

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

-----  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU  
FACULTE DES SCIENCES

-----  
DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCE DE LA MATIERE  
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER  
OPTION : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

*Thème*

**Développement des réactions multicomposants en  
présence des hétéropolyanions (HPAs)**

Par : **BELKHIR Imene** et **MAZARI Asma**

*Soutenu publiquement le 27/09/2023 devant le Jury composé de :*

M <sup>me</sup> MAKHLOUFI-CHEBLI Malika	<i>Professeur UMMTO</i>	Présidente
M <sup>me</sup> MAZARI Tassadit	<i>Professeur UMMTO</i>	Encadreur
M <sup>me</sup> KHIAR Chahinaz	<i>MCB UMMTO</i>	Co-encadreur
M. CHEKNOUN Salem	<i>MCB UMMTO</i>	Examineur

2022/2023

## *Remerciements*

Tout d'abord, nous tenons à remercier ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme notre formation et pouvoir réaliser ce travail de recherche.

La production d'un mémoire de master est d'abord et avant tout une œuvre collective, il importe donc de remercier celles et ceux qui ont contribué à mener l'exercice à son terme.

En guise de reconnaissance, nous tenons à remercier, très sincèrement, notre encadreur *M<sup>me</sup> MAZARI Tassadit*, Professeur à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou (UMMTO), nous avons eu la chance de bénéficier de ses connaissances et compétences, de ses précieux conseils et de son suivi tout au long de notre travail.

Nos remerciements s'adressent également à notre co-encadreur *M<sup>me</sup> KHIAR Chahinaz*, Maître de Conférences B pour son aide de qualité, sa motivation professionnelle, ses conseils et critiques constructives.

Nous tenons à remercier *Mme MAKHLOUFI-CHEBLI Malika*, Professeur à l'UMMTO, d'avoir accepté de présider ce jury.

Nous tenons à remercier également *M. CHEKNOUNE*, Maître de Conférences B d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'examiner ce travail.

La partie de l'activité antibactérienne a été réalisée au sein du laboratoire de Microbiologie à la Faculté de Biologie et d'Agronomie, pour cela nous remercions *M. AMROUCHE Tahar*, Professeur de microbiologie à l'UMMTO de nous avoir accueilli dans son laboratoire.

Nous tenons à remercier également le binôme *AMOURA Amine* et *FELLAG Takfarinas*, étudiants en Master Contrôle Qualité à l'UMMTO de nous avoir été d'une aide très précieuse tout au long de la réalisation de l'activité antibactérienne.

Nos plus chaleureuses remerciements vont à nos parents de nous avoir soutenu et encouragé tout au long de ce processus, leur soutien moral et leur présence ont été d'une grande aide dans les moments de doute et de fatigue, merci d'avoir cru en nous pour suivre nos passions, merci d'être là à nos côtés.

## *Dédicaces*

*A ma chère grand-mère*

*Ma source inépuisable d'inspiration et de sagesse. Tu es, et continueras d'être, un pilier inestimable dans ma vie. Je suis profondément reconnaissante de t'avoir à mes côtés.*

*A mes chers parents*

*Maman, Papa, quoi que je dise ou quoi que je fasse, je n'arriverai jamais à vous remercier comme il se doit, c'est grâce vos encouragements, vos bienveillances, vos soutiens moraux, votre confiance et vos conseils précieux qui m'ont aidé dans les moments difficiles et votre présence à mes côtés, que j'ai réussi ce respectueux parcours.*

*Je souhaite que vous soyez fière de moi, et que j'ai pu répondre aux espoirs que vous avez fondé en moi*

*A mes chères sœurs*

*Mes complices, mes amies, ma famille. Chacune de vous a apporté sa propre touche de magie à ma vie. Nos souvenirs, nos rires et nos épreuves partagées sont des trésors que je chérirai toujours.*

*A mes chères tantes*

*Vous avez été et vous serez toujours des figures maternelles et des conseillères précieuses dans ma vie. Votre amour et votre guidance ont illuminé mon chemin et m'ont aidé à grandir.*

*A mon amie et binôme*

*Asma, ensemble, nous avons surmonté des défis, partagé des rires, et créé des souvenirs inoubliables, ton amitié est un cadeau précieux que je chérirai toujours.*

*Imene*

## *Dédicaces*

*Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers Allah, source de toute guidance et de force.*

*À ma mère,*

*Maman, en ce jour si spécial, je tiens à te remercier du fond du cœur pour ta présence inestimable dans ma vie. Tes sacrifices, ton amour inconditionnel et ton soutien ont été ma source de force tout au long de ce parcours académique. Chacun de mes succès porte ton empreinte. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*À mon père,*

*Papa, je veux exprimer ma profonde gratitude pour ton soutien infailible et ta sagesse précieuse. Ton exemple de détermination et de persévérance m'a guidé dans cette aventure académique. Ton amour et tes conseils ont été un phare dans ma vie. Merci pour tout ce que tu m'as enseigné.*

*À ma sœur et à mes frères,*

*À mes chers frères et à ma précieuse sœur, votre présence a été un pilier de force tout au long de cette expérience. Vos encouragements, votre camaraderie et votre amour m'ont inspiré et motivé. Merci d'avoir été à mes côtés à chaque étape de ce voyage académique.*

*À mon binôme,*

*Imene qui a été ma compagne de route tout au long de ce mémoire, je veux te remercier pour ta collaboration, ta persévérance et ton amitié. Ensemble, nous avons relevé ce défi avec succès.*

*Asma*

## LISTE DES ABREVIATIONS

### A

**AAE** : Acétoacétate d'éthyle  
**ADN** : Acide désoxyribonucléique  
**ARN** : Acide ribonucléotidique  
**Ar** : Aryle  
**ATB** : Antibiotique

### B

**BA** : Benzaldéhyde  
**BiCl<sub>3</sub>** : Chlorure de bismuth

### C

**Cat** : Catalyseur  
**CCM** : Chromatographie sur couche mince  
**CMI** : Concentration minimale inhibitrice  
**CN 10** : Gentamicine

### D

**DHPM** : Dihydropyrimidinone  
**D.O** : Densité optique

### E

**E.coli** : Escherichia coli  
**EPA** : L'agence de protection de l'environnement  
**Et** : Ethyle

### F

**FTIR** : Infrarouge a transformé de fourier

### H

**HPA** : Hétéropolyanion

### I

**IR** : Infrarouge

### M

**Me** : Méthyle  
**MH** : Mueller-Hinton

### P

**Pf** : Point de fusion  
**POMs** : Polyoxometallates

### R

**Rdt** : Rendement  
**RMC** : Réactions multicomposants

### S

**S.aureus** : Staphylococcus aureus  
**SS** : Sans solvant

### U

**UV-Vis** : Ultraviolet-visible

## LISTE DES FIGURES

### CHAPITRE 1

<b>Figure I.1</b> : Les douze principes de la chimie verte .....	3
<b>Figure I.2</b> : Principe général des RMCs .....	4
<b>Figure I.3</b> :Ordre chronologique de quelques RMCs .....	5
<b>Figure I.4</b> : Représentation polyédrique des structures de POMs les plus communes .....	16
<b>Figure I.5</b> : Quatre triades M <sub>3</sub> O <sub>13</sub> (gris) et un tétraèdre XO <sub>4</sub> (jaune) forment un hétéropolyanion de type Keggin [XM <sub>12</sub> O <sub>40</sub> ] <sup>n-</sup> . .....	16

### CHAPITRE 2

<b>Figure II.1</b> : Souches bactériennes sous microscope.....	26
<b>Figure II.2</b> : Etapes d'ensemencement par épuisement .....	27
<b>Figure II.3</b> : les étapes de réalisation d'un antibiogramme standard .....	28
<b>Figure II.4</b> : Différents halos possibles lors de la réalisation d'un antibiogramme .	29

## LISTE DES SCHEMAS

### CHAPITRE 1

<b>Schéma I.1</b> : Synthèse des $\beta$ -aminocétone via le protocole de MANNICH.....	5
<b>Schéma I.2</b> : Formation de l'ion imin.....	6
<b>Schéma I.3</b> : Formation de la base de MANNICH. ....	6
<b>Schéma I.4</b> : Synthèse de DHPM via la réaction de BIGINELLI.....	8
<b>Schéma I.5</b> : Mécanisme proposé pour la réaction de Biginelli.....	10
<b>Schéma I.6</b> : Intermédiaires du mécanisme proposé par folkers et Johnson .....	10
<b>Schéma I.7</b> : Mécanisme proposé par Sweet et Fissekis.. .....	11
<b>Schéma I.8</b> : Mécanisme proposé par Kappe.. .....	11
<b>Schéma I.9</b> : Synthèse de la $\beta$ -aminocétone en présence des HPAs. ....	17
<b>Schéma I.10</b> : Synthèse de la $\beta$ -aminocétone en présence des HPAs magnétiquement récupérables.....	18
<b>Schéma I.11</b> : Synthèse de DHPMen présence des HPAs de type Keggin.....	18
<b>Schéma I.12</b> : Réaction de Biginelli en présence de H5PW10V2O40/pipérazine-SBA-15.....	18

### CHAPITRE 2

<b>Schéma II.1</b> : Synthèse d'une $\beta$ -aminocétone.....	22
<b>Schéma II.2</b> : Synthèse d'une DHPM. ....	24

### CHAPITRE 3

<b>Schéma III.1</b> : Synthèse d'une $\beta$ -aminocétone via le protocole de Mannich .....	31
<b>Schéma III.2</b> : Synthèse de la DHPM en utilisant le diethylemalonate .....	37
<b>Schéma III.3</b> : Spectres IR des produits de Mannich.....	37
<b>Schéma III.4</b> : Spectres IR des produits B2 et B3 de Biginelli.....	48

## LISTE DES TABLEAUX

### CHAPITRE 1

**Tableau I.1 :** Différents produits de synthèse obtenus par réaction de Mannich..... 7

**Tableau I.2 :** Les mécanismes proposés pour la réaction de Biginelli . ..... 10

### CHAPITRE 3

**Tableau III.1 :** Synthèse de  $\beta$ -aminocétone en absence de catalyseur ..... 32

**Tableau III.2 :** Rendements en aminocétone en présence de différents catalyseurs ..... 32

**Tableau III.3 :** Rendements en aminocétone en fonction de la variation des cétones ..... 34

**Tableau III.4 :** Rendement en aminocétone en présence de  $H_4SiW_{12}O_{40}$  ..... 35

**Tableau III.5 :** Rendements en aminocétone en fonction de la variation des aldéhydes ..... 35

**Tableau III.6 :** Synthèse de DHPM en absence de catalyseur ..... 37

**Tableau III.7 :** Evolution des rendements en DHPM en fonction de la quantité du catalyseur ..... 38

**Tableau III.8 :** Evolution des rendements de la DHPM en fonction de la température ..... 39

**Tableau III.9 :** Rendements obtenus en DHPM en fonction de la variation des catalyseurs. .... 40

**Tableau III.10 :** Rendement en DHPM en fonction de la température et de la nature de la cétone ..... 41

**Tableau III.11 :** Rendements en DHPMs en fonction de la nature de la cétone ..... 41

**Tableau III.12 :** Rendements en DHPMs en fonction de la variation des aldéhydes ..... 42

**Tableau III.13 :** Fréquences des bandes de vibration IR des produits de synthèse issus de la réaction de Mannich..... 44

**Tableau III.14 :** Résultats de l'analyse Uv-visible des  $\beta$ -aminocétone ..... 46

**Tableau III.15 :** Fréquences des bandes de vibration IR des produits de synthèse issus de la réaction de Biginelli ..... 48

**Tableau III.16 :** Résultats des analyses Uv-visible des DHPMs..... 48

**Tableau III.17 :** Test préliminaire de l'activité antibactérienne contre les produits de synthèse ..... 50

**Tableau III.18 :** Résultats des CMI ..... 51

## TABLE DE MATIERES

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

### CHAPITRE 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. ASPECT DE LA CHIMIE VERTE ET SES DOUZE PRINCIPES .....	3
II. REACTIONS MULTI-COMPOSANTS .....	4
III. REACTION DE MANNICH .....	5
III.1. Mécanisme de la réaction de Mannich .....	5
III.2. Intérêt pharmacologique des $\beta$ -aminocetone .....	7
IV. REACTION DE BIGINELLI .....	8
IV.1. Etude des mécanismes de la réaction de Biginelli .....	9
IV.1.1. Mécanisme proposé par Folkers et Johnson .....	10
IV.1.2. Mécanisme proposé par Sweet et Fissekis .....	10
IV.1.3. Mécanisme proposé par Kappe .....	11
IV.2. Intérêts pharmacologiques des DHPMs .....	12
V. LES POLYOXOMETALLATES (POMs) .....	15
V.1. Définition .....	15
V.2. Structures des POMs .....	15
V.3. HPA de Keggin .....	16
V.4. Propriétés acides des POMs .....	17
V.5. Application des POMs dans les RMCs (Mannich et Biginelli) .....	17

### CHAPITRE II : PARTIE EXPÉRIMENTALE

INTRODUCTION .....	21
--------------------	----

#### VOLET I : SYNTHÈSE ORGANIQUE

I.1. SYNTHÈSE DES $\beta$ -AMINOCETONE .....	21
I.1.1 CHOIX ET VARIATION DES CATALYSEURS .....	22
I.1.2. MODE OPERATOIRE .....	22
I.2. SYNTHÈSE DES DIHYDROPYRIMIDINONES (DHPMs) .....	23
I.2.1. VARIATION DES CATALYSEURS .....	24
I.2.2. MODE OPERATOIRE .....	24

#### VOLET II : CARACTÉRISATION

II.1. TECHNIQUES D'ANALYSES .....	24
-----------------------------------	----

II.1.1. CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE CCM .....	24
II.1.2. SPECTROSCOPIE INFRAROUGE IR.....	25
II.1.3. SPECTROSCOPIE UV-VISIBLE .....	25
II.1.4. POINT DE FUSION .....	25

### **VOLET III : EVALUATION ANTIBACTERIENNE**

III.1. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE.....	25
III.1.1. CHOIX DES SOUCHES BACTERIENNES TESTEES .....	25
III.1.2. REPIQUAGE.....	26
III.1.3. PREPARATION DE L'INOCULUM .....	27
III.1.4. MISE EN EVIDENCE DE L'EFFET ANTIBACTERIEN.....	27
A. Réalisation de l'antibiogramme standard (méthode des disques) .....	28
B. Lecture de l'antibiogramme .....	29
III.1.5. DETERMINATION DE LA CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE .....	29

## **CHAPITRE III : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS**

### **VOLET I : SYNTHÈSE ORGANIQUE**

I.1. SYNTHÈSE DE $\beta$ -AMINOCETONES (Réaction de Mannich) .....	31
I.1.1 Synthèse de $\beta$ -aminocetones en absence de catalyseur.....	31
I.1.2 Synthèse de $\beta$ -aminocetones en présence de catalyseur .....	32
I.1.3 Variation des cétones.....	33
I.2. SYNTHÈSE DES DHPMs par réaction de Biginelli .....	36
I.2.1. Optimisation des conditions opératoires .....	37
I.2.1.1. Variation de la quantité du catalyseur .....	38
I.2.1.2. Variation de la température.....	39
I.2.1.3. Variation des catalyseurs .....	40
I.2.1.4. Variation des dicarbonylés.....	41

### **VOLET II : CARACTERISATION**

II.1. CARACTERISATION DES $\beta$ -AMINOCETONES .....	44
II.1.1. Spectroscopie Infrarouge (FTIR).....	44
II.1.2. Spectroscopie Uv-Visible (UV-Vis) .....	47
II.2. CARACTERISATION DES DHPMs.....	44
II.2.1. Spectroscopie Infrarouge (FTIR).....	44

II.2.2. Spectroscopie Uv-Visible (UV-Vis) .....	48
---	----

**VOLET III : EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE**

III.1. MISE EN EVIDENCE DE L'EFFET ANTIBACTERIEN.....	50
---	----

III.2. RESULTATS DE LA CMI.....	51
---------------------------------	----

<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>52</b>
---------------------------------	-----------

---

*Introduction*

*générale*

---

Ces dernières décennies, les scientifiques se préoccupent de plus en plus de la situation critique de l'environnement. En effet, l'étendu non contrôlé de la pollution, le réchauffement climatique, la fente des glaces, ... engendrent de réelles catastrophes naturelles mettant la pérennité de l'humanité en menace et danger permanents. Ainsi, pour faire face à ce tourbillon de bouleversement, chaque individu doit œuvrer rapidement afin d'apporter des solutions dans son domaine. Pour le chimiste, une nouvelle discipline a vu le jour vers la fin des années 90, nommée « chimie verte ». Elle est basée sur 12 piliers et a pour objectif principal de réduire la pollution à la source.

Parmi les réactions chimiques les plus accommodées à respecter ces principes et appelées à être classées « label chimie verte » s'y trouvent les réactions multi composants (RMCs). De nature écoresponsable, elles impliquent la combinaison de plusieurs réactifs différents (plus de deux) pour former des produits complexes et diversifiés pour le domaine pharmaceutique en particulier. Elles permettent ainsi le développement de nouveaux agents thérapeutiques de manière rapide et efficace.

Dans le cadre de ce mémoire, nous nous sommes intéressés particulièrement à deux RMCs, celle de Mannich et celle Biginelli. Ainsi, l'objectif visé est d'élargir la bibliothèque des molécules organiques actives par la synthèse de nouveaux agents thérapeutiques via ces deux modèles réactionnels en présence particulièrement des hétéropolyanions (HPAs) comme catalyseurs. En effet, les HPAs sont connus pour être des solides propres et actifs, ils peuvent aussi être récupérés et réutiliser dans certaines conditions. Après synthèse, ces molécules seront identifiées puis leurs activités antibactériennes seront évaluées.

Ainsi, ce manuscrit est partagé en trois chapitres, dont le premier est consacré à une étude bibliographique non exhaustive sur les différents éléments clés du mémoire.

## *Introduction générale*

---

Le deuxième chapitre est dédié à la description détaillée des démarches expérimentales mises en œuvre lors de la réalisation de ce travail, synthèse, caractérisation et évaluation antimicrobienne.

Le troisième et dernier chapitre est consacré à la description et la discussion des résultats expérimentaux obtenus.

Au final, ce manuscrit sera clôturé par une conclusion générale qui résumera l'essentiel du travail réalisé et des résultats obtenus.

---

# Chapitre 1

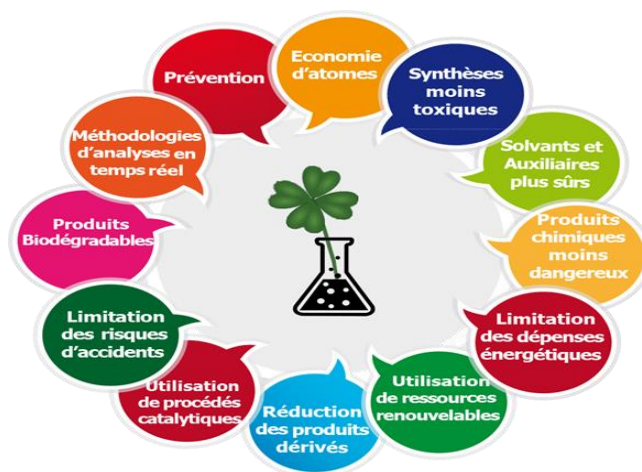
« *Etude bibliographique* »

---

Développer des procédés chimiques efficaces et écologiques pour la préparation de nouvelles molécules biologiquement actives est un défi de taille pour les chimistes spécialisés en synthèse organique.<sup>1</sup> Dans ce contexte, la chimie verte est plutôt une meilleure attitude à l'égard du développement de processus chimiques afin de réduire au minimum leurs impacts sur la santé et sur l'environnement.

### I. ASPECT DE LA CHIMIE VERTE ET SES DOUZE PRINCIPES

En 1991, le terme « chimie verte » a été inventé par *Paul Anastas*, et l'agence de protection de l'environnement (EPA) a défini la chimie verte ou la chimie durable comme étant « les procédés et produits chimiques conçus qui éliminent ou réduisent la production ou l'utilisation de substances dangereuses »<sup>2,3</sup>. Puis, en 1998, *Paul Anastas* et *John Warner* ont contribué à la création et à la vulgarisation de cette notion en accommodant cette définition en douze principes (**Figure I.1**).



**Figure I.1** : Les douze principes de la chimie verte

<sup>1</sup> R.A.Sheldon, *Green chemistry*, **2005**,7,267; P.Anastas ,T.Williamson ,**1998** ; G.W.Wang ,C.B.Miao , *Green chem* ,**2006**,8,1080.

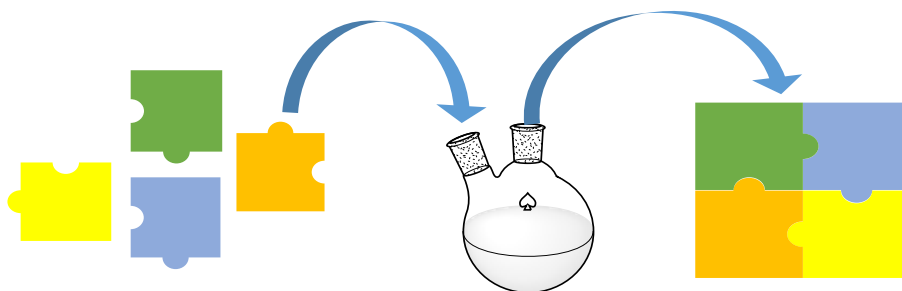
<sup>2</sup> P.T.Anastas, J.C.Warner , *Green chemistry*, **1998** ; I.Horvath, P.T.Anastas, *Chem Rev*; **2007**,107,2167.

<sup>3</sup>P.T.Anastas, T.C.Williamson, *Green chemistry*,**1996**,1

Le concept de chimie verte a introduit les protocoles de synthèse inoffensifs pour l'environnement ainsi que pour la synthèse, telles que l'utilisation de solvants verts, la synthèse sans solvant, les matériaux catalytiques durables, la réduction de la consommation d'énergie, l'amélioration de l'économie des atomes, les rendements de réaction optimisés, l'utilisation de sources d'énergie de remplacement, l'introduction de réactions multi-composants (RMCs), l'utilisation des liquides ioniques et la conception de réactions à haut rendement et à gain de temps fonctionnant à température ambiante<sup>2</sup>.

### II. REACTIONS MULTI-COMPOSANTS

Une réaction à plusieurs composants est une réaction chimique dans laquelle au moins trois composés ou plus réagissent ensemble dans un seul récipient pour former un nouveau produit (**Figure I.2**). Les nouveaux produits contiennent au moins une partie de tous les réactifs de départ.



**Figure I.2:** Principe général de synthèse par RMCs.

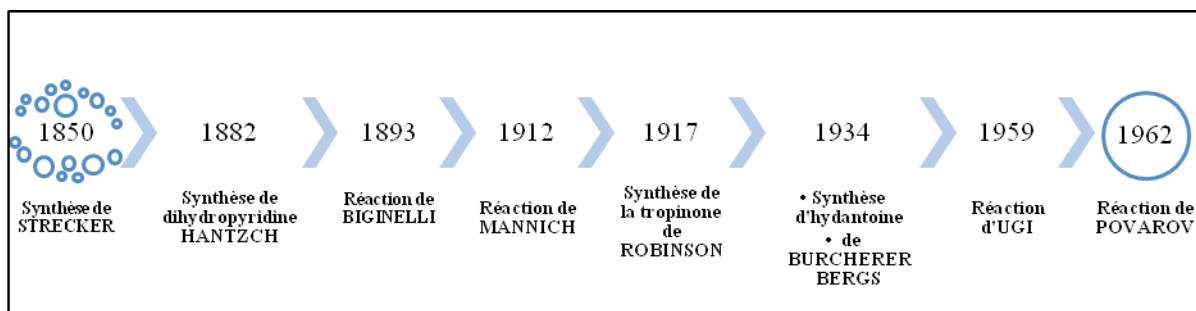
Ainsi, la réaction à plusieurs composants (RMC) est une méthode très intéressante pour la synthèse organique en raison de l'utilisation de réactions convergentes en un pot, de l'économie d'atomes, etc. Ces étapes ont des rendements chimiques élevés, des réactions moins agressives pour l'environnement, des substrats disponibles et peu coûteux, une manipulation facile... De plus, un avantage considérable de ce modèle est la construction rapide de diverses bibliothèques de composés structurellement complexes<sup>4</sup>. Ces facteurs caractérisent ce que les chimistes

---

<sup>4</sup> A.Domling, *Chem Rev*, **2006**, 106,17.

appellent une « synthèse idéale »<sup>5,6</sup>. En conséquence, les réactions à plusieurs composants ont été appliquées dans de nombreux domaines de la recherche tels que la conception et le développement de diverses molécules médicamenteuses.

Ci-dessous une représentation chronologique des RMCs connues à ce jour.

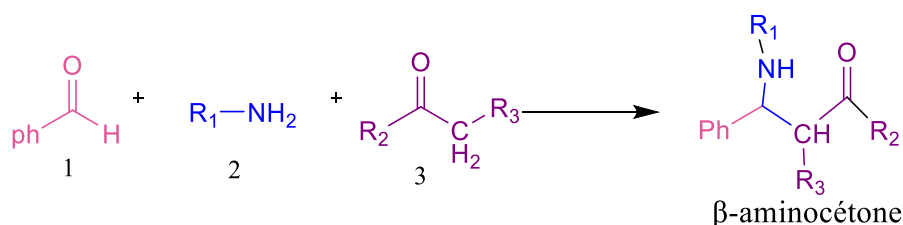


**Figure I.3** : Ordre chronologique de quelques RMCs

Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi deux modèles de ces RMCs à savoir celui de MANNICH et celui de BIGINELLI.

### III. REACTION DE MANNICH

La réaction de Mannich porte le nom du chimiste Allemand *Karl Mannich*, qui a décrit son mécanisme en 1912<sup>7</sup>. C'est une réaction classique conduisant à la préparation de  $\beta$ -amino1-3cétones (**Schéma I.1**). Il s'agit d'une condensation à trois composants entre des substrats structurellement distincts contenant au moins un atome d'hydrogène acide, un composant aldéhyde **1** (généralement R1-CHO), un réactif amine **2** et une cétone énolisable **3** conduisant, ainsi, à une base de Mannich<sup>8</sup>.



**Schéma I.1** : Synthèse de  $\beta$ -aminocétone via le protocole de MANNICH

<sup>5</sup>A.Dömling, I.Ugi, *Angew Chem Int Ed.* **2000**,39,3169.

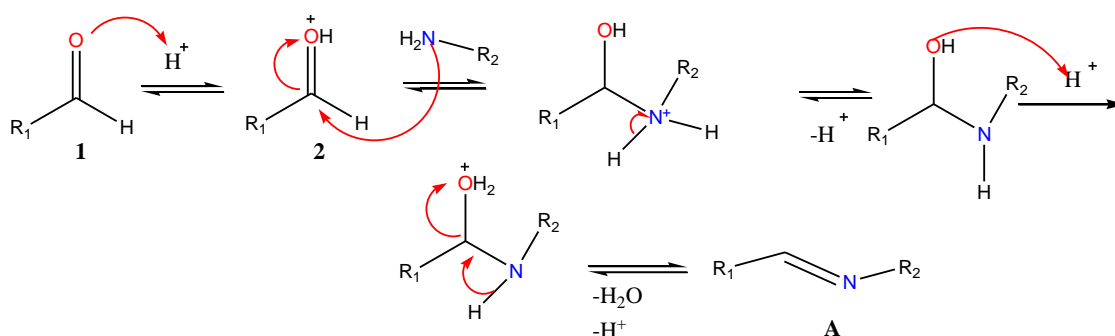
<sup>6</sup>T. Gaich, P.S.Baran, *J Org Chem*, **2010**,75,4657

<sup>7</sup>C. Mannich, W.krösche, *Archiv der phamazie*, **1912**,250,647

<sup>8</sup>G.Roman *Eur J Med Chem*, **2015**, 89,743

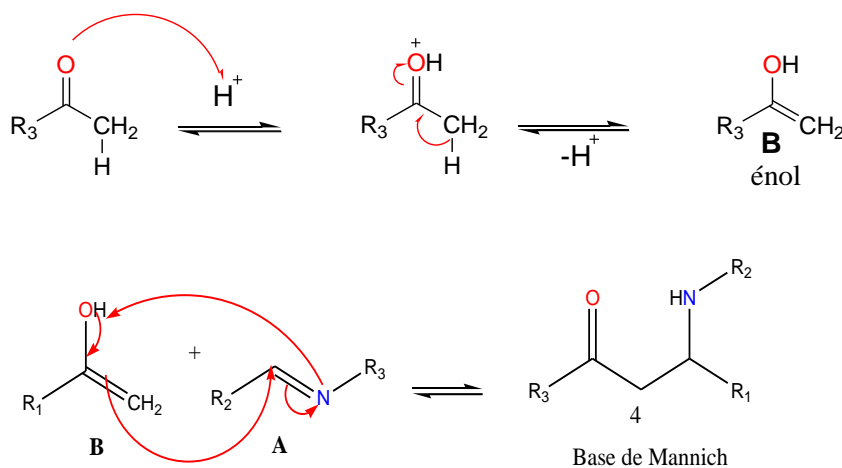
### III.1. Mécanisme de la réaction de Mannich

La réaction de Mannich est une réaction d'addition nucléophile d'un aldéhyde non énolisable et d'une amine primaire ou secondaire pour produire une imine stabilisée par résonance (ion d'iminium ou sel d'imine). Le mécanisme de la réaction de Mannich débute par la formation d'un ion iminium à partir de l'amine et de l'aldéhyde (**Schéma I.2**)



**Schéma I.2** : Formation de l'ion imine

Le composé avec le groupe fonctionnel carbonyle (dans ce cas une cétone) peut se tautomériser en forme d'énol, après quoi il peut attaquer l'imine qui aboutit à la formation de la  $\beta$ -aminocétone.<sup>9</sup> (**Schéma I.3**).

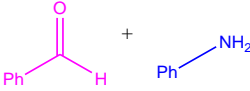

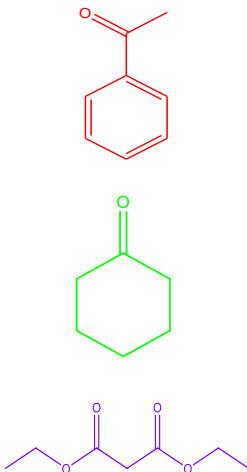
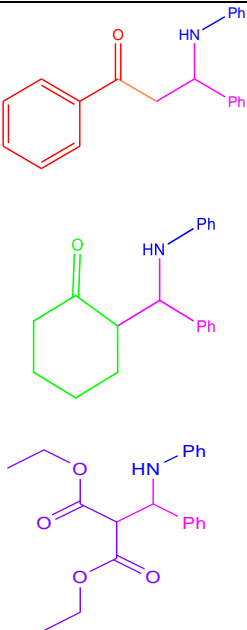


**Schéma I.3** : Formation de la base de Mannich

<sup>9</sup> J.F.Allochio Filho, B.C. Lemos, A.S. de Souza, S.Pinheiro, S.J. Greco, *J Elsevier*, 2017,73, 6977.

Dans la suite de ce travail, il a été question de préparer une variété de  $\beta$ -aminocétone en variant la nature du dérivé carbonylé (acétophénone, cyclohexanone et diester) nous avons jugé important de résumer les différentes voies d'aboutissement à ces nouvelles molécules en se basant sur le mécanisme précédent (**Tableau I.1**).

**Tableau I.1** : Différents produits de synthèse obtenus par réaction de Mannich.

Réactifs	Intermédiaire (imine)	Dérivés carbonylés	Produit final
			

### III.2. Intérêt pharmacologique des $\beta$ -aminocétone

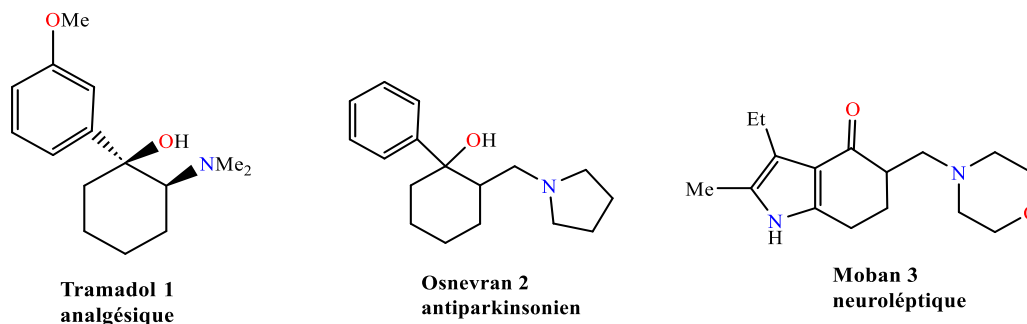
Parmi les substances biologiquement actives fréquemment utilisées dans le domaine pharmacologique, les  $\beta$ -aminocarbonyles occupent une place très importante<sup>10</sup>. En effet, les produits de la réaction de Mannich ont été employés dans la synthèse de plusieurs médicaments tels que :

Rolitetracycline (antibiotique tétracycline), Fluoxétine (antidépresseur), Tramadol et Tolmetin (anti-inflammatoire) et Azacyclophanes (antibiotique)<sup>11</sup>. Le Tramadol **1**,

<sup>10</sup> J.F. Allochio Filho, R.G. Fiorot, M. Delarmelina, Jr.V. Lacerda, dos Santos RB, Greco S J. *Orbital Elec J. Chem*, **2013**, 5, 96

<sup>11</sup> F. A. Rosa, R. A. Rebelo, M. G. Nascimento, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2003**.

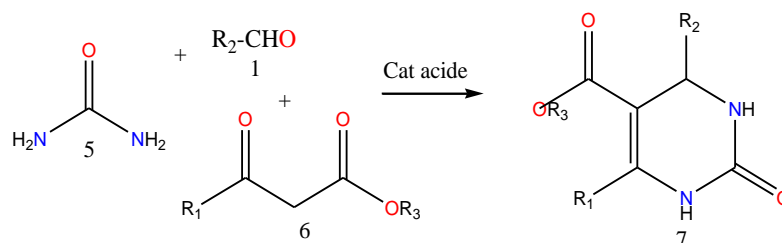
l'Osnervan **2** et le Moban **3**, dérivés  $\beta$ -aminocarbonylés, ont des propriétés analgésiques, antiparkinsoniennes et neuroleptiques<sup>12</sup>



D'autres dérivés de ces bases de Mannich ont aussi montré de remarquables activités anti paludique<sup>13</sup> et anti tumoral<sup>12</sup>.

#### IV. REACTION DE BIGINELLI

La Réaction de Biginelli<sup>14</sup> est une réaction chimique à composants multiples qui conduit à la formation de la 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -one (DHPM) **4** par cyclo condensation d'une  $\beta$ -céto ester **3** (tel que l'acétoacétate d'éthyle) avec un aldéhyde aromatique **2** (tel que le benzaldéhyde), et une diamine **1** (tel que l'urée ou la thiourée).



#### Schéma I.4 : Synthèse de DHPM via la réaction de BIGINELLI

Cette réaction a été développée pour la première fois en 1893 par *Pietro Biginelli*, mais ce n'est que dans les années 1980<sup>15</sup> que cette dernière a pris le chemin de l'exploitation lorsque la puissance des RMCs est reconnue comme un outil de taille. En effet, la

<sup>12</sup> S.G.SubramaniapillaI, *J Chem Sci*, **2013**,125, 468.

<sup>13</sup> A.Chipeleme, J.Gut, P.J.Rosenthal, K.Chibale, *Bioorg Med Chem*, **2007**,15, 273.

<sup>14</sup> P.G. Biginelli, *Chim Ital*, **1893**,23,360.

<sup>15</sup> C.O. Kappe, *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937; C. O. Kappe, *Molecules* **1998**, 3, 1; C. O. Kappe, *Acc Chem Res*,**2000**, 33, 879; C. O. Kappe, *Eur J Med Chem*, **2000**,35,1043.

convergence, la simplicité opérationnelle et l'économie d'atomes et d'étapes de cette transformation font de la réaction de Biginelli l'un des processus multi-composants les plus importants dans la découverte de nouveaux principes actifs.

### IV.1. Etude des mécanismes de la réaction de Biginelli

Le mécanisme de la réaction de Biginelli consiste en une série de réactions bimoléculaires qui finissent par donner lieu à la dihydropyrimidinone<sup>16</sup>. Comme montré dans **Schéma I.5**, trois mécanismes ont été proposés impliquant des intermédiaires protonés.

- Le premier mécanisme, appelé voie **A**<sup>22</sup>, implique la condensation entre l'aldéhyde **1** et l'urée **5**, donnant un intermédiaire iminium qui subit une addition nucléophile avec le céto-ester **3**, conduisant au DHPMs **7**.
- Le deuxième mécanisme, impliquant la « voie des énamines »<sup>19</sup> **B**, est basé sur la condensation entre l'urée **5** et un  $\beta$ -céto-ester **6**, produisant un intermédiaire énamine protoné. Celui-ci réagit ensuite avec les aldéhydes pour former les DHPMs **7**.
- Le troisième mécanisme implique un mécanisme de réaction de type Knoevenagel<sup>21</sup> **C**. La réaction entre l'aldéhyde **1** et le  $\beta$ -céto-ester **6** entraîne la formation d'un ion carbénium intermédiaire, qui réagit avec l'urée pour donner la DHPM **7**.

---

<sup>16</sup>K.Folkers, T.B. Johnson, *J Am Chem Soc*, **1933**, 55, 3784.

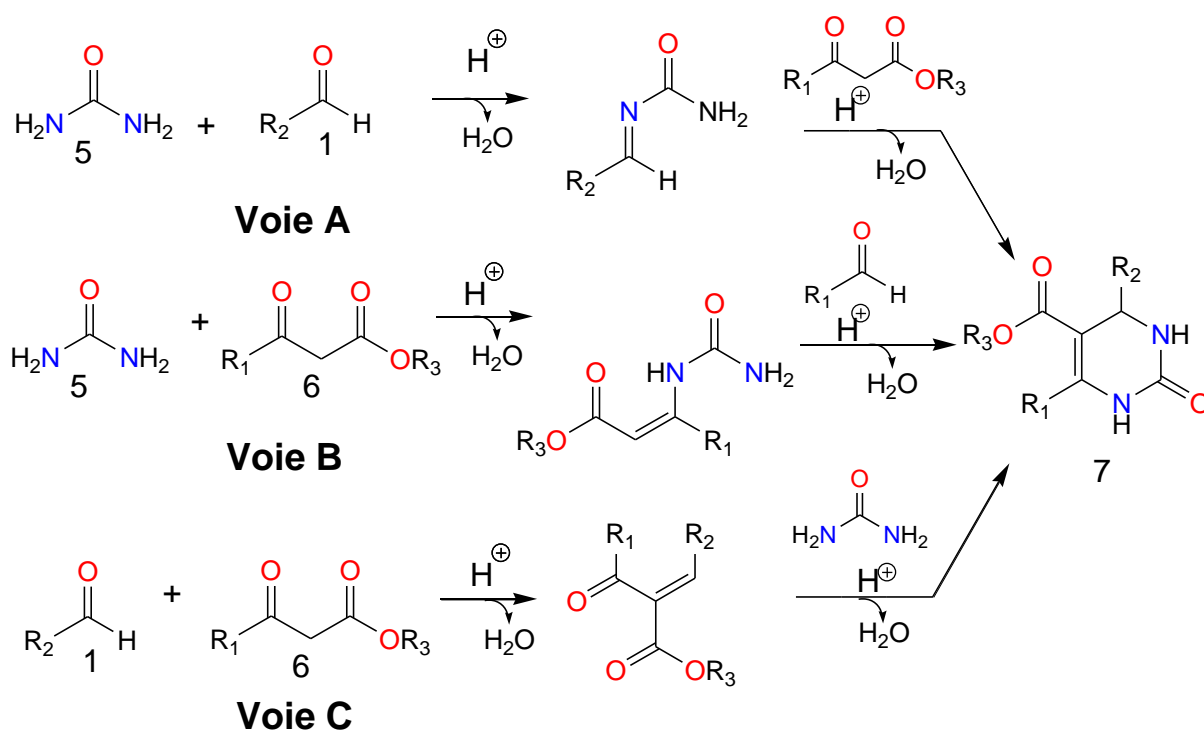


Schéma I.5: Les mécanismes proposés pour la réaction de Biginelli<sup>17</sup>

#### IV.1.1. Mécanisme proposé par Folkers et Johnson

En 1933, D'après Folkers et Johnson, la réaction de Biginelli peut impliquer l'intermédiation des espèces 2, 3 et 4 (Schéma I.5). Cependant, la DHPM n'a été obtenu que par la voie de l'iminium, par condensation de la 1,10-(phénylméthanediy) diurée intermédiaire 2 avec l'acétoacétate d'éthyle.

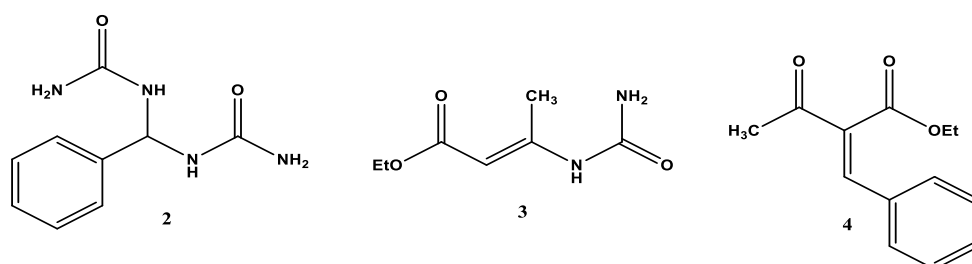


Schéma I.6 : Intermédiaires du mécanisme proposé par Folkers et Johnson

<sup>17</sup>M. Puripat, R. Ramozzi, M.Hatanaka, W.Parasuk, V.Parasuk, K.Morokuma, *J Org Chem*,**2015**, 80, 6959.

### IV.1.2. Mécanisme proposé par Sweet et Fissekis

En 1973, Sweet et Fissekis<sup>18</sup> ont proposé le passage par l'intermédiaire carbénium, produit par la voie de Knoevenagel. Il commence par la condensation d'aldol de l'acétate d'éthyle **1** et l'aldéhyde aromatique **2** et conduit à la formation de l'ion carbénium **3**. L'addition nucléophile de l'urée conduit à l'intermédiaire **5** qui se déshydrate pour donner le produit souhaité **6** (schéma I.7). Ce mécanisme ne constitue pas une voie majeure, cependant, de petites quantités d'énone **4** sont parfois observées comme sous-produit<sup>19</sup>

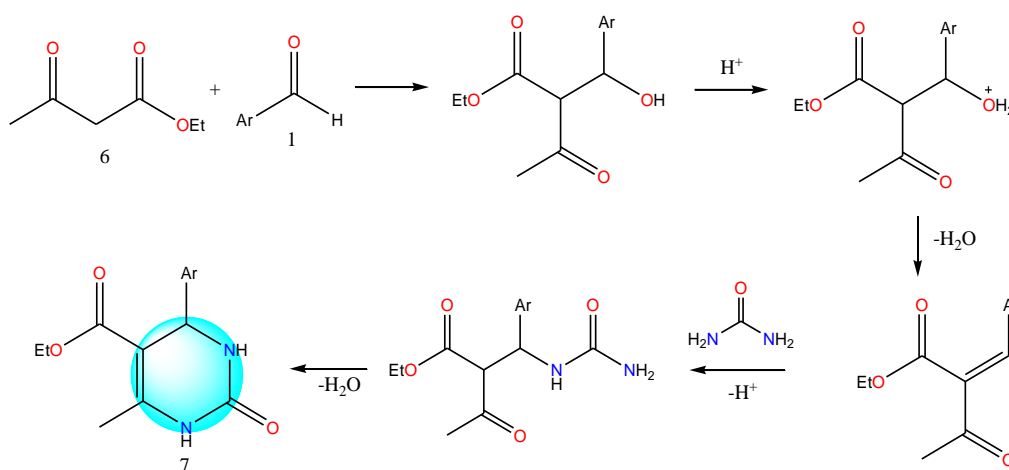


Schéma I.7 : Mécanisme proposé par Sweet et Fissekis

Ce mécanisme est aujourd'hui considéré comme obsolète<sup>20</sup> par rapport à celui proposé par Kappe en 1997.

### IV.1.3. Mécanisme proposé par Kappe

En 1997, Kappe a utilisé la spectroscopie RMN <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C et a réalisé des expériences de piégeage pour établir le mécanisme de Biginelli<sup>19</sup> ; aucune preuve de la voie Aldol ou de toute autre réaction entre le benzaldéhyde et l'acétoacétate d'éthyle n'a été trouvée à température ambiante. En outre, ils ont observé la formation du bisureide **B** (Schéma I.8) lorsque seuls le benzaldéhyde et l'urée étaient traités dans les conditions

<sup>18</sup> F. S. Sweet, J. D. Fissekis, *J Am Chem Soc*, **1973**, 95, 8741.

<sup>19</sup> C.O. Kappe, *J Org Chem*, **1997**, 62, 7201.

<sup>20</sup> K.Folkers, H.J.Harwood, T.B.Johnson, *J Am Chem Soc*, **1932**, 54, 3751.

typiques de la réaction de Biginelli à température ambiante. Cependant, lorsque la réaction a été effectuée en présence d'acétoacétate d'éthyle dans des conditions identiques, la DHPM **1** a été formé à la place du bisureide **B**. Elle commence par l'addition nucléophile de l'urée sur de l'aldéhyde <sup>19,20</sup>, donc la formation d'imine catalysée par la présence d'acides. Le β-cétoester ajoutée à l'imminium présente la bague de fermeture grâce à l'attaque de l'amine sur le groupe carbonyle.

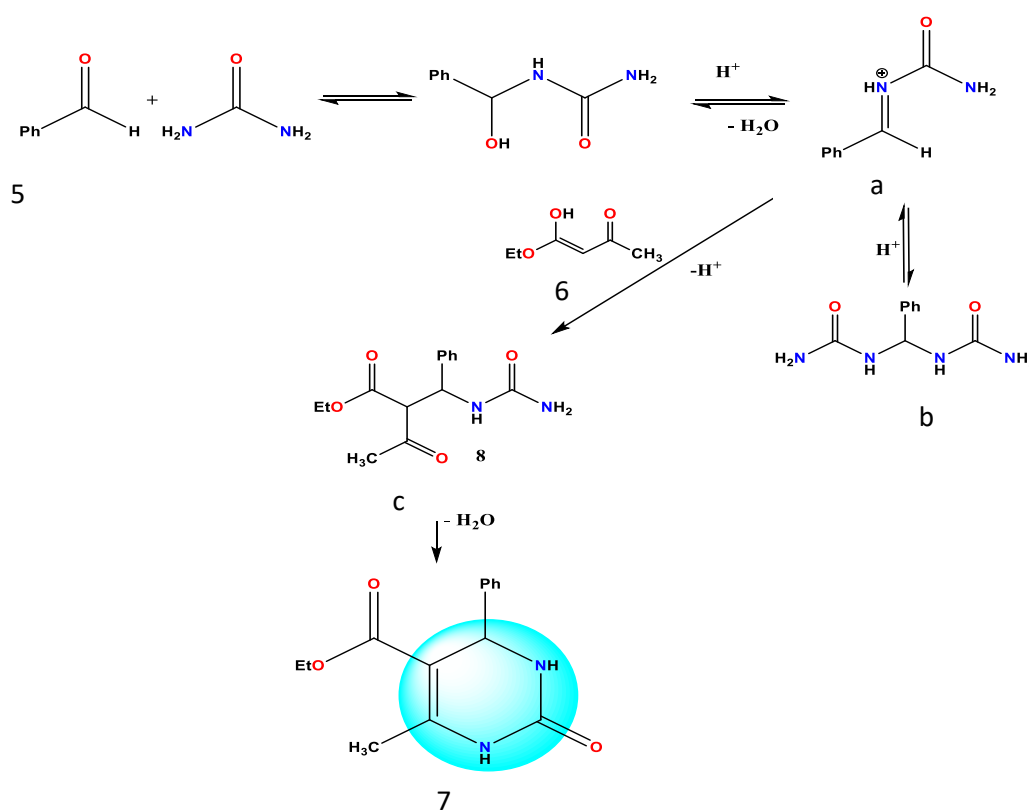


Schéma I.8 : Mécanisme proposé par Kappe.

Toutefois il est important de souligner que d'autres études<sup>21,22</sup> ont montré que seule l'expérience détermine le mécanisme réactionnel par lequel la réaction se déroule.

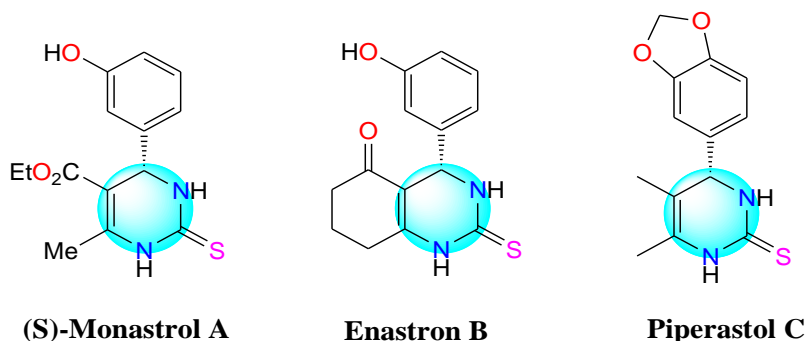
<sup>21</sup> S. Karnail, C. Atwal, C. Brian, O. Reilly: *The Revisited Condensation Biginelli in hétérocycles*, **1987**, 26, 5.

<sup>22</sup> Khair, thèse doctorat "Etude de réactions multicomposants sur de nouveaux catalyseurs via la réaction de Biginelli et par voie radicalaire", UMMTO, **2018**.

### IV.2. Intérêts pharmacologiques des DHPMs

La réaction de Biginelli a fait l'objet d'une revue approfondie d'un point de vue synthétique et pharmacologique, couvrant toutes les avancées de la littérature dans ce domaine. Les dérivés de 3,4-dihydropyrimidinones (DHPM) occupent une place prédominante ; ces noyaux revêtent une importance biologique considérable. Ils jouent un rôle important en tant qu'éléments constitutifs essentiels dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN<sup>15</sup>. Par ailleurs, ces dérivés ont suscité un intérêt considérable ces dernières années en raison de leur activité prometteuse en tant qu'inhibiteurs de canaux calciques et en tant qu'agents antihypertenseurs, antibactériens, antitumoraux et anti-inflammatoires<sup>23-26</sup>.

▪ **Monostral A** et ses dérivés **Enastron B** et **Piperastrol C**<sup>27</sup> ; ces composés inhibent la Kinésine-5, une protéine impliquée dans la régulation et la fonction de la mitose, et sont considérés comme des cibles prometteuses pour la chimiothérapie anticancéreuse.



<sup>23</sup> H.Cho, M.Ueda, K.Shima, A.Mizuno, M.Hayashimatsu, Y.Ohnaka, Y.Takeuchi, M.Hamaguchi, K.Aisaka, T.Hidaka, M.Kawai, M.Takeda, T.Ishihara, K.Funahashi, F.Satah, M.Morita, T.J.Noguchi, *Med Chem*, **1989**, 32, 2399.

<sup>24</sup> K.S.Atwal, G.C.Rovnyak, S.D.Kimball, D.M.Floyd, S. Moreland, B.N.Swanson, J.Z.Gougoutas, J.Schwartz, K.M.Smillie, M.F.J. Malley, *Med Chem*, **1990**, 33, 2629.

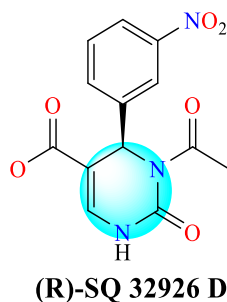
<sup>25</sup> G.C. Rovnyak, S.D. Kimball, B. Beyer, G. Cucinotta, J.D. Dimarco, J. Gougoutas, A.O. Hedberg, M. Malley, J.P. McCarthy, R. Zhang, S. Moreland, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 119.

<sup>26</sup> G.J. Grover, S. Dzwonczyk, D.M.McMullen, C.S.Normadinam, P.G.Sleph, S.J. Moreland, *J.Cardiovasc, Pharmacol*, **1995**, 26, 289.

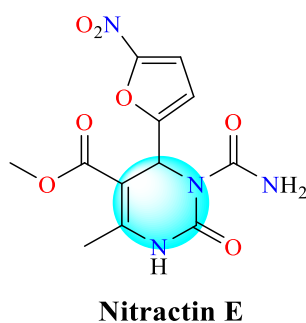
<sup>27</sup> T.U Mayer, T.M Kapoor.; S.J Haggarty, R.W King, Schreiber, S.L Mitchison, *T J Science*, **1999**, 286, 971.

<sup>28</sup> K.S Atwal, B.N Swanson, S.E Unger, D.M Floyd, S Moreland, A Hedberg, B.C.O.Reilly, *J Med Chem*, **1991**, 34, 806.

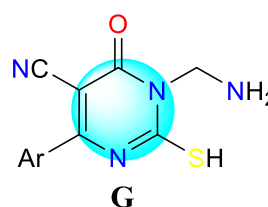
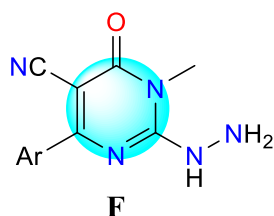
- **(R)-SQ 32926<sup>28</sup> D**, considéré comme un analogue structurel étroit des inhibiteurs des canaux calciques de type 1,4-dihydropyridine (ex : nifédipine) largement utilisés dans le domaine thérapeutique, montrait des propriétés antihypertensives précieuses.



- **La nitractine<sup>29</sup> E**, est très efficace et montre une activité antibactérienne.



- Les dérivés **F** et **G** montrent une activité antioxydante remarquable, cela peut être dû à la disponibilité des groupements NH, SH et NHNH<sub>2</sub><sup>30</sup>



<sup>29</sup> E.W.Hurst, *Ann N.Y Acad Sci*, **1962**, 98, 275.

<sup>30</sup> C.M. Bhalgat, M.I. Ali Ramesh, B.Ramu, G.Arab, *J Chem*, **2014**, 7, 986.

Après cette brève description des deux réactions multi-composants qui feront l'objet de ce projet de master, il est temps de passer à la description des matériaux utilisés comme catalyseurs à savoir les hétéropolyanions HPAs ou les polyoxometallates (POMs).

### V. LES POLYOXOMETTALATES (POMs)

#### V.1. Définition

Les POMs sont des analogues moléculaires solubles d'oxydes métalliques définis comme étant des clusters anioniques formés par des ligands oxo  $O^{2-}$  et des métaux de transition à haut degré d'oxydation (typiquement  $Mo^{VI/V}$ ,  $W^{VI/V}$ ,  $V^{V/IV}$ ). Généralement, Les polyanions sont formés par condensation en acidifiant une solution aqueuse de  $MoO_4^{2-}$ ,  $WO_4^{2-}$  ou  $VO_4^{3-}$ <sup>31</sup>.

Historiquement, le premier POM à avoir été découvert est le dodécamolybdate d'ammonium  $(NH_4)_3[PMo_{12}O_{40}]$  qui fut synthétisé par Berzelius en 1826. Il faudra cependant attendre les travaux de Keggin en 1933 pour obtenir sa structure. Depuis, la chimie des POMs n'a cessé de se développer grâce à leurs nombreuses applications dans des domaines variés comme la catalyse, le magnétisme, la médecine, ou encore l'optique.

#### V.2. Structures des POMs

Les POMs sont des oxydes métalliques dont la représentation la plus commune correspond à l'assemblage de polyèdres. L'atome métallique occupe le centre du polyèdre, les atomes d'oxygène occupant les sommets. De plus les polyèdres  $\{MO_x\}$  peuvent s'assembler de différentes manières par la mise en commun de sommets, d'arêtes ou de faces. Cependant, même si ces différents assemblages laissent penser qu'il

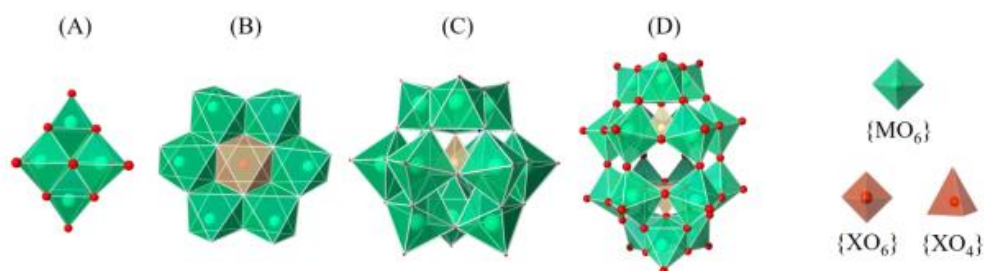
---

<sup>31</sup> S. Tomane, *Thèse Synthèse et caractérisation de composites polyoxométallates / nanoparticules métalliques pour des applications biomédicales*, **2021**.

<sup>32</sup> E. Rafiee, S. Rashidzadeh, A.J. Azad, *Mol Catal. A: Chem.* **2007**,261,49.

<sup>33</sup> M.M.Heravi, Z.Faghghi, *J Iran Chem Soc* ,**2013**.

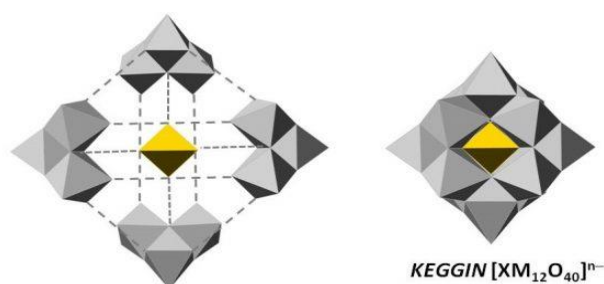
est possible d'obtenir des combinaisons infinies, la majorité des POMs dérivent de structures types. On distingue ainsi les structures de type Lindqvist, Anderson, Keggin  $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$  ( $\{XM_{12}\}$ ) et Dawson (**Figure I.4**)<sup>32,33</sup>



**Figure I.4:** Représentation polyédrique des structures de POMs les plus communes (A) Lindqvist  $[M_6O_{19}]^{n-}$ , (B) Anderson  $[XM_6O_{24}]^{n-}$ , (C) Keggin  $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$ , (D) Dawson  $[X_2M_{18}O_{62}]^{n-}$

### V.3. HPAs de Keggin

Les HPA de structure Keggin sont la classe de polyoxométalates la plus étudiée en raison de leur stabilité thermique et de leur acidité relativement élevée<sup>32,34</sup>. Les structures  $H_3PW_{12}O_{40}$  (PW),  $H_3PMo_{12}O_{40}$  (PMo) et  $H_4SiW_{12}O_{40}$  (SiW) ont reçu une attention considérable et sont utilisées par les chimistes organiciens comme catalyseurs représentatifs dans la synthèse multicomposant<sup>33</sup>.



**Figure I.5 :** Quatre triades  $M_3O_{13}$ (gris) et un tétraèdre  $XO_4$ (jaune) forment un hétéropolyanion de type Keggin  $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$ .

<sup>34</sup> A. Supal, G.J. Gokavi, *Chem Sci*, **2010**, 122, 189.

Les POMs ont éveillé l'attention de la communauté scientifique en raison de leurs propriétés remarquables permettant d'envisager de les utiliser dans de nombreuses applications allant de la catalyse au magnétisme en passant par la médecine et le nucléaire<sup>32,33</sup>.

Ici nous allons développer uniquement leurs propriétés acides justifiantes leurs utilisations en synthèse organique, cas de ce travail.

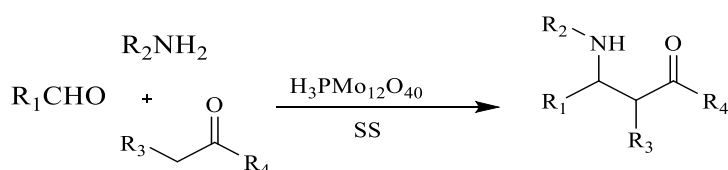
### V.4. Propriétés acides des POMs

Les POMs présentent un intérêt particulier pour la catalyse acide grâce à leur capacité à supporter un ou deux types de sites acides. Ils possèdent des centres métalliques acides de Lewis et peuvent également être porteurs de protons acides en surface, acidité de Brønsted. Leur force d'acidité est supérieure à celle des acides minéraux classique d'où le surnom de super acide. Elle est principalement due à la délocalisation de la charge négative autour du polyanion.

### V.5. Application des POMs dans les RMCs (Mannich et Biginelli)

Ci-dessous quelques exemples de RMCs catalysées par des HPAs de type Keggin dans la littérature :

- En 2006, N. Azizi<sup>35</sup> et al ont réussi à préparer une diversité de  $\beta$ -aminocarbonyle en présence de  $H_3PMO_{12}O_{40}$  et  $H_4SiW_{12}O_{40}$  dans l'eau à température ambiante (Schéma I.9)



**Schéma I.9:** Synthèse de la  $\beta$ -aminocétone en présence des HPAs.

- En 2007,  $H_3PW_{12}O_{40}$  a été utilisé par Rui Wang<sup>36</sup> et al dans la synthèse de  $\beta$ -amino-cétones N-protégées dans l'acétonitrile.

- En 2013, diverses  $\beta$ -aminocétone ont également été synthétisées en utilisant un nouveau type de catalyseur HPA magnétiquement récupérable,  $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{SiO}_2\text{-PW}$  par M.M.Heravi et Z.Faghighi<sup>37</sup> (Schéma I.9)

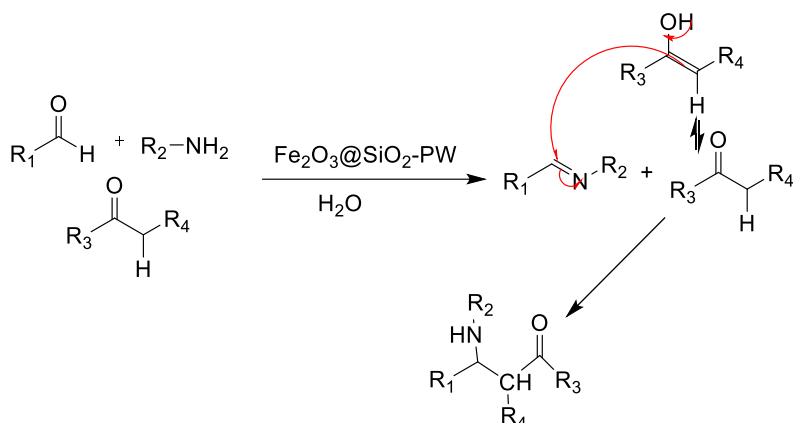


Schéma I.10 : Synthèse de  $\beta$ -aminocétone en présence des HPAs magnétiquement récupérables.

- Des condensations cycliques de Biginelli ont été assurées avec succès en présence de plusieurs HPAs de type Keggin<sup>37-39</sup> (Schéma I.10).

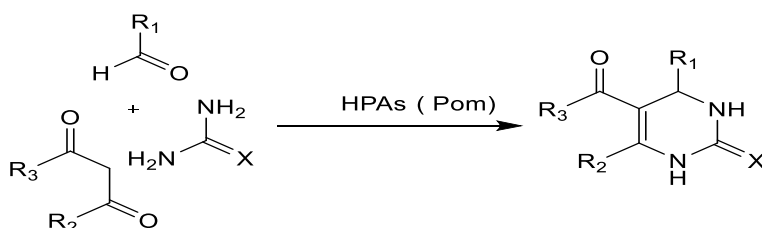


Schéma I.11 : Synthèse de DHPM en présence des HPAs de type Keggin.

- En 2013, R. Tayebee et al<sup>40</sup> ont utilisé  $\text{H}_5\text{PW}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$ /pipérazine-SBA-15 comme nouveau catalyseur acide solide dans la réaction de Biginelli (Schéma I.11).

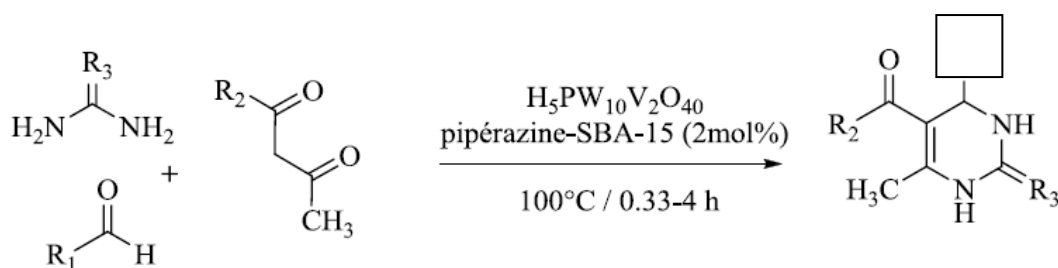
<sup>35</sup> N.Azizi, L.Torkiyan, M.R.Saidi, *Org Lett*, **2006**, 8, 2079.

<sup>36</sup> R.Wang, T.Huang, L.Shi, B.Li, X.Lu, *letter*, **2007**, 2197.

<sup>37</sup> E. Rafiee, H. Jafari, *Bioorg. Med Chem Lett*. **2006**, 16, 2463.

<sup>38</sup> S.P Maradur, G.S Gokavi, *Catal Commun*, **2007**, 8, 279.

<sup>39</sup> M.M.Heravi, K.Bakhtiari, F.F.Bamoharram, *Catal Commun*, **2006**, 7, 373



**Schéma I.12** : Réaction de Biginelli en présence de H<sub>5</sub>PW<sub>10</sub>V<sub>2</sub>O<sub>40</sub>/pipérazine-SBA-15

- En 2016, L. Saher et al.<sup>41</sup> ont testé des HPAs de type Keggin et Dawson la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones dans l'acetonitrile et l'éthanol via deux modes d'activation. Les auteurs ont montré d'excellents résultats.
- En 2020, N. Khellafi<sup>42</sup> et al ont également utilisé l'acide phosphomolybdique dans la synthèse de nouvelles DHPMs biologiquement actives.<sup>28</sup>
- En 2022, C. Khiar<sup>43</sup> et al ont montré l'efficacité d'une série d'acide et de sels hétéropolyanionique dans la réaction de Biginelli, dans des conditions douces sans solvant et avec une moindre dépense énergétique

<sup>40</sup> R. Tayebee, M.M.Amini, M.Ghadangahi, M.Armaghan, *J Mol Catal A Chem*, **2013**, 366, 266.

<sup>41</sup> L.Saher, M.Makhloufi-Chebli, L.Dermech, B.Boutemeur-Khedis, C.Rabia, M.S.A.Silva, M.Hamdi, *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57, 1492.

<sup>42</sup> N.Khellafi, D.Oukacha, S.Terrachet, A.Abdoun, M.Makhloufi, F.Dumas, A.M.S.Silva, M. Hamdi, *Chemical Data Collections*, **2020**, 25, 100341.

<sup>43</sup> C.Khiar, T.Mazari, C.Roch, C.Rabia, *The Eurasia Proceedings of Science, Technology, Engineering & Mathematics (EPSTEM)*, **2022**, 20, 77.

---

# Chapitre 2

« Partie expérimentale »

---

*Ce chapitre expérimental regroupe toutes les démarches entreprises au cours de ce travail que ce soit pour la synthèse, pour la caractérisation ou pour l'évaluation de l'activité antibactérienne des molécules élaborées.*

### I. INTRODUCTION

L'objectif de cette étude est de tester le pouvoir catalytique des HPAs dans les réactions de **MANNICH** et de **BIGINELLI**, dans des conditions opératoires douces et respectueuses de l'environnement. Ainsi, cette étude sera répartie en trois volets :

- Le premier volet est consacré à la synthèse des  $\beta$ -aminocétone suivant la réaction de **MANNICH** et des dihydropyrimidinones (DHPMs) via la réaction de **BIGINELLI**.
- Le deuxième est dédié à la caractérisation des produits obtenus afin de vérifier leurs structures par spectroscopie infrarouge (IR), spectroscopie ultraviolet-visible (UV-Vis), mesure du point de fusion (Pf) et chromatographie sur couche mince (CCM).
- Afin de compléter ce travail, un troisième volet est consacré à l'évaluation de l'activité antibactérienne de quelques produits synthétisés.

### **VOLET I : SYNTHÈSE ORGANIQUE**

#### **I.1. SYNTHÈSE DES $\beta$ -AMINOCÉTONES**

##### ***REACTION DE MANNICH***

Cette étude est basée sur un couplage de trois réactifs aromatiques : un aldéhyde **1** (benzaldéhyde et dérivés), une amine **2** (aniline) et une cétone **3** (acétophénone, cyclohexanone...) dans des conditions appropriées de solvants et de catalyseur (**Schéma II.1**).

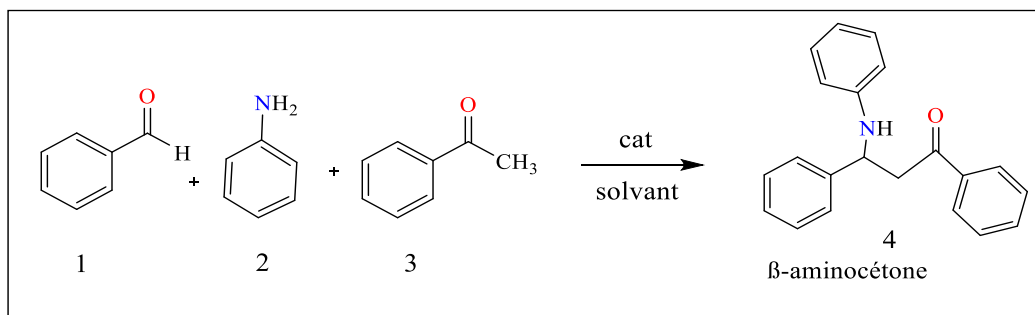


Schéma II.1 : Synthèse d'une β-aminocétone via le protocole de Mannich

### I.1.1 CHOIX DES CATALYSEURS

Le choix du catalyseur est essentiel pour optimiser la vitesse, l'efficacité, la sélectivité en produit final dans une réaction chimique. Ainsi, dans cette étude, les HPAs de type Keggin dont  $H_4SiW_{12}O_{40}$  et  $H_3PMo_{12}O_{40}$  ont été choisis comme catalyseurs pour la réaction de Mannich en raison de leur efficacité catalytique prouvée dans des travaux antérieurs sur des réactions similaires<sup>44,45</sup>, leur stabilité ainsi que leur solubilité dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques. Par ailleurs, le chlorure de bismuth ( $BiCl_3$ ) est également utilisé pour la synthèse des β-aminocétone comme réaction de référence afin de s'assurer de la formation du produit désiré. En effet, le  $BiCl_3$  possède une activité catalytique importante, il est aussi efficace que sélectif ce qui minimise les réactions secondaires indésirables<sup>46</sup>.

### I.1.2. MODE OPERATOIRE

Afin d'optimiser le mode de synthèse dans le cadre d'une étude préliminaire pour la synthèse des β-aminocétone issus de la réaction de Mannich, trois modes opératoires ont été utilisés ;

- Avec  $H_3PMo_{12}O_{40}$

<sup>22</sup>C.Khiar, thèse doctorat «*Etude de réactions multicomposants sur de nouveaux catalyseurs via la réaction de Biginelli et par voie radicalaire*», UMMTO, 2018

<sup>45</sup>N.Khaldi, thèse doctorat «*synthèse et activité biologique de nouvelles séries hétérocycliques d'intérêt thérapeutique*», UMBB, 2022/2023.

<sup>46</sup>H.Li, H.Zeng, H.Shao, *tetrahedron letters*, 2009,50,6858.

Dans un ballon de 25 ml muni d'un barreau magnétique on introduit une quantité équimolaire de benzaldéhyde, aniline et acétophénone de 2mmol avec 0,1g de catalyseur et 3 ml de solvant à température ambiante. Le suivi de la réaction s'est fait par CCM (Hexane/ acétate d'éthyle) (4/1). Après 5h de réaction, le produit est lavé avec l'éthanol chaud (96%) et versé dans un bécher rempli de glace pour le cristalliser. Après 24h, il se forme un solide, le produit est récupéré par filtration sous vide et séché à l'étuve à 60°C.

- **Avec BiCl<sub>3</sub>**

Dans un ballon de 25 ml muni d'un barreau magnétique on introduit une quantité équimolaire de 5 mmol de benzaldéhyde, aniline et cyclohexanone avec 0,05g de BiCl<sub>3</sub> dans 3ml d'éthanol à température ambiante<sup>46</sup>. Après 7h de réaction, le produit formé est cristallisé, filtré et séché à 60°C.

- **Avec H<sub>4</sub>SiW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>**

Dans un ballon de 25 ml muni d'un barreau magnétique on introduit 1mmol de benzaldéhyde, 1 mmol d'aniline et 1,2 mmol de cyclohexanone avec 0,007g de catalyseur dans 1ml d'eau<sup>47</sup>. Après 3h de réaction, le produit formé est cristallisé, filtré et séché à 60°C.

## **I.2. SYNTHÈSE DES DIHYDROPYRIMIDINONES (DHPMs)**

### ***REACTION DE BIGINELLI***

Les DHPMs ont été préparé en one-pot en utilisant un aldéhyde aromatique **1** (benzaldéhyde et ses dérivés), une diamine **2** (urée ou thiourée) et une β-céto-ester **3** (diéthylmalonate, acétoacétate d'éthyle) (**Schéma II.2**).

---

<sup>47</sup> R.khosnavazi ;L.Bahrami ;F.Havasi ;E.Naseri *RSC adv*,**2017**,7,11510.

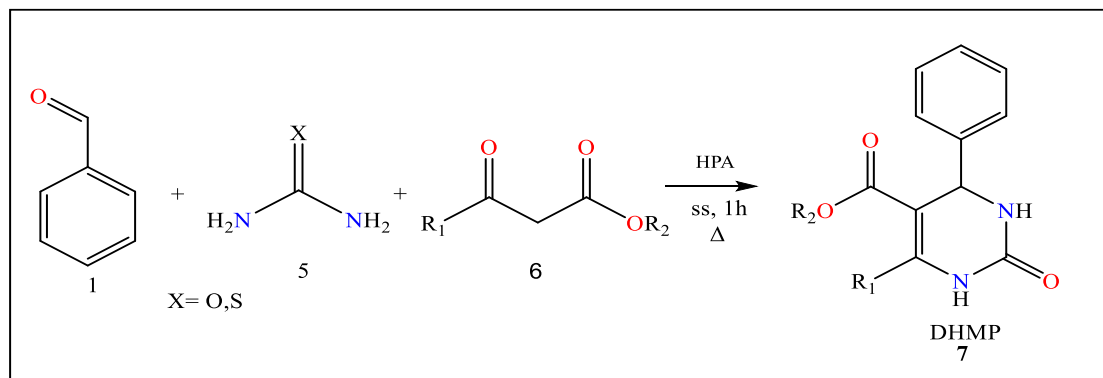


Schéma II.2 : Synthèse d'une DHPM

### I.2.1. VARIATION DES CATALYSEURS

La variation des catalyseurs a été réalisée en utilisant une série d'HPA de type Keggin le :  $H_3PMo_{12}O_{40}$ ,  $H_4SiW_{12}O_{40}$ ,  $H_4SiMo_{12}O_{40}$  et  $H_4PMo_{11}VO_{40}$

### I.2.3. MODE OPERATOIRE

Dans un ballon de 25ml muni d'un barreau magnétique et placé dans un bain marie à reflux, 3mmol de diamine, 2mmol de β-céto ester et 2mmol d'aldéhyde ont été introduit en ajoutant 0.1g du catalyseur HPA<sup>48</sup>. Le suivi de la réaction est fait par CCM (Hexane/ acétate d'éthyle) (4/1). Après une heure de temps, le produit formé est cristallisé dans de l'éthanol chaud (processus expliqué précédemment) et séché à 60°C. La réaction a été également réalisée sous les mêmes conditions à température ambiante.<sup>32</sup>

## VOLET II : CARACTERISATION

### II.1. TECHNIQUES D'ANALYSES

#### II.1.1. CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE CCM

La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation de composés basée sur la différence d'affinité existant entre ces composés, la phase mobile, qui entraîne les composés, et la phase stationnaire. Ainsi, la CCM a été réalisée en

<sup>48</sup>H.Salehi ;S.Kakari ; S.J.Ahmadi; M.A.Firooz Zareh;S.M.Sadat Kiai; H.R.Pakoyan;H.Tajik Ahmadi *Journal of Applied Chemical researches*,2010,4.

utilisant des plaques de gel de silice Merck 60 F<sub>254</sub>, la révélation a été faite à l'iode et gel de silice.

### II.1.2. SPECTROSCOPIE INFRAROUGE IR

Tous les résultats IR ont été obtenu en utilisant un spectromètre a transformée de Fourier FT-IR de type Nicolet 6700 FTIR – CsI, comprenant un module ATR.

### II.1.3. SPECTROSCOPIE UV-VISIBLE

Les produits issus des différentes réactions ont été analysés dans un domaine spectral de 200 à 800nm après dissolution des échantillons à une concentration de 10<sup>-4</sup> M dans du chloroforme pour les produits de la réaction Mannich et dans l'acétate d'éthyle pour ceux de la réaction de Biginelli à l'aide d'un spectrophotomètre de type UV-1900i Shimadzu.

### II.1.4. POINT DE FUSION

Les points de fusion à pression atmosphérique des produits synthétisés ont été mesuré à l'aide d'un appareil capillaire de type **Stuart SMP30**.

## VOLET III : EVALUATION ANTIBACTERIENNE

### III.1. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les antibiotiques sont des agents antibactériens qui détruisent les bactéries par leur action bactéricide. Connus aussi sous la désignation antibactérienne ou antimicrobienne.

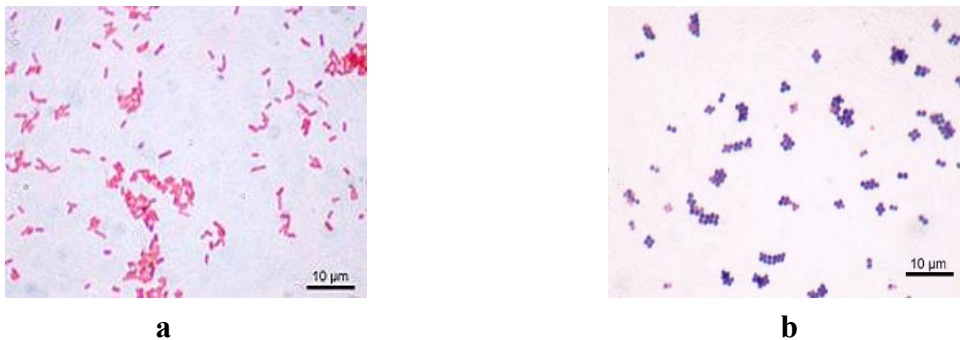
#### III.1.1. CHOIX DES SOUCHES BACTERIENNES TESTEES

Pour mettre en évidence le caractère antibactérien des différentes molécules synthétisées, deux souches bactériennes ont été utilisé telles que la bactérie à Gram positif : **Staphylococcus aureus ATCC 25923** et la bactérie à Gram négatif : **Escherichia coli ATCC 25922**.

La sélection bactérienne s'est, donc, basée sur deux souches couramment rencontrées dans les pathologies humaines qui ne présentent pas de résistance acquise.

✚ *Escherichia coli* (*E.coli*) : est une bactérie qui est trouvée couramment dans le tube digestif de l'être humain et des animaux à sang chaud (**Figure II.1 a**).

✚ *Staphylococcus aureus* : le *Staphylococcus aureus* (ou staphylocoque doré) est une bactérie que l'on peut trouver normalement sur la peau et les muqueuses. Certains *Staphylococcus aureus* produisent des toxines et peuvent être responsables de divers syndromes, par exemple des intoxications alimentaires (**Figure II.1 b**).



**Figure II.1** : Souches bactériennes sous microscope

### III.1.2. REPIQUAGE

Le repiquage bactérien est un prélèvement d'une petite partie de bactéries pour la transplanter sur un milieu neuf (milieu nutritif) où elle continuera sa croissance. Ainsi, les deux souches ont été repiquées en utilisant la méthode d'ensemencement par épuisement (méthode des quadrants)<sup>49</sup> (**Figure II.2**). En effet, l'ensemencement par épuisement a pour objectif d'isoler des bactéries et d'obtenir des colonies bactériennes distinctes.

- **Mode opératoire**

---

<sup>49</sup> A Bensakhria, *Magazine Science*, 2018

- ✓ Des stries serrées sont tracées à l'aide d'une pipette Pasteur sur le premier quadrant de la boîte pétri (délicatement pour ne pas abîmer la gélose).
- ✓ La boîte se réinitialise au deuxième cadran et se met à jour de la même manière que le premier quadrant.
- ✓ La boîte est positionnée à nouveau vers le troisième cadran, cette fois en ensemençant par des stries non serrées et éloignées qui ne chevauche pas l'insert précédent.

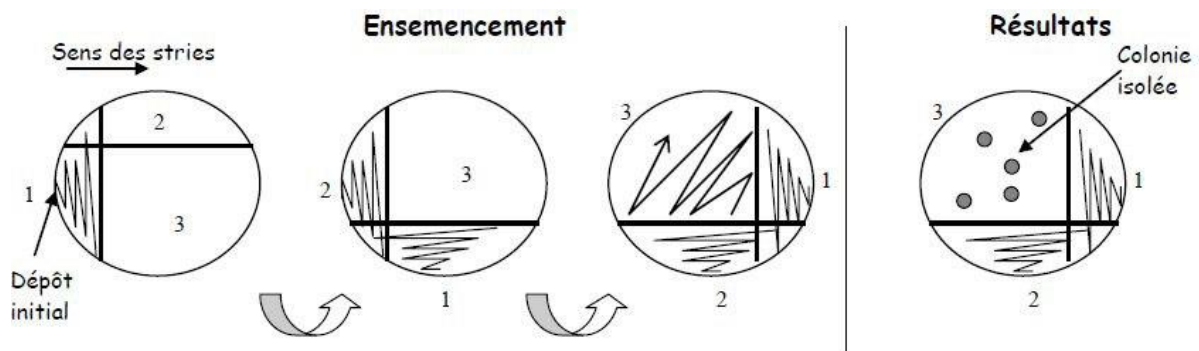


Figure II.2 : Etapes d'ensemencement par épuisement

### III.1.3. PREPARATION DE L'INOCULUM

- **Mode opératoire**

La suspension cellulaire est préparée dans de l'eau physiologique stérile à partir de jeunes cultures pures sur du milieu d'isolement approprié, elle doit être ajustée à l'aide d'un photomètre. L'antibiogramme par diffusion est réalisé avec une suspension calibrée à une D.O. de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm.

### III.1.4. MISE EN EVIDENCE DE L'EFFET ANTIBACTERIEN

Le principe de cette détection consiste à réaliser un antibiogramme et ceci peut être réalisé par plusieurs méthodes à savoir :

- ✚ La méthode de l'antibiogramme standard par diffusion sur gélose Mueller Hinton (Méthode des disques).
- ✚ La méthode des puits.
- ✚ La méthode des spots.

La méthode retenue pour cette étude est celle de l'antibiogramme standard par diffusion sur gélose Mueller Hinton (Méthode des disques)<sup>50</sup>.

### **A. Réalisation de l'antibiogramme standard (méthode des disques)**

L'antibiogramme standard est un test *in vitro* de sensibilité d'un germe à un ou plusieurs antibiotiques. L'identification bactérienne devra donc souvent être complétée par l'antibiogramme (standard). En effet, l'antibiogramme vise à trouver l'antibiotique le plus efficace sur les bactéries prélevées en cas d'infection bactérienne, d'exploitées les données pour la surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques. Le milieu recommandé pour l'antibiogramme est le Mueller-Hinton.

- **Mode opératoire**

Dans cette étude, des disques de papier Wattman N°4, préalablement stérilisés par autoclavage (120°C à 1bar pendant 20 min) et imprégnés du produit synthétisés (à tester), ont été placés sur la surface boîte de Petri contenant la gélose Mueller-Hinton (M.H.) qui est par son tour tamponnée par l'inoculum standardisé à une concentration bien déterminée. Après incubation, une croissance bactérienne et un halo ou une zone d'inhibition de croissance autour de chaque disque peuvent être observés (**Figure II.3**).

---

<sup>50</sup> A K Bhunia, M C Johnson, B Ray, *J of Applied Bacteriology*, **1988**, 65, 261.

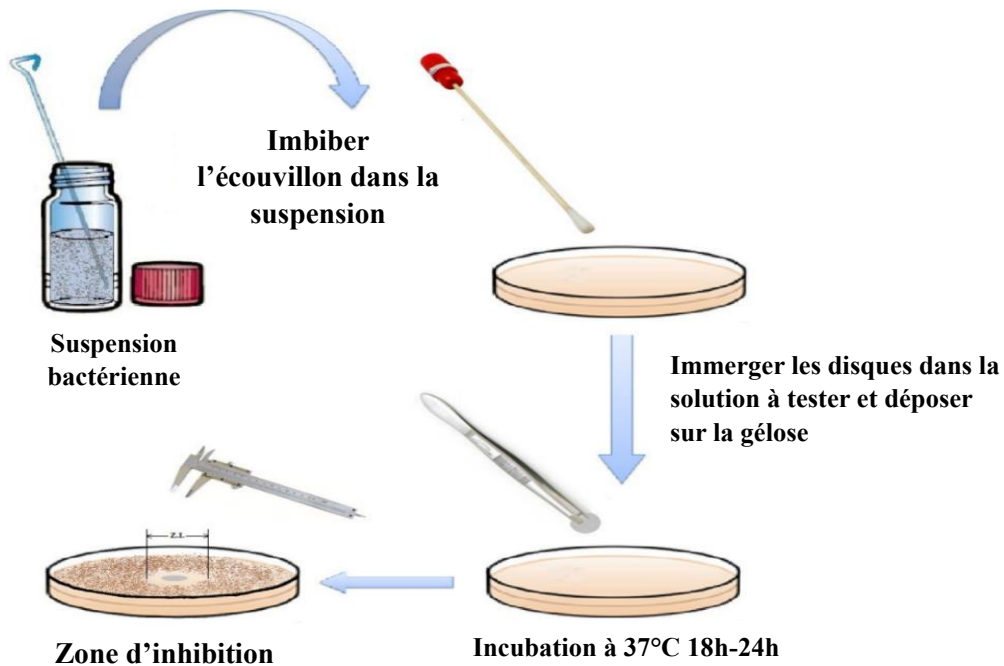


Figure II.3 : les étapes de réalisation d'un antibiogramme standard.

### B. Lecture de l'antibiogramme

La lecture de l'antibiogramme se fait en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition et le comparer avec un diamètre de référence (**Figure II.4**).

Si le diamètre mesuré est **supérieur** du diamètre de référence la souche est sensible.

Si le diamètre mesuré est **inférieur** du diamètre de référence la souche est résistante.

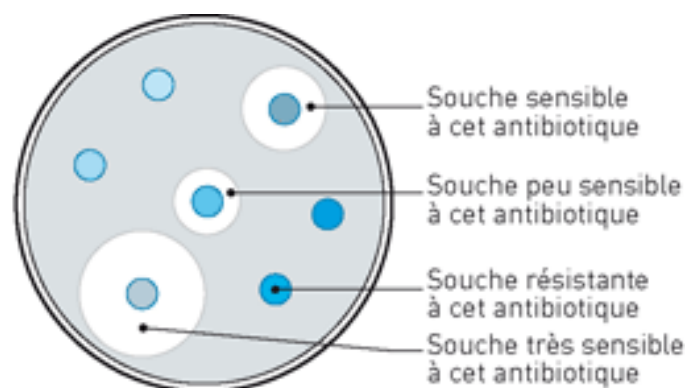


Figure II.4 : Différents halos possibles lors de la réalisation d'un antibiogramme

Les zones d'inhibition sont définies comme suit :

- ++ le produit est actif pour un diamètre supérieur à 15 mm
- + le produit est modérément actif pour un diamètre compris entre 8 et 15 mm
- - le produit est inactif pour un diamètre inférieur à 8mm

### III.1.5. DETERMINATION DE LA CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE

La concentration minimale inhibitrice est la plus faible concentration d'un agent antimicrobien nécessaire pour inhiber la croissance d'un microorganisme spécifique. La CMI est souvent utilisée pour évaluer l'efficacité d'un antibiotique contre une souche bactérienne. Cette étude est importante car elle permet de déterminer la concentration optimale d'un antimicrobien nécessaire pour obtenir une activité inhibitrice.

- **Mode opératoire**
  - ✓ La première étape de cette méthode implique la préparation des dilutions spécifiques à partir des solutions mères de concentration 1mg/ml des produits à tester comme suit : 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32.
  - ✓ Ensuite ensemencer sur gélose MH par écouvillonnage les inocula permettant ainsi la formation d'un tapis bactérien. La première série de boîtes est inoculée avec la souche bactérienne E. coli et la deuxième série avec S. aureus.
  - ✓ Des disques sont imbibés individuellement avec les différentes dilutions préparées et placés dans les boîtes de Pétri.
  - ✓ Les boîtes sont incubées à 37°C pendant 18-24h.

---

# Chapitre 3

*« Résultats et discussions »*

---

Ce dernier chapitre englobe l'ensemble des résultats expérimentaux obtenus de la synthèse des molécules organiques jusqu'à l'évaluation de leurs activités antibactériennes en passant par leurs caractérisations physico-chimiques. De même que le chapitre expérimental (Chapitre II), ce dernier chapitre sera lui aussi structuré sous format de trois volets.

### VOLET I : SYNTHÈSE ORGANIQUE

Il est important de rappeler que toutes les réactions réalisées dans ce volet ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM).

#### I.1. SYNTHÈSE DE $\beta$ -AMINOCÉTONES (Réaction de Mannich)

Dans cette section, les résultats relatifs à la synthèse catalytique des  $\beta$ -aminocétones via la réaction multicomposante de Mannich (Schéma III.1) seront présentés.

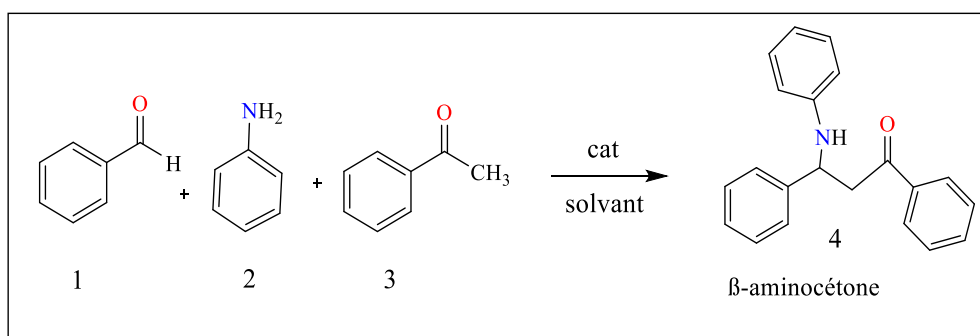


Schéma III.1 : Synthèse d'une  $\beta$ -aminocétone via le protocole de Mannich

##### I.1.1 Synthèse de $\beta$ -aminocétones en absence de catalyseur

Avant d'examiner l'activité ou l'efficacité catalytique des HPAs de structure Keggin ( $H_3PMO_{12}O_{40}$ ,  $H_4SiW_{12}O_{40}$ ) dans cette réaction, une étape préliminaire a été entreprise sans l'ajout du catalyseur. Les conditions ainsi que les résultats de cette manipulation sont présentées dans le tableau III.1.

**Tableau III.1** : Synthèse de  $\beta$ -aminocétone en absence de catalyseur

Entrée	Catalyseur	Temps(min)	Température(°C)	Rdt (%) <sup>*</sup>	Pf (°C)
1	-	12h	Ambiante	54	133

<sup>\*</sup>Condition : (acétophénone/aniline/benzaldéhyde) = (2/2/2), sans solvant.

D'après les résultats de ce test, l'obtention d'un rendement de 54% en produit de la réaction en absence de catalyseur suggère la présence d'une réactivité intrinsèque des réactifs. Néanmoins, la présence d'un catalyseur s'avère être indispensable afin d'améliorer le rendement et surtout d'accélérer la réaction. En effet, malgré la faible dépense énergétique (température ambiante), 12 heures restent un temps assez long pour 54% de rendement. Ainsi, dans ce qui suit, cette réaction sera reprise en présence de catalyseurs.

### I.1.2 Synthèse de $\beta$ -aminocetones en présence de catalyseur

Trois catalyseurs acides de différentes natures ont été utilisés pour la synthèse de la  $\beta$ -aminocétone dans les mêmes conditions que le test précédant en termes de rapport des réactifs et de température. Le premier est un super acide (doté d'une double acidité de Bronsted et de Lewis), de nature solide hétéropolyanionique, l'acide phosphomolybdique ( $H_3PMo_{12}O_{40}$ ). Le second, étant le chlorure de bismuth ( $BiCl_3$ ), un acide de Lewis connu pour ses activités catalytiques. Le dernier, n'est autre que l'acide chloridrique HCl, un acide fort de Bronsted. Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau III.2**.

**Tableau III.2** : Rendements en aminocétone en présence de différents catalyseurs

Entrée	Catalyseur	Temps (h)	Rdt <sup>*</sup> (%)	Pf (°C)
1	$H_3PMo_{12}O_{40}$ (0,2g)	4h30	81 <sup>a</sup>	133
2	$H_3PMo_{12}O_{40}$ (0,2g)	5h	98 <sup>b</sup>	136
3	$H_3PMo_{12}O_{40}$ (0,2g)	5h	82 <sup>c</sup>	128
4	$BiCl_3$ (0,05g)	7h	80 <sup>b</sup>	164-168
5	HCl (5 gouttes)	9h	65 <sup>d</sup>	148

<sup>\*</sup>condition : benzaldéhyde/aniline/acétophénone = 2/2/2

<sup>a</sup> : T° ambiante, sans solvant ; <sup>b</sup> : 3ml éthanol , T° ambiante ; <sup>c</sup> : 3ml éthanol , 40°C ; <sup>d</sup> : HCl , sans solvant.

A l'issue de cette étude, il en ressort l'ensemble des observations suivantes :

- ✓ Indépendamment de la nature d'acidité des trois catalyseurs étudiés, ces derniers se sont avérés actifs vis à vis de la réaction de Mannich à température ambiante. Ainsi, des rendements de 65 à 98 % ont été isolés.
- ✓ D'après les points de fusion enregistrés, on remarque que les produits isolés sont différents. Ils dépendent de la nature du catalyseur. Ainsi, chaque catalyseur oriente la réaction vers un produit bien déterminé. Entre autres, c'est ce qu'on appelle la sélectivité.
- ✓ Le système catalytique le plus actif est l'acide phosphomolybdique avec 98% de rendement en 5h de temps à température ambiante en présence de 3ml d'éthanol comme solvant. Il est aussi important de souligner que l'augmentation de la température à 40°C n'est pas favorable dans ces conditions contrairement à la présence de solvant éthanol. En effet, la température (40°C) conduit plutôt à une chute de rendement de 16% (entrée 2 et 3) et l'ajout du solvant à une élévation de presque 20% en rendement (entrée 1 et 2). De plus, en présence de ce catalyseur le produit isolé est le même que celui formé dans les conditions sans catalyseur, avec une nette augmentation du rendement de 54 à 98% presque le double en uniquement 5h contre 12h, montrant ainsi l'intérêt d'utiliser un catalyseur.
- ✓ Le seul point de fusion déjà connu dans la littérature (à notre connaissance), parmi ceux enregistré est celui du produit obtenu en présence de BiCl<sub>3</sub> (164-168°C) correspondant à l'aminocétone suivante : 1,3 diphenyl-3(phénylamino) propanone (170-172°C)<sup>51</sup>.

Au final, pour pouvoir tirer des conclusions à propos des produits isolés, des analyses RMN sont indispensables pour l'identification exactes des produits formés et aussi pour la description de probables séquences mécanistiques.

### I.1.3 Variation des cétones

---

<sup>51</sup> M R. Mousavi; N. Hazeri; M T. Maghsoodlou; S.Salahi; S M.Habibi-Khorassani, *Chinese Chemical Letters*, **2013**,24,411.

Après avoir testé l'efficacité du solide  $H_3PMo_{12}O_{40}$  dans la RMC de Mannich, l'étape suivante est le passage vers la synthèse de nouvelles molécules par la variation des cétones en présence des deux catalyseurs acides les plus actifs et les moins nocifs vis à vis de l'environnement  $H_3PMo_{12}O_{40}$  et  $BiCl_3$ .

**Tableau III.3 :** Rendements en aminocétone en fonction de la variation des dérivés carbonylés

Dérives carbonylés		Rdt (%) <sup>a</sup>	Pf (°C) <sup>a</sup>	Rdt (%) <sup>b</sup>	Pf (°C) <sup>b</sup>
Diéthylmalonate	4a	63	89-90	38	85-87
4-Acétalpyridine	4b	28	120-123	26	80-90
Cyclohexanone	4c	94	94-97	96	113-116
Acétophénone	4d	56	132-133	80	164-168
Acétanilide	4e	40	41-43	/	/

<sup>a</sup>Conditions: benzaldehyde/aniline/cétone=2/2/2, T ambiante, sans solvant, 3h, masse du catalyseur=0,1g  $H_3PMo_{12}O_{40}$ .

<sup>b</sup>Conditions: benzaldehyde/aniline/cétone=5/5/5, T ambiante, 7h, 3ml éthanol, masse du catalyseur=0,05g  $BiCl_3$ .

Les résultats obtenus montrent que de même qu'avec l'acétophénone comme cétone, l'orientation de la réaction dépend du catalyseur. Ainsi, différents produits sont obtenus pour la même cétone entre ces deux systèmes catalytiques, que nous considérons par le fait sélectif. A l'exception de la réaction impliquant le diéthylmalonate comme cétone, où le même produit est isolé indépendamment du catalyseur employé, soit le diéthyl 2-(phényl(phénylamino)méthyl) malonate. Il est à noter que ce même composé a déjà été identifié dans la littérature, dans une réaction similaire.

Il est aussi important de remarquer qu'en présence du cyclohexanone, les rendements obtenus sont les plus élevés 94 et 96% en présence de  $H_3PMo_{12}O_{40}$  et  $BiCl_3$  respectivement ce qui pourrait s'expliquer par une meilleure réactivité de cette cétone.

Au final, ces nouvelles molécules, synthétisées via le modèle RMC de Mannich, méritent d'être identifiées par spectroscopie RMN (carbone et proton) et/ou par spectroscopie de masse et d'être de ce fait classées dans le panel des molécules organiques fonctionnelles, complétant ainsi les bibliothèques de la littérature.

De plus, comme les rendements obtenus avec le cyclohexanone sont les plus prometteurs, nous nous sommes proposés de réaliser la même réaction (avec la cyclohexanone) en utilisant le  $H_4SiW_{12}O_{40}$  (Tableau III.4), un HPA de plus forte acidité que son homologue phosphomolybdique. Les conditions choisies sont celles de la littérature<sup>52</sup>.

**Tableau III.4 :** Rendement en aminocétone 4C en présence de  $H_4SiW_{12}O_{40}$

Catalyseur	Rdt (%)	Pf (°C)
$H_4SiW_{12}O_{40}$ (0,007g)	97%	109-114

\*Conditions : benzaldéhyde/aniline/cyclohexanone=1/1/1,2 ; 3h ; 1ml  $H_2O$  ; masse<sub>catalyseur</sub>=0,007HPA,,  
T ambiante, sans solvant.

Un rendement de 97% en présence du système silicotungstique à très faible quantité (0,007g) pendant 3heures de temps à température ambiante est obtenu. Ce résultat remarquable, confirmant l'excellente réactivité de la cyclohexanone d'une part et mettant l'accent sur les propriétés exceptionnelles du catalyseur utilisé, soit une super acidité favorable à la formation rapide des liaisons  $\beta$ -aminocétone d'autre part.

Pour la suite de cette étude, et toujours dans l'optique de développer de nouvelles molécules actives, une variation des aldéhydes appliquée à la réaction de Mannich avec la cyclohexanone comme cétone et  $H_4SiW_{12}O_{40}$  comme catalyseur. Cette combinaison (cétone/catalyseur) semble être la plus appropriée pour cette RMC pour la synthèse des  $\beta$ -aminocétone.

Les rendements obtenus par variation des aldéhydes sont résumés dans le tableau III.5. Les produits formés sont symbolisés par M1, M2..... M10. M par rapport à Mannich et 1,2,.....10 par rapport aux différentes entrées.

**Tableau III.5 :** Rendements en aminocétone 4c en fonction de la variation des aldéhydes

Entrée	Produit	Aldéhyde	Rdt* (%)	Pf (°C)
1	4c <sub>2</sub>	Furaldéhyde	44	76
2	4c <sub>3</sub>	Formaldéhyde	23	74
3	4c <sub>4</sub>	2-pyridinecarboxaldehyde	16	-
4	4c <sub>5</sub>	Benzaldéhyde (BA)	97	112
5	4c <sub>6</sub>	4-diméthylaminoBA	38	83
6	4c <sub>7</sub>	2,4-dichloroBA	70	59
7	4c <sub>8</sub>	4-hydroxyBA	45	146
8	4c <sub>9</sub>	Ciannamaldehyde	38	88

<sup>52</sup> R.khosnavazi ;L.Bahrami ;F.Havasi ;E.Naseri *RSC adv*,2017,7,11510.

9	4c <sub>10</sub>	2-thiophenecarboxaldehyde	89	108
10	4c <sub>11</sub>	2-hydroxyBA	38	-

\*Conditions : aldéhyde/aniline/cyclohexanone=1/1/1.2, 3H, T° amb, 3ml d'eau.

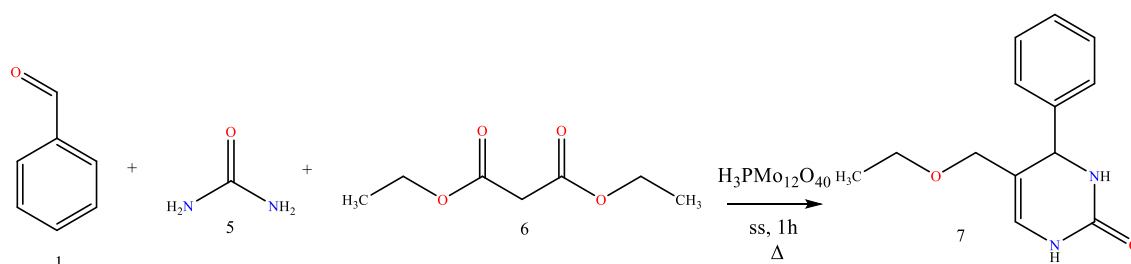
D'après ces résultats, une dizaine de molécules a été isolée efficacement avec des rendements satisfaisants allant de 16 à 97%. La combinaison la plus active reste celle du benzaldéhyde/aniline/cyclohexanone (97%), suivi de celle avec le 2-thiophenecarboxaldehyde avec 89% puis de celle en présence de 2,4-dichlorobenzaldehyde avec 70% de rendement. Cependant, pour les autres aldéhydes étudiés là où les rendements isolés sont inférieurs à 50%, des ajustements dans les conditions réactionnelles, pourraient conduire à de meilleurs résultats.

Au terme de cette étude, plusieurs molécules organiques fonctionnelles ont été synthétisées via la réaction de Mannich à température ambiante, en présence d'HPAs comme catalyseurs, en un temps relativement court par rapport aux conditions classiques de cette réaction et en utilisant soit de l'eau ou de l'éthanol comme solvant. Ces conditions peuvent être qualifiées de douces et de respectueuses de l'environnement, répondant ainsi à quelques défis de la chimie verte.

Les caractérisations physicochimiques des produits synthétisés seront décrites et discutées dans le volet II de ce chapitre afin de garder la même planification entre le chapitre II et chapitre III.

### I.2. SYNTHÈSE DES DHPMs PAR Réaction de Biginelli

Dans cette section, les résultats relatives à la synthèse catalytique des dihydropyrimidinones via la réaction multicomposante de Biginelli. En effet, le diethylmalonate **3** sera utilisé pour la première fois dans les travaux de l'équipe du Professeur Mazari comme réactif dans la synthèse de DHPM via la réaction de Biginelli en utilisant l'acide phosphomolybdique (H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>) comme catalyseur (Schéma III.2).



**Schéma III.2** : Synthèse d'une DHPM en utilisant le diéthylemalonate

Comme chaque étude entamée pour la première fois, la première étape reste l'optimisation des conditions opératoires.

### I.2.1. Optimisation des conditions opératoires

De même que pour la réaction de Mannich, avant d'évaluer le pouvoir catalytique des HPAs dans cette réaction, un test préliminaire a été effectué en l'absence du catalyseur. Les résultats et conditions de ce test sont résumés dans le tableau III.6.

**Tableau III.6** : Synthèse de DHPM en absence de catalyseur

Entrée	Catalyseur	Temps(min)	Température(°C)	Rdt (%) <sup>*</sup>	Pf (°C)
1	-	60	80	16	187-189

<sup>\*</sup>Conditions : urée/diéthyle malonate/benzaldéhyde=3/2/2, sans solvant, temps=1h, T°= 80°C

D'après ce tableau, on constate que malgré l'absence de catalyseur, l'association des trois réactifs à 80°C et en 1h de temps a pu conduire à la formation de 16% de DHPM. Un rendement assez bas qui mérite d'être amélioré par l'introduction de catalyseur, acide solide de nature hétéropolyanionique (HPAs). En effet, ces matériaux ont déjà montré leur efficacité dans des travaux antérieurs<sup>53,54</sup> pour la même réaction mais avec d'autres réactifs.

<sup>53</sup> C.Khiar, thèse doctorat «Etude de réactions multicomposants sur de nouveaux catalyseurs via la réaction de Biginelli et par voie radicalaire »,UMMTO, **2018**.

<sup>54</sup> N.Khaldi , thèse doctorat «Synthèse et activité biologique de nouvelles séries hétérocycliques d'intérêt thérapeutique », UMBB, **2023**.

### I.2.1.1. Variation de la quantité du catalyseur

L'acide phosphomolybdique ( $H_3PMO_{12}O_{40}$ ) a été choisi comme catalyseur de départ ou de référence pour cette étude préliminaire. Une variation de masse a été effectuée de 0,10 à 0,40g par pas de 0,05g. Le tableau III.7 regroupe les résultats obtenus.

**Tableau III.7** : Evolution des rendements en DHPM en fonction de la quantité du catalyseur

Entrée	$H_3PMO_{12}O_{40}$ (g)	Rdt (%) <sup>*</sup>	Pf (°C)
1	0,00	16	189
2	0,10	20	190
3	0,15	22	190-194
4	0,20	33	192
5	0,25	34	190-194
6	0,30	30	190-194
7	0,35	35	190-194
8	0,40	26	193-196

<sup>\*</sup>Conditions : urée/diéthyle malonate/benzaldéhyde=3/2/2, sans solvant, temps=1h,  $T^{\circ}= 80^{\circ}C$ .

À la vue de ces résultats obtenus on constate que :

- ✓ La réaction y lieu avec succès en présence de ce catalyseur, point de fusion du produit isolé avec catalyseur est le même que celui sans,  $190^{\circ}C$ . De plus, ce dernier a amélioré le rendement qui est passé de 16 à 35% soit du simple au double en absence et en présence d'HPA respectivement.
- ✓ Le rendement de la réaction est sensible à la quantité de l'HPA, il augmente ainsi progressivement de 20 à 34% quand la masse passe de 0,1 à 0,25 respectivement, soit 15% de plus pour 0,15g supplémentaire.

D'après ces résultats, la masse optimale est de 0,2g. Toutefois, pour la suite des tests d'optimisation, 0,1g est utilisé pour des raisons économiques.

### I.2.1.2. Variation de la température

Toujours dans une quête des conditions optimales, une variation de température est réalisée commençant de la température ambiante à 120°C. les résultats obtenus sont résumés dans tableau III.8.

**Tableau III.8 :** Evolution des rendements de la DHPM en fonction de la température avec H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>.

Entrée	Température(°C)	Rdt (%) <sup>*</sup>	Pf (°C)
1	Ambiante	traces	Pas de réaction
2	60	20/9 <sup>a</sup>	193-196/210 <sup>a</sup>
3	80	20	190
4	100	34	191-200
5	120	34	-

<sup>\*</sup> Conditions : urée/diéthyle malonate/benzaldéhyde=3/2/2, sans solvant, temps=1h, masse catalyseur=0,1g.

<sup>a</sup> Condition : thiourée/diethylmalonate/benzaldéhyde,sans solvant, temps=1h, masse catalyseur=0,1g,température=60°C

Ces résultats montrent que :

- ✓ Les rendements augmentent nettement avec l'élévation de la température, il passe de 7 à 20% (entrée 1 à 2 et 3) quand la température passe de l'ambiante à 60 et 80°C puis à 34% pour 100 et 120°C respectivement (entrée 4 et 5).
- ✓ Le meilleur rendement obtenu est de 34% à 100 °C (entrée 4).
- ✓ Le point de fusion du produit isolé en entrée 1, soit à température ambiante ne correspond pas aux autres, cela peut être dû à la formation d'un autre produit que celui la DHPM désirée ou à la présence des impuretés.
- ✓ La substitution de l'urée par la thio-urée ne semble pas être favorable dans ces conditions. Seulement 9% de produits ont été formés. Toutefois, la DHPM formée est pur car son point de fusion est en conforme à celui rapporté dans la littérature.<sup>38</sup>

De ce fait, la température optimale est de 100°C.

La disparité dans le point de fusion du produit isolé à température ambiante, en comparaison avec les autres produits obtenus à des températures plus élevées, suggère la possibilité de la formation d'un composé distinct de la DHPM désirée en entrée 1.

<sup>38</sup> A. Sujayev; E. Garibov; N.Nazarov; V.Farzaliyev, *Organic Chem Curr Res* , **2017**, 6, 179.

Cette divergence pourrait résulter de la synthèse d'un autre produit ou de la présence éventuelle d'impuretés, soulignant ainsi la nécessité d'une analyse approfondie pour élucider la nature de ce composé particulier.

### I.2.1.3. Variation des catalyseurs

Afin d'améliorer le rendement en DHPM, de nouvelles compositions hétéropolyanioniques ont été testés. Les HPAs étudiés sont des super acides, ils diffèrent soit par l'hétéroatome ou le métal de transition ou les deux,  $H_4SiW_{12}O_{40}$ ,  $H_4SiMo_{12}O_{40}$  et  $H_4PMo_{12}VO_{40}$ . Cette variation est réalisée dans les conditions optimales de catalyseur et de température (0,1g-100°C). Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau III.9.

**Tableau III.9** : rendements obtenus en DHPM en fonction de la variation des catalyseurs.

Entrée	Catalyseur	Rdt(%)*	Pf (°C)
1	$H_3PMo_{12}O_{40}$	33	191-200
2	$H_4SiW_{12}O_{40}$	18	230-235
3	$H_4SiMo_{12}O_{40}$	16	-
4	$H_4PMo_{11}VO_{40}$	6	-

\* Conditions : urée/diéthyle malonate/benzaldéhyde=3/2/2, sans solvant, temps=1h,  $T^\circ=100^\circ C$ ,  
masse catalyseur=0,1g

Les résultats indiquent :

- ✓ Le  $H_3PMo_{12}O_{40}$  est l'hétéropolyanion le plus efficace pour catalyser la réaction étudiée avec un rendement de 33%. Les autres hétéropolyanions testés (entrées 2,3 et 4) ont tous des rendements inférieurs, ce qui suggère qu'ils sont moins efficaces pour promouvoir la réaction, cela est peut-être dû aux conditions choisies de masse et de température et/ou aux propriétés de chaque hétéropolyanion utilisé.
- ✓ Le point de fusion du produit obtenu en entrée 1 est en accord avec les points de fusion trouvées précédemment, par contre, celui du produit obtenu avec le  $H_4SiW_{12}O_{40}$  est beaucoup plus élevé. Ceci suggère la formation d'un autre composé. En effet, ce catalyseur beaucoup plus acide que ses autres homologues, aurait probablement orienté

la réaction vers la formation d'un autre composé qui sera identifié plus tard par des techniques d'analyses plus poussées.

### I.2.1.3. Variation des dérivés dicarboxylés

Sur la base des conditions optimales obtenues précédemment, une variation de cétone est réalisée comme première étape, afin de trouver la  $\beta$ -cétone qui donne le meilleur rendement, une comparaison est effectuée dans les conditions optimales (0,1g-100°C) entre la synthèse de la DHPM élaborée en utilisant le diéthylmalonate et la synthèse de la DHPM classique en utilisant l'acétoacétate d'éthyle (AAE). Les deux réactions ont été également réalisées à température ambiante. Le tableau III.10 résume les résultats de cette comparaison. Les produits obtenus sont nommés B1 à B4 (voir tableau III.10). Puis d'autres dérivés dicarboxylés ont été testés à température ambiante (Tableau III.11).

**Tableau III.10 :** Rendement en DHPM en fonction de la température et de la nature de dicarboxylés.

Entrée	Produit	Température(°C)	Rdt (%) <sup>*</sup>	Pf (°C)
1	7a	Ambiante	7 <sup>a</sup>	168
2	7b	Ambiante	70 <sup>b</sup>	196-202
3	7a	100	34 <sup>a</sup>	191-200
4	7b	100	62 <sup>b</sup>	171-190

<sup>\*</sup> Conditions : urée/dicarboxylés/benzaldéhyde=3/2/2, sans solvant, temps=1h, masse  $H_{3PMo12O40}=0,1g$

<sup>a</sup> Rendements en utilisant le diéthylmalonate.

<sup>b</sup> Rendements en utilisant l'AAE

**Tableau III.11 :** Rendements en DHPMs en fonction de la nature de  $\beta$ -cétone

Entrée	$\beta$ -cétone	Rdt (%) <sup>*</sup>	Pf (°C)
5	Acétylacétone	16	171-190
6	Acétophénone	22	196-202
7	Hexane-2,5-dione	8	-
8	Acétanilide (amide)	7	-
9	Ethyl-3-oxovalérate	8	-

<sup>\*</sup> Conditions : urée/dicarboxylés/benzaldéhyde=3/2/2, sans solvant, temps=1h, masse  $H_{3PMo12O40}=0,1g$   
Température ambiante.

À la lumière de ces résultats nous constatons que :

- ✓ Indépendamment de la température de réaction, l'AAE reste la cétone la plus active, elle conduit ainsi à 70% de rendement en DHPM à température ambiante et à 62% à 100°C (entrée 2 et 4).
- ✓ L'utilisation de diéthylmalonate comme cétone est relativement favorable à température élevée 100°C (34% de rendement).
- ✓ L'utilisation de l'acétylacétone et de l'acétophénone, a conduit à la formation de DHPM avec des rendements modérés du même ordre de grandeur 16 et 22% respectivement.
- ✓ Pour les autres cétones testées, les rendements isolés sont insignifiants, inférieure à 10%

Toujours dans l'optique d'élargir le panel des molécules organiques actives, synthétisées dans des conditions respectueuses de l'environnement, l'étape suivante est la variation des aldéhydes avec comme cétone, l'acétoacétate d'éthyle, celle qui s'est montrée la plus active à température ambiante (pas de dépense énergétique) en présence de  $H_3PMo_{12}O_{40}$ , comme catalyseur propre et efficace. Les résultats obtenus suite à la variation des aldéhydes sont résumés dans tableau III.12. Les produits isolés sont nommés respectivement B5 à B15.

**Tableau III.12** : Rendements en DHPMs 7b en fonction de la variation des aldéhydes

Entrée	Produit	Aldéhyde	Rdt (%) <sup>*</sup>	Pf (°C)
1	7b <sub>2</sub>	4-nitrobenzaldéhyde	32	108
2	7b <sub>3</sub>	2,4-dichlorobenzaldéhyde	20	155
3	7b <sub>4</sub>	4-diméthylaminobenzaldéhyde	22	65-100
4	7b <sub>5</sub>	2-pyridinecarboxaldéhyde	64	199
5	7b <sub>6</sub>	Benzaldéhyde	70/39 <sup>a</sup>	202/184 <sup>a</sup>
6	7b <sub>7</sub>	Ciannamaldéhyde	8	-
7	7b <sub>8</sub>	2-thiophène-carboxaldéhyde	9	-
8	7b <sub>9</sub>	Furaldéhyde	16	-
9	7b <sub>10</sub>	2-hydroxybenzaldéhyde	16	-
10	7b <sub>11</sub>	4-hydroxybenzaldéhyde	7	-
11	7b <sub>12</sub>	Formaldéhyde	12	-

<sup>\*</sup> Conditions : urée/AAE/aldéhyde=3/2/2, sans solvant, temps=1h, masse catalyseur=0,1g, T : ambiante. <sup>a</sup> : Thiourée/AAE/benzaldéhyde

Il convient de souligner à partir de ce tableau :

- ✓ Le meilleur rendement obtenu est de 70% en utilisant la benzaldéhyde (entrée 5) tandis que l'utilisation de la thiourée sous les mêmes conditions a donné uniquement 39% du produit souhaité (entrée 5<sup>a</sup>). Résultat assez satisfaisant pour de telles conditions.
- ✓ L'utilisation du 2-pyridinecarboxaldéhyde (entrée 4) a conduit à une réaction favorable et efficace en termes de production du produit souhaité en donnant un rendement de 64%.
- ✓ Des rendements modérés sont observés pour chacune des entrées 1,2 et 3 entre 20 et 30%.
- ✓ Les autres aldéhydes (entrées 6-11) ont conduit à des rendements relativement bas, sans aucune mesure de point de fusion à cause de l'aspect du produit obtenu en fin de réaction.

Au final, tous comme la réaction de Mannich, la RMC de Biginelli a conduit aussi à la formation de pas mal de nouvelles molécules dans des conditions satisfaisantes vis-à-vis de l'environnement.

L'étape suivante (volet II) est celle de la caractérisation de l'ensemble des molécules isolées dans ce premier volet.

## **VOLET II : CARACTERISATION**

### **II.1. CARACTERISATION DES $\beta$ -AMINOCETONES**

#### **II.1.1. Spectroscopie Infrarouge (FTIR)**

Dans cette section, les résultats des analyses spectroscopiques des aminocétone synthétisées via la réaction multicomposant de Mannich soit par variation d'aldéhydes ou par celle des cétones seront présentées. Ainsi, les fréquences des bandes de vibration caractéristiques des fonctions organiques permettant l'identification des molécules, les structures ou formules de ces dernières sont résumés dans le tableau III. 13 et les spectres IR correspondants sont superposés sur les figures III.3 (a et b).

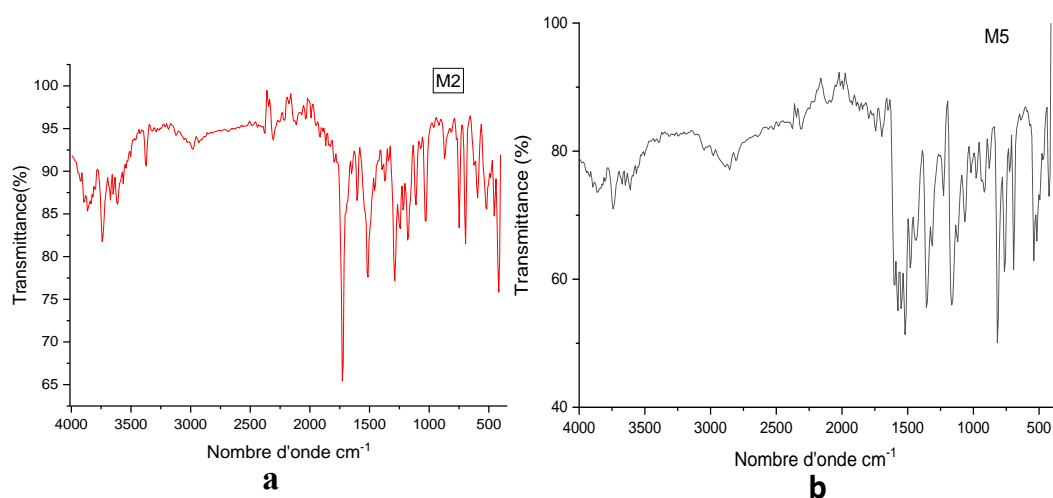
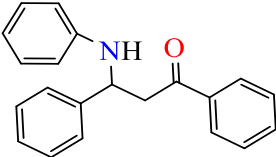
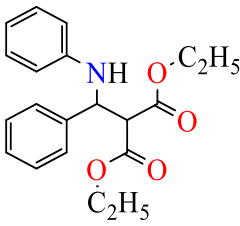


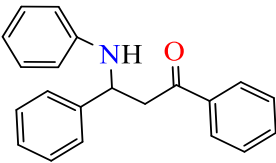
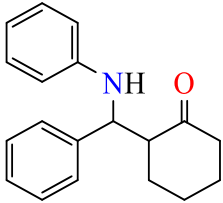
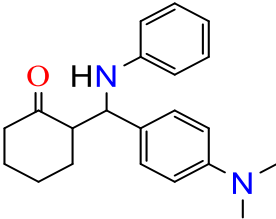
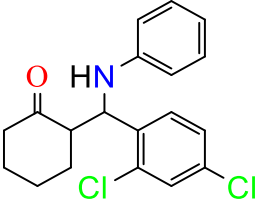
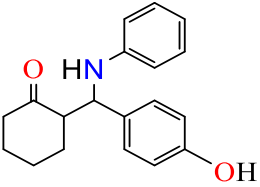
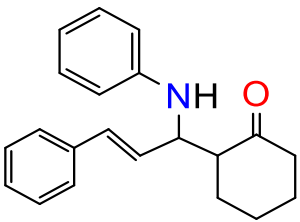
Schéma III.3 : Spectres IR des produits

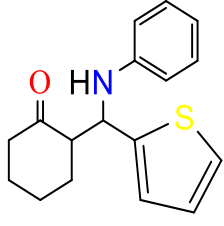
L'attribution des diverses bandes est faite en accord avec les tables IR.

Tableau III.13 : Fréquences des bandes de vibration IR des produits de synthèse issus de la réaction de Mannich

Entrée	Produits	Structure	Bandes caractéristiques et leurs attributions (cm <sup>-1</sup> )
1	4c <sub>2</sub>		746 (N-H) ; 810 (C-H); 1515 (C=C) ; 1675 (C=O) ; 3380 (N-H)
2	4c <sub>3</sub>		748 (N-H) ; 1288(C-O) ; 1512 (C=C); 1728 (C=O) ; 3380 (N-H)

## Chapitre III : Résultats et Discussions

3	4c <sub>4</sub>		740 (N-H) ; 995 (C-H) ; 1512 (C=C) ; 1666 ( C=O) ; 3380 (N-H)
4	4c <sub>5</sub>		748 (N-H) ; 1513 (C=C) ; 2936 (C-H) ; 1690 (C=O) ; 3380 (N-H)
5	4c <sub>6</sub>		813 (C-H); 1163 (C-N) ; 1520(C=C) ;
6	4c <sub>7</sub>		740 (N-H) ; 1500 (C=C) ; 1700 (C=O) ; 2940 (C-H) ;3380 (N-H)
7	4c <sub>8</sub>		746 (N-H) ;946 (C-H) ; 1100 (C-O) ; 1500 (C=C) ; 1700 (C=O)
8	4c <sub>9</sub>		746 (N-H) ; 985 (C-H) ; 1068 (C-N) ; 1695 (C=C)

9	4c <sub>10</sub>		1064 (C-N) ; 1509 (C=C) ; 1690(C=O) ; 2924 (C-H)
---	------------------	---	---

### II.1.2. Spectroscopie Uv Visible (UV-Vis)

De même que la section précédente, les résultats des analyses Uv-visible sont regroupés dans le tableau III.14.

**Tableau III.14** : : Résultats de l'analyse Uv-visible des  $\beta$ -aminocetones 4c

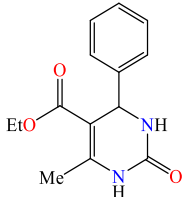
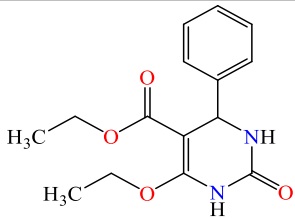
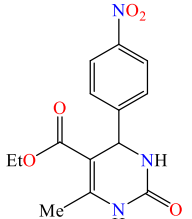
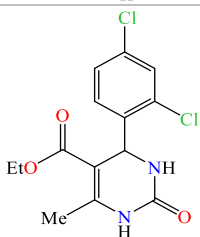
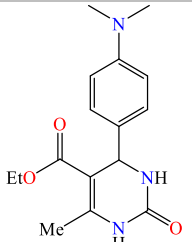
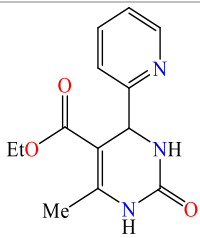
Entrée	Produit	Nombre d'onde $\lambda_{\max}$ (nm)	Absorbance (%)	Identification
1	4c <sub>2</sub>	250	3,97	$\pi \rightarrow \pi^*$
2	4c <sub>3</sub>	247	1,81	$n \rightarrow \pi^*$
3	4c <sub>4</sub>	249	3,66	$\pi \rightarrow \pi^*$
4	4c <sub>5</sub>	246	1,43	$n \rightarrow \pi^*$
5	4c <sub>6</sub>	242	1,15	$n \rightarrow \pi^*$
6	4c <sub>7</sub>	272	1,83	$n \rightarrow \pi^*$
7	4c <sub>8</sub>	240	0,35	$n \rightarrow \pi^*$
8	4c <sub>9</sub>	301	2,82	$\pi \rightarrow \pi^*$
9	4c <sub>10</sub>	244	2,18	$n \rightarrow \pi^*$

## II.2. CARACTERISATION DES DHPMs

### II.2.1. Spectroscopie Infrarouge (FTIR)

De même que les produits de Mannich, ceux de Biginelli aussi ont été caractérisés par FTIR. L'attribution des bandes caractéristiques est donnée dans le tableau III.15. Alors que les spectres sont résumés en annexe, juste deux sont donnés sur la figure III.4.

Tableau III.15 : bandes IR des produits de synthèse issus de la variation des aldéhydes.

Entrée	Produits	Structure	Bandes caractéristiques et leurs attributions (cm <sup>-1</sup> )
1	7b <sub>2</sub>		746 (N-H) ; 1219 (C-O) ; 1643 (C=C) ; 3240 (C-N)
2	7b <sub>3</sub>		1535 (N-H) ; 1643 (C=C) ; 3309 (N-H)
3	7b <sub>4</sub>		746 (N-H) ; 1519 (N-O) ; 1643 (C=C) ; 3278 (C-N)
4	7b <sub>5</sub>		1535 (N-H) ; 1643 (C=C) ; 3325 (N-H)
5	7b <sub>6</sub>		786 (C-H) ; 948(C=C) ; 1535 (N-H) ; 3325(N-H).
6	7b <sub>7</sub>		1519 (N-H) ; 1645 (C=C) ; 3325 (N-H)

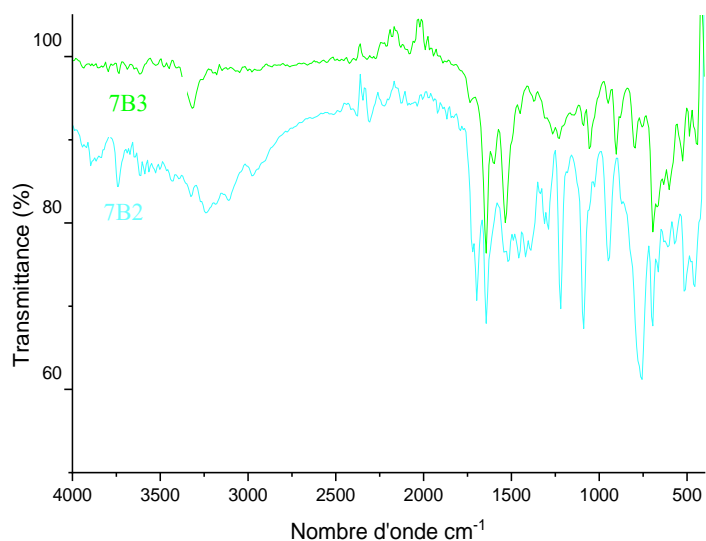


Schéma III.4 : Spectres IR des produits 7b<sub>2</sub> et 7b<sub>3</sub> (Produits de Biginelli)

### II.2.2. Spectroscopie Uv-Visible (UV-Vis)

Les résultats de l'analyse Uv-visible des différentes DHPMs synthétisés sont regroupés dans le tableau III.16.

Tableau III.16 : Résultats des analyses Uv-visible des DHPMs.

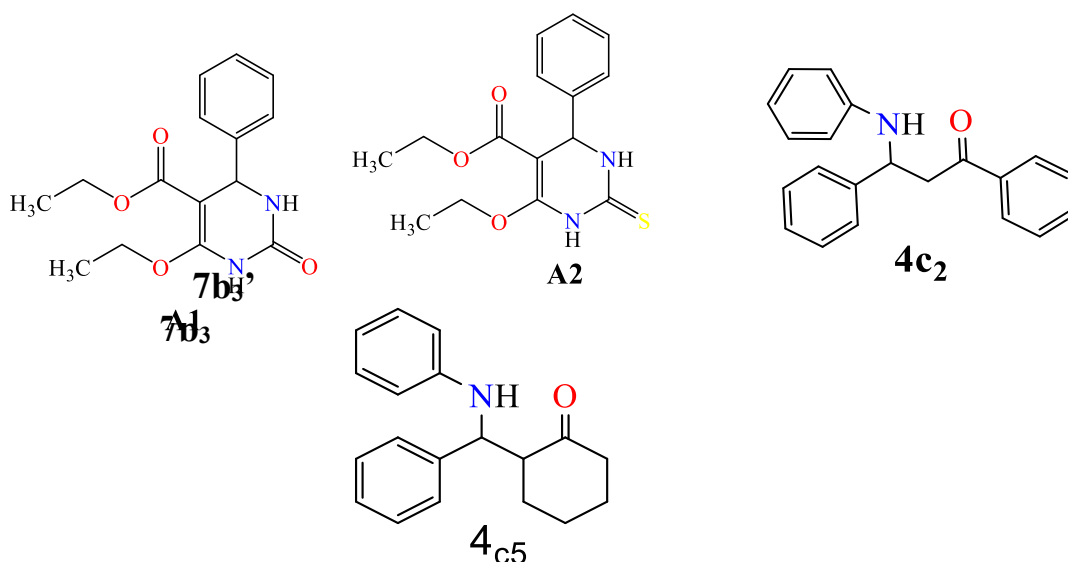
Entrée	Produit	Nombre d'onde $\lambda_{\max}$ (nm)	Absorbance (%)	Identification
1	7b <sub>2</sub>	281	0,522	n $\rightarrow$ $\pi^*$
2	7b <sub>3</sub>	-	-	-
3	7b <sub>4</sub>	264	1,414	n $\rightarrow$ $\pi^*$
4	7b <sub>5</sub>	258	0,522	n $\rightarrow$ $\pi^*$
5	7b <sub>6</sub>	329	0,557	n $\rightarrow$ $\pi^*$
6	7b <sub>7</sub>	-	-	-

### VOLET III : EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Ce volet est d'importance capitale dans ce travail, car il permet de valoriser les molécules synthétisées via les deux RMCs, Mannich et Biginelli par l'évaluation de leur activité antibactérienne.

La démarche entreprise pour cette évaluation est de commencer par la réalisation de tests préliminaires afin de sélectionner les composés les plus promoteurs pour des tests plus approfondies. Ensuite, une évaluation qualitative de l'activité antibactérienne des produits synthétisés a été déduite du paramètre de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Les composés sélectionnés s'agissent de :



Cette sélection vise à explorer et comparer ces deux classes de composés dans le cadre de cette étude, afin de déterminer leur potentiel en tant qu'agents antibactériens, 7b3 et 7b3' sont issus de la réaction de Biginelli et 4c2 et 4c5 de celle de Mannich.

Il est à signaler que la limitation du nombre de produits testés est aussi due aux manques de réactifs dans le laboratoire de microbiologie.

#### III.1. MISE EN EVIDENCE DE L'EFFET ANTIBACTERIEN

Les résultats de l'évaluation de l'effet antibactérien ont été obtenus en utilisant deux souches bactériennes ; Escherichia coli et Staphylococcus aureus après incubation des boîtes pétri contenant les disques imbibés de produits à tester ainsi que les disques

antibiotiques de référence gentamicine (CN 10) pendant 18h à 37°C. l'effet antibactérien de chaque échantillon a été mesuré en termes d'inhibition de la croissance bactérienne exprimée en diamètre des zones d'inhibition. Les résultats recueillis ont ensuite été présentés dans tableau III.17 ci-dessous

**Tableau III.17:** test préliminaire de l'activité antibactérienne contre les produits de synthèse.

Bactéries	Gram	Produits synthétisés				ATB	Sensibilité
		7b <sub>3</sub>	7b <sub>3</sub> '	4c <sub>5</sub>	4c <sub>2</sub>		
E. Coli	Négatif	+	-	+	+	CN 10	++
S. Aureus	Positif	+	+	+	+		

- : inactif    + : modérément actif    ++ : actif

Les résultats de ces tests préliminaires ont révélé que :

- ✓ Les produits 7b<sub>3</sub>, 4c<sub>2</sub> et 4c<sub>5</sub> ont montré une activité modérée contre la souche E. coli, alors que le produit 7b<sub>3</sub>' était inactif. Pour la souche S. Aureus, tous les produits testés ont montré une activité modérée, il est important de noter que dans les deux cas l'antibiotique de référence CN 10 s'est avéré actif contre les deux souches utilisées.
- ✓ Les résultats obtenus à partir des produits issus de la réaction de Mannich (4c<sub>2</sub> et 4c<sub>5</sub>) ont démontré une activité antibactérienne contre les deux souches de gram positif et négatif. Il convient de souligner que cette dernière témoigne de l'efficacité des produits de Mannich contre un large spectre de bactéries, il est possible de noter que l'activité antibactérienne est peut-être liée à la présence d'amine dans la structure des produits de Mannich.
- ✓ Dans une étude réalisée dans le cadre d'évaluation de l'activité antibactérienne de quelques DHPMs<sup>39</sup>, les résultats montrent que la présence du groupement COOEt était essentiel pour l'activité antibactérienne, cependant nos résultats montrent que la présence du diethylmalonate comme réactif (produits 7b<sub>3</sub> et 7b<sub>3</sub>') dans la réaction de Biginelli pourrait contribuer également à l'activité antibactériennes. Ces observations

---

<sup>39</sup> S.Bourahli ; B.Madi, Mémoire master « évaluation de l'activité antibactérienne de quelques dihydropyrimidinones », UMSB, 2018/2019.

suggèrent que la présence du groupement COOEt n'est pas la seule condition pour obtenir une activité antibactérienne. En tenant compte de cette observation le produit 7b<sub>3</sub>' s'est avéré inactif, il est possible d'exprimer que ce produit n'a pas montré d'activité en raison de la présence du groupement NHCSNH issu de l'utilisation de la thio-urée comme réactif, ou bien en raison de type de bactérie utilisé (gram négatif).

### III.3. Résultats de la CMI

Les résultats des CMI des produits 7b<sub>3</sub>, 7b<sub>3</sub>', 4c<sub>2</sub> et 4c<sub>5</sub> pour les deux souches bactériennes par la méthode de dilution en milieu liquide sont présentés dans le tableau III.18, les lectures ont été faites à l'œil.

**Tableau III.18** : Résultats des CMI des produits de synthèse contre Escherichia Coli et Staphylococcus Aureus.

Bactéries	Produits actifs	Dilutions				
		1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
E. Coli	7b <sub>3</sub>	+	+	-	-	-
	4c <sub>5</sub>	+	-	-	-	-
	4c <sub>2</sub>	+	+	+	-	-
S. Aureus	7b <sub>3</sub>	+	+	+	-	-
	7b <sub>3</sub> '	+	+	+	-	-
	4c <sub>5</sub>	+	+	+	+	-
	4c <sub>2</sub>	+	+	+	+	-

- : absence du germe      + : présence du germe      ● : CMI

L'évaluation de l'efficacité antibactérienne des produits testés montrent que les produits de Mannich ont une CMI plus faible la bactérie E. Coli que les produits de Biginelli (7b<sub>3</sub> et 7b<sub>3</sub>'), ce qui suggère une efficacité supérieure des produits de Mannich contre cette souche bactérienne. En revanche, pour S. Aureus, les CMI sont similaires indiquant une comparable efficacité antibactérienne contre cette souche.

---

*Conclusion*

*Générale*

---

Cette étude a permis la synthèse relativement propre et efficace de plusieurs molécules organiques actives, notamment des  $\beta$ -aminocétones via la RMC de Mannich et des dihydropyrimidinones (DHPMs) via la RMC de Biginelli, respectivement.

Des catalyseurs acides hétéropolyanioniques (HPAs), principalement l'acide phosphomolybdique ( $H_3PMO_{12}O_{40}$ ) se sont avérés favorables pour ces deux modèles réactionnels à température ambiante, offrant des rendements significatifs et des conditions de réaction plus douces que les procédés conventionnels ; en particulier du point de vue dépense énergétique et utilisation de solvants organiques coûteux et dangereux.

Les conditions optimales ont été identifiées pour chaque réaction, facilitant ainsi la voie aux futurs chercheurs dans le domaine.

Au final, cette étude permet d'enrichir la bibliothèque des composés organiques fonctionnels et d'élargir le panel des molécules biologiquement actives utiles aussi bien dans le domaine pharmaceutique que biologique.

Cependant, des analyses plus approfondies, telles que la RMN ( $^1H$  et  $^{13}C$ ) et la spectrométrie de masse, sont nécessaires pour caractériser vigoureusement les produits formés et mieux comprendre les mécanismes réactionnels de leurs formations.



---

# *Annece*

---

## 1. SPECTRES IR DES PRODUITS DE REACTION DE BIGINELLI

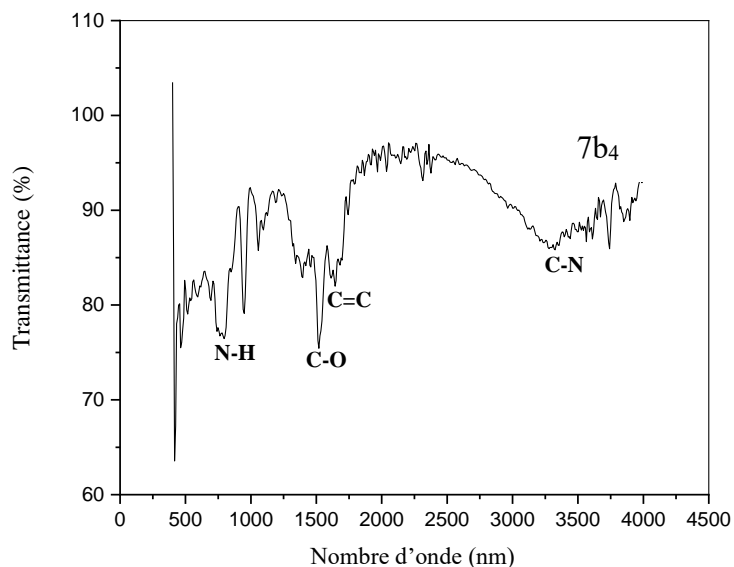


Figure1 : spectre IR du produit 7b4

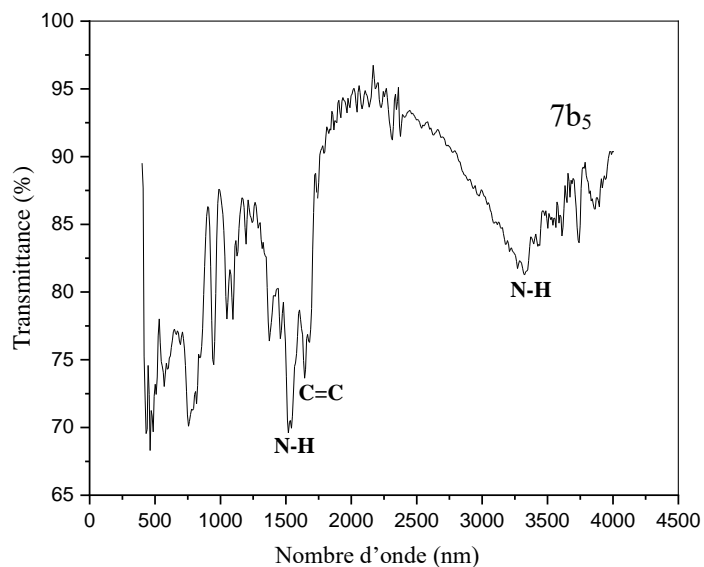


Figure2 : spectre IR du produit 7b5

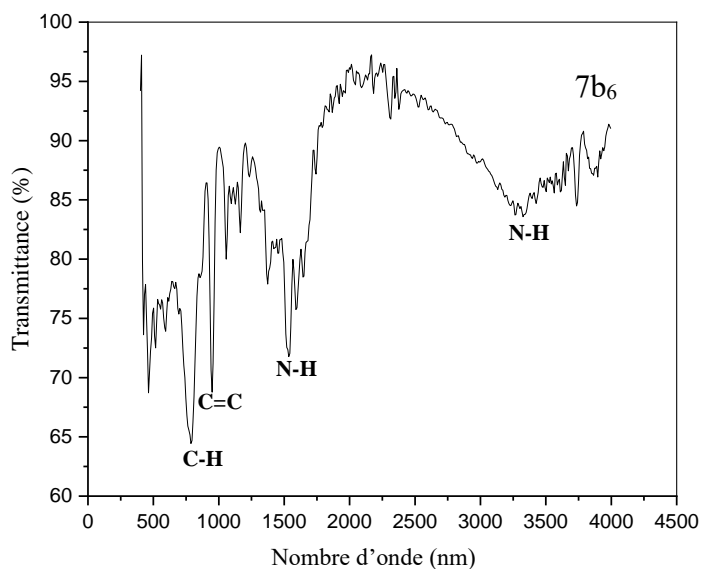


Figure3 : spectre IR du produit 7b6

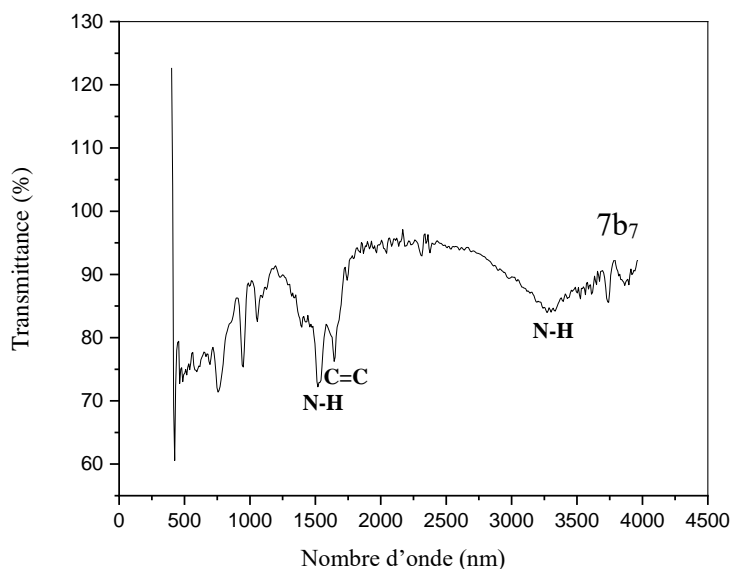
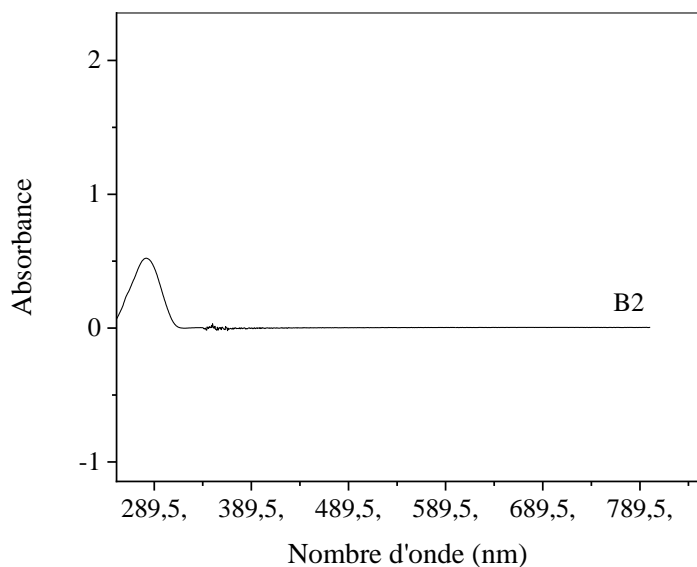
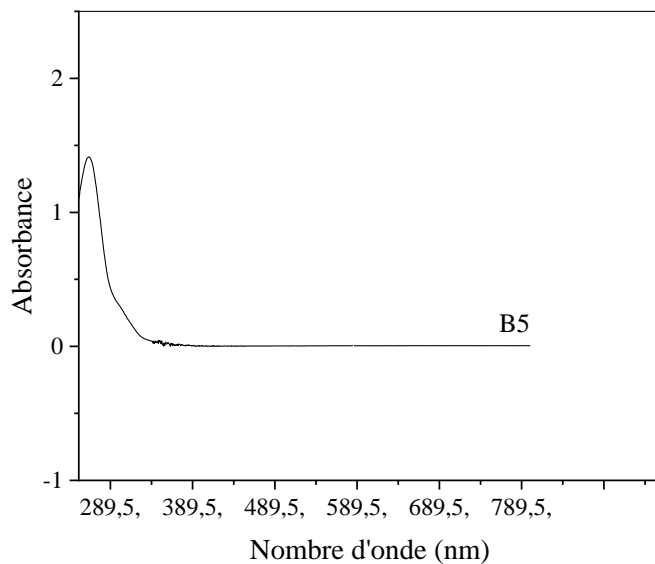


Figure4 : spectre IR du produit 7b7

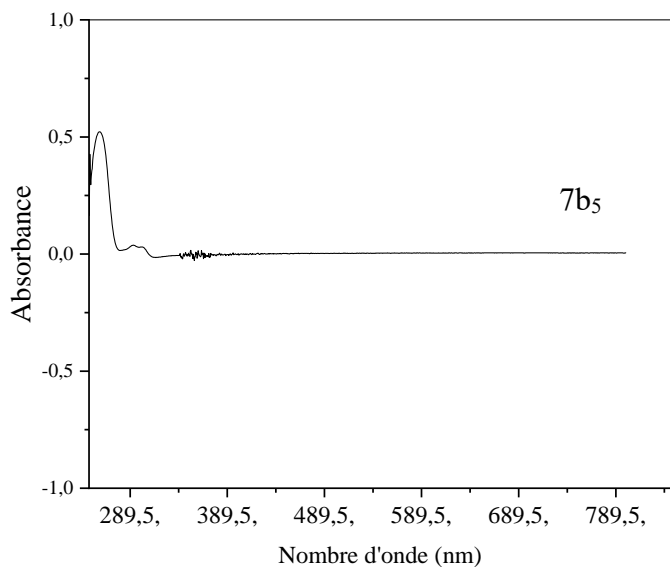
## 2. SPECTRES UV-VISIBLE DES PRODUITS DE REACTION DE BIGINE LLI



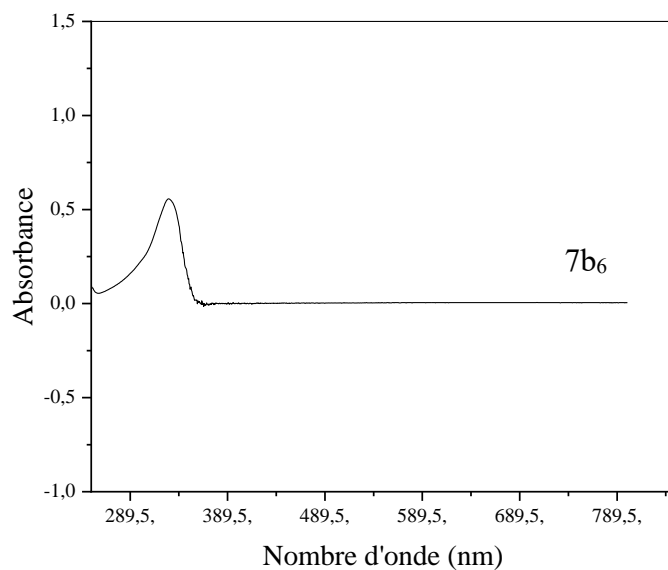
**Figure5 :** spectre UV-VIS du produit 7b<sub>2</sub>  
dans chloroforme



**Figure6:** spectre UV-VIS du produit 7b<sub>4</sub>  
dans chloroforme

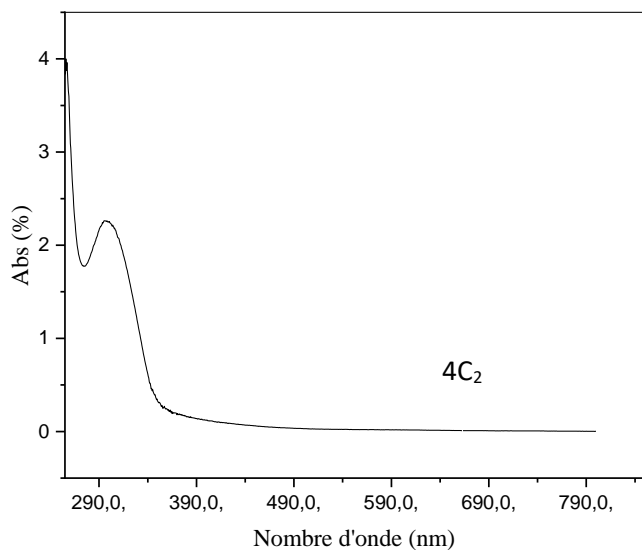


**Figure7 :** spectre UV-VIS du produit 7b<sub>5</sub>  
dans chloroforme

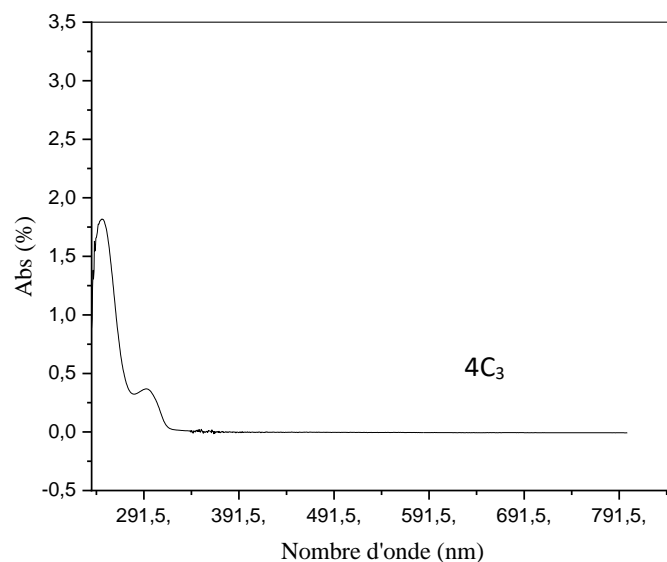


**Figure5 :** spectre UV-VIS du produit 7b<sub>6</sub>  
dans chloroforme

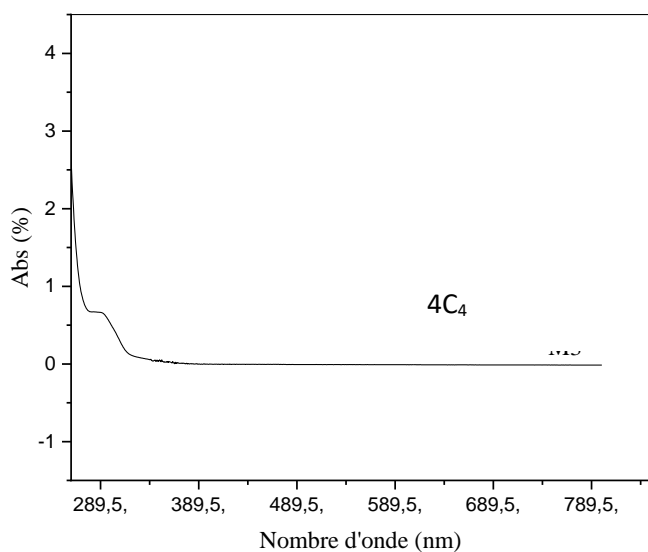
### 3. SPECTRES UV-VISIBLE DES PRODUITS DE REACTION DE MANNICH



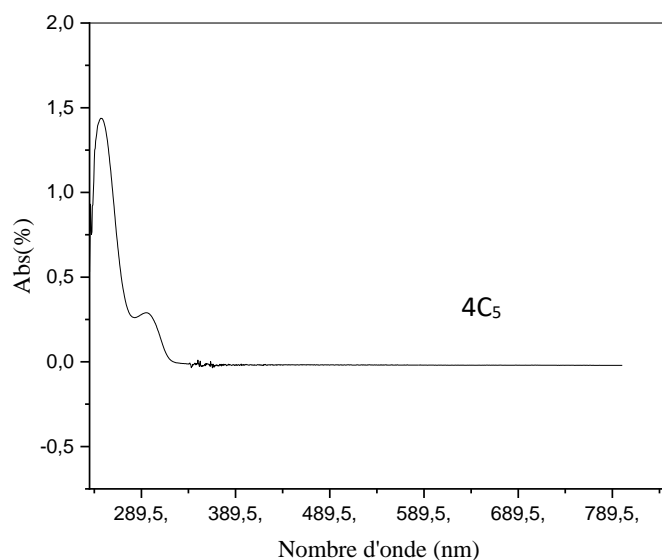
**Figure9** : spectre UV-VIS du produit 4C<sub>2</sub>  
dans l'acetate d'ethyle



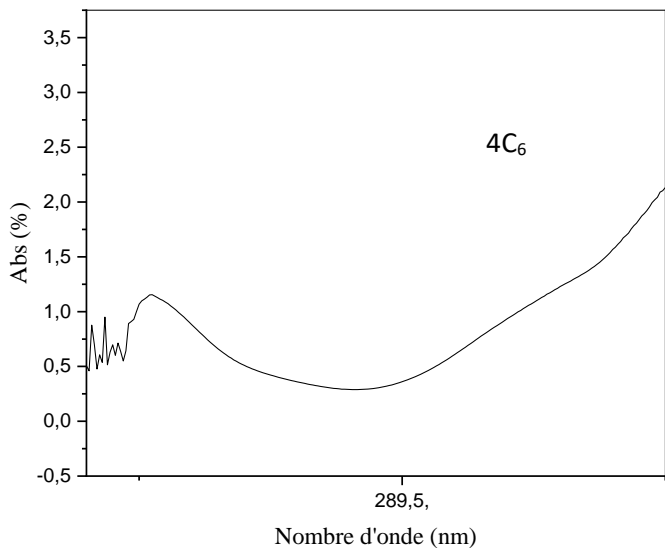
**Figure10** : spectre UV-VIS du produit 4C<sub>3</sub>  
dans l'acetate d'ethyle



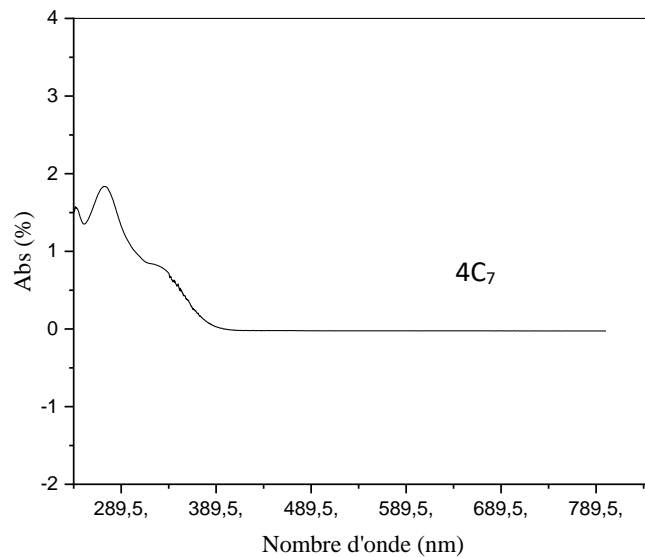
**Figure11** : spectre UV-VIS du produit 4C<sub>4</sub>  
dans l'acetate d'ethyle



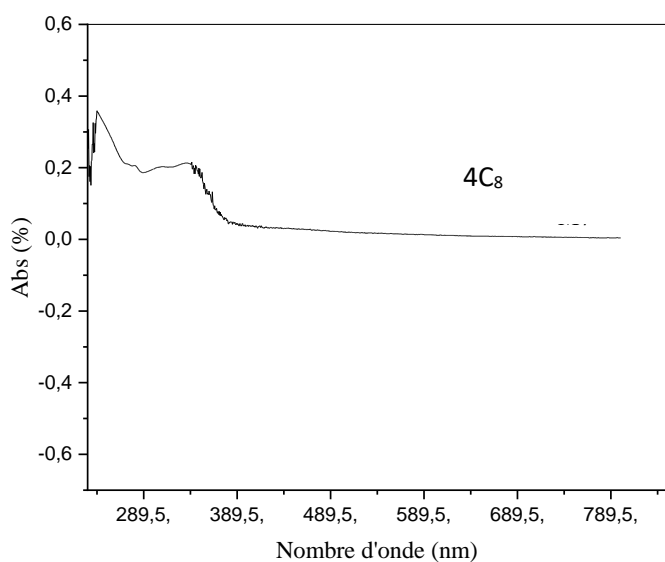
**Figure12** : spectre UV-VIS du produit 4C<sub>5</sub>  
dans l'acetate d'ethyle



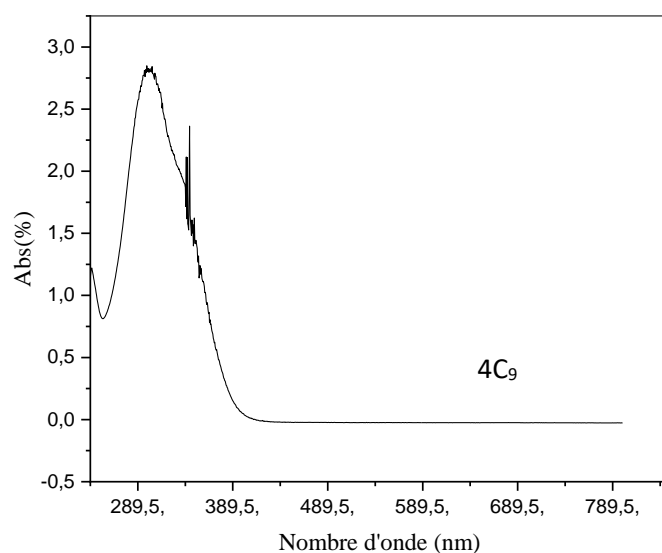
**Figure13** : spectre UV-VIS du produit 4C<sub>6</sub>  
dans l'acetate d'ethyle



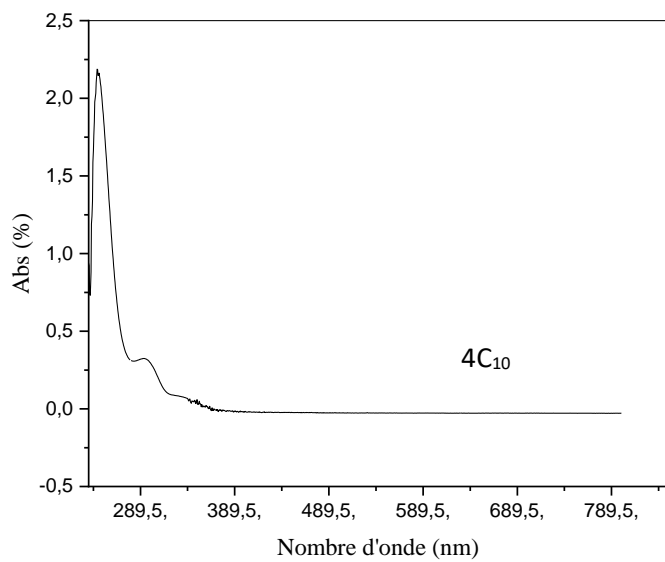
**Figure14** : spectre UV-VIS du produit 4C<sub>7</sub>  
dans l'acetate d'ethyle



**Figure15** : spectre UV-VIS du produit 4C<sub>8</sub>  
dans l'acetate d'ethyle



**Figure16** : spectre UV-VIS du produit 4C<sub>9</sub>  
dans l'acetate d'ethyle



**Figure17** : spectre UV-VIS du produit 4C<sub>10</sub>  
dans l'acetate d'ethyle

#### 4. SPECTRES IR DES PRODUITS DE REACTION DE MANNICH

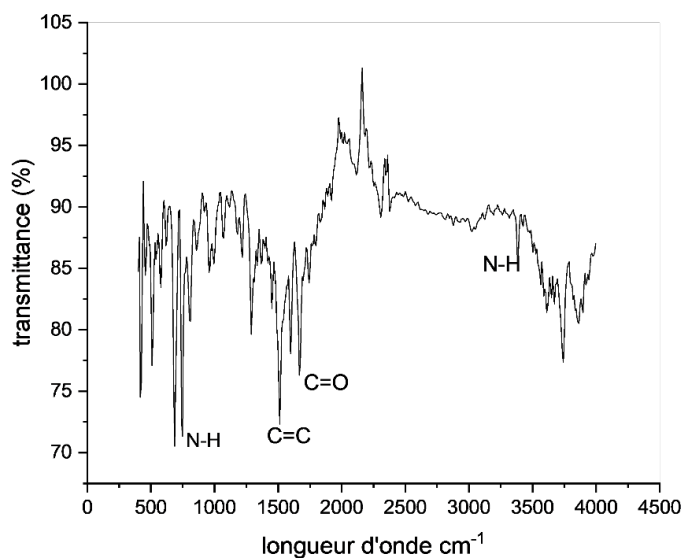


Figure18 : spectre IR du produit 4C<sub>2</sub>

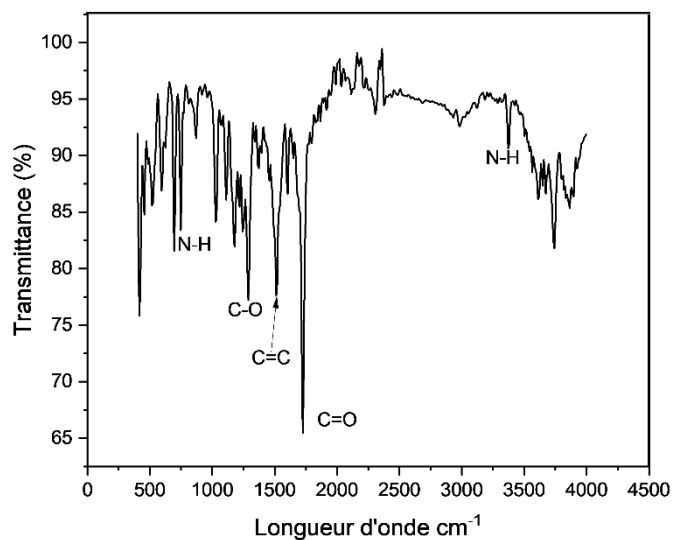


Figure19 : spectre IR du produit 4C<sub>3</sub>

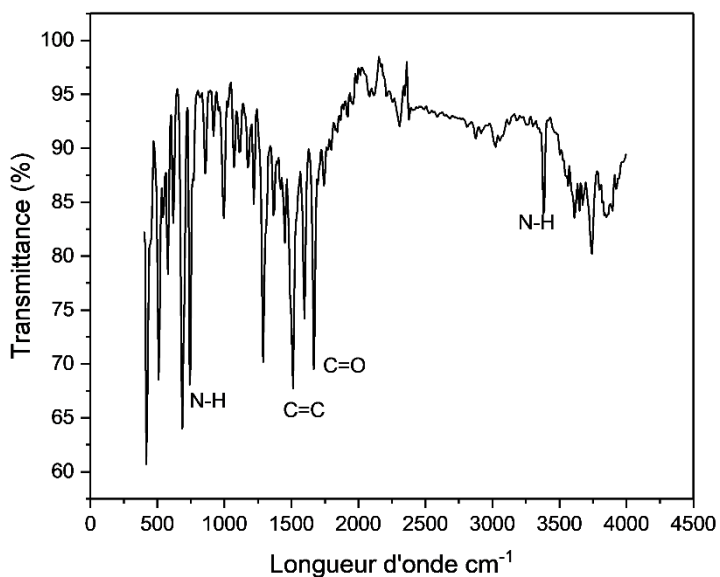


Figure20 : spectre IR du produit 4C<sub>4</sub>

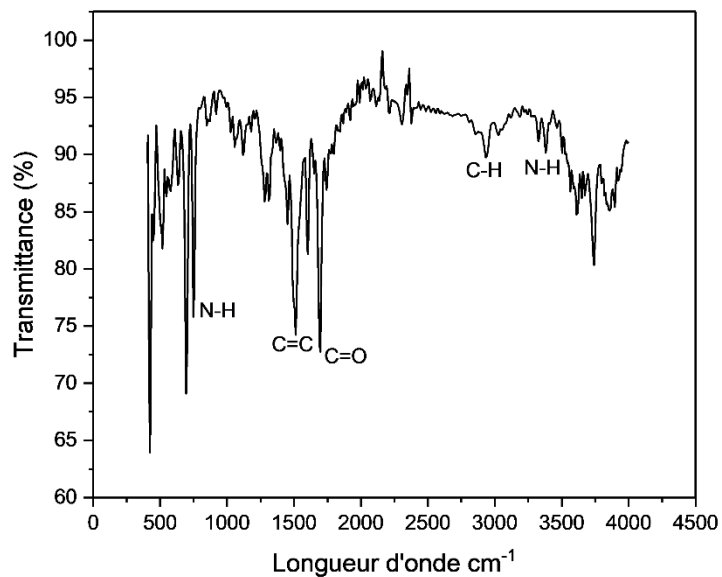


Figure21 : spectre IR du produit 4C<sub>5</sub>

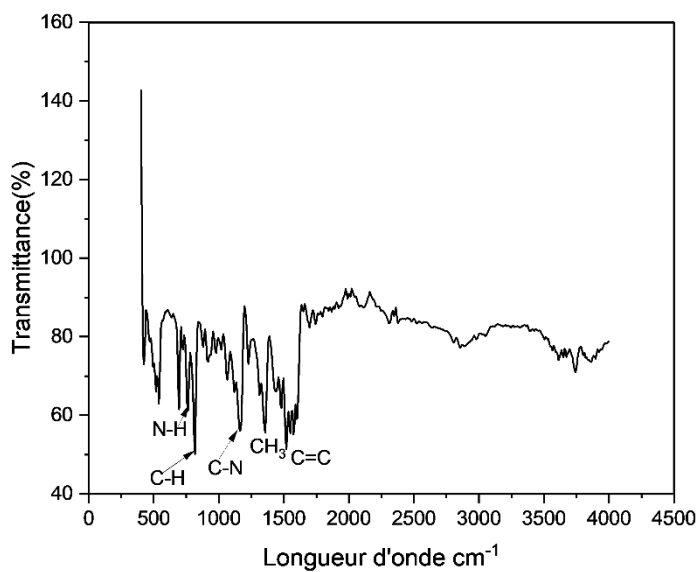


Figure22 : spectre IR du produit 4C<sub>6</sub>

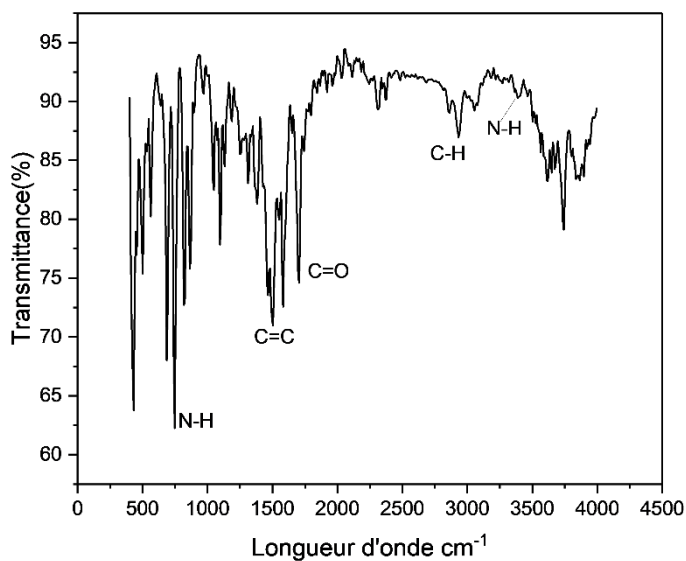


Figure23 : spectre IR du produit 4C<sub>7</sub>

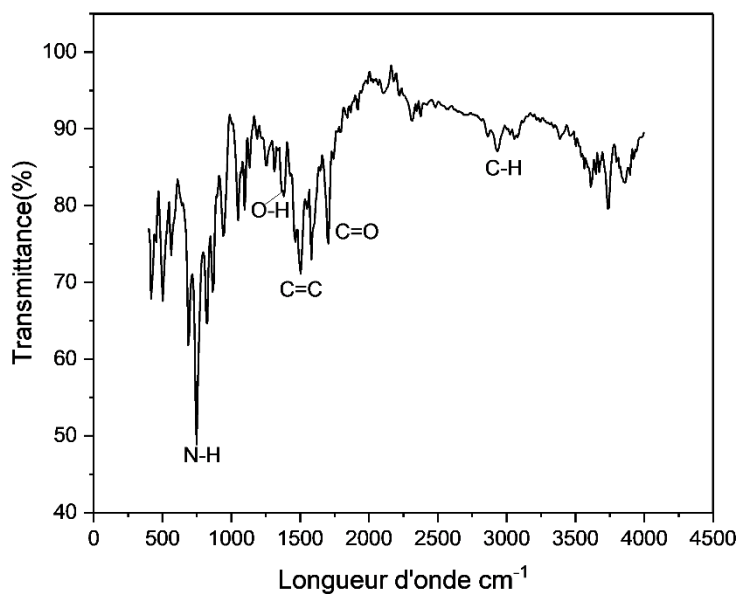


Figure24 : spectre IR du produit 4C<sub>8</sub>

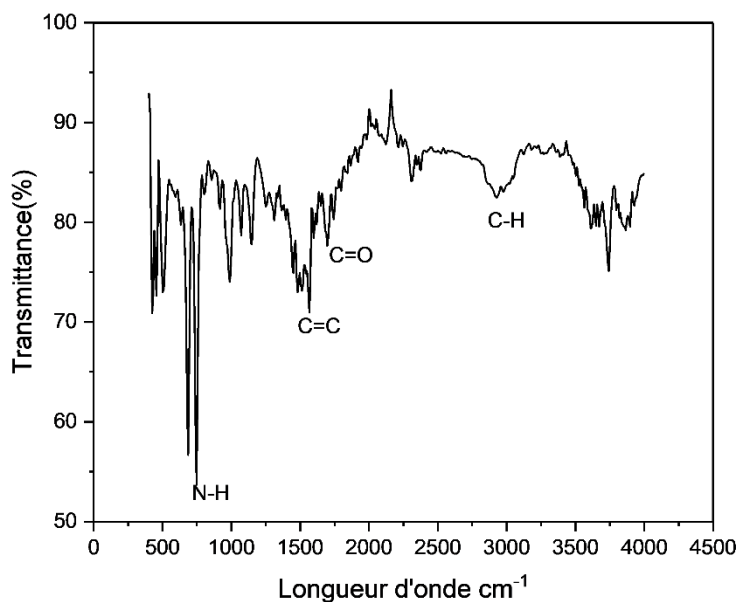
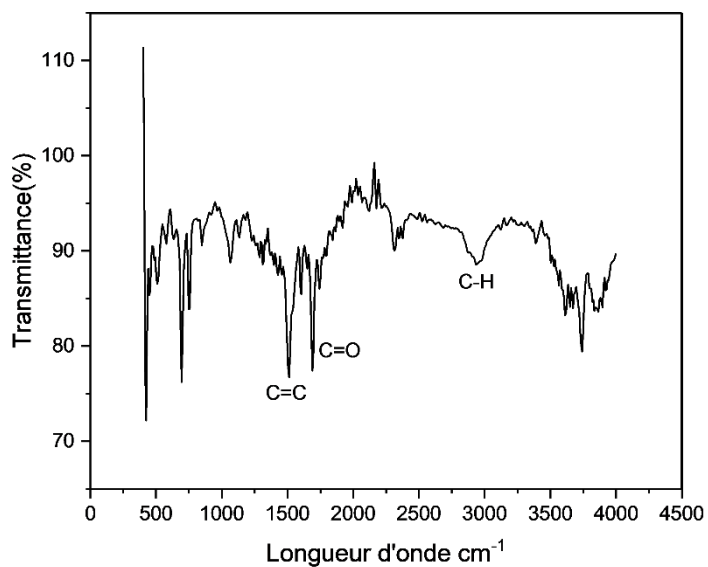


Figure25 : spectre IR du produit 4C<sub>9</sub>

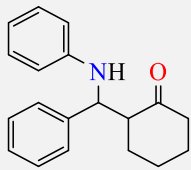
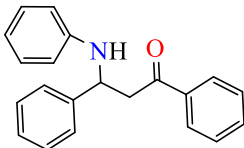


**Figure26** : spectre IR du produit  
4C<sub>10</sub>

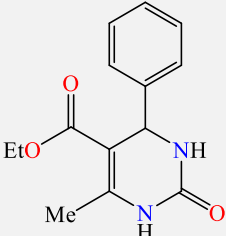
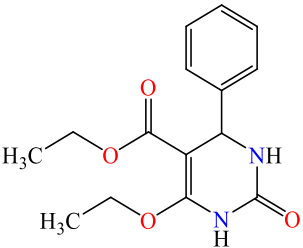
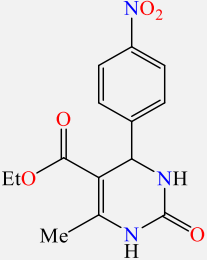
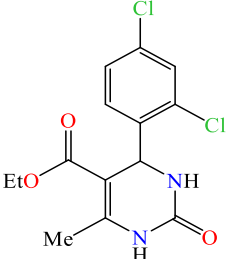
#### 4.COULEUR ET ASPECT DES PRODUITS DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

<i>Produit</i>	<i>Structure</i>	<i>Aspect et couleur</i>
7b <sub>3</sub>		Poudre blanche
7b <sub>3</sub> '		Poudre bleue

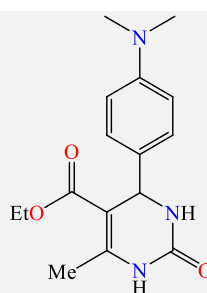
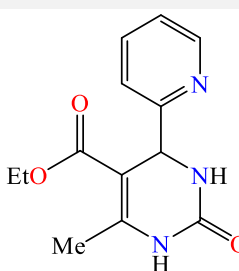
## Annexe

$4C_5$		Poudre jaune pale
$4C_2$		Poudre blanche

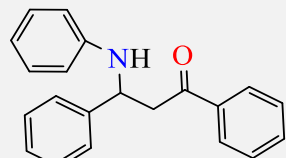
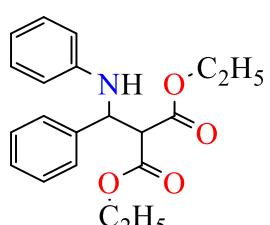
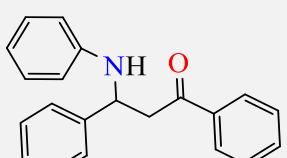
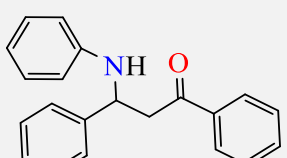
## 6. COULEUR ET ASPECT DES PRODUITS DE BIGINELLI

<i>Produit</i>	<i>Structure</i>	<i>Aspect et couleur</i>
$7b_2$		Flocon blanc
$7b_3$		Poudre jaune pale
$7b_4$		Poudre verte
$7b_5$		Flocon blanc

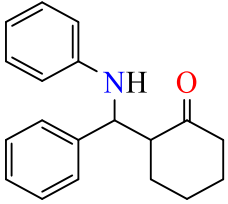
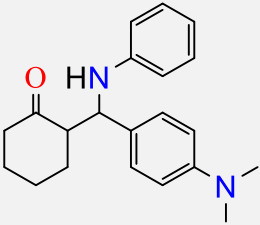
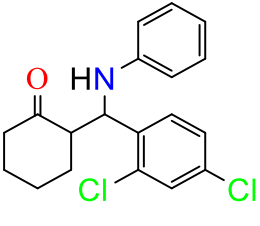
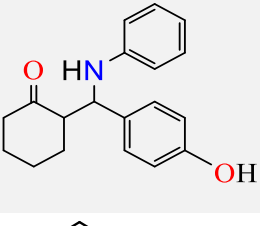
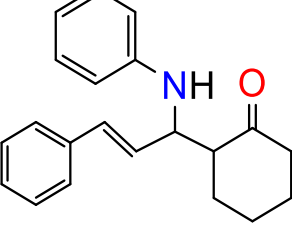
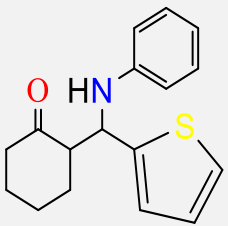
## Annexe

7b <sub>6</sub>		Flocon vert
7b <sub>7</sub>		Poudre bleue

### 7.COULEUR ET ASPECT DES PRODUITS DE MANNICH

<i>Produit</i>	<i>Structure</i>	<i>Aspect et couleur</i>
4C <sub>2</sub>		Poudre blanche
4C <sub>3</sub>		Poudre verte
4C <sub>4</sub>		Poudre blanche
4C <sub>5</sub>		Poudre grise

## Annexe

		
4C <sub>6</sub>		Poudre marron
4C <sub>7</sub>		Flocon jaune pale
4C <sub>8</sub>		Poudre jaune
4C <sub>9</sub>		Flocon marron
4C <sub>10</sub>		Poudre noire
4C <sub>11</sub>		

