

N° d'ordre :

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

-----  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE  
FILIERE : CHIMIE

## MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

### *THEME*

**Molécules d'intérêt biologique :3,4-dihydropyrimidin-2(1H) -  
ones et 3,4-dihydropyrimidin-2(1H) -thiones.**

*Présenté par :*

**ZROUROU Kahina**

et

**NEDRI Cylia**

*Soutenu le 26 / 11 / 2020, devant le Jury composé de :*

<b>HOCINE</b>	<b>Ouarda</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>PRESIDENTE</b>
<b>KICHOU</b>	<b>Nora</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>ENCADREUR</b>
<b>IGHILAHIRIZ</b>	<b>Karima</b>	<b>MCB</b>	<b>UMMTO</b>	<b>EXAMINATRICE</b>

## **Remerciements**

*Avant tout nous remercions Dieu tout puissant, de nous avoir donné la Santé, la patience et le courage afin de munir ce travail à sa fin.*

*On adresse nos vifs et sincères remerciement à notre promotrice Madame **KICHOU Nora**, maître de conférences classe A à l'université de Tizi-Ouzou, pour son soutien et pour l'aide qu'elle nous a apporté et de nous avoir orienté tout au long de ce travail avec beaucoup de compétence, d'enthousiasme, son aide précieuse.*

*Nos remerciements les plus respectueux vont aussi à Madame **HOCINE Ouarda** maître de conférences classe A à l'université de Tizi-Ouzou, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements à Madame **IGHILAHRIZ Karima** maître de conférences classe B à l'université de Tizi-Ouzou, d'avoir accepté d'examiner et de juger ce mémoire.*

*Nos remerciements vont également au tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.*

*Enfin, nous adressons tous nos remerciements à nos familles et à tous nos amis.*

***Merci pour votre soutien.***



## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*À mes chers parents Ahmed, Ouardia*

*Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur  
de l'amour dont ils ne cessent de me combler que  
dieu leur procure bonne santé et longue vie.*

*À mes proches notamment mon fiancé : Mohamed.*

*mes frères : Aziz et Abdelhak.*

*mes sœurs : Yasmina ,Fazia , Nacera ,Hanane , Rania.*

*et mes amies : Kahina, Naïma, Siham, Kenza, Sabrina.*

*À mon binôme Cylia et à toute sa famille.*

*Je vous dis merci*

*pour votre soutien et votre présence à mes côtés.*

*Kahina.*



## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*A mes chers parents Youcef et Malika pour leur patience,  
l'amour, leurs soutiens et l'encouragements*

*A ma chère sœur Amira*

*A ma chère cousine Sonia, que dieu l'accueille dans son vaste  
paradis*

*A toute ma famille*

*A mon binôme Kahina et à toute sa famille*

*A mes copines Kahina, Siham, Kenza*

*A tous mes amis et camarades*

*A tous ceux qui me sont chère au monde.*

*Cyfia.*

## Liste des abréviations

Ar	Aryle
°C	degré Celsius
DHPMs	dihydropyrimidinones
DHPMTs	dihydropyrimidine-thiones
ee	excès énantiomérique
Et	Éthyle
EtOH	Éthanol
Équiv	Équivalent
h	heure
HCl	acide chlorhydrique
IR	Infra-Rouge
Me	Méthyle
min	minute
mol %	pourcentage molaire
R	Radical
RMCs	Réactions Multi- Composantes
RMN <sup>13</sup> C	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone-13
RMN <sup>1</sup> H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
SAR	Relation Structure Activité
SRAS	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
Tamb	Température ambiante
UV-V	Ultra-Violet- Visible

### Liste des figures

Figure 1 : Agent de protection de la laine contre les mites .....	3
Figure 2 : Structure de la Nitractine .....	3
Figure 3 : DHPMs présentent une activité antivirale.....	4
Figure 4 : 6-méthyl -2-oxo-4-undécyl-1,2, 3,4-tétrahydro-5-pyrimidinecarboxylate d'éthyle ..4	
Figure 5 : Structure de Monastrol.....	5
Figure 6 : Composé possède une activité é anticancéreuse .....	5
Figure 7 : DHPMs présentent une activité cytotoxique.....	6
Figure 8 : DHPMs présentent une activité anti-malarique .....	6
Figure 9 : DHPMs présentent une inhibition contre la tuberculose H37Rv de mycobactérie....	7
Figure 10 : Structure de la Nifédipine .....	7
Figure 11 : Structure de (R)-SQ32926 et (S)-SQ32926 .....	8
Figure 12 : Structure de (R)- SQ32547et (S)- SQ32547 .....	8
Figure 13 : DHPMs présentent une inhibition des canaux calcique .....	8
Figure 14 : DHPMs possèdent une activité anti-SRAS contre le SRAS-CoV 3CL <sup>pro</sup> .....	9
Figure 15 : DHPM possède une activité antifongique.....	10
Figure 16 : Éthyl-6-méthyl-4-(3-phénoxyphényl)-2-thioxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate .....	10
Figure 17 : Dérivés de la curcumine 3,4-dihydropyrimidinone.....	11
Figure 18 : Série 29 et série 30 .....	11
Figure 19 : 4-(2, 3,4-triméthoxyphényl)-5-[4-(pipéridin-1-yl)benzoyle]-3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> )-one.....	12
Figure 20 : 4-(4-nitrophényl)-5-(2,3dihydro-1,4-benzodioxan-6-ylcarbonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> )-one.....	12

Figure 21 : Dérivés de 1-phényl-3,4 dihydropyrimidine-2(1 <i>H</i> )-thione 33 a-f .....	13
Figure 22 : Structure de dihydropyrimidinones /thiones .....	14
Figure 23 : Synthèse des DHPMs par les rayonnements solaires concentré .....	39
Figure 24 : Synthèse des DHPMs nano-tiges en alliage magnétique (Fe-C-O-Mo) .....	39
Figure 25 : Structure chimique du composé <b><u>a</u></b> .....	48
Figure 26 : Structure chimique du composé <b><u>b</u></b> .....	50
Figure 27 : Structure chimique du composé <b><u>c</u></b> .....	52

## Liste des schémas

Schéma 1 : Réaction de Biginelli .....	1
Schéma 2 : Mécanisme proposé par Folker et Johnson .....	15
Schéma 3 : Mécanisme proposé par Sweet et Fissekis .....	15
Schéma 4 : Mécanisme proposé par Kappe.....	16
Schéma 5 : Mécanisme proposé par Ivica Cepanec .....	16
Schéma 6 : Mécanisme proposé par Shun-Jun Ji .....	17
Schéma 7 : Mécanisme proposé par Raj et Coll.....	17
Schéma 8 : Mécanisme proposé par P.S.Hariksishnan et son équipe .....	18
Schéma 9 : Synthèse des DHPMs par Sn Cl <sub>2</sub> .....	19
Schéma 10 : Synthèse des DHPMs par In (OTf) <sub>3</sub> .....	19
Schéma 11 : Synthèse des DHPMs par triflimides métalliques .....	19
Schéma 12 : Synthèse des DHPMs par système Ziegler- Natta.....	20
Schéma 13 : Synthèse des DHPMs par LaCl <sub>3</sub> -graphite .....	20
Schéma 14 : Synthèse des DHPMs par ZnCl <sub>2</sub> .....	21
Schéma 15 : Synthèse des DHPMs par PPH <sub>3</sub> .....	21
Schéma 16 : Synthèse des DHPMs par C <sub>2</sub> HCl <sub>3</sub> O <sub>2</sub> .....	21
Schéma 17 : Synthèse des DHPMs par Matériau carbone sulfone .....	22
Schéma 18 : Synthèse des DHPMs par L'acide Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @meglumine sulfonique.....	22
Schéma 19 : Synthèse des DHPMs par TFA.....	23
Schéma 20 : Synthèse des DHPMs par 4,5-diméthyl-3,6-bis (o-tolyl) -1,2-benzènedisulfonimide.....	23

Schéma 21 : Synthèse des DHPMs par Acide hypochloreux- dichloreux aluminium.....	24
Schéma 22 : Synthèse des DHPMs par {[Et <sub>3</sub> N-SO <sub>3</sub> H] Cl} .....	24
Schéma 23 : Synthèse des DHPMs par [MImH][OAc] .....	25
Schéma 24 : Synthèse des DHPMs par [C <sub>2</sub> O <sub>2</sub> BBTA] [TFA] .....	25
Schéma 25 : Synthèse des DHPMs par Nitrate de L-proline .....	26
Schéma 26 : Synthèse des DHPMs par [Et <sub>3</sub> NH] [HSO <sub>4</sub> ].....	26
Schéma 27 : Synthèse des DHPMs par TMGT .....	26
Schéma 28 : Synthèse des DHPMs par Amberlyst 15 DRY .....	27
Schéma 29 : Synthèse des DHPMs par H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> .....	28
Schéma 30 : Synthèse des DHPMs par Ag Nd Si W <sub>11</sub> .....	28
Schéma 31 : Synthèse des DHPMs par (NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub> .....	29
Schéma 32 : Synthèse des DHPMs par Cu@PMO-IL .....	29
Schéma 33 : Synthèse des DHPMs par TiO <sub>2</sub> -CNT .....	30
Schéma 34 : Synthèse des DHPMs par des nanocatalyseurs magnétiquement réutilisables .....	31
Schéma 35 : Synthèse des DHPMs par l'oxyde de zinc .....	31
Schéma 36 : Synthèse des DHPMs par jus de citron vert .....	32
Schéma 37 : Synthèse des DHPMs par l'os de seiche .....	32
Schéma 38 : Synthèse des DHPMs par NDL .....	33
Schéma 39 : Synthèse des DHPMs par Mg-Al-CO <sub>3</sub> et Ca-Al-CO <sub>3</sub> .....	33
Schéma 40 : Synthèse des DHPMs sous irradiation ultrason.....	34
Schéma 41 : Synthèse des DHPMs par nano-La <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .....	34
Schéma 42 : Synthèse sous irradiation micro-ondes .....	34
Schéma 43 : Synthèse des DHPMs par PSSA.....	35
Schéma 44 : Synthèse des DHPMs par Saccharomyces cerevisiae .....	35

Schéma 45 : Synthèse des DHPMs par l'iode.....	36
Schéma 46 : Synthèse des DHPMs par acide phosphorique chiral .....	36
Schéma 47 : Synthèse des DHPMs par méthanoproline-thiourée.....	37
Schéma 48 : Synthèse des DHPMs par un dérivé chiral de 1,2-benzènedisulfonimide..	37
Schéma 49 : Synthèse des DHPMs par l'extrait de vers de terre brut.....	38
Schéma 50 : Synthèse des DHPMs par MAP, DAP, TSP .....	38
Schéma 51 : Synthèse des DHPMs par PTA / jeffamine® .....	40
Schéma 52 : Addition électrophile des dihydropyrimidinones .....	41
Schéma 53 : Substitution nucléophile des dihydropyrimidinones .....	41
Schéma 54 : Préparation des pyrimidines substituées en C2 .....	41
Schéma 55 : Formation de 2-aryl-1,4-dihydropyrimidine .....	42
Schéma 56 : Réaction de conversion de 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> )-one en présence de PyBroP .....	42
Schéma 57 : Oxydation de 4-aryl-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> )-thione par PIDA.....	43
Schéma 58 : Formation de pyrimidin-2(1 <i>H</i> )-one-5-carboxylates d'éthyle.....	43
Schéma 59 : Oxydation des dihydropyrimidinone par CAN .....	43
Schéma 60 : Oxydation de 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> )-one par TiO <sub>2</sub> /O <sub>2</sub> .....	44
Schéma 61 : Formation des dérivés du pyrolo-[3,4-d]-pyrimidinone .....	44
Schéma 62 : Dihydropyrimido[4,3-d] coumarines.....	45
Schéma 63 : Synthèse des dérivés pyrimidiniques tricyclique .....	45
Schéma 64 : Réaction de réduction des dihydropyrimidines .....	46

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Les résultats d'IR du composé <b>a</b> .....	49
Tableau 2 : Les résultats de RMN $^1\text{H}$ du composé <b>a</b> .....	49
Tableau 3 : Les résultats du RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>a</b> .....	51
Tableau 4 : Résultats de Spectroscopie RMN $^1\text{H}$ du composé <b>b</b> .....	51
Tableau 5 : Résultats de Spectroscopie RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>b</b> .....	51
Tableau 6 : Résultats de Spectroscopie RMN $^1\text{H}$ du composé <b>c</b> .....	52
Tableau 7 : Résultats de Spectroscopie RMN $^{13}\text{C}$ du composé <b>c</b> .....	53

## Sommaire

Introduction générale..... 1

### **Partie I**: Intérêts Biologiques des dihydropyrimidinones /thiones

I.1. Introduction..... 3

I.2. Activités biologiques des DHPMs /DHPMTs ..... 3

I.2.1. Agent antimite ..... 3

I.2.2. Activité antivirale..... 3

I.2.3. Activité anticancéreuse ..... 4

I.2.4. Activité anti-malarique ..... 6

I.2.5. Activité antituberculeuse..... 6

I.2.6. Inhibition des canaux calciques ..... 7

I.2.7. Activité anti-SRAS ..... 9

I.2.8. Activité antifongique ..... 9

I.2.9. Activité anti-inflammatoire..... 10

I.2.10. Agent vasodilatatrice ..... 11

I.2.11. Activité anti -ulcéreuse ..... 11

I.2.12. Activité anti- hépatotoxique..... 12

I.2.13. Activité antimicrobienne..... 12

I.3. Conclusion ..... 13

### **Partie II**. Différentes voies d'accès au 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*) -ones/thiones

II.1. Réaction de Biginelli ..... 14

II.2. Étude de mécanisme de la réaction de Biginelli..... 14

II.2.1. Mécanisme proposé par Folker et Johnson (1933)..... 15

II.2.2. Mécanisme proposé par Sweet et Fissekis (1973)..... 15

II.2.3. Mécanisme proposé par Kappe (1997) .....	16
II.2.4. Mécanisme proposé par Ivica Cepanec (2007).....	16
II.2.5. Mécanisme proposé par Shun-Jun Ji (catalysée par une base) (2010) .....	16
II.2.6. Mécanisme proposé par Raj et Coll. (2011) .....	17
II.2.7. Mécanisme proposé par P.S.Hariksishnan et son équipe (2013).....	17
II.3. Méthodes de synthèse de 3,4-dihydropyrimidine-2(1 <i>H</i> ) -ones/thiones.....	18
II.3.1. Utilisation des acides de Lewis .....	18
II.3.2. Utilisation des bases de Lewis .....	18
II.3.3. Utilisation des acides solides .....	21
II.3.4. Utilisation des acides de Brønsted.....	22
II.3.5. Utilisation des liquides ioniques .....	24
II.3.6. Utilisation des résines échangeuse d'ions .....	27
II.3.7. Utilisation des polyoxométallates (POMs).....	27
II.3.8. Utilisation des nanocatalyseurs .....	29
II.3.9. Utilisation des catalyseurs inorganiques.....	31
II.3.10. Utilisation des catalyseurs naturels.....	31
II.3.11. Utilisation des catalyseurs solides .....	33
II.3.12. Utilisations des ultrasons .....	33
II.3.13. Utilisation des micro-ondes .....	34
II.3.14. Utilisation des polymères .....	35
II.3.15. Utilisations des enzymes.....	35
II.3.16. Utilisation d'iode .....	35
II.3.17. Synthèse asymétrique .....	36
II.3.18. Utilisation d'autres méthodes .....	38

II.4. La réactivité des dihydropyrimidinones .....	41
II.4.1. Réaction de conversion.....	41
II.4.2. Réaction d'oxydation.....	42
II.4.3. Réaction de condensation .....	44
II.4.4. Réaction de réduction .....	45
II.5. Synthèse et Caractérisation de quelques dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> ) - ones/thiones.....	47
II.5.1. La synthèse des dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> ) -ones/thiones.....	47
II.5.2. Caractérisation des composés <b>a</b> , <b>b</b> et <b>c</b> .....	47
II.5.2.1. Caractérisation de composé 5-(méthoxycarbonyl) -6-méthyl-4-phényl-3,4- dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> ) -one (composé <b>a</b> ).....	48
II.5.2.2. Caractérisation de composé 6-méthyl-5-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromène-3-carbonyl) -4-phényl- 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> ) -one (composé <b>b</b> ) .....	50
II.5.2.3. Caractérisation de composé méthyl-5-(2-oxo-2 <i>H</i> -chromène-3-carbonyl) -4-phényl- 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> ) -thione (composé <b>c</b> ).....	52
II.6. Conclusion .....	53
Conclusion générale .....	54

Références bibliographiques

Résumé

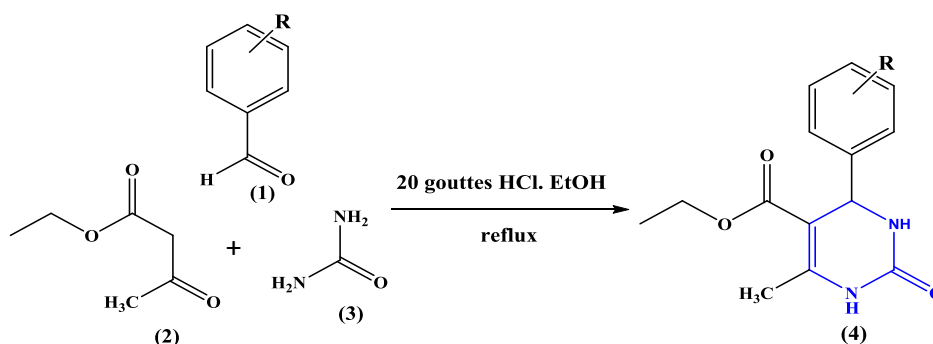


# ***INTRODUCTION GENERALE***

## Introduction générale

Les composés hétérocycliques sont les structures de base de plusieurs médicaments, ils couvrent la plus grande partie dans la recherche en chimie organique synthétique.

Les dihydropyrimidinones (DHPMs) et les dihydropyrimidine-thiones (DHPMTs) sont des composés hétérocycliques très importants, elles sont les structures fondamentales des acides nucléiques (ADN et ARN) [1], ce qui les rendent meilleurs ligands pour diverses cibles biologiques. En 1893, le chimiste italien Pietro Biginelli a rapporté pour la première fois la préparation d'une nouvelle molécule, la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (produit Biginelli) (**4**), par condensation de trois réactifs en une seule étape (one-pot) : le benzaldéhyde (**1**), l'acétoacétate d'éthyle (**2**) et l'urée (**3**), dans l'éthanol comme solvant et l'acide chlorhydrique comme catalyseur (schéma 1). Cette condensation est l'une des réactions multi-composantes (RMCs) les plus utilisées actuellement en synthèse organique pour générer des nouveaux dérivés pyrimidiques [2,3].



**Schéma 1** : Réaction de Biginelli

Les dihydropyrimidines et ses dérivés ont récemment acquis une place notable dans le domaine de la chimie médicinale à cause de leurs diverses activités thérapeutiques et pharmacologiques. Ils sont utilisés pour traiter plusieurs maladies soit transmissibles ou potentiellement mortelles comme : tuberculoses, SIDA(VIH), *Staphylococcus aureus*, cancers, ulcères gastriques, *Escherichia coli*, paludisme et coronavirus humain [4 ,5].

En raison des propriétés biologiques de ces fragments, l'intérêt de synthèse de nouveaux analogues de Biginelli a augmenté énormément. Les chercheurs ont développé diverses méthodes de synthèse par l'utilisation des acides et des bases de Lewis et brønsted, les polyoxométallates, les polymères, les liquides ioniques, les catalyseurs naturels et les techniques de micro-onde et ultrasons, qui visent à améliorer considérablement les conditions opératoires et aussi les rendements des produits, diminuer les temps de réaction par rapport à la réaction de Biginelli conventionnelle, tout en gardant les mêmes réactifs de base [6,7].

La multiplicité des groupes fonctionnels substitués pourrait conduire à des réactivités considérables vis-à-vis les électrophiles et les nucléophiles et aussi quelques oxydants [8].

Ce manuscrit s'articule autour de deux parties principales dont la première est consacrée pour illustrer certaines activités biologiques des dihydropyrimidinones /thiones.

Dans la deuxième partie, nous citerons les différentes voies de synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones et des 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thiones, ainsi que leurs réactivités. Nous traiterons à titre d'exemple quelques méthodes de synthèse et de caractérisations de certains composés de Biginelli.

## **PARTIE I**

*Intérêts biologiques des dihydropyrimidinones /thiones*

## **I.1. Introduction**

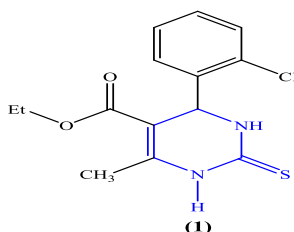
Après la synthèse de P. Biginelli en 1893 [9], les dihydropyrimidinones (DHPMs) occupaient une place importante dans la chimie synthétique, pharmacologique et thérapeutique, principalement en raison de leurs larges gammes d'activités biologiques [10,11].

Les composés 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones et ses dérivés jouent un rôle très important dans le domaine de la chimie médicinale à cause de leurs activités biologiques intéressantes telles que les activités : antivirales [12], anticancéreuses [13], vasodilatatrices [14], antimicrobiennes [15], anti malariques [16] ,anti hépatotoxiques[17], anti-inflammatoires[18], anti-ulcéreuses[19], les dihydropyrimidines ont été utilisées pour le traitement de diverses maladies transmissibles comme SRAS [21].

## **I.2. Activités biologiques des DHPMs/DHPMTs**

### **I.2.1. Agent antimite**

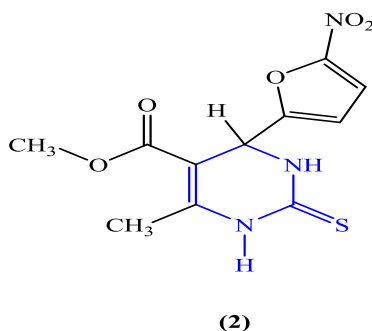
Les premières utilisations des dérivés simples de la DHPM remontent aux années 1930. Le composé (1) est utilisé comme agent de protection de la laine contre les mites (figure 1) [2].



**Figure 1** : Agent de protection de la laine contre les mites

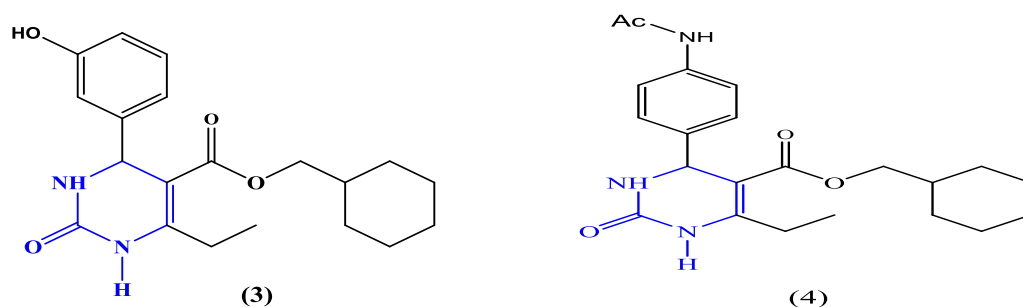
### **I.2.2. Activité antivirale**

Plus tard, l'intérêt concentré sur l'activité antivirale des composés de Biginelli a mené par la suite au développement de la Nitractine (2) [20], qu'est montrée une excellente activité contre les virus du trachome, Il exhibe également une activité antibactérienne modérée (figure 2) [8].



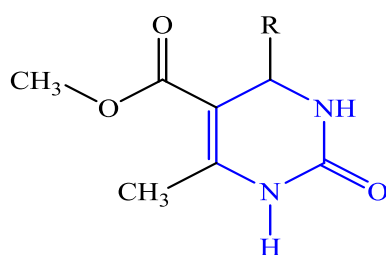
**Figure 2** : Structure de la Nitractine

En 2009, il a été observé qu'environ 33 millions de personnes étaient infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [21]. Les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones ont été sélectionnées et dérivatisées par un test de répllication du VIH-1 basé sur cellules rapporteuses GFP (la protéine fluorescente verte). Les composés (3,4) ont présenté une inhibition significative de la répllication du VIH-1 in vitro, avec un bon profil de sécurité (figure 3). La séparation chirale de chaque énantiomère par cristallisation fractionnée a montré que seul l'énantiomère(S) conservait une activité anti-VIH [22].



**Figure 3 :** DHPMs présentent une activité antivirale

De plus, le composé (5) qui possède une longue chaîne latérale lipophile : 6-méthyl-2-oxo-4-undécyl-1,2, 3,4-tétrahydro-5-pyrimidinecarboxylate d'éthyle (figure 4) a montré une activité antivirale sélective et puissante contre le virus de *Punta Toro* et autres *bunyaviridae* comme le virus de la fièvre hémorragique de Crimée –Congo (FHCC) [12].



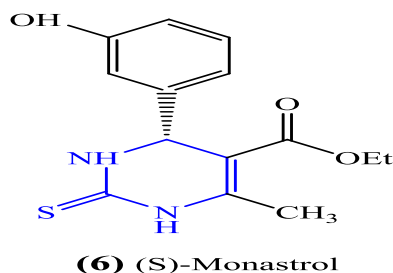
**(5)**  $R=CH_3-(CH_2)_{10}$

**Figure 4 :** 6-méthyl -2-oxo-4-undécyl-1,2, 3,4-tétrahydro-5-pyrimidinecarboxylate d'éthyle

### I.2.3. Activité anticancéreuse

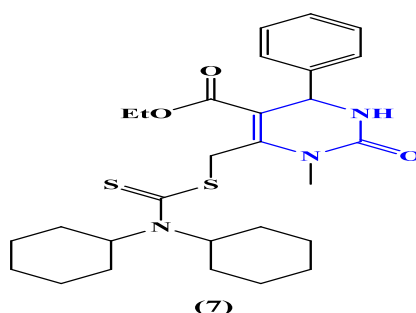
Le 5-(éthoxycarbonyl)-méthyl-4(3-hydroxyphényl)-3,4-dihydropyrimin-thione nommé le Monastrol (figure 5) est un important anticancéreuse, reportée en 1999, est une molécule perméable aux cellules malignes en se fixant sur les branches bipolaires, il bloque la division cellulaire par l'inhibition d'une protéine motrice : la kinesin Eg5, empêchant ainsi le développement anarchique des cellules malignes

[5-9]. L'énantiomère (S) du Monastrol (**6**) est l'inhibiteur le plus puissant de l'activité Eg5 ATPase que l'énantiomère (R) [24].



**Figure 5 :** Structure de Monastrol

En 2018, une nouvelle série de dihydropyrimidinone portant divers groupement N-hétérocycliques a été conçue, synthétisée et son activité cytotoxique a été évaluée contre 60 lignées de cellules cancéreuses selon le protocole NCI (USA). Le composé (**7**) a montré une activité significative contre les lignées cellulaires cancéreuses NCI –H460, SK-MEL-5 et HL-60 (TB) avec inhibition de la croissance de 88% ,86% et 85%, il a été avéré avoir un double effet inhibiteur contre VEGFR-2 et m TOR avec une inhibition de 68,52% et 86 ,57% respectivement (figure 6) [13].



**Figure 6 :** Composé possède une activité anticancéreuse

En 2019, S. Sana et coll. ont étudié la conception et la cytotoxicité et les actions inhibitrices de la tubuline de l'aryl  $\alpha$ -halo acrylamide dérivés de dihydropyrimidinone liés. L'étude a montré l'activité cytotoxique et inhibitrice de la tubuline prometteuse. Le dépistage a été effectué dans des lignées de cellules cancéreuses humaines comme le MCF-7(cancer du sein humain) MDA-MB-231(cancer du sein humain), HCT-116 (cancer du côlon humain), HCT15 (adénocarcinome colorectal), DU145 (cancer de la prostate humaine) et HFC-1(fibroblaste pulmonaire normal). L'Activité cytotoxique de composés synthétisés (**8**) et (**9**) ont été découverts et exprimés comme valeur IC de  $0,54 \pm 0,12$  à  $8,35 \pm 0,82$  pour la cellule blindée lignes. Certains composés inhibent la tubuline polymérisation ( $IC_{50} 6,91 \pm 0,43 \mu M$ ) avec microtubule activités déstabilisante (figure 7) [25].

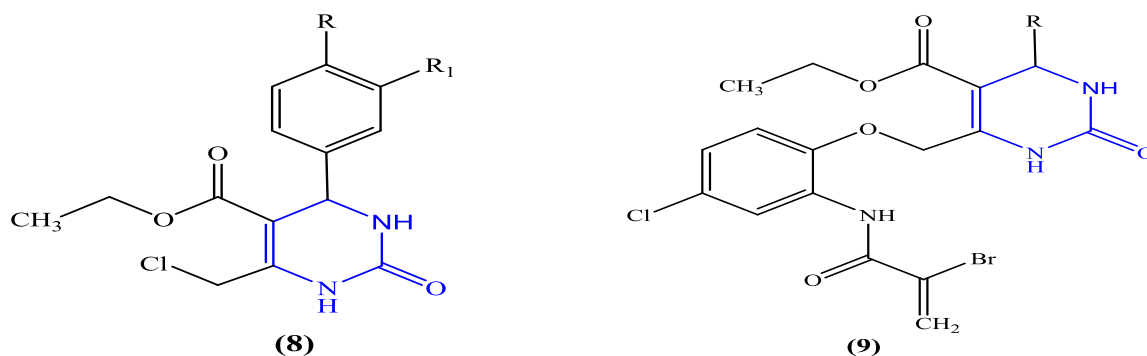


Figure 7 : DHPMs présentent une activité cytotoxique

#### I.2.4. Activité anti-malarique

Le paludisme est une maladie grave causée par des parasites du genre plasmodium, qui est transmise à l'homme par une piqûre d'un moustique femelle infecté de l'espèce *Anophèle*. *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* sont les plus dangereuses [26].

Les dérivés de DHPMs de structures (10-13) présentent une activité anti-malarique intéressante (figure 8) [16,21].

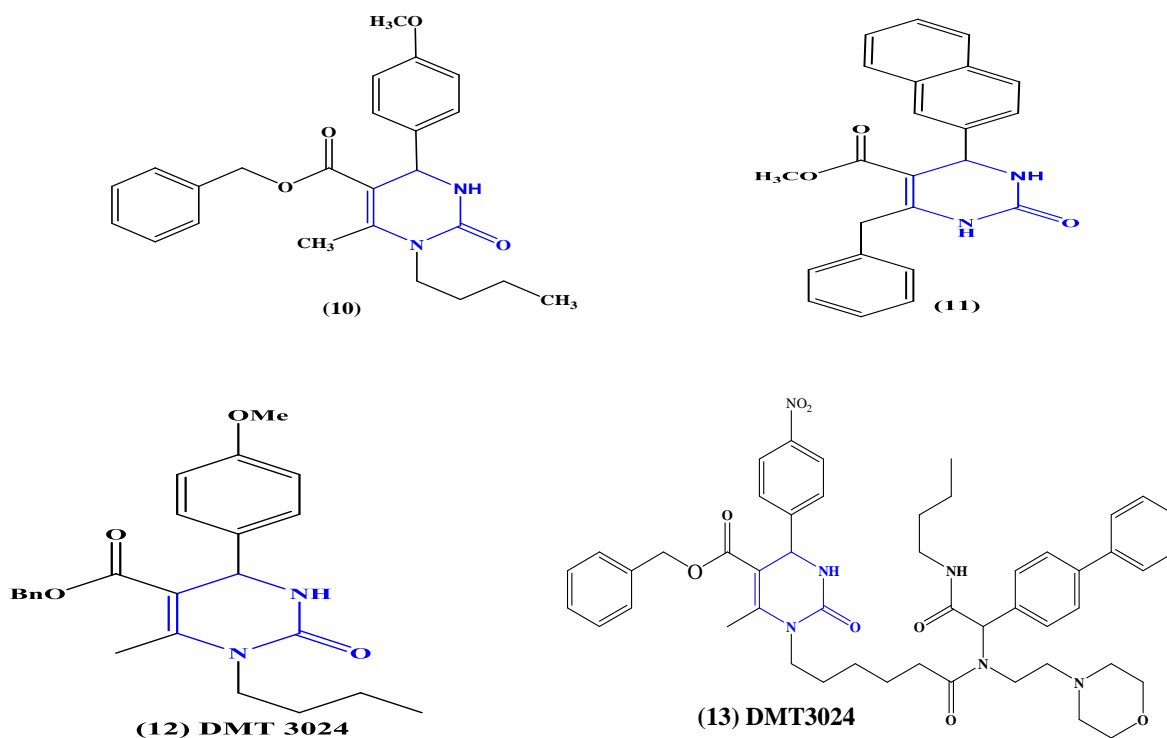
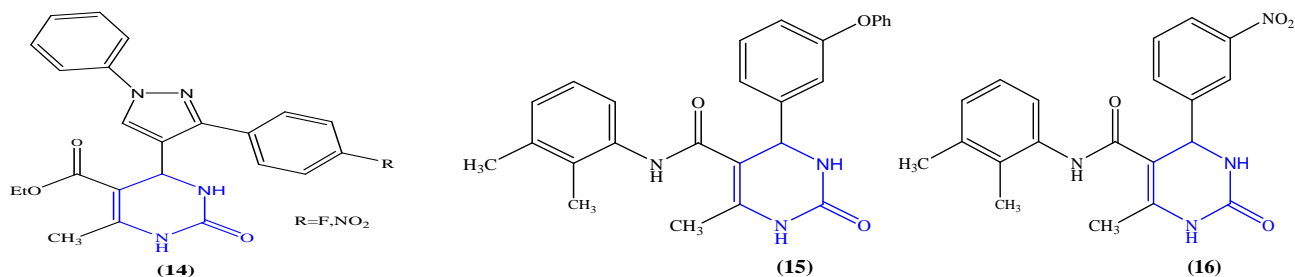


Figure 8 : DHPMs présentent une activité anti-malarique

#### I.2.5. Activité antituberculeuse

Les dihydropyrimidinones ont été également évaluées pour leur activité antituberculeuse contre la tuberculose H37Rv de mycobactérie. Cette étude était in vitro seulement. Uniquement deux composés, éthyl 4-[3-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5

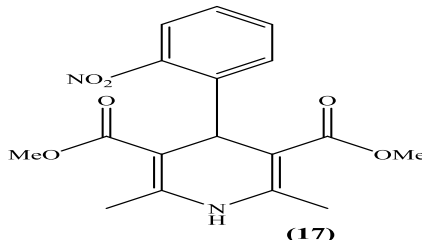
carboxylate et éthyl-4-[3-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**14**) ont été montrés pour être les composés les plus actifs et pour être plus efficaces que l'isoniazide. Les composés (**15**) et (**16**) ont montré l'inhibition de 65% et de 63% contre la tuberculose H37Rv de mycobactérie (figure 9) [5,27].



**Figure 9 :** DHPMs présentent une inhibition contre la tuberculose H37Rv de mycobactérie

### I.2.6. Inhibition des canaux calcique

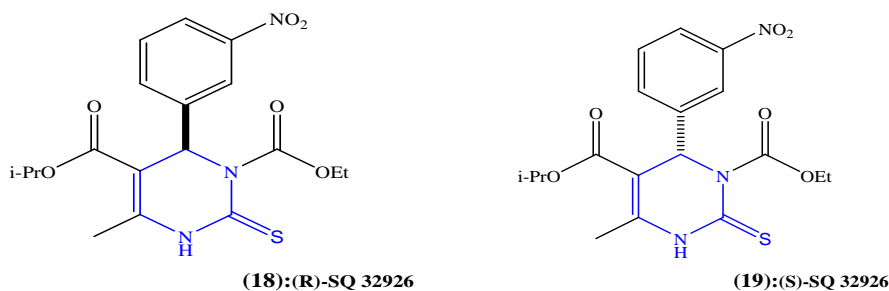
Après la découverte de la Nifédipine (**17**) (figure 10), plusieurs analogues, y compris des adduits de Biginelli, ont été synthétisés pour vérifier le potentiel de blocage des canaux calciques [28,29].



**Figure 10.** Structure de Nifédipine

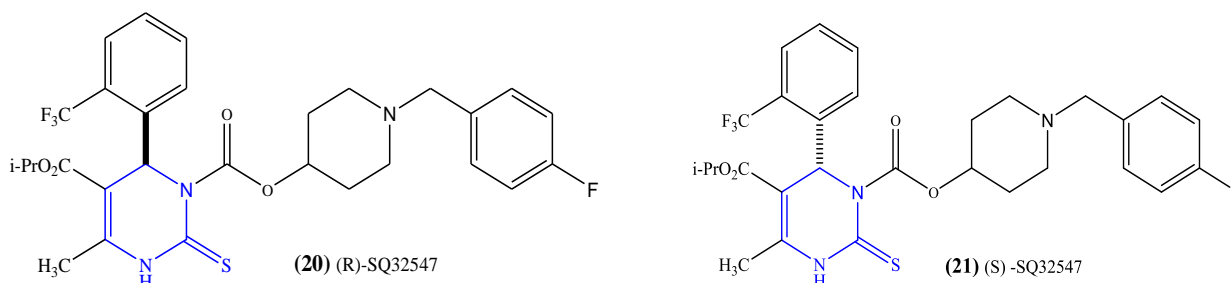
Une étude de relation structure –activité (SAR) avec des adduits de Biginelli a été rapporté en 1990 sur la capacité de cibler les canaux calciques. Il a été déterminé que les thio-analogues étaient les composés Biginelli les plus puissants par rapport aux analogues oxo et aza. Des tests in vitro ont révélé que le produit portant un groupe nitro en position ortho du cycle aromatique était un antihypertenseur plus efficace que celui contenant CF<sub>3</sub> ou Cl comme substituant. Bien que les composés portant des substituants en N3 soient de puissants inhibiteurs calciques in vitro, leurs propriétés antihypertensives sont perdues dans les expériences in vivo en raison de la métabolisation chez les rats [29].

Le stéréocentre en C4 joue également un rôle clé dans l'activité de tels adduits de Biginelli vers le canal calcique [30]. La résolution des deux énantiomères de composé SQ32926 a démontré que son énantiomère (R) (**18**) présente une activité 400 fois plus élevée que l'énantiomère(S) (**19**) [24], qui est analogue d'Amlodipine (figure11) [31].



**Figure 11** : Structure de (R)-SQ32926 et (S)-SQ32926

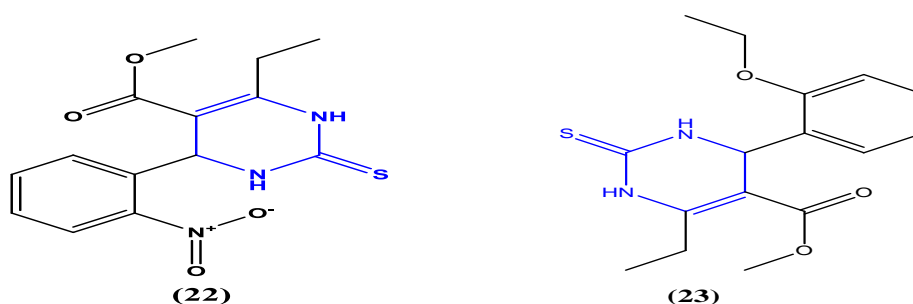
Encore une fois, des expériences *in vitro* ont démontré que l'énantiomère (R) de composé SQ32547 (**20**) est plus puissant que l'énantiomère (S) (**21**), (figure 12) [29].



**Figure 12** : Structure de (R)- SQ32547et (S)- SQ32547

Ces deux composés (SQ32926, SQ32547) sont très utilisés dans le traitement par voie orale des affections cardiaque et de l'hypertension [16, 32,27].

Les activités de blocage des canaux calciques de 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thiones ont été examinées par des tests effectués sur l'iléon et l'aorte thoracique isolés de rat. Le produit (**22**) a présenté une puissante activité antispasmodique sur l'iléon de rat stimulé par BaCl<sub>2</sub>, mais, il n'a pas d'activité vasodilatatrice sur l'aorte thoracique de rat stimulée par KCl. Et le produit (**23**) a présenté des activités antispasmodiques et vasodilatatrices significatives dans les deux paradigmes de dépistages (figure 13) [33].

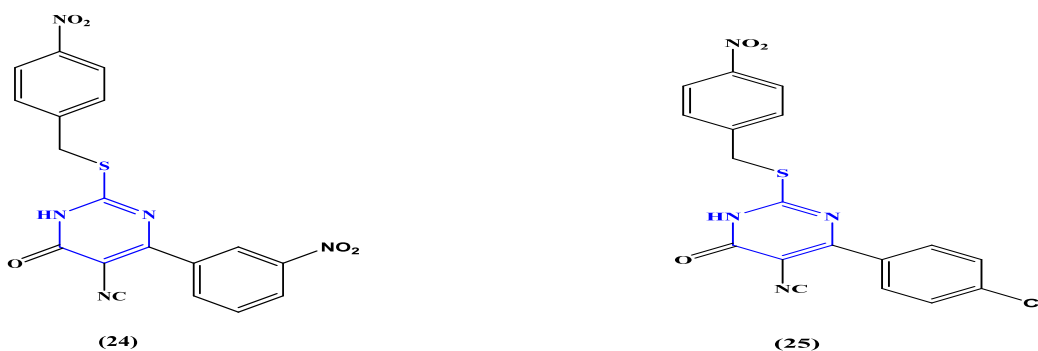


**Figure 13** : DHPMs présentent une inhibition des canaux calcique

### I.2.7. Activité anti-SRAS

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est une maladie infectieuse qui a infecté plus de 8000 personnes et a entraîné plus 800 décès en 2003. L'agent causal du SRAS a été identifié comme un nouveau coronavirus humain (SRAS-CoV), et sa protéase virale : SRAS-CoV 3CL<sup>pro</sup>, s'est avérée essentiellement pour la réplication et a donc été reconnue comme une cible médicamenteuse puissante pour l'infection par le SRAS [34,35].

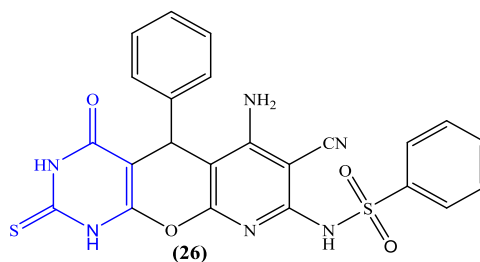
En 2010, Ramajayaw et coll. ont synthétisé une série des pyrimidines et évalué l'activité anti-SRAS contre le SRAS-CoV 3CL<sup>pro</sup>. Dans cette étude, deux composés contenant nitro (**24**) et chloro (**25**) ont montré une activité puissante contre SRAS avec des valeurs IC<sub>50</sub> :10,6 et 6,1µM respectivement (figure 14) [4].



**Figure 14** : DHPMs possèdent une activité anti-SRAS contre le SRAS-CoV 3CL<sup>pro</sup>

### I.2.8. Activité antifongique

En 2012, Aly et Kamal ont développé un nouveau dérivé fusionné de la chromeno [2,3-d] pyrimidine et de la pyrano [2,3-d] pyrimidine. Le criblage des composés nouvellement préparés a été effectué séparément in vitro pour leur activité antifongique contre les deux espèces fongiques : champignon *Aspergillus* et un champignon de levure *candida albicans* par la méthode de diffusion de puits d'agar. Les composés testés ont été comparé à l'amphotéricine B standard pour évaluer leur activité. Le composé (**26**) était plus puissant que le médicament standard Amphotéricine B contre le champignon *Aspergillus flavus* avec un diamètre de la zone d'inhibition (d=36mm). D'autre part, il s'est avéré inactif contre le champignon *candida albicans* (figure15) [4].

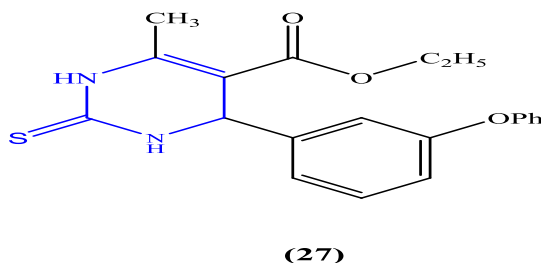


**Figure 15** : DHPM possède une activité antifongique

### I.2.9. Activité anti-inflammatoire

L'action anti-inflammatoire des DHPMs consiste à inhiber l'expression de médiateurs chimiques, y compris TNF $\alpha$ , interleukine, prostaglandine, NOS (oxyde nitrique synthase), hyaluronidase et cyclooxygénase 2 (COX-2) [28].

Un dérivé synthétique de 3,4-dihydropyrimidinone : éthyl-6-méthyl-4-(3-phénoxyphényl)-2-thioxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate) (**27**) (figure 16), s'est avère avoir des propriétés anti-inflammatoires dans les cellules microgliales BV-2 stimulées par des lipopolysaccharides. Le composé (**27**) a réduit les facteurs pro-inflammatoires tels que l'oxyde nitrique, la prostaglandine E<sub>2</sub>, le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  et l'interleukine-1 $\beta$ . Il peut être utile pour traiter les maladies neurodégénératives liées à la neuroinflammation [36].



**Figure 16** : Éthyl-6-méthyl-4-(3-phénoxyphényl)-2-thioxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate

Des dérivés de la curcumine 3,4-dihydropyrimidinone /thiones (**28**) ont été criblé pour leur activité anti-inflammatoire in vivo par la méthode de l'œdème de patte induit par la carraghénane. Le résultat de l'étude révèle que la plupart des composés synthétisés présentent une activité anti-inflammatoire supérieure que la curcumine, on distingue les composés (**28a**, **28b**, **28c**) (figure 17) [18].

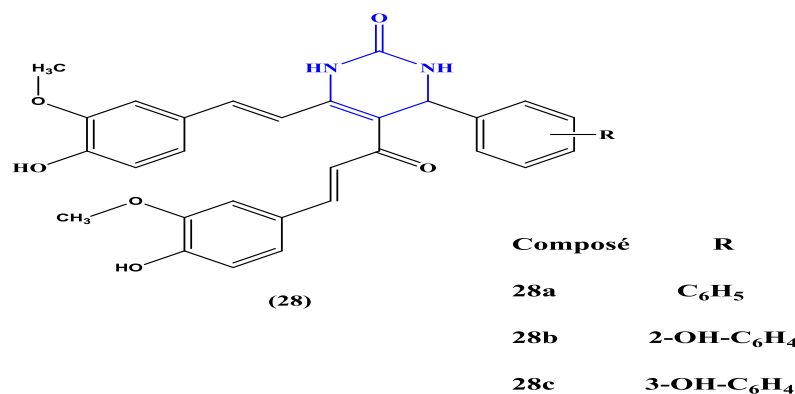


Figure 17 : Dérivés de la curcumine 3,4-dihydropyrimidinone

### I.2.10. Agent vasodilatatrice

Deux séries de 3,4 dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones portant des groupements urée, thiourée et sulfonurée en position para (série 29) ou méta (série 30) du groupe phényle aux positions 4 du cycle dihydropyrimidinone ont synthétisé (figure 18). Leur activité pharmacologique a été évaluée en tant qu'agents vasodilatateurs. Les vasodilatateurs les plus intéressants sont les dérivés de thiourée **29a** (R= 4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) et **29b** (R= 3-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) et les dérivés d'urée **29c** (R= 2-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), **29d** (R= 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), **30a** (R= 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) et **30b** (R= 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Les urées sont relativement actives que les thiourées, par contre les composés portant fragments sulfonurée sont inactifs.

L'urée **29e** (R= 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) était le vasodilatateur le plus puissant (CE<sub>50</sub>=0,983±0,061µmol/L) et s'est avéré agir comme un bloqueur des canaux calcique voltage-dépendants [14].

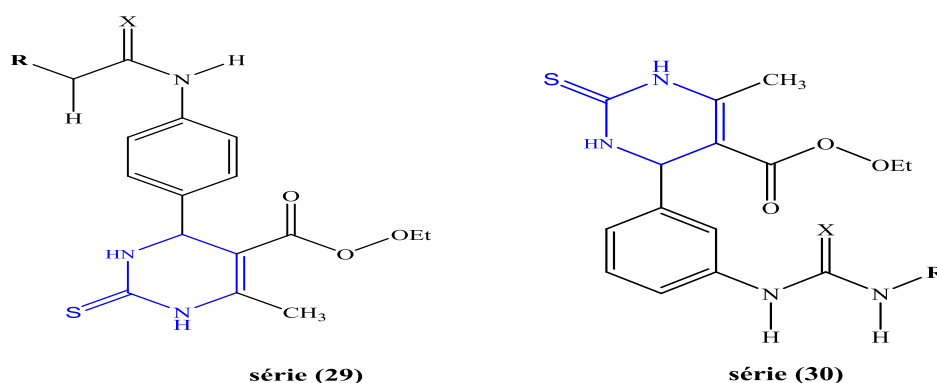
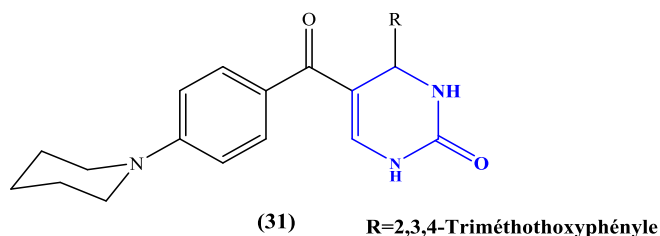


Figure 18 : Série 29 et série 30

### I.2.11. Activité anti-ulcéreuse

Des dérivés de dihydropyrimidinone contenant un fragment pipéridine ont été synthétisés et évalués pour leur activité anti-ulcéreuse. Le composé (**31**):4-(2,3,4-triméthoxyphényl-5-[4-(pipéridin-1-yl)benzoyl]-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (figure 19) s'est révélé être le composé le plus puissant de

la série tant qu'agent anti-ulcéreux, il inhibé la formation d'ulcères gastriques et augmente la formation de sécrétion de mucine gastrique [19].

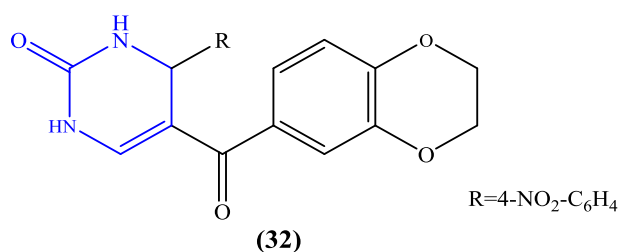


**Figure 19 :** 4- (2, 3,4-triméthoxyphényl)-5-[4-(pipéridin-1-yl) benzoyl] -3,4-dihydropyrimidin- 2(1H)-one

### I.2.12. Activité anti- hépatotoxique

Le fragment 1,4-benzodioxane joue un rôle important dans la démonstration de l'activité Antihépatotoxique. Les composés contenant les deux échafaudages importants : 1,4-benzodioxane et la pyrimidine peuvent avoir un potentiel significatif dans la gestion des maladies du foie.

Mashooq et coll. ont synthétisé le nouveau composé 4-(4-nitrophényl)-5-(2,3dihydro-1,4-benzodioxan-6-ylcarbonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**32**) (figure 20), qui avait une activité antihépatotoxique puissante dans le modèle cellules HepG2 induite par le tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) comme toxique chez les rats [17].

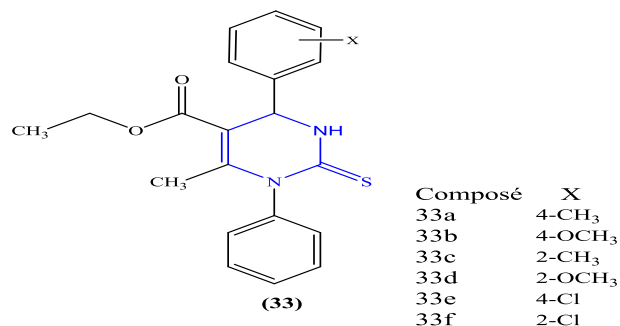


**Figure 20 :** 4-(4-nitrophényl)-5-(2,3dihydro-1,4-benzodioxan-6-ylcarbonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

### I.2.13. Activité antimicrobienne

Les composés **33 a-f** :1-phenyl-3,4 dihydropyrimidine-2(1H)-thione (figure 21) sont évalué pour leur activité antimicrobienne in vitro contre les bactéries gram positif : *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* et contre les bactéries gram négatif : *Escherichia coli*, *Salmonella typhimerium* par la méthode de diffusion des disques.

Les composés **33a**, **33c**, **33d**, **33f** ont montré une forte activité antibactérienne vis-à-vis *Bacillus cereus* avec un diamètre d'inhibition (d) de 18mm par rapport à l'acide Nalidixique (d=15mm), par contre **33b** et **33e** ont montré une activité inhibitrice intermédiaire pour *Bacillus cereus*. Les molécules **33 a-f** ont révélé résistants à la souche de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Salmonella typhimerium* [15].



**Figure 21** : Dérivés de 1-phényl-3,4 dihydropyrimidine-2(1H)-thione 33 a-f

### I.3.Conclusion

Les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones ont diverses activités biologiques, par conséquent, ils sont un échafaudage pour le développement d'une variété de nouveaux médicaments.

Ces dernières années, les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones et leurs dérivés ont suscité un intérêt considérable en raison de leurs propriétés thérapeutique et pharmacologiques. En plus, les recherches intensives ont suggéré que la configuration absolue du centre stéréogène dans l'anneau DHPM affecterait considérablement leurs activités biologiques. Le nombre de DHPM nouvellement synthétisés a augmenté au cours des dernières décennies, Cette recherche est animée par des espoirs d'amélioration dans le traitement de plusieurs pathologies.

## ***PARTIE II***

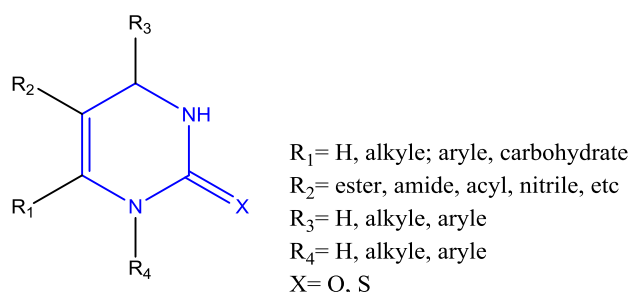
***Différentes voies d'accès aux dihydropyrimidinones /thiones***

## II. Différentes voies d'accès au 3,4-dihydropyrimidin-2(1H) -ones/thiones

### II.1. Réaction de Biginelli

En 1893, le chimiste italien Pietro Biginelli a rapporté, pour la première fois, la préparation d'une nouvelle molécule, la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one, notée DHPM, par condensation de trois réactifs en une seule étape : le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée, dans l'éthanol comme solvant et l'acide chlorhydrique comme catalyseur, une étude plus approfondie lui a permis de déterminer les conditions exactes ; il a utilisé 20 gouttes d'HCl afin d'aboutir à la structure des DHPMs [8].

D'après la réaction de Biginelli plusieurs travaux ont été réalisés pour la production des dihydropyrimidinones /thiones (figure 22) avec les mêmes réactifs de base ou leurs dérivés [37].



**Figure 22** : Structure de dihydropyrimidinones /thiones

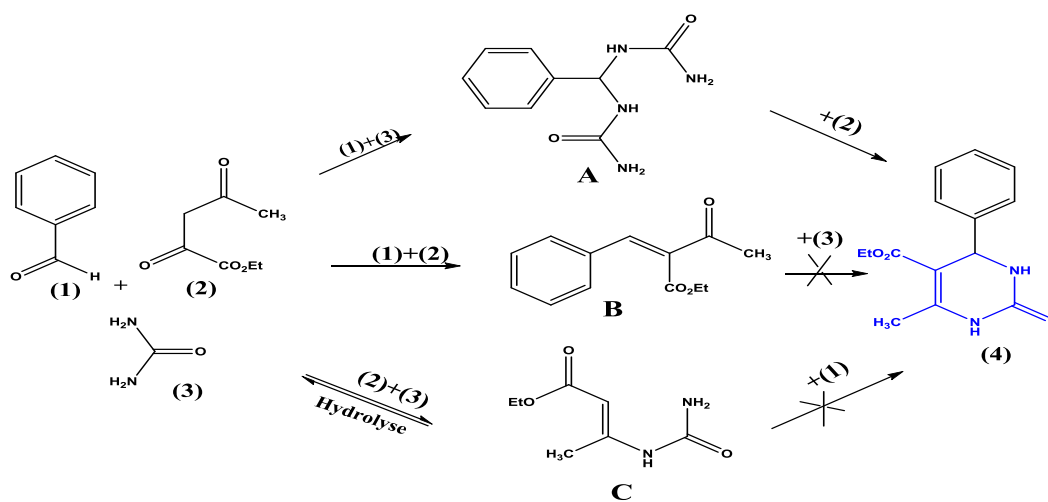
### II.2. Étude de mécanisme de la réaction de Biginelli

La Réaction de Biginelli implique la condensation de trois composants : aldéhydes **1**, 1,3-dicarbonylé **2** et urée ou la thio-urée **3**. Le maintien de la réactivité de ces réactifs pourrait procéder selon plusieurs voies.

1. La condensation de l'aldéhyde **1** avec le composé 1,3-dicarbonylé **2** par condensation d'aldol suivie d'une attaque nucléophile de la molécule d'urée **3**.
2. La condensation de l'aldéhyde **1** avec le composé 1,3-dicarbonylé **2** par réaction de Knoevenagel ensuite addition nucléophile de l'urée **3** sur l'intermédiaire formé.
3. La condensation de l'aldéhyde **1** avec la molécule d'urée **3** (via N-benzylidène-urée) puis addition nucléophile du composé 1,3-dicarbonylé **2**.
4. La condensation de l'aldéhyde **1** avec deux molécules d'urée **3** (par l'intermédiaire de N, N-benzylidènebisurée) et puis l'addition nucléophile du composé 1,3-dicarbonylé **2**.
5. Condensation nucléophile de l'urée **3** sur le composé 1,3-dicarbonylé **2** (via 3-uréido-crotonates) suivi d'une autre attaque nucléophile de ce condensat à l'aldéhyde **1** [2].

**II.2.1. Mécanisme proposé par Folker et Johnson (1933)**

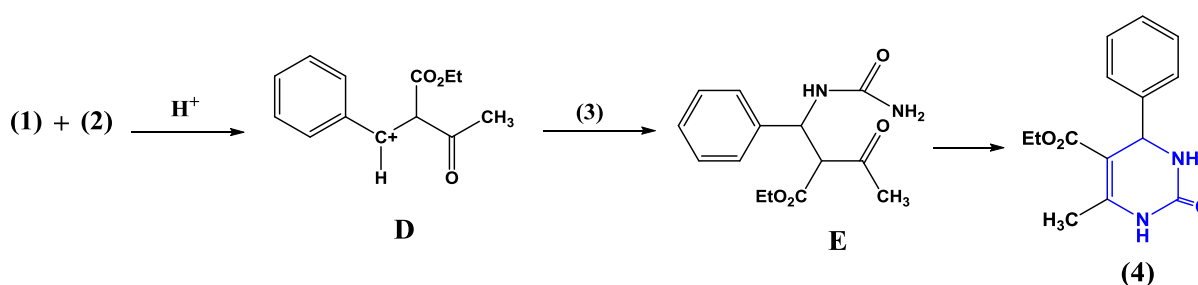
Le premier mécanisme a été formulé par Folker et Johnson en 1933, lorsqu'ils ont étudié les réactions de condensations possibles entre les trois réactifs dans les conditions classiques (MeOH/H<sup>+</sup>). Ils ont déduit que la réaction passe par l'intermédiaire (A) et qu'il est le seul qui pourrait évoluer vers le produit de Biginelli (4). Les deux autres intermédiaires (B) et (C) formés également ne peuvent pas donner le produit car le premier s'hydrolyse facilement en produit de départ et le second ne réagit pas avec l'urée dû à sa grande stabilité dans les conditions de la réaction (schéma 2) [38].



**Schéma 2 : Mécanisme proposé par Folker et Johnson**

**II.2.2. Mécanisme proposé par Sweet et Fissekis (1973)**

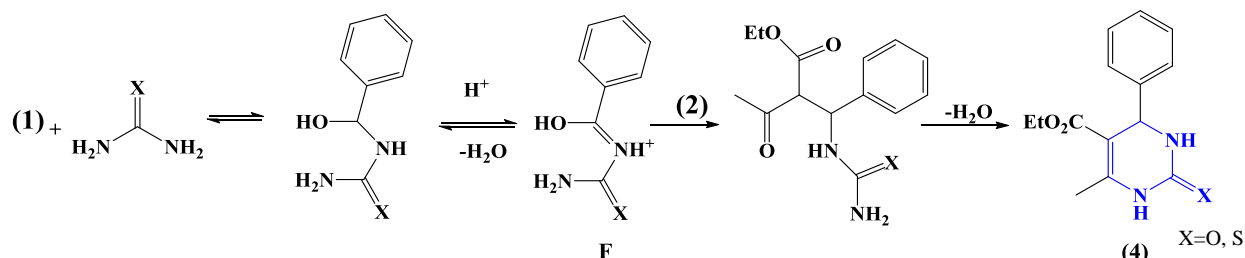
40 ans plus tard, Sweet et Fissekis [24] ont rapporté le mécanisme de la condensation de Biginelli par l'intermédiaire d'un catalyseur acide, où l'aldéhyde et l'acétoacétate d'éthyle réagissent par une condensation aldolique, pour obtenir un carbocation (D), et par une addition nucléophile de l'urée pour former l'uréide (E) suivie d'une cyclisation intramoléculaire et une déshydratation pour conduire au produit final (4) (Schéma 3) [2,38].



**Schéma 3 : Mécanisme proposé par Sweet et Fissekis**

### II.2.3. Mécanisme proposé par Kappe(1997)

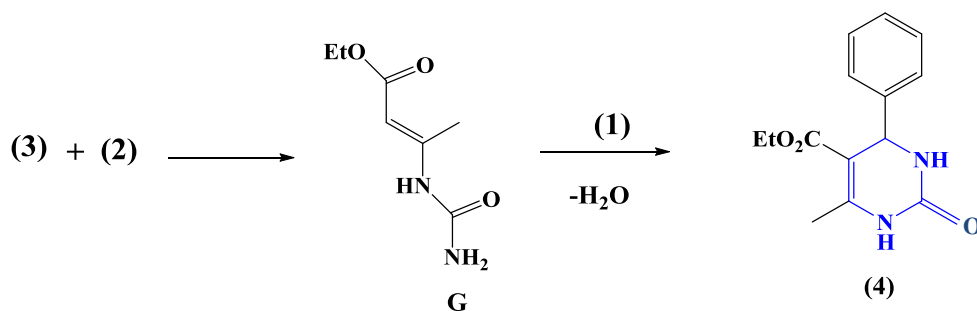
En 1997, Kappe observe la formation du *N*-acyliminium(F) après une attaque nucléophile de l'urée sur l'aldéhyde, suivie d'une addition nucléophile de l'acétoacétate d'éthyle pour donner le composé (4) (schéma 4) [37].



**Schéma 4 : Mécanisme proposé par Kappe**

### II.2.4. Mécanisme proposé par Ivica Cepanec(2007)

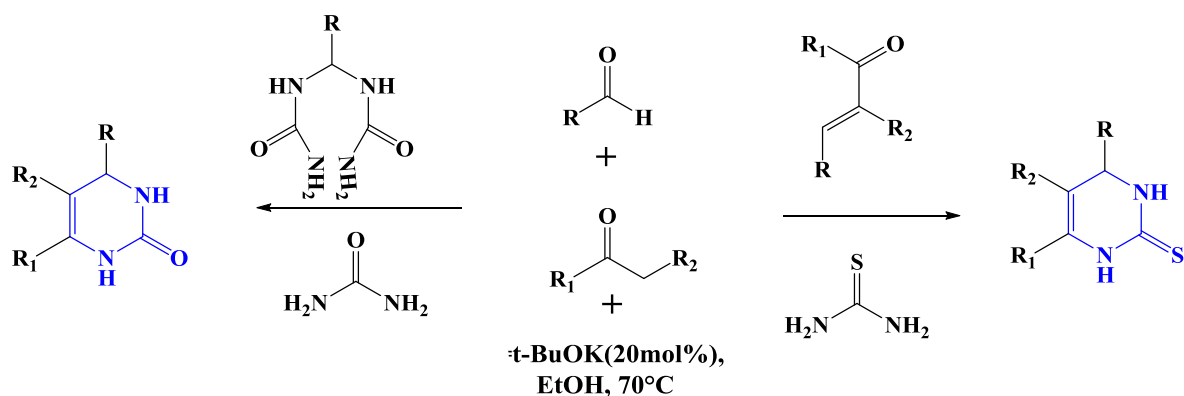
Le mécanisme appelé : le ureidocrotonate sa été reconsidéré par Folkers et Johnson et réexaminé par Kappe. Mais, il a été abandonné dû à l'hydrolyse facile de ce produit sous les conditions typiques de la réaction de Biginelli (EtOH, HCl). En 2007, Ivica et coll. ont étudié un nouveau catalyseur ( $\text{SbCl}_3$ ) et ils ont démontré que la réaction de Biginelli évolue effectivement par l'intermédiaire ureidocrotonate du type(G) qui réagit facilement avec le benzaldéhyde pour former la DHPM correspondante (schéma 5) [38].



**Schéma 5 : Mécanisme proposé par Ivica Cepanec**

### II.2.5. Mécanisme proposé par Shun-Jun Ji (catalysée par une base) (2010)

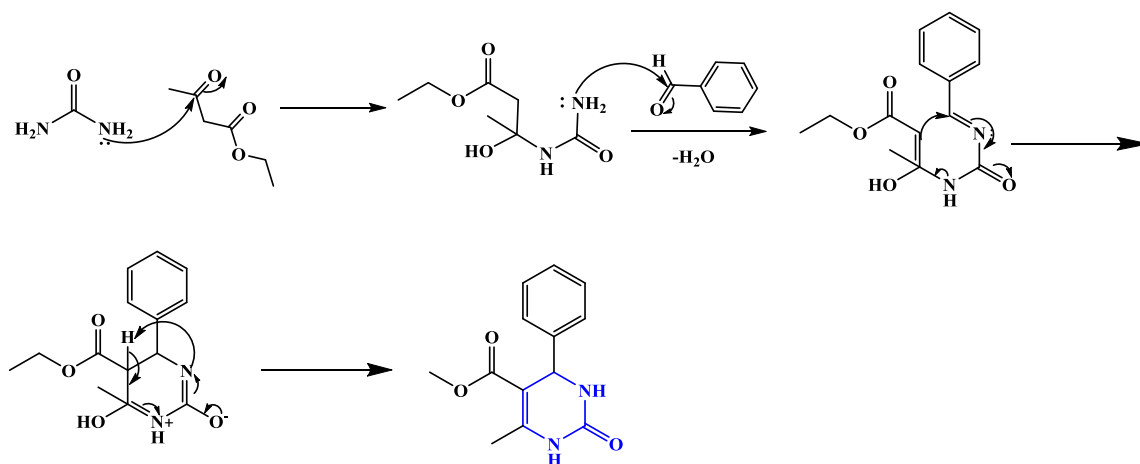
Un grand nombre d'étude a été réalisé sur l'utilisation d'acide de Lewis comme catalyseurs, et seulement très peu de documents décrivent l'utilisation de catalyseurs basiques. Très récemment, les chercheurs chinois, ont décrit l'utilisation des bases fortes et proposent deux voies différentes, comme indiqué dans le (schéma 6) [2].



**Schéma 6 :** Mécanisme proposé par Shun-Jun Ji

### II.2.6. Mécanisme proposé par Raj et Coll. (2011)

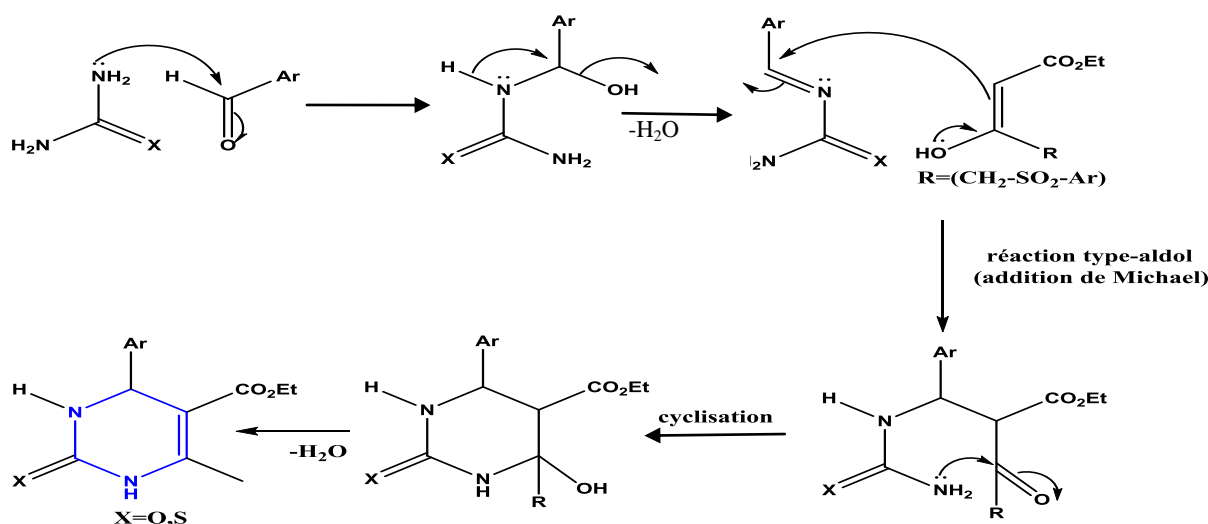
En 2011, Raj et Coll. ont confirmé l'évolution de la réaction par l'intermédiaire  $\beta$ -carbamidocronate, en utilisant  $\text{K}_2\text{CO}_3$  comme catalyseur et en suivant le déroulement de la réaction par spectrométrie de masse. Le mécanisme final rapporté par Raj et coll. est le suivant (schéma 7).



**Schéma 7 :** Mécanisme proposé par Raj et Coll.

### II.2.7. Mécanisme proposé par P.S. Harikrishnan et son équipe (2013)

En 2013, P. S. Harikrishnan et son équipe ont prouvé que la réaction de Biginelli peut être réalisée dans des conditions sans solvant, par irradiation micro-ondes et sans catalyseur. L'absence de ce dernier a confirmé que la première étape n'est pas l'ionisation du  $\beta$ -cétoester et que c'est plutôt l'intermédiaire résultant de la condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde et l'urée/thiourée (et ses dérivés) qui provoque l'énolisation du  $\beta$ -cétoester (schéma 8) [32,37].



**Schéma 8 :** Mécanisme proposé par P.S.Hariksishnan et son équipe

### II.3. Méthodes de synthèse de 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones/thiones

Cependant, la réaction classique de Biginelli souffre de conditions difficiles, des temps de réaction élevés et des rendements souvent faibles. Par conséquent, la découverte des voies plus douces et pratiques pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones continue d'attirer l'attention des chercheurs afin d'améliorer l'efficacité de la réaction, par l'utilisation des divers catalyseurs tels que les acides et les bases de Lewis, acides de Brønsted, enzymes, liquides ioniques et aussi plusieurs méthodes comme micro-ondes et ultrasons. La réaction de Biginelli est effectuée dans un solvant polaire protique (EtOH, MeOH) ou dans un solvant apolaire aprotique (toluène), cette réaction a aussi été menée sans solvant [37].

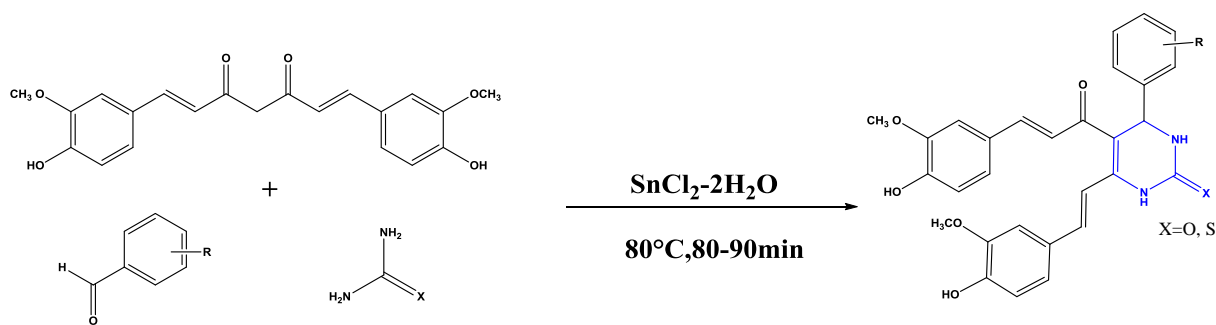
#### II.3.1. Utilisation des acides de Lewis

Plusieurs acides de Lewis ont été utilisés avec succès et parmi eux on distingue :

Chlorure de nickel hexahydraté ( $\text{NiCl}_2$ ) [39], chlorure de cuivre ( $\text{CuCl}_2$ ) [40],  $\text{In}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{LaCl}_3$ -graphite,  $\text{ZnCl}_2$ ...etc.

- **Chlorure d'étain ( $\text{SnCl}_2$ )**

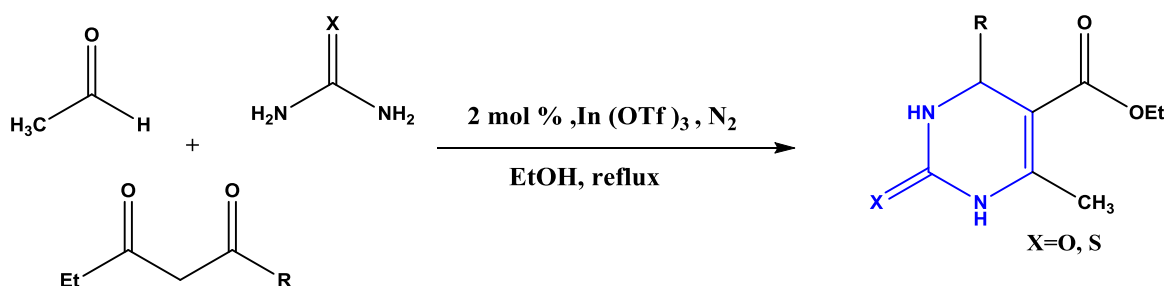
Une synthèse efficace de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones à partir de curcumine, d'aldéhyde et l'urée/thiourée en présence de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  comme catalyseur à T amb, pendant 80-90min et sans solvant (schéma 9) [6].



**Schéma 9** : Synthèse des DHPMs par  $\text{SnCl}_2$

- **Trifluorométhansulfonate( $\text{In}(\text{OTf})_3$ )**

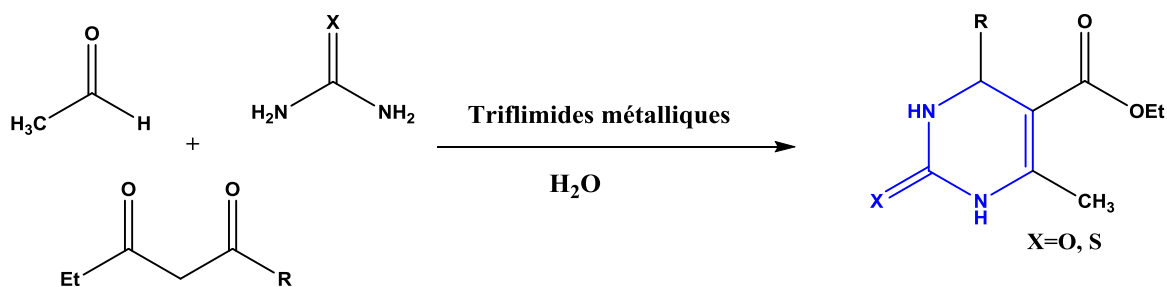
Une variété d'aldéhydes (aliphatique ou aromatique) a réagi en un seul pot avec de l'acétoacétate d'éthyle et de l'urée /thiourée en présence de 2mol % de  $\text{In}(\text{OTf})_3$  comme catalyseur fournissant les dihydropyrimidinone /thiones correspondantes (schéma 10) avec des rendements très bons à excellent [41].



**Schéma 10** : Synthèse des DHPMs par  $\text{In}(\text{OTf})_3$

- **Triflimides métalliques**

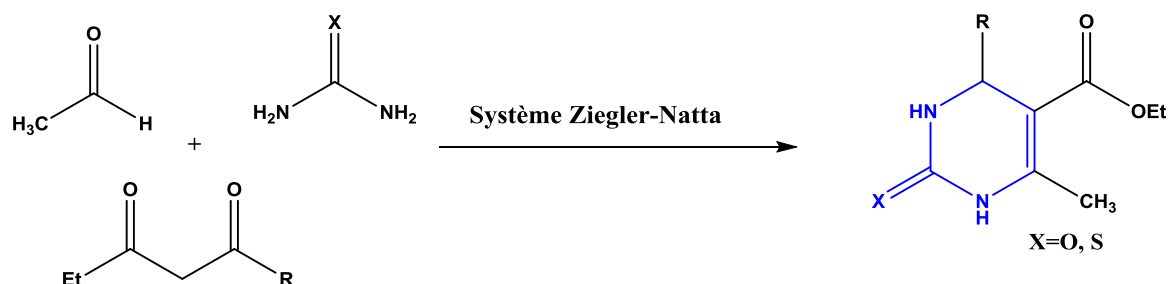
Les triflimides métalliques tels que :  $\text{Ni}(\text{NTf}_2)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{NTf}_2)_2$ , et  $\text{Yb}(\text{NTf}_2)_3$  ont catalysé la réaction de Biginelli pour donner 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones plus efficacement dans l'eau pure et à température ambiante (schéma 11) [42].



**Schéma 11** : Synthèse des DHPMs par triflimides métalliques

- **Système Ziegler-Natta**

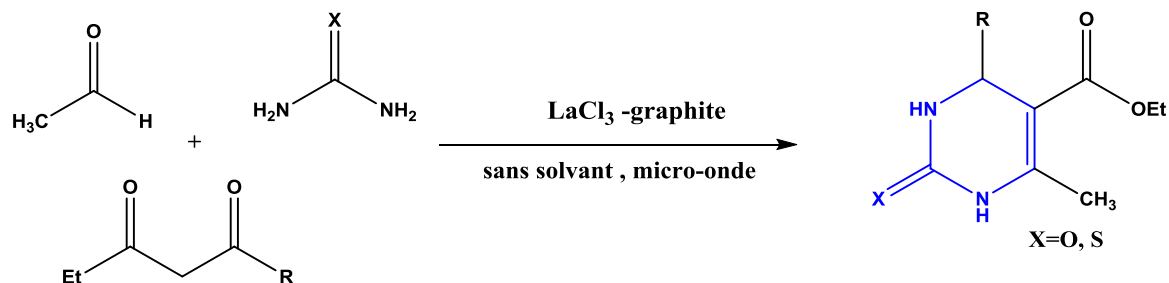
Kumar et Coll. ont étudié la réaction de Biginelli dans des conditions sans solvant en utilisant un système de catalyseur Ziegler-Natta (produit d'addition  $\text{TiCl}_4\text{-MgCl}_2$  /chlorure de magnésium/méthanol) s'est révélé efficace pour catalyser la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2 (1*H*)-ones /thiones avec des excellents rendements (schéma 12) [43].



**Schéma 12 : Synthèse des DHPMs par système Ziegler- Natta**

- **Chlorure de lanthane sur support graphite (LaCl<sub>3</sub> -graphite)**

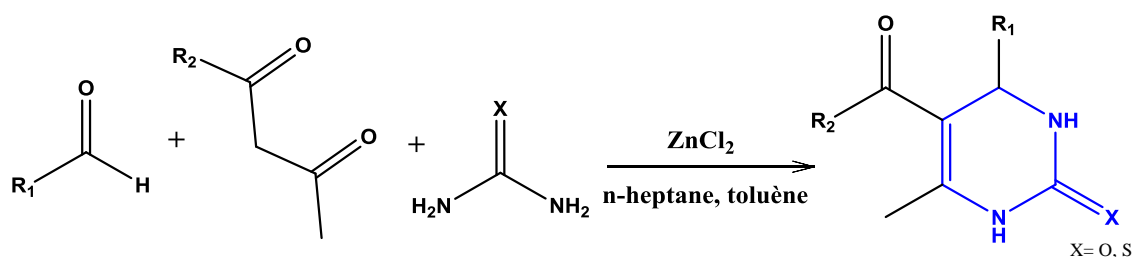
Le chlorure de lanthane supporté par graphite ( $\text{LaCl}_3$  -graphite) catalyse efficacement la condensation one pot entre β-cétoester, aldéhydes, l'urée /thiourée sous irradiations aux micro-ondes (schéma 13) [44].



**Schéma 13 : Synthèse des DHPMs par LaCl<sub>3</sub> -graphite**

- **Chlorure de Zinc (Zn Cl<sub>2</sub>)**

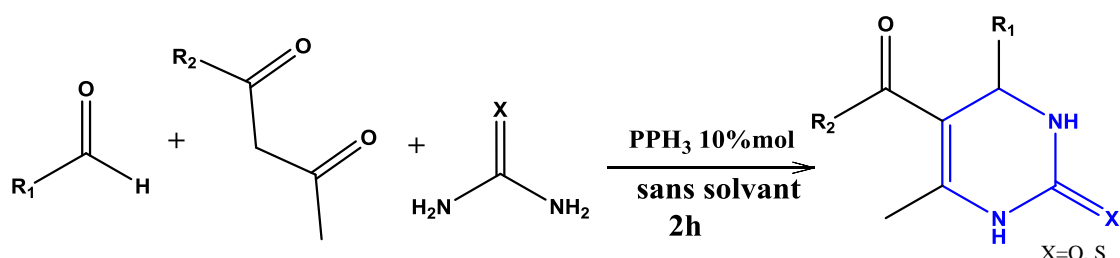
Une voie simple et pratique pour la réaction de cyclocondensation de Biginelli en utilisant de  $\text{ZnCl}_2$  anhydre comme catalyseur en milieu n-heptane, toluène avec les mêmes réactifs de base pour synthétiser le produit Biginelli (schéma 14) [45].



**Schéma 14 :** Synthèse des DHPMs par  $\text{ZnCl}_2$

### II.3.2. Utilisation des bases de Lewis

Une méthode simple et efficace pour la synthèse des dérivés DHPMs en une seule étape utilisant la triphénylphosphine comme catalyseur, dans le milieu sans solvant et à  $100^\circ\text{C}$ , le produit obtenu sont recristallisés dans l'éthanol 95% et les résultats trouvés sont excellents avec des rendements de 80-90% (schéma 15) [7].

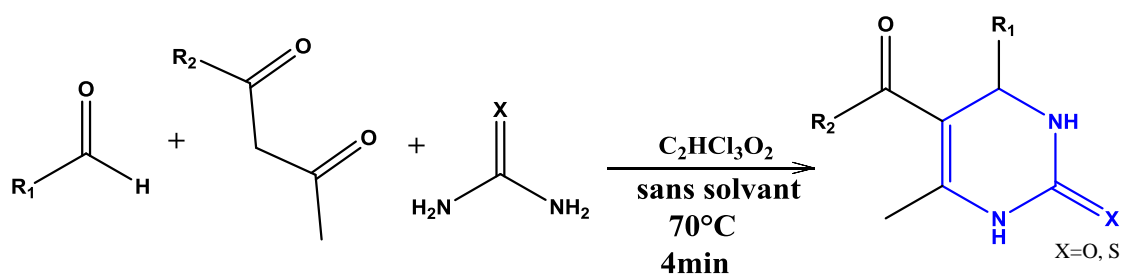


**Schéma 15 :** Synthèse des DHPMs par  $\text{PPH}_3$

### II.3.3. Utilisation des acides solides

- **Acide trichloracétique ( $\text{C}_2\text{HCl}_3\text{O}_2$ )**

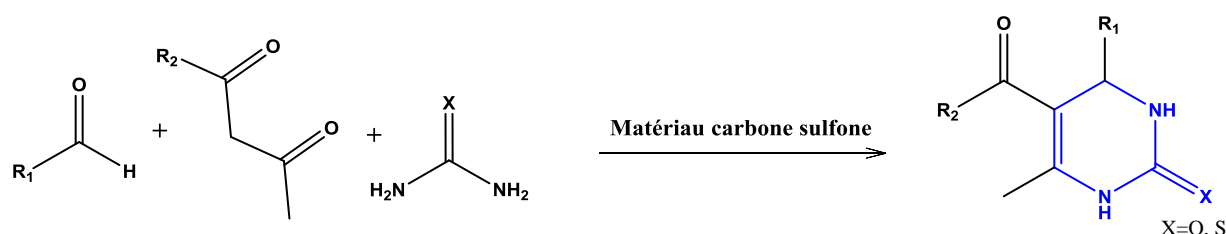
L'acide trichloracétique est un composé solide facilement disponible et peu coûteux, il s'est avéré être un catalyseur pratique pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones /thiones à  $70^\circ\text{C}$  et dans un milieu sans solvant (schéma 16). Qui permet d'aboutir aux résultats très performants que ce soit au niveau du rendement (85%) ou du temps de réaction (4min) [46].



**Schéma 16 :** Synthèse des DHPMs par  $\text{C}_2\text{HCl}_3\text{O}_2$

- **Matériau carbone sulfone**

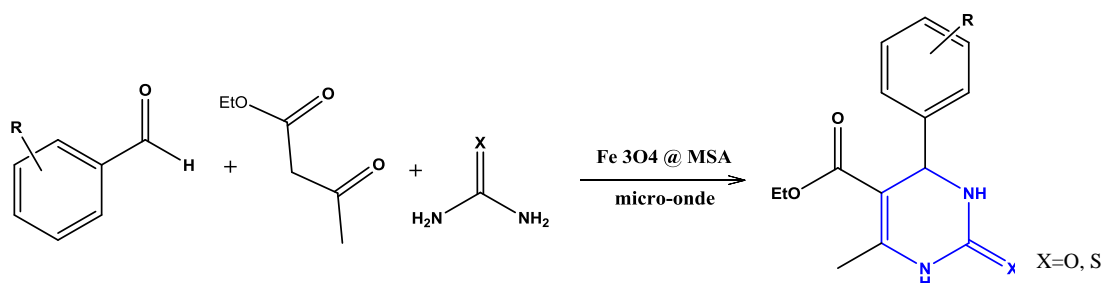
Un matériau carbone sulfone s'est avéré être un catalyseur acide solide hautement efficace, écologique et recyclable pour la réaction de Biginelli dans des conditions sans solvant (schéma 17). Cette méthode présente les avantages d'une procédure simple avec un traitement facile, un temps de réaction court et des rendements élevés [47].



**Schéma 17** : Synthèse des DHPMs par Matériau carbone sulfone

- **L'acide Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@meglumine sulfonique**

L'acide Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@meglumine sulfonique (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> @ MSA) a été utilisé en tant que catalyseur acide solide et efficace pour la synthèse simple et verte des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / thiones sous irradiation micro-ondes (schéma 18) [48].

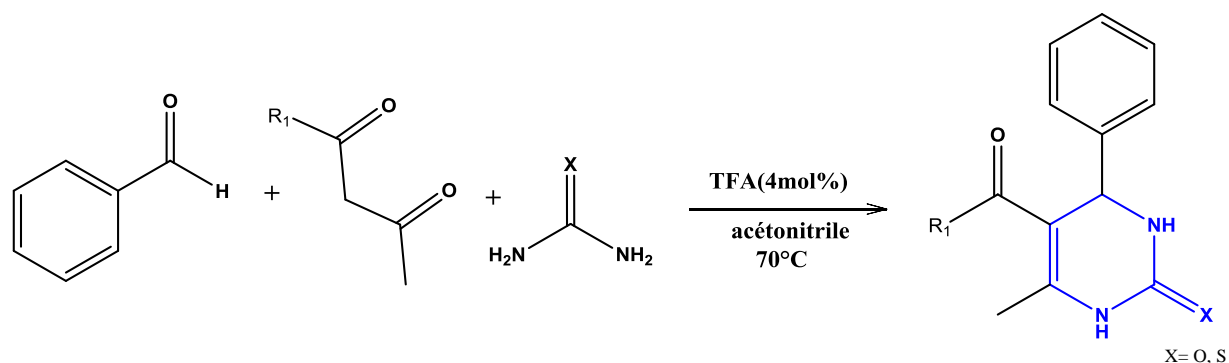


**Schéma 18** : Synthèse des DHPMs par L'acide Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@meglumine sulfonique

### II.3.4. Utilisation des acides de Brønsted

- **Acide trifluoroacétique (TFA)**

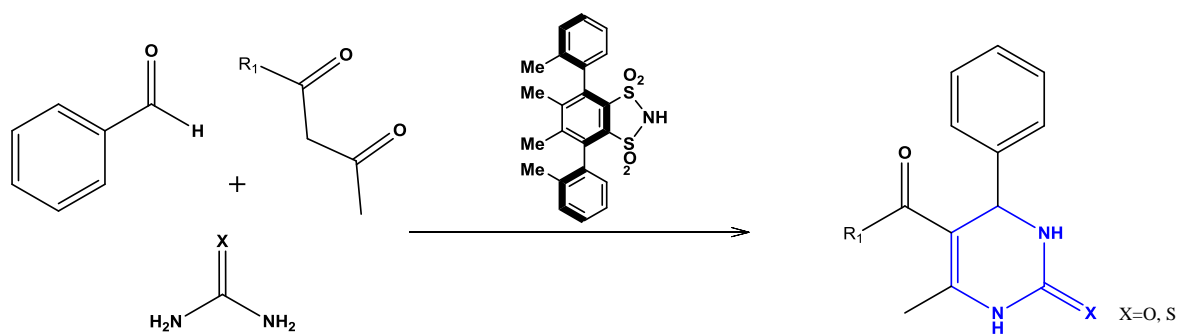
TFA a des propriétés très intéressantes comme la faible toxicité, solubilité dans l'eau et les solvants organiques et il est peu coûteux. Une méthode simple et efficace pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / thiones en utilisant une quantité catalytique de TFA dans l'acétonitrile à 70° C (schéma 19) [49].



**Schéma 19** : Synthèse des DHPMs par TFA

- **4,5-diméthyl-3,6-bis (o-tolyl) - 1,2-benzènedisulfonimide**

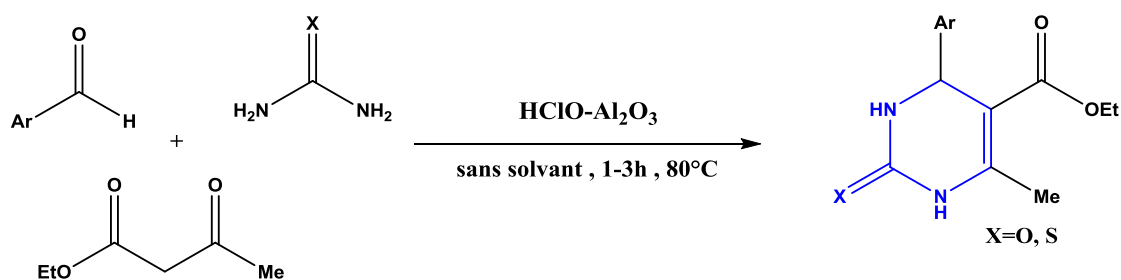
Un dérivé chiral de 1,2-benzène disulfonimide nommé 4,5-diméthyl-3,6-bis (o-tolyl) - 1,2-benzènedisulfonimide est utilisée comme catalyseur efficace pour synthèse les DHPMs/DHPMTs (schéma 20), ce catalyseur peut être facilement récupéré du mélange réactionnel et réutilisé sans perte d'activité catalytique avec l'obtention des très bons rendements [50].



**Schéma 20** : Synthèse des DHPMs par 4,5-diméthyl-3,6-bis (o-tolyl) - 1,2-benzènedisulfonimide

- **Acide hypochloreux- dichloreux aluminium (HClO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)**

HClO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> est un catalyseur accessible, non toxique, facile à manipuler et peut être stocké pendant plusieurs jours sans perdre ses propriétés avec une grande efficacité pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones /thione. Il donne les produits désirés avec des rendements de (80 à 98%) en période de réaction de 1 à 3 heures à 80°C (schéma 21) [51].



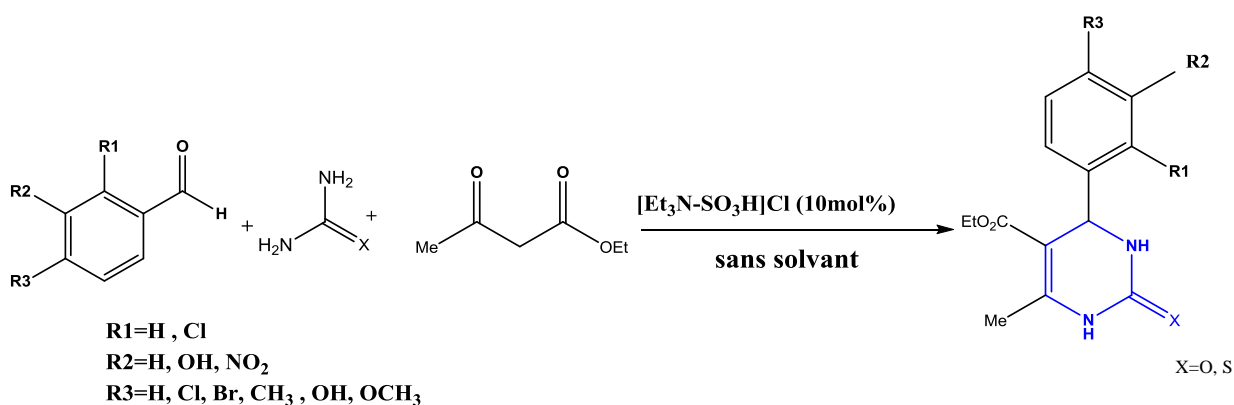
**Schéma 21** : Synthèse des DHPMs par Acide hypochloreux- dichloreux aluminium

### II.3.5. Utilisation des liquides ioniques

Les liquides ioniques sont des sels formés à partir de cations organiques et sont définis comme des entités liquides à une température inférieure à 100°C. On a par exemple le liquide ionique acide de Bronsted [BttO][P.TSA][52], Nitrate L-prolyne ...etc.

- **Chlorure d'acide sulfonique à liaison triéthylamine {[Et<sub>3</sub>N-SO<sub>3</sub>H] Cl}**

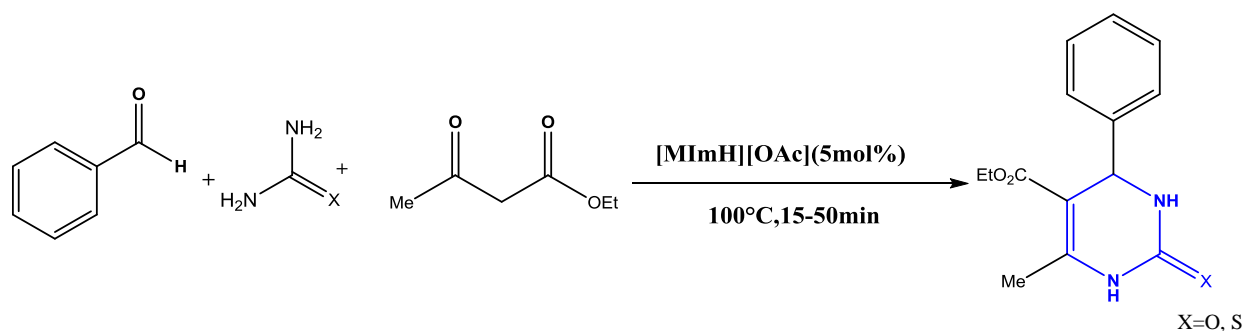
Le chlorure d'acide sulfonique à liaison triéthylamine {[Et<sub>3</sub>N-SO<sub>3</sub>H] Cl}, N, N-diéthyl-N-sulfoéthanammonium a été utilisé comme catalyseur homogène acide pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones à partir d'aldéhyde, composé dicarboxylé et urée ou la thiourée (schéma 22) [53].



**Schéma 22** : Synthèse des DHPMs par {[Et<sub>3</sub>N-SO<sub>3</sub>H] Cl}

- **N-méthylimidazolium[MImH][OAc]**

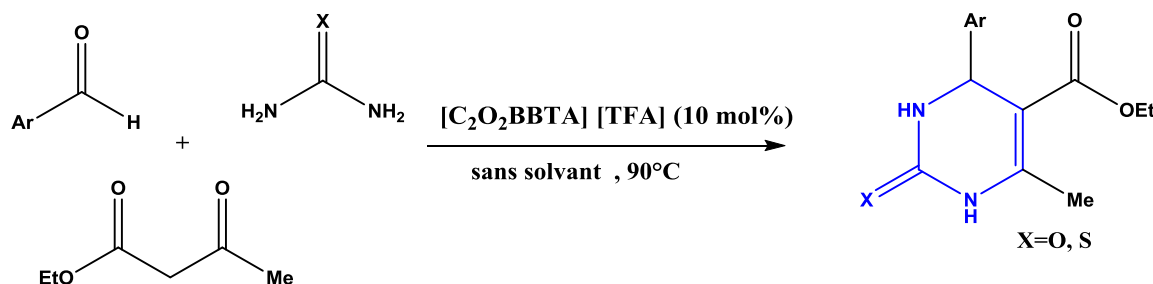
Une synthèse rapide et efficace de 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones et thiones en présence de 5 mol% de l'acétate de N-méthylimidazolium [MImH][OAc] par chauffage à 100°C pendant 15 à 50min (schéma 23). Les produits obtenus avec des rendements élevés à excellents [54].



**Schéma 23** : Synthèse des DHPMs par [MImH][OAc]

- **Liquide ionique à base de Benzotriazolium[C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>BBTA] [TFA]**

Nouvelle synthèse efficace de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones catalysée par 10 mol% d'un liquide ionique à base de Benzotriazolium [C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>BBTA] [TFA] à partir de la condensation d'un aryle aldéhyde, β-cétoester et l'urée ou la thio-urée avec chauffage à 90°C pendant 40 min dans des conditions sans solvant (schéma 24). Les avantages de cette méthode sont les bons à excellents rendements, le catalyseur est facilement recyclable et réutilisable avec efficacité similaire pendant au moins six cycles [55].

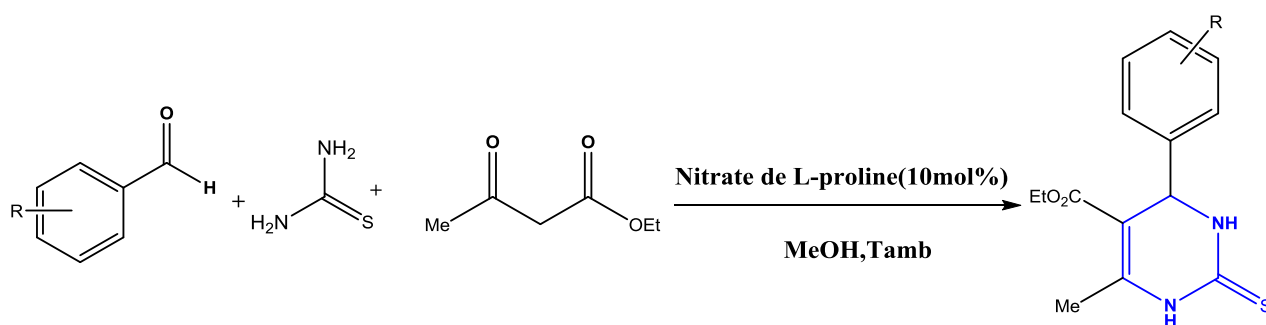


**Schéma 24** : Synthèse des DHPMs par [C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>BBTA] [TFA]

- **Nitrate de L-proline**

Le nitrate de L-proline est un catalyseur propre, simple sur le plan opérationnel, non volatil, non toxique et recyclable.

Un procédé pratique a été décrit pour la synthèse écologique des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thiones en utilisant le nitrate de L-proline comme catalyseur dans des conditions douces (schéma 25). Ce protocole est respectueux de l'environnement car il évite le traitement aqueux [56].



**Schéma 25:** Synthèse des DHPMs par Nitrate de L-proline

- **Seld'ammonium d'acide sulfurique [Et<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>] [HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>]**

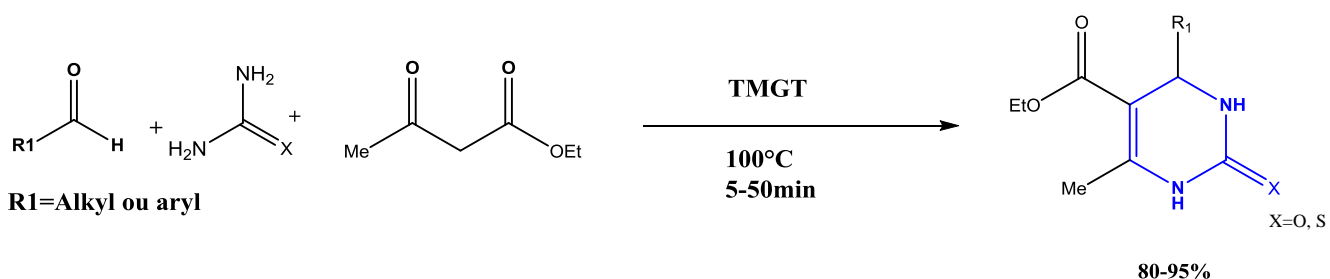
Les 3,4-dihydropyrimidin-2-ones sont préparés via un seld'ammonium de l'acide sulfurique [Et<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>] [HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>], qui est un liquide ionique avec un caractère d'un acide doux. La réaction était menée à 100°C, en absence de solvant et en présence d'une quantité catalytique (3 mmol) de triéthyle ammonium hydrosulfate. Les rendements de réaction (75-87) % pendant 55-120 minutes (Schéma 26) [57].



**Schéma 26 :** Synthèse des DHPMs par [Et<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>] [HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>]

- **1,1,3,3-tétraméthylguanidinium trifluoacétate (TMGT)**

Les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones ont été synthétisées avec des excellents rendements en présence de 1,1,3,3-tétraméthylguanidinium trifluoacétate (TMGT) sous forme de liquide ionique à température ambiante dans des conditions sans solvant à 100°C (schéma 27) [58].



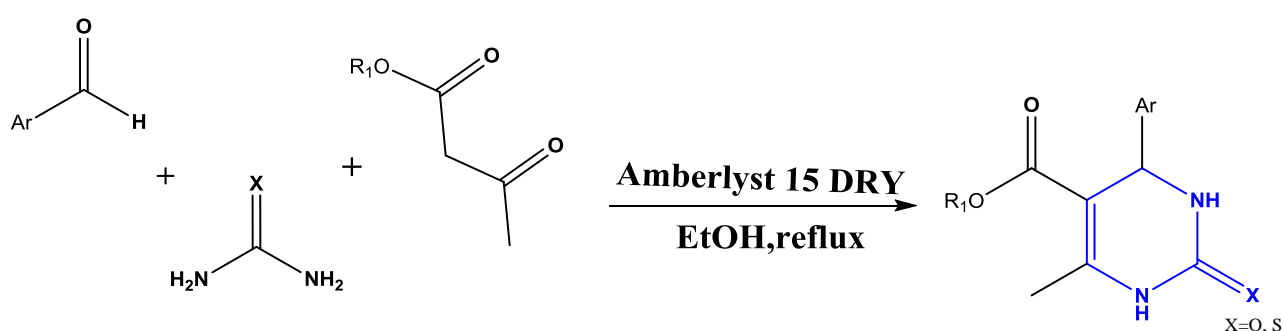
**Schéma 27 :** Synthèse des DHPMs par TMGT

### II.3.6. Utilisation des résines échangeuse d'ions

La réaction originale de Biginelli ne permet pas la préparation des DHPM N, N'-disubstituées. Cependant, cela est devenu possible par l'utilisation d'une résine échangeuse d'ions.

Amberlyst 15 DRY est une résine échangeuse d'ions à base de polystyrène macro-réticulaire avec un groupe sulfonique fortement acide. C'est une excellente source d'acide fort.

Un protocole vert et efficace à un pot pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones, par le mélange de 1 mmol de dicétone et 1 mmol d'aldéhyde et 1,2 mmol de l'urée /thiourée dans l'éthanol anhydre (10 ml) à l'aide de 50 mg d'amberlyst 15 DRY comme catalyseur recyclable à reflux (schéma 28) [59].



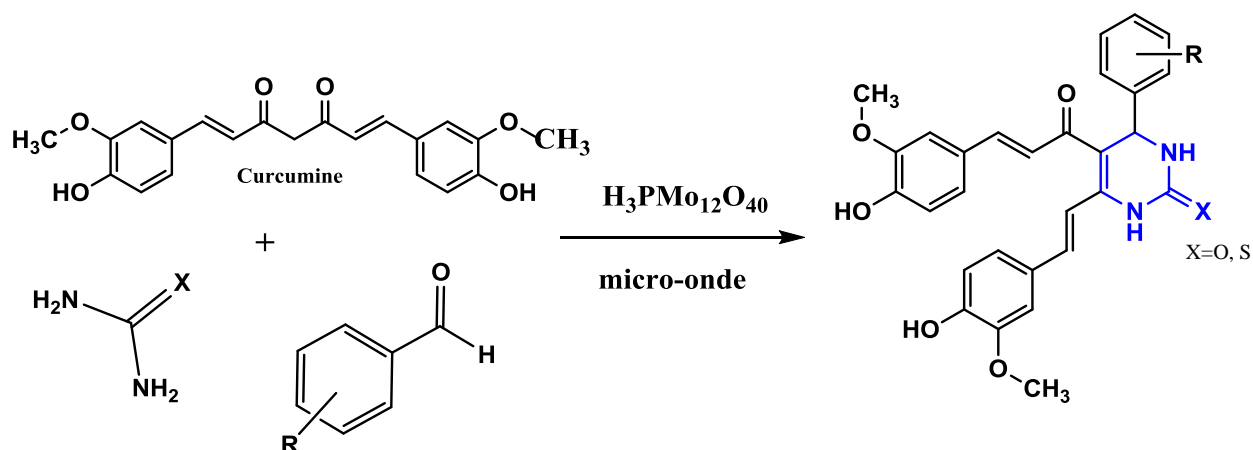
**Schéma 28** : Synthèse des DHPMs par Amberlyst 15 DRY

### II.3.7. Utilisation des polyoxométallates (POMs)

Les polyoxométallates sont des catalyseurs actifs pour la synthèse organique grâce à leurs propriétés acido-basique et rédox, ils ont également l'avantage d'être nontoxiques, non volatils, non corrosifs, faciles à manipuler et recyclables, parmi eux : (H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>, H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>, H<sub>4</sub>PMo<sub>11</sub>VO<sub>40</sub>, K<sub>3</sub>HPMo<sub>11</sub>VO<sub>40</sub>, K<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>12</sub>Mo<sub>6</sub>O<sub>62</sub>)...etc.

- **Hétéropolyacide (HPAs) de type Keggin (H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>)**

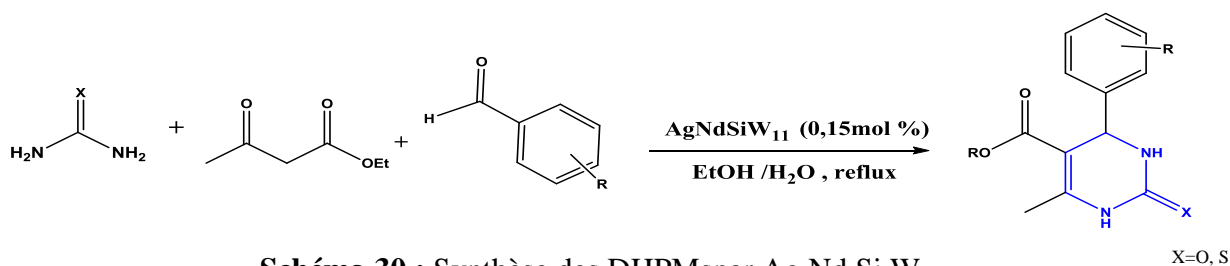
En 2018, Khaldi Net coll. ont synthétisé la curcumine analogue de la 3,4-dihydropyrimidinones. Dans cette étude la réaction est réalisée avec la curcumine au lieu de l'acétoacétate d'éthyle, l'aldéhyde aromatique et l'urée ou thiourée en présence d'un hétéropolyacide commercial Keggin de type H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> comme catalyseur recyclable au moyen d'un chauffage conventionnel et irradiation par micro-ondes, ce qui réduit le temps de la réaction (2 à 3 min), avec un rendement élevé de 80 à 98% (schéma 29) [60].



**Schéma 29** : Synthèse des DHPMs par H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>

- **Néodyme/Argent@polyoxométallate (Ag Nd Si W<sub>11</sub>)**

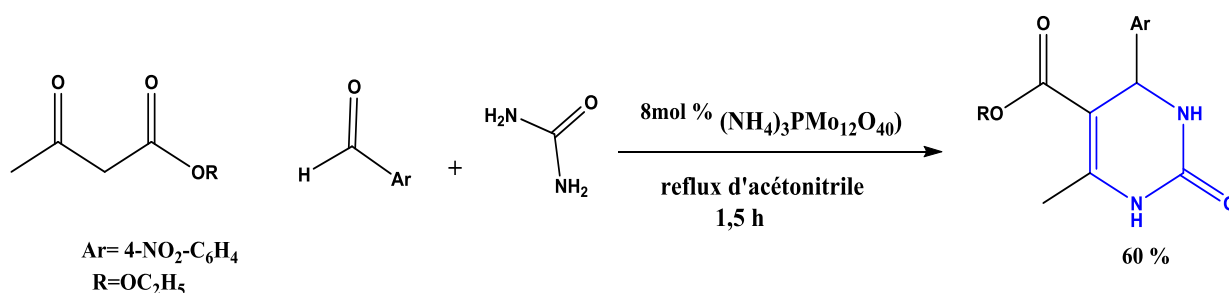
AgNdSiW<sub>11</sub> dans EtOH/H<sub>2</sub>O à reflux a été utilisé dans la réaction en une seule étape entre le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée ou la thiourée pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones (schéma30) [61].



**Schéma 30** : Synthèse des DHPMs par Ag Nd Si W<sub>11</sub>

- **Polyoxométallates de type Dawson (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>**

En 2018, Saherliza a étudié l'effet catalytique des polyoxométallates de type Dawson à base de tungstène (K<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>, K<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>12</sub>Mo<sub>6</sub>O<sub>62</sub>) sur la synthèse de 3,4-dihydropyrimidinones à reflux d'acétonitrile pendant 1,5 h entre 4-nitrobenzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée. Les résultats expérimentaux montrent que ces catalyseurs sont moins efficaces que HPAs de type Keggin, mais aussi le 8 mol% de (NH<sub>4</sub>)<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> a donné un rendement de 60% selon (schéma 31)[62].



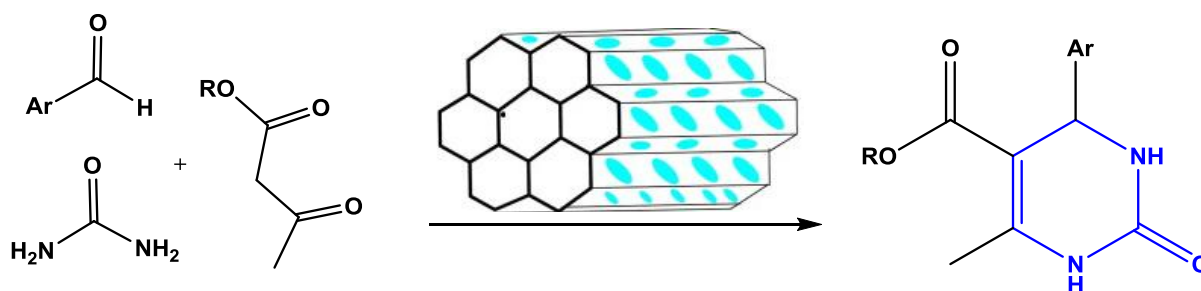
**Schéma 31** : Synthèse des DHPMs par (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub>

### II.3.8. Utilisation des nanocatalyseurs

L'utilisation des nanocatalyseurs tels que :TiO<sub>2</sub>-CNT,Fe Co<sub>2</sub> O<sub>4</sub>,Cadmium (Cd) et les nanoparticules de Cerium (CeO<sub>4</sub>) pour la synthèse des composés Biginelli peuvent avoir plusieurs avantages : les rendements élevés, temps de réaction relativement court et la majorité des nanocatalyseurs sont réutilisables.

- **Organosilice mésoporeuse périodique à base de liquide ionique chargé de cuivre (Cu@PMO-IL)**

L'activité catalytique du nanocatalyseurCu@PMO-IL est étudié dans la condensation Biginelli de différents aldéhydes, l'urée et des alkylacétoacétates dans des conditions sans solvant et à température modérée (schéma 32)[63].



**Schéma 32** : Synthèse des DHPMs par Cu@PMO-IL

- **Oxyde de fer (II, III) (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) fonctionnalisées par l'isoniazide**

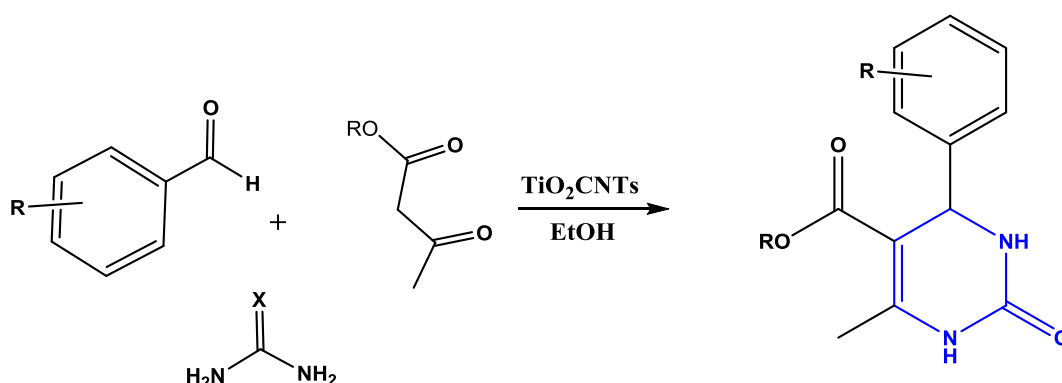
Nanoparticules magnétiquesFe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> fonctionnalisées par l'isoniazide (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>.Pr.INH) ont été utilisées comme catalyseur efficace pour la synthèse de type Biginelli de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones avec des rendements bons à excellents et des temps de réaction courts.

Cette méthode présente plusieurs avantages tels que des procédures expérimentales simples, l'absence de solvant, un procédé inoffensif pour l'environnement, la stabilité et la réutilisabilité du catalyseur [64].

- **Nanotubes de carbone revêtus de nanoparticules de dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>-CNT)**

Le dioxyde de titane supporté sur des nanotubes de carbone a été utilisé comme catalyseur efficace pour la condensation Biginelli à trois composants en un seul pot pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones/thiones (schéma 33).

Les nano composites d'oxyde de titane (TiO<sub>2</sub>-CNT) en tant que catalyseur sont très stables et complètement hétérogènes et peuvent être recyclés plusieurs fois. Cette nouvelle méthode offre plusieurs avantages tels que des rendements excellents, la simplicité et des réactions rapides et propres [65].



**Schéma 33 : Synthèse des DHPMs par TiO<sub>2</sub>-CNT**

- **Nanoparticules de Fe Co<sub>2</sub> O<sub>4</sub>**

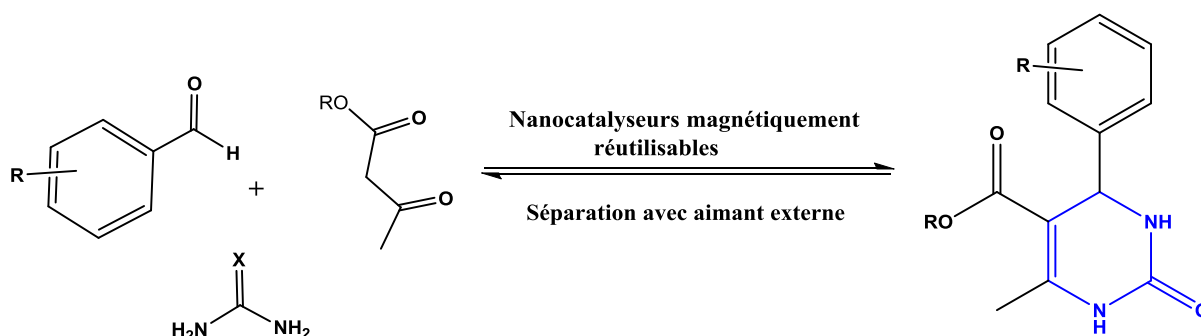
Des nanoparticules de Fe Co<sub>2</sub> O<sub>4</sub> en tant que nanocatalyseur magnétique de taille de particules de 30 à 40 nm ont été appliquées comme catalyseur dans la synthèse de certains composés hétérocycliques comme 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thiones par une réaction de à trois composants de la thiourée, des aldéhydes aromatiques et l'acétoacétate d'éthyle à 80°C sans solvant. Les avantages d'application de ce catalyseur sont les excellents rendements des produits, le temps de réaction court, la réutilisabilité (5 fois consécutive) [66].

- **Film mince nanocristallin de Cd**

Une première utilisation d'un réacteur en verre à couche mince nanocristallin de sulfure de cadmium (Cd) comme catalyseur efficace pour la réaction Biginelli à plusieurs composants d'aldéhydes, un β-cétoesters et l'urée ou thiourée dans l'éthanol à 78 - 80°C. Ce protocole présente plusieurs avantages comme ; les rendements élevés, la séparation facile et le cadmium est un catalyseur recyclable [67].

- **Nanocatalyseurs magnétiquement réutilisables**

Les nanocatalyseurs magnétiquement réutilisables comme l'or (Au) catalyse la réaction de condensation Biginelli (schéma 34). Ils peuvent être facilement séparés du milieu réactionnel en utilisant un aimant externe, sans avoir besoin ni de filtration ou de centrifugation [68].

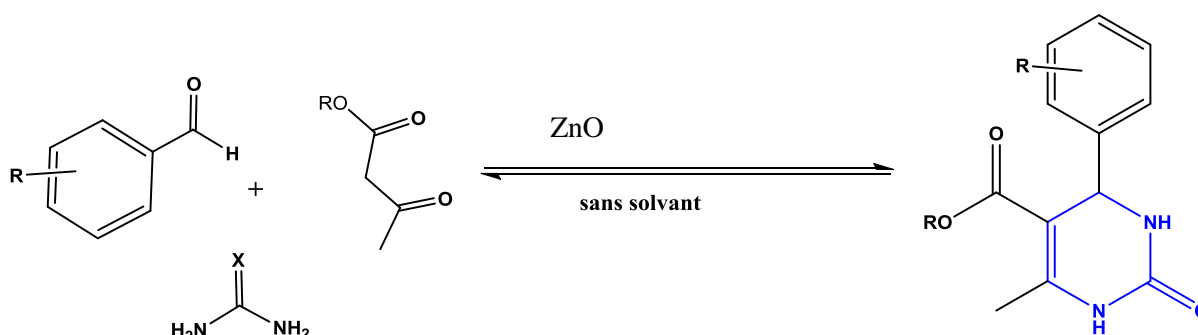


**Schéma 34** : Synthèse des DHPMs par les nanocatalyseurs magnétiquement réutilisables

### II.3.9. Utilisation des catalyseurs inorganiques

- **Oxyde de Zinc**

La condensation Biginelli peut être catalysée par des catalyseurs inorganiques comme l'oxyde de zinc, ce processus est plus vert, offre des bons rendements avec un temps de réaction court et un traitement simple (schéma 35) [69].



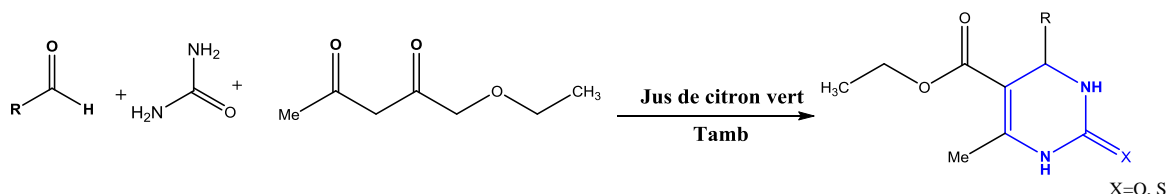
**Schéma 35** : Synthèse des DHPMs par l'oxyde de zinc

### II.3.10. Utilisation des catalyseurs naturels

Le souci de développer des méthodes propres et respectueuses de l'environnement et de la vie a amené les chercheurs à trouver des catalyseurs naturels. C'est ainsi que quelques procédures utilisant des catalyseurs naturels ont été appliquées à la synthèse des produits de Biginelli.

- **Jus des fruits**

Les 3,4-dihydropyrimidinones ont été synthétisées via un protocole vert en présence de jus de fruits comme jus d'amlà, d'orange, noix de coco, ananas et jus de citron vert (schéma 36), par condensation one pot entre l'aldéhyde aromatique, acétoacétate d'éthyle et urée. Cette méthode est totalement non polluante ayant plusieurs avantages tels que ; la simplicité de fonctionnellement, un meilleur rendement de produit et sous conditions sans solvant [70, 71].

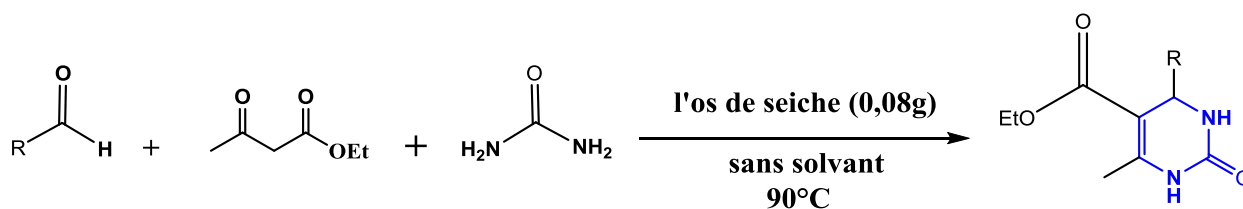


**Schéma 36** : Synthèse des DHPMs par jus de citron vert

- **L'os de seiche**

Aujourd'hui, le développement de procédé écologique et économique est un défi pour les chimistes. Le remplacement des catalyseurs toxiques, polluants et non recyclables par des catalyseurs solides et hétérogènes réutilisables respectueux de l'environnement est un domaine d'intérêt actuel.

Une méthode verte pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones, en présence d'os de seiche comme catalyseur naturel écologique, recyclable et hétérogène dans des conditions sans solvant (schéma 37) [72].



R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, furyl...

**Schéma 37**: Synthèse des DHPMs par l'os de seiche

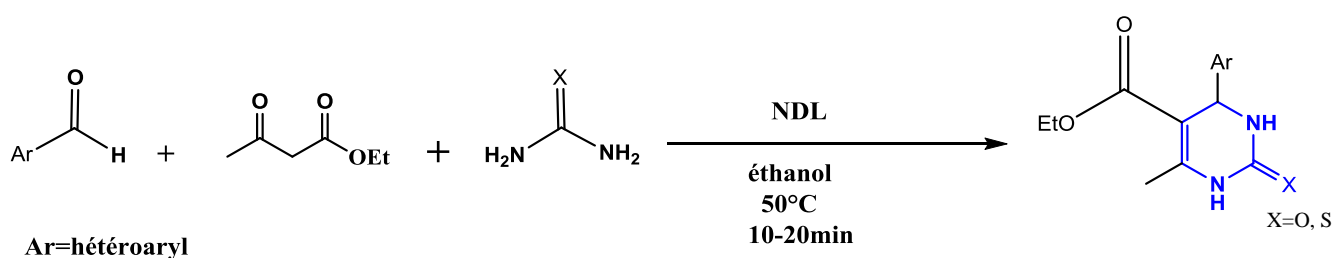
- **L'argile modifié au fluorure de potassium**

L'argile modifié au fluorure de potassium collectée dans la région d'agadir au Maroc a été utilisé comme catalyseur hétérogène dans la synthèse en un seul pot de dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones via la réaction Biginelli, les produits sont obtenus avec des excellents rendements (88-98%) et le catalyseur peut être utilisé 5 fois sans perdre son activité catalytique [73].

• **Calcaire dolomitique naturel (NDL)**

Le calcaire dolomitique naturel (NDL) est utilisé comme catalyseur vert, hétérogène pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones dans un mélange d'eau et d'éthanol sous irradiation ultrasonique à 45-50°C pendant 10 à 20 min (schéma 38).

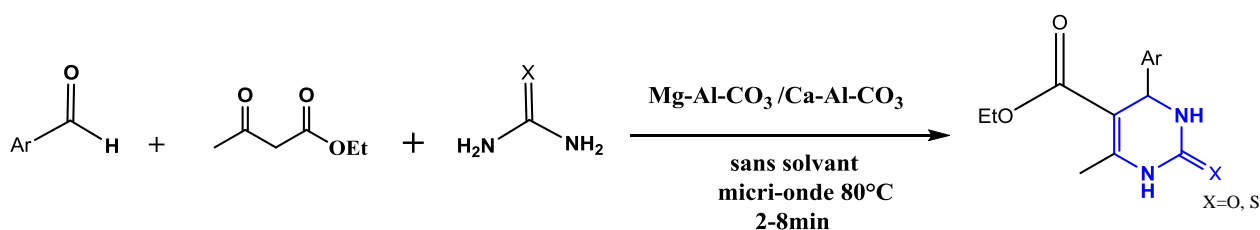
Les principaux avantages de cette méthode sont le profil propre de la réaction, le temps court, les excellents rendements isolés, les produits ne nécessitent pas de purification chromatographique et le catalyseur peut être réutilisé 7 fois par conséquent, il est une alternative plus verte pour la réaction Biginelli [74].



**Schéma 38** : Synthèse des DHPMs par NDL

**II.3.11. Utilisation des catalyseurs solides**

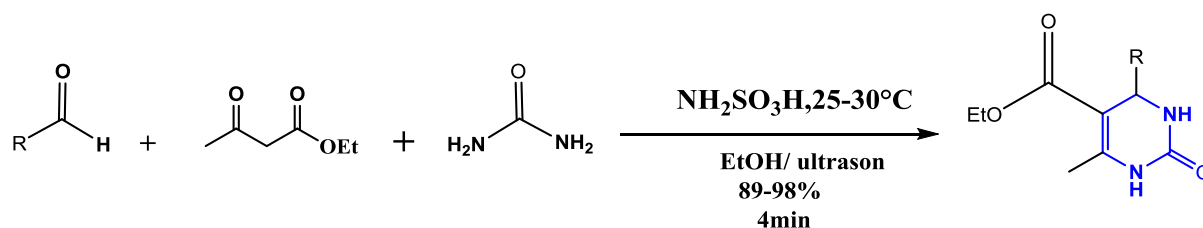
Hydrotalcite de Mg-Al-CO<sub>3</sub> et Ca-Al-CO<sub>3</sub> sont des catalyseurs solides non toxiques, recyclables, ce qui rend ce processus respectueux de l'environnement. Ils sont efficaces pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidinones/thiones dans des conditions sans solvant et sous radiation micro-ondes avec un rendement excellent et une durée courte (schéma 39) [75].



**Schéma 39** : Synthèse des DHPMs par Mg-Al-CO<sub>3</sub> et Ca-Al-CO<sub>3</sub>

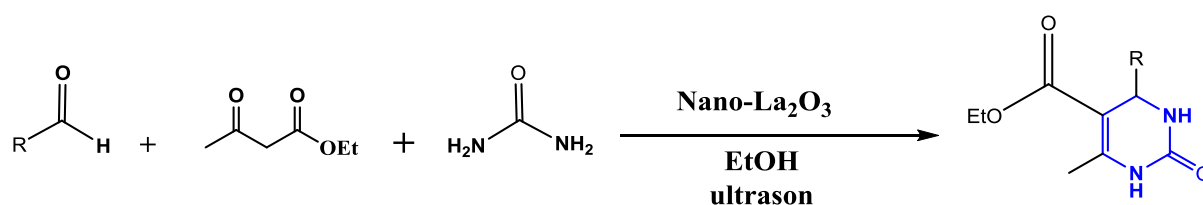
**II.3.12. Utilisations des ultrasons**

L'équipe de Ji-Taili a utilisé les ultrasons (fréquence : 40.59 KHZ, puissance minimale : 250w), dans la synthèse des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones, en présence de l'acide amidosulfonique (NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H). Les conditions optimales ont été fixées comme démontre le schéma (Schéma40) [76].



**Schéma 40 :** Synthèse des DHPMs sous irradiation ultrason

Une synthèse efficace et rapide en un seul pot, d'une variété de dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones en utilisant 8mol% du nano-La<sub>2</sub>O<sub>3</sub> comme catalyseur sous irradiation ultrasonique à 50°C dans l'alcool éthylique comme solvant (schéma 41). Cette nouvelle stratégie de synthèse bénéficie d'excellents rendements, courts temps, des conditions de réaction bénigne et une transformation propre [77].

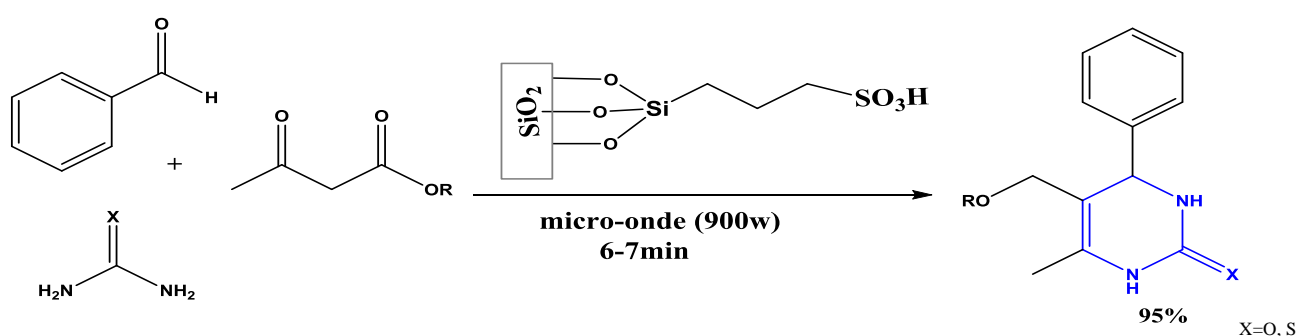


**Schéma 41 :** Synthèse des DHPMs par nano-La<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

### II.3.13. Utilisation des micro-ondes

L'utilisation des micro-ondes dans les réactions RMCs est largement pratique en raison de leurs bénéfices de minimiser le temps de réaction et la consommation d'énergie.

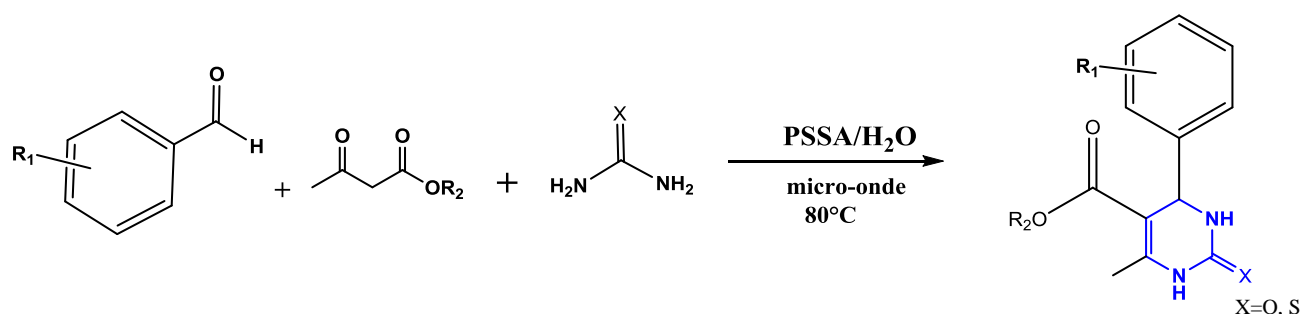
Shubha Jain et coll. ont synthétisé une gamme des DHPMs avec des rendements de 95%, selon une procédure simple et efficace assisté par micro-onde pour une réaction en un seul pot d'aldéhydes, de β-cétoesters et d'urée ou de thiourée dans un état sans solvant utilisant de l'acide sulfonique solide à base de silice comme catalyseur réutilisable hétérogène (schéma 42) [78].



**Schéma 42 :** Synthèse des DHPMs sous irradiation micro-ondes

### II.3.14. Utilisation des polymères

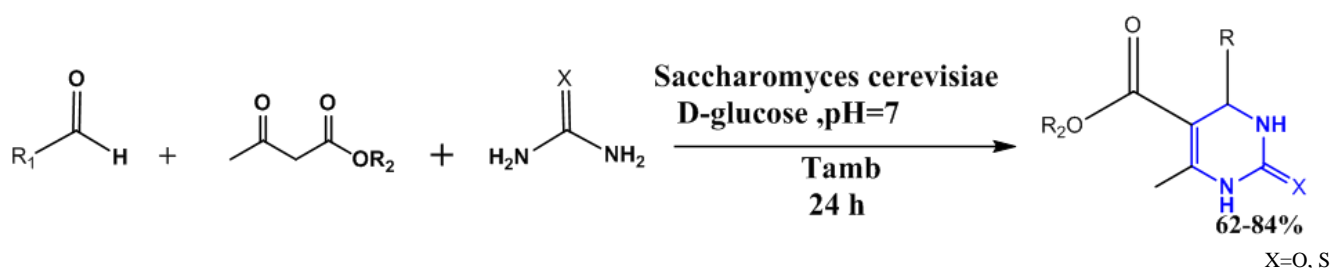
Un protocole Biginelli aqueux inoffensif pour l'environnement pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones en utilisant de l'acide polystyrène sulfonique (PSSA) comme catalyseur a été réalisé sous irradiation micro-ondes dans l'eau sans solvant organique (schéma 43). Une simple filtration est une étape d'isolement du produit [79].



**Schéma 43 : Synthèse des DHPMs par PSSA**

### II.3.15. Utilisations des enzymes

Kumar et coll. ont réussi à mettre en évidence une condensation de Biginelli en utilisant l'enzyme *Saccharomyces cerevisiae* (levure de boulanger) comme catalyseur. La réaction est lente (24h), se déroule à température ambiante, avec divers aldéhydes aromatiques, l'urée/thiourée et l'acétoacétate d'éthyle/méthyle et donne des rendements de 62 à 84% (schéma 44) [80].

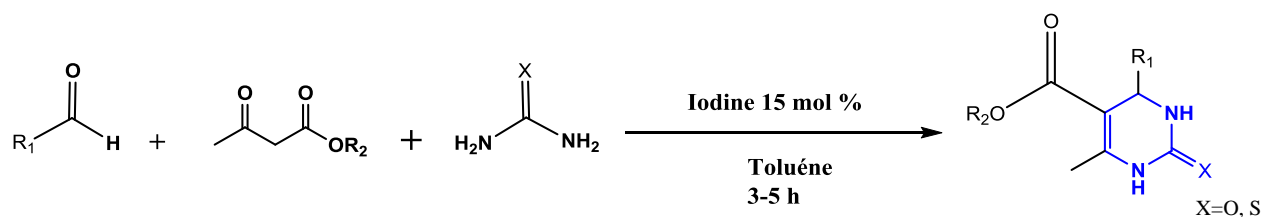


**Schéma 44 : Synthèse des DHPMs par *Saccharomyces cerevisiae***

### II.3.16. Utilisation d'iode

R.S. Bhosale et Coll. ont synthétisé le DHPMs en utilisant l'iode moléculaire qui est un catalyseur doux type acide de Lewis, dans le toluène, sous reflux pendant une période de 3 à 5 heures.

La quantité catalytique utilisée est de 15 mol%, ce qui était nécessaire pour donner les désirés avec de bons rendements (schéma 45) [81].

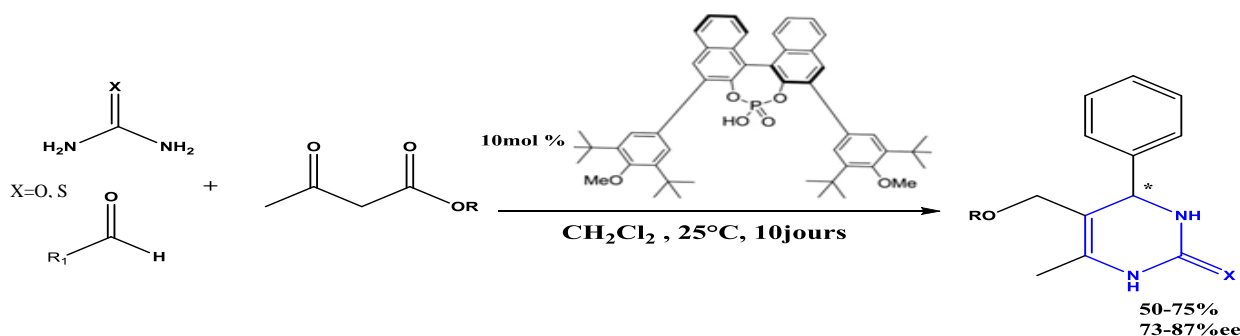


**Schéma 45 :** Synthèse des DHPMs par l'iodine

### II.3.17. Synthèse asymétrique

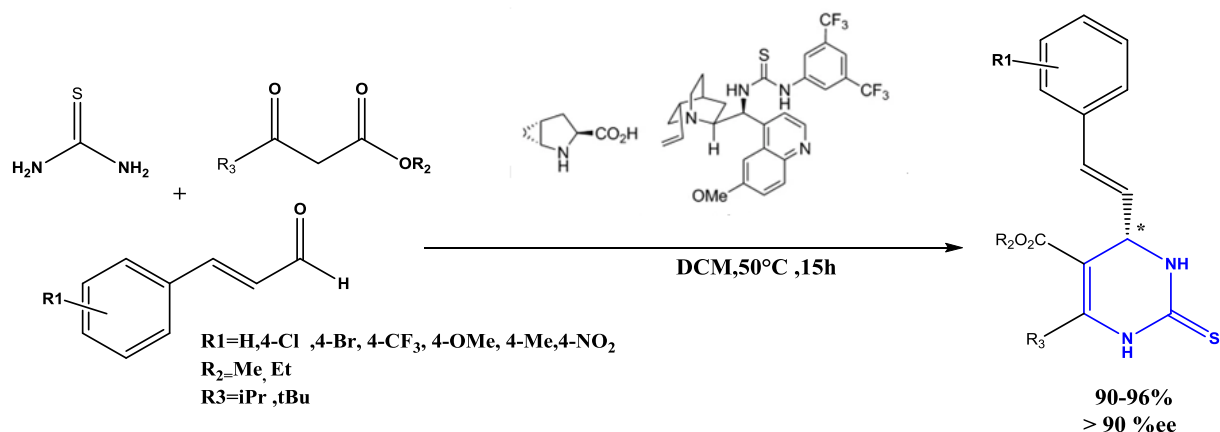
Les études sur les DHPMs chiraux ont montré que la chiralité de ces produits et précisément le carbone en position quatre est le centre qui détermine les propriétés biologiques de ces composés.

Initialement un acide phosphorique chiral à base de BINOL a été utilisé comme catalyseur chiral optiquement actif dans la réaction à trois composants impliquant divers aldéhydes aliphatiques, urée et différents  $\alpha$ ,  $\beta$ - cétoesters dans des conditions optimales pour donner des dihydropyrimidines avec des rendements modérés à élevés (73 à 87%) (schéma 46).



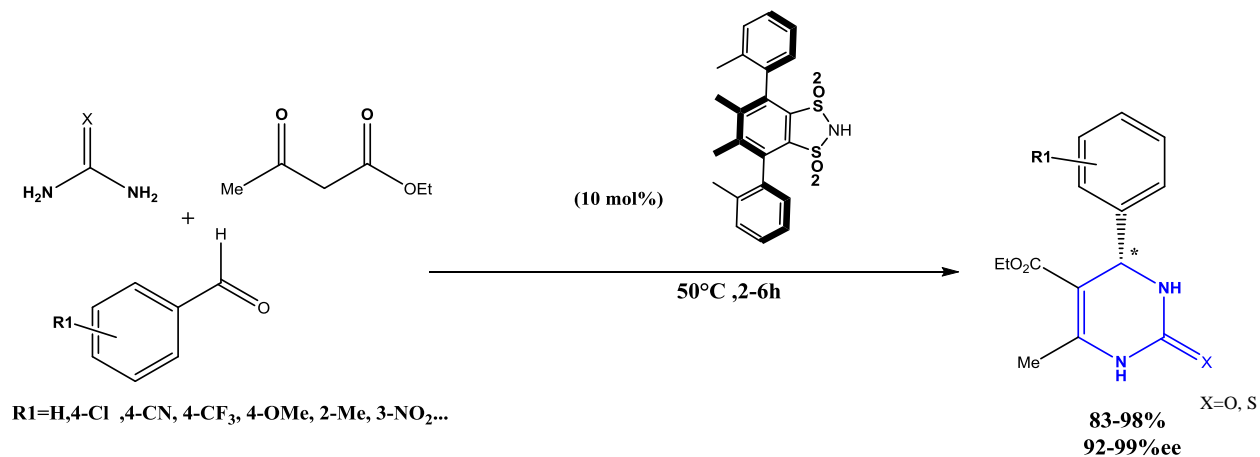
**Schéma 46 :** Synthèse des DHPMs par acide phosphorique chiral

Plusieurs nouvelles structures de 4-styryldihydropyrimidin-2-thiones optiquement actives ont été synthétisées via la réaction asymétrique de Biginelli avec des rendements et énantiosélectivité satisfaisants. Dans cette ligne la méthano-proline-thiourée a été utilisée dans la cyclocondensation de cinnamaldéhyde, thiourée et  $\beta$ -cétoester différemment substitués. Il a été trouvé que les aldéhydes cinnamyl portant des groupes attracteurs d'électrons sur le cycle phényle donnaient des produits avec énantiosélectivité plus élevée (96%,  $R_1=Cl$ ), (99%,  $=CF_3$ ), (99%,  $R_1=NO_2$ ), (95%,  $R_1=F$ ) (Schéma 47).



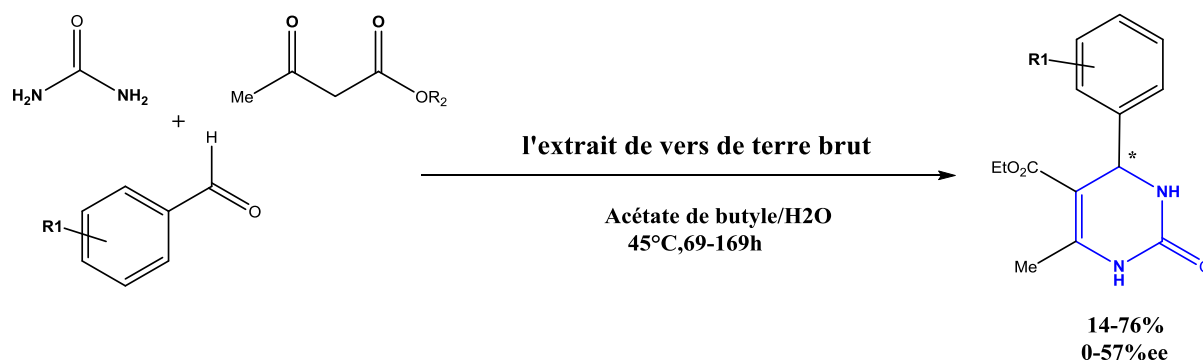
**Schéma 47 :** Synthèse des DHPMs par méthanoproline-thiourée

Dughera et coll. ont rapporté la synthèse des dihydropyrimidinones/thiones avec des rendements très élevés (91%) avec des excellents excès énantiomérique (97%ee), en utilisant un dérivé chiral de 1,2-benzènedisulfonimide comme catalyseur à 50°C en 2 à 6 heures (schéma 48).



**Schéma 48 :** Synthèse des DHPMs par un dérivé chiral de 1,2-benzènedisulfonimide

He et coll. ont présenté l'utilisation de l'extrait de vers de terre brut catalyseur naturel dans la synthèse des dihydropyrimidinones dans des mélanges d'acétate de n-butyle et de l'eau, en 69-169h à 45°C avec des rendements de 0 à 57% (schéma 49) [82].

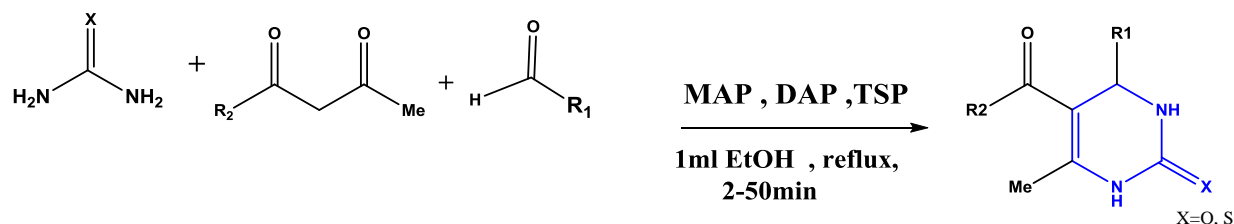


**Schéma 49** : Synthèse des DHPMs par l'extrait de vers de terre brut

### II.3.18. Utilisation d'autres méthodes

- **Engrais phosphates MAP, DAP, TSP**

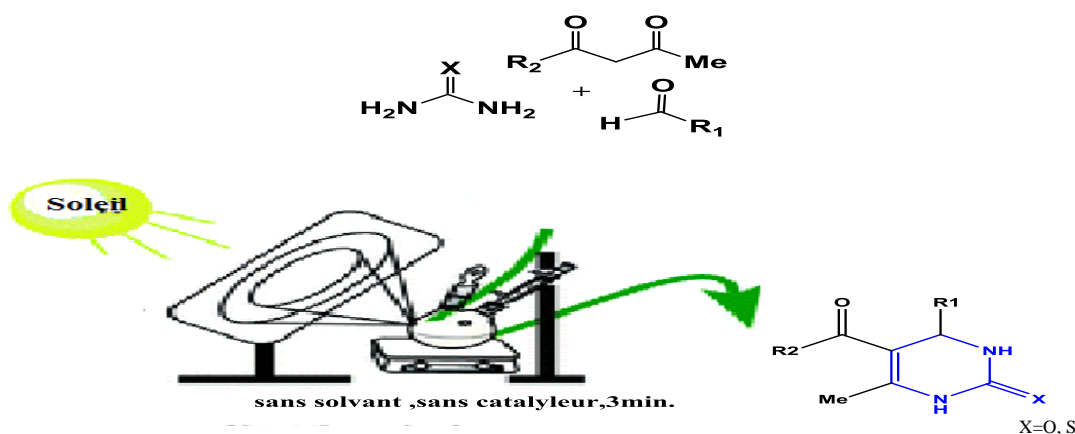
Une procédure simple et efficace et écologique a été développée pour la synthèse de produits de Biginelli en utilisant des engrais phosphates (phosphate de mono ammonium MPA, phosphate de di-ammonium DAP et triple super phosphate TSP) comme catalyseurs (schéma50). Cette nouvelle méthode offre certains avantages comme des excellents rendements ainsi qu'un temps de réaction court qui peut attendre 2 min, ces systèmes hétérogènes catalytiques présentent également l'avantage d'être facilement recyclable [83].



**Schéma 50** : Synthèse des DHPMs par MAP, DAP, TSP

- **Rayonnement solaire concentré**

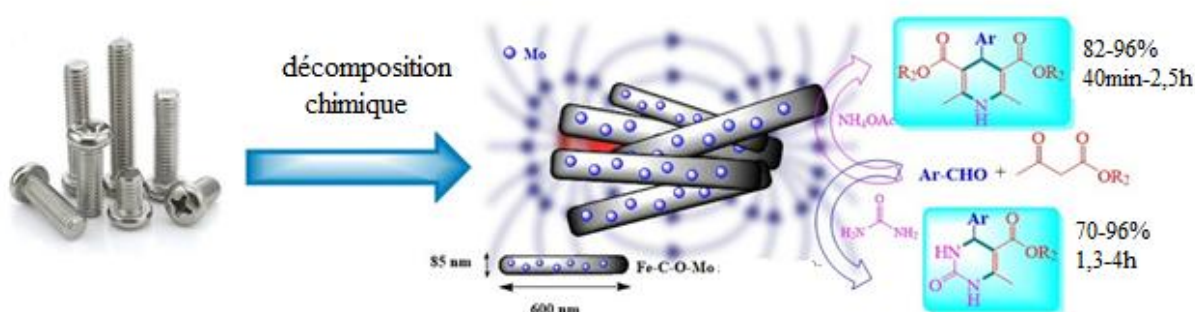
La synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones peut être catalysée par des rayonnements solaires concentrés comme source de chaleur renouvelable sans solvant, d'une manière écologique, un grand nombre de substrats ont été criblés avec des excellents rendements, cette méthode est également économisée plus de 95% d'énergie par rapport aux méthodes conventionnelles (figure 23) [84].



**Figure 13 :** Synthèse des DHPMs par les rayonnements solaires concentré

- **Nano-tiges en alliage magnétique (Fe-C-O-Mo)**

Nano-tiges en alliage magnétique (Fe-C-O-Mo) ont été préparées à partir de la décomposition chimique d'une vis (Fe) qui possède des propriétés magnétiques, cette décomposition a été réalisée en présence d'un mélange de DMSO, NaOCl et HNO<sub>3</sub> comme agent oxydant corrosif extraordinaire. (Fe-C-O-Mo) ont montré une efficacité dans la synthèse des dihydropyrimidinones comme catalyseur (Figure 24) [85].



**Figure 24 :** Synthèse des DHPMs en utilisant nano-tiges en alliage magnétique (Fe-C-O-Mo)

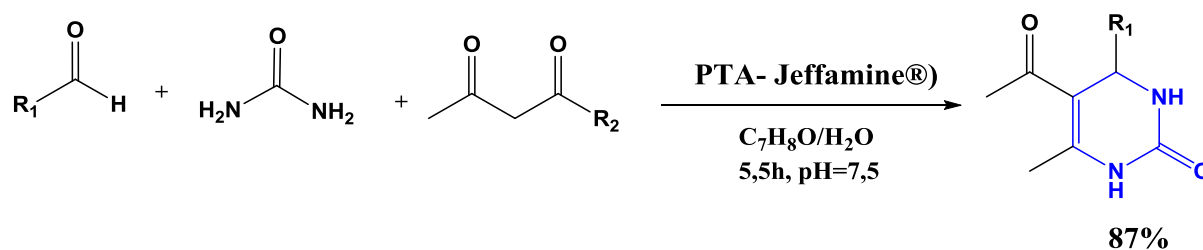
- **Perfluorooctanesulfonate de zirconium (IV)**

Le salophène stable à l'air est utilisé comme catalyseur efficace et réutilisable pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones sans solvant à 90°C pendant 30 min à 1,30h.

Ce protocole offre plusieurs avantages tels que l'efficacité élevée, sans solvant, temps de réaction réduit, large compatibilité de substrat et le catalyseur peut être facilement recyclé et réutilisé cinq fois [86].

- **L'acide phosphotungstique hybride Jeffamine® (PTA- Jeffamine®)**

L'acide phosphotungstique hybride Jeffamine® (PTA- Jeffamine®) est utilisé comme catalyseur pour la synthèse des dihydropyrimidinones à partir d'alcool benzylique par réaction Biginelli dans l'eau dans un système à un seul pot (schéma 51). Le produit est synthétisé avec des bons rendements 87% en 5,5h à PH=7,5, aucun acide n'a été ajouté et le PH a été ajouté en contrôlant le rapport PTA / jeffamine® [87].



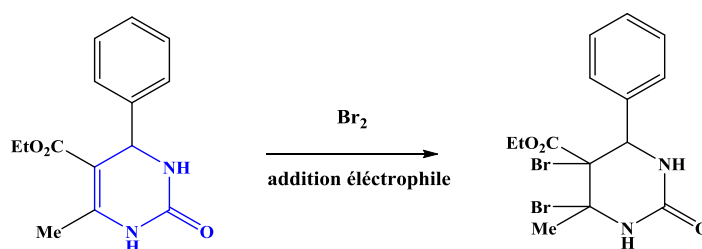
**Schéma 51** : Synthèse des DHPMs par PTA / jeffamine®

## II.4. La réactivité des dihydropyrimidinones

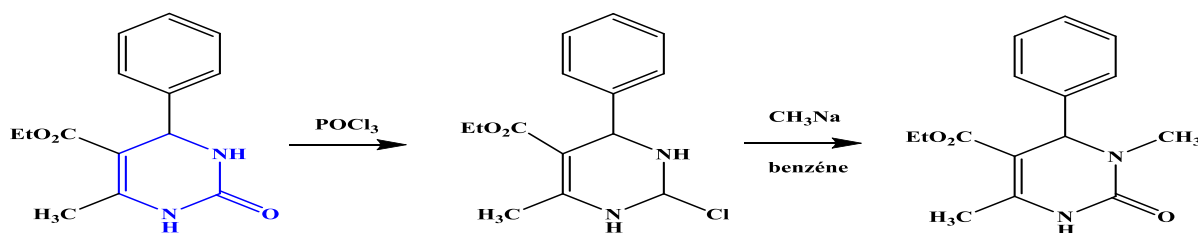
La structure des dihydropyrimidinones est polyfonctionnalisée et par conséquent présente un potentiel de réactivité considérable [38].

### II.4.1. Réaction de conversion

L'équipe de K. Folkers sont les premiers à étudier la réactivité des dihydropyrimidinones vis-à-vis de l'addition électrophile (schéma 52) et de la substitution nucléophile. Ils ont pu préparer la 3,4-dihydropyrimidinone N-méthylée en position 3 (schéma 53) [8,38].

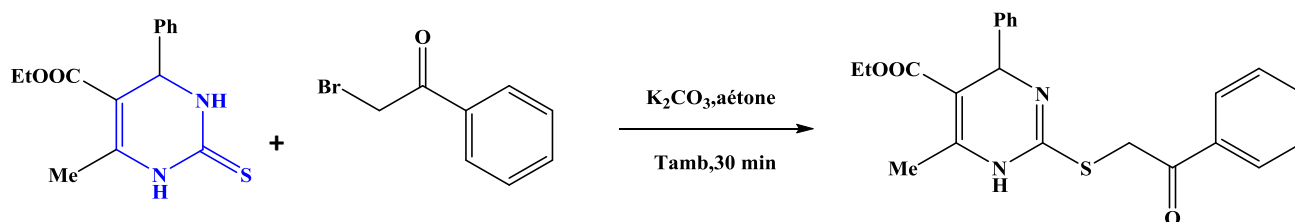


**Schéma 52 :** Addition électrophile des dihydropyrimidinones



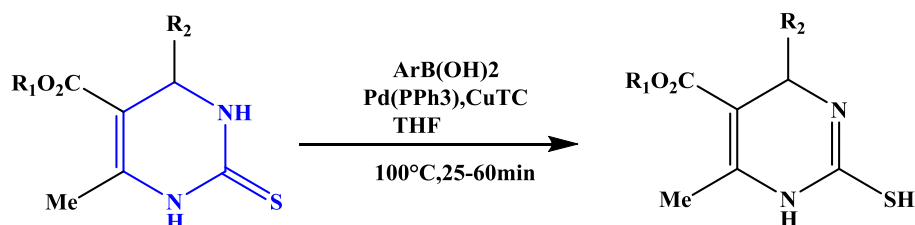
**Schéma 53 :** Substitution nucléophile des dihydropyrimidinones

Dans une réaction similaire faite par S. Singh et coll. la préparation des pyrimidines substituées en C2, a été réalisée par le couplage de la dihydropyrimidin-2(1H)-thione avec le 2-bromoacétophénone, menée dans un milieu basique et dans de l'acétone comme solvant (Schéma 54) [8].



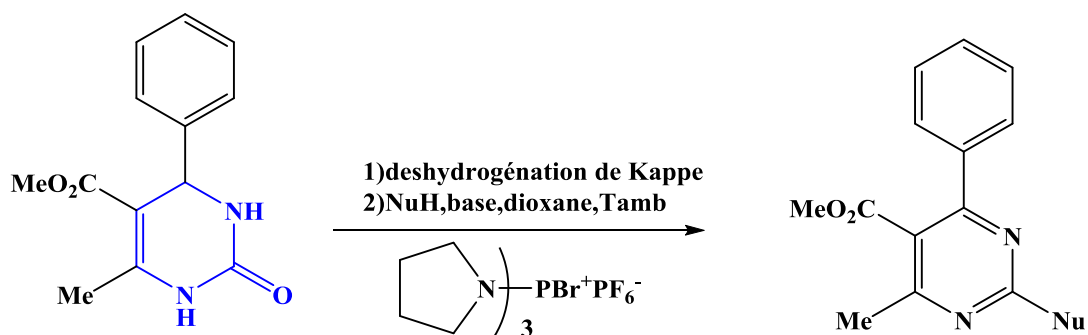
**Schéma 54 :** Préparation des pyrimidines substituées en C2

En 2004, Lengar et Kappe ont décrit une méthode sous irradiations micro-ondes, catalysée par le palladium et en présence du cuivre comme intermédiaire dans la formation de la liaison carbone-carbone, à travers le couplage de 3,4-dihydropyrimidin-2-thione avec l'acide boronique, donnant le 2-aryl-1,4-Dihydropyrimidine (schéma 55) [89].



**Schéma 55 :** Formation de 2-aryl-1,4-Dihydropyrimidine

Une procédure efficace en deux étapes est décrite pour convertir le Biginelli 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one en diverses pyrimidines multifonctionnelles via la déshydrogénation Kappe et un nouveau couplage par hexafluorophosphate de bromo-tri-pyrrolidino-phosphonium (PyBroP) avec des nucléophiles C, N, O et S, qui fournit une matrice pyrimidine multifonctionnelle facilement accessible pour la synthèse orientée diversité (schéma 56) [88].

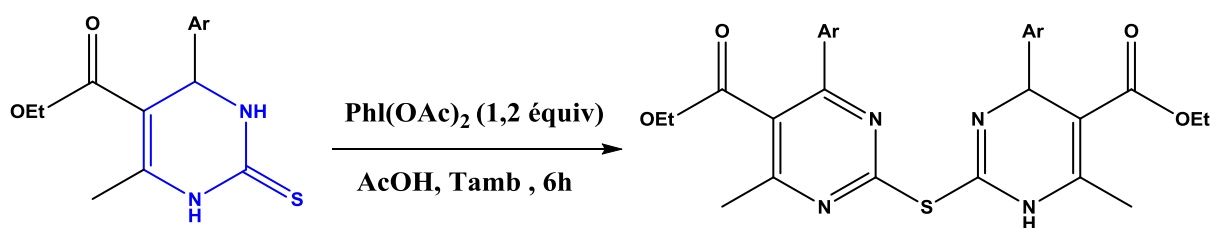


**Schéma 56 :** Réaction de conversion de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one en présence de PyBroP

#### II.4.2. Réaction d'oxydation

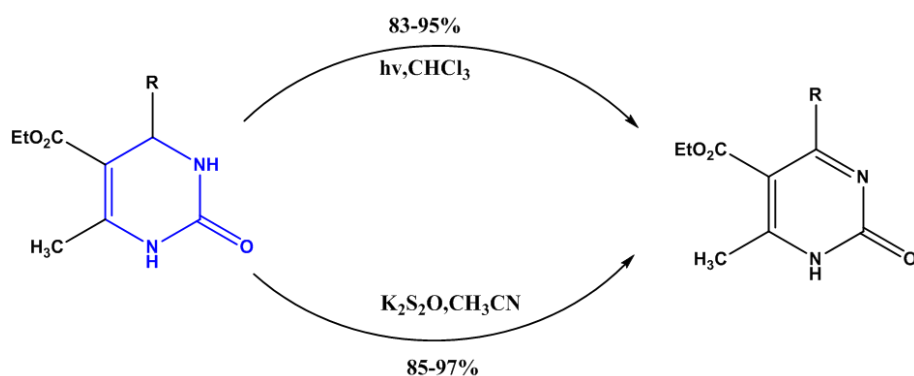
Certains oxydants pour l'oxydation des pyrimidinones en pyrimidines ont également été signalés, notamment : HNO<sub>3</sub>, 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), le nitrate d'ammonium cérique (CAN), air (O<sub>2</sub>), KMnO<sub>4</sub> etc.

Des échafaudages de 4-aryl-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione ont été oxydés par (diacétoxyiodo) benzène (PIDA) (1.2 équiv) et la réaction a donné de la 2-(1,4-dihydropyrimidin-2-ylthio) pyrimidine dérivés grâce à un processus d'oxydation –désulfuration sans précédent avec un rendement de 84% en 6 h (schéma 57) [91].



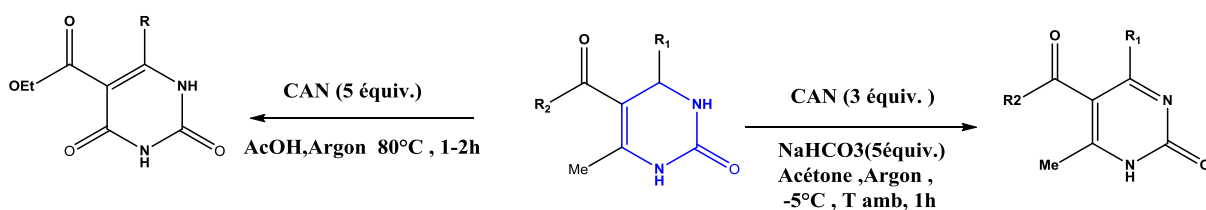
**Schéma 57 :** Oxydation de 4-aryl-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione par PIDA

Une combinaison d'ultrasons et de chaleur a été utilisée pour l'oxydation de certains 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one-5-carboxylates d'éthyle en leurs pyrimidin-2(1H)-one-5-carboxylates d'éthyle correspondants en utilisant du peroxydisulfate de potassium ( $K_2S_2O_8$ ) dans l'acétonitrile aqueux, sous des conditions sono-thermique ou bien par irradiation d'UV. Les pyrimidinones obtenues ont été isolées avec de très bons rendements (Schéma 58) [8,92].



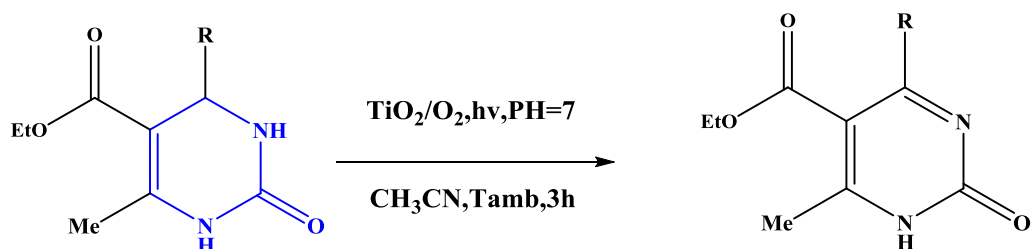
**Schéma 58.** Formation de pyrimidin-2(1H)-one-5-carboxylates d'éthyle

L'utilisation du CAN comme oxydant et de l'acide acétique comme solvant, conditions de réaction largement utilisées pour l'oxydation des dihydropyrimidines avec des rendements modérés, la portée de la réaction a été évaluée par la synthèse d'une vaste pyrimidines structuellement divers (schéma 59) [94].



**Schéma 59 :** Oxydation des dihydropyrimidinone par CAN

Le système photocatalytique anatase (TiO<sub>2</sub>) et anatase (TiO<sub>2</sub>) nanoparticules était utilisé avec succès pour l'oxydation de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one avec des rendements élevés en 2-4 heures (Schéma 60) [94].

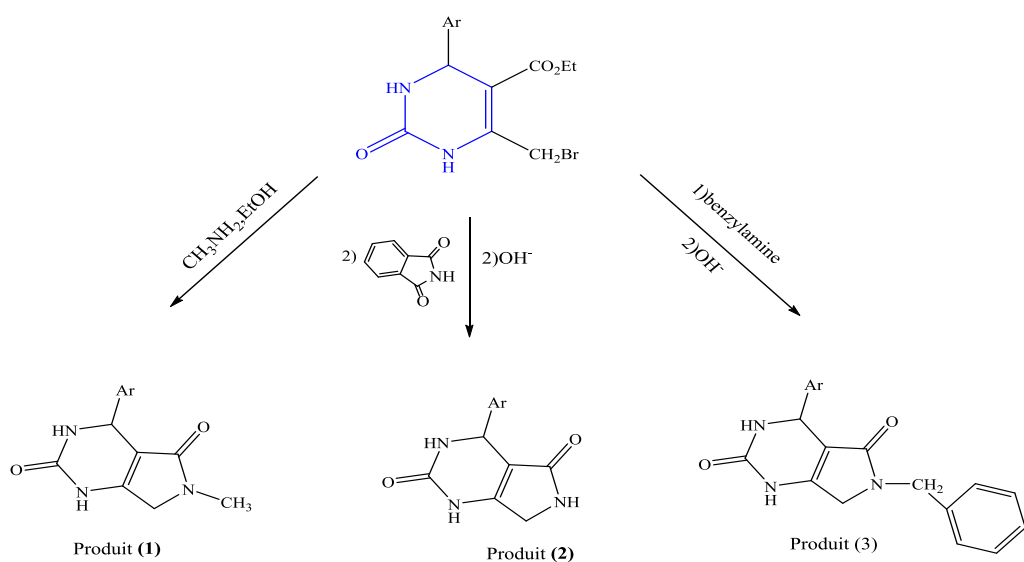


**Schéma 60** : Oxydation de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one par TiO<sub>2</sub> /O<sub>2</sub>

### II.4.3. Réaction de condensation

Selon G. Zigeuner et coll. les dérivés bromés en position 6 des 3,4-dihydropyrimidinones donnent divers dérivés du pyrolo-[3,4-d] -pyrimidinone (schéma 61) :

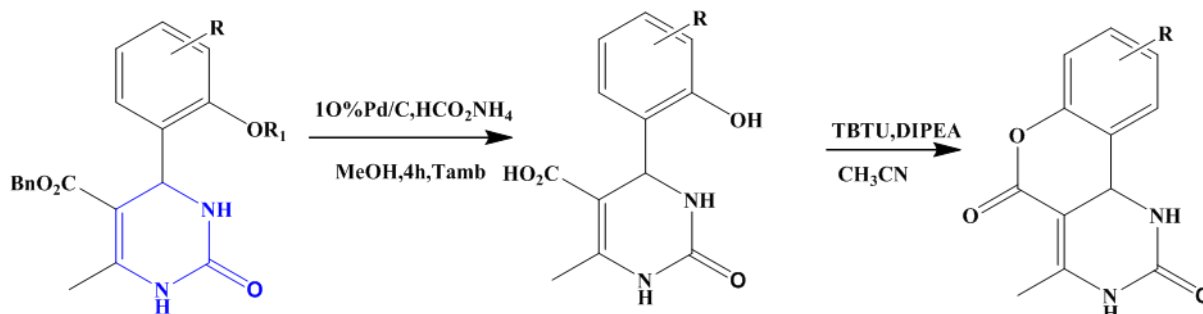
- Soit par traitement avec la méthylamine dans l'éthanol (produit 1).
- Soit par réaction avec la phthalamido de potassium dans un milieu basique (produit 2)
- Ou bien par condensation réalisée en présence d'une base avec la benzylamine (produit 3) [8].



**Schéma 61** : Formation des dérivés du pyrolo-[3,4-d] -pyrimidinone

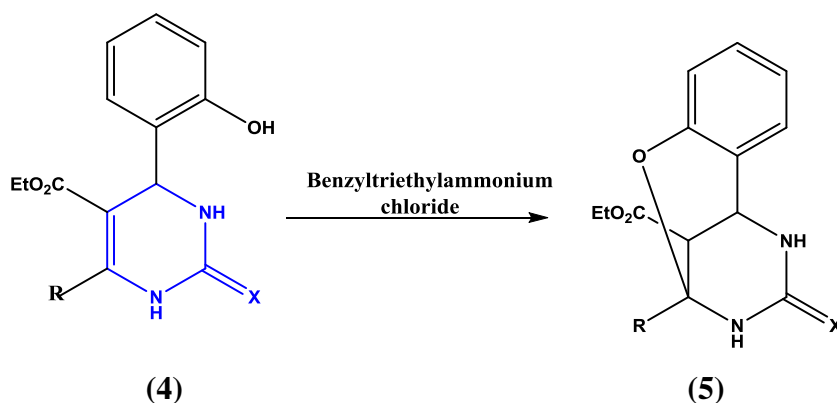
Une gamme de dihydropyrimido[4,3-d] coumarines différemment substituées sur le noyau aromatique, à partir des dihydropyrimidinones (2), en présence de TBTU (2-(1H-benzotriazolyl)-1, 1, 3,3-

tetraméthyluronium), et le DIPEA (N, N diisopropyléthylamine) comme une base, ces dihydropyrimidinones (2) ont été préparées par une hydrogénation catalysée par le palladium des DHP (Schéma 62) [90].



**Schéma 62** : Dihydropyrimido[4,3-d] coumarines

Lorsque le composé (4) est traité avec le chlorure de benzyltriéthylammonium donne un autre composé tricyclique (5) (schéma 63) [95].

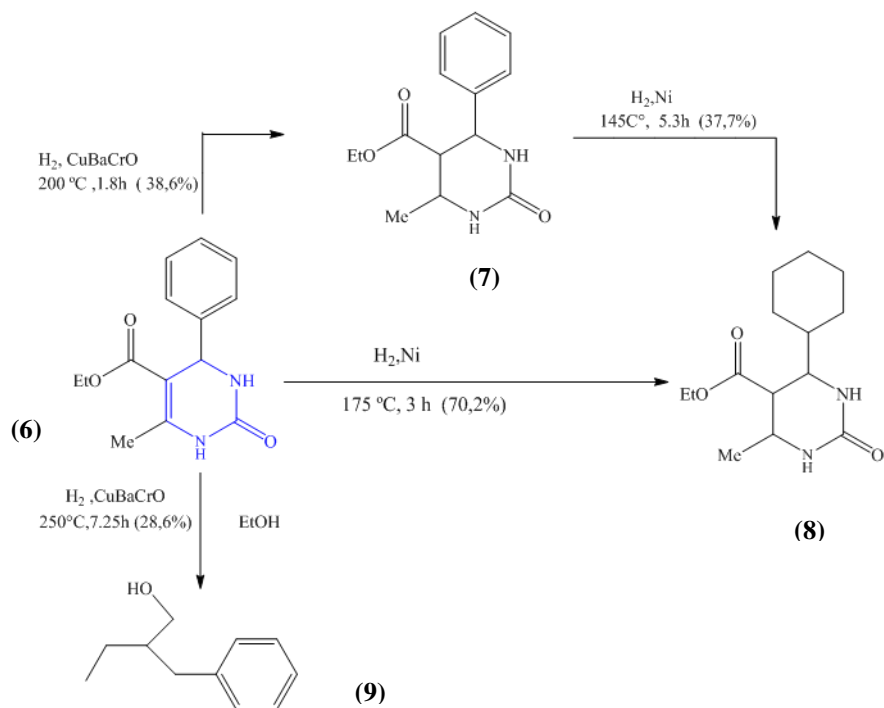


**Schéma 63** : Synthèse des dérivés pyrimidiniques tricyclique

#### II.4.4. Réaction de réduction

Folkers a étudié l'hydrogénation des dihydropyrimidines, sa première observation a été la réduction du noyau pyrimidique conjointement avec le substituant phényle en position quatre de la dihydropyridine (6). L'hydrogénation sélective du cycle pyrimidine a été réalisée en utilisant des oxydes de cuivre, de baryum et de chrome comme catalyseurs, donnant la tétrahydropyrimidin-2 (1H) -one (7), tandis que la réduction du cycle phényle été réalisée en utilisant Ni à 145 °C. Le même catalyseur à des températures plus élevées a donné le produit d'hydrogénation complet, la cyclohexyl-tétrahydropyrimidin-2 (1H)-one (8). La réduction du composé (6) en utilisant des oxydes de cuivre, de baryum et de chrome comme catalyseurs avec des conditions plus drastiques permet

une combinaison de produits d'hydrogénation et d'hydrogénéolyse, parmi lesquels il a été possible d'identifier le 2-benzyl-butan-1-ol (**9**) (schéma 64) [94].



**Schéma 64** : Réaction de réduction des dihydropyrimidines

## **II.4. Synthèse et Caractérisation de quelques dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones**

Les dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones occupent une place importante dans la synthèse organique, nous présentons la synthèse et la caractérisation de quelques exemples en se basant sur la littérature.

### **II.4.1. La synthèse des dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones**

Le premier composé : **5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (composé a)** a été synthétisé par réaction entre benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle/méthyle et l'urée catalysé par POM dans l'acétonitrile (ou d'éthanol) comme solvant[3].

Le deuxième composé : **6-méthyl-5-(2-oxo-2H-chromène-3-carbonyl)-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (composé b)** a été obtenu par réaction de 3-acétoacétylcoumarine, le Benzaldéhyde et l'urée dans l'acétonitrile en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) concentrée.

Le troisième composé : **méthyl-5-(2-oxo-2H-chromène-3-carbonyl)-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione (composé c)** a été synthétisé dans les mêmes conditions opératoires que celle de composé **a**, en remplaçant l'urée par la thiourée[2].

### **II.4.2. Caractérisation des composés a,b et c**

Les principales méthodes utilisées pour l'analyse organique fonctionnelle sont les techniques physico-chimiques suivantes : la spectroscopie infrarouge-rouge (IR), La spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du carbone et proton, Spectrométrie de masse, ultraviolet-visible (UV-visible). HPLC chiral ...etc.

#### **➤ Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)**

La spectroscopie de RMN est une méthode spectroscopique récente très utile pour l'identification et l'analyse des composés organique, elle nous donne des renseignements sur le squelette hydrocarboné et elle nous dit dans quel type d'environnement ces noyaux se trouvent, elle est basée sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques ; elle s'appuie sur l'existence de moments magnétique nucléaire que possèdent certains éléments [97].

- **RMN du proton (RMN <sup>1</sup>H)**

Elle permet l'identification des atomes d'hydrogène dans une molécule organique.

- **RMN du carbone 13 (RMN <sup>13</sup>C)**

Elle est analogue à la RMN <sup>1</sup>H, elle permet l'identification des atomes de carbone dans les molécules organiques, donc un outil important dans la détermination de structure des composés [97].

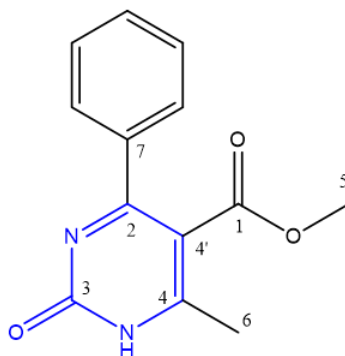
- **UV-visible (UV-visible)**

La spectroscopie UV-Visible est basée sur l'absorption d'une énergie élevée ( $\lambda=200-800\text{nm}$ ) permettant aux électrons de valence des atomes et des molécules de passer d'un état fondamental à un état excité (transition électronique). Son emploi est de plus en plus réservé à l'analyse quantitative via la loi de Beer-Lambert.

- **Infra-rouge (IR)**

La spectroscopie infrarouge est l'une des méthodes spectroscopiques les plus utilisées pour la caractérisation des molécules organique. Le succès de cette technique repose sur la rapidité de caractérisation et la sensibilité des molécules existantes. Les principes de base de la spectroscopie IR sont très proches de ceux qui régissent la spectroscopies UV-Visible. La différence provient des niveaux d'énergies sollicités par cette technique, il s'agit des énergies de vibration des liaisons moléculaires (vibrations de valence ou d'élongation et vibration de déformation angulaire) [98].

#### II.4.2.1. Caractérisation de composé 5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (composé **a**)



**Figure 25** : Structure chimique du composé **a**

- **L'infrarouge**

Les résultats sont enregistrés sur un spectromètre à transformé de Fourier Shimadzu FT. IR. 8400 dans le KBr et sur l'appariel Perkin Elmer Speacrum version 10.03.06 (tableau 1).

**Tableau 1 :** Les résultats d'IR du composé **a**

Liaison	(N-H)	(C=O) ester	(C=O) amide	(C=C)
$\nu(\text{Cm}^{-1})$	3115-3241	1702	1645	1518-1528

- **UV-visible**

Les mesures d'absorbance ont été enregistrées sur un appareil de marque SHIMADZU du type UV-1601PC, dans des cellules en quartz suprasilHellma. Les résultats sont : Abs= 279 nm,  $\epsilon = 22500 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

- **Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$**

A l'aide d'un spectromètre Bruker Avancé 300-500 : proton 300-13MHz. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

**Tableau 2 :** Les résultats de RMN  $^1\text{H}$  du composé **a**

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
9,19	s, 1H	NH
7,20 -7,31	m, 5H	Ar
3,51	s ,3H	OCH <sub>3</sub>
2,24	s ,3H	CH <sub>3</sub>

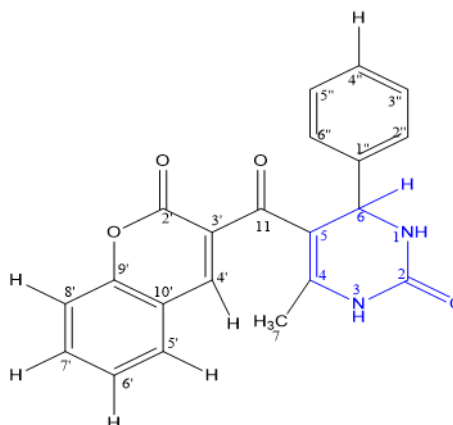
- **Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$**

A l'aide d'un spectromètre Bruker Avancé 300-500 : carbon 75,47-126MHz les résultats sont donnés dans le tableau 3[3].

**Tableau 3 :** Les résultats du RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **a**

$\delta$ (ppm)	C <sub>n</sub>	$\delta$ (ppm)	C <sub>n</sub>
166,3	C <sub>1</sub>	126,5	C aromatique
152,6	C <sub>2</sub>	99,5	C <sub>4'</sub>
149,0	C <sub>3</sub>	54,1	C <sub>5</sub>
144,8	C <sub>4</sub>	18,1	C <sub>6</sub>
127,9	C <sub>7</sub>		

**II.4.2.2. Caractérisation de composé 6-méthyl-5-(2-oxo-2H-chromène-3-carbonyl)-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (composé **b**)**



**Figure 26 : Structure chimique du composé **b****

- **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H**

Les spectres RMN<sup>1</sup>H sont réalisés dans un appareil spectromètre Bruker Avance 300, Proton : 300.13 MHz, en utilisant le DMSO comme solvant et TMS comme référence interne. Le tableau regroupe l'environnement protonique du composé b. Les résultats sont présentés dans le tableau4.

**Tableau 4 :Résultats de Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H du Composé **b****

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,09	s, 3H	CH <sub>3</sub> (7)
5,26	d, 1H J=3,4 Hz	H6
7,19-7,32	M	H2 ",3" ,4" ,5" ,6"
7,58-7,94	m	H5',6',7',8'
7,97	s, 1H	H4'
8,01	d, 1H J=3,4 Hz	NH-1
9,54	s, 1H	NH-3

• **Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C**

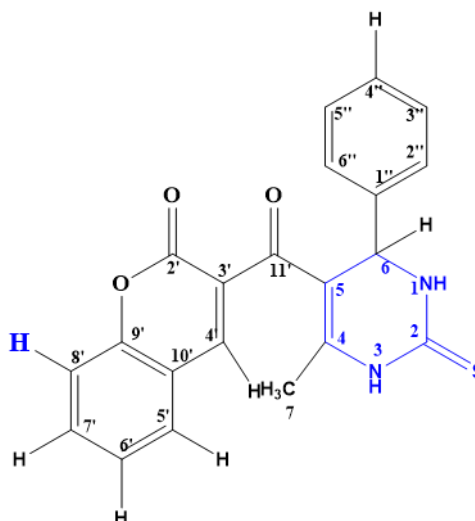
Les spectres RMN<sup>13</sup>C sont réalisés dans un appareil spectromètre Bruker Avance 300, Carbone : 75,47 MHz en utilisant le DMSO comme solvant et TMS comme référence interne. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5** :Résultats de Spectroscopie RMN<sup>13</sup>C du composé**h**

C <sub>n</sub>	$\delta$ (ppm) du <sup>13</sup> C	C <sub>n</sub>	$\delta$ (ppm) du <sup>13</sup> C
CH <sub>3</sub> (C7)	18,9	C <sub>7'</sub>	127,3
C <sub>6</sub>	53,8	C <sub>3",5"</sub>	128,4
C <sub>5</sub>	109,4	C <sub>3'</sub>	134,5
C <sub>8'</sub>	116 ,1	C <sub>1"</sub>	143,8
C <sub>10</sub>	118 ,3	C <sub>4'</sub>	146,1
C <sub>6'</sub>	119,8	C <sub>9</sub>	151,7
C <sub>5'</sub>	124,9	C <sub>2</sub>	153,3
C <sub>4"</sub>	125,1	C <sub>4</sub>	157,8
C <sub>2,6</sub>	126 3	C <sub>2'</sub>	173,0

		C <sub>11</sub>	187,0
--	--	-----------------	-------

**II.4.2.3. Caractérisation de composé méthyl-5-(2-oxo-2H-chromène-3-carbonyl)-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione (composé **c**)**



**Figure 27** : Structure chimique du composé **c**

• **RMN <sup>1</sup>H**

Les résultats sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 6** : Résultats de Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H du composé **c**

<b>δ (ppm)</b>	<b>Multiplicité</b>	<b>Attribution</b>
2,10	s, 3H	CH <sub>3</sub> (7)
5,35	d, 1H J=3,5Hz	H6
7,25	d, 2H J=8,5Hz	H3'',5''
7,42	d, 1H J=8,9Hz	H8'
7,48	d, 1H J=8,5Hz	H2'', 6''
7,72	t, 1H J=8,9Hz	H6'
7,87	d, 1H J=8,9Hz	H5'
7,95	t,1H J=8,9Hz	H7'

8,40	s, 1H	H4'
8,67	d, 1H J= 3,5Hz	NH-1
8,84	s, 1H	NH-3

- **RMN <sup>13</sup>C**

Les résultats de RMN du <sup>13</sup>C sont présentés dans le tableau 7[2].

**Tableau 7** : Résultats de Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C du composé **2**

C <sub>n</sub>	δ (ppm) du <sup>13</sup> C	C <sub>n</sub>	δ (ppm) du <sup>13</sup> C
C <sub>7</sub>	18,3	C <sub>3'',5''</sub>	132,9
C <sub>6</sub>	54,2	C <sub>4''</sub>	133,9
C <sub>5</sub>	105,7	C <sub>3'</sub>	136,4
C <sub>8'</sub>	116,3	C <sub>1''</sub>	139,1
C <sub>10'</sub>	118,5	C <sub>4'</sub>	144,5
C <sub>6'</sub>	120,7	C <sub>9'</sub>	150,8
C <sub>11'</sub>	188,1		

## II.6. Conclusion

Après la réaction de Biginelli, la synthèse des dihydropyrimidinones a reçu beaucoup d'attention pour trouver un processus polyvalent et simple pour préparer ces composés, impliquant une condensation de β-cétoesters, aldéhydes et l'urée /thiourée en one pot. Dans le but d'améliorer les conditions opératoires, diminuer le temps de réaction et respecter l'environnement, les travaux ont été orienté vers l'utilisations des plusieurs catalyseurs et différentes méthodes. La structure des dihydropyrimidinones est polyfonctionnalisée et par conséquent présente un potentiel de réactivité considérable vis-à-vis les électrophiles, les nucléophiles et les oxydants. Comme d'autre composés organiques ces molécules peuvent être caractériser par les différentes techniques d'analyses physico-chimique.

## ***CONCLUSION GENERALE***

## Conclusion générale

Au terme de ce mémoire, nous avons réalisé une recherche bibliographique sur les activités biologiques et les différentes voies d'accès aux 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones/thiones, de moins en plus récente.

La réaction en une seule étape de Biginelli est une réaction multi-composante et très importante en synthèse organique car elle permet d'offrir une classe importante des produits qui ont prouvé des utilités thérapeutiques énormes.

Les aspects biologiques de ces molécules sont examinés de manière plus intensive et plusieurs nouvelles activités ont été observées tels que les activités : antivirales, antimicrobiennes, anticancéreuses, antituberculeuses, anti-inflammatoires, anti-ulcéreuses, anti-hépatotoxiques et anti-SRAS. Espérons que dans un proche avenir ces molécules peuvent être utilisées pour traiter d'autres maladies.

Par conséquent, la réaction de Biginelli connaît un énorme développement, plusieurs catalyseurs et méthodes ont été utilisés pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin (1*H*)-ones /thiones et ses dérivés, parmi eux : les acides et bases de Lewis, les acides de Brønsted, les acides solide, les liquides ioniques, les polyoxométallates, les nanocatalyseurs, les enzymes, les catalyseurs naturels et l'irradiation micro-ondes et l'ultrasoniques...etc.

Due aux intérêts biologiques de ces composés, divers protocoles ont été appliqué afin d'augmenter leurs réactivités, d'améliorer considérablement les rendements, de diminuer les temps de réaction et de mieux respecter l'environnement.

La synthèse et la caractérisation de quelques dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones/thiones, tirées de la littérature ont été examinées.

Et comme perspectives de notre travail ;

- Approfondir l'étude biologique de ces composés.
- Trouver d'autres catalyseurs recyclables, non toxiques, non coûteux et non polluants pour l'environnement.
- Les 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones/thiones et leurs dérivés constituent une classe intéressante d'agents chélatants, en se coordonnant aux ions métalliques. Notre approche consiste à étudier la réactivité de ces derniers vis à vis les métaux de transition. L'étude de leur : synthèse, caractérisation et activité biologique sera mené.

## Références bibliographiques

- [1]. BEENA K., SURESH R., RAJEASEKARAN A., MANNA K. **2016**. Dihydropyrimidinones-A versatile scaffold with diverse biological activity. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8, 8,741-746.
- [2]. BENAZZOUZ Amina. **2016**. Synthèse de nouvelles séries hétérocycliques d'intérêts thérapeutiques, valorisation en UV-visible et fluorescence. Doc : chimie des matériaux et de l'environnement : université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou.
- [3]. SAHER Liza. **2018**. Synthèse d'hétérocycles oxygénés et azotés d'intérêts thérapeutiques par réactions multicomposants. Valorisation des fluorophores par UV-visible et fluorescence. Doc : Chimie des Matériaux et de l'Environnement : université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou.
- [4]. KAVR R., CHAVDHARY S., KUMAR K., GUPTA M., RAWAL R. **2017**. Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 132, 108-134.
- [5]. SURESH., SANDHU J. 2012. Past, present, and future of Biginelli reaction: a critical perspective. *Reviews and Accounts*, 66-133.
- [6]. RUSSOWSKY D., LOPES FABRICIO A., VICTORS DASILVA S., KAKEN CANTO F.S., MARCELO G., GODOI M. **2004**. Multicomponent Biginelli's synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones promoted by SnCl<sub>2</sub>. 2H<sub>2</sub>O. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2,15.
- [7]. SHEIK MANSOOR S., SYED SHAFI S., ZAHER AHMED S. **2016**. An efficient one pot multi component synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones via Lewis base catalyzed Biginelli type reaction under solvent free conditions. *Arabian journal of chemistry*, 1, 9,846-851.
- [8]. GHALEM Wassima. **2015**. Synthèse de molécules d'intérêt biologique : préparation des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone et de la 1,4- dihydropyridine par des réactions à composants multiples. Doc : Synthèse organique : université Mentouri-Constantine.
- [9]. BHANU VAISALINI N., VENKAT RAO N., MOUNIKA LAKSHMI HARIKA B., KUMAR DESU P., NAMA S. **2012**. A review on biological activities of dihydropyrimidinones/thiones. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry Research*, 1, 6-14.

- [10]. NASR-ESFAHANI M., MONTAZEROZOHORI M., AGHEL-MIRREZAEI M., KASHI H. **2014**. Efficient and green synthesis of dihydropyrimidinone (thione) derivatives using cobalt nitrate in solvent free conditions. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 1, 59.
- [11]. Vishvanath Patil D., Prathamesh Gidh V., Amruta M Salve. **2017**. SiO<sub>2</sub>.TTC: Efficient catalyst for synthesis of 3, 4-dihydropyrimidine-2(1*H*)- ones/thiones. *Der chemica sinica*, 8, 2,247-253.
- [12]. DHANALBAL K., MUSFIQUA M., LIEVE N. **2017**. synthesis and in vitro antiviral evaluation of 4-substitued 3, 4-dihydropyrimidinones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27, 2,139-142.
- [13]. MOSTAFA A., SELIM B. **2018**. Synthesis and anticancer activity of new dihydropyrimidinone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 1,304-315.
- [14]. HABILA T., BELGHOSI M., KHELILI S. **2018**. Synthesis and vasodilator activity of 3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones bearing urea, thiourea, and sulfonylurea moieties. *Canadian Journal of Chemistry*, 1-9.
- [15]. MOSADDEQ A., KHORSHADA J., KAWSARI A. **2019**. Synthesis of 1-phenyl-3, 4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-ones derivatives under solvent free condition and study of their antimicrobial activity. *Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research*, 54, 1, 47-54.
- [16]. PRITESH R J., ASHOK A P. **2018**. Synthesis of biologically and pharmacologically active dihydropyrimidones /thiones. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 7, 11, 410-427.
- [17]. BHAT M., AL-OMAR M., NAGLAH A. **2019**. Synthesis and antihepatotoxic activity of dihydropyrimidinone derivatives linked with 1, 4-benzodioxane. *Drug Design, Development and Therapy* 13, 1, 2393-2404.
- [18]. LAL J., GUPTA S., THAVASELVAN. AGARWAL D., **2016**. Synthesis and pharmacological activity evaluation of curcumin derivatives. *Chinese Chemical Letters*, 27, 7, 1067-1072.
- [19]. AHMAD BHAT M., ALI OMAR M., NAGLAH A. **2018**. Synthesis and *in vivo* anti-ulcer evaluation of some novel piperidine linked dihydropyrimidinone derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 1,33, 978-988.
- [20]. TAFAR Radia. **2019**. Synthèse d'hétérocycle à intérêt biologique : préparation des 3,4-dihydropyrimidinones quinoléiques et 4-aryl-1,4-dihydropyridines. Doc : synthèse organique : université Mentouri-Constantine.

- [21]. JADHAV V., HOLLA H., TEKALE S., PAWAR R. **2012**. Bioactive dihydropyrimidines: An overview. Pelagia research library, 3, 5, 1213-1228.
- [22]. KIM J., PARK C., NO Z. **2012**. Discovery of 3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones with inhibitory activity against HIV-1 replication. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 22,5, 2119-2124.
- [23]. KHIAR Chahinaz. **2018**. Etude de réactions multicomposants sur de nouveaux catalyseurs via la réaction de Biginelli et par voie radicalaire. Doc : chimie des matériaux et de l'environnement : université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou.
- [24]. MENG F., SHI L., FENG G., SUN L., ZHOU Y. **2019**. Enantioselective synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones through organocatalytic transfer hydrogenation of 2-hydroxypyrimidines. Journal of Organic Chemistry, 84, 7, 4435-4442.
- [25]. SHAFI M., CHANDRAN M., KRISHNAKUMAR K. **2020**. A review on 3, 4-dihydropyrimidinone derivatives. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review Research, 63, 98-101.
- [26]. TALAPKO., ŠKRELEC I., ALEBIĆ T., JUKIĆ M., VČEV A. **2019**. Malaria: the past and the present. Microorganisms, 7, 6,179.
- [27]. BENDI A., BHASKARA DHARMA RAO G. **2015**. A mini review: Biginelli reaction for the Synthesis of dihydropyrimidinones. International Journal of Engineering and Technology Research, 3, 6, 26-37.
- [28]. MATOS L., MASSON F., SIMEONI L., HOMEN-DE-MELLO M. **2018**. Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review. European Journal of Medicinal Chemistry, 143, 1779-1789.
- [29]. ÂNGELO F., BRAGA T., NETO L., TERRA B., OLIVEIRA B., SILVA D., MODOLO L. **2015**. A mini review on Biginelli adducts with notable pharmacological properties. Journal of Advanced Research, 6, 3,363-373.
- [30]. NETO B., FERNANDES A., CORREAI M. **2019**. Chemistry and biology of 3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one or thione derivatives of obtained by Biginelli multicomponent reaction.22, 356-376.
- [31]. SALAZAR T., GONZALEEZ A., BANDYOPADHYAY D. **2017**. Dihydropyridines as calcium channel blockers: An Overview. Analytical and Pharmaceutical Research, 5,4.

- [32]. AMINE KHODJA Imène. **2015**. Etude des effets de quelques catalyseurs sur la préparation des 3,4-dihydropyrimidinones, des 1,4-dihydropyridine et des pyrano [2,3-c] PYRAZOLES. Doc : Chimie organique : université frère Mentouri Constantine.
- [33]. ZORKUN I., SARAÇ S., ÇELEBI S., EROL K. **2006**. Synthesis of 4-aryl-3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione derivatives as potential calcium channel blockers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14, 24, 8582-8589.
- [34]. WU C., JAN J., WANG C. **2004**. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 27, 10012-10017.
- [35]. PILAIYAR T., MANICKAM M., NAMASIVAYAN V., HAYASHI Y., JUNG S. **2016**. An overview of severe acute respiratory syndrome–coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease inhibitors: peptidomimetics and small molecule chemotherapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59, 14, 6595-6628.
- [36]. KWON O., MOON E., CHARI M., KIM T., LEE P., AHN K., KIM S. **2012**. A substituted 3, 4-dihydropyrimidinone derivative (compound D22) prevents inflammation mediated neurotoxicity; role in microglial activation in BV-2 cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22, 16, 5199-5203.
- [37]. SEHOUT Imène. **2014**. Nouvelles procédures « verte » dans la synthèse des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one, de la 1,4-dihydropyridine et du tétrahydrobenzo[b] pyrane. Doc : chimie organique : université de Constantine 1.
- [38]. BOUMOUD Boudjemaa. **2008**. Développement de nouvelles voies de la réaction de Biginelli et la synthèse de nouvelles structures de type quinoléine dihydropyrimidinone. Doc : synthèse organique : université Mentouri-Constantine.
- [39]. GÜLTEN Ş. **2017**. Nickel chloride hexahydrate catalyzed multicomponent Biginelli's synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and thiones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54, 2, 1252-1260.
- [40]. HOSEIN FARJAM M., REZAEIL R. **2018**. Green synthesis and theoretical study of dihydropyrimidinone compounds. *International Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1, 8, 37-43.
- [41]. GHOSH R., MAITI S., CHAKRABORTY A. **2004**. In(OTf)<sub>3</sub> catalyzed one pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 217, 1-3, 47-50.
- [42]. SUZUKI KEI I., YUKO SUZUMURA T. **2006**. Metal Triflimide as a Lewis catalyst for Biginelli reaction in water. *Tetrahedron Letters*, 47, 45, 7861-7864.

- [43]. KUMAR A., MAURYA R. **2007**. Synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2(*1H*)-ones using Ziegler-Natta catalyst system under solvent free conditions. *Journal of Molecular Catalysts A: Chemical*, 272, 2, 53-56.
- [44]. KHABAZZADEH H., SAIDI K., SHEIBANI H. **2008**. Synthèse assistée par micro-onde de dihydro dihydropyrimidin-2(*1H*) -ones en utilisant le chlorure de lanthane sur support graphite comme catalyseur doux et efficace. *Bioorganic and Medical Chemistry*, 18, 1,278-280.
- [45]. HALIM M., AKHTER K., AHMED S., A LAMIN H., ROMMAN U. **2020**. One pot synthesis of Biginelli 3, 4- dihydropyrimidin-2(*1H*) - ones and 1, 2, 3, 4- tetrehydropyrimidine. *Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research*, 55, 3, 173- 180.
- [46]. KARIMI JABERI Z., SADEGH MODDELI M. **2012**. Synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2(*1H*)-ones and their corresponding 2(*1H*)-thiones using trichloroacetic acid as a catalyst under solvent free conditions. *International Scholarly Research network*, 2012.
- [47]. MOGHADDAS M., DAVVDNIA A., HERAV M., TAVAKOLI-HOSSEINI W. **2012**. Sulfonat carbon catalyzed Biginelli reaction for one pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2(*1H*)-ones and thiones. *Chines Journal of Catalysis*, 33,4,706-710.
- [48]. REZA KIASAT A., DAVAROANAH J. **2013**. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@silica sulfuric acid core-shell composite as a nouvel nanomagnetic solid acid: synthesis, caracterisation and application as an efficient and reusable catalyst for one pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2(*1H*)-ones-thiones under solvent free condition. *Research on Chemical Intermediates*, 41, 2991-3001.
- [49]. MOHAMMADIZADEH M., FIROOZI N. **2011**. Trifluoacetic acid as an effective catalyst for Biginelli reaction: one-pot, tree component synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2(*1H*)-ones and thiones. *Journal of Chemistry*, 8, 266-270.
- [50]. BARBERO M., CADAMURO S., DUGHERA S. **2017**. A Bronsted acid catalyzed enantio selective Biginelli reaction. *Green Chemistry*, 19,6,1529-1535.
- [51]. LUCAS-ZANIN L., ANDRE PORTO M. **2020**. HClO<sub>4</sub>- Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> as prominent catalyst in the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(*1H*)-ones/thiones under environmentally friendly solvent conditions. *Chemistry Select*, 5, 28, 8604-8608.
- [52]. ZHANG Y., WANG B., ZHANG X., HUANG J., LIU C. **2015**. An efficient synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2(*1H*)-ones/thiones catalyzed by a novel Bronsted acid ionic liquid under solvent free conditions. *Molecules*, 20, 3, 3811-3820.

- [53]. AZIMI S., HARIRI M. **2016**. Solvent free and Biginelli synthesis of 3, 4- dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones using ionic liquid N,N-diethyl-N-sulfoethan ammonium chloride {[ET 3N-SO<sub>3</sub>H] Cl} as a green catalyst. Quarterly Journal of Iranian Chemical Communication,4,1,13-20.
- [54]. GOMARI F., FARAHI S., ARVINNEZHAD H. **2020**. Facile and Rapid Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones and Thione Derivatives Through the Biginelli Protocol Using N-Methylimidazolium Acetate. Iranian Journal of Chemistry and Chemistry Engineering.
- [55]. ZHIQING L., RONG M., DAWEI C., CHENJIANG L. **2016**. New efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones catalyzed by benzotriazolium-based ionic liquids under solvent free condition. Molecule, 4, 21, 462.
- [56]. SANDEEP BAHEKAR P., PRASHANT SARODE B., MURLIDHAR WADEKAR P., HENANT CHANDAK S. **2017**. Simple and efficient synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thiones utilizing L-proline nitrate as a proficient, recyclable, and eco-friendly catalyst. Journal of Saudi Chemical Society,21,4, 415-419.
- [57]. KHABAZZADEG H., TAVAKOLINEJAD KERMANI E., JAZINIZADEH T. **2012**. An efficient synthesis of 3, 4- dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones catalyzed by molten [Et<sub>3</sub> NH] [H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>]. Arabian Journal of Chemistry, 5, 4, 485-488.
- [58]. SHAABANI A., RAHMATI A. **2005**. Ionic liquid promoted efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. Springer,100,177-179.
- [59]. RAOJETTI S., VERMA D., JAIM S. **2012**. An efficient one pot green protocol for the synthesis of 5-unsubstituted 3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones using recyclable component Amberlyst 15 DRY as a heterogeneous catalyst via three component Biginelli like reaction. International Scholarly Research Network, 2012.
- [60]. KAALDI KHELLAFI N., FRANÇOISE D., MAKHLOUFI CHEBLI M., OUKACHA HIKAM D., TERACHET BOUAZIZ S., OULD LAMARA K., IDIR T., BENAZZOZ TOUAMI A. **2019**. Green synthesis, antioxidant and antibacterial activities of 4-aryl-3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones-thiones derivatives of curcumin, theoretical calculation, and mechanism study. Journal of Molecular Structure, 1181, 261-269.
- [61]. GHANBARIAN M., SHIRAI BENSHESTHIHA S., HERAVI M; MIRZAEI M., VAHIDEHZADSIRJAN., LOTFIAN M. **2020**. A nano sized Nd. Ag@polyoxometallate catalyst for the multicomponent Hantzsch and Biginelli reactions. Journal of Culter Science ,31,1,1295-1306.

- [62]. TAYEBEE R., GHADAMGAHI M. **2017**. Solvent free one pot multi component synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones catalyzed by mesoporous NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/MCM-41 as an environmentally friendly, cheap, and effective catalyst. *Arabian Journal of Chemistry*,10,1,757-764.
- [63]. ELHANIFAR D., HOSSEINPOUR F., KARIMI B., HAJATI S. **2015**. Ionic liquid based ordered mesoporous organosilica supported copper as a novel and efficient nanocatalyst for one pot synthesis of Biginelli products. *204*,1, 269-275.
- [64]. MORADI F., ABDOLI-SENGANI M., RAMEZANI M. **2020**. Isoniazid functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles as a green and efficient catalyst for the synthesis of 3, 4- dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and their sulfur derivatives. *Current Organic Synthesis* 17,1,46-54.
- [65]. SAFARI J., GANDOMI RIVANDI S. **2014**. Carbon nanotubes supported by titanium dioxide nanoparticles as recyclable and green catalyst for mild synthesis of dihydropyrimidinones/thiones. *Journal of Molecular Structure*, 241-247
- [66]. Pei w., LI F., YICONG L., XIA Z., MAHMUDI B., KAZMNEJADI M. **2020**. Magnetic Fe-C-O-MO alloy nano rods prepared from chemical decomposition of a screw (a stop down approach: an efficient and cheap catalyst for the preparation of dihydropyridine and dihydropyrimidinones derivatives). *Applied Catalysis A. General*,590,1,117301.
- [67]. VENKATAPATHY K., MAGESH C., LVANYA G; PERUMAL P., PSATHISTIKUMAR R. **2019**. A nanocrystalline Cds thin film as a heterogeneous, recyclable catalyst for effective synthesis of dihydropyrimidinones and a new class of carbazolyl dihydropyrimidinones via improved Biginelli protocol. *New Journal of Chemistry*, 7.
- [68]. KAZEMI M. **2020**. Magnetically reusable nanocatalyst in Biginelli synthesis of dihydropyrimidinones (DHPMs). *Synthetic Communication* ,50,10,1409-1445.
- [69]. SHUMAILA A., AI-THULAIA A. **2018**. Mini review on the synthesis of Biginelli analogs using green heterogeneous catalyst: recent strategies with support or direct catalyzing of inorganic catalyst. *Synthetic Communication*,49,13,1613-1632.
- [70]. GULATI S., SINGH R., PRAKASH R., SANGWAM S. **2020**. One pot three component synthesis of substituted dihydropyrimidinones using fruit juice as biocatalyst and their biological studies. *Journal of Pone*, 15, 9, 1310-1371.
- [71]. PATIL S., SWATI JADHAV D., MANE S. **2011**. Pineapple juice as a natural catalyst, an excellent catalyst for Biginelli reaction. *International Journal of Organic chemistry*,1,125-131.

- [72]. FIROOZEH N., REZAZADEH S., IZANLOO C. **2017**. A green synthesis of 3,4- dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones via one pot multi-component reaction by using cuttlebone as a naturel catalyst under solvent-free conditions. Mexican Journal of Chemistry and Society, 61, 3, 241-249.
- [73]. BENTAHAR S., AIT TALEB M., SABOUR A., MAMONI R., DBIK A., ELKHOMRI M., LACHERAI A. **2019**. Potassium fluoride modified clay as a reusable heterogeneous catalyst for one pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. Russian Journal of Organic Chemistry,9,55,1423-1431.
- [74]. GODUIGU K., SRI YADALA V., KHAJA M., PINJARI M., GUMDALA T., REDDY SANA PAREDDY L., REDDY NALLAGONDU C. **2020**. Naturel dolomitic limestone catalyzed synthesis of benzimidazoles, dihydropyrimidinones and highly substituted pyridines under ultrasound irradiation.1881-1900.
- [75]. LAL J., SHARMA M., GUPTA S., PARASHAR P., SAHU P., AGARWAL D. **2012**. Hydrotalcite: A novel and reusable solid catalyst for one pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones and mechanistic study under solvent free conditions. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 352,31-37.
- [76]. LI T., HAN J., YANG J., LI T. **2003**. An efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones catalyzed by NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H under ultrasound irradiation. Ultrasonics Sonochemistry,10, 3, 119-122.
- [77]. ASHOKADOLE V., BHAVSING PAWAR T., BHIMRAOKOLI P: JAGDALE D. **2019**.Exploration of catalytic performance of nano La<sub>2</sub>O<sub>3</sub> as an efficient for dihydropyrimidinoes/thiones synthesis and gas sensing. Journal of Nanostructure in Chemistry,9,1,61-76.
- [78]. JETTI S R., VPADHYAYA., JAIN S. **2014**. 3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones derivatives: solid silica-based sulfonic acid catalyzed microwave assisted synthesis and their biological evaluation as antihypertensive and calcium channel blocking agent. Medicinal Chemistry Research, 23, 4356-3460.
- [79]. POLSHETTIWAR V., RAJENDER VARMA S. **2007**. Biginelli reaction in medium: a greener and sustainable approach to substituted 3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. Tetrahedron Letters,48,41,7343-7346.
- [80]. KUMAR A. RAN AWATAR M.**2007**.An efficient synthesis baker's yeast catalyzed synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. Tetrahedron Letters, 26, 48, 4569-4571.
- [81]. RAJESH BHOSALE S., SIDHANATH BHOSALE V., SHESHAMATHV BHOSALE V., TIONYU WANG P. **2004**. An efficient, hight yield protocol for the one pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones catalyzed by iodine. Tetrahedron Letters,45,49,9111-9113.

- [82]. HERAVI M., MORADI R., MOHAMMADHANI L., MORADI B. **2018**. Current progress in asymmetric Biginelli reaction: an update. *Molecular Diversity*,22,751-767.
- [83]. BISSOUS S., BOUKHRIS S., GHAILANE R., HABBADI N., SOUIZI A. **2017**. Easy synthesis of 3, 4- dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones using phosphate fertilizers MAP, DAP, TSP as efficient catalysts. *Journal of Turkish Chemical Society Section A*,4,2,481-488.
- [84]. YATIN-GADKARI U; NAVNATH-HATVATE T; BALARAM-TAKALE S; VIKAS-TELVEKAR N. **2020**. Concentrated solar radiation as a renewable heat source for a preparative-scale and solvent free Biginelli reaction. *New Journal of Chemistry*.20.
- [85]. MOUSAVI MOGH DAM F., GASEMZADEH M. **2019**. Preparation and characterization of Fe CO<sub>2</sub> O<sub>4</sub> nanoparticles: a robust and reusable nanocatalyst for synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)- thiones and thiazolopyrimidine. *Current Nanoscience*,15,6,637-646.
- [86]. LI N., WANG J., ZHAO X., XU X., KENING YUN Q. **2020**. Air stable Zirconium IV–salophen perfluorooctane sulfonate as a highly efficient and reusable catalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones under solvent free conditions. *Applied Organometallic Chemistry*,3,3,5454.
- [87]. SUPPAN T., MAHENDRAN H., JEGARAJ S., MOHANTA K., RANJAN R., ACHARJEE B. **2020**. Phosphatungstic acid. Jeffamine®hybrid catalyst for one pot Biginelli reaction starting from benzyl alcohol. *Applied Catalysis A: General*,603,1,117734.
- [88]. KANG F., KODAH J., GUAN Q., LI X., MURRAY W. 2005. Efficient conversion of Biginelli 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one to pyrimidines via PyBroP-mediated coupling. *Johnson Pharmaceutical Research and Raritan*,70,1,1957-1960.
- [89]. LENGAR A., KAPPE O. **2004**. Tunable carbon-carbon and carbon-sulfur cross-coupling of boronic acids with 3, 4-dihydropyrimidine-2-thiones. *Organic Letters*. 6,5,771-774.
- [90]. MATA CHE M., DOBROTA C., BOGDAN N., FUNERIU D. **2009**. Synthesis of fused dihydropyrimido [4,3-d] coumarins using Biginelli multicomponent reaction as key step. *Tetrahedron Letters* ,65,31,5949-5957.
- [91]. BHAGYSHREE Y., BHONG N.**2013**. Oxidation of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione using (diacetoxyiodo)benzene: unprecedented formation of substituted 2-(1,4-dihydropyrimidin-2-ylthio)pyrimidine. *Tetrahedron Letters*,54,14,1862-1865.

- [92]. MEMARIAN H., FARHADI A. **2008**. Sono-thermal oxidation of dihydropyrimidinones. *Ultrasonics Sonochemistry* ,15,6,1015-1018.
- [93]. PINEIRO M., NASCIMENTO B., NUNES S. **2014**. On the microwave -assisted synthesis and oxidation of Biginelli compounds: study of dihydropyrimidinones and thiones oxidation. *Current Microwave Chemistry* ,1,2,119-134.
- [94]. PINEIRO M., NASCIMENTO B., GONSALVES A. **2013**. Dihydropyrimidinone derivatives: Redox reactivity, pharmacological relevance and medicinal applications. Nova Science Publishers,1-56.
- [95]. PHUCHO A., NONGPIUR S., NONGKHLAW L. **2009**. Recent progress in the chemistry of dihydropyrimidinones. *Rajayan Journal of Chemistry* ,2,3,662-676.
- [97]. ROUESSAC F., ROUESSAC A. **2009**. Méthodes et techniques instrumentales ; 7<sup>e</sup> ed. Paris : Dunod.
- [98]. HOCINE S. **2017**. Méthodes d'analyses spectroscopiques en chimie organique. 1<sup>er</sup> ed. Alger. Office des publications universitaires.

## Résumé

Les 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*) -ones /thiones et ses dérivés sont les structures de base de plusieurs médicaments. Elles ont été préparées pour la première fois par Pietro Biginelli en 1893, selon une réaction de condensation one pot entre benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée. Dans le but d'améliorer les conditions opératoires, diminuer le temps de réaction et respecter l'environnement, les travaux ont été orienté vers l'utilisation des plusieurs catalyseurs (polymères, liquides ioniques, polyoxométallates, acides et bases de Lewis etc) et différentes méthodes (ultrasons, micro-ondes). Ces composés possèdent une large gamme d'activités biologiques tels que : antivirale, anticancéreuse, anti-inflammatoire, antihypertensive, anti-malarique et anti-SRAS.

**Mots clés:** 3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*) -one /thione, condensation one pot, activité biologique.

## Abstract

3,4-Dihydropyrimidin-2 (1*H*) -ones / thiones and its derivatives are the basic structures of several drugs which were prepared by Pietro Biginelli in 1893, using a one-pot condensation reaction between benzaldehyde, ethyl acetoacetate and urea. With the aim of improving the operating conditions, reducing the reaction time and respecting the environment, work has been oriented towards the use of several catalysts (polymers, ionic liquids, polyoxometallates, Lewis acids and bases etc.) and different methods (ultrasound, microwave). In addition these compounds have different biological activities such as: antiviral, anticancer, anti-inflammatory, antihypertensive, and anti-malarial and anti-SARS.

**Keywords:** 3, 4-dihydropyrimidin-2(1*H*) -one /thione, one-pot condensation, biological activity.