

N° d'ordre :

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

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

-----  
DEPARTEMENT DE CHIMIE



## MEMOIRE

Présentée pour obtenir le Grade de

### MASTER

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Par

**SAHER Liza**

et

**IGHOUBAH Samia**

Thème

**PREPARATION DE PRODUITS D'INTERET BIOLOGIQUE  
DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES VOIES D'ACCES  
AUX PRODUITS DE BIGINELLI**

Soutenu le 20 juin 2013 devant le jury composé de :

Mme DELLAH Saliha

Mme MAKHLOUFI Malika

Melle DERMECHE Leila

Mme HIKEM Djamila

Mme IGHILAHORIZ Karima

MCA - UMMTO

MCB - UMMTO

MCA - UMMTO

MCB - UMMTO

MAB - UMMTO

Présidente

Encadreur

Co-encadreur

Examinatrice

Examinatrice

*A nos parents si chers et précieux*

*A nos grands parents*

*A nos frères et sœurs*

*A tous ceux qui nous sont chers au monde*

## ***Remerciements***

En premier lieu, nous remercions Dieu le tout-puissant de nous avoir donné la volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique de l'Université Mouloud MAMMERY de Tizi-Ouzou.

Nous remercions chaleureusement Madame **CHEBLI épouse MAKHLOUFI Malika**, Maître de Conférences classe B à l'Université Mouloud MAMMERY de Tizi-Ouzou et Mademoiselle **DERMECHE Leila**, Maître de Conférences classe A à l'Université Mouloud MAMMERY de Tizi-Ouzou, pour l'intérêt constant qu'elles nous ont porté à ce travail en acceptant de le diriger, pour leur disponibilité, leur orientation et leurs compétences mais aussi et surtout pour leurs qualités humaines. Qu'elles trouvent ici notre profonde gratitude.

Nos remerciements vont également

A Monsieur **TEZKRAT Saïd**, Maîtres de Conférences classe A à l'Université Mouloud MAMMERY de Tizi-Ouzou et directeur du laboratoire de recherche Chimie Appliqué de nous avoir effectué les analyses en spectroscopie UV-visible et I.R.

A Madame **BELKHIR Drifa**, Maître Assistante classe B à l'Université Houari BOUMEDIE d'Alger et à **KOULOUGHLI Fatma**, Stagiaire à Pharmal de nous avoir effectué les analyses en IR.

Nous remercions vivement Madame **MENAD épouse DELLAH Saliha**, Maître de Conférences classe A à l'Université de Tizi-Ouzou, qui nous fait le grand honneur de présider le jury de soutenance.

Nous tenons à remercier Madame **IGHIL AHRIZ Karima**, Maître Assistante classe B à l'Université de Tizi-Ouzou et Madame **OUKACHA épouse HIKEM Djamila**, Maître de Conférences classe B à l'Université de Tizi-Ouzou, qui ont accepté de juger ce travail.

Nous tenons également à remercier tous les enseignants qui nous ont fait profiter de leur savoir tout au long de notre chemin d'étude.

Pour finir, nous adressons tous nos remerciements à nos familles et à tous nos amis. Merci pour votre soutien.

## *Abréviations utilisées*

<b>Ar</b> : Aryle	<b>TCCA</b> : acide de trichloroisocyanurique
<b>ACN</b> : Acétonitrile (CH <sub>3</sub> CN)	<b>UV/vis</b> : Ultra-violet du visible
<b>AcOH</b> : acide acétique	<b>V</b> : Volume
<b>Cat.</b> : Catalyseur	
<b>CCM</b> : Chromatographie sur couche mince	
<b>CHCl<sub>3</sub></b> : Chloroforme	
<b>CMI</b> : Concentration minimale inhibitrice	
<b>DHPMs</b> : Dihydropyrimidinones	
<b>éq.</b> : Equivalent	
<b>EtOH</b> : Ethanol	
<b>Et</b> : Ethyle	
<b>h</b> : Heure	
<b>HPA</b> : Hétéropolyanion	
<b>IR</b> : Infra-Rouge	
<b>MeOH</b> : Méthanol	
<b>Me</b> : Méthyle	
<b>OEt</b> : Ethoxy	
<b>OMe</b> : Méthoxy	
<b>Pf</b> : Point de fusion	
<b>Ph</b> : Phényle	
<b>PMo<sub>12</sub></b> : H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	
<b>PMo<sub>11</sub>V</b> : H <sub>4</sub> PMo <sub>11</sub> VO <sub>40</sub>	
<b>PW<sub>12</sub></b> : H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	
<b>PW<sub>11</sub>V</b> : H <sub>4</sub> PW <sub>11</sub> VO <sub>40</sub>	
<b>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub></b> : H <sub>6</sub> P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub>	
<b>POMs</b> : Polyoxométallates	
<b>Qtté</b> : Quantité	
<b>Rdt</b> : Rendement	
<b>RMN</b> : Résonance magnétique nucléaire	
<b>SiMo<sub>12</sub></b> : H <sub>4</sub> SiMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	
<b>SiW<sub>12</sub></b> : H <sub>4</sub> SiW <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	
<b>T.amb</b> : Température ambiante	

## *Liste des tableaux*

	Page
<b>Tableau 1</b> : Rendements et points de fusion des DHPMs avec HCl comme catalyseur.....	29
<b>Tableau 2</b> : Rendements des DHPMs en fonction du catalyseur et du solvant.....	31
<b>Tableau 3</b> : Catalyseurs, Propriétés physiques et rendements des DHPMs.....	32
<b>Tableau 4</b> : Les charges de Mulliken des atomes des différents aldéhydes.....	33
<b>Tableau 5</b> : Effets des quantités des réactifs et du temps de la réaction sur les rendements des DHPMs.....	34
<b>Tableau 6</b> : Détermination de la quantité du catalyseur.....	35
<b>Tableau 7</b> : DHPMs préparés en utilisant $K_6P_2W_{18}O_{62}$ comme catalyseur.....	35
<b>Tableau 8</b> : Les rapports frontaux des différents composés par CCM.....	36
<b>Tableau 9</b> : Résultats spectroscopiques UV/vis. des DHPMs synthétisées.....	37
<b>Tableau 10</b> : Résultats spectroscopiques IR des composés synthétisés.....	38

# SOMMAIRE

Page

## Résumé

Introduction générale.....1

## Partie I : Etude Bibliographique

### Chapitre I : Intérêts Biologiques des dihydropyrimidinones

<b>I.</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>3</b>
<b>II.</b>	<b>Intérêts biologiques des DHPMs.....</b>	<b>3</b>
1.	Agent antimite.....	3
2.	Activité antivirale et antibactérienne.....	4
3.	Activité antitumorale.....	5
4.	Activité cardiovasculaire.....	7
5.	Activité anti-inflammatoire.....	7
6.	Activité antituberculeuse.....	8
7.	Anti-épileptique.....	8
8.	Activité antimalarique.....	9
9.	Activités diverses.....	9

### Chapitre II : Différentes voies d'accès aux DHPMs

<b>I.</b>	<b>Réaction de Biginelli.....</b>	<b>11</b>
<b>II.</b>	<b>Etude du mécanisme de la réaction de Biginelli.....</b>	<b>11</b>
1.	Mécanisme propose par Folker & Johnson.....	11
2.	Mécanisme proposé par Sweet & Fissekis.....	12
3.	Mécanisme proposé par Kappe.....	12
4.	Mécanisme proposé par Ivica Cepanec.....	13
<b>III.</b>	<b>Propriétés des produits de Biginelli.....</b>	<b>13</b>
1.	Réactivité vis-à-vis des nucléophiles et des électrophiles.....	14
2.	Réaction d'oxydation.....	14
3.	Réaction de condensation.....	15

<b>IV. Différentes méthodes de synthèse des DHPMs</b> .....	16
1. Utilisation des acides protiques.....	16
2. Utilisation des acides de Lewis.....	18
3. Utilisation des acides solides.....	20
4. Utilisation des polymères.....	21
5. Utilisation des résines échangeuses d'ions.....	22
6. Utilisation de l'Iode.....	23
7. Utilisation d'Enzymes.....	24
8. Utilisation des polyoxometallates (POMs) de type Keggin.....	24
8.1. Propriétés des polyoxométallates.....	25
8.2. Utilisation des hétéropolysels.....	26
8.3. Utilisation des hétéropolyacides.....	26
<b>Conclusion</b> .....	27
<b>Partie II : Synthèse Des DHPMs</b>	
<b>POMs à base de Mo type Keggin et <math>K_6P_2W_{18}O_{62}</math> type Dawson pour la synthèse des DHPMs</b>	
<b>I. Synthèse des dihydropyrimidinones</b> .....	28
I.1. En utilisant l'acide de Lewis HCl comme catalyseur.....	29
I.2. En utilisant les Polyoxométallates (POMs) comme catalyseurs.....	30
I.2.1. POMs Type Keggin.....	30
I.2.1.1. Influence du substituant lié au noyau aromatique et calcul MINDO3.....	32
I.2.1.2. Influence du temps et de la quantité des réactifs.....	34
I.2.1.3. Influence de la quantité du catalyseur.....	34
I.2.2. POM Type Dawson.....	35
<b>II. Analyse en Chromatographie sur couche mince</b> .....	36
<b>III. Analyses spectroscopiques</b> .....	37
1. Etude en spectroscopie UV/visible.....	37

2. Etude en spectroscopie IR.....	38
<b>IV. Mécanisme proposé avec les HPA.....</b>	<b>39</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>40</b>
<b>Partie expérimentale.....</b>	<b>41</b>
<b>Références Bibliographiques.....</b>	<b>46</b>
<b>Conclusion Générale.....</b>	<b>51</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>.....</b>

## Résumé

Les médicaments font partie de notre vie quotidienne, et tout le monde sait que sans le chimiste pour les synthétiser ou les extraire de composés naturels il n'y aurait aucun remède.

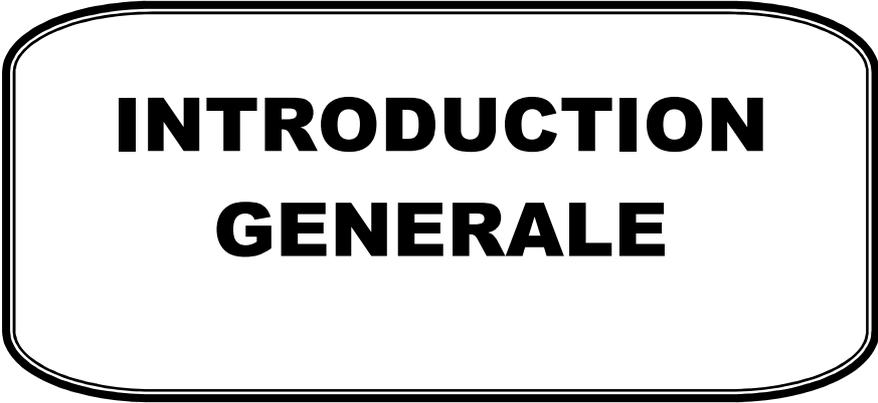
En effet, la diversité des maladies a conduit à la naissance de plusieurs familles de médicaments, sans ignorer qu'un seul principe actif peut être riche en plusieurs effets thérapeutiques. La 3,4-dihydropyrimidin-2(*1H*)-one (DHPM), pas assez complexe mais qui possède une place importante, a été préparée pour la première fois en 1893 par le chimiste italien Pietro Biginelli.

Quelques années plus tard, la DHPM a été utilisée pour la protection de la laine contre les mites. Depuis, plusieurs molécules dérivant du noyau dihydropyrimidinique à intérêt biologique et thérapeutique ont été synthétisées et sont actuellement utilisées comme: anti-inflammatoires, inhibiteurs des canaux calciques, agents anti hypertensifs, antibactériens, anticancéreux, ...etc.

La facilité d'obtention et le potentiel thérapeutique élevé des dihydropyrimidinones, sont parmi les causes essentielles du développement de la réaction de Biginelli, qui a donné naissance à un menu de produits importants.

Le principe de cette synthèse est l'utilisation de trois réactifs qui réagissent ensemble (l'aldéhyde, la  $\beta$ -dicétone avec l'urée) dans un milieu acide en une seule étape «Réaction one pot, one step»

Par conséquent, cette réaction connaît un énorme développement, et l'utilisation des acides de Lewis, les acides conjugués des bases faibles, les hétéropolyacides, les liquides ioniques, la synthèse en phase solide et les techniques de micro-onde et ultrasons, a permis d'améliorer considérablement les rendements, de diminuer les temps de réaction et de mieux respecter l'environnement, tout en gardant la simplicité de mise en œuvre.

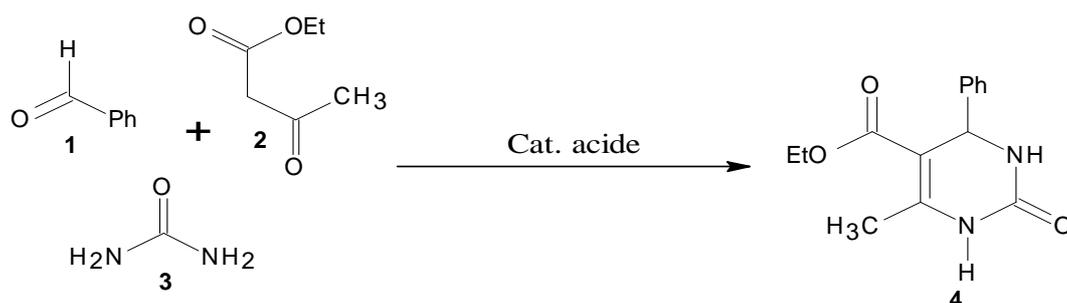


**INTRODUCTION  
GENERALE**

## Introduction générale

Pour faire face à l'apparition de nouvelles maladies et à la croissance régulière de la résistance bactérienne envers les médicaments existants, le chimiste ne cesse de synthétiser de nouvelles molécules à intérêt thérapeutique.

Les activités biologiques des dihydropyrimidinones sont avérées depuis longtemps. En 1893, le chimiste italien Pietro Biginelli a réalisé la première synthèse des dihydropyrimidinones par la condensation de trois réactifs : le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et de l'urée, en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique, en une seule étape « *one pot* » résumée dans le schéma 1.



**Schéma 1**

Les dihydropyrimidinones présentent une variété importante d'intérêts biologiques comme antiviral, anti-tumoral, antibactérien, anti-inflammatoire, cardiovasculaire, anti-hypertensif ...etc. En raison de ces intérêts, la découverte de nouvelles méthodes de synthèse, efficaces et rapides, de ce type de molécules est devenue un challenge très important en synthèse organique. Pour cela, l'intérêt pour développer la réaction originale de Biginelli n'a cessé d'augmenter. En effet, cette réaction connaît un énorme développement, et l'utilisation des acides de Lewis, les acides conjugués des bases faibles, les polyoxométallates, les liquides ioniques, la synthèse en phase solide et les techniques de micro-onde et ultrasons, a permis d'améliorer considérablement les rendements, de diminuer les temps de réaction et de mieux respecter l'environnement, tout en gardant la simplicité de mise en œuvre.

Dans cette optique, nous avons étudié dans ce mémoire la réaction de Biginelli en proposant d'autres catalyseurs type polyoxométallates (Keggin et Dawson).

Dans une première partie qui constitue deux chapitres, nous nous sommes proposé de donner un bref rappel bibliographique sur les intérêts biologiques des dihydromyrimidinones et les différentes voies de leur synthèse.

Dans la deuxième partie, nous avons réalisé la synthèse de quelques dérivés 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones en faisant varier les aldéhydes aromatiques selon la nature et la position des substituants et en utilisant l'acétoacétate d'éthyle ou l'acétoacétate de méthyle. L'objectif essentiel dans cette partie est d'utiliser d'autres catalyseurs non décrits dans la littérature et de comparer les rendements de la réaction, en fonction du type et la quantité du catalyseur, du temps et du coefficient stœchiométrique des réactifs. Nous avons complété la série par l'ortho-hydroxy-naphtaldéhyde non cité dans la littérature à notre connaissance.

**PARTIE I**

**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

# **CHAPITRE I**

## **INTERETS BIOLOGIQUES DES DIHYDROPYRIMIDINONES**

# Intérêts biologiques des dihydropyrimidinones

## I. Introduction

Après la synthèse de P. Biginelli [1], les dihydropyrimidinones (DHPMs) ont pris une place appréciable parmi les classes de composés à activité thérapeutique et pharmacologique importantes [2]. Plusieurs composés des DHPMs simples ou bien fonctionnalisés ont montré une gamme étendue d'effets biologiques [3].

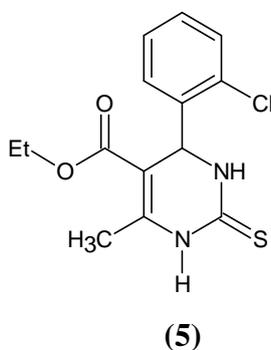
En raison de leurs propriétés pharmacologiques, l'intérêt pour la synthèse de nouveaux 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones (ou composés de Biginelli) et leurs dérivés a augmenté énormément ces dernières années.

## II. Intérêts Biologiques des dihydropyrimidinones

L'étude bibliographique révèle que les produits de Biginelli ont un potentiel thérapeutique considérable qui a donné naissance à une panoplie de produits qui ont des activités biologiques intéressantes comme : antivirale [4], anti-bactérienne [5], anti-tumorale [6], anti-inflammatoire [7], anti-hypertensive [8], anti-oxydante [9] ainsi que des activités cardiovasculaire [10], analgésique [11], ...etc. que nous présentons à travers les exemples suivants :

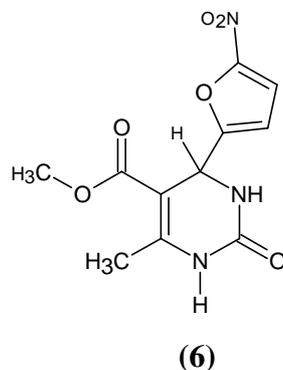
### 1. Agent antimite

- Le composé (5) est utilisé comme agent de protection de la laine contre les mites, dès 1930 [12].

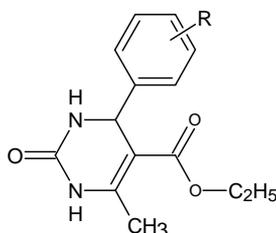


## 2. Activité antivirale et antibactérienne

Dès les années 40, les DHPMs ont montré une activité antivirale bien marquée [4]. La Nitractine (6), une DHPM substituée en position 4 par un radical 2-nitrofuryl a été développée, et montrée une excellente activité contre les virus du trachome [4] exhibe également une modeste activité antibactérienne [5].



L'activité antimicrobienne des dihydropyrimidinones (7-14) a été évaluée par Deepak M. Nagrik et coll. [13], des essais ont été effectués contre les organismes suivants : *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *bacille megatherium*, *typhi salmonella*, *Shigella dysenteriae* de *klebsiella Pneumoniae* et *proteus mirabilis*. Toutes les espèces bactériennes utilisées dans cette recherche sont des agents pathogènes humains connus.



- (7): R=H; (8): R=2-OCH<sub>3</sub>; (9): R=4-OCH<sub>3</sub>;  
 (10): R=2-Cl; (11): R=4-Cl; (12): R=2-NO<sub>2</sub>;  
 (13): R=4-NO<sub>2</sub>; (14): R=4-OH.**

La majorité des composés montre une activité modérée avec des valeurs de concentration minimale inhibitrice CMI de 3 à 200 µg/ml pour les micro-organismes Gram positifs et Gram négatifs.

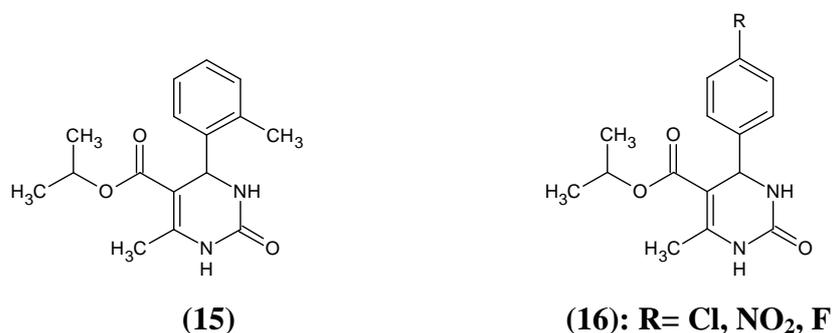
Les composés (11) et (12) possèdent l'activité la plus élevée avec des valeurs de CMI de 3 à 6,2 µg/ml. Vers toutes les bactéries testées.

Les molécules (7) et (8) ont été moins actives vers tous les agents pathogènes à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus vulgaris* respectivement. Les Composés (9)

et (13) ont été moins actifs en ce qui concerne l'activité antimicrobienne envers les agents pathogènes utilisés. Le composé (10) est exceptionnellement sensible à *S. dysenteriae* et le composé (14) est très actif uniquement en cas de *Bacillus subtilis*.

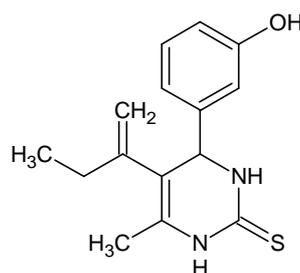
Ainsi, les microorganismes *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis* étaient relativement résistante à tous les composés synthétisés à l'exception des composés (11) et (12).

Autres composés substitués (15) et (16) sont des agents antibactériens prometteurs [14].



### 3. Activité antitumorale

Le **Monastrol** (17) [15] découvert par Thomas U. Mayer, en 1999, est une molécule perméable qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux. Le Monastrol se fixe sur les branches bipolaires s'opposant à la division cellulaire empêchant ainsi le développement anarchique de cellules malignes, ce mécanisme n'implique pas le ciblage de la tubuline.

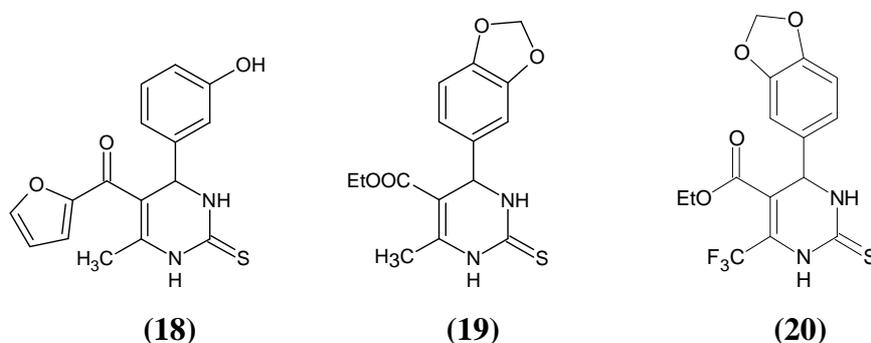


**(17) : Monastrol**

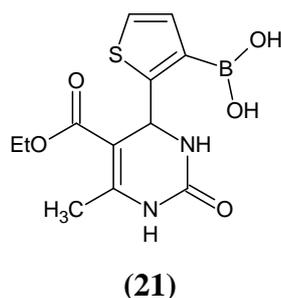
Une importante étude a été rapportée récemment concernant l'activité antiproliférative de monastrol, oxomonastrol et huit autres oxo et thio analogues. Les résultats montrent que le monastrol est plus actif que son oxo-analogue, par exemple, contre HT-29 (cancer du côlon), ce qui montre l'importance de l'atome de soufre dans l'activité anti-proliférative. De plus, Le 5-furanoyl-4-(3-hydroxy-phényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyridine (18) est 4 à 5

fois plus actif que le monastrol alors que le dérivé **(19)** présente une activité 30 fois plus efficace que le monastrol contre HT-29 [16].

Le dérivé de structure **(20)** représente le nouveau fils prometteur pour le développement des composés anticancéreux sélectifs et également son activité cytotoxique in vitro a été déterminée dans la variété de cellule de cancer du colon [17].

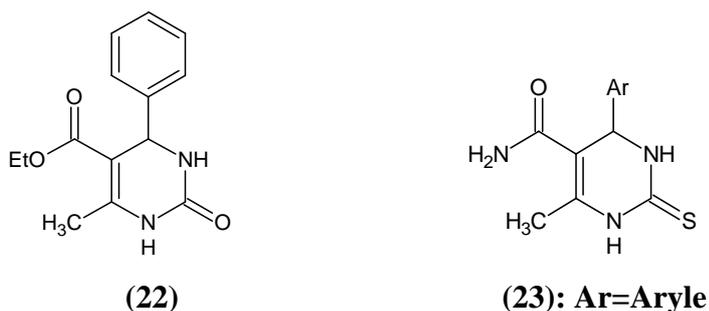


Des études ont montré que le dérivé **(21)** a un potentiel thérapeutique comme puissant agent contre les cellules malignes du cancer du sein de la souche MCF7 [18].

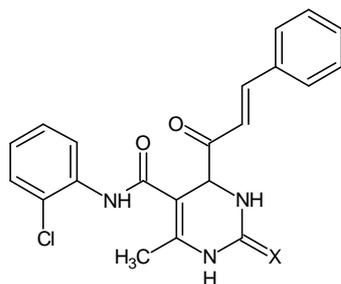


D'autres DHPMs simples ont été examinés, pour leur efficacité en tant qu'agents antitumoraux et ont également un effet contre le carcinosarcoma du marcheur «Walker carcinosarcoma» [19-21] chez les rats et les souris telle que le composé **(22)**.

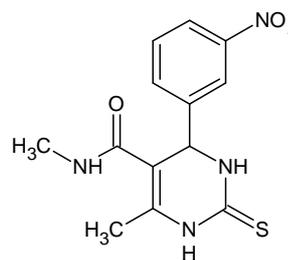
Les pyrimidine-5-carboxamides [22] de type **(23)** et certains de ses analogues ont été utilisés comme agents anti-tumoraux [23], anti-inflammatoires [24], analgésiques [11]. Ils ont montré également une activité inhibitrice d'agrégation des plaquettes de sang [25] et une activité anticarcinogénique [26].



D'autres structures (24) et (25) ont également l'activité significative [17].



(24): X=O, S

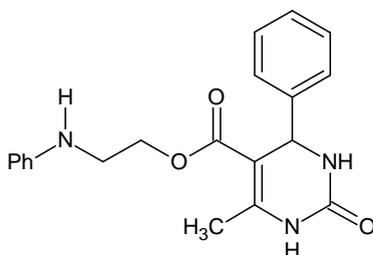


(25): X=O, S (antitumoral et antioxydant).

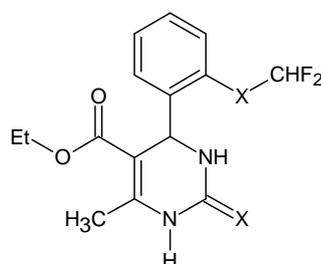
#### 4. Activité cardiovasculaire

Le Composé (26), découvert par Khanino et coll. en 1978, est le premier dérivé qui a montré une activité cardiovasculaire. En effet, il est doué d'une activité, *in vitro*, hypotensive modérée accompagnée d'une propriété de dilatation des vaisseaux et de modulateur des canaux de calcium [10, 27].

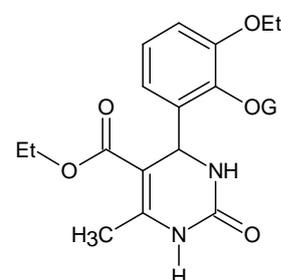
Le nombre de publications et brevets traitant l'activité cardiovasculaire des dihydropyrimidinones s'est développé rapidement: en effet, les composés (27) [28-30] et (28) [31] démontrant ainsi *in vivo* une activité contre l'hypertension [8].



(26)



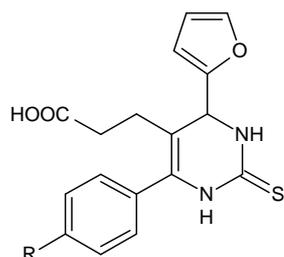
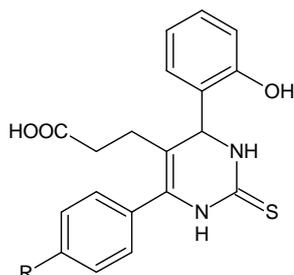
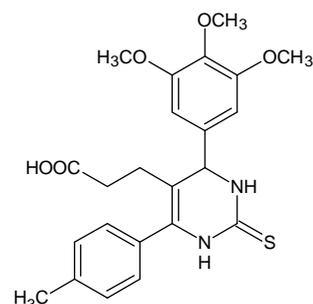
(27): X=O, S



(28): G=2,3,4,6-tetra-O-acetyl-b-D-glucopyranosyl

#### 5. Activité anti-inflammatoire

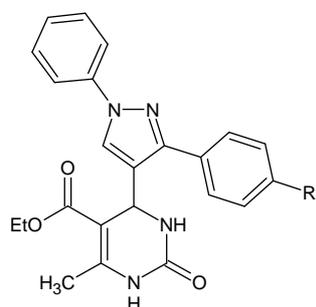
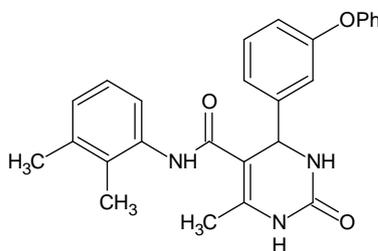
Une série de trois composés (29)-(31) a été examinée et montrée comme des agents anti-inflammatoires [7,32].

(29): R=H, CH<sub>3</sub>(30): R=H, OCH<sub>3</sub>

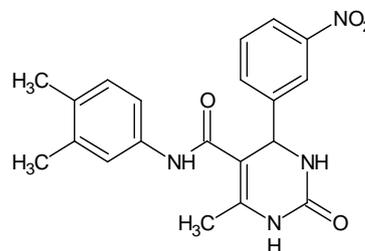
(31)

## 6. Activité antituberculeuse

Les dihydropyrimidinones (30 exemples) 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 (32) ont été montrés pour être les composés les plus actifs et pour être plus efficaces que l'isoniazide. Les composés (33) et (34) ont montré l'inhibition de 65% et de 63% contre la tuberculose H37Rv de mycobactérie [33].

(32): R= F, NO<sub>2</sub>

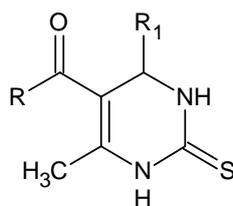
(33)



(34)

## 7. Anti-épileptique

Le composé du type (35) a montré une activité prometteuse d'anti-épileptique [34].

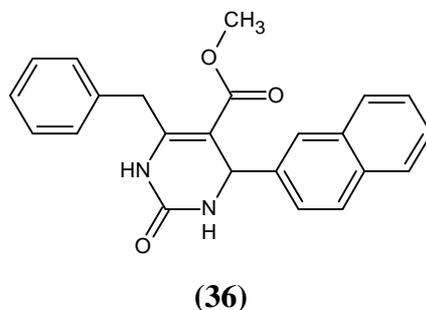


(35)

R=OMe, Me, NH<sub>2</sub>, OMePh ; R<sub>1</sub>= Ph, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-OMe-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 3-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

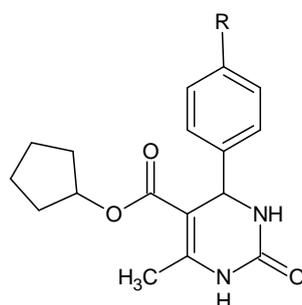
## 8. Activité anti-malarique

Les infections liées à des parasites de la malaria sont responsables de million de morts chaque année [20]. *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* sont les parasites les plus meurtriers de la malaria humaine. Le dérivé de DHPM de structure (36) présente une activité anti-malarique intéressante [35].

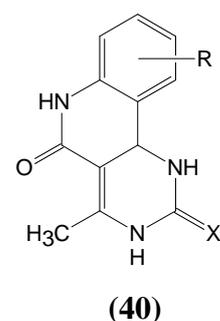
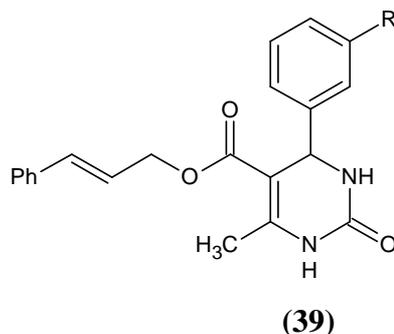
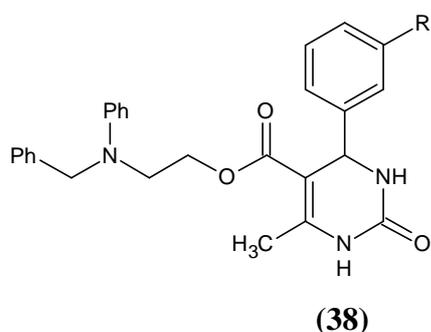


## 9. Activités diverses

Les DHPMs de structure (37) sont des inhibiteurs de transporteur d'acides gras (FATP4: fatty acid transporter), des agents pour le traitement de l'obésité, par le blocage de l'absorption des graisses (triglycérides) [36].



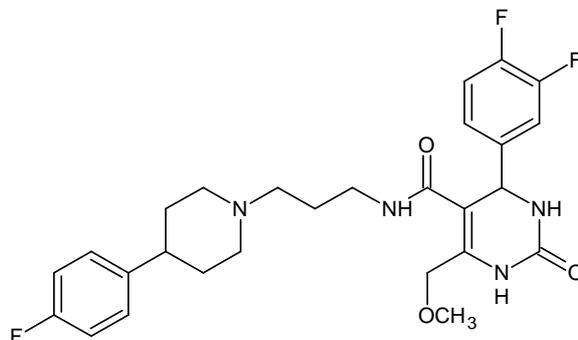
### • Agents anti-oxydants [9]



**R=H, NO<sub>2</sub>; X=O, S**

- **Antagonistes de récepteur de  $\alpha_{1a}$ -adrénergique**

L'hyperplasie prostatique est une maladie bénigne mais handicapante qui survient chez des sujets âgés. *Adrénorécepteur* de structure (41) décline une bonne affinité et excellente sélectivité envers les récepteurs  $\alpha_{1a}$ -adrénergiques *in vitro*, et les tests *in vivo* réalisés sur les rats et les chiens sont confirmés également [37].



(41)

## **CHAPITRE II**

**DIFFERENTES VOIES**

**D'ACCES AUX**

**DIHYDROPYRIMIDINONES**

## Différentes voies d'accès aux Dihydropyrimidinones

### I. Réaction de Biginelli

En 1893, le chimiste italien « Pietro Biginelli » [1], de l'Université de Florence, rapporta pour la première fois la préparation d'une nouvelle molécule, la 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one, notée DHPM, obtenue par condensation de trois réactifs : le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée, dans l'éthanol comme solvant et l'acide chlorhydrique comme catalyseur (20 gouttes) détaillé dans le Schéma 1.

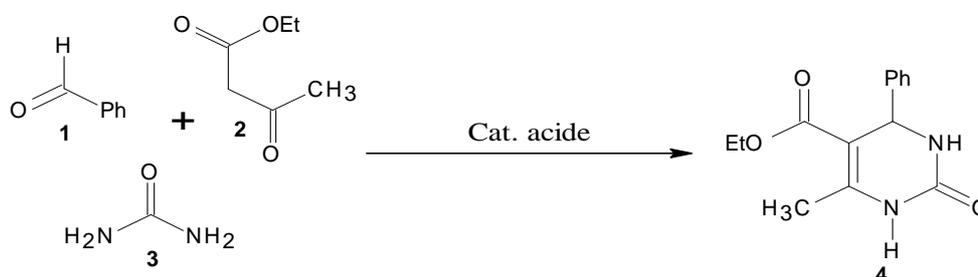


Schéma 1

### II. Etude du mécanisme de la réaction de Biginelli

Jusqu'à présent le mécanisme de la réaction de Biginelli reste un sujet contesté : car la réaction pourrait évoluer selon trois produits déterminants.

#### II.1. Mécanisme proposé par Folker & Johnson

Le premier mécanisme a été formulé par Folker et Johnson [38] en 1933, ils suggèrent que le N,N'-benzylidène-bisurée (**A**) (provenant de la condensation de l'aldéhyde (**1**) et de l'urée (**3**)), est le seul intermédiaire qui pourrait évoluer vers le produit de Biginelli (**4**), les deux autres intermédiaires (**B**), (**C**) ne peuvent pas donner le produit, car le premier ne réagit pas avec l'urée dû à sa grande stabilité dans les conditions de la réaction et le second s'hydrolyse facilement en produit de départ. (Schéma 2)

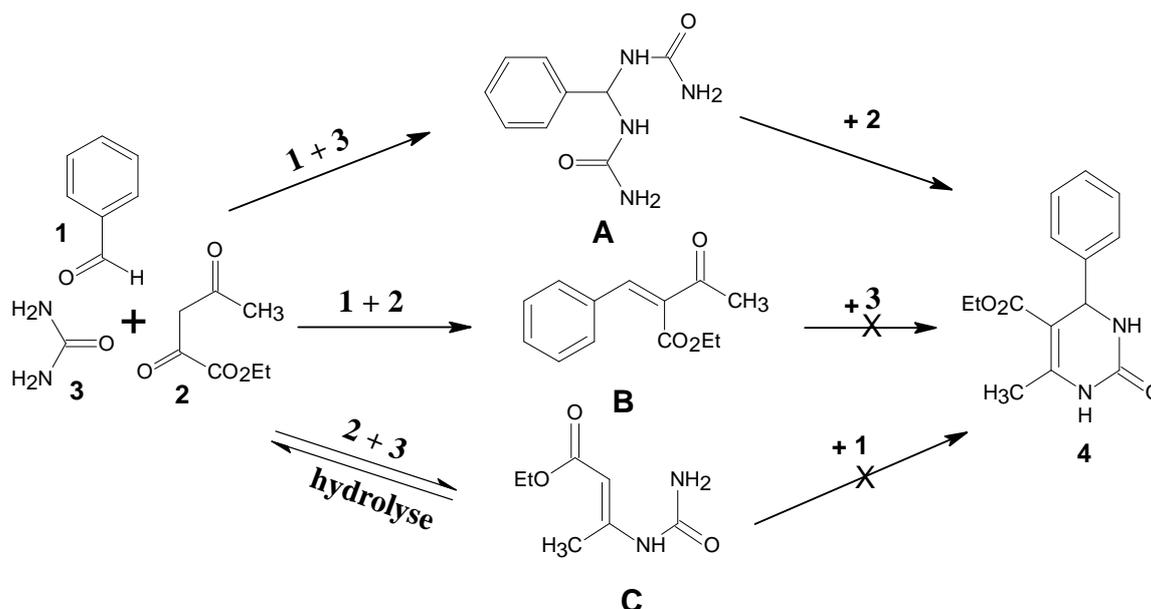


Schéma 2

## II. 2. Mécanisme proposé par Sweet & Fissekis

40 ans plus tard, Sweet et Fissekis [39] proposèrent un autre mécanisme où l'étape déterminante de la réaction de Biginelli fut la réaction d'aldolisation en milieu acide de l'aldéhyde avec l'acétoacétate d'éthyle pour donner un ion carbanium (**D**) qui réagit avec l'urée pour former l'uréide (**E**) intermédiaire immédiat des DHPMs. (Schéma 3)

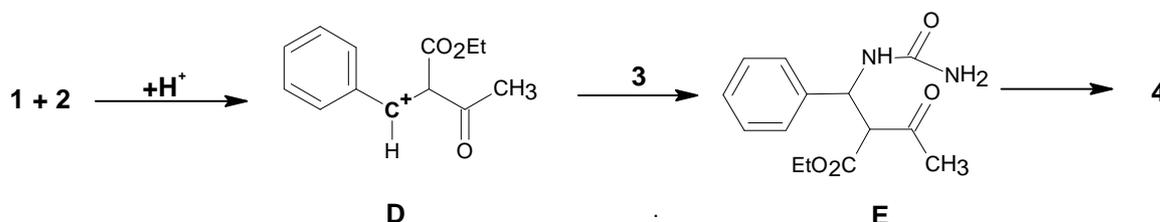


Schéma 3

## II. 3. Mécanisme proposé par Kappe

Kappe [40] en 1997, en utilisant la spectroscopie RMN du proton et du carbone, a présenté une nouvelle étude où il a montré que dans le milieu acide le carbanium donne les carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés (**B**), qui en présence de l'urée ne donne pas les produits de Biginelli désirés. Il a donc écarté le mécanisme passant par le carbanium proposé par Sweet et Fissekis. Il opte alors pour le mécanisme proposé par Folker dont l'étude montre que l'intermédiaire (N-acyliminium) (**F**) réagit plus rapidement avec l'acétoacétate d'éthyle (**2**) pour donner l'intermédiaire immédiat (**E**) des DHPMs qu'avec l'urée pour donner le benzylidènebisuréide

(A) comme rapporté par Folker et Johnson. Donc l'étape déterminante selon Kappe est la formation de N-acyliminium (F).

Ainsi est né le nouveau mécanisme de Kappe, Folker et Johnson adopté par plusieurs dans des études postérieures de la réaction de Biginelli. (Schéma 4)

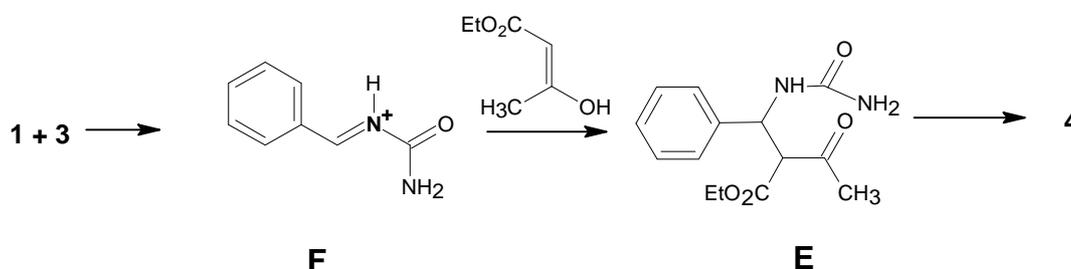


Schéma 4

## II. 4. Mécanisme proposé par Ivica Cepanec

En 2007, Ivica et coll. [41] en étudiant un nouveau catalyseur ( $\text{SbCl}_3$ ) ont démontré que la réaction de Biginelli réalisée à température ambiante dans l'acétonitrile évolue effectivement par l'intermédiaire ureidocrotonate du type (C) qui réagit facilement avec le benzaldéhyde pour former la DHPM correspondante, s'opposant ainsi aux résultats proposés par Folkers et Johnson et réexaminés par Kappe. (Schéma 5)

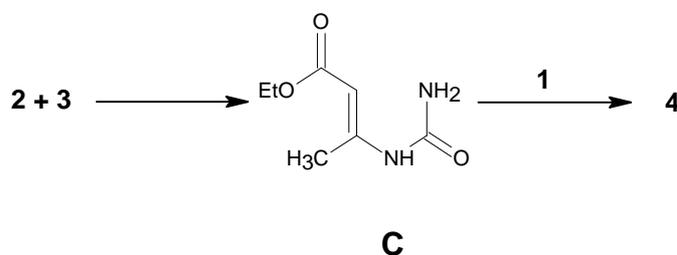


Schéma 5

Cette étude dévoile que le problème du mécanisme de la réaction reste posé et que c'est uniquement l'expérience qui détermine le mécanisme par lequel évolue la réaction.

## III. Propriétés des produits de Biginelli

La structure de Biginelli est polyfonctionnalisée et par conséquent présente un potentiel de réactivité considérable.

### III.1. Réactivité vis-à-vis des nucléophiles et des électrophiles

L'équipe de K. Folker [38] étudia la réactivité des DHPMs vis-à-vis de l'addition d'électrophile et de la substitution nucléophile. Ils ont pu préparer la 3,4-dihydropyrimidinone N-méthylée en position 3 (**42**) (Schéma 6), impossible à préparer avec la méthyleurée, résultat confirmé par Sweet en 1973 [39].

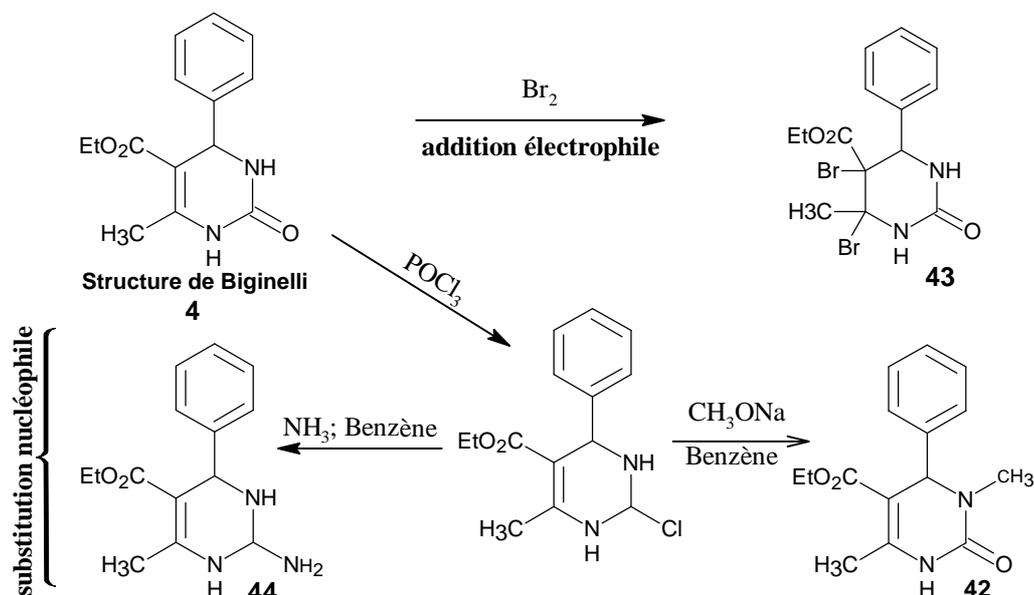


Schéma 6

### III.2. Réaction d'oxydation

Les 3,4-dihydropyrimidinones peuvent aussi subir des réactions de déshydrogénation et conduisent à la formation des pyrimidinones (**45**) correspondants.

Dans une étude menée par H. Memarian et coll. [42] l'oxydation des DHPMs peut être réalisée soit en employant le peroxydisulfate de potassium sous des conditions sono-thermal [43], ou bien par irradiation d'UV [42]. Les pyrimidinones obtenues ont été isolées avec de très bons rendements (Schéma 7).

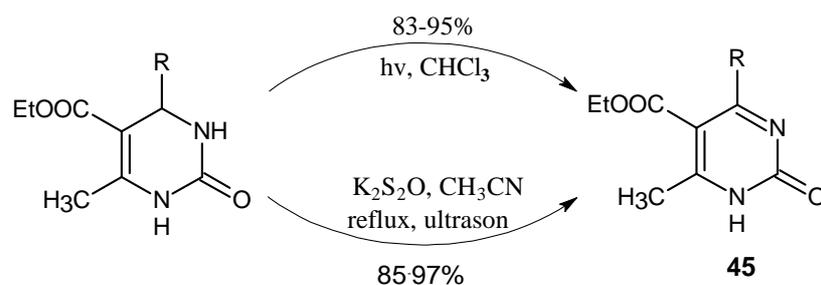


Schéma 7

### III.3. Réaction de condensation

Selon G. Zigeuner et coll. [44] les dérivés bromés en position 6 des 3,4-dihydropyrimidinones (**46**) donnent divers dérivés du pyrolo-[3,4-d]-pyrimidinone (schéma 8) :

- Soit par traitement avec la méthylamine dans l'éthanol (produit **47**).
- Soit par réaction avec la phtalamido de potassium dans un milieu basique (produit **48**).
- Ou bien par condensation réalisée en présence d'une base avec la benzylamine (produit **49**).

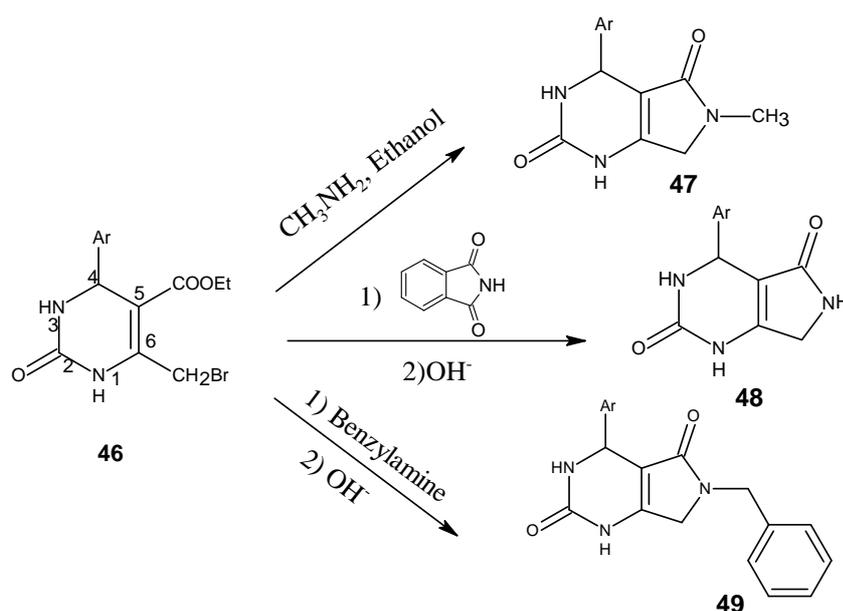


Schéma 8

J. Svetlik et coll. [45], en examinant la réaction de Biginelli avec l'aldéhyde salicylique, ont montré que les produits de Biginelli obtenus se condensent pour avoir une structure polycondensée de type (**50**) (schéma 9) le produit (**51**) n'est pas finalement observé comme rapporté dans les études antérieures; cette étude a été confirmée en 1994 par A. Rehani et coll. [46].

La réaction a été étudiée de nouveau par M. Matache et coll. [47], ils ont obtenu la structure (**52**) après avoir hydrogénéolysé le composé (**51**) qui est moins stable à cause du gêne stérique.

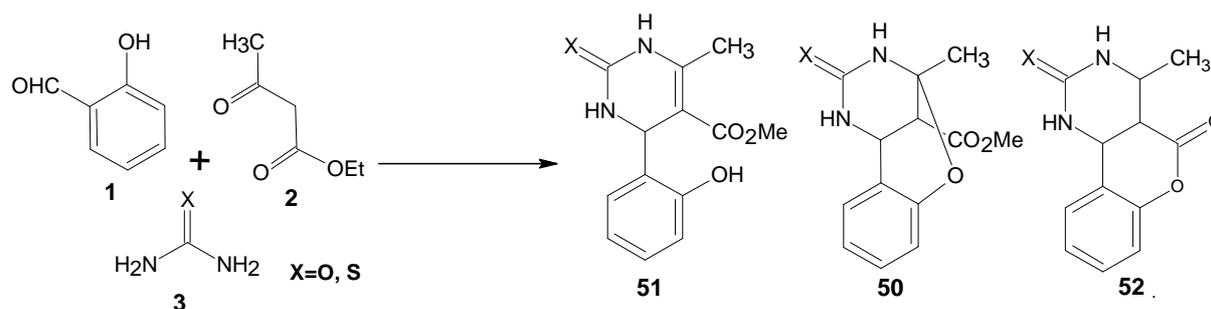


Schéma 9

#### IV. Différentes méthodes de synthèse des DHPMs

La première condensation de Biginelli souffre d'un temps de réaction assez lent (18 heures) et d'un faible rendement. Cependant, l'énorme intérêt biologique de la molécule, 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one, poussent le chimiste à innover de nouvelles recettes pour sa préparation, le challenge est d'utiliser un temps plus court, un rendement meilleur et aussi découvrir de nouvelles molécules à noyaux DHPM d'intérêt thérapeutique.

Les différentes modifications se rapportent sur un jeu de variation essentiellement sur les catalyseurs, les solvants et les conditions opératoires ainsi que les réactifs.

Nous proposons dans ce qui suit, les synthèses les plus intéressantes qui illustrent cet objectif dont le plus important paramètre étudié est l'effet de la nature du catalyseur:

##### IV.1. Utilisation des acides protiques

En 1932, K. Folkers et coll. [48,49] sont les premiers à avoir utilisé les dérivés du benzaldéhyde pour synthétiser de nouveaux produits à noyau DHPM, qui ont amélioré le rendement par l'augmentation de la quantité du catalyseur jusqu'à 40 gouttes d'HCl au lieu de 20 gouttes (Schéma 10).

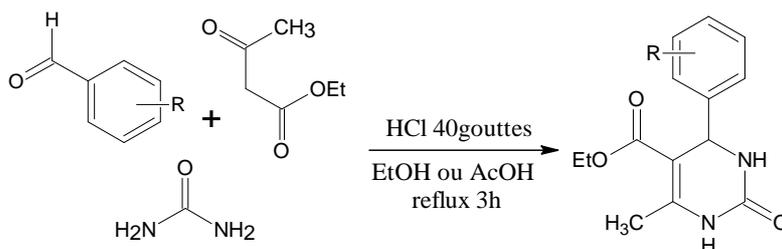


Schéma 10

Les rendements sont moyens avec des substituants (-OH, -OCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -styryl) en position *mé*ta ou *para* du benzaldéhyde, mais une diminution importante du rendement a été remarquée (13.5%) lorsque la position *ortho* du benzaldéhyde porte un groupement éthoxy (-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

Par la suite, Folkers et Johnson [50], propose l'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) dans la réaction de Biginelli avec des rendements modérés, mais récemment, l'acide sulfurique a été utilisé avec succès dans le reflux d'eau pour des rendements élevés (90-98%) [51].

Une autre synthèse efficace des dérivés de DHPM a été décrite par Tu et coll. [52] en utilisant le potassium d'acide sulfurique (KHSO<sub>4</sub>) dans une solution d'éthylène glycol pour des composés aromatiques et aliphatiques et même bifonctionnels. L'utilisation d'isophthalaldéhyde et le terephthalaldéhyde permet de synthétiser des composés contenant deux unités de DHPM (Schéma 11).

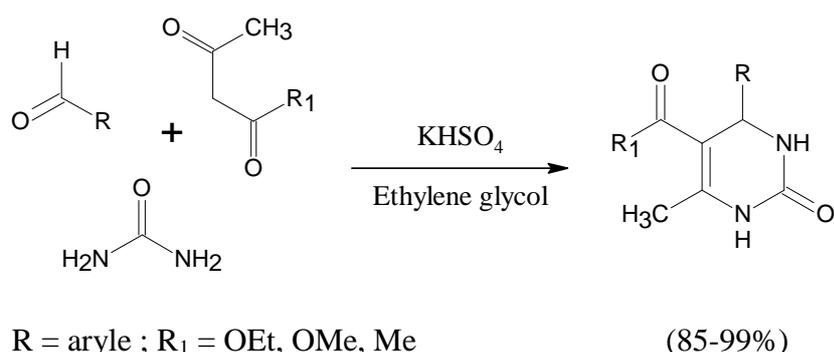


Schéma 11

Egalement, Jin et coll. [53] ont refait la synthèse de DHPM avec l'utilisation de l'acide amidosulfonique comme catalyseur, en chauffant à reflux d'éthanol, de bons rendements ont été obtenus.

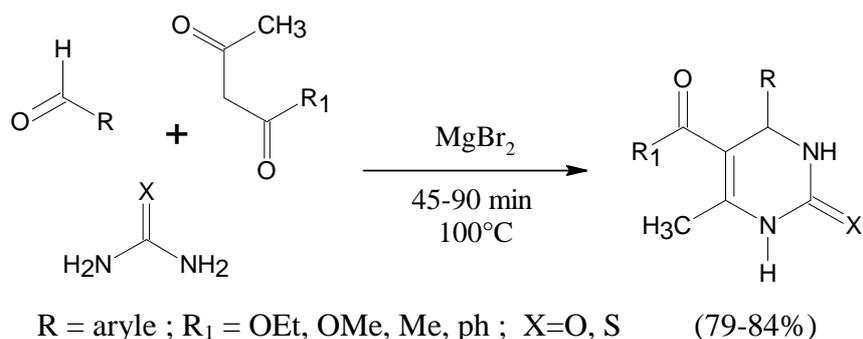
Des résultats très performants ont été obtenus en utilisant l'acide fluoroborique (acide protique faible) [54].

En absence de solvant, l'acide chloroacétique (10 mol%), permet d'accéder après 3 à 5 heures, aux produits de Biginelli avec de très bons rendements [55].

## IV.2. Utilisation des acides de Lewis :

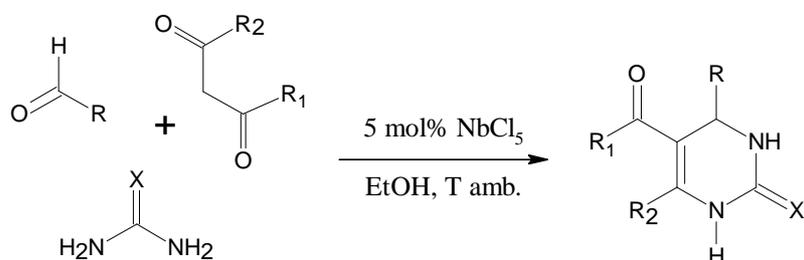
Plusieurs acides de Lewis ont été utilisés avec succès et parmi ces acides nous citons : FeCl<sub>3</sub>, NiCl<sub>2</sub>, LiBr, CoCl<sub>2</sub>, BiCl<sub>3</sub>, LiClO<sub>4</sub>, CuCl<sub>2</sub>, Cu(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, B(OH)<sub>3</sub>, Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, In(OTf)<sub>3</sub> [56] ...etc.

Salehi et Guo [57] ont rapporté une synthèse de DHPM facile, efficace et catalysée par le bromure de magnésium (MgBr<sub>2</sub>), sans solvant (Schéma 12).



**Schéma 12**

De leur part, Yadav et coll. [58], ont décrit une autre méthode de synthèse catalysée par les chlorures du niobium(V) aux conditions ambiantes (Schéma 13).



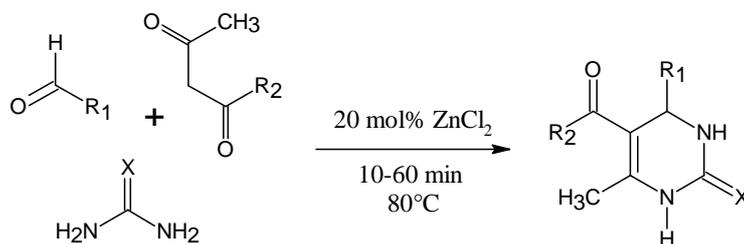
R = aryle, alkyl; R<sub>1</sub> =, Me, Ph; R<sub>2</sub> = OEt, OMe, Me; X=O, S (70-96%)

**Schéma 13**

Cette réaction utilise d'autres acides de Lewis tels que le chlorure d'indium (III), chlorure de cérium (III), chlorure de gadolinium (III), chlorure de tantale (V), et le chlorure d'yttrium (III).

- Le chlorure de niobium (V) s'est avéré supérieur en termes de conversion et temps de réaction, l'autre avantage de ce catalyseur est le procédé de synthèse qui s'effectue à température ambiante alors que d'autres catalyseurs de Lewis exigent des conditions à reflux.

Li et coll. [59] ont rapporté un protocole catalysé par le chlorure de zinc ( $\text{ZnCl}_2$ ), sans solvants pour la préparation de DHPM (Schéma 14).



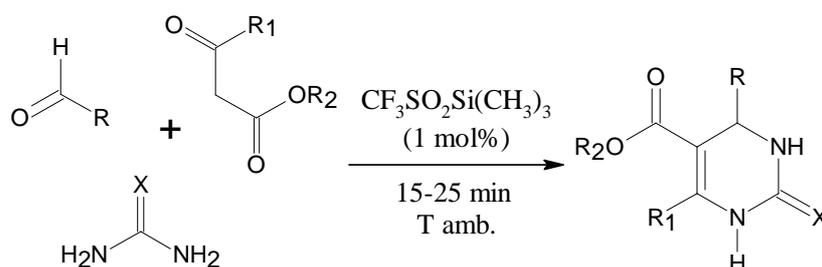
$R_1 = \text{aryle, alkyl}; R_2 = \text{OEt, Me}; X = \text{O, S}$  (70-97%)

**Schéma 14**

La caractéristique importante de cette méthode est que le 2-furaldéhyde a fourni les produits désirés avec des rendements de (94-95%) obtenu en 10 minutes, qui donne normalement des rendements bas avec les autres réactifs.

Suzuki et coll. [60] ont rapporté récemment une étude très importante consacrée pour le développement de la chimie verte prouvant que les triflimides de métaux tels que :  $\text{Ni}(\text{NTf}_2)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{NTf}_2)_2$  et  $\text{Yb}(\text{NTf}_2)_3$  assure une grande efficacité.

Bose et coll. [61] ont refait la réaction de Biginelli avec l'utilisation du triflate triméthyle silylique (1% mole) ( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) à température ambiante dans l'acétonitrile ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) avec un temps de réaction réduit (Schéma 15).



$R = \text{aryle, alkyle}; R_1 = \text{Me, Et}; R_2 = \text{Et, Bu, Me}; X = \text{O, S}$  (80-85%)

**Schéma 15**

Le même groupe, [62] a proposé un protocole simplifié de la réaction de Biginelli catalysée par l'acide p-toluènesulfonique (p-Ts OH). Cette technique est commode, économise du temps et respecte l'environnement (Schéma 16).

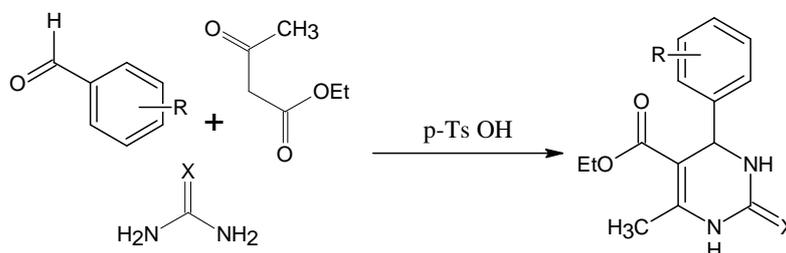


Schéma 16

### IV.3. Utilisation des acides solides

Bigi et coll.[63] ont rapporté la condensation de Biginelli en utilisant le KSF, sans solvant en chauffant à 130°C, pendant 38 heures pour des rendements modérés, mais cette méthode fut optimiser par Lin et coll.[64] en utilisant le méthanol comme solvant, qui permet d'aboutir aux résultats très performants que ce soit au niveau du rendement (80-93%) ou du temps de réaction (8- 10 heures).

Tajbakhsh et coll.[65] ont également développés la synthèse de DHPM par l'utilisation de Heulandite et la zéolite pour aboutir à des rendements élevés (Schéma 17).

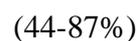
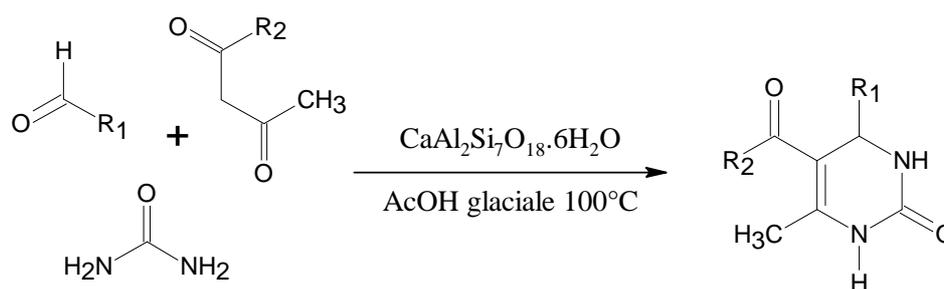


Schéma 17

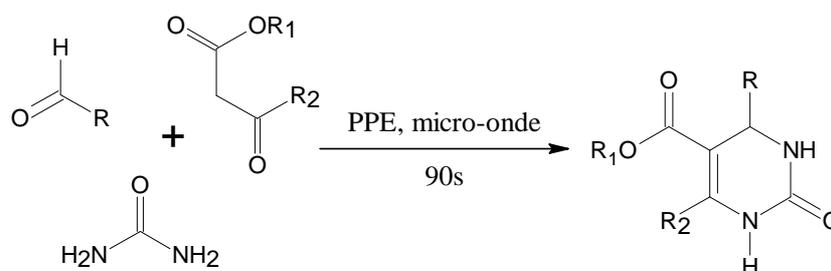
Le catalyseur peut être employé jusqu'à cinq fois sans n'importe quelle perte d'activité et également sans changements appréciables des rendements des produits. Les aldéhydes

aliphatiques ont eu des rendements inférieurs (44-46%) avec plus de temps (12h) comparativement aux aldéhydes aromatiques qui ont eu des rendements de (60-87%) pendant (4-5) heures.

#### IV.4. Utilisation des polymères

La catalyse de la réaction de Biginelli par les polymères a été également rapportée en 1998 par Kappe et coll. [66], pour plusieurs aldéhydes aromatiques, urée et acétoacétate d'éthyle en présence de polyphosphate ester (PPE) dans le Tetrahydrofurane (THF) à reflux, une augmentation des rendements a été réalisée alors que la réaction est lente (15 heures).

Ensuite, le même groupe dans une autre publication [3], ont pu réaliser cette réaction en 90 secondes avec augmentation du rendement en appliquant l'irradiation par micro-ondes, en absence de solvant (Schéma 18).

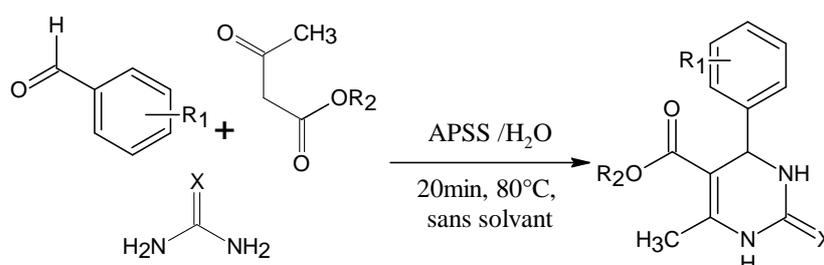


R= Ph, 2-MePh, 3-(NO<sub>2</sub>) Ph, 2-(NO<sub>2</sub>) Ph, 2-CF<sub>3</sub>Ph, 2,3-(Cl)<sub>2</sub>Ph, 2-ClPh, 2,3-(F)<sub>2</sub>Ph

R<sub>1</sub> =Et, Me, i-Pr, i-Bu ; R<sub>2</sub> =Me, Et.

Schéma 18

L'emploi de l'acide polystyrène sulfonique (APSS) dans la synthèse de DHPM comme catalyseur a été rapporté [67]. Ces réactions peuvent être également assistées par micro-onde et procèdent efficacement en l'absence de solvants organiques (Schéma 19).



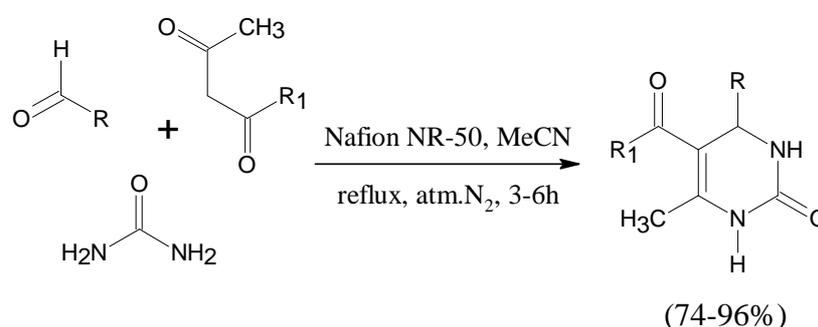
R<sub>1</sub>= H, 4-OMe, 4-Cl, 4-F, 4-NO<sub>2</sub>; R<sub>2</sub>= Et, Me; X=O, S.

Schéma 19

#### IV.5. Utilisation des résines échangeuses 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 [68].

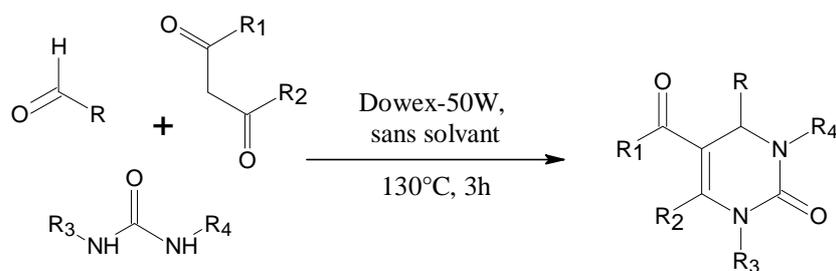
Joseph et coll. [69] ont réalisé la condensation de plusieurs aldéhydes avec l'urée et quelques dérivés de 1,3-dicarbonyle sous l'action de Nafion NR-50, à reflux d'acétonitrile anhydre et sous l'atmosphère d'azote. La réaction donne des bons rendements même avec les aldéhydes aliphatiques (82-85%), avec un temps réactionnel de 3 à 6 heures (Schéma 20).



R= Ph, 4-(OMe)Ph, 4-MePh, 4-(NO<sub>2</sub>) Ph, 4-ClPh, 2-ClPh, 2, 6-(Cl) 2Ph, CH=CHPh, 4-N(Me)<sub>2</sub>Ph, fur-2-yl, Pyrid-2-yl, n-propyl, isopropyl, n-buthyl ; R<sub>1</sub>= OEt, OMe, Me

**Schéma 20**

L'utilisation de Dowex-50W comme catalyseur dans la condensation de divers aldéhydes aromatiques avec la N,N'-diméthylurée et quelques dérivés de 1,3-dicarbonyle en chauffant à 130°C durant 3 heures, permet d'avoir des rendements acceptables (Schéma 21). De même, selon cette réaction, la condensation de N-méthylurée avec l'acétoacétate d'éthyle et le 3,4-nitrobenzaldéhyde permet l'accès au N-méthyl-dihydropyrimidinones correspondantes avec des bons rendements, alors que les dérivés de dihydropyrimidinones non substituées sont obtenus avec des rendements quantitatifs.



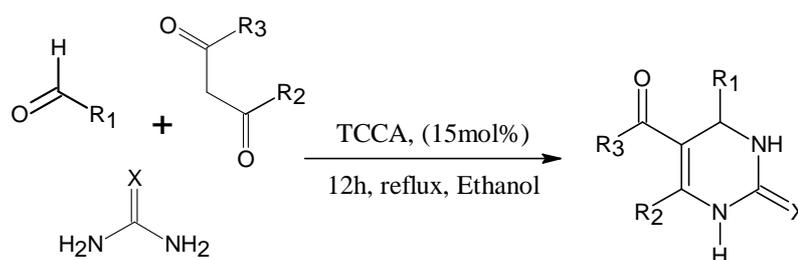
$R_1 = \text{OEt, Ph, OMe}; R_2 = \text{Me, Ph}$

(27-95%)

$R = \text{Ph, 3,4,5-(OMe)}_3\text{Ph, 4-(OMe)Ph, 4-BrPh, 2-(NO}_2\text{)Ph, 3-(NO}_2\text{)Ph, 4-(NO}_2\text{)Ph, 3-OHPh, 4-N(Me)}_2\text{Ph}; R_3 = \text{CH}_3, \text{H}; R_4 = \text{H, CH}_3.$

### Schéma 21

Kappe et ses collaborateurs [70] ont exploré le domaine de l'application des phases solides par l'utilisation d'un β-cétoester, réactif greffé sur un support de résine solide (Schéma 22).



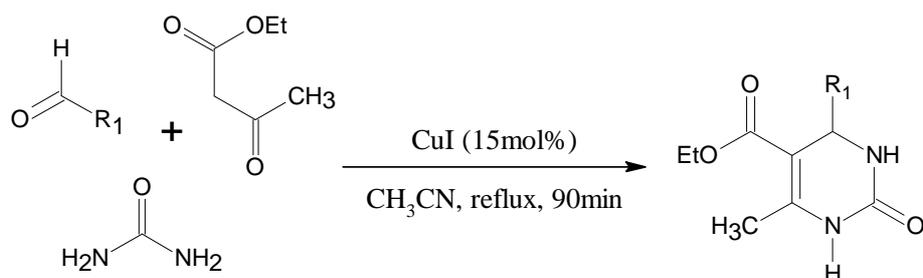
$R_1 = \text{Ph, 4-Br-Ph, 3-NO}_2\text{-Ph, 3-F-Ph, 4-Me, trans-Ph-CH=CH, -OMe-Ph, 4-NO}_2\text{-Ph, 2-NO}_2\text{-Ph, 4-Cl-Ph, 2-Cl-Ph}; R_2 = \text{Me, C}_2\text{H}_5; R_3 = \text{OEt, OMe}; X = \text{O, S}.$

### Schéma 22

## IV.6. Utilisation de l'Iode

Un protocole pour la réaction de Biginelli dans lequel a été utilisé l'iodure de cuivre comme catalyseur réutilisable dans l'acétonitrile, l'eau et dans des conditions exemptes de solvants (Schéma 23).

Après séparation des produits par filtration des mélanges réactionnels, le catalyseur a été récupéré des eaux mères et réutilisé deux fois sans perdre d'activité catalytique [71].

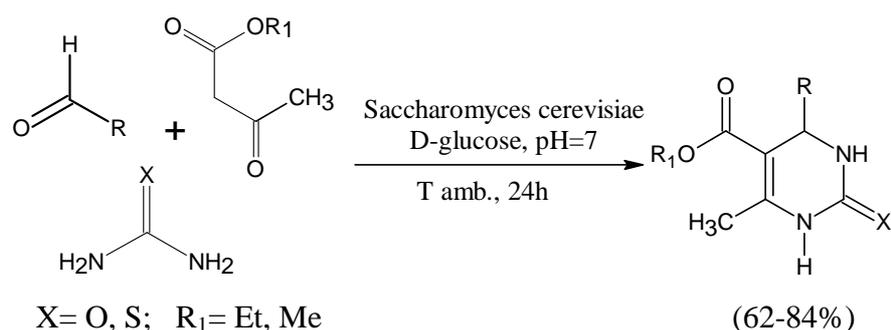


R<sub>1</sub>= 3-ClPh, 4-Cl-Ph, Ph, 2-pyridyl, 2-furyl, 4-OMePh, 3,4-(OMe)<sub>2</sub>Ph, 2-Cl-5-NO<sub>2</sub>Ph, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH-.

Schéma 23

#### IV.7. Utilisation d'Enzymes

Kumar et coll. [72] ont réussi à mettre en évidence une condensation de Biginelli en utilisant l'enzyme *Saccharomyces cerevisiae* comme catalyseur. La réaction est lente (24h), se déroule à température ambiante, avec divers aldéhydes aromatiques, l'urée (ou thiourée) et l'acétoacétate d'éthyle (ou de méthyle) et donne des rendements bons à moyens (Schéma 24).



R= Ph, 4-MePh, 3-(MeO)Ph, 3-(NO<sub>2</sub>)Ph, 4-OHPh, 4-N(Me)<sub>2</sub>NPh, -CH=CHPh, 1-naphthyl

Schéma 24

#### IV.8. Utilisation des polyoxométallates (POMs) de type Keggin

L'utilisation des polyoxométallates de type Keggin dans la synthèse organique connaît une augmentation croissante, grâce à leurs propriétés acido-basique et rédox. Ils ont également l'avantage d'être non toxiques, non corrosifs et recyclables.

Les polyoxométallates notamment les hétéropolyacides sont des catalyseurs efficaces pour la synthèse organique. Ils appartiennent à une classe de groupe d'anion métal-oxygène de taille nanométrique [73, 74]. La chimie des polyoxométallates [hétéropolyacides (HPA) et sels hétéropolycomposés], initiée par Berzelius et réétudiée en 1826, a maintenant atteint sa

maturité. L'application des POMs en synthèse organique est encore un domaine en développement rapide interconnecté avec beaucoup de disciplines [75].

L'application des polyoxométallates (POMs) recouvre plusieurs domaines de recherche tels que la médecine, la biochimie, l'électrochimie, la chimie analytique et en particulier le domaine de la catalyse pour la protection de l'environnement [76].

La majorité des polyoxométallates ont des structures composées de molybdène et de tungstène polyèdres. D'autres éléments se produisent en petites quantités dans ces structures. Les polyoxotungstates et polyoxomolybdates se décomposent en milieu alcalin simple pour former les ions tungstate et molybdate [77-88].

#### IV.8.1. Propriétés des polyoxométallates

Les hétéropolyacides ( $H_n[XM_{12}O_{40}]$ ) de type Keggin sont des acides forts de Brønsted, leur force d'acidité est supérieure à celles des acides minéraux ( $H_2SO_4$ , HCl, HBr) [93], ils sont appelés superacides.

La force d'acidité des hétéropolyanions  $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$  (noté HPA) dépend de la nature de l'élément de transition M. Ainsi, les tungstates sont plus acides que les molybdates et la substitution d'un ou de plusieurs atomes de ces éléments (Mo et W) par le vanadium diminue la force d'acidité du POM. Les POMs de type Keggin sont plus acides que les POMs de type Dawson. Les phosphates sont plus acides que leur homologue silicate [76]. En général, l'acidité augmente avec la diminution de la charge négative de l'hétéropolyanion ou avec l'augmentation de la valence de l'hétéroatome [90] ( $P^V > Si^{IV}$ ).

D'autres propriétés, telles que le potentiel d'oxydation ainsi que la stabilité thermique et l'hydrolyse sont également des propriétés importantes pour les hétéropolyacides, résumées ci-dessous:

Force d'acidité  $PW_{12} > PW_{11}V > SiW_{12} \approx PMo_{12} > PMo_{11}V \approx SiMo_{12} > P_2W_{18}$

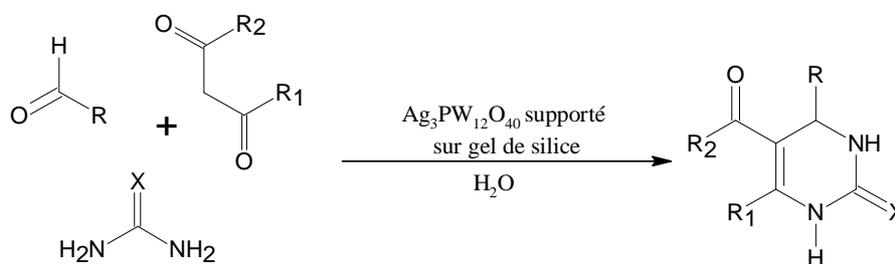
Potentiel d'oxydation  $PMo_{12} > SiMo_{12} > PMo_{11}V > PW_{12} > SiW_{12} > PW_{11}V$

Stabilité thermique  $PW_{12} > SiW_{12} > PMo_{12} > SiMo_{12}$

Stabilité hydrolytique  $SiW_{12} > PW_{12} > SiMo_{12} > PMo_{12}$

### IV.8.2. Utilisation des hétéropolysels

Yadav et coll. [91] étaient les premiers à utiliser un polyoxométallates (hétéropolysels) sous forme d'un sel d'argent ( $\text{Ag}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ) supporté sur le gel de silice (Schéma 25).

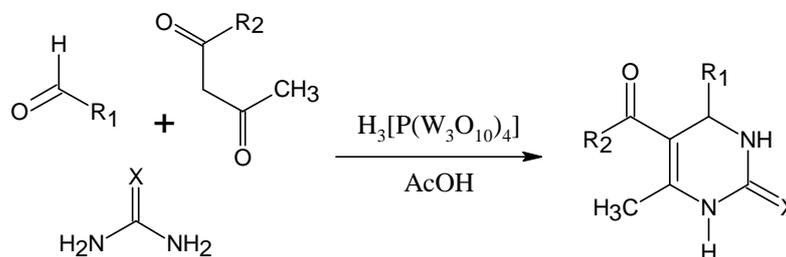


R = aryle, alkyle ; R<sub>1</sub> = Me, ph ; R<sub>2</sub> = OEt, OMe, Me ; X = O, S (82-93%)

Schéma 25

### IV.8.3. Utilisation des hétéropolyacides (HPA)

Heravi et coll. [92,93] ont ultérieurement utilisé  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  (acide 12 Tungstophosphorique) dans l'acide acétique à reflux. (Schéma 26)



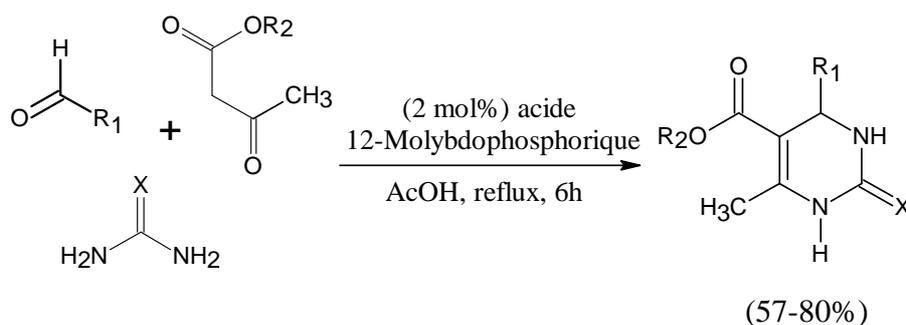
R<sub>1</sub> = aryle ; R<sub>2</sub> = OMe, OEt, Me ; X = O, S (40-75%)

Schéma 26

Le catalyseur est non-corrosif et réutilisable avec la même activité que celle du catalyseur fraîchement utilisé même après cinq cycles de réaction.

Egalement, l'acide 11-molybdo-1-vanadophosphorique ( $\text{H}_4\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$ ) a donné d'excellents rendements [94].

L'ajout de l'acide 1,2-molybdophosphorique aux réactifs de la réaction de Biginelli à reflux de l'acide acétique, donne les produits désirés avec de bons rendements (Schéma 27) [61].



$R_1 = 3\text{-Cl-Ph}, 4\text{-Cl-Ph}, \text{Ph}, 2\text{-naphtyl}, 4\text{-OMe-Ph}, 3, 4\text{-OMe-Ph}, 2\text{-Cl-5-NO}_2\text{Ph}$

$R_2 = \text{Et}, \text{Me}; X = \text{O}, \text{S};$

### Schéma 27

Habituellement, les hétéropolyacides à base de tungstène sont les catalyseurs de choix en raison de leur forte acidité, la stabilité thermique supérieure et le potentiel d'oxydation inférieur par rapport aux acides de molybdène. En général, si la vitesse de réaction est contrôlée par l'acidité du catalyseur,  $\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$  affiche la plus forte activité catalytique dans la série Keggin.

Les acides  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$  et  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$  sont facilement accessibles et sont les plus fréquemment utilisés comme catalyseurs. Ces acides ont une stabilité thermique assez élevée et se décomposent à 465 et 375 °C, respectivement [75].

Selon nos recherches les hétéropolyacides du type Keggin et Dawson ont été déjà utilisés sauf  $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$ , un catalyseur de type Keggin préjugé pour sa faible acidité et sa faible stabilité thermique dans la réaction de Biginelli qui n'est pas reporté.

A notre connaissance, aucune étude comparative des HPA selon leur pouvoir oxydant dans la synthèse de Biginelli n'est reportée dans la littérature. Dans le but de comparer les rendements en fonction du pouvoir oxydant du catalyseur, nous avons choisis des catalyseurs à base de molybdène (avec  $\text{SiMo}_{12}$  et  $\text{PMo}_{12}$ ) pour lesquels nous avons fait varier les solvants et la quantité du catalyseur utilisé.

## Conclusion

Cette partie collectionne un aperçu détaillé de l'importance thérapeutique des dihydropyrimidinones, suivi par un rappel exhaustif des différents travaux effectués sur la réaction de Biginelli qui nous ont orientés vers le choix de notre catalyseur ( $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$ ).

## **PARTIE II**

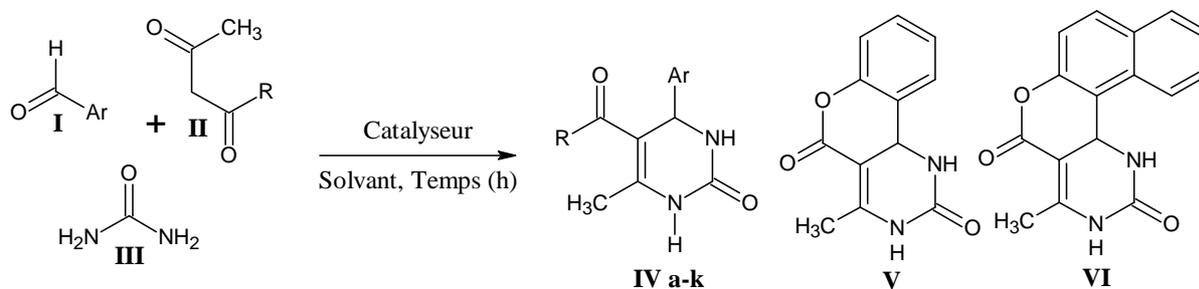
# **SYNTHESE DES DHPMs**

**POMs à base de Mo type Keggin et  $K_6P_2W_{18}O_{62}$  type Dawson pour la  
synthèse des DHPMs.**

### I. Synthèse des dihydropyrimidinones

Les dérivés 3,4-dihydropyrimidin-2(*1H*)-ones ont été préparés suivant la réaction de condensation à composants multiples de Biginelli, en utilisant un aldéhyde (**I**), un acétoacétate d'éthyle (ou de méthyle) (**II**) et l'urée (**III**), en présence d'un catalyseur au reflux du solvant.

Dans ce travail, nous proposons, d'étudier l'effet d'un nouveau catalyseur ainsi qu'un nouveau aldéhyde qui mène à la formation des dérivés DHPMs (**IV**) sauf pour le salicylaldéhyde et l'ortho-hydroxy-naphtaldéhyde qui donnent les DHPMs de structure (**V**) et (**VI**) respectivement avec des rendements moyens. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma 28 :



**IVa** (Ar= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R= OMe),

**IVc** (Ar= 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= OMe),

**IVe** (Ar= 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= OMe),

**IVg** (Ar= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R= OEt),

**IVi** (Ar= 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= OEt),

**IVk** (Ar= 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= OEt).

**V** (Ar=2-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= OMe).

**VI** (Ar= 2-OH-C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>, R= OMe).

**IVb** (Ar= 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= OMe),

**IVd** (Ar= 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= OMe),

**IVf** (Ar= 2,6-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R= OMe),

**IVh** (Ar= 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= OEt),

**IVj** (Ar= 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R= OEt),

**Schéma 28**

### I.1. En utilisant l'acide de Lewis HCl comme catalyseur

Dans le but de comparer les résultats avec d'autres catalyseurs, nous avons repris la réaction de Biginelli en faisant réagir un équivalent d'un dérivé de benzaldéhyde, un équivalent d'acétoacétate d'éthyle (ou de méthyle) et un et demi équivalents d'urée toute en diminuant la quantité d'HCl à six gouttes au reflux d'éthanol pendant une heure et trente minutes.

Nous avons obtenu des DHPMs (IVa-k) et (V-VI) avec des rendements moyens qui sont résumés dans le tableau 1.

Entrée	Produit	Ar	R	Rdt (%)	Pf (°C)	
					mesurée	reportée
1	IVa	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	28.86	207	-
2	IVb	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	51.87	238	-
3	IVc	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	33.51	199	204-207 [95]
4	IVd	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	27.83	215	235-237 [96]
5	IVe	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	53.98	192	192-194 [95]
6	IVf	2,6-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	43.80	232	-
7	IVg	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	40.00	199	198-200 [97]
8	IVh	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	41.17	225	226-228 [98]
9	IVi	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	34.29	210	211-213 [97]
10	IVj	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	21.31	205	205-207 [99]
11	IVk	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	42.17	202	200-202 [95]
13	V	2-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	13.04	220	215-218 [99]
14	VI	2-OH-C <sub>10</sub> H <sub>6</sub>	OCH <sub>3</sub>	26.78	224	-

**Tableau 1 : Rendements et points de fusion des DHPMs avec HCl comme catalyseur.**

Les meilleurs rendements sont de 53.98% et 51.87% obtenus avec le 4-méthoxybenzaldéhyde et le 4-hydroxybenzaldéhyde respectivement.

Un rendement faible avec le salicylaldéhyde (13.04%) à cause de la position ortho de l'hydroxy.

## **I.2. En utilisant les polyoxométallates (POMs) comme catalyseurs**

Nous avons remplacé l'acide minéral HCl, qui est toxique et nocif pour la santé, par un acide solide non toxique, facilement récupérable et réutilisable sans perdre son efficacité qui présente une forte acidité et une grande stabilité, en gardant les mêmes conditions opératoires telles décrites précédemment.

### **I.2.1. POMs Type Keggin**

Dans le but de faire une étude comparative, nous avons refait la réaction avec le  $H_3PMo_{12}O_{40}$ , qui d'après la littérature donne de bons rendements. Nous avons sélectionné un autre catalyseur de même type, le  $H_4SiMo_{12}O_{40}$  qui d'après nos recherches bibliographiques n'est pas utilisé suite à sa faible acidité.

Le choix du solvant est sans doute important, car il solubilise les réactifs, par conséquent la surface de contact et le nombre de collisions entre les réactifs augmente, il détermine également la température du reflux, donc de la réaction. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi l'éthanol (polaire et protique) et l'acétonitrile (polaire et aprotique).

L'acétonitrile est plus polaire et possède un point d'ébullition plus élevé et par conséquent la réaction est mieux activée.

Les solvants polaires aprotiques du fait de la présence d'hétéroatome sont des accepteurs de liaison hydrogène avec des composés acide. Ceci influence beaucoup leur solvation (composés ioniques), ce qui en fait des solvants de cations. L'anion est non solvato en solution, donc est très réactif.

A titre de comparaison nous avons réuni dans le même tableau (tableau 2) les résultats des deux catalyseurs dans les deux solvants ainsi que ceux des différents réactifs.

Entrée	Produit	Catalyseur 5% mole (solvant)	Rdt %	Pf (°C)
1	IVa	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (éthanol)	21.14	206
		<b>H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (éthanol)</b>	32.11	204
2	IVb	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (éthanol)	37.08	235
		<b>H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (éthanol)</b>	41.22	237
3	IVc	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (éthanol)	33.15	201
		<b>H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (éthanol)</b>	40.74	200
4	IVd	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (éthanol)	17.87	180
5	IVe	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (éthanol)	42.64	195
7	IVg	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (éthanol)	27.69	199
8	IVh	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (éthanol)	42.03	228
		H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (ACN)	47.50	
		<b>H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (éthanol)</b>	45.94	225
		<b>H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (ACN)</b>	49.78	
9	IVi	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (éthanol)	40.75	210
		H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (ACN)	47.51	
		<b>H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (éthanol)</b>	42.10	207
		<b>H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (ACN)</b>	47.54	
10	IVj	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (éthanol)	27.54	202
11	IVk	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (éthanol)	46.89	200
		H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (ACN)	49.65	
		<b>H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (éthanol)</b>	48.93	200
		<b>H<sub>4</sub>SiMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (ACN)</b>	<b>54.83</b>	
13	V	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (éthanol)	7.82	218
14	VI	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (éthanol)	27.14	225

**Tableau 2 : Rendements des dihydropyrimidinones en fonction du catalyseur et du solvant.**

-D'après ces résultats l'acétoacétate d'éthyle donne un meilleur rendement par rapport à l'acétoacétate de méthyle.

-le meilleur rendement a été obtenu avec 4-méthoxy-benzaldehyde (54.83%) avec les deux catalyseurs.

-Nous relevons aussi que le  $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$  est plus catalytique que le  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ .

-Le faible rendement du salicyaldéhyde (7.82%) est dû à l'absence d'interaction entre le solvant et le groupe OH du salicyaldéhyde dont la conséquence est la désactivation de la fonction aldéhyde et à sa position ortho.

A titre comparatif, nous avons appliqué la réaction avec d'autres catalyseurs tels que  $\text{H}_4\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$  et  $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$  (5% mol). Les meilleurs rendements sont toujours obtenus avec  $\text{SiMo}_{12}$  et  $\text{PMo}_{12}$  et un rendement appréciable avec  $\text{H}_4\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$  par contre avec  $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ , la réaction ne donne que des traces de produit, cela est dû à sa très faible acidité et à l'absence d'acidité de Brönsted.

Les caractéristiques physiques et les rendements des produits obtenus ainsi que les différents catalyseurs utilisés sont rassemblés dans le tableau 3.

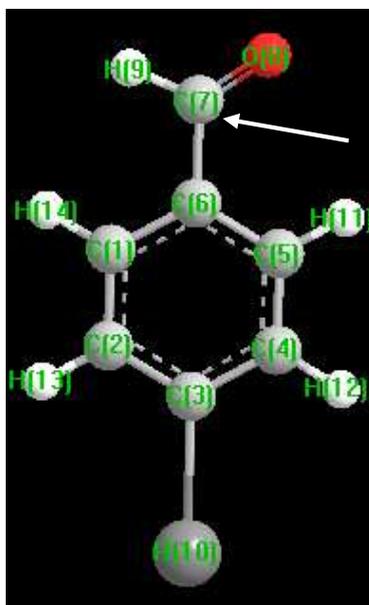
Produit	Catalyseurs (5%mol)	Rdt %	Pf °C	
			mesurée	rapportée
IVk	$\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$	49.65	199	200-202
	<b><math>\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}</math></b>	<b>54.83</b>	200	
	$\text{H}_4\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$	35.86	200	
	$(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$	traces		

**Tableau 3: Catalyseurs, Propriétés physiques et rendements des 3,4-dihydropyrimidinones.**

### I.2.1.1. Influence du substituant lié au noyau aromatique et calcul MINDO3

Au vu de ces résultats, nous constatons que les conditions opératoires proposées nous ont permis d'améliorer, en général, le rendement, notamment avec les aldéhydes substitués par des groupements électro-donneurs. Le benzaldéhyde (entrée 1) donnent également les produits de Biginelli correspondants avec des rendements satisfaisants. Cependant, les aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électro-attracteurs sont moins réactifs: dont le p-nitrobenzaldéhyde qui donne un faible rendement. Une faible réactivité est également observée avec le 2-hydroxybenzaldéhyde et le 2-hydroxynaphtaldéhyde, dont la condensation ne donne qu'un faible rendement.

Le calcul MINDO3 permet de donner l'estimation théorique des charges de Mulliken des atomes des différents composés, en utilisant le logiciel ChemOffice [100]. Ce dernier montre que l'électrophilie du carbone du carbonyle (C7) dépend de la nature et de la position du substituant lié au noyau aromatique.



Les valeurs des charges sont données dans le tableau 4 suivant :

Aldéhyde	Substituant R	Charge de C7	Charge de O9
4-NO <sub>2</sub> Ph-CHO	4-NO <sub>2</sub>	0.65932	-0.48805
Ph-CHO	H	0.66301	-0.51158
4-Cl Ph-CHO	4-Cl	0.67238	-0.49868
4-OH Ph-CHO	4-OH	0.67611	-0.51701
4-OCH <sub>3</sub> Ph-CHO	4-OCH <sub>3</sub>	0.68634	-0.52705

**Tableau 4 : Les charges de Mulliken des atomes des différents aldéhydes.**

D'où le classement par ordre de réactivité croissante du carbonyle de la fonction aldéhyde suivant: C7 (4-NO<sub>2</sub>-Ph) < C7 (Ph) < C7 (4-Cl-Ph) < C7 (4-OH-Ph) < C7 (4-OCH<sub>3</sub>-Ph). Par conséquent les rendements doivent varier dans le même sens. Ce qui est en accord avec nos résultats expérimentaux.

### I.2.1.2. Influence du temps et de la quantité des réactifs

Dans le but de contrôler l'influence des quantités stœchiométriques des réactifs sur le rendement de la réaction et d'améliorer les résultats, nous avons fait varier les quantités des réactifs et le temps de la réaction pour le composé (IVk) dont le rendement est meilleur.

La réaction est alors réalisée au reflux d'acétonitrile avec 5 mol% du catalyseur  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ , les quantités des réactifs et le temps des réactions sont données dans le tableau 5.

Quantités des réactifs	Rendement %		Pf °C
	1h30	2h	
1eq.g de 4-OCH <sub>3</sub> BA + 1eq.g A.A.E + 1.5eq.g Urée	49.65	35.86	199-201
1eq.g de 4-OCH <sub>3</sub> BA + 1.5eq.g A.A.E + 1.5eq.g Urée	48.96	37.24	201
1.5eq.g de 4-OCH <sub>3</sub> BA + 1eq.g A.A.E + 1.5eq.g Urée	62.07	48.92	200

**Tableau 5: Effets des quantités des réactifs et du temps de la réaction sur les rendements des DHPMs.**

Nous remarquons que l'excès de l'acétoacétate d'éthyle n'influe pas sur le rendement, par contre l'influence de l'excès de l'aldéhyde est colossale. L'augmentation du temps de la réaction diminue le rendement, cette diminution est peut être due à l'effet du pouvoir oxydant du catalyseur donc une quantité du composé formé a été oxydée. Nous concluons que l'augmentation du temps de la réaction augmente l'oxydation des dihydropyrimidinones et un rendement élevé est obtenu avec l'augmentation de la quantité de l'aldéhyde (62%).

### I.2.1.3. Influence de la quantité du catalyseur

La quantité du catalyseur est importante dans la synthèse organique car cette dernière est déterminante dans une réaction chimique ce qui impose cette étude (tableau 6).

Qté du cat.	% Rdt à 2 mol%		% Rdt à 5 mol%		Rdt% à 8 mol%	
	PMo <sub>12</sub>	SiMo <sub>12</sub>	PMo <sub>12</sub>	SiMo <sub>12</sub>	PMo <sub>12</sub>	SiMo <sub>12</sub>
<b>Composé</b>						
<b>IVa (dans EtOH)</b>	11.78	17.47	21.14	32.11	<b>23.66</b>	<b>53.66</b>
<b>IVk (dans ACN)</b>			49.65	54.83	<b>50.45</b>	<b>57.93</b>

**Tableau 6 : Détermination de la quantité du catalyseur.**

Nous constatons que la quantité minimale du catalyseur pour un effet catalytique élevé est de 8mol% avec les deux solvants et les deux catalyseurs. En passant de 5 à 8 mole%, le catalyseur SiMo<sub>12</sub> augmente le rendement de beaucoup par rapport à PMo<sub>12</sub>. Cette augmentation est due au faible pouvoir oxydant de SiMo<sub>12</sub> comparé à PMo<sub>12</sub>.

### I.2.2. POM Type Dawson

Nous avons essayé le catalyseur **K<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> (5%mol)**, qui est un POM du type Dawson à base du tungstène, au reflux d'acétonitrile pour le composé (**IVk**) avec les mêmes quantités utilisés avec HCl.

Le temps de la réaction, le rendement et le point de fusion du produit sont indiqués dans le tableau 7.

Produit	Temps	Rdt %	Pf °C
<b>IVk</b>	<b>1h30</b>	2.75	201
	<b>2h</b>	2.07	202

**Tableau 7 : DHPMs préparés en utilisant K<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> comme catalyseur.**

Nous avons constaté que les rendements sont trop faibles, car le sel de type Dawson K<sub>6</sub>P<sub>2</sub>W<sub>18</sub>O<sub>62</sub> ne dispose pas de l'acidité de Brönsted, qui joue un rôle majeur dans ce type de réaction, contrairement à sa présence dans les hétéropolyacides de type Keggin testés.

## II. Analyse en Chromatographie sur couche mince

La pureté de chaque produit obtenu a été confirmée par la CCM en utilisant comme éluant un mélange de chloroforme-méthanol (xV/yV). Nous avons obtenus une seule tache différente de celle des réactifs dont les Rf obtenus sont donnés par la relation suivante :

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par le composé}}{\text{Distance parcourue par l'éluant}}$$

Les Rf sont reportés dans le tableau 8 suivant :

Produit	Eluant (ml/ gouttes)	Rf
<b>IVa</b>	2/10	<b>0.46</b>
<b>IVb</b>	2/12	<b>0.52</b>
<b>IVc</b>	2/8	<b>0.49</b>
<b>IVd</b>	2/10	<b>0.46</b>
<b>IVe</b>	2/13	<b>0.45</b>
<b>IVf</b>	2/8	<b>0.55</b>
<b>IVg</b>	2/10	<b>0.64</b>
<b>IVh</b>	2/12	<b>0.53</b>
<b>IVi</b>	2/8	<b>0.63</b>
<b>IVj</b>	2/10	<b>0.51</b>
<b>IVk</b>	2/13	<b>0.44</b>
<b>V</b>	2/12	<b>0.55</b>
<b>VI</b>	2/12	<b>0.60</b>

**Tableau 8 : Les rapports frontaux des différents composés obtenus par CCM.**

La CCM n'est pas suffisante pour identifier un produit mais elle apporte des renseignements susceptibles d'orienter vers une hypothèse de structures, Par exemple: fluorescence, coloration, Rapport frontal (Rf).

### III. ANALYSES SPECTROSCOPIQUES

La structure de chaque produit obtenu a été confirmée par les méthodes spectroscopiques suivantes:

#### III.1. Etude en spectroscopie UV/visible

Les spectres d'absorptions ont été réalisés juste après dissolution dans le chloroforme à  $10^{-4}$  M sauf pour le composé VI à  $10^{-3}$  M.

En faisant un balayage sur un intervalle de 200 à 900 nm, nous avons obtenus les graphes 1-11 (voir annexe), qui donnent une seule bande (composés IVa-k) ou deux bandes d'absorption (composé VI) ( $\lambda_{\text{abs}}$ ) (Tableau 9).

Produit	A	$\lambda_{\text{abs}}$ nm (C=O)	$\epsilon$ : $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (coefficient d'extinction molaire)
<b>IVa</b>	2.25	<b>279</b>	22500
<b>IVb</b>	0.43	<b>278</b>	4300
<b>IVc</b>	1.23	<b>274</b>	12300
<b>IVd</b>	2.25	<b>273</b>	22500
<b>IVe</b>	1.69	<b>277</b>	16900
<b>IVf</b>	0.17	<b>288</b>	1700
<b>IVg</b>	1.09	<b>280</b>	10900
<b>IVh</b>	0.97	<b>277</b>	9700
<b>IVi</b>	1.61	<b>280</b>	16100
<b>IVj</b>	2.90	<b>271</b>	29000
<b>IVk</b>	2.13	<b>277</b>	21300
<b>V</b>	0.47	<b>275</b>	4700
<b>VI</b>	0.23	<b>255, 315</b>	2300

**Tableau 9 : Résultats spectroscopiques UV/vis. des DHPMs synthétisées.**

### III.2. Etude en spectroscopie IR

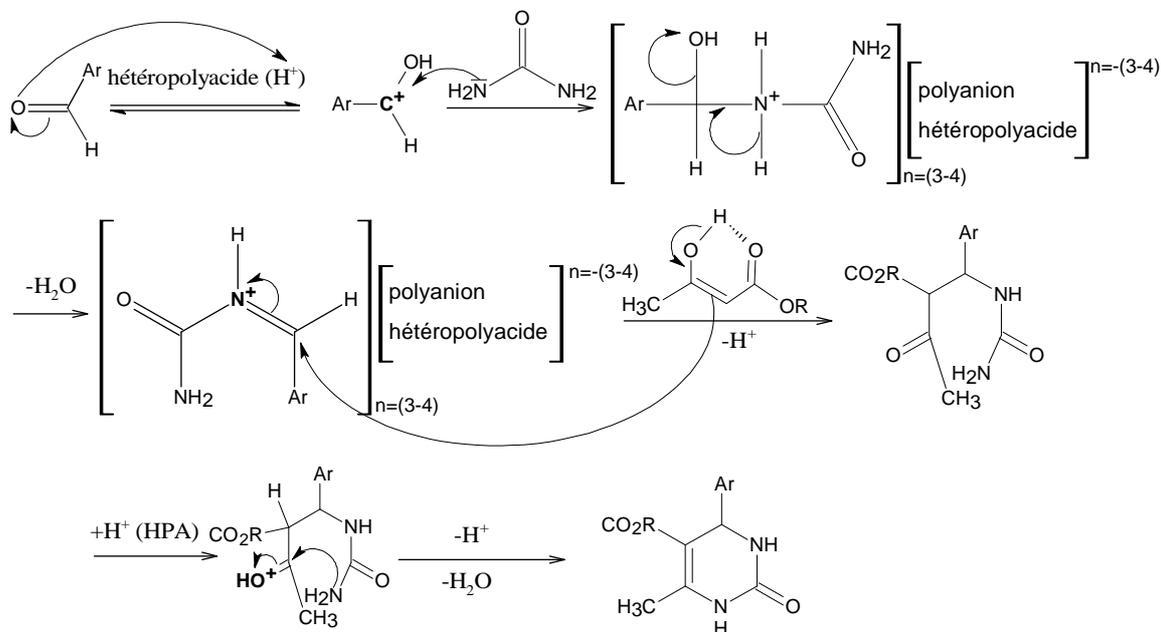
Les spectres IR réalisés avec du KBr spectroscopique sont caractérisés par deux bandes successives correspondantes à l'élongation de deux liaisons N-H du noyau dihydropyrimidinone qui apparaissent respectivement vers  $3240\text{ cm}^{-1}$  et  $3110\text{ cm}^{-1}$ . Une autre bande apparaît vers  $1700\text{ cm}^{-1}$  qui est caractéristique du groupement C=O de la fonction ester ou cétone suivie par la bande du groupement C=O de la fonction amide du noyau dihydropyrimidinone enregistrée vers  $1640\text{ cm}^{-1}$ . D'autres bandes caractérisent les doubles liaisons C=C du cycle aromatique et noyau dihydropyrimidinone sortent entre  $1616\text{ cm}^{-1}$  et  $1515\text{ cm}^{-1}$ . Dans le tableau 10 suivant, sont résumés les résultats enregistrés pour tous les composés:

Produit	Bandes caractéristiques enregistrées	Bandes reportées dans la littérature
<b>IVa</b>	3241, 3115, 1702, 1645, 1528	3240, 3110 (NH), 1700 (CO ester), 1640 (C=O amide), 1616-1515 (C=C aromatique et noyau DHPM) [56].
<b>IVb</b>	3249, 3121, 1686, 1637, 1528	
<b>IVc</b>	3241, 3230, 1707, 1641, 1502	
<b>IVd</b>	3365, 3115, 1698, 1636, 1528	
<b>IVe</b>	3238, 3106, 1710, 1649, 1612	
<b>IVf</b>	3340, 3115, 1699, 1643, 1567	
<b>IVg</b>	3339, 3237, 1701, 1653, 1566	
<b>IVh</b>	3276, 3115, 1689, 1645, 1609	
<b>IVi</b>	3249, 3115, 1705, 1653, 1582	
<b>IVj</b>	3241, 3106, 1707, 1640, 1600	
<b>IVk</b>	3234, 3106, 1703, 1649, 1612	
<b>V</b>	3231, 3106, 1698, 1640, 1582	
<b>VI</b>	3329, 3100, 1641, 1582, 1705	

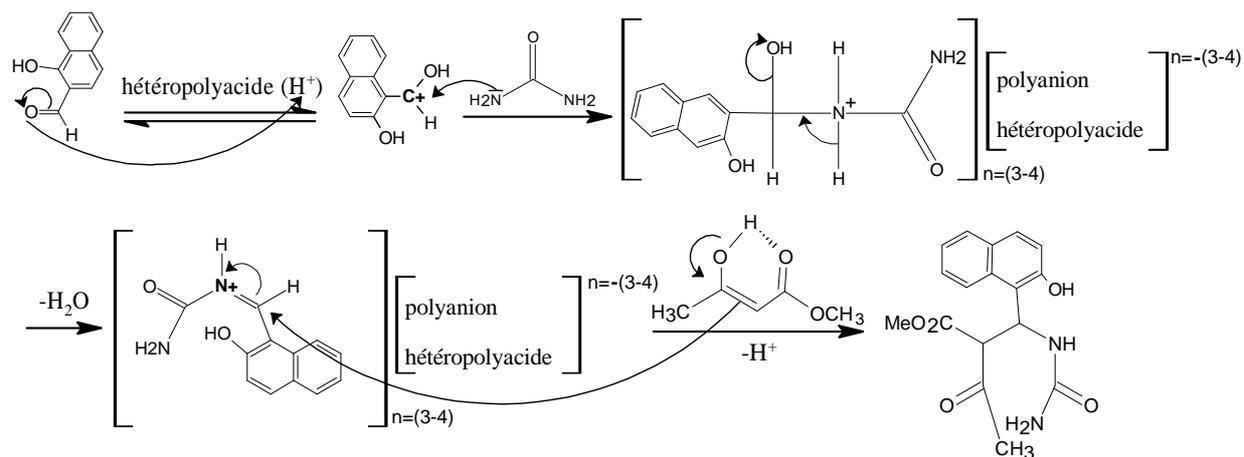
**Tableau 10 : Résultats spectroscopiques IR des composés synthétisés.**

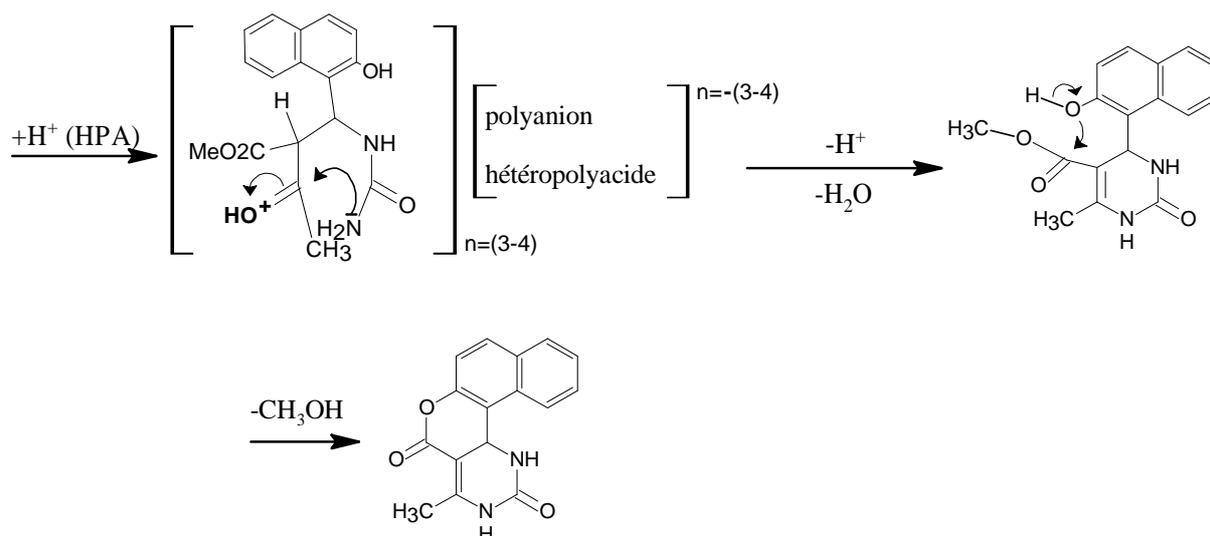
## IV. Mécanisme proposé pour la synthèse des DHPMs en présence des hétéropolyacides

### IV.1. Pour les composés 4 a-k



### IV.2. Pour les composés 5 et 6





## CONCLUSION

Dans cette partie le but que nous étions fixé est de synthétiser les dihydropyrimidinones, par les HPA de type Keggin à base de molybdène et de type Dawson à base de tungstène et de comparer les résultats a été réalisé.

Les meilleurs rendements ont été observés avec les hétéropolyacides type Keggin et beaucoup plus avec le  $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$  dans l'acétonitrile à 8%.

Le pouvoir oxydant du catalyseur influe beaucoup sur le rendement de la synthèse des dihydropyrimidinones.

La quantité des réactifs n'influe pas sur les rendements de la réaction sauf dans le cas de l'aldéhyde par contre la durée du reflux évolue la réaction vers l'oxydation des dihydropyrimidinones ce qui diminue les rendements.

Les produits obtenus ont été bien identifiés en utilisant les différentes techniques d'analyses usuelles (Pf, CCM, UV/vis et IR).

**PARTIE**  
**EXPERIMENTALE**

## **Partie expérimentale**

### **I/ Appareillage**

*Au cours de ce travail l'appareillage suivant a été utilisé:*

#### **Point de fusion**

Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil à capillaire de type Stuart SMP 11.

#### **Chromatographie sur couche mince**

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) a été effectuée avec des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F<sub>254</sub> (épaisseur : 0.2 mm), les produits ont été dissouts dans le chloroforme et l'éluant est un mélange de chloroforme et de méthanol. Les plaques ont été révélées par un révélateur constitué de :

5g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.75g de KMnO<sub>4</sub>, 75 ml d'eau et 0.63 ml de NaOH 10%.

La présence d'une seule tache confirme la pureté de nos produits.

#### **Spectrométrie Infra-Rouge :**

Les résultats obtenus en IR ont été réalisés sur un Spectrophotomètre à transformée de Fourier Shimadzu FTIR-8400, de l'Université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou, en utilisant des pastilles en KBr (produit solide). Ainsi que l'appareil Perkin Elmer Spectrum version 10.03.06 à Pharmal Alger. Les fréquences d'absorption ( $\nu$ ) sont données en cm<sup>-1</sup>.

#### **Spectrométrie Ultra-Violée/visible :**

Les mesures en spectrophotométrie UV-visible sont réalisées à température ambiante du laboratoire. Les mesures d'absorbance ont été enregistrées sur un appareil de marque SHIMADZU de type UV-1601PC, dans des cellules en quartz suprasil Hellma. L'estimation sur les erreurs expérimentales est de 2 nm sur le maximum des bandes et 5 % pour les coefficients d'extinction molaire. Les produits ont été dissouts dans le CHCl<sub>3</sub> apporté par Merck Eurolab de degré de pureté 99%-99.6%.

## **II. Matériels**

- Les solvants utilisés pour l'analyse en CCM et en spectroscopie UV-visible,  $\text{CHCl}_3$  et MeOH sont apportés de Merck Eurolab et de RIEDEL-DE-HAEN de degrés de pureté 99%-99.6% et 99.8% respectivement.
- les solvants utilisés dans les réactions et les recristallisations: EtOH et ACN sont apportés de Prolabo et de Biochem Chemopharma de degrés de pureté de 96% et 99.5% respectivement.
- Les aldéhydes sont commerciaux.
- les réactifs : Urée, AAE et AAM sont apportés de Panreac, de Fluka Analytical Sigma Aldrich et de RIEDEL-DE-HAEN respectivement, de degrés de pureté est de 98%.

## **III. Manipulation :**

### **III.1. Méthode de préparation des POMs**

Les polyoxométallates purs ont été préparés selon les méthodes décrites dans la littérature [101-107]

### **III.2. Procédure générale de la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones**

#### **◆ Avec HCl**

Dans un ballon de 250 ml, nous introduisons un mélange de benzaldéhyde (1 équivalent, 10mmol), d'acétoacétate d'éthyle (ou de méthyle) (1 équivalent, 10mmol) et d'urée (1.5 équivalent, 15mmol), en ajoutant 10 ml d'éthanol et 6 gouttes de HCl concentré. La réaction est maintenue au reflux sous agitation magnétique pendant 1heure et 30min. Après refroidissement dans un bain de glace, il se forme un solide. Ce dernier est récupéré par filtration sous vide ensuite purifié par recristallisation dans un minimum d'éthanol pour donner un produit analytiquement pur.

#### **◆ Avec les POMs**

A un mélange de benzaldéhyde (1 équivalent, 10mmol), d'acétoacétate d'éthyle (ou de méthyle) (1 équivalent, 10mmol) et d'urée (1.5 équivalent, 15mmol) est ajoutée une quantité de catalyseur (x% mole), dans 10 ml du solvant (éthanol ou acétonitrile) et sous agitation magnétique au reflux pendant 1heure et 30min. Le mélange obtenu est versé sur l'eau distillée

glacée pour dissoudre le catalyseur et formation d'un précipité. Le solide formé est récupéré par filtration ensuite purifié par recristallisation dans un minimum d'éthanol pour donner un produit pur.

#### **IV/ Résultats spectroscopiques**

##### **5-(Méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (IVa):**

Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre blanche; Pf=207 °C; Rf=0.46 ; **IR** : 3241 cm<sup>-1</sup> et 3115 cm<sup>-1</sup> (N-H) ; 1702 cm<sup>-1</sup> (C=O ester) ; 1645 cm<sup>-1</sup> (C=O amide) ; 1528 cm<sup>-1</sup> (C=C) ; **UV** :  $\lambda_{\text{abs}} = 279 \text{ nm}$ ,  $\varepsilon = 22500 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

##### **5-(Méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (IVb)**

Ce composé est sous forme d'une poudre blanche ; Pf=238 °C; Rf=0.52 ; **IR** : 3121 cm<sup>-1</sup> et 3249 cm<sup>-1</sup> (N-H) ; 1686 cm<sup>-1</sup> (C=O ester) ; 1637 (C=O amide) ; 1528 cm<sup>-1</sup> (C=C) ; **UV** :  $\lambda_{\text{abs}} = 278 \text{ nm}$ ,  $\varepsilon = 4300 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

##### **5-(Méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-chlorophényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (IVc)**

Ce composé est sous forme d'une poudre blanche cassée; Pf =200 °C; Rf=0.49 ; **IR**: 3241 cm<sup>-1</sup> et 3230 cm<sup>-1</sup> (N-H); 1707 cm<sup>-1</sup> (C=O ester); 1641 cm<sup>-1</sup> (C=O amide); 1502 cm<sup>-1</sup> (C=C); **UV**:  $\lambda_{\text{abs}} = 274 \text{ nm}$ ,  $\varepsilon = 12300 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ .

##### **5-(Méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-nitrophényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (IVd)**

Ce composé est sous forme d'une poudre marron clair ; Pf =215°C ; Rf=0.46 ; **IR**: 3115 cm<sup>-1</sup> et 3365 cm<sup>-1</sup> (N-H); 1698 cm<sup>-1</sup> (C=O ester); 1636 cm<sup>-1</sup> (C=O amide); 1528 cm<sup>-1</sup> (C=C); **UV**:  $\lambda_{\text{abs}} = 273 \text{ nm}$ ,  $\varepsilon = 22500 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

##### **5-(Méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-méthoxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (IVe)**

Ce composé est sous forme d'une poudre rose très claire; Pf =192°C ; Rf=0.45 ; **IR** : 3106 cm<sup>-1</sup> et 3238 cm<sup>-1</sup> (N-H) ; 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O ester) ; 1649 cm<sup>-1</sup> (C=O amide) ; 1612 cm<sup>-1</sup> (C=C) ; **UV** :  $\lambda_{\text{abs}} = 277 \text{ nm}$   $\varepsilon = 16900 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

**5-(Méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(2,6-dichlorophényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (IVf)**

Ce composé est sous forme d'une poudre blanche; Pf =232°C ; Rf=0.55 ; **IR** : 3340  $\text{cm}^{-1}$  et 3115 $\text{cm}^{-1}$  (N-H) ; 1699  $\text{cm}^{-1}$ (C=O ester) ; 1643  $\text{cm}^{-1}$  (C=O amide) ; 1567  $\text{cm}^{-1}$ (C=C) ; **UV** :  $\lambda_{\text{abs}} = 288 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 1700 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

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

Ce composé est sous forme d'une poudre blanche; Pf =207 °C ; Rf=0.64 ; **IR** : 3339  $\text{cm}^{-1}$  et 3237  $\text{cm}^{-1}$ (N-H) ; 1701  $\text{cm}^{-1}$ (C=O ester) ; 1653  $\text{cm}^{-1}$ (C=O amide) ; 1566  $\text{cm}^{-1}$  (C=C); **UV** :  $\lambda_{\text{abs}} = 280 \text{ nm}$ , $\epsilon = 10900 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

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

Ce composé sous forme d'une poudre blanche; Pf =225°C ; Rf=0.53 ; **IR** : 3115  $\text{cm}^{-1}$  et 3276  $\text{cm}^{-1}$  (N-H) ; 1689  $\text{cm}^{-1}$  (C=O ester) ; 1645  $\text{cm}^{-1}$  (C=O amide) ; 1609  $\text{cm}^{-1}$ (C=C) ; **UV** :  $\lambda_{\text{abs}} = 277 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 9700 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

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

Ce composé est sous forme d'une poudre blanche; Pf =207°C ; Rf= 0.63; **IR** : 3115  $\text{cm}^{-1}$  et 3249  $\text{cm}^{-1}$  (N-H) ; 1705  $\text{cm}^{-1}$  (C=O ester) ; 1653  $\text{cm}^{-1}$  (C=O amide) ; 1582  $\text{cm}^{-1}$  (C=C); **UV**:  $\lambda_{\text{abs}} = 280 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 16100 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

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

Ce composé est sous forme d'une poudre blanche; Pf =202°C ; Rf=0.51 ; **IR** : 3106  $\text{cm}^{-1}$  et 3241  $\text{cm}^{-1}$  (N-H) ; 1707  $\text{cm}^{-1}$  (C=O ester) ; 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=O amide) ; 1600  $\text{cm}^{-1}$  (C=C) ; **UV** :  $\lambda_{\text{abs}} = 271 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 29000 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

**5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-méthoxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (IVk)**

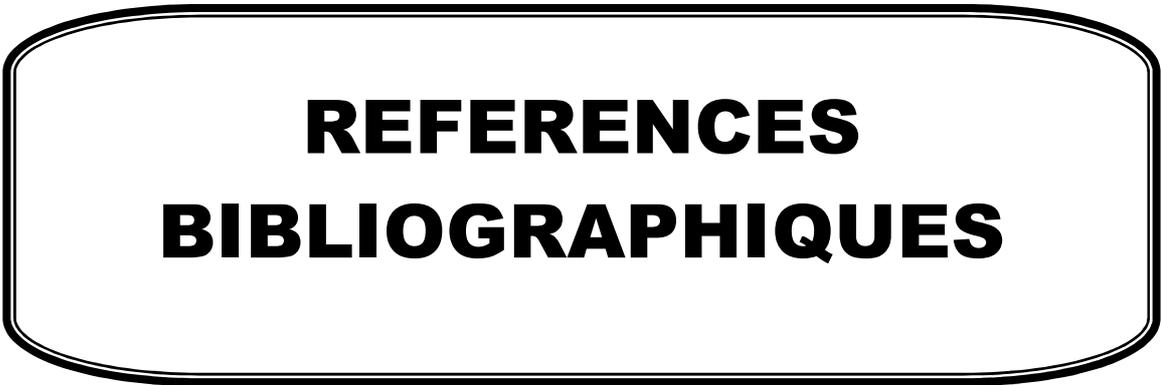
Ce composé est sous forme d'une poudre blanche ; Pf =202°C ; Rf=0.44 ; **IR** : 3106  $\text{cm}^{-1}$  et 3234  $\text{cm}^{-1}$  (N-H) ; 1703  $\text{cm}^{-1}$  (C=O ester) ; 1649  $\text{cm}^{-1}$  (C=O amide) ; 1612  $\text{cm}^{-1}$  (C=C) ; **UV** :  $\lambda_{\text{abs}} = 277 \text{ nm}$   $\epsilon = 21300 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

**4-Méthyl-1H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-2,5(3H, 10bH)-dione (V)**

Ce composé est sous forme d'une poudre blanche casée ; Pf = 218°C ; Rf = 0.55 ; **IR** : 3106 cm<sup>-1</sup> et 3231 cm<sup>-1</sup> (N-H) ; 1698 cm<sup>-1</sup> (C=O ester) ; 1640 cm<sup>-1</sup> (C=O amide) ; 1582 cm<sup>-1</sup> (C=C) ; **UV** :  $\lambda_{\text{abs}} = 275\text{nm}$ ,  $\varepsilon = 4700 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

**4-Méthyl-1H-benzo[h]chromeno[4,3-d]pyrimidine-2,5(3H, 10bH)-dione (VI)**

Ce composé est sous forme d'une poudre violette brillante ; Pf = 224°C ; Rf = 0.60 ; **IR** : 3329 cm<sup>-1</sup> et 3100 cm<sup>-1</sup> (N-H) ; 1641 cm<sup>-1</sup> (C=O amide) ; 1582 cm<sup>-1</sup> (C=C) ; 1705 cm<sup>-1</sup> (C=O ester) ; **UV** :  $\lambda_{\text{abs1}} = 255\text{nm}$  (C=O dihydropyrimidinique) et  $\lambda_{\text{abs2}} = 315 \text{ nm}$  (C=O coumarinique),  $\varepsilon = 2300 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$



**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## *Références Bibliographiques*

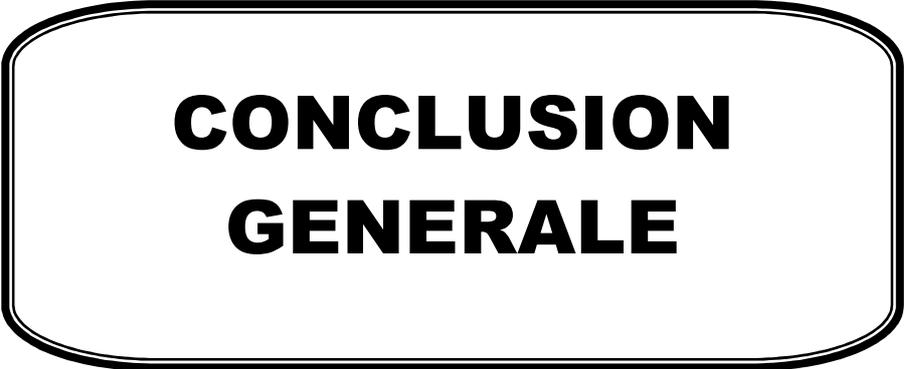
- [1]. P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, 23, 360.
- [2]. C. O. Kappe, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6937.
- [3]. C. O. Kappe, D. Kumar, R. Varma, *S. Synthesis*, **1999**, 1799.
- [4]. E. W. Hurst, R. Hull, *J. Med. Pharm. Chem.*, **1961**, 3, 215.
- [5]. F. Wang, T. O'Brian, T. Dowling, G. Bicker, J. Wyvratt, *J. Chromatogr.*, **2002**, 958, 69.
- [6]. T. U. Meyer, T. M. Kappoor, S. J. Haggarty, R. W. King, S. L. Schreiber, T. Mitchison, *J. Science*, **1999**, 286, 971.
- [7]. S. N. Mokale, S. S. Shinde, R. D. Elgire, J. N. Sangshetti, D. B. Shinde, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 4424.
- [8]. L. Heys, C. G. Moore, P. J. Murphy, *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, 29, 57.
- [9]. H. A. Stefani, C. B. Oliveira, R. B. Almeida, C. M. P. Pereira, R. C. Braga, R. Cella, V. C. Borges, L. Savegnago, C. W. Nogueira, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 513.
- [10]. A. Combes, *Bull. Soc Chim. France*, **1888**, 49, 89.
- [11]. B. Schnell, U.T. Strauss, P. Verdino, K. Faber, C.O. Kappe, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 1449.
- [12]. S. A. Jenekhe, L. Lu, M. M. Alam, *Macromolecules*, **2001**, 34, 7315.
- [13]. M. Deepak Nagrik, M. Damodar Ambhore, S. Shrikant Patil, B. Janakiram Devhade, *Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences*, **2012**, 2, 1398.
- [14]. S. Chitra, D. Devanathan, K. Pandiarajan, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 367.
- [15]. M. Tarun Kapoor, U. Thomas Mayer, L. Margaret Coughlin, et J. Timothy Mitchison, *Cell Biol.*, **2000**, 150 (5), 975.
- [16]. D. S. Hamilton, Z. Ding, B. Gamen, D.J. Creighton, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1209.
- [17]. E. Klein, S. DeBonis, B. Thiede, D. A. Skoufias, F. Kozielskib, L. Lebeaua, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 6474.
- [18]. J. M. Blacquiere, O. Sicora, C. M. Vogels, A. Decken, R. J. Ouellette, S. A. Westcott, *J. Can., Chem.*, **2005**, 83, 2052.
- [19]. D. Basavaiah, A. Jaganmohan Rao, T. Satyanarayana *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 811.
- [20]. J. G. Breman, *J. Trop. Med. Hyg.*, **2001**, 64, 1.
- [21]. R. N. Snow, M. Craig, U. Deichmann, K. Marsh, *Bull. World Health Organ.*, **1999**, 77, 624.

- [22]. G. Uray, P. Verdino, F. Belaj, C.O. Kappe, W. M. F. Fabian, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6685.
- [23]. A. Dondoni, S. Massi, Sabbatini, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 1449.
- [24]. C. O. Kappe, O.V. Shishkin, G. Uray, P. Verdino, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1859.
- [25]. F. Wang, R.M. Wenslow, T.M. Dowling, K.T. Mueller, I. Santons, J. Wyvratt, *Anal. Chem.*, **2003**, 75, 5877.
- [26]. P. Shanmugam, P.T. Perumal, *J. Chem. Res. S.*, **2003**, 601.
- [27]. E.L. Khanina, G. Siliniece, J. Ozols, G. Duburs, A. Kimenis, *Khim-Farm. Zh.*, **1978**, 12, 72.
- [28]. M. C. Elliott, M.S. Long, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 9191.
- [29]. G. Byk, H. Gottlieb, J. Herscovici, F. Mirkin, *J. Comb. Chem.*, **2000**, 2, 732.
- [30]. J. Vanden, J.Eynde, O. Watte, *Arkiroc.*, **2003**, 3, 100.
- [31]. D. S. Coffey, L.E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10782.
- [32]. B. Toozkoparan, M. Ertan, P. Krebs, M. Läge, P. Kelicen, R. demirdamar, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **1998**, 331, 201.
- [33]. A. R. Trivedi, V. R. Bhuva, B. H. Dholariya, D. K. Dodiya, V. B. Kataria, V. H. Shah, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 6100.
- [34]. R. W. Lewis, J. Mabry, J. G. Polisar, K. P. Eagen, B. Ganem, G. P. Hess, *Biochemistry*, **2010**, 49, 4841.
- [35]. A. N. Chiang, J-C. Valderramos, R. Balachandran, R. J. Chovatiya, B. P. Mead, C. Schneider, S. L. Bell, M. G. Klein, D. M. Huryn, X. S. Chen, B. W. Day, D. A. Fidock, P. Wipf, J. L. Brodsky, *Bioorg. Med. Chem*, **2009**, 17, 1527.
- [36]. Pfiwer, Pergabalin, *Drugs future*, **2002**, 27, 426.
- [37]. J. N. Kim, Y.M. Chung, Y.J. Im, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6209.
- [38]. K. Folker, T.B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 3784.
- [39]. F. Sweet, J. D. Fissekis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95 (24), 8741.
- [40]. C. H. Heathcock, B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic. Synthesis Eds.*, Pergamon Press: Oxford, **1991**, 2, 133.
- [41]. C. Ivica, M. Litvic, M.F. Litvic, I. Grüngold, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11822.
- [42]. H. R. Memarian, A. Farhadi, H. Sabzyan, *Ultrasonics sonochemistry*, **2010**, 17, 579.
- [43]. S. Singh, A. chober, M. Gebinoga, G. A. Gro, *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 1838.
- [44]. G. Zigeuner, H. Hamberger, H. blaschke, H. Sterk, *Monatsh. Chem.*, **1966**, 97, 1408.
- [45]. J. Svetlik, V. Hanus, J. Bella, *J. Chem. Resea, synopes*, **1991**, 1, 4.

- [46]. R. Rehani, A. C. Shah, V.P. Arya, M. Sayajirao, Indian Journal of Chemistry Section A, **1994**, 33B (8), 775.
- [47]. M. Matache, C. Dobrota, N. D. Bogdan, I. Dumitru, L. L. Ruta, C. C. Paraschivescu, I. C. Farcasanu, I. Baciuc, D. P. Funeriu, Tetrahedron, **2009**, 65, 5949.
- [48]. K. Folkers, H. J. Harwood, T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **1932**, 54, 3751.
- [49]. K. Folkers, H. J. Harwood, T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **1933**, 55, 2886.
- [50]. K. Folkers, T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **1933**, 55, 3781.
- [51]. L. M. Bode, P. T. Kaye, Tetrahedron Lett., **1991**, 32, 5611.
- [52]. S. Tu, F. Fang, S. Zhu, T. Li, X. Zhang and Q. Zhuang, Synlett, **2004**, 537.
- [53]. T. S. Jin, S. L. Zhang, S. Y. Zhang, J. J. Guo, T. S. Li, J. Chem. Res., **2002**, (S), 37.
- [54]. Y. Fort, M.C. Berthe, P. Caubere, Tetrahedron, **1992**, 48, 6371.
- [55]. S. E. Drewes, N. D. Emslie, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1982**, 2079.
- [56]. Mouna Amimour, thèse doctorat, Université Mentouri de Constantine, **2009**.
- [57]. H. Salehi and Q.-X. Guo, Synth. Commun., **2004**, 34, 171.
- [58]. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, J. J. Naidu and K. Sadashiv, Chem. Lett., **2004**, 926.
- [59]. M. Zhang, Y.-Q. Li, Synth. Commun., **2006**, 36, 835.
- [60]. I. Suzuki, Y. Suzumura, K. Takeda, Tetrahedron Lett., **2006**, 47, 7861.
- [61]. D. S. Bose, R. K. Kumar and L. Fatima, Synlett, **2004**, 279.
- [62]. A. K. Bose, S. Pednekar, S. N. Ganguly, G. Chakraborty and M. S. Manhas, Tetrahedron Lett., **2004**, 45, 8351.
- [63]. F. Bigi, S. Carloni, B. Frullanti, R. Maggi, G. Sartori, Tetrahedron Lett., **1999**, 40, 3465.
- [64]. H. Lin, J. Ding, X. Chen, Z. Zhang, Molecules, **2000**, 5, 1240.
- [65]. M. Tajbakhsh, B. Mohajerani, M. M. Heravi and A. N. Ahmadi, J. Mol. Catal. A: Chem., **2005**, 236, 216.
- [66]. C. O. Kappe, S.F. Falsone, Synlett., **1998**, 718.
- [67]. V. Polshettiwar, R.S. Varma, Tetrahedron Lett., **2007**, 48, 7343.
- [68]. K. Singh, D. Arora, S. Singh, Tetrahedron Lett., **2006**, 47, 4205.
- [69]. J. K. Joseph, S. L. Jain, B. Sain, J. Mol. Catalysis A, Chemical, **2006**, 247, 99.
- [70]. M. G. Valverde, D. Dallinger, C. O. Kappe, Synlett., **2001**, 6, 741.
- [71]. H. R. Kalita, P. Phukan, Catal. Commun., **2007**, 8, 179.
- [72]. A. Kumar, R. A. Maurya, Tetrahedron Lett., **2007**, 48, 4569.
- [73]. P. Souchay, Ions Minéraux Condensés, Masson: Paris. 886 Fazaeli et al. Asian J. Chem., **1969**.
- [74]. M. T. Pope, Heteropolyacid and Isopoly Oxometalates, Springer: Berlin, **1983**.

- [75]. I. V. Kozhevnikov, *Catalysis by Polyoxometalates*, Wiley: England, **2002**.
- [76]. M. Moudjahed, thèse de Magistère Université Houari Boumediene, **2012**.
- [77]. M. T. Pope, *Heteropoly and Isopolyoxometalates*. Springer-Verlag, New York, **1983**.
- [78]. M. T. Pope and A. Muller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 34.
- [79]. A. Muller and M. T. Pope, *Polyoxometalates: From Platonic Solids to Anti-Retroviral Activity*. Kluwer, Dordrecht, **1994**.
- [80]. D. E. Katsoulis, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 359.
- [81]. C. S. Turchi and D. F. Ollis, *J. Catal.*, **1990**, 122, 178.
- [82]. A. Mylonas, E. Papaconstantinou, *J. Mol. Catal.*, **1994**, 92, 261.
- [83]. U. Stafford, K. A. Gray and P. V. Kamat, *J. Catal.*, **1997**, 167, 25.
- [84]. C. Hu, B. Yue and T. Yamase, *Appl. Catal. A.*, **2000**, 194, 99.
- [85]. T. Okuhara, H. Watanabe, T. Nishimura, K. Lnumaru and M. Misono, *Chem. Mater.*, **2000**, 12, 2230.
- [86]. M. Misono, *Chem. Commun.*, **2001**, 13, 1141.
- [87]. T. Okuhara, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3641.
- [88]. H. Hayashi and J. B. Moffat, *Talanta*, **1982**, 29, 943.
- [89]. I. V. Kozhevnikov, K. I. Matveev, *USP. Khim.*, **1982**, 51, 1985.
- [90]. (a) C. Hu, Hashimoto, T. Okuhara, M. Misono, *J. Catal*, **1993**, 143, 437. (b) T. Okuhara, C. Hu, M. Hshimoto, M. Misono, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, 67, 1186.
- [91]. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. Sridhar, J. S. S. Reddy, K. Nagaiyah, N. Lingaiah, P. S. Saiprasad, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3, 552.
- [92]. M. M. Heravi, F. Derikvand, F. F. Bamoharram, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 242, 173.
- [93]. W. B. Yi, C. Cai, X. Wang, *Journal of Fluorous Chemistry*, **2007**, 128, 919.
- [94]. O. Meth-cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1981**, 1, 1520.
- [95]. S. Tu, F. Fang, C. Miao, H. Jiang, Y. Feng, D. Shi, X. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6153.
- [96]. E. H. Hu, D. R. Silder, U. H. Dolling, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3454.
- [97]. Y. Yu, D. Liu, C. Liu, G. Luo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 3508.
- [98]. S. K. Kundu, A. Majee, A. Hajra, *Indian J. Chem.*, **2009**, 48B, 408.
- [99]. A. Shaabani, A. Bazgir, F. Teimuri, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 857.
- [100]. ChemOffice, ChemDraw, 3D, **2004**.
- [101]. C. Sanchez, L. P. Livage, M. Fournier, Y. J. Jeannin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 3194.

- [102]. C. R. Deltchef, M. Fournier, R. Franck, R. Thouvenot. *Inorg. Chem.*, **1983**, 22, 207.
- [103]. C. Rabia, M. M. Bettahar, S. Launay, G. Herve, M. Fournier, *J. Chem. Phys.*, **1995**, 92, 1442.
- [104]. R. Contant, J. P. Ciabrini, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1981**, 43, 1525.
- [105]. L. Dermeche, N. Salhi, S. Hocine, R. Thouvenot, C. Rabia. *J. Mol Catal A: Chem.*, **2012**, 356, 29.
- [106]. L. Dermeche, Thèse de Doctorat, Université des Sciences et de la technologie Houari Boumedienne, USTHB, Alger. N° d'ordre : 10/2010 - D/ CH.
- [107]. J. J. Berzelius, *Poggend. Ann. Phys. Chem.*, **1926**, 6, 369.



**CONCLUSION  
GENERALE**

## *Conclusion générale*

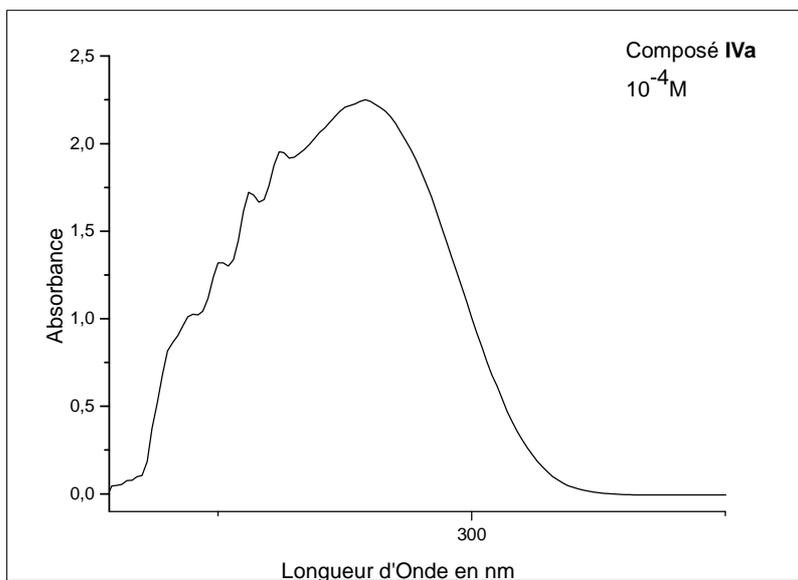
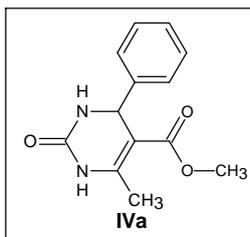
Au terme de ce mémoire, le but que nous étions fixés, à savoir la maîtrise des méthodes de synthèse en chimie organique, a été atteint.

La réaction « *one-pot* » de Biginelli est une réaction importante en synthèse organique. Elle permet d'offrir une classe de produits possédant des activités biologiques très intéressantes, notamment les activités anti-hypertensive et anti-cancéreuse. C'est pourquoi, un nombre croissant de travaux concernant le développement de cette réaction ont été publiés dans la littérature avec objectifs d'obtenir des rendements élevés, de diminuer les temps de réaction, de limiter les coûts et de mieux respecter l'environnement. A cet égard, nous avons, dans ce travail, réalisé la condensation « *one-pot* » de Biginelli en utilisant un nouveau réactif (2-hydroxynaphtaldehyde) et un nouveau catalyseur  $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$ . Notant que les conditions réactionnelles appliquées sont relativement simples et économiques et les rendements sont globalement plus importants avec  $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$ .

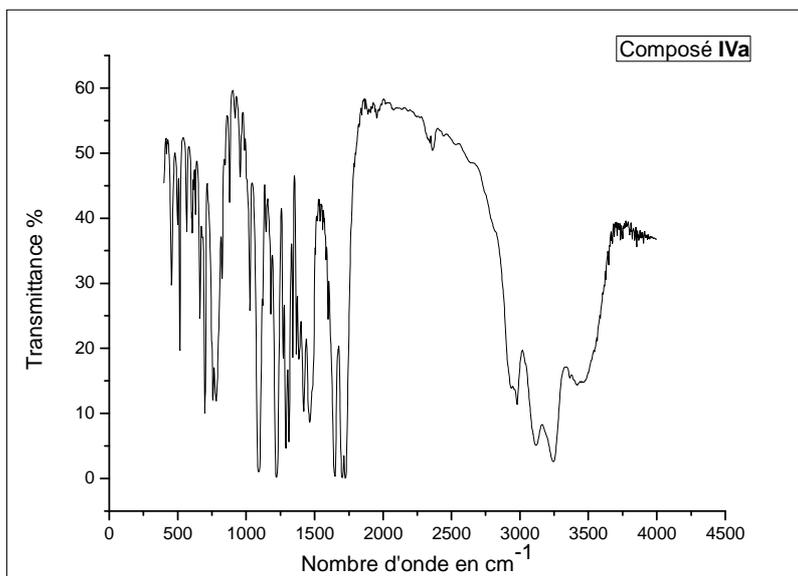
La synthèse des dihydropyrimidinones (4a-k), (5) et (6) a été confirmée par les différents points de fusion et différentes techniques d'analyses structurales et qualitatives (CCM, IR, et UV-visible).

Ce travail fera donc l'objet d'une publication internationale après avoir réalisé et complété toutes les autres analyses spectroscopiques en RMN du proton et du carbone-13 ainsi que la spectrométrie de masse.

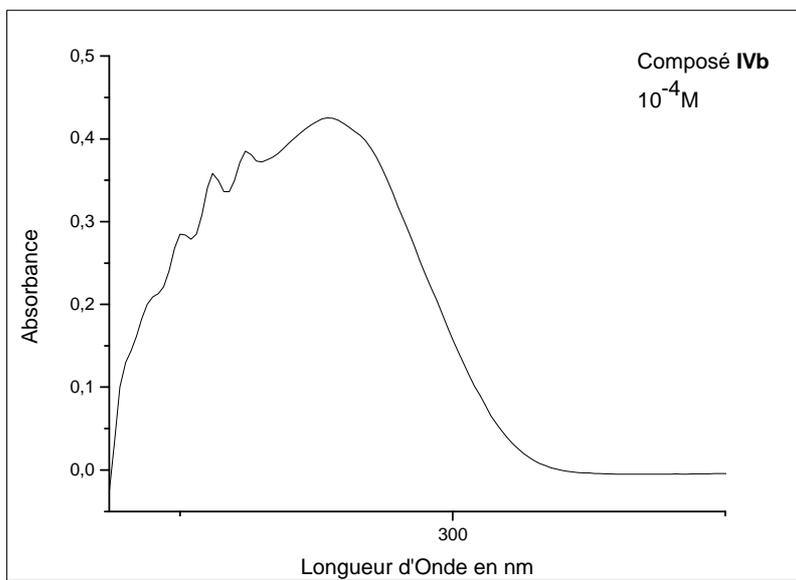
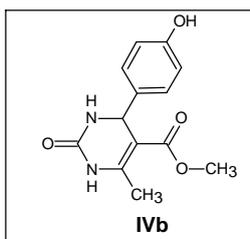
**ANNEXE**



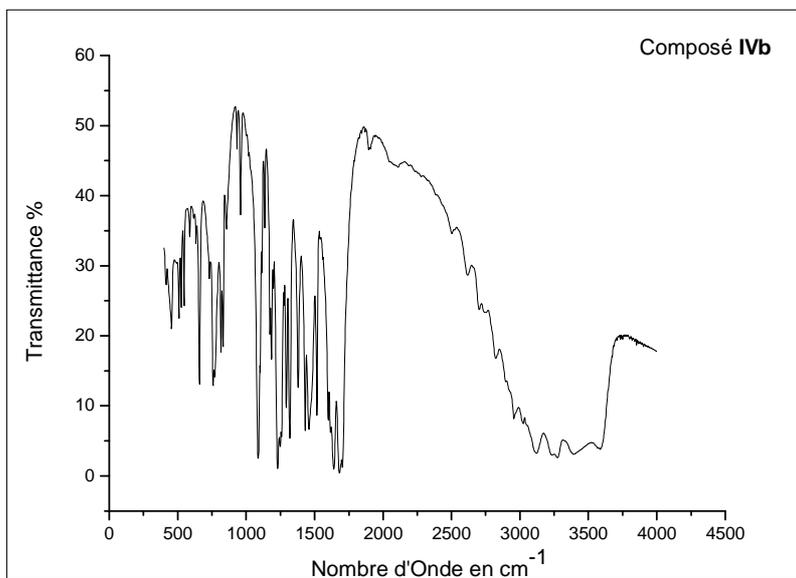
**Spectre UV/vis du composé (IVa) dans chloroforme à  $10^{-4}$  M**



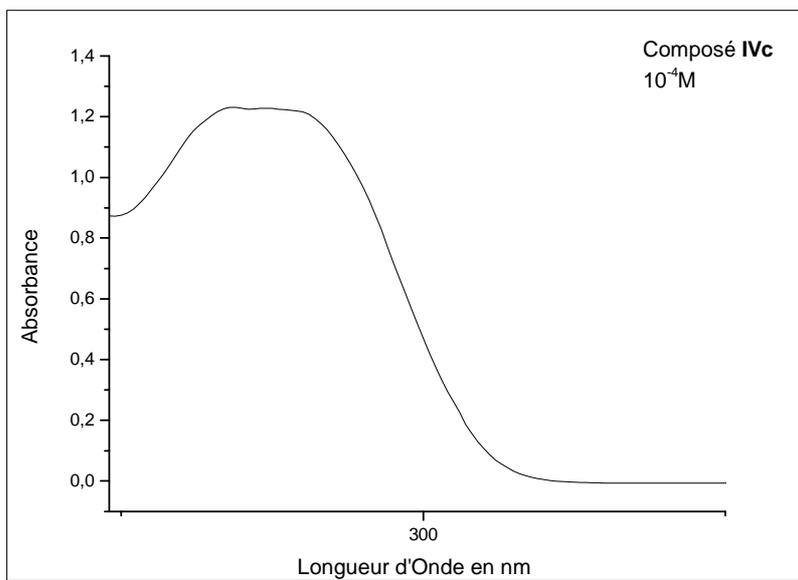
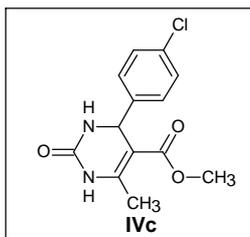
**Spectre IR du composé (IVa)**



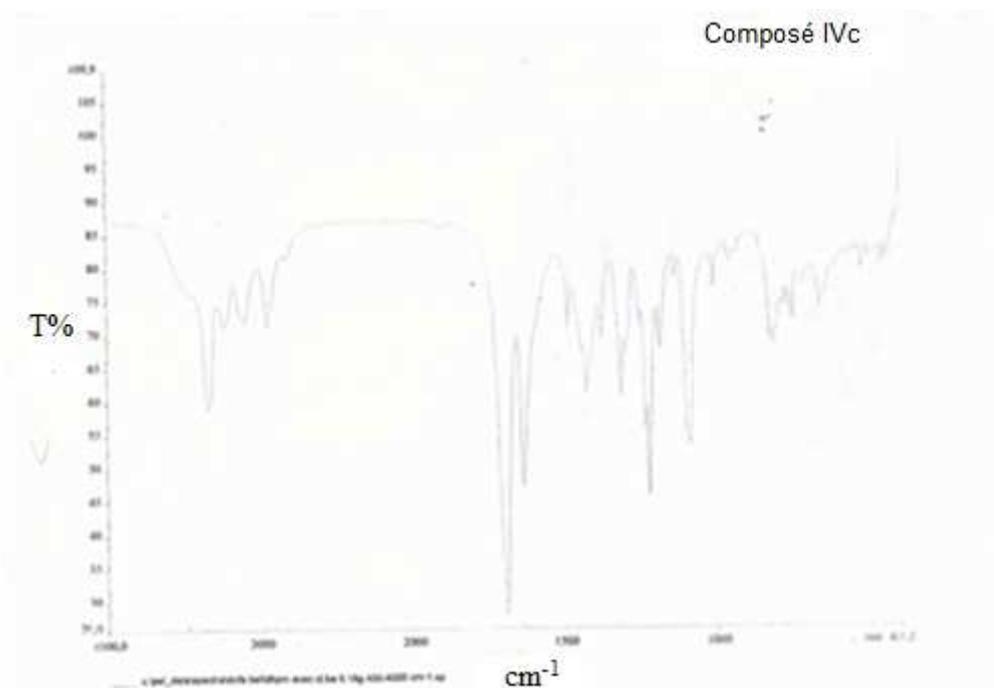
**Spectre UV/vis du composé (IVb) dans chloroforme à  $10^{-4}$  M**



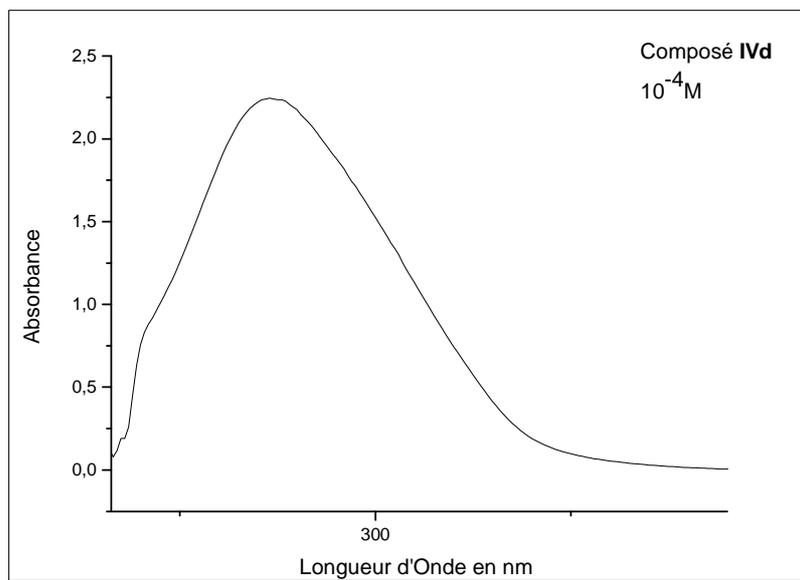
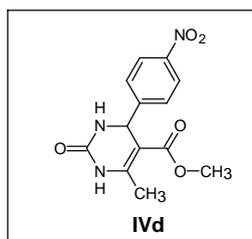
**Spectre IR du composé (IVb)**



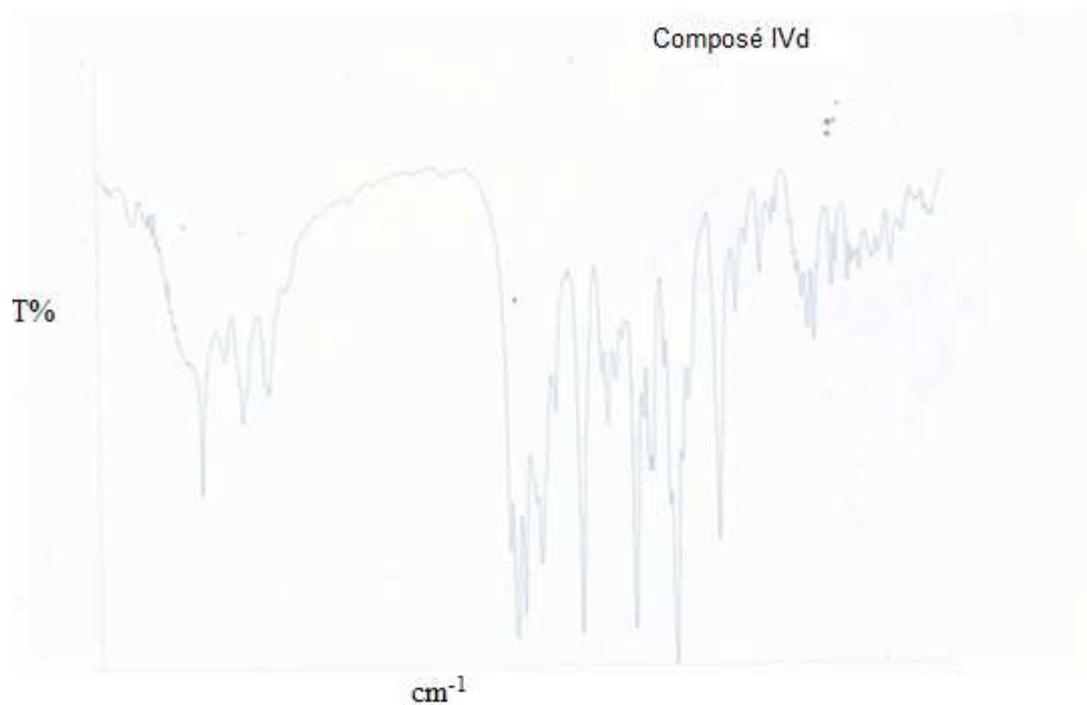
**Spectre UV/vis du composé (IVc) dans chloroforme à 10<sup>-4</sup>M**



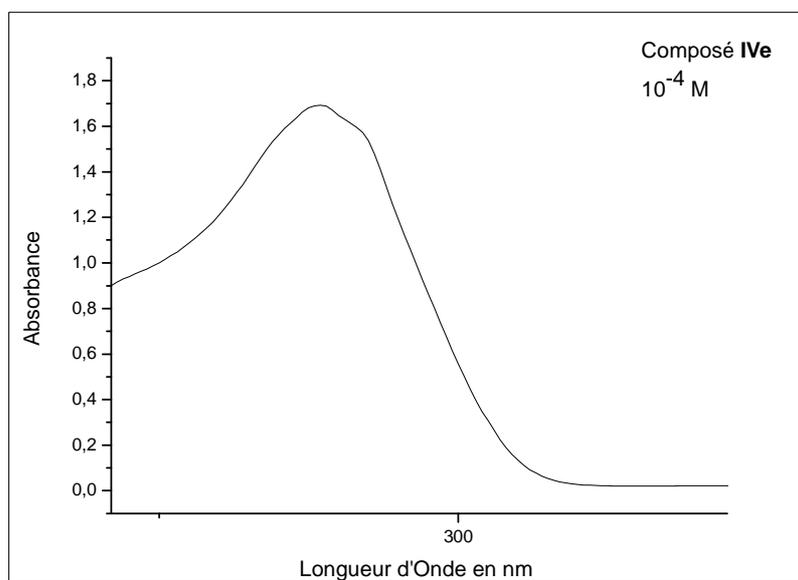
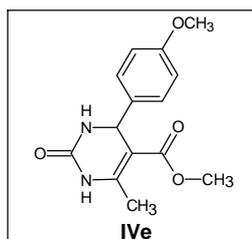
**Spectre IR du composé (IVc)**



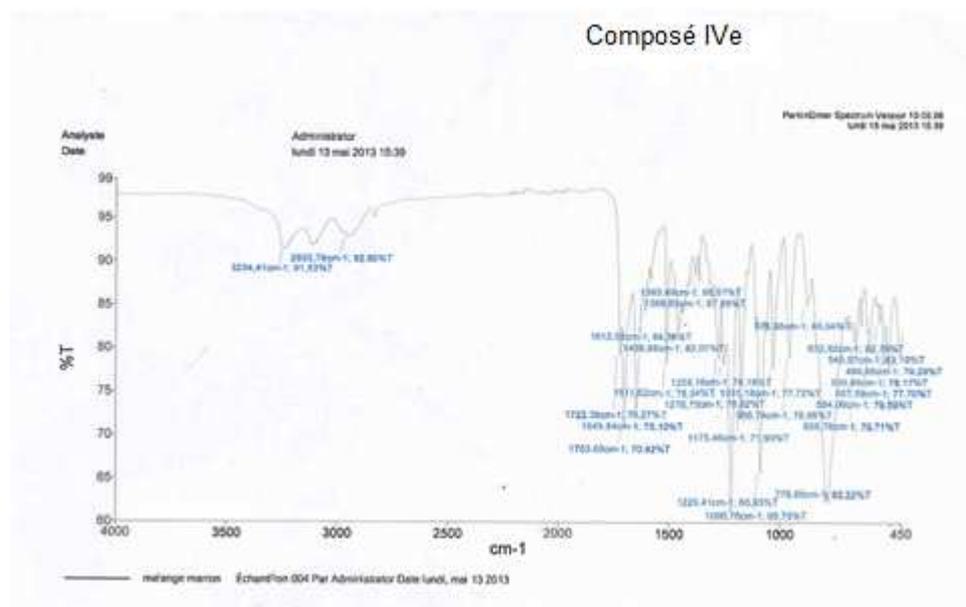
**Spectre UV/vis du composé (IVd) dans chloroforme à  $10^{-4}$  M**



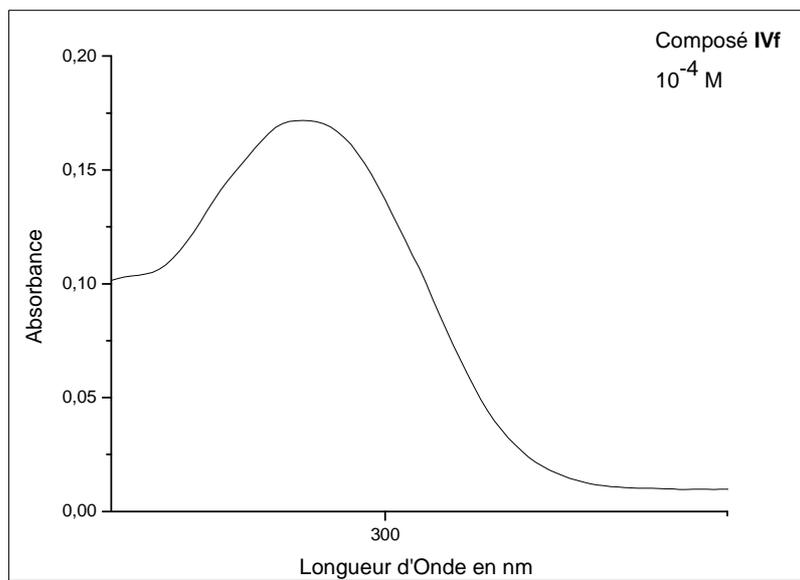
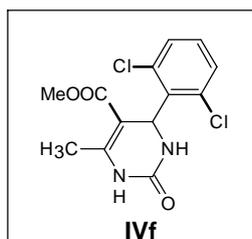
**Spectre IR du composé (IVd)**



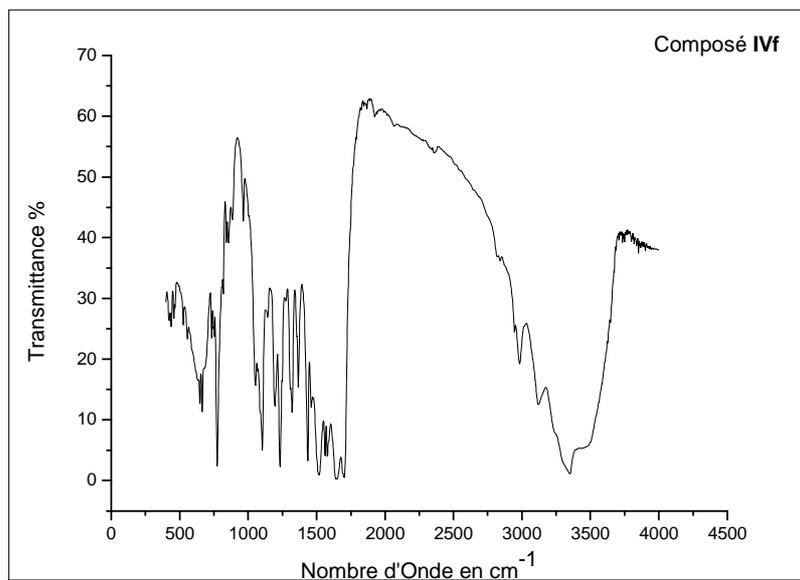
**Spectre UV/vis du composé (IVe) dans chloroforme à  $10^{-4}$ M**



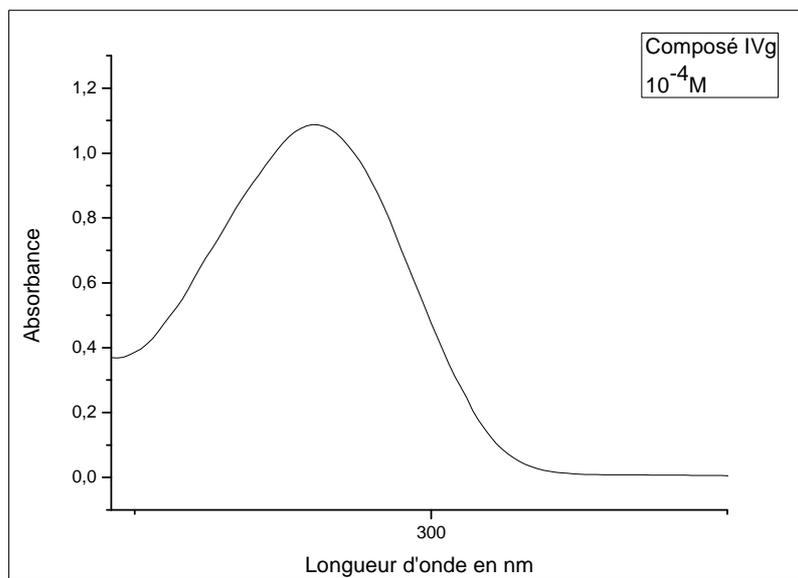
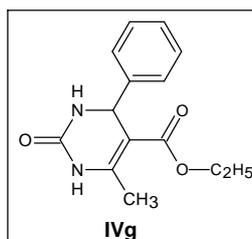
**Spectre IR du composé (IVe)**



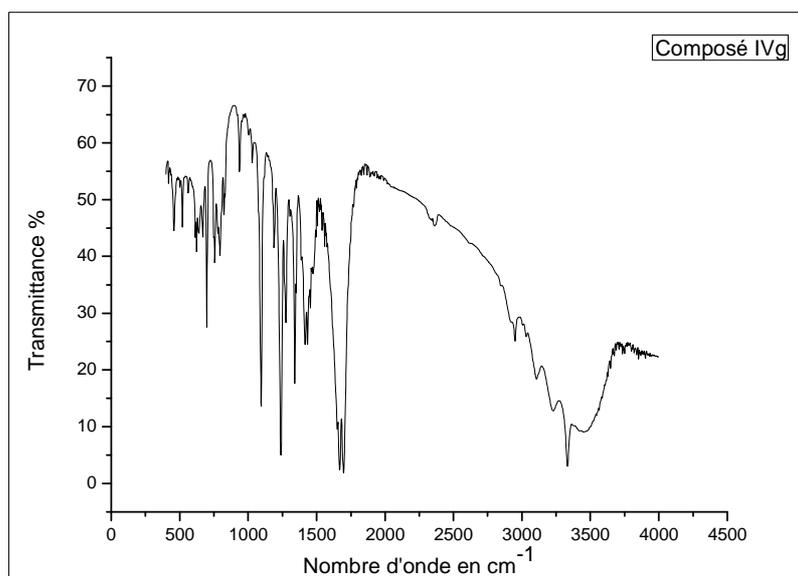
**Spectre UV/vis du composé (IVf) dans chloroforme à  $10^{-4}$ M**



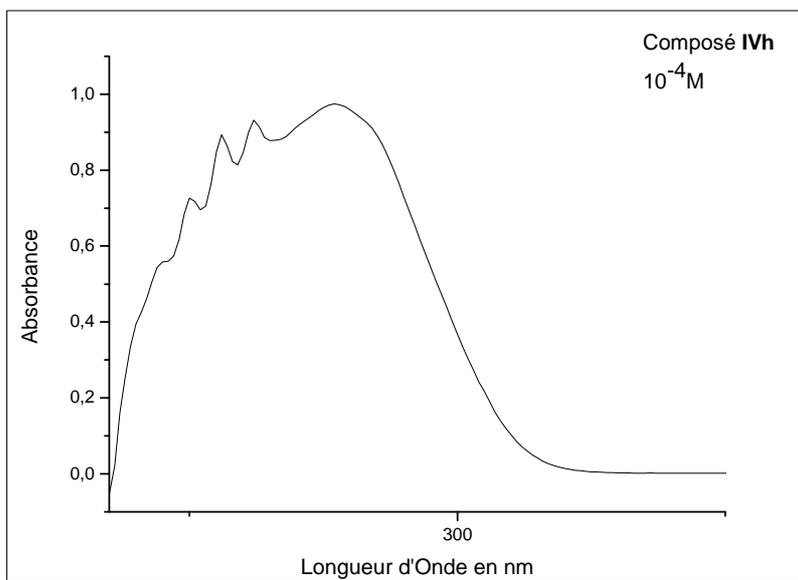
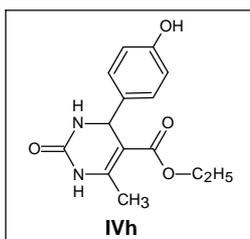
**Spectre IR du composé (IVf)**



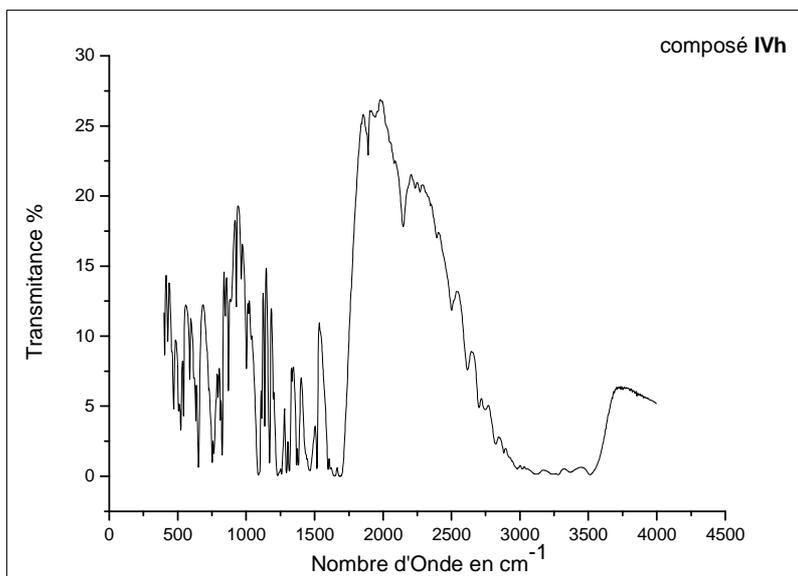
**Spectre UV/vis du composé (IVg) dans chloroforme à 10<sup>-4</sup>M**



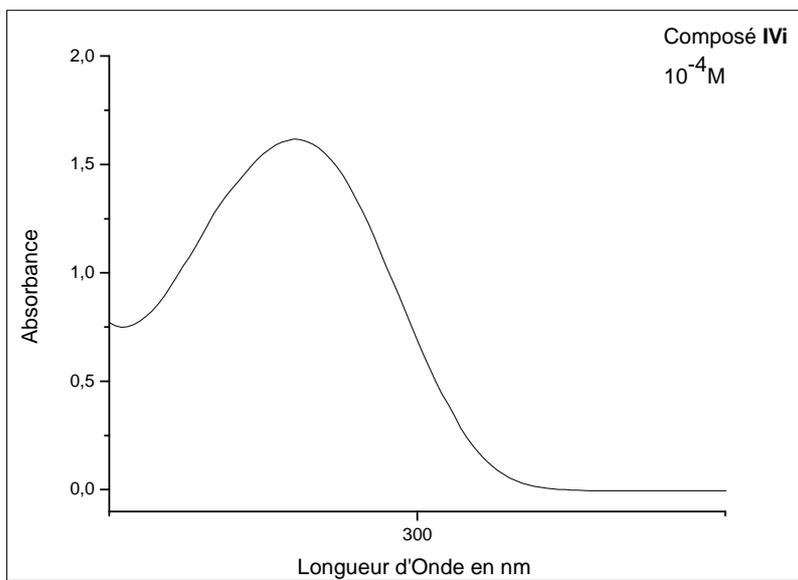
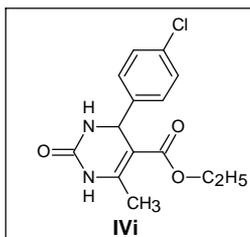
**Spectre IR du composé (IVg)**



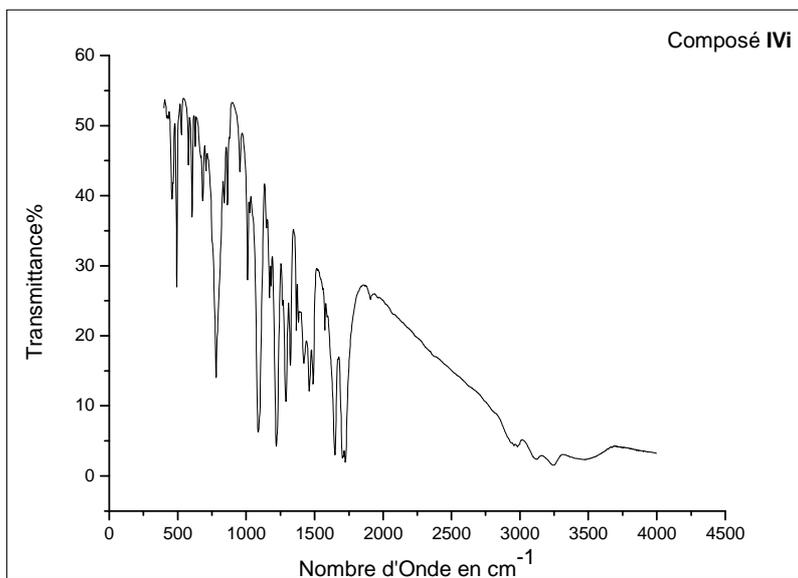
**Spectre UV/vis du composé (IVh) dans chloroforme à  $10^{-4}$ M**



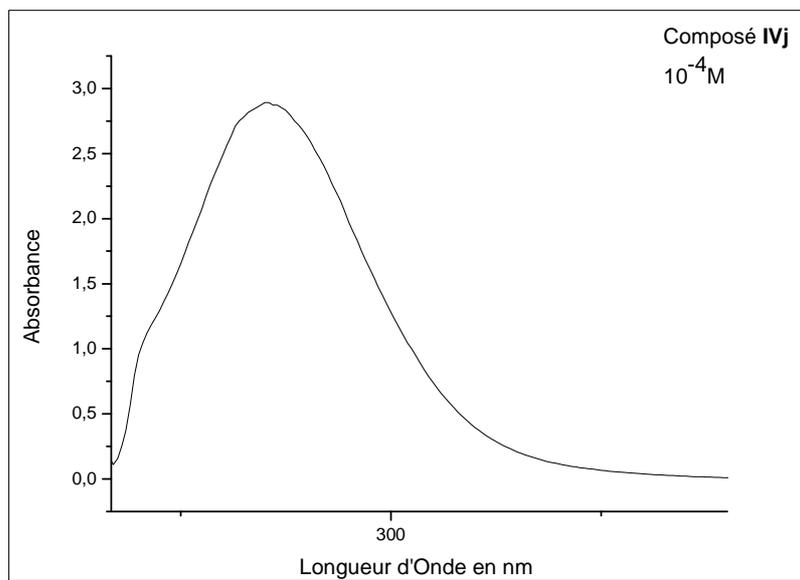
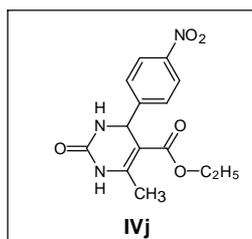
**Spectre IR du composé (IVh)**



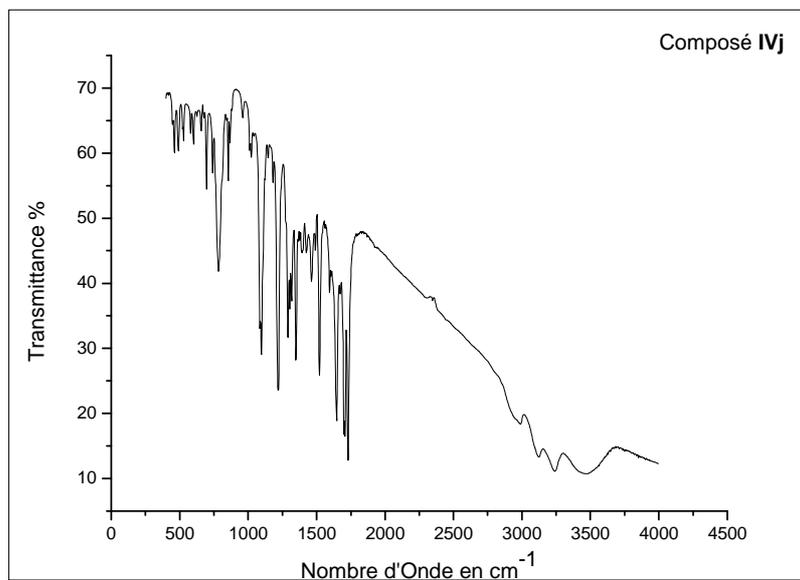
**Spectre UV/vis du composé (IVi) dans chloroforme à  $10^{-4}$ M**



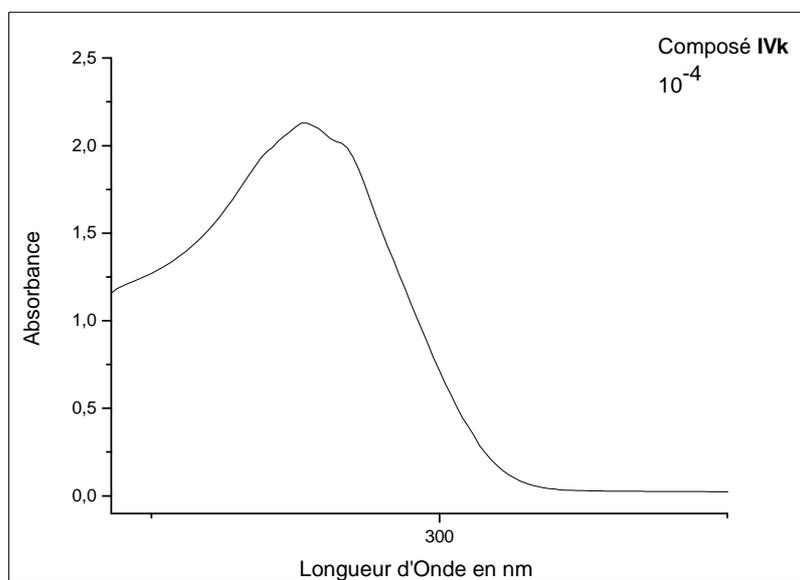
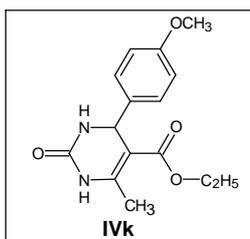
**Spectre IR du composé (IVi)**



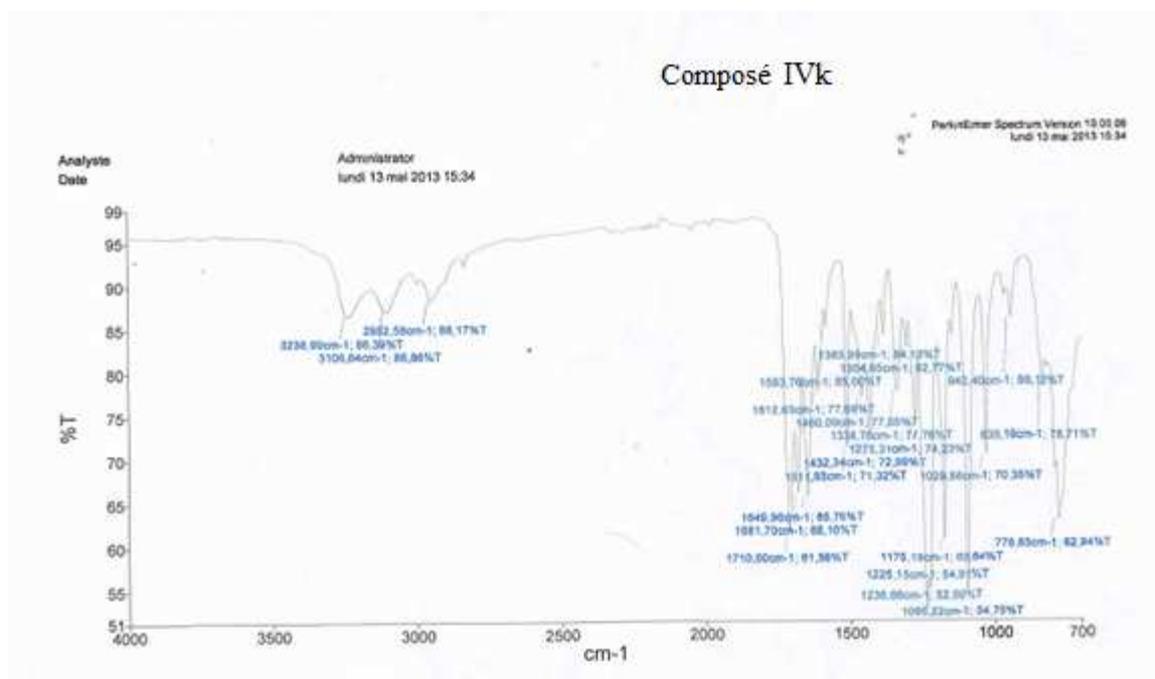
**Spectre UV/vis du composé (IVj) dans chloroforme à  $10^{-4}$ M**



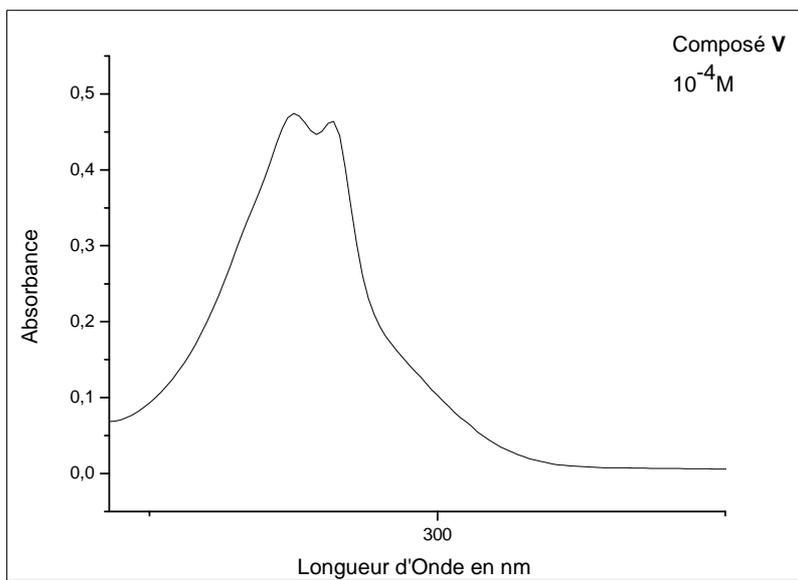
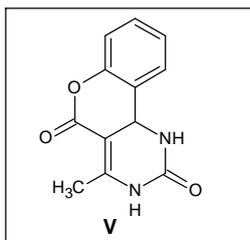
**Spectre IR du composé (IVj)**



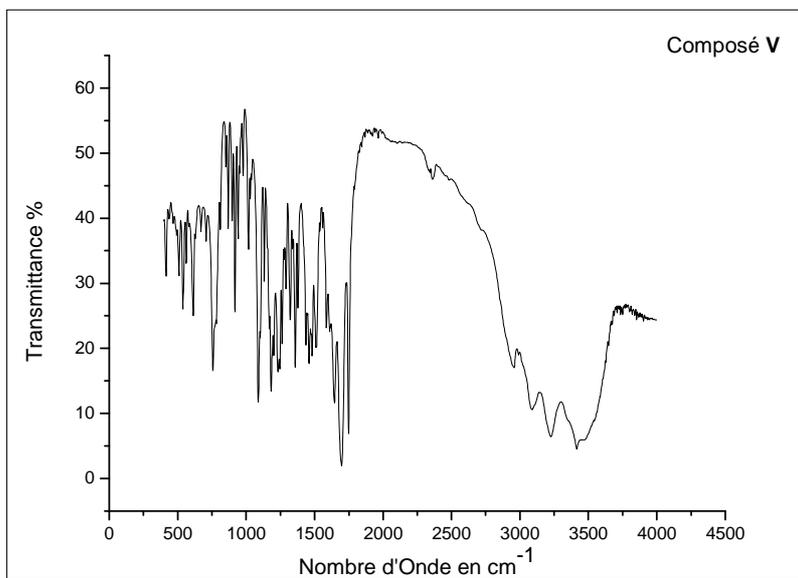
**Spectre UV/vis du composé (IVk) dans chloroforme à  $10^{-4}$ M**



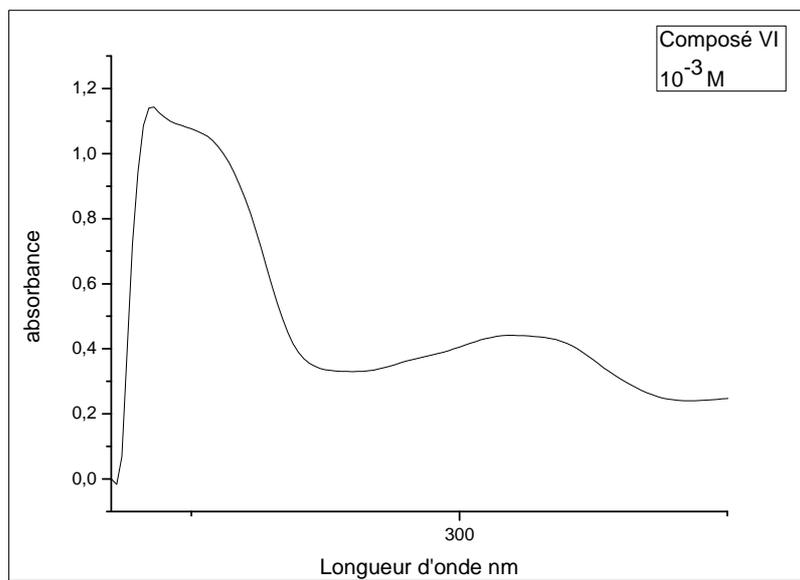
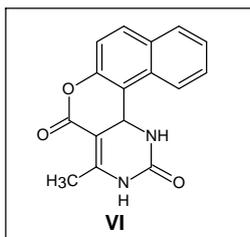
**Spectre IR du composé (IVk)**



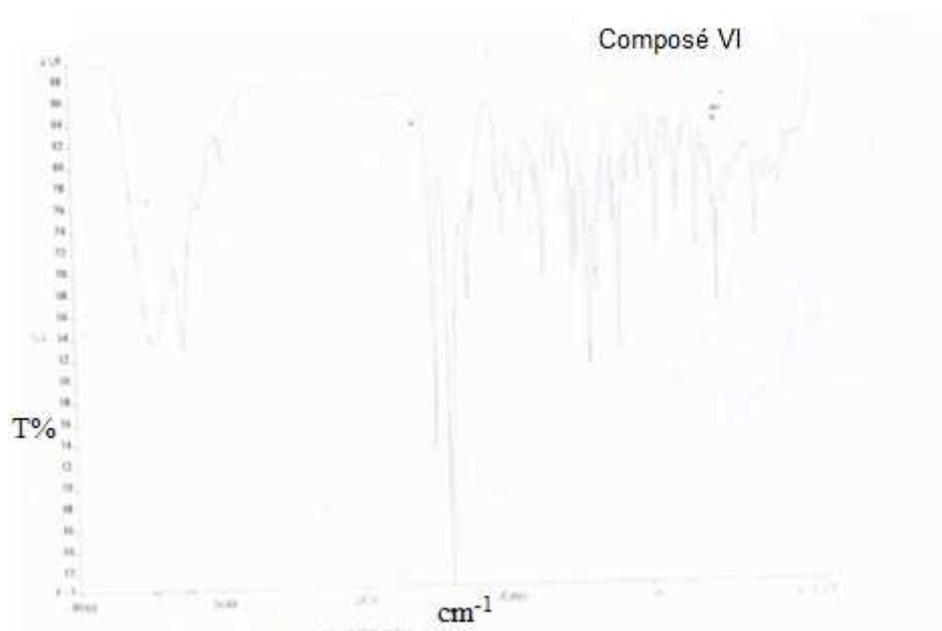
**Spectre UV/vis du composé (V) dans chloroforme à  $10^{-4}$ M**



**Spectre IR du composé (V)**



**Spectre UV/vis du composé (VI) dans chloroforme à  $10^{-3}$  M**



**Spectre IR du composé (VI)**