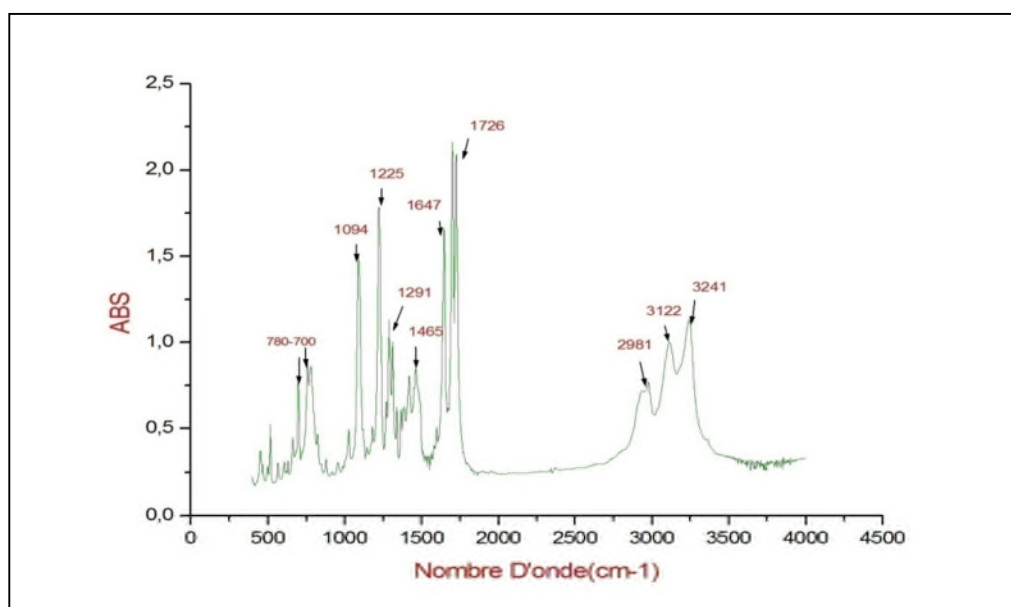


A partir 0,09 g d'urée (1,5 mmol), 1 mL de benzaldéhyde (1 mmol), et 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1 mmol) et une quantité de 0,06 g de Co(NO₃)₂ (0,2 mmol), on obtient 0,176 g du composé sous forme de poudre blanche. Rendement = **67,7%**

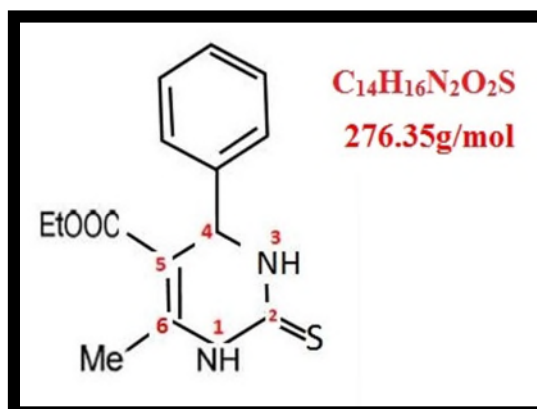
Température de fusion : 200-202°C

Infra-rouge (KBr) : λ (cm⁻¹) 3241-3122 (N-H) ; 2981(C-H aromatique) ; 1726 (C=O ester) ; 1647 (C=O) ; 1465 (C=C cycle aromatique) ; 1291-1225 (C-N) ; 1094 (C-C) ; 780-700 (C-H du cycle aromatique)

Spectre IR



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

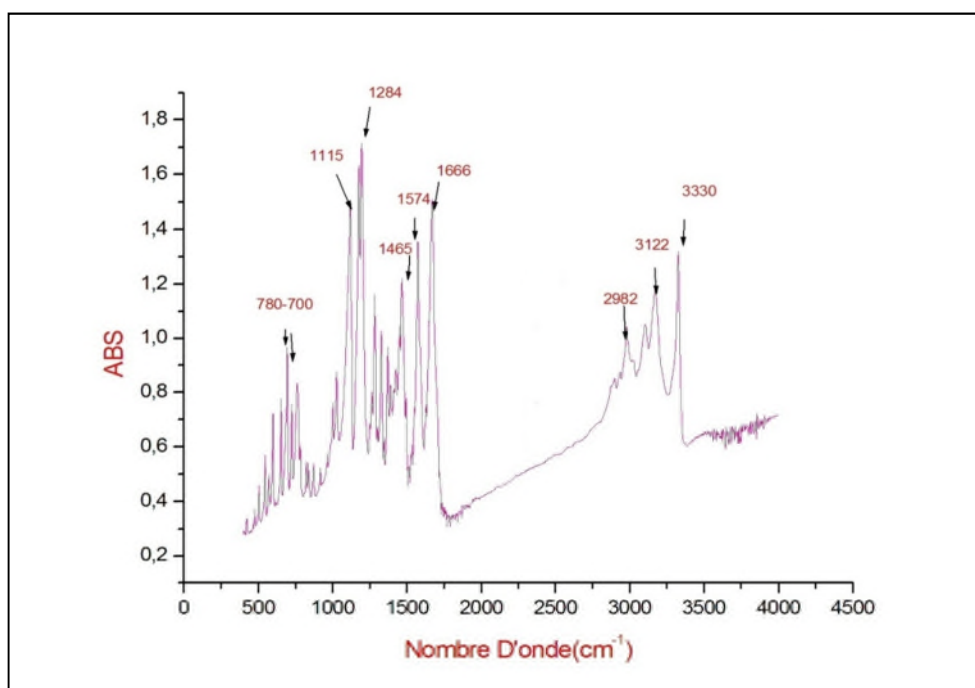


A partir 0,11 g de thiourée (1,5 mmol), 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1 mmol) et une quantité de 0,06 g de $Co(NO_3)_2$ (0,2 mmol), on obtient 0,17g du composé sous forme d'une poudre gris. Rendement = **61,59 %**.

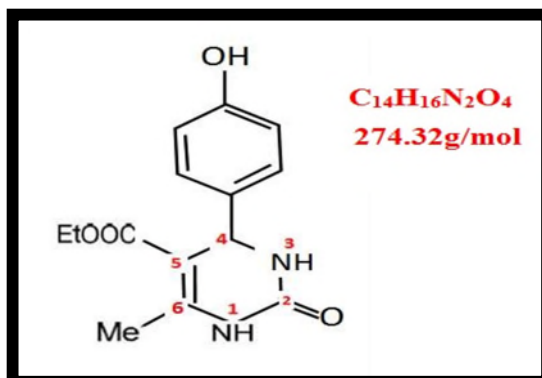
Température de fusion : 205-208°C

Infra-rouge (KBr) : λ (cm^{-1}) 3330-3122 (N-H) ; 2982(C-H aromatique) ; 1666 (C=O) ; 1574(C=S) ; 1465 (C=C cycle aromatique) ; 1284 (C-N) ; 1115 (C-C) ; 780-700 (C-H du cycle aromatique)

Spectre IR



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

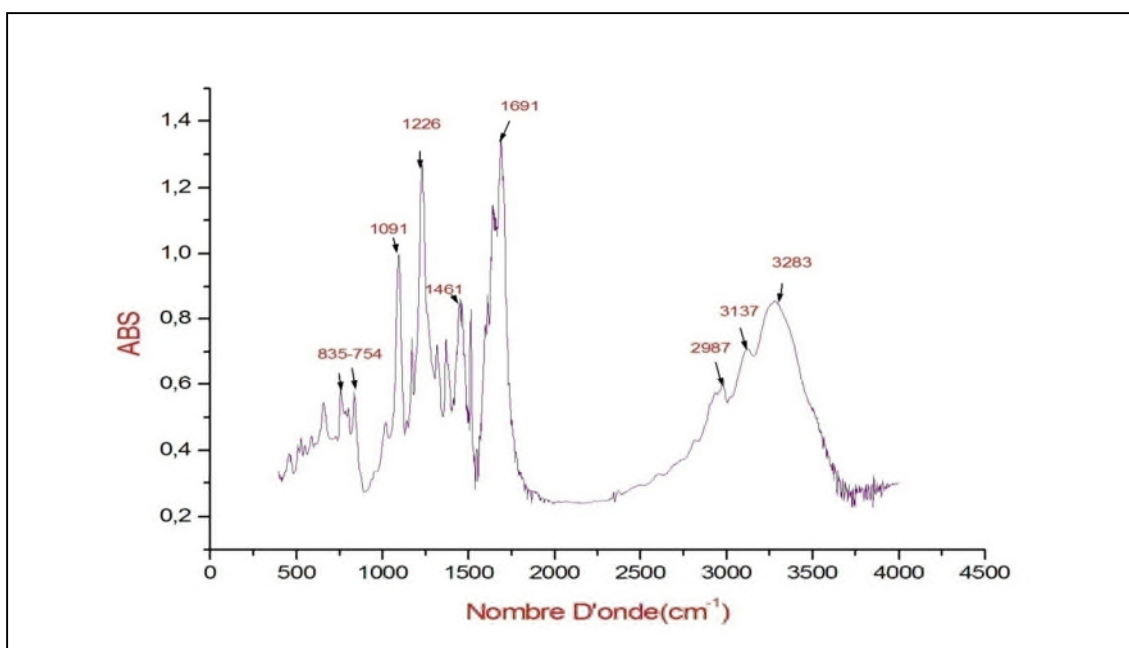


A partir 0,09 g de l'urée (1,5 mmol), 0,122 g de 4-Hydroxybenzaldéhyde (1 mmol), 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1 mmol) et une quantité de 0,06 g de Co(NO₃)₂ (0,2 mmol), on obtient 0,168 g. Rendement = **61,53%**.

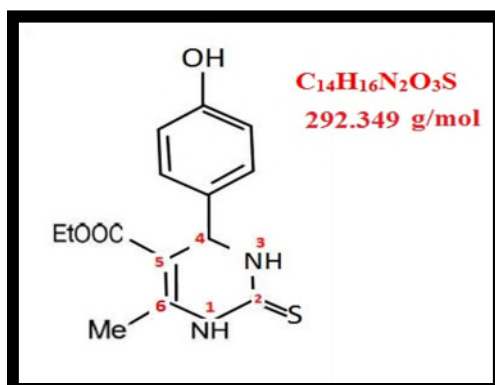
Température de fusion: 228-229°C

Infra-rouge (KBr) : λ (cm⁻¹) 3283-3137 (N-H) ; 2987(C-H aromatique) ; 1691 (C=O) ; 1461 (C=C cycle aromatique) ; 1226 (C-N) ; 1091 (C-C) ; 835-754 (C-H du cycle aromatique).

Spectre IR



5-éthoxycarbonyl-4-(4-hydroxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione

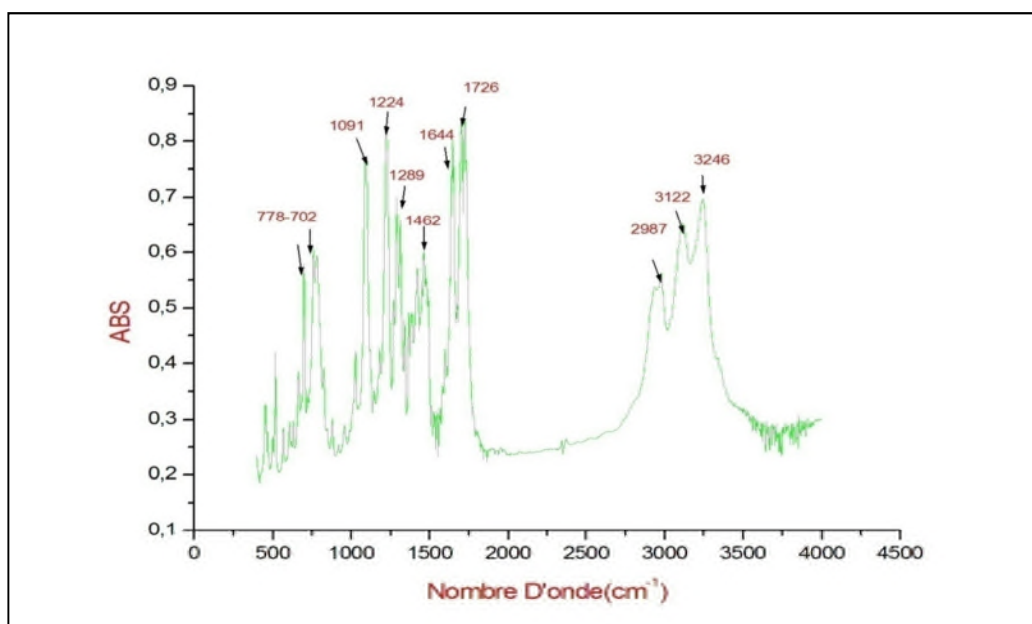


A partir 0,11 g de thiourée (1,5 mmol), 0,122 g de 4-hydroxybenzaldéhyde (1 mmol), 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1 mmol) et une quantité de 0,06 g de Co(NO₃)₂ (0,2 mmol), on obtient 0,16 g du composé sous forme d'un cristal. Rendement = **54,75%**.

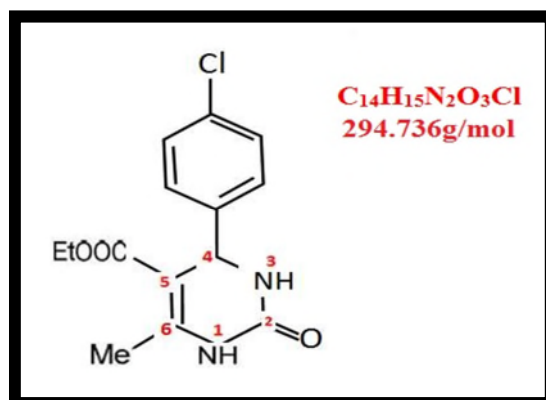
Température de fusion : 202-203°C

Infra-rouge (KBr) : λ (cm⁻¹) 3246-3122 (N-H) ; 2987(C-H aromatique) ; 1726(C=O) ; 1644(C=S) ; 1462 (C=C cycle aromatique) ; 1289-1224 (C-N) ; 1091 (C-C) ; 778-702 (C-H du cycle aromatique)

Spectre IR



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

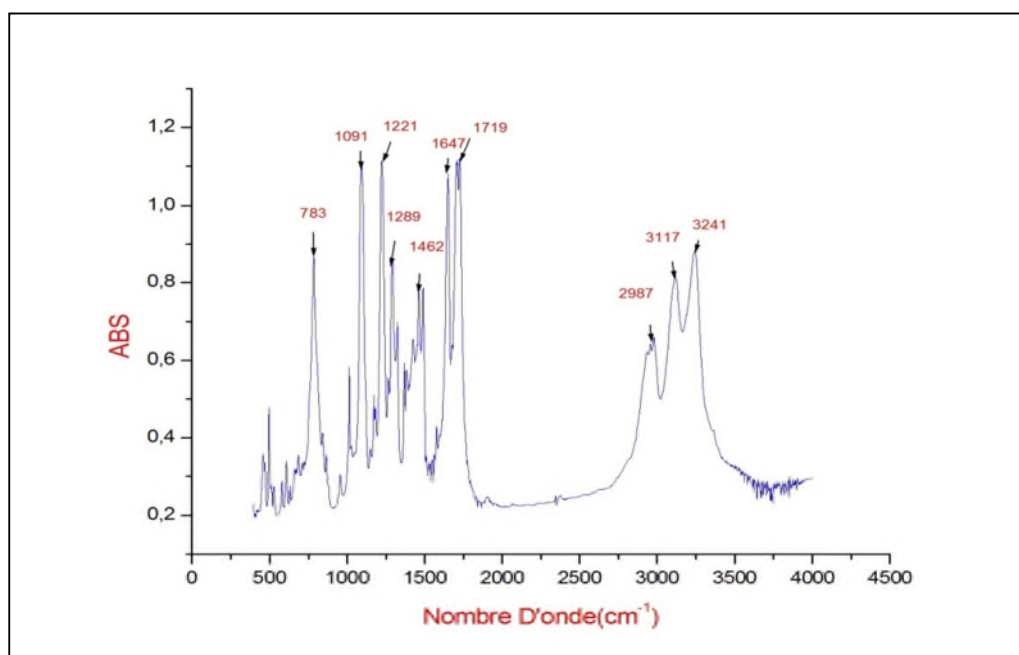


A partir 0,09 g de l'urée (1,5mmol), 0.1406g de 4-chlorobenzaldéhyde, 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1 mmol) et une quantité de 0,06 g de Co(NO₃)₂ (0,2mmol), on obtient 0,19 g du composé sous forme de poudre beige. Rendement = **64,46%**.

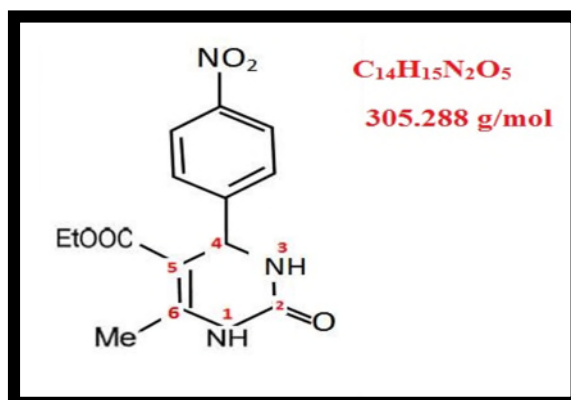
Température de fusion : 213-215°C

Infra-rouge (KBr) : λ (cm⁻¹) 3241-3117 (N-H) ; 2987(C-H aromatique) ; 1719 (C=O ester) ; 1647 (C=O) ; 1462 (C=C cycle aromatique) ; 1289-1221 (C-N) ; 1091 (C-C) ; 783 (C-H du cycle aromatique)

Spectre IR



5-éthoxycarbonyl-4-(4-Nitrophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

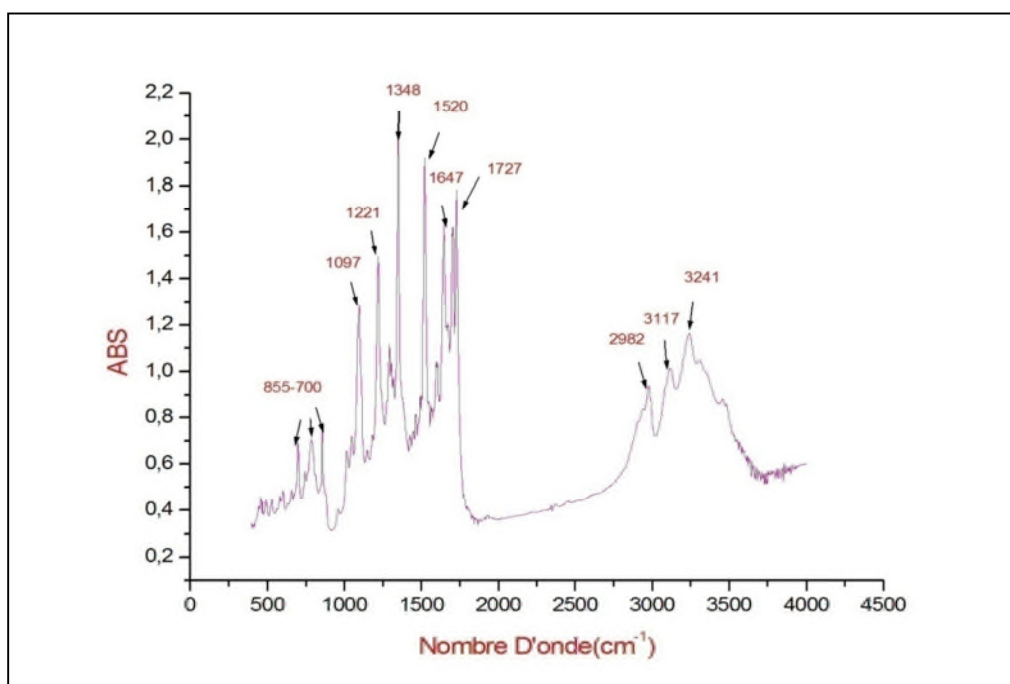


A partir 0,09 g de l'urée (1,5mmol), 0,15 g de 4-nitrobenzaldéhyde (1mmol), 1,3 mL d'acétoacétate d'éthyle (1 mmol) et une quantité de 0,06 g de Co(NO₃)₂ (0,2mmol), on obtient 0,2 g du composé sous forme de poudre orange. Rendement = **68,78%**.

Température de fusion : 208-211°C

Infra-rouge (KBr) : λ (cm⁻¹) 3241-3117 (N-H) ; 2982(C-H aromatique) ; 1727 (C=O ester) ; 1647 (C=O) ; 1520 (N-H) ; 1221 (C-N) ; 1091 (C-C) ; 855-700 (C-H du cycle aromatique)

Spectre IR



RÉSUMÉ

La réaction de Biginelli est parmi les réactions multi-composant les plus intéressantes, car elle permet l'accès au noyau DHPM qui représente une classe importante de système hétérocyclique dont son intérêt considérable en chimie organique, pharmaceutique et médicinal, et qui a fait l'objet de centaine de publications.

L'objectif principal de notre étude est porté sur la synthèse de la 3,4-dihydropyrimidinone et ses dérivés selon la réaction à trois composants de Biginelli catalysée par le nitrate de cobalt. Celui-ci s'est révélé un bon catalyseur dans la cyclocondensation de Biginelli dans nos conditions réactionnelles optimisées. De même, nous avons réalisé la synthèse de la DHPM en présence de catalyseurs Co/support. L'usage de ses catalyseurs s'est avéré moins efficace vis-à-vis du rendement en DHPM comparé au nitrate de cobalt mais reste une voie prometteuse à développer.

Mot clés : Biginelli, réactions multicomposant, 3,4-dihydropyrimidinones, catalyseur cobalt.

Abstract

The reaction Biginelli is among the most interesting multi- component reactions , as it allows access to DHPM core represents an important class of heterocyclic system which his considerable interest in organic chemistry , pharmaceutical and medicinal, and which has been the hundred published.

The main objective of our study is focused on the synthesis of 3,4 dihydropyrimidinone and its derivatives according to the reaction of three components Biginelli catalysed by cobalt nitrate. This proved to be a good catalyst in the cyclocondensation Biginelli our optimized reaction conditions. Similarly, we have synthesized the DHPM in the presence of Co / support catalysts. The use of his catalysts was less effective vis-à -vis the yield DHPM compared to cobalt nitrate but is a promising way to develop. The use of its catalysts proved to be less effective compared Performance in DHPM.

Key words: Biginelli, multicomponent reactions, 3,4-dihydropyramidinones, cobalt catalyst.