

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 de l'Environnement

Par

**Hamiche Amel**

**et**

**Aït yahia salima**

Thème

**Les Réactions Multi-Composantes Types Biginelli : Synthèse  
Conventionnelle Et Sous Irradiation  
Micro-ondes.**

Soutenue le 23 juin 2013 devant la commission d'examen :

<b>M<sup>r</sup> M.DELLAH</b>	: Maître assistant	A UMMTO	Président
<b>M<sup>me</sup> S.DELLAH</b>	: Maître de conférences	A UMMTO	Encadreur
<b>M<sup>me</sup> M.CHEBLI épouse MAKHLOUFI</b>	: Maître de conférences	B UMMTO	Co-encadreur
<b>M<sup>elle</sup> L.DERMECHE</b>	: Maître de conférences	A UMMTO	Examinatrice
<b>M<sup>me</sup> T.MAZARI</b>	:Maître de conférences	B UMMTO	Examinatrice

## *Remerciements*

*Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie organique du département de chimie, de la faculté des sciences, à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou UMMTO.*

*En premier, nous remercions le tout puissant Allah, notre créateur qui nous a donné la force d'accomplir ce travail.*

*Nous tenons à remercier vivement, les chargés du suivi de ce travail Madame Saliha Dellah, Maitre de conférences A à l'UMMTO et Madame Malika Makhloufi, Maitre de conférences B à l'UMMTO pour leur disponibilité, leurs conseils précieux et leurs encouragements durant l'élaboration de ce mémoire.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à Monsieur Mohamed Dellah Maitre-assistant A à l'UMMTO pour l'honneur qu'il nous fait de présider le jury de soutenance.*

*Nous tenons à remercier également mademoiselle Leila Dermeche, Maitre de conférences A à l'UMMTO et Madame Tassadit Mazari, Maitre de conférences B à l'UMMTO d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Nos remerciements vont également à Monsieur Said Tezkraat Directeur du laboratoire de chimie appliquée et génie chimique UMMTO où nous avons réalisé les analyses en spectroscopie UV-Visible et Infra-Rouge.*

*Nos remerciement vont aussi aux ingénieurs et techniciens de laboratoire du département de chimie pour leur bonne humeur et leur précieuse aide : Melle Bouaddellah Saliha, Mr Halouane Mourad, Mr Sidi Driss, Melle Adnane Linda et Melle Touate Zohra.*

*En fin, nous ne saurions oublier de remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.*



*Je dédie ce mémoire*

*A ma défunte mère qui me manque beaucoup*

*A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi tout au long de mes études et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance.*

*A mes chers frères sofiane et mounir et à ma sœur souhila : pour leurs patiences et leurs soutiens qu'ils n'ont cessés d'apporter au cours de ma formation.*

*A mon mari qui m'a beaucoup encouragé.*

*A mon dada et nissa qui m'ont soutenu moralement et physiquement.*

*A ma belle-mère et à zineb et abdou.*

*A mes tantes et à mes oncles.*

*A chaque cousin et cousine.*

*A mes meilleurs amis.*

*Salima*



*C'est avec un grand plaisir que je dédie ce travail :*

*A ma très chère Maman honorable, aimable, tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*A mon très cher Papa, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi et ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance jusqu'à ce jour.*

*A mes très chers Frères et Sœurs en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Vous êtes toujours dans mon cœur. Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*A tous mes ami(e)s je vous dédie ce travail pour vous remercier, pour votre amitié et pour tous vos conseils.*

*A tous qui me sont chers au monde...*

*Amel*

## **Abréviations**

<b>CCM</b>	: Chromatographie sur couche mince
<b>IR</b>	: Infra-Rouge
<b>UV</b>	: Ultra-violet
<b>Tfus</b>	: Température de fusion
<b>Rdt</b>	: Rendement
<b>Rf</b>	: Facteur de rétention
<b>RMC</b>	: Réaction multi-composantes
<b>DHPMs</b>	: Dihydropyrimidinones
<b>MO</b>	: Micro-ondes
<b>CC</b>	: Chauffage conventionnel
<b>Cat</b>	: Catalyseur
<b>CH<sub>4</sub>O</b>	: Méthanol
<b>CHCl<sub>3</sub></b>	: Chloroforme
<b>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N</b>	: Acétonitrile (AN)
<b>C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O</b>	: Benzaldéhyde
<b>C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub></b>	: Acétoacetate de méthyle (AAM)
<b>C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub></b>	: Acétoacetate d'éthyle (AAE)
<b>NH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub></b>	: Urée
<b>EtOH</b>	: Ethanol
<b>HCl</b>	: Acide chlorhydrique
<b>ME</b>	: Microémulsion
<b>SG</b>	: Sol-gel
<b>HPA</b>	: Hétéropolyacide
<b>S.S</b>	: Sans solvant

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau 1 :</b> Caractéristiques des produits utilisés .....	19
<b>Tableau 2 :</b> Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 6 gouttes de HCl (AAE) CC à 80-90°C.....	26
<b>Tableau 3 :</b> Points de fusions et les rendements des DHPMs obtenus avec 0.1g des oxydes (AAE) CC à 80-90°C.....	26
<b>Tableau 4 :</b> Points de fusions et les rendements des DHPMs obtenus avec 0.1g des HPA (AAE) CC à 80-90°C.....	27
<b>Tableau 5 :</b> Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 6 gouttes de HCl (AAM) CC à 80-90°C.....	28
<b>Tableau 6 :</b> Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 0.1g d'oxydes (AAM) CC à 80-90°C.....	28
<b>Tableau 7 :</b> Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 0.1g des HPA (AAM) CC à 80-90°C.....	29
<b>Tableau 8 :</b> Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 6 gouttes de HCl (AAE) + (AAM) après le lavage CC à 80-90°C .....	30
<b>Tableau 9 :</b> Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 0.1g des oxydes (AAE) + (AAM) après le lavage CC à 80-90°C .....	30
<b>Tableau 10 :</b> Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 0.1g des HPA (AAE) + (AAM) après le lavage CC à 80-90°C.....	30
<b>Tableau 11 :</b> Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 6 gouttes de HCl (AAE) + (AAM) MO à 80-90°C.....	31
<b>Tableau 12 :</b> Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 0.1g des oxydes (AAE) + (AAM) MO à 80-90°C.....	31
<b>Tableau 13 :</b> Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 0.1g des HPA (AAE) + (AAM) MO à 80-90°C.....	32
<b>Tableau 14 :</b> Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec les différents catalyseurs (après le lavage) (AAE) + (AAM) MO à 80-90°C.....	33
<b>Tableau 15 :</b> catalyseur, solvant, propriétés physiques et rendements des 3,4-dihydroprimidinones .....	35
<b>Tableau 16 :</b> Résultats de la CCM des DHPMs formées .....	35
<b>Tableau 17 :</b> Résultats des spectres UV/vis des DHPMs formées.....	36
<b>Tableau 18 :</b> Résultats des spectres IR des DHPMs formées .....	38

# **Sommaire**

Introduction générale .....	1
-----------------------------	---

## ***Chapitre1 : Etude bibliographique***

1.Introduction .....	3
2.Les douze principes de la chimie verte .....	3
2.1Prévenir la pollution .....	3
2.2 Économie d'atomes et d'étapes.....	3
2.3 Concevoir des synthèses moins dangereuses .....	4
2.4 Concevoir des produits chimiques moins toxiques.....	4
2.5 Réduire l'utilisation de solvants organiques et d'auxiliaires de synthèse .....	4
2.6 Réduire la dépense énergétique et favoriser l'emploi d'énergies renouvelables .....	4
2.7 Mettre à profit les matières premières renouvelables.....	4
2.8 Réduire le nombre de dérivés qui peuvent engendrer des déchets.....	4
2.9 Privilégier les procédés catalytiques aux procédés stoechiométriques .....	4
2.10 Concevoir des produits non persistants dans l'environnement .....	5
2.11 Mettre au point des méthodes d'analyses en temps réel de lutte contre la pollution ...	5
2.12 Minimiser le risque d'accidents en pratiquant une chimie à sécurité maximale.....	5
3. Les réactions multi-composantes .....	5
4. La synthèse sans solvant .....	6
4.1 Le mortier .....	6
4.2 Le broyeur .....	6
4.3 La photochimie .....	6
4.4 Les micro-ondes .....	7
4.5 Spécificités de l'activation micro-onde .....	8
5.Réaction de Biginelli .....	9
5.1 Intérêts biologiques des produits de Biginelli (DHPMs) .....	9
5.2 Mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli .....	10
5.3 Conditions opératoires de la réaction de Biginelli .....	12
• Chauffage par la méthode conventionnelle .....	13
• Chauffage sous micro-ondes .....	15

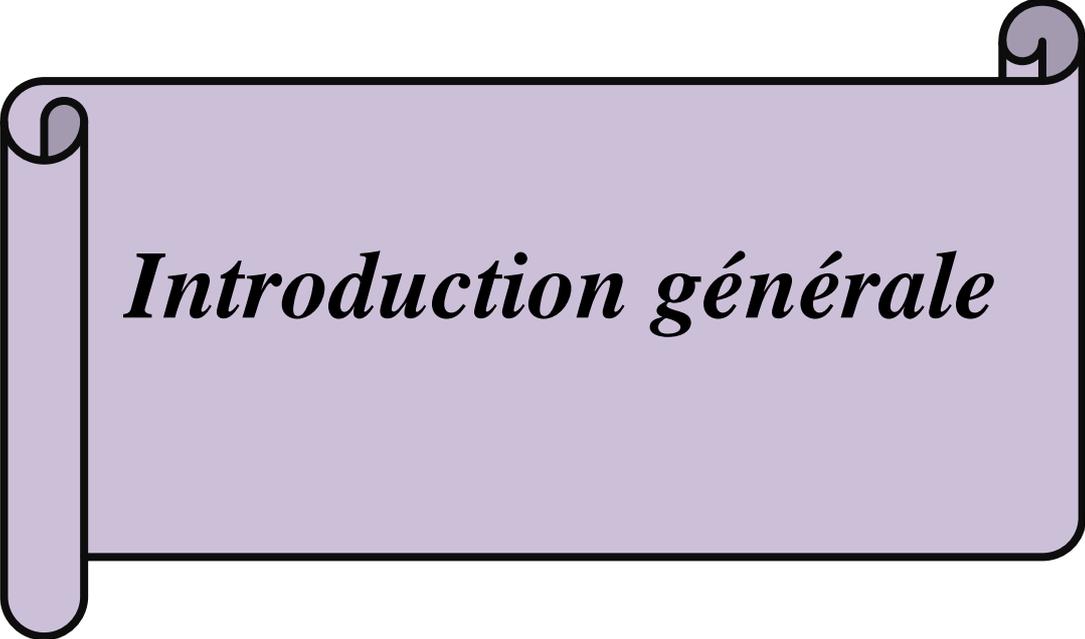
Bibliographie

## **Chapitre 2 : Techniques Expérimentales et Catalyseurs**

1.Introduction .....	17
2.Les techniques d'analyses utilisées .....	17
2.1 Chromatographie sur couche mince .....	17
2.2 Spectroscopie UV/visible .....	18
2.3 Spectroscopie Infra Rouge IR .....	18
2.4 Point de fusion .....	19
3.Caractéristiques des produits utilisés .....	19
4.Les catalyseurs utilisés et leurs méthodes de préparations .....	20
4.1Catalyseurs oxydes supportés .....	20
• La synthèse des catalyseurs par la méthode sol-gel .....	20
• La synthèse des catalyseurs par la méthode microémulsion .....	21
4.2Les hétéropolyacides (HPA) supportés .....	22
5.Mode opératoire de la réaction de biginelli.....	22
5.1Synthèse conventionnelle.....	23
5.2 Synthèse sous micro-ondes .....	24
Bibliographie	

## **Chapitre 3 :Résultats de la réaction et caractérisation des produits**

Introduction .....	25	
1. Chauffage conventionnelle.....	25	
1.1. Résultats de la réaction de biginelli réalisée avec l'acétoacétate d'éthyle.....	25	
1.2. Résultats de la réaction de biginelli réalisée avec l'acétoacétate de méthyle .....	28	
1.3. Résultats de la réaction de biginelli réalisée avec l'acétoacétate d'éthyle et acétoacétate de méthyl après le lavage .....	29	
2. Chauffage sous micro-ondes .....	31	
2.1. Chauffage sous micro-ondes après lavage .....	32	
3. Comparaison entre le chauffage conventionnel et irradiations micro-ondes .....	33	
4. Résultats spectroscopiques .....	34	
5. Etude en chromatographie sur couche mince .....	35	
6. Etude en spectroscopie UV/visible .....	36	
7. Etude en spectroscopie Infra Rouge IR .....	38	
Bibliographie		
Conclusion générale .....		40
Annexes		



*Introduction générale*

## Introduction générale

La chimie souffre d'une image de marque entachée par de vieux dogmes se basant sur des faits marquants de l'essor industriel. La pollution directe de l'atmosphère ou des sols par des rejets non contrôlés d'effluents toxiques n'a guère contribué à la popularisation de cette science qui, malgré tout, se retrouve au centre de notre société par ses applications.

La chimie verte ou « Green Chemistry » fournit un cadre à la prévention de la pollution liée aux activités chimiques. Cette chimie bénigne pour l'environnement a pour but de «concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer la synthèse et l'utilisation de substances dangereuses ». Elle s'applique aussi bien à la préparation de nouveaux produits ou procédés plus écologiques qu'à la recherche de solutions alternatives ou encore à l'amélioration d'approches déjà existantes.

Le développement de nouveaux procédés propres et efficaces pour la préparation de systèmes hétérocycliques élaborés est actuellement un axe de recherche important en chimie organique. Les réactions multi-composantes, sont particulièrement prisées car elles minimisent la production de sous-produits indésirables tout en maximisant l'efficacité synthétique et la diversité structurelle des produits obtenus.

Dans le présent mémoire, nous nous sommes intéressés à la synthèse de Biginelli une réaction chimique multi-composantes qui donne des 3,4-dihydropyrimidin-2 (1 H)-ones à partir de trois réactifs : le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée.

L'objectif de notre travail est la réalisation de cette synthèse en minimisant la quantité du solvant et l'utilisation de la technique d'activation par micro-ondes particulièrement adaptée puisqu'elle peut s'affranchir de l'utilisation de solvant comme activateur ou vecteur de chaleur.

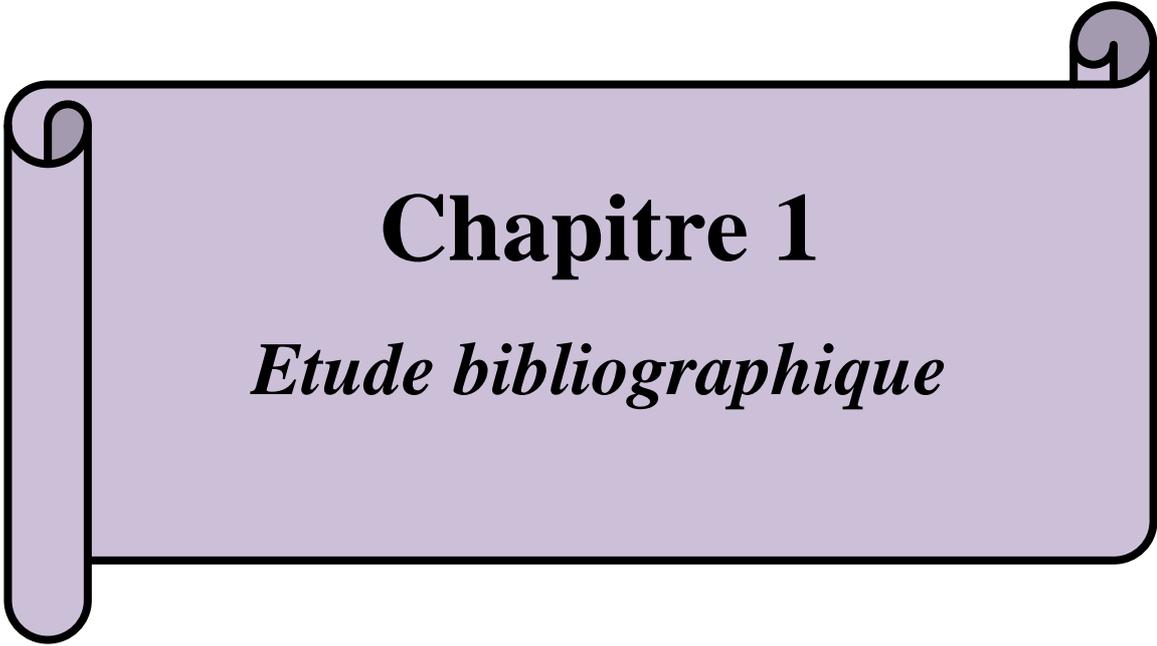
Notre mémoire est subdivisé en trois chapitres :

-Le chapitre I est constitué d'une revue bibliographique où l'on présentera d'une manière générale les douze principes de la chimie verte et les réactions multi-composantes. La synthèse de biginelli sera décrite ainsi que les paramètres influençant le déroulement de cette réaction.

-Le deuxième chapitre est consacré à la description des techniques expérimentales utilisées, les méthodes de synthèse des catalyseurs ainsi que le mode opératoire de la synthèse de biginelli.

- Les résultats de réactivité et caractérisations des produits de la réaction font l'objet du dernier chapitre.

Nous terminons ce travail par une conclusion générale.



# Chapitre 1

*Etude bibliographique*

## **1. Introduction**

Le concept de développement durable tire ses origines du premier rapport « Halte à la croissance ? » du Club de Rome de 1972, lequel souligne l'impact de la croissance économique sur la dégradation de l'environnement face à l'accroissement de la pollution, l'épuisement des ressources non renouvelables et la surexploitation des systèmes naturels [1]. Ce constat est alors repris la même année à Stockholm lors de la première conférence des Nations unies sur l'environnement. À l'issue de ce sommet, les états participants adoptent une déclaration solennelle définissant « une conception commune et des principes communs qui inspireront et guideront les efforts des peuples du monde en vue de préserver et d'améliorer l'environnement » [2]. De là est né le concept d'écodéveloppement ou comment concilier le développement humain avec le respect de l'environnement.

## **2. Les douze principes de la chimie verte**

L'établissement des douze principes vise à définir un cadre pour concevoir et promouvoir de nouveaux produits et procédés chimiques à faible impact sur l'environnement, rentables et concurrentiels des procédés traditionnels et ce, même à l'échelle du laboratoire. Ces mêmes principes devraient alors inciter les chercheurs et les industriels à penser différemment et à faire preuve d'inventivité en matière de chimie écocompatibles grâce à leur capacité d'innovation permanente. Pour cela, divers programmes de recherche académique et industrielle intégrant un ou plusieurs principes ont été mis en place et devraient ainsi contribuer à l'essor d'une chimie soucieuse de l'environnement et à l'émergence du concept d'écoconception[3]. Les 12 propositions fondatrices sont les suivantes :

### **2.1 Prévenir la pollution**

«La limitation de la pollution à la source en évitant la production de résidus plutôt que de devoir traiter et éliminer les déchets».

### **2.2 Économie d'atomes et d'étapes**

«L'économie d'atomes et d'étapes qui permet de réaliser, à moindre coût, l'incorporation de fonctionnalités dans les produits recherchés tout en limitant les problèmes de séparation et de purification ».

**2.3 Concevoir des synthèses moins dangereuses**

« La conception de synthèses moins dangereuses grâce à l'utilisation de conditions douces et la préparation de produits peu ou pas toxiques pour l'homme et l'environnement ».

**2.4 Concevoir des produits chimiques moins toxiques**

« La conception de produits chimiques moins toxiques avec la mise au point de molécules plus sélectives et non toxiques impliquant des progrès dans les domaines de la formulation et de la vectorisation des principes actifs et des études toxicologiques à l'échelle cellulaire et au niveau de l'organisme ».

**2.5 Réduire l'utilisation de solvants organiques et d'auxiliaires de synthèse**

« La recherche d'alternatives aux solvants polluants et aux auxiliaires de synthèse ».

**2.6 Réduire la dépense énergétique et favoriser l'emploi d'énergies renouvelables**

« La diminution des besoins énergétiques des procédés chimiques en choisissant, dès que possible, des méthodes de synthèse qui peuvent être réalisées à température ambiante et à pression atmosphérique. La limitation des dépenses énergétiques avec la mise au point de nouveaux matériaux pour le stockage de l'énergie et la recherche de nouvelles sources d'énergie à faible teneur en carbone ».

**2.7 Mettre à profit les matières premières renouvelables**

« L'utilisation de ressources renouvelables à la place des produits fossiles. Les analyses économiques montrent que les produits issus de la biomasse représentent 5 % des ventes globales de produits chimiques et pourraient atteindre 10 à 20 % en 2010. Plus de 75 % de l'industrie chimique globale aurait alors pour origine des ressources renouvelables ».

**2.8 Réduire le nombre de dérivés qui peuvent engendrer des déchets**

« La réduction du nombre de dérivés en minimisant l'utilisation de groupes protecteurs ou auxiliaires ».

**2.9 Privilégier les procédés catalytiques aux procédés stoechiométriques**

« L'utilisation des procédés catalytiques de préférence aux procédés stoechiométriques avec la recherche de nouveaux réactifs plus efficaces et minimisant les risques en termes de

manipulation et de toxicité. La modélisation des mécanismes par les méthodes de la chimie théorique doit permettre d'identifier les systèmes les plus efficaces à mettre en œuvre (incluant de nouveaux catalyseurs chimiques, enzymatiques et/ ou microbiologiques) ».

### **2.10 Concevoir des produits non persistants dans l'environnement**

« La conception des produits en vue de leur dégradation finale dans des conditions naturelles ou forcées de manière à minimiser l'incidence sur l'environnement ».

### **2.11 Mettre au point des méthodes d'analyses en temps réel de lutte contre la pollution**

« La mise au point des méthodologies d'analyses en temps réel pour prévenir la pollution, en contrôlant le suivi des réactions chimiques. Le maintien de la qualité de l'environnement implique une capacité à détecter et, si possible, à quantifier la présence d'agents chimiques et biologiques réputés toxiques à l'état de traces (échantillonnage, traitement et séparation, détection, quantification) ».

### **2.12 Minimiser le risque d'accidents en pratiquant une chimie à sécurité maximale**

« Le développement d'une chimie fondamentalement plus sûre pour prévenir les accidents, explosions, incendies et émissions de composés dangereux ».

## **3. Les réactions multi-composantes**

Les réactions multi-composantes (RMC) sont définies comme étant des processus permettant d'assembler, en une seule étape « *one-pot* », au moins trois réactifs qui vont participer à la structure du produit final [4]. Ces réactions sont des procédés très efficaces qui réunissent rapidité, diversité et complexité moléculaire. Elles respectent **le second principe** qui est un des piliers de la chimie pour le développement durable. Il fixe comme objectifs de concevoir de nouveaux processus dans lesquels l'ensemble des atomes des réactants se retrouvent dans le produit final, mais également des stratégies de synthèses qui mettent en jeu un minimum d'étapes tout en assurant encore un haut degré de complexité moléculaire.

La réaction de Biginelli est parmi les premières réactions à composants multiples (MCR) mise en évidence, après celle de Strecker (en 1850) [5] et celle de Hantzsch (en 1882) [6]. Elle a été décrite, en 1893, par le chimiste italien Pietro Biginelli [7] et elle consiste en la condensation du benzaldéhyde, l'urée et l'acétoacétate d'éthyle, dans un milieu fortement acide.

## **4. La synthèse sans solvant**

Les solvants sont des liquides généralement inertes qui dissolvent les réactifs, leur permettent d'entrer en contact, d'interagir et de réagir. Par ailleurs, la présence d'un solvant permet de contrôler, à l'échelle du laboratoire et surtout à l'échelle industrielle, les échanges thermiques au cours d'une réaction [8].

La mise en œuvre de réactions sans solvant permet de développer une technologie propre, efficace et économique. La sécurité est améliorée, les traitements simplifiés, les coûts réduits. Un des réactifs peut être liquide et servir en fait de solvant aux autres réactifs.

Les techniques de synthèse en absence de solvant peuvent faire appel à un appareillage classique, notamment dans le cas où l'un des réactifs est liquide. Par contre, les réactions solide-solide font appel à des appareillages plus spécifiques (qui peuvent, dans certains cas, être aussi utilisés avec des liquides), de type mortier ou broyeur. Des techniques d'activation autres qu'un effet thermique comme la photochimie ou les réactions sous micro-ondes sont particulièrement adaptées puisqu'elles peuvent s'affranchir de l'utilisation de solvant comme activateur ou vecteur de chaleur [9].

### **4.1 Le mortier**

L'utilisation d'un mortier (figure 1), actionné manuellement, a permis d'effectuer un grand nombre de réactions [10]. L'action provoquée par les frottements entre le pilon et le bol du mortier fournit l'énergie nécessaire à l'avancée de la réaction et le produit final peut être récupéré directement dans le mortier sans utilisation de solvant.

### **4.2 Le broyeur**

Comme nous venons de le montrer dans le paragraphe précédent, l'utilisation d'un simple mortier permet d'effectuer un certain nombre de réactions sans solvants. Cependant, des instruments mécanisés permettant de broyer de manière plus efficace et intense ont été développés. A l'origine utilisés pour le broyage de matières organiques, ces appareils se montrent adaptés à la synthèse organique (figure 2).

### **4.3 La photochimie**

Les réactions photochimiques sont le plus souvent utilisées pour la préparation de molécules tendues, mono ou polycycliques, à travers la formation de liaisons C-C, en évitant l'utilisation de groupes activant ou protecteurs et la formation de sous-produits. Avant de réaliser une réaction photochimique, il est indispensable de connaître le spectre d'absorption électromagnétique des substances à irradier, afin de sélectionner la longueur d'onde

d'irradiation. Des phénomènes d'échauffement dus aux lampes se produisent lors de l'irradiation, d'où la nécessité de prévoir un système de refroidissement des réacteurs.



Figure 1 : Mortiers

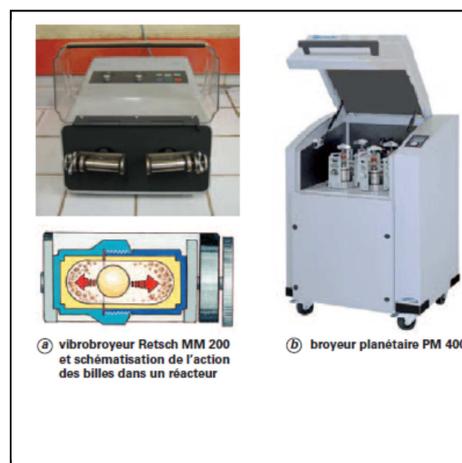


Figure 2 : Broyeurs

#### 4.4 Les micro-ondes :

L'utilisation des micro-ondes (MO) pour accélérer une réaction chimique est une alternative valable aux autres méthodes de chauffe (reflux, bain d'huile ou de sable), de plus en plus utilisée, et qui peut se révéler particulièrement efficace là où les procédés conventionnels sont limités ou inopérants (figure 3) [11].

Le chauffage par micro-ondes est devenu une technique puissante pour promouvoir une variété de réactions chimiques [12]. Les réactions sous irradiations micro-ondes, sans solvant et/ou en utilisant un support solide tel que l'argile, l'alumine, la silice ou le graphite résultent en des temps de réaction plus courts et produisent des rendements plus élevés que ceux obtenus par l'utilisation de chauffage conventionnel. Elles offrent également à faible coût, la simplicité de manipulation et de traitement, [13] et la réduction de pollution.

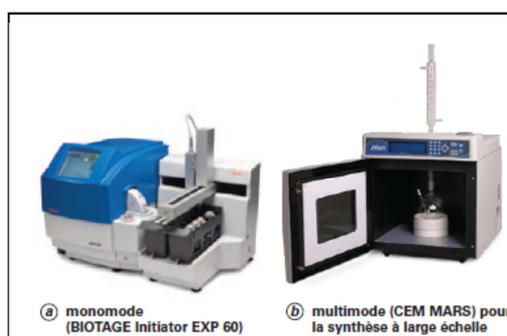


Figure 3 : Exemples d'appareillages micro-ondes

Les techniques de synthèses sans solvant, dites du « milieu sec », font à l'heure actuelle l'objet d'un intérêt croissant car elles sont simples, peu chères et surtout ce sont des procédés respectueux de l'environnement. Ces techniques écologiques sont la pierre angulaire de la « chimie verte ». Le chauffage par irradiation micro-onde s'est développé dans le domaine de la synthèse organique à partir des travaux de Gedye et Giguere réalisés en 1986 [14-15].

#### **4.5 Spécificités de l'activation micro-onde**

L'activation micro-onde résulte de deux contributions :

- une d'origine purement thermique résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique,
- une contribution spécifique, d'origine électrostatique résultant d'interactions de type dipôles-dipôles entre les molécules polaires et le champ électrique : l'apparition de charges dans l'état de transition, comme par exemple la formation d'un intermédiaire tétraédrique dans un mécanisme d'addition-élimination, est stabilisé sous irradiation micro-onde. On a donc un effet direct sur la cinétique par la diminution de l'énergie d'activation [16].

L'importance relative de ces deux types d'effets peut être appréciée en comparant les résultats obtenus sous micro-ondes ou par chauffage classique (dans un bain d'huile thermostaté) toutes conditions égales par ailleurs (temps, température,...). La synthèse chimique sous micro-ondes constitue donc une technique de plus en plus utilisée en synthèse organique. Destinée à tester rapidement et avec des rendements appréciables de nouvelles voies de synthèses, quelques essais de synthèses industrielles ont été réalisés mais c'est surtout en laboratoire que l'on pratique ce type d'activation, en synthèse simple comme en synthèse parallèle ou en chimie combinatoire.

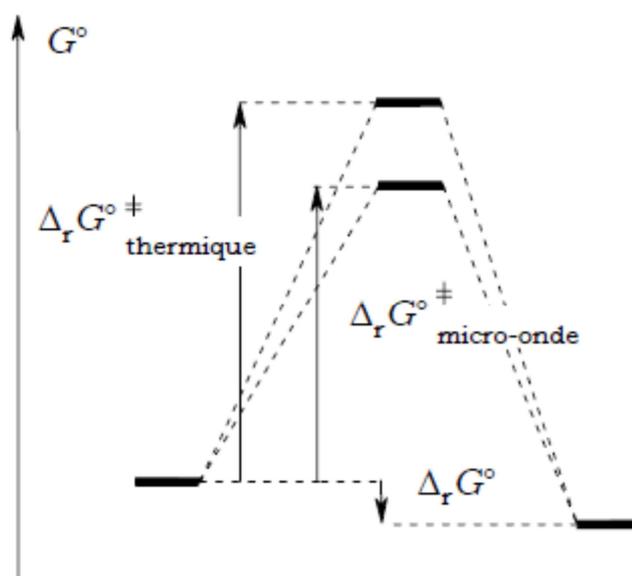


Diagramme énergétique de l'activation micro-ondes

## 5. Réaction de Biginelli

En 1893, le chimiste italien Pietro Biginelli [17] a mis en évidence, pour la première fois, une réaction simple de cycloaddition à trois composants et en une seule étape qui consiste à faire réagir le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée à reflux de l'éthanol et sous l'action de l'acide chlorhydrique concentré (schéma 1). L'adduit de cette nouvelle approche qui précipite après le refroidissement du mélange réactionnel a été identifié comme étant la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (DHPM), connu aussi sous le nom de "produit de Biginelli".

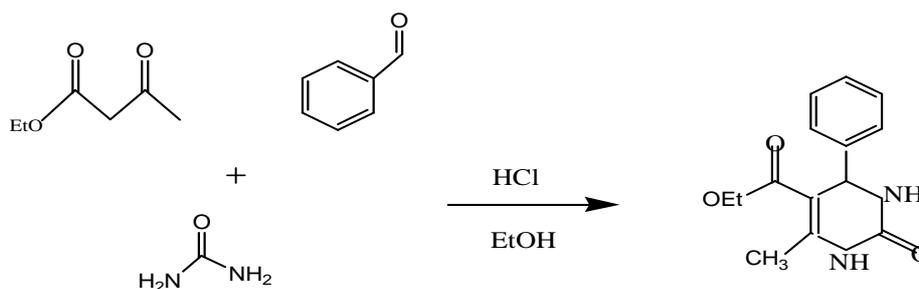
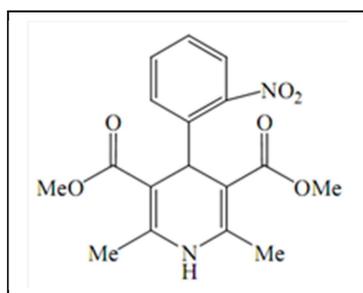


Schéma 1

### 5.1 Intérêts biologiques des produits de Biginelli (DHPMs)

Les dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones ou DHPMs (produits de Biginelli) représentent une classe importante de système hétérocyclique qui a eu un intérêt considérable dans la chimie organique et médicinale. Ceci est dû d'une part à leur profil pharmacologique [18] et

structural, [19] car ces composés ont une similarité structurale aux bloqueurs de canaux calcique de la catégorie des 1,4-dihydropyridines telle la fameuse Nifedipine (Figure 4). D'autre part au potentiel thérapeutique et aux activités biologiques intéressantes de ces composés, vue leurs activités antivirale, anti-bactérienne, anti-tumorale et anti-inflammatoire citées précédemment [20] ainsi que des activités cardiovasculaires, [21] et comme analgésique [22] etc....



(Figure 4) Nifedipine

## 5.2 Mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli

Le mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli a donné lieu à de nombreuses discussions. En 1933, Folkers et coll. [23] ont proposé un mécanisme où ils suggèrent que le premier intermédiaire est la diamine provenant de la condensation de l'aldéhyde avec deux molécules d'urée (schéma 2).

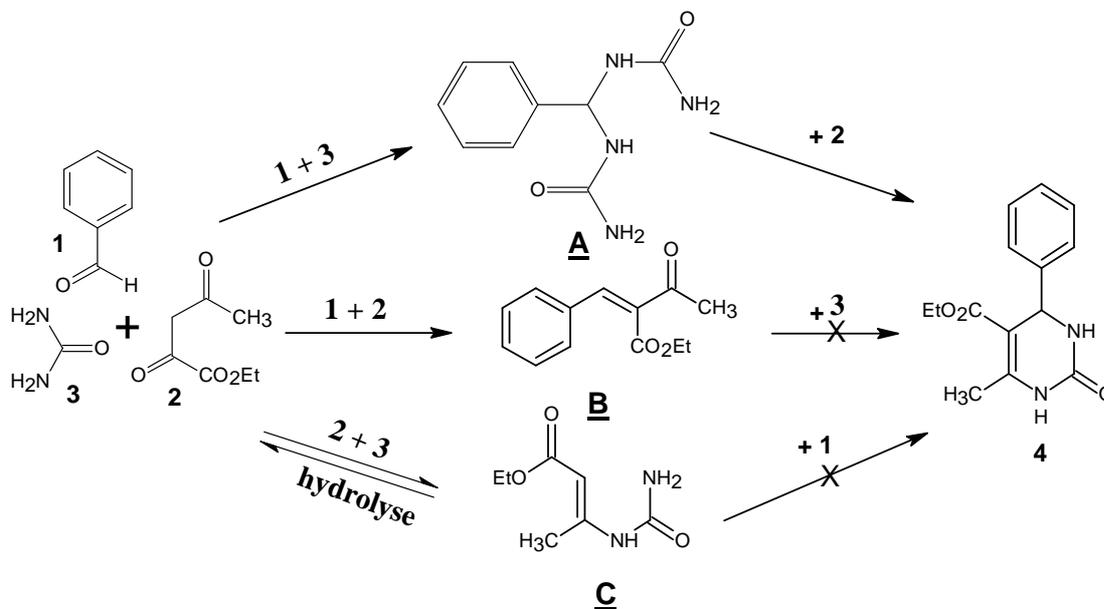


Schéma (2)

Plus tard, en 1973, Sweet et Fissekis [24] ont posé un autre mécanisme qui commence par la condensation aldolique de l'acétoacétate d'éthyle sur l'aldéhyde. Alors qu'en 1997, Kappe, qui a publié plusieurs études concernant cette réaction, a proposé une solution généralement admise aujourd'hui, démontrée par la RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) [25]. Le mécanisme global est une suite de réactions et dont la première étape consiste en l'addition de l'urée sur l'aldéhyde et permet l'accès au premier intermédiaire, ion N-acylimine. Celle-ci est suivie par une condensation entre cet intermédiaire et l'acétoacéte d'éthyle conduisant à la formation du deuxième intermédiaire, dont la cyclisation intramoléculaire fournit le dernier intermédiaire, l'hexahydropyrimidine correspondant, lequel subit alors une réaction de déshydratation pour offrir le produit final (DHPM) (schéma 3). Afin de favoriser la formation et la stabilisation de l'ion N-acyliminium d'autres catalyseurs sont mis en jeu dans la réaction de Biginelli, particulièrement les acides de Lewis: ceci permettra de développer cette réaction (comme nous allons l'illustrer par la suite). Il est intéressant de noter que, suivant ce mécanisme, la réaction de Biginelli avec l'urée (ou la thiourée) N monosubstituée fournit exclusivement le produit N1-substitué correspondant [26].

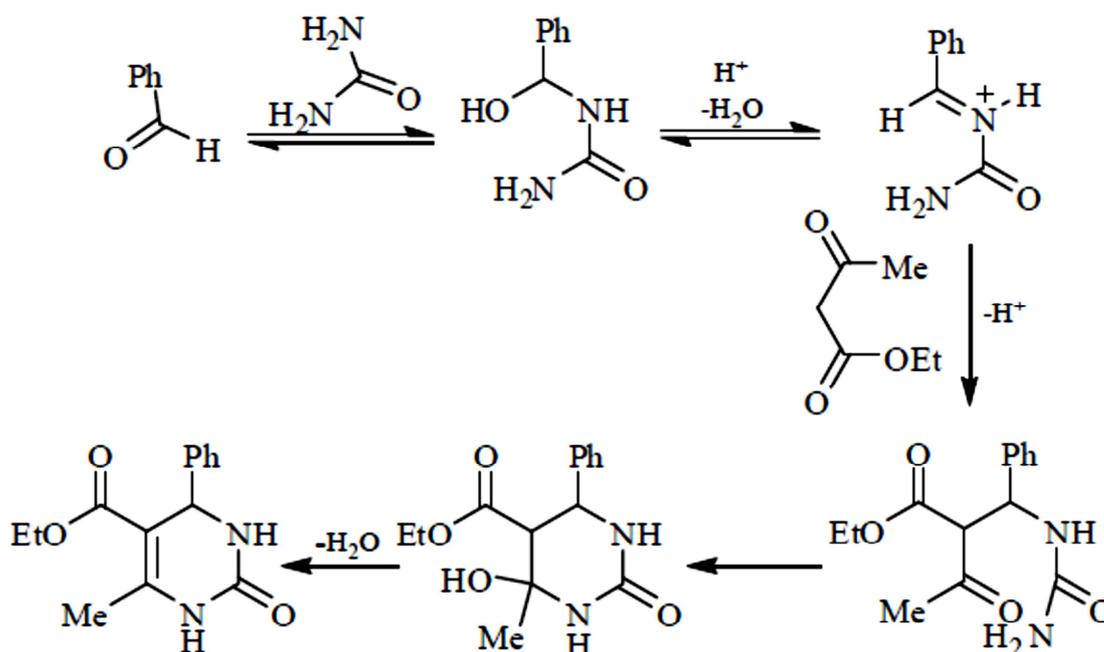
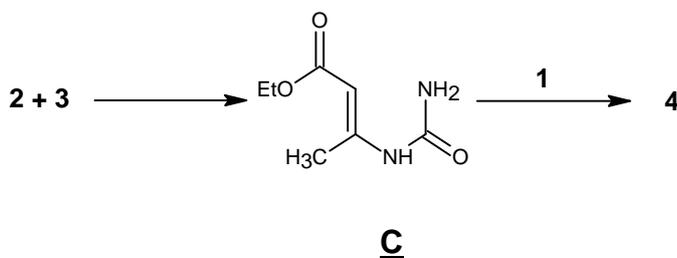


Schéma 3

En 2007, Ivica et coll. [27] 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 4)

(1) Benzaldehyde ; (2) AAE ; (3) ureé ; (4) DHPMs



**Schéma 4**

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.

### 5.3 Conditions opératoires de la réaction de Biginelli

Généralement, la condensation de Biginelli est élaborée dans un solvant protique polaire tels que l'éthanol ou le méthanol et, parfois, l'eau. Les solvants aprotiques polaire ont été également utilisés avec succès tels que : tétrahydrofurane, dioxane ou acétonitrile. Par ailleurs, la réaction de Biginelli a aussi été réalisée sans solvant et donne des résultats très performants [26]. Notons que les proportions de quantités de réactifs (aldéhyde, urée, 2,4-dicarbonyle) jouent un rôle très important dans cette réaction ainsi que la quantité de catalyseur (le pourcentage du catalyseur est toujours par rapport à la quantité d'aldéhyde).

Dans ce contexte, plusieurs variantes ont été appliquées à la réaction de Biginelli et permettent d'atteindre de très bons rendements avec des temps de réactions assez courts. En effet, actuellement plus de 150 différentes conditions expérimentales ont été mises en évidence respectant la simplicité de la réaction originale de Biginelli, par l'utilisation de catalyseurs variés (acides protiques, acides de Lewis, acides conjugués de bases faibles, hétéropolyacides,..), Des conditions réactionnelles ainsi variées ont été appliquées. Certaines réactions sont menées au reflux du solvant utilisé ou bien à température ambiante, d'autres se déroulent sans solvant, en chauffant thermiquement ou bien par irradiation de microondes.

Dans ce qui suit nous allons rapporter les méthodes les plus significatives de synthèse des DHPMs (chauffage conventionnel et le chauffage sous micro-ondes) sous différents types de catalyse.

- **Chauffage par la méthode conventionnelle**

Dans le chauffage conventionnel, l'énergie est transférée à partir de la surface vers le volume du mélange, et éventuellement vers les espèces en réaction. Cette énergie peut, soit permettre à la réaction de se faire thermodynamiquement soit augmenter la cinétique de la réaction.

Dans le chauffage conventionnel, une homogénéisation spontanée du mélange réactionnel peut se produire par convection ou par moyen mécanique (agitation). Les conditions d'équilibre de température peuvent se stabiliser et être maintenues.

**Young-Wook et coll.** ont rapporté un nouveau protocole pour la synthèse des dihydropyrimidinones et leurs analogues soufrés [28] en utilisant une quantité catalytique de tétrachlorure de silicium **SiCl<sub>4</sub>**, au cours de la réaction de condensation d'un aldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée dans un mélange de solvant DMF/AN à température ambiante. (**Schéma 5**)

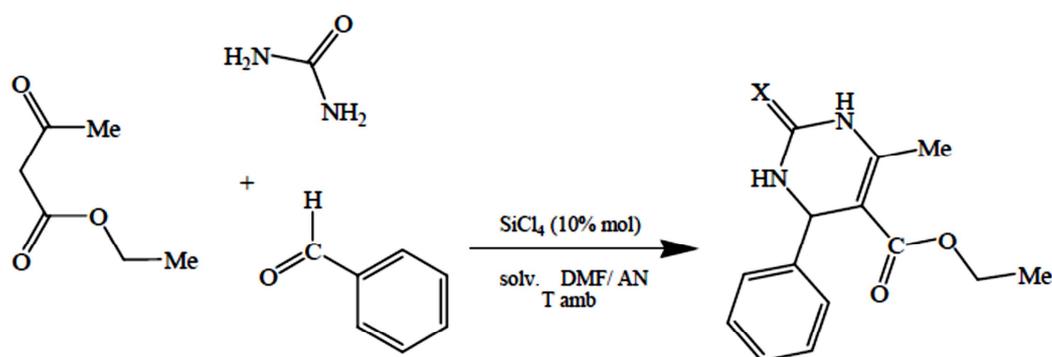


Schéma 5

Par ailleurs, le **chlorure d'antimoine III**, agit sur la cyclocondensation de Biginelli entre l'urée, les aldéhydes et l'acétoacétate d'éthyle, comme un bon catalyseur [29] qui permet la synthèse des produits souhaités avec de bons à excellents rendements (schéma6).

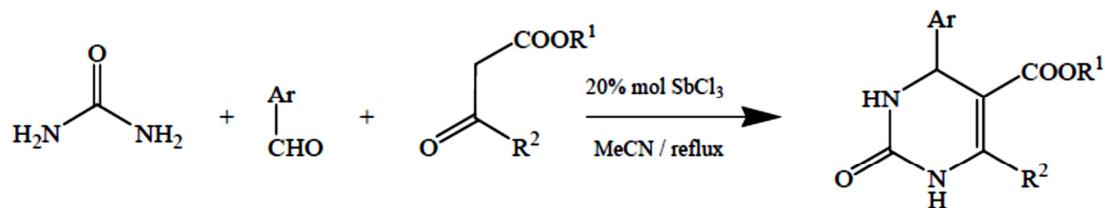


Schéma 6

Comparé avec les conditions classiques de la réaction de Biginelli, cette nouvelle méthode a l'avantage des excellents rendements réalisés et qui varient entre (90-98%), et des temps de réaction relativement courts (1h30-3h), en plus du recyclage du catalyseur sans aucune réduction de son efficacité.

Des dérivés métalliques d'acide sulfurique ont intervenu dans la réaction de Biginelli comme catalyseurs, jouant le rôle d'acide de Lewis et d'une source protique, en même temps [30-32]. En effet Khodaei et coll. [30] ont rapporté la réaction de Biginelli catalysée par  $\text{Al}(\text{HSO}_4)_2$ , réalisée dans le méthanol à reflux ou en chauffant à  $120^\circ\text{C}$  sans solvant, les deux conditions donnent d'excellents rendements et le temps réactionnel est plus court en absence de solvant (Schéma 7).

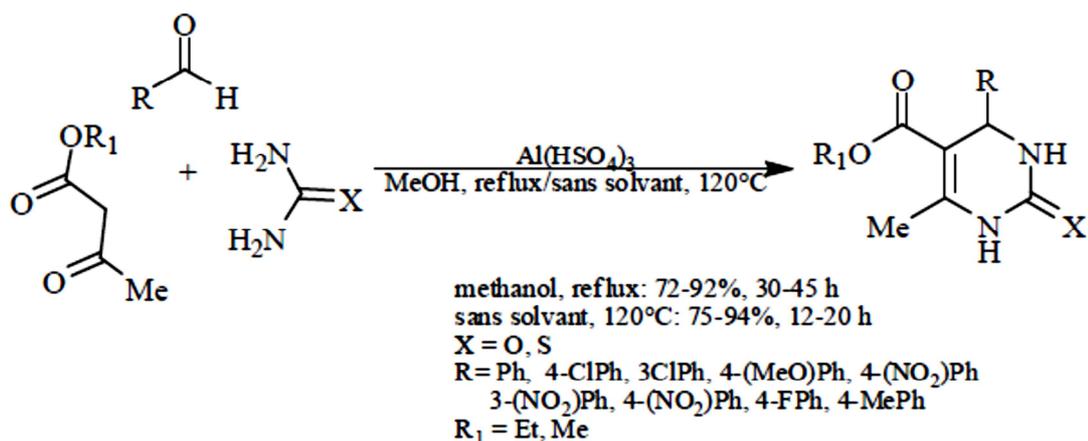


Schéma 7

L'utilisation des hétéropolyacides (HPA) comme catalyseurs dans la synthèse organique connaît un intérêt croissant, grâce notamment à leurs propriétés intrinsèques (acidité forte, non toxiques, grande stabilité, recyclage facile...). Pour la réaction de Biginelli, la première utilisation d'un hétéropolyacide sous forme d'un sel d'argent (Ag<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>) a été rapportée par Yadav et coll. [33] qui chauffent leurs mélanges réactionnels, à 80°C, dans l'eau ou l'éthanol. Les rendements sont quantitatifs avec les aldéhydes aromatiques (hétéroaromatiques) ou aliphatiques, avec l'urée et la thiourée et les temps de réactions sont relativement courts (2,5-4,5 h). Heravi et coll. [34,35] ont ultérieurement utilisé H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (acide 12- Tungstophosphorique) ou H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (acide 12-molybdophosphorique) dans l'acide acétique à reflux, mais une diminution du rendement et augmentation de temps réactionnel ont été observées. De leur côté, Rafiee et Jafari [34] ont travaillé avec H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> ou H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>, ou encore H<sub>4</sub>SiW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>, comme catalyseurs, en chauffant au reflux de l'acétonitrile pendant une heure. (Schéma 8)

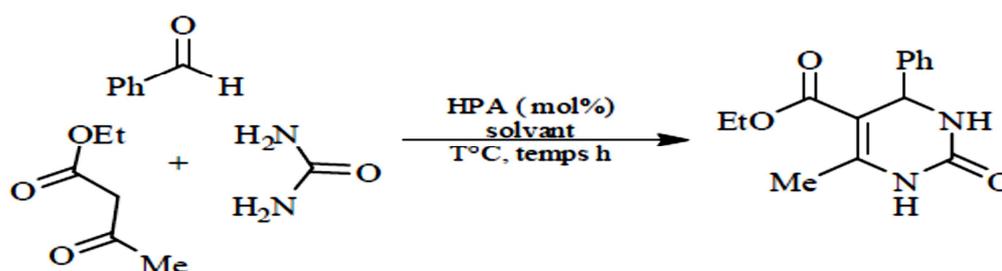


Schéma 8

- **Chauffage sous micro-ondes**

Le chauffage sous micro-ondes se produit un peu différemment du chauffage conventionnel :

Premièrement, le récipient des réactions doit être « transparent » pour laisser passer les micro-ondes. Le chauffage du mélange réactionnel ne commence pas par la surface du récipient, le récipient aura toujours une température inférieure à celle du mélange réactionnel.

Deuxièmement, pour permettre le chauffage sous micro-ondes, il peut y avoir quelques composants du mélange réactionnel qui absorbent les micro-ondes pénétrantes. Les micro-ondes vont pénétrer dans le mélange réactionnel, et lorsqu'elles sont absorbées, cette énergie va se transformer en chaleur. Tout comme le chauffage conventionnel, l'homogénéisation du mélange réactionnel peut se produire par convection ou par une agitation.

L'irradiation par micro-ondes émerge, de plus en plus, comme une technique de choix dans la synthèse organique. Elle a été utilisée avec succès dans la réaction de Biginelli et permet de diminuer drastiquement les temps de réaction et d'augmenter les rendements.

**Banik** et coll. [36] ont rapporté la réaction de Biginelli catalysée par le  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_2$ . La réaction s'effectue rapidement (5 minutes) et donne des rendements quantitatifs (97-98%), sous l'influence de l'irradiation de micro-onde, en absence de solvant (schéma 9). La même réaction, avec un chauffage classique de l'éthanol à reflux, demande 7 heures de réaction.

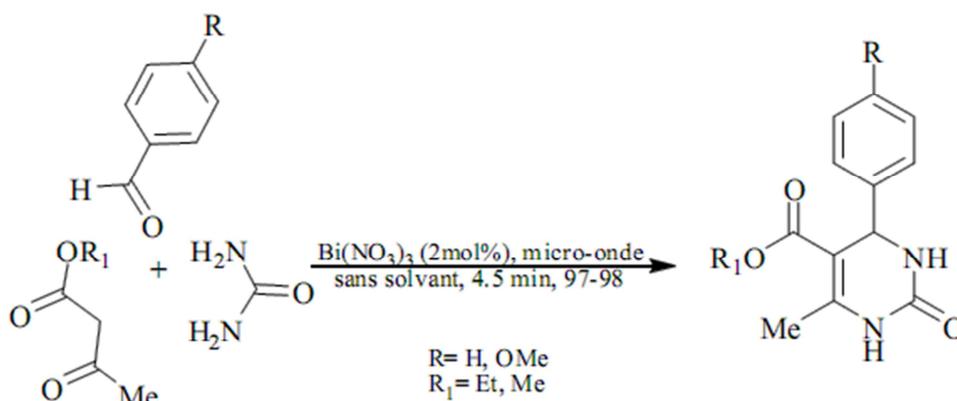


Schéma 9

Durant la dernière décennie d'importants efforts ont été consacrés au développement de catalyseurs sur support (catalyse hétérogène), capables de remplacer les catalyseurs solubles, pour les réactions de la chimie fine. Cette technique simplifie la purification du produit final avec des catalyseurs plus efficaces et réutilisables. La réaction de Biginelli se prête bien à ces conditions opératoires et des acides de Lewis supportés sur le gel de silice [37,38] lui ont été appliqués. En effet, les résultats rapportés par Choudhary et coll. [37] montrent que les halogénures de métaux ( $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{GaCl}_3$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  et  $\text{FeCl}_3$ ) supportés sur le gel de silice Si-MCM-41 ou montmorillonite K10 sont très efficaces et le  $\text{FeCl}_3/\text{Si-MCM-41}$ , sous micro-ondes et en absence de solvant, donne les meilleurs résultats (schéma 10).

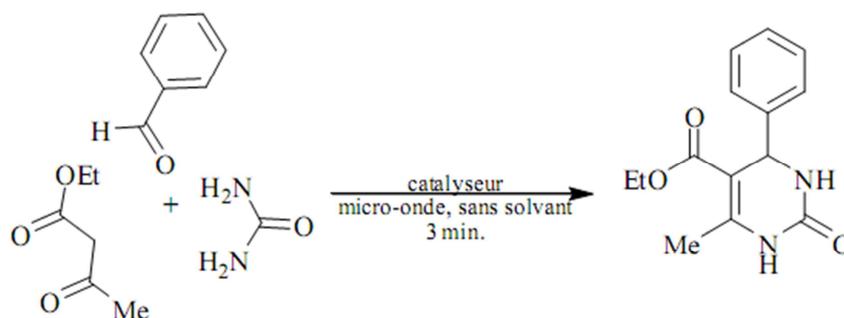


Schéma10

## Bibliographie

- [1] MEADOWS (D.H.), MEADOWS (D.L.), RANDERS (J.) et BEHRENS (W.). – Halte à la croissance. Tradant par DELAUNAY (J.). Édition Fayard (1972).
- [2] Rapport de la Conférence des Nations Unies sur l'environnement, Stockholm, 5-16 juin 1972. Édition Nations Unies, New York (1972).
- [3] Max MALACRIA, Jean-Philippe GODDARD, Cyril OLLIVIER, Chimie et développement durable, Doc. K 1 200, Techniques de l'ingénieur.
- [4] J. Zhu ; H. Bienaymé, Multicomponent Reaction, 2005.
- [5] A. Strecker, Justus Liebigs Ann. Chem. 1850, 75, 27.
- [6] A. Hantzsch, Justus Liebigs Ann. Chem. 1882, 215, 1.
- [7] P. Biginelli, Gazz. Chem. Ital., 1893, 23, 360.
- [8] LOUPY (A.) et HAUDRECHY (A.). – Effets de milieu en synthèse organique .éds. Elsevier-Masson, Paris, p. 352 (1996).
- [9] WELTON (T.). – All solutions have a solvent.Green Chem., 8, p. 13 (2006).
- [10] TANAKA (K.). Solvent-Free Organic Synthesis. Wiley-VCH, Weinheim, p. 433 (2003).
- [11] KAPPE (C.O.) et STADLER (A.). – Microwaves in organic and medicinal chemistry. Wiley-VCH, Weinheim, chap. 3, p. 29-55 (2005).
- [12].Katritzky, A. R.; Singh, S. K. ARKIVOC 2003, xiii, 68.
- [13]. Tanaka, K.; Toda, F. Chem. Rev. 2000, 100, 1025.
- [14]: Gedye, R.; Smith, F.; Westway, K.; Ali, H.; Rousell, J. Tetrahedron Lett.1986, 27,279.
- [15] : Giguere, R. J. ; Bray, T. L. ; Ducan, S. M. Tetrahedron Lett.1986, 27, 4945.
- [16] Perreux L. et Loupy A. 2001, Tetrahedron (report n°588), 57, p. 9199-9223.
- [17] P. Biginelli, Gazz. Chem. Ital., 1893, 23,360
- [18] Kappe, C. O. Tetrahedron lett. 1993, 49, 6937. (b) Kappe, C. O. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 879.
- [19] Grover, G. J.; Dzwonczyk, S.; McMullen, D. M.; Normandin, D. E.; Parham, C. S.; Sleph, P. G.; Moreland, S. J. Cardiovasc. Pharm. 1995, 26, 289.
- [20]. Singh, B. K.; Mishra, M.; Saxena, N.; Yadav, G. P.; Maulik, P. R.; Sahoo, M. K.; Gaur, R.L.; Murthy, P. K.; Tripathi, R. P. Eur. J. Med. Chem. 2008, 43, 2717.

- [21] Kappe, C. O. Eur. J. Med. Chem. **2000**, 35, 1043.
- [22] Fabian, W. M. F.; Semones, M. A.; Kappe, C. O. J. Mol. Struct. (Theochem.) **1998**, 432, 219.
- [23] K. Folkers ; T.B. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **1933**, 55, 3781. [24] F.S. Sweet ; J.D. Fissekis, J. Am. Chem. Soc., **1973**, 95, 8741.
- [25] C.O. Kappe, J. Org. Chem., **1997**, 62, 7201.
- [26] J. Zhu ; H. Bienaymé, Multicomponent Reaction, **2005**, 95-120.
- [27] C. Ivica, M. Litvic, M.F. Litvic, I. Gr€ungold, Tetrahedron., **2007**, 63, 11822.
- [28] Ramalingan, C.; Kwak, Y-W.; Tetrahedron Lett. **2008**, 64, 5023.
- [29] Cepanec, I.; Litvic, M.; Filipan-Litvic, M.; and Gr€ungold, I.; Tetrahedron **2007**, 63, 11822.
- [30] M.M. khodaei ; P. Salehi ; M.A. Zolfigol ; S. Sirouszadeh, Polish J. Chem., **2004**, 78, 385.
- [31] S. Tu ; S. Zhu ; T. Li ; X. Zhang ; Q. Zhuang, Synlett., **2004**, 3, 537.
- [32] K. Niknam ; M.A. Zolfigol ; Z. Hossieninejad ; N. Daneshvar, Chin. J. Catal., 2007, 28, 591
- [33] J.S. yadav ; B.V.S. Reddy ; P. Sridhar ; J.S.S. Reddy ; K. Nagaiah ; N. Lingaiah ; P.S Saiprasad, Eur. J. Org., **2004**, 552.
- [34] M.M. Heravi ; F. Derikvand ; F.F. Bamoharram, J. Mol. Catalysis A : Chemical, **2005** 242, 173.
- [35] M.M. Heravi ; F. Derikvand ; F.F. Bamoharram, Catalysis commun., **2006**, 7, 373.
- [36] B.K. Banik ; A.T. Reddy ; A. Datta ; C. Mukhopadhyay, Tetrahedron Lett., **2007**, 48, 7392.
- [37] V.R. Choudhary ; V .H. Tillu ; V.S. Narkhede ; H.B. Borate ; R.D. Wakharkar, Catalysis Commun., **2003**, 4, 449.
- [38] R. Gupta ; M. Gupta ; S. Paul ; R. Gupta, Can. J. Chem., **2007**, 85, 197.



## **Chapitre 2**

*Techniques Expérimentales et  
Catalyseurs*

## 1. Introduction

Notre travail est constitué de deux parties, une synthèse conventionnelle et une synthèse sous irradiation micro-ondes de la réaction de Biginelli.

Dans ce chapitre, on se propose de décrire les deux modes opératoires, les techniques spectroscopiques ainsi que les méthodes de préparation des catalyseurs utilisés.

## 2. Les techniques d'analyses utilisées

### 2.1 Chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique analytique rapide, simple et peu coûteuse. Elle s'applique aux molécules pures, aux extraits (mélange complexes de métabolites) et aux échantillons biologiques. La phase stationnaire est constituée d'une couche mince et uniforme de 0,25mm d'épaisseur, d'une substance séchée et finement pulvérisée, appliquée sur un support approprié ; dans notre cas, nous avons utilisé des plaques de gel de silice 60 F254 (phase normale) prêtent à l'emploi à support en aluminium, La phase mobile ou éluant (généralement un mélange binaire ou ternaire de solvant) migre à la surface de la plaque par capillarité.

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).

L'étude en chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisé dans un éluant constitué d'un mélange de solvants chloroforme-méthanol (2ml/ nbr gouttes) avec des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F254 (épaisseur : 0.2 mm). La révélation des taches est faite à l'aide d'une solution (révélateur) composé de :

- 5g de  $K_2CO_3$
- 0,75g de  $KMnO_4$
- 75ml d'eau
- 0,63ml de  $N_aOH$  10%

$$Rf = \frac{\text{Distance parcourue par le composé}}{\text{distance parcourue par le solvant}}$$

## 2.2 Spectrophotométrie UV/visible

La spectrophotométrie UV-visible est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution.

### Principe :

Lorsqu'une lumière d'intensité  $I_0$  passe à travers une solution, une partie de celle-ci est absorbée par le(s) soluté(s). L'intensité  $I$  de la lumière transmise est donc inférieure à  $I_0$ . On définit l'absorbance de la solution comme :

$$A = \log \left( \frac{I_0}{I} \right)$$

On parle aussi de transmittance définie par la relation :

$$T = \frac{I}{I_0} \quad \text{C'est-à-dire que} \quad A = -\log T.$$

L'absorbance est une valeur positive, sans unité. Elle est d'autant plus grande que l'intensité transmise est faible. La relation de Beer-Lambert décrit que, à une longueur d'onde  $\lambda$  donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration, et à la longueur du trajet optique (distance sur laquelle la lumière traverse la solution).

Les mesures absorbance ont été enregistrées sur un appareil de marque Shimadzu de type UV-1601 PC, dans des cellules en Quarts Suprasil Hellma. L'estimation sur les erreurs expérimentales est de 2nm sur le maximum des bandes et 5% pour les coefficients d'extinction molaire. Les produits ont été dissouts dans le chloroforme.

## 2.3 Spectroscopie Infra Rouge IR

La spectroscopie infra-rouge à transformée de Fourier est une méthode très utilisée pour une analyse qualitative, la caractérisation et l'identification d'un composé après une purification ou pour suivre l'évolution d'une réaction en cours de synthèse (apparition ou disparition de bandes). Elle permet l'identification d'un groupement fonctionnel ou de structure avec d'autres méthodes spectrales si elle ne suffit pas.

Les résultats obtenus en IR ont été réalisés sur un Spectrophotomètre à transformée de Fourier Shimadzu FTIR-8400, de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, en utilisant des pastilles en KBr (produit solide). Les fréquences d'absorption ( $\nu$ ) sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2.4 Point de fusion

Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un appareil à capillaire de type Stuart. SMP11.

## 3. Caractéristiques des produits utilisés

Les propriétés des produits utilisés pour la réaction et caractérisation du produit sont regroupées dans le tableau suivant :

**Tableau 1 : Caractéristiques des produits utilisés**

Produits	Fournisseurs	Masse molaire (g /mol)	Pureté (%)	Température d'ébullition ou fusion (°C)
Acétonitrile (C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N)	Biochem/Chemopharma	46,04	99,5	82
Ethanol (EtOH)	GPR Rectapur /VWR Prolabo	46,07	99,9	78
Urée (NH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> )	Panreac	60,06	98	132-135
Acétoacétate d'éthyle (C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> )	Fluka	130,14	98	180 ,8
Acétoacétate de méthyle (C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	Riedel-de Haen AG SEELZE-HANNOVER	116,12	98	167-170
Benzaldéhyde (C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O)	Riedel-de Haen	106,12	99	64
HCl	SIGMA-ALDRICH	36,46	37	48
Chloroforme (CHCl <sub>3</sub> )	Scharlan	119,38	99,6	61,2
Méthanol (CH <sub>4</sub> O)	Biochem/Chemopharma	32 ,04	99	64,7

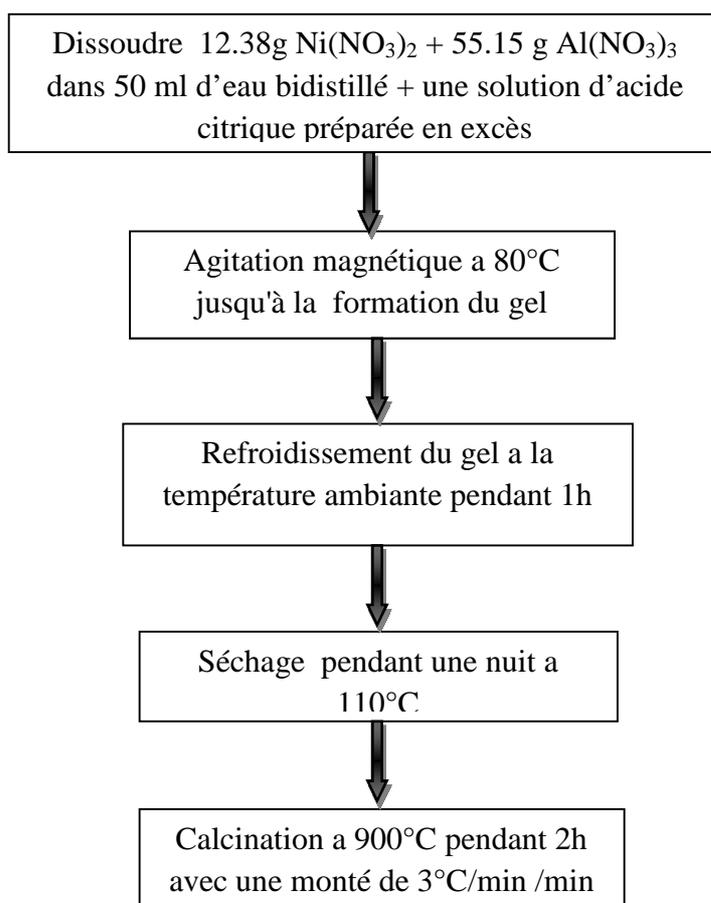
### 3. Les catalyseurs utilisés et leurs méthodes de préparations

Généralement, la condensation de Biginelli est élaborée dans un solvant en présence de catalyseurs variés (acides protiques, acides de Lewis, acides conjugués de bases faibles, hétéropolyacides,..). Dans le but de comparer différents types de catalyseurs, nous avons repris la réaction de Biginelli en utilisant HCl, catalyseurs types oxydes supportés par l'alumine et préparés par sol-gel et microémulsion ainsi que les hétéropolyacides supportés par l'alumine et la silice. Dans ce qui suit nous présentons les méthodes de préparations des deux derniers types de solides catalytiques.

#### 3.1 Catalyseurs oxydes supportés

- **La synthèse des catalyseurs par la méthode sol-gel**

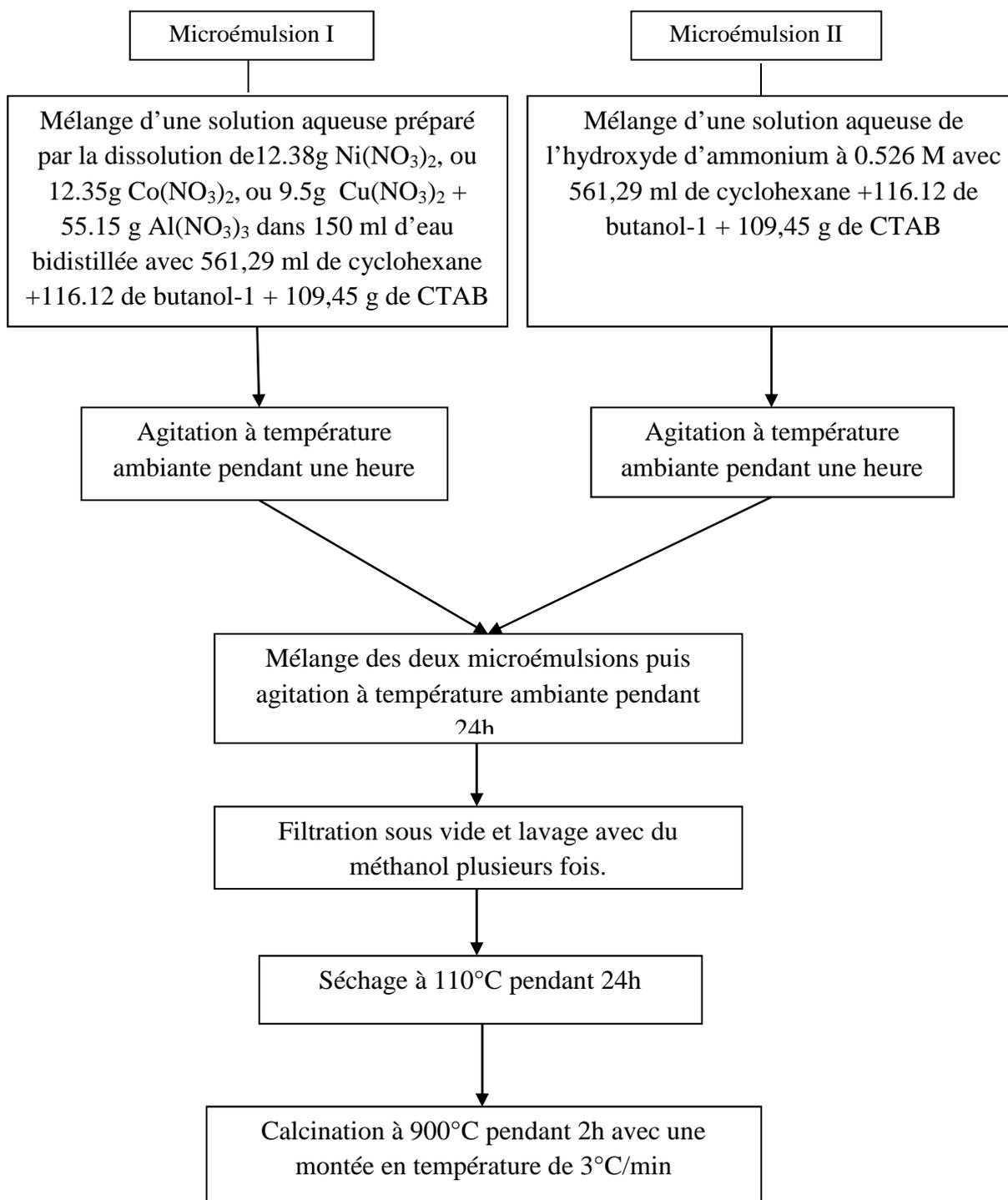
Les étapes de préparation des catalyseurs Ni/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Co/ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et Cu/ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> à 25% en masse par la méthode sol-gel sont rassemblées dans la (Figure1) ci-dessous :



**Figure 1** : Etapes de la préparation des catalyseurs Ni/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Co/ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et Cu/ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> à 25% en masse par sol-gel [1].

- La synthèse des catalyseurs par la méthode microémulsion

Les étapes de préparation des catalyseurs Ni/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Co/ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et Cu/ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> à 25% en masse par la méthode microémulsion sont résumées sur la (Figure 2).



**Figure 2 :** Différentes étapes de préparation des catalyseurs Ni/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Co/ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et Cu/ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> à 25% en masse par la méthode microémulsion inverse [1].

### 3.2 Les hétéropolyacides (HPA) supportés :

L'acide  $H_4 PMo_{11}VO_{40} \cdot 13H_2O$  a été préparé selon la méthode décrite par Courtin et améliorée par C.Rabia [2,4]. Cette méthode consiste à acidifier un mélange de molybdate ( $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ ), de phosphate de sodium ( $Na_2HPO_4$ ) et de vanadate de sodium ( $NaVO_3$ ) par un acide fort (HCl ou  $H_2SO_4$ ). L'amélioration consiste à cristalliser l'hétéropolyacide à froid ( $4^\circ C$ ) après son extraction, elle permet ainsi d'obtenir un acide pur. La formation de l'anion répond à la stoechiométrie suivante :



L'acide  $H_4 PMo_{11}VO_{40} \cdot 13H_2O$  a été ensuite déposé sur la silice ( $SiO_2$ ) et l'alumine ( $Al_2O_3$ ). Les pourcentages en acide varient entre 15 et 30%. Ces supports se présentent sous forme de poudre bien broyée [4].

### 4. Mode opératoire de la réaction de biginelli

Les dérivés 3,4-dihydropyrimidinones ont été préparés suivant la réaction de condensation à composants multiples de Biginelli, en utilisant le benzaldéhyde (1), l'acétoacétate d'éthyle (de méthyle) (2) et l'urée (3), en présence du solvant avec un chauffage conventionnelle ou bien sous irradiation micro-ondes schémas 1 et 2.

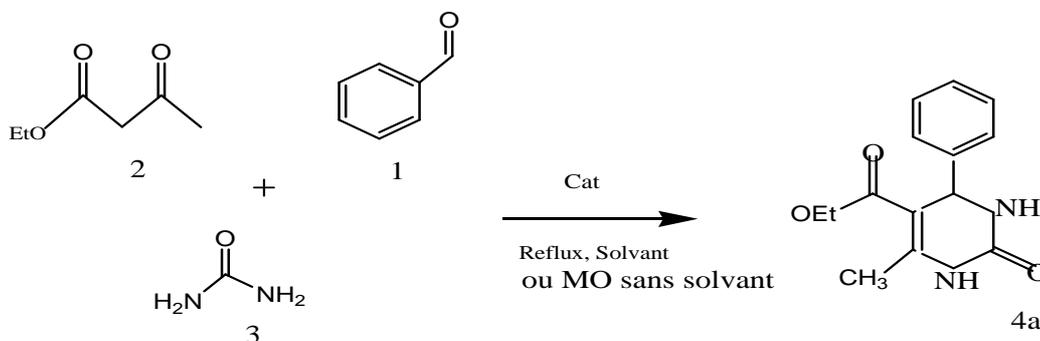


Schéma 1

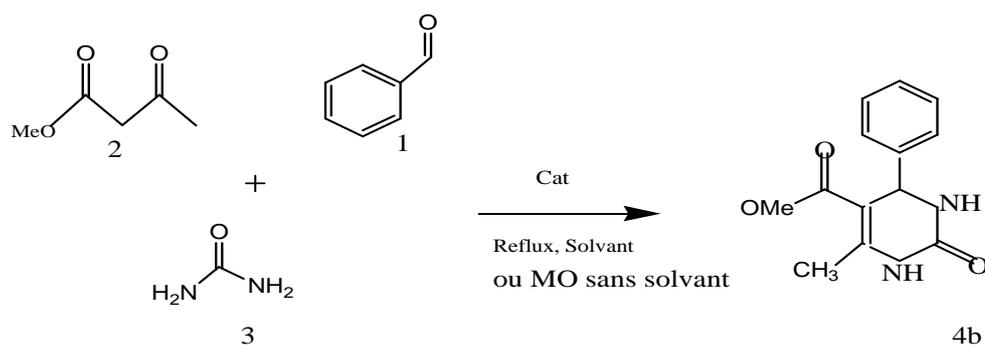


Schéma 2

#### 4.1 Synthèse conventionnelle

Dans un ballon de 250 ml, on introduit un mélange de benzaldéhyde (1 équivalent, 10mmol), d'acétoacétate d'éthyle (ou de méthyle) (1 équivalent, 10mmol) et d'urée (1.5 équivalent, 15mmol), on ajoute 5-10 ml de solvant (l'acétonitrile, éthanol, eau) et 6 gouttes de HCl concentré ou une masse du catalyseur. Le mélange est chauffé et maintenue au reflux sous agitation magnétique pendant 1heure et 30 minutes (figure3). 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.

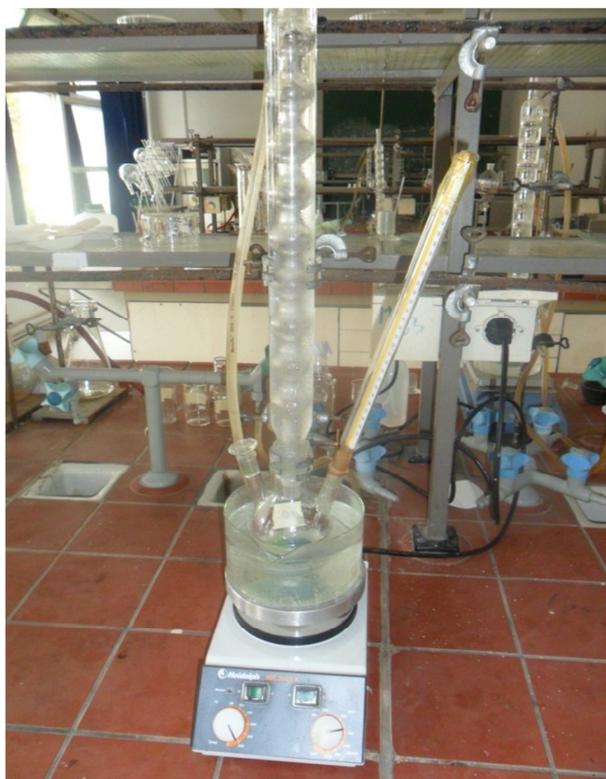


Figure 3: Dispositif de réaction avec chauffage conventionnelle.

### 5.2 Synthèse sous micro-ondes

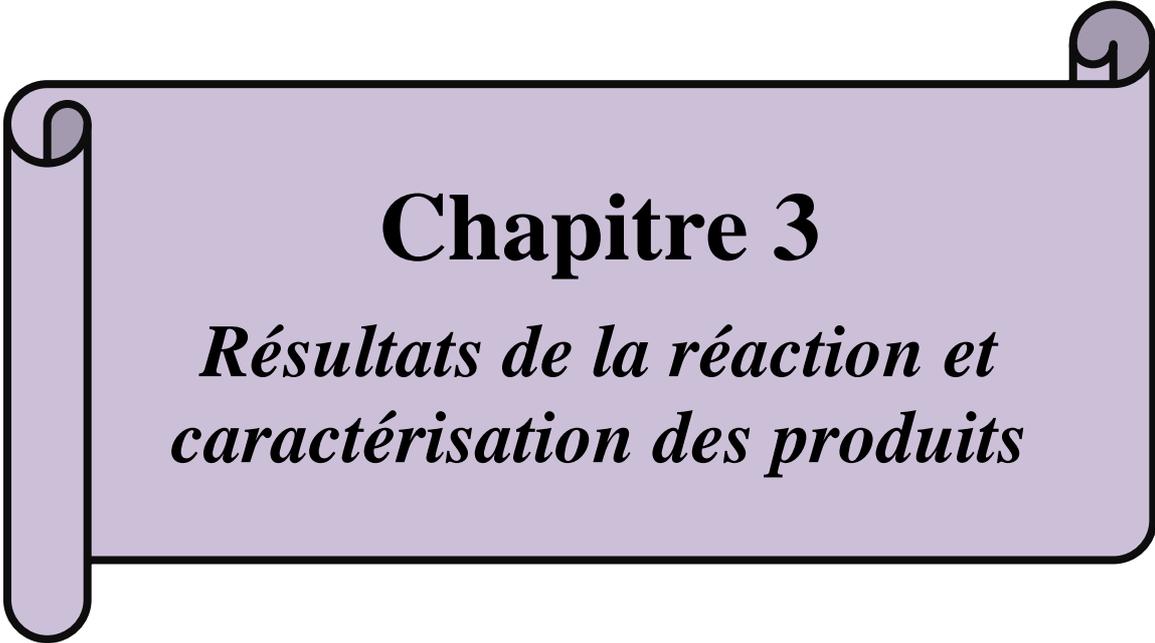
Dans un erlenmeyer de 250 ml, on introduit un mélange de benzaldéhyde (1 équivalent, 10mmol), d'acétoacétate d'éthyle (ou de méthyle) (1 équivalent, 10mmol) et d'urée (1.5 équivalent, 15mmol), on ajoute 6 gouttes de HCl concentré ou une masse du catalyseur. Le mélange est chauffé dans un four à micro-onde à 300W pendant 5min (figure 4). 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.



**Figure 4** : Dispositif de réaction sous micro-ondes.

## **Bibliographie**

- [1] Mourad Halouane, Mémoire de Magister, UMMTO, **2011**.
- [2] J. B. Moffat. Applied catalysis A : General 146 (**1996**) 65-86
- [3] Ivan V. Kozhevnikov,. Chem. Rev. **1998**, 171-198
- [4] L. Dermeche, S. Hocine, M. M. Bettahar, C. Rabia, Can. J. Chem. Eng. 87 (4), 614-619 (**2009**)



# Chapitre 3

*Résultats de la réaction et  
caractérisation des produits*

## Introduction

Dans le but de minimiser l'utilisation du solvant nocif et de réduire les dépenses énergétiques, nous avons réalisé la réaction de Biginelli en variant les paramètres opérationnels suivants :

- le types du solvant (Ethanol, acétonitrile, eau et sans solvant).
- le mode d'activation (Conventionnelle ou sous irradiation micro-ondes).

Le choix du solvant est important car il solubilise les réactifs, par conséquent la surface de contact et le nombre de collisions entre les réactifs augmente, il détermine aussi la température du reflux, qui est celle de la réaction.

Les réactions sous irradiations micro-ondes, sans solvant et/ou en utilisant un support solide résultent en des temps de réaction plus court et produisent des rendements plus élevés que ceux obtenus avec l'utilisation du chauffage conventionnel. Elles offrent également à faible coût, la simplicité de manipulation et de traitement et la réduction de pollution.

Cette étude a été réalisée pour trois types de catalyseurs : L'acide chlorhydrique, catalyseurs oxyde supportés et les hétéropolyacides (HPA) supportés.

Deux dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinones ont été synthétisés : Le composé **4a** obtenu à partir de l'acétoacétate d'éthyle et le composé **4b** obtenu à partir de l'acétoacétate de méthyle.

## 1. Chauffage conventionnelle

### 1.1 Résultats de la réaction de biginelli réalisée avec l'acétoacétate d'éthyle

Comme nous l'avons cité précédemment, le choix du solvant est important. Nos synthèses ont été réalisées en présence de l'éthanol (polaire et protique), l'eau (polaire et protique) ou l'acétonitrile (polaire et aprotique).

L'acétonitrile est plus polaire (moment dipolaire 3,92 D) que l'eau (1,85 D) et l'éthanol (1,69 D) d'où un point d'ébullition plus élevé et par conséquent la réaction est généralement mieux activée.

L'eau est le solvant dans lequel la nature effectue toutes les transformations chimiques liées à la vie. Le chimiste organicien, par contre, a eu tendance à éviter ce milieu et à`

travailler dans des conditions anhydres. Cela est dû à plusieurs raisons, la principale étant que la plupart des molécules organiques sont faiblement solubles dans ce milieu, voire insolubles

Les travaux de Breslow publiés en 1980 furent le début d'une nouvelle ère pour la chimie dans l'eau [1].

Les résultats obtenus pour les trois types de catalyseurs sont regroupés dans les tableaux 1,2 et 3.

**Tableau 2 :** Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec

6 gouttes de HCl (AAE) CC à 80-90°C

	Ethanol		Acétonitrile		Sans solvant	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
Hcl	40	199	74	198	56	200

**Tableau 3 :** Points de fusions et les rendements des DHPMs obtenus avec

0.1g des oxydes (AAE) CC à 80-90°C

	Ethanol		Acetonitrile		Sans solvant	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
Cu /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	2.38	180	0.85	178	1.95	175
Cu /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (SG)	0.38	180	0.79	169	10.76	200
Ni /SiO <sub>2</sub> 25% (SG)	1.54	220	0.86	197	2.31	187
Ni /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	0.38	176	1.54	179	4.23	179
Co /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	0.95	159	0.82	147	4.39	179

**Tableau 4:** Points de fusions et les rendements des DHPMs obtenus avec 0.1g des HPA (AAE) CC à 80-90°C

	Ethanol		Acétonitrile		Sans solvant		Eau	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
HPA/SiO <sub>2</sub> 30%	5	176	0.76	164	12.30	179	0.59	171
HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 30%	1.79	155	1.72	185	7.72	180		
HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 20%	0.38	169	0.47	164	0.76	168	1.09	163

Au vu des résultats obtenus nous avons constaté que :

Les meilleurs rendements ont été obtenus avec HCl comme catalyseur.

Les oxyde supportés sont peu actifs ou pratiquement inactifs quelques soit le métal utilisé (Ni, Co et Cu) et la techniques de préparation (microémulsion et sol-gel). Le pouvoir oxydant de ce type de catalyseurs défavorise la formation du produit de la réaction la 3,4-dihydropyrimidinones.

Par ailleurs, dans le cas de HCl, les meilleurs rendements ont été obtenus avec le solvant acétonitrile.

Dans le cas des oxydes métalliques supportés et des HPA supportés une amélioration appréciable du rendement est observée lors de la suppression du solvant organique nocif. Le remplacement du solvant organique par l'eau pour ce type de catalyseurs n'améliore guère le rendement. La synthèse organique dans l'eau ne dépend pas du moment dipolaire mais du caractère hydrophobe des molécules organiques. Lorsque deux molécules hydrophobes sont placées dans l'eau, elles ont tendance à s'agréger de manière à diminuer les interactions défavorables avec le solvant ; ce phénomène compense partiellement la solvation hydrophobe. Cette agrégation de molécules apolaires dans l'eau (ou de centres apolaires d'une même molécule) est à l'origine de la réactivité en milieu aqueux [1].

Nous avons constaté dans certains cas un écart de la température de fusion du produit par rapport à la température reportés 198-200 ° C [2]. Cela signifie que le produit obtenue n'est pas pur d'où la nécessité de le relaver afin de supprimer la quantité d'urée résiduelle.

### 1.2 Résultats de la réaction de biginelli réalisée avec l'acétoacétate de méthyle

En remplaçant l'acétoacétate d'éthyle par l'acétoacétate de méthyle nous obtenons le dérivé de la 3,4-dihydropyrimidinones **2b**. Les résultats sont rapportés dans les tableaux [4,5 et6] ci-dessous.

**Tableau 5 :** Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 6 gouttes de HCl (AAM) CC à 80-90°C

	Ethanol		Acetonitrile		Sans solvant	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
Hcl	91.93	192	100	193	100	195

**Tableau 6 :** Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 0.1g d'oxydes (AAM) CC à 80-90°C

	Ethanol		Acetonitrile		Sans solvant	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
Cu /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)			1.92	174	15.47	183
Cu /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (SG)	2.95	170	1.14	183	4.39	197
Ni /SiO <sub>2</sub> 25% (SG)	1.58	174				
Ni /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	2.23	171	3.46	168	1.44	175
Co /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	7.61	182	3.41	180	6.37	175

**Tableau 7 :** Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 0.1g des HPA (AAM) CC à 80-90°C

	Ethanol		Acétonitrile		Sans solvant		Eau	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
HPA/SiO <sub>2</sub> 30%	2.21	179	3.82	184	17.56	195	1.33	173
HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 30%	1.87	160	14.84	182	21.67	205		
HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 20%	8.47	185	2.60	179	15.98	181	1.62	173

Au vu des résultats obtenus nous avons constaté que :

Les meilleurs rendements ont été obtenus avec HCl comme catalyseur. Ces rendements avoisinent les 100%.

Une nette amélioration des rendements comparés aux valeurs obtenues avec l'acétoécétate d'éthyle.

Les oxyde supportés sont peu actifs quelques soit le métal utilisé (Ni, Co et Cu) et la techniques de préparation (microémulsion et sol-gel). Le pouvoir oxydant de ce type de catalyseurs défavorise la formation du produit de la réaction la 3,4-dihydropyrimidinones.

Par ailleurs, dans le cas des oxydes métalliques supportés et des HPA supportés une amélioration appréciable du rendement est observée lors de la suppression du solvant organique nocif. Le remplacement du solvant organique par l'eau pour ce type de catalyseurs n'améliore guère le rendement.

### 1.3. Résultats de la réaction de biginelli réalisée avec l'acétoacétate d'éthyle et acétoacétate de méthyl après le lavage

Les résultats sont regroupés dans les tableaux

**Tableau 8 :** Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec

6 gouttes de HCl (AAE) + (AAM) après le lavage CC à 80-90°C

	AAE		AAM	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
Hcl (S.S)	49	200	87.73	195
Hcl (AN)	67.93	198	85.22	193
Hcl (EtOH)	36.41	199	79.03	192

**Tableau 9:** Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec

0.1g des oxydes (AAE) + (AAM) après le lavage CC à 80-90°C

	AAE (S.S)		AAM (S.S)	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
Cu /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	1.01	197	11.18	190
Cu /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (SG)	3.68	200	4.38	197
Ni /SiO <sub>2</sub> 25% (SG)	1.68	187		
Ni /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	3.52	194	1.07	193
Co /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	2.74	199	4.47	190

**Tableau 10 :** Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec

0.1g des HPA (AAE) + (AAM) après le lavage CC à 80-90°C

	AAE (S.S)		AAM (S.S)	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
HPA/SiO <sub>2</sub> 30%	9.09	196	16.03	195
HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 30%	5.31	193	20.92	205
HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 20%	0.60	193	13.81	189

Au vue des valeurs obtenues, nous constatons une légère baisse du rendement avec la suppression de l'urée résiduelle avec un faible changement dans les températures de fusion, se rapprochant de la température reportée par la littérature.

## 2. Chauffage sous micro-ondes

La mise en œuvre de réactions sans solvant permet de développer une technologie propre, efficace et économique. Les traitements sont simplifiés, les couts sont réduits. Les techniques de synthèse en absence de solvant peuvent faire appel à un appareillage classique ou des techniques d'activation comme la photochimie ou les micro-ondes.

Dans cette partie, nous avons réalisé la synthèse de biginelli (avec acétoacétate d'éthyle et acétoacétate de méthyle) sous irradiation micro-ondes et en présence de l'eau ou en absence de solvant organique nocif.

Une étude préliminaire réalisée sur deux catalyseurs afin de déterminer le temps de réaction et la puissance du micro-onde. Suite à cette étude nous les avons fixés à 5 minutes et la puissance 300 W correspondant à une température avoisinant 90°C [3].

Les résultats sont regroupés dans les tableaux 10-12

**Tableau 11 :** Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec

6 gouttes de HCl (AAE) + (AAM) MO à 80-90°C

	Acetoacetate d'éthyle		Acetoacetate de méthyle	
	Sans solvant		Sans solvant	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
Hcl	33	193	99.94	187

**Tableau 12 :** Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec

0.1g des oxydes (AAE) + (AAM) MO à 80-90°C

	Acetoacetate d'éthyle		Acetoacetate de méthyle	
	Sans solvant		Sans solvant	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
Co /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	22.14	168	24.80	184
Cu /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (SG)	16.63	171	14.09	182
Ni /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	12.02	165	5.16	165
S.S /S.Cat	2.63	145		

**Tableau 13 : Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec 0.1g des HPA (AAE) + (AAM) MO à 80-90°C**

	Acetoacetate d'ethyl				Acetoacetate de methyl			
	Eau		S. solvant		Eau		S.solvant	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
HPA/SiO <sub>2</sub> 30%	8.48	162	19.50	168	14.96	155	25.24	192
HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 30%			10.21	170				
HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 20%	4.90	150	8.37	172	9.68	141	28.54	175

Au vu des résultats obtenus nous avons constaté que :

Quelques soit le catalyseur utilisé l'acétoacétate de méthyle donne un meilleur rendement par rapport à l'acétoacétate d'éthyle.

Les meilleurs rendements ont été obtenus avec HCl comme catalyseur. Ces rendements avoisinent les 100%.

Les oxydes supportés et les HPA supportés sont moyennement actifs.

Par ailleurs, pour tous les catalyseurs, les rendements sont nettement meilleurs en travaillant sans solvant sous irradiation micro-ondes .Le remplacement du solvant organique par l'eau n'améliore guère les performances catalytiques des solides utilisés.

### 2.1. Chauffage sous micro-ondes après lavage

Les nouveaux rendements et points de fusion obtenus après le lavage sont rassemblés dans le tableau13 ci-dessous :

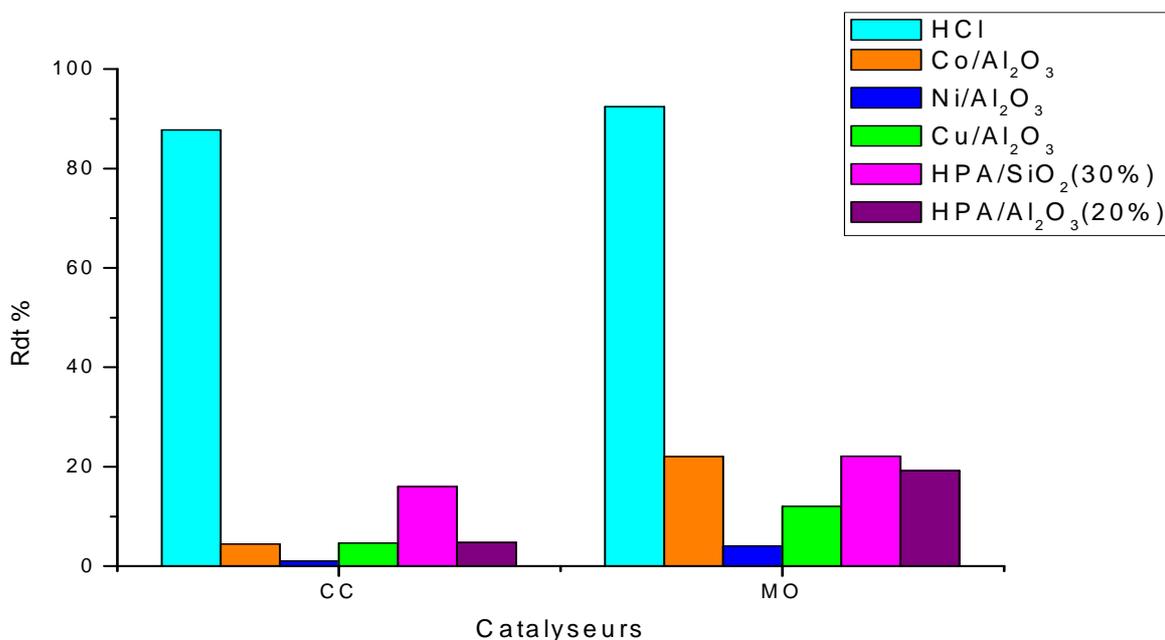
**Tableau 14** : Points de fusions et rendements des DHPMs obtenus avec les différents catalyseurs (après le lavage) (AAE) + (AAM) MO à 80-90°C

	AAE (S.S)		AAM (S.S)	
	Rdt %	Tf °C	Rdt %	Tf °C
HCl	27.05	193	92.40	194
Co /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	18.24	183	22.08	190
Cu /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (SG)	16.63	171	12.04	190
Ni /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	10.18	183	4.09	179
HPA/SiO <sub>2</sub> 30%	17.18	186	22.11	192
HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 20%	7.35	186	19.24	184

Au vue des valeurs obtenues, nous constatons une légère baisse du rendement avec la suppression de l'urée résiduelle avec un faible changement dans les températures de fusion, se rapprochant de la température reportée par la littérature.

### 3. Comparaison entre le chauffage conventionnel et irradiations micro-ondes

La comparaison entres les résultats des réactions réalisés avec chauffage conventionnel et l'irradiation micro-ondes sont regroupés dans l'histogramme suivant :



Histogramme : la variation des rendements en fonction des catalyseurs suivant les deux méthodes de chauffage

Au vu des résultats obtenus nous avons constaté que :

Une nette amélioration des rendements ont été obtenus avec la synthèse sous micro-ondes à seulement 5 minutes de réactions comparés aux valeurs obtenues avec le chauffage conventionnelle.

Les HPA supportés sont peu actifs sous irradiations micro-ondes.

Travailler sans solvant sous irradiations micro-ondes est plus efficace que de remplacer le solvant organique par l'eau.

Comme nous l'avons cité déjà dans notre étude bibliographique, l'activation micro-onde résulte de deux contributions :

- une d'origine purement thermique résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique,
- une contribution spécifique, d'origine électrostatique résultant d'interactions de type dipôles-dipôles entre les molécules polaires et le champ électrique : l'apparition de charges dans l'état de transition, comme par exemple la formation d'un intermédiaire tétraédrique dans un mécanisme d'addition-élimination, est stabilisé sous irradiation micro-onde. On a donc un effet direct sur la cinétique par la diminution de l'énergie d'activation [4].

L'importance relative de ces deux types d'effets peut être appréciée en comparant les résultats obtenus sous micro-ondes ou par chauffage classique **toutes conditions égales par ailleurs (temps, température,...)**.

Dans notre cas la température de réaction sous micro-onde est similaire à la température de réaction du chauffage classique. Cependant le temps de réaction est nettement réduit, nous passons de 1h30 de réaction avec le chauffage classique à 5 minutes de réaction sous irradiation micro-ondes. Nous constatons un gain de temps et d'énergie appréciable avec une nette amélioration des rendements.

#### **4. Résultats spectroscopiques**

Parmi tous les produits, nous avons choisi 16 produits obtenus avec différentes conditions (tableau14) dont la structure a été confirmée par plusieurs techniques spectroscopiques :

**Tableau15** : catalyseur, solvant, propriétés physiques et rendements des 3,4-

dihydroprimidinones :

Entrée	Produit	Cat	Solvant	Radical	Tf °C	Rdt %
1	4b	HCl	S.S/MO	OMe	194	92.40
2	4b	HCl	EtOH/CC	OMe	192	91.93
3	4b	HCl	S.S/CC	OMe	195	87.73
4	4a	HCl	EtOH/CC	OEt	199	36.41
5	4a	HCl	S.S/CC	OEt	200	49
6	4a	HCl	S.S/MO	OEt	193	27.05
7	4b	CO/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25%	S.S/CC	OMe	190	4.47
8	4b	CO/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25%	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N/CC	OMe	180	3.41
9	4b	CO/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25%	S.S/MO	OMe	190	22.08
10	4b	CO/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25%	EtOH/CC	OMe	182	7.61
11	4a	Cu/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	S.S/CC	OEt	197	1.01
12	4a	Cu/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% (ME)	EtOH/CC	OEt	180	2.38
13	4b	HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 20%	S.S/CC	OMe	205	5.31
14	4b	HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 20%	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N/CC	OMe	179	2.60
15	4b	HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 20%	S.S/MO	OMe	184	7.35
16	4b	HPA/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 20%	EtOH/CC	OMe	185	8.47

### 5. Etude en chromatographie sur couche mince

Les différents Rf sont rassemblés dans le tableau 15 suivant :

**Tableau 16** : Résultats de la CCM des DHPMs formées

Entrée	Rf	Entrée	Rf
1	0.63	9	0.46
2	0.63	10	0.51
3	0.58	11	0.59
4	0.65	12	0.57
5	0.40	13	0.52
6	0.58	14	0.52
7	0.46	15	0.52
8	0.46	16	0.52

La pureté de chaque produit obtenu a été confirmée par la CCM en utilisant comme éluant un mélange de chloroforme-méthanol (xV/yV).

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).

## 6. Etude en spectroscopie UV/visible

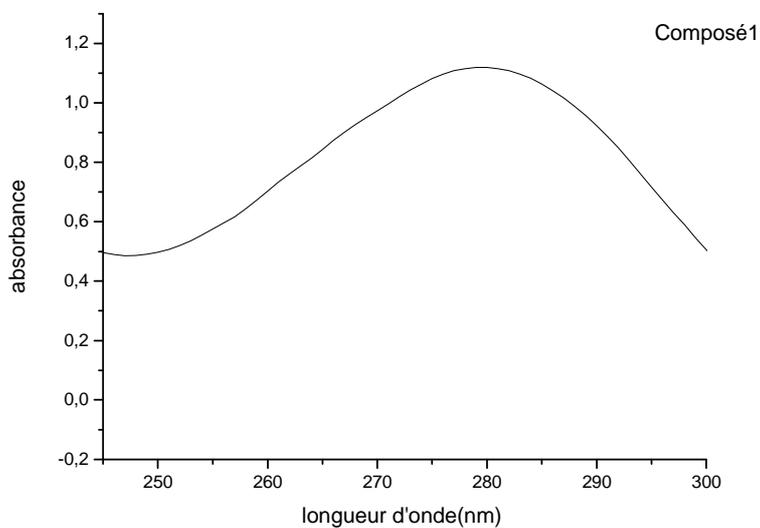
Les spectres d'absorptions ont été réalisés juste après dissolution dans le chloroforme à  $10^{-4}$  M.

En faisant un balayage sur un intervalle de 200 à 900 nm, nous avons obtenus les graphes (voir annexe), qui donnent une seule bande d'absorption ( $\lambda_{\text{abs}}$ ) selon le type de fonctions qui absorbe en UV/vis. (Tableau 16)

**Tableau17:** Résultats des spectres UV/vis des DHPMs formées

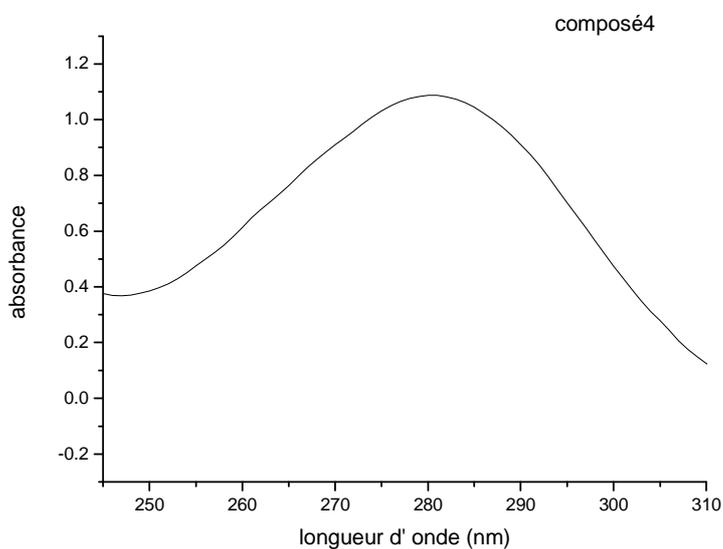
Entrée	Longueur d'onde $\lambda$ (nm)	absorbance	$\epsilon$ ( $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )
1	279	1.11	11100
2	280	0.98	9800
3	280	1.03	10300
4	280	1.08	10800
5	280	1.27	12700
6	280	1.11	11100
7	279	0.93	9300
8	279	0.72	7200
9	279	0.61	6100
10	279	0.81	8100
11	280	1.18	11800
12	279	0.98	9800
13	279	1.34	13400
14	281	1.05	10500
15	278	0.58	5800
16	280	1.38	13800

Pour le composé 1 nous observons une longueur d'onde à  $\lambda=279$  nm (fig.1)



**Figure 1** : Spectre UV/vis du composé(1) à  $10^{-4}M$   $\epsilon =11100 M^{-1} cm^{-1}$ .

Pour le composé 2 nous observons une longueur d'onde à  $\lambda=280$  nm (fig.2)



**Figure 2**: Spectre UV/vis du composé(4) à  $10^{-4}M$   $\epsilon =10800M^{-1} cm^{-1}$

## 7. Etude en spectroscopie Infra Rouge IR

### Estimation théorique :

Les spectres IR sont caractérisés par deux bandes successives correspondantes à l'élongation de deux liaisons N-H du noyau dihydropyrimidin(thi)one qui apparaissent respectivement vers 3240  $\text{cm}^{-1}$  et 3110  $\text{cm}^{-1}$ . Une bande sort vers 1700  $\text{cm}^{-1}$  et est caractéristique du groupement C=O de la fonction ester ou cétone suivie par la bande du groupement C=O de la fonction amide du noyau dihydropyrimidinone enregistrée vers 1640  $\text{cm}^{-1}$ . D'autres bandes caractérisent les doubles liaisons C=C du cycle aromatique et noyau dihydropyrimidin(thi)one sortent entre 1616  $\text{cm}^{-1}$  et 1515  $\text{cm}^{-1}$ .

**Tableau18 :** Résultats des spectres IR des DHPMs formées

Entrée	Interprétation des spectres IR
1	3225 , 3105 (N-H) ; 1702 (C=O) ;1645(C=O) 1600,1598,1559,15435(C=C)
3	3236, 3118(N-H) ; 1704(C=O) ; 1645 (C=O) ; 1597(C=C)
5	3225 ,3118(N-H) ; 1704(C=O) ;1645 (C=O) ;1608 ,1603(C=C)
6	3225,3105,3236,3118(N-H) ;1697(C=O) 1650(C=O) ;1556,1557,1541,1577(C=C)
7	3201,3118(N-H) ;1696 (C=O) ; 1650(C=O) ;1601(C=C)
8	3214, 3225,3118(N-H) ;1696 (C=O) 1646(C=O) ; 1565(C=C)
9	3201,3214,3225(N-H) ;1697(C=O) 1644(C=O) : 1598,1601(C=C)
13	3190, 3118,3236, 3225(N-H) ;1701(C=O) 1642(C=O) ; 1588,1600(C=C)
15	3225 ,3236(N-H) ; 1697(C=O) 1650(C=O) ; 1557,1598 (C=C)
16	3236,3225(N-H) ;1698(C=O) ; 1650(C=O) ;1559,1576,1545 (C=C)

Exemples :

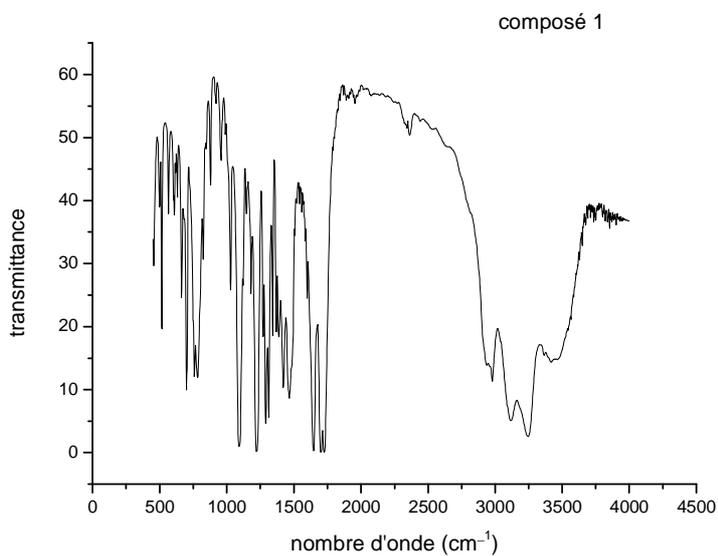


Figure 3 : spectre IR du composé 1

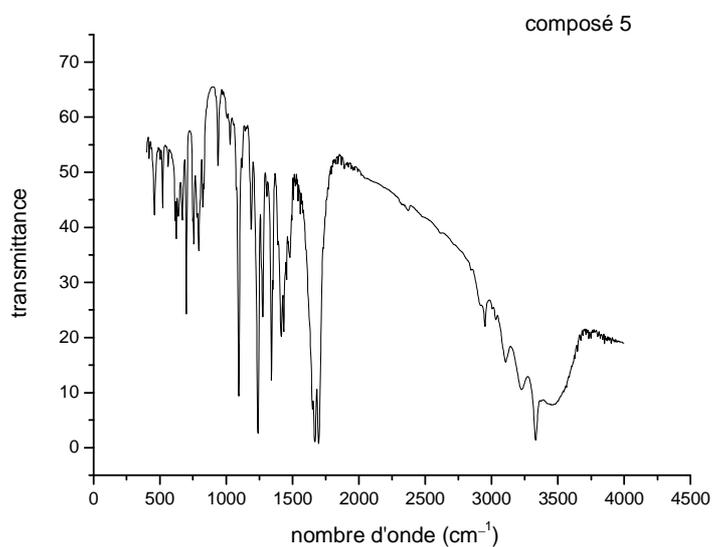
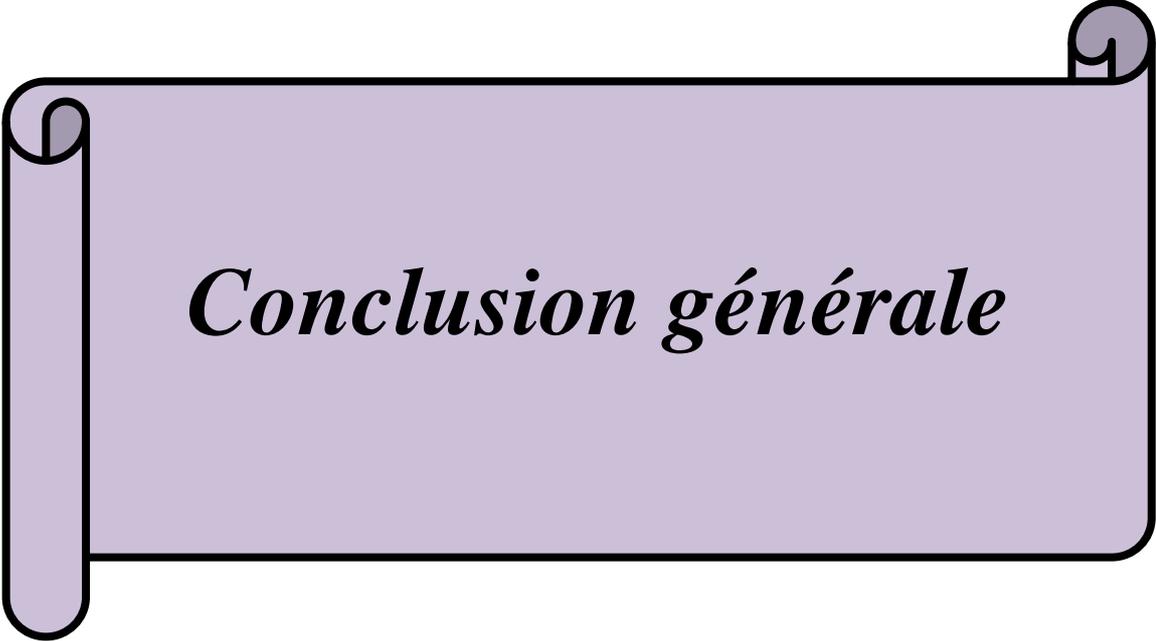


Figure 4 : spectre IR du composé 5

## **Bibliographie**

- [1] Marie-Christine SCHERRMANN, Chimie dans l'eau, K 1210 techniques de l'ingénieur.
- [2] Y. Yu, D. Liu, C. Liu, G. Luo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3508.
- [3] Malika Makhloufi, Thèse de Doctorat à l'U.S.T.H.B, Alger, Algérie
- [4] Perreux L. et Loupy A. **2001**, *Tetrahedron* (report n°588), 57, p. 9199-9223.



*Conclusion générale*

## *Conclusion générale*

L'utilisation des micro-ondes (MO) pour accélérer une réaction chimique est une alternative valable aux autres méthodes de chauffe (reflux, bain d'huile ou de sable), de plus en plus utilisée, et qui peut se révéler particulièrement efficace là où les procédés conventionnels sont limités.

La réaction multi-composantes de Biginelli est une réaction importante en synthèse organique. Elle permet d'offrir une classe de produits possédant des activités biologiques très intéressantes tout en minimisant les étapes de synthèse et en augmentant l'économie de carbone un des principes de chimie verte.

A partir de notre étude nous avons conclu que :

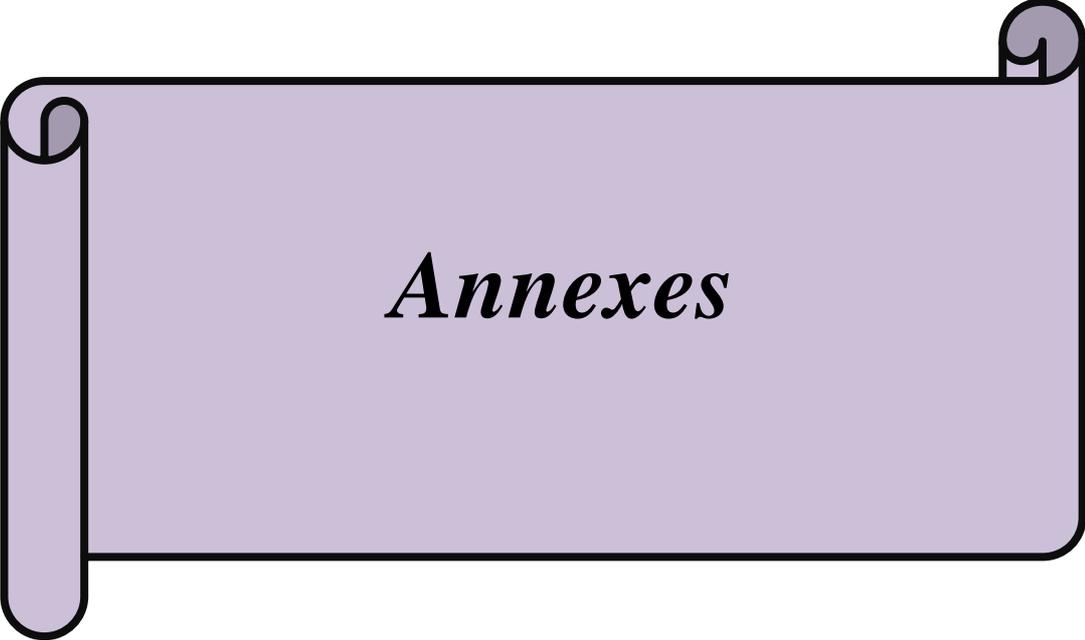
Les meilleurs rendements ont été obtenus avec HCl comme catalyseur.

Les oxyde supportés sont peu actifs ou pratiquement inactifs quelques soit le métal utilisé (Ni, Co et Cu) et la techniques de préparation (microémulsion et sol-gel). Le pouvoir oxydant de ce type de catalyseurs défavorise la formation du produit de la réaction la 3,4-dihydropyrimidinones.

Dans le cas des oxydes métalliques supportés et des HPA supportés une amélioration appréciable du rendement est observée lors de la suppression du solvant organique nocif. Le remplacement du solvant organique par l'eau pour ce type de catalyseurs n'améliore guère le rendement.

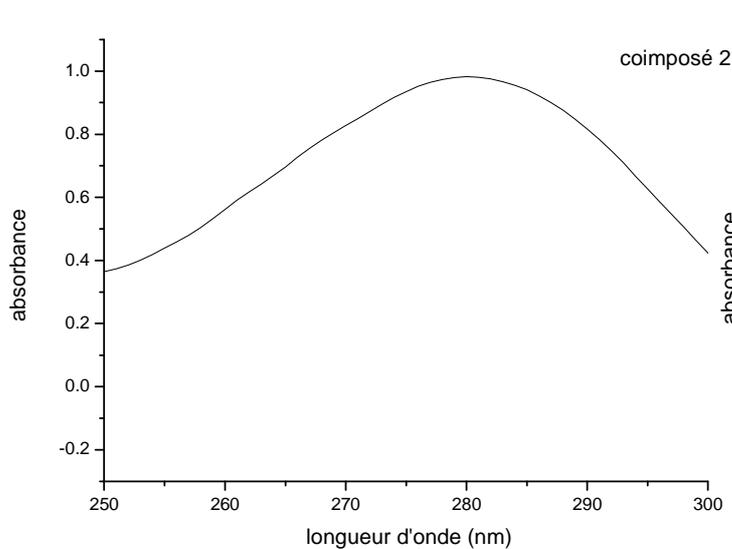
Quelques soit le catalyseur utilisé l'acétoacétate de méthyle donne un meilleur rendement par rapport à l'acétoacétate d'éthyle.

L'étude réalisée sur différents type de catalyseurs a révélé que le chauffage sous micro-ondes permet d'obtenir de meilleurs rendements tout en minimisant le temps de réaction et en supprimant l'utilisation du solvant organique toxique pour l'être humain et l'environnement.

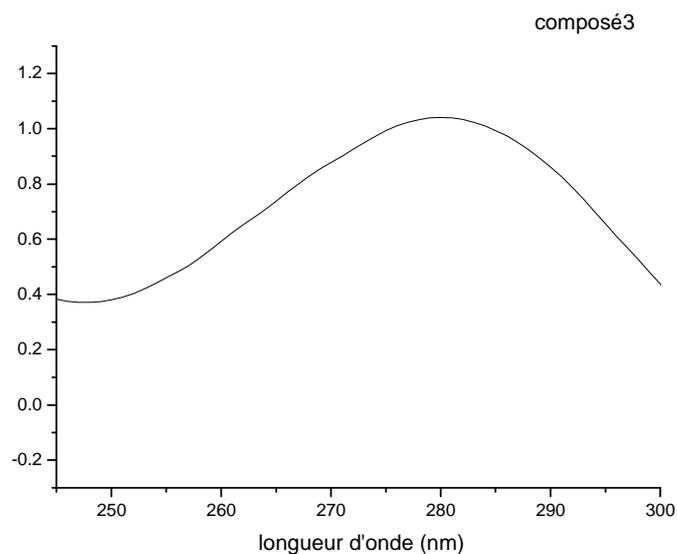


*Annexes*

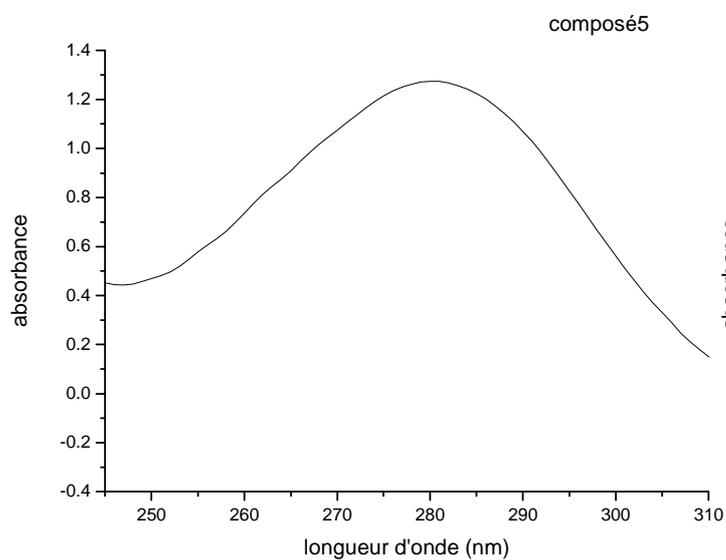
## Les spectres UV/visible



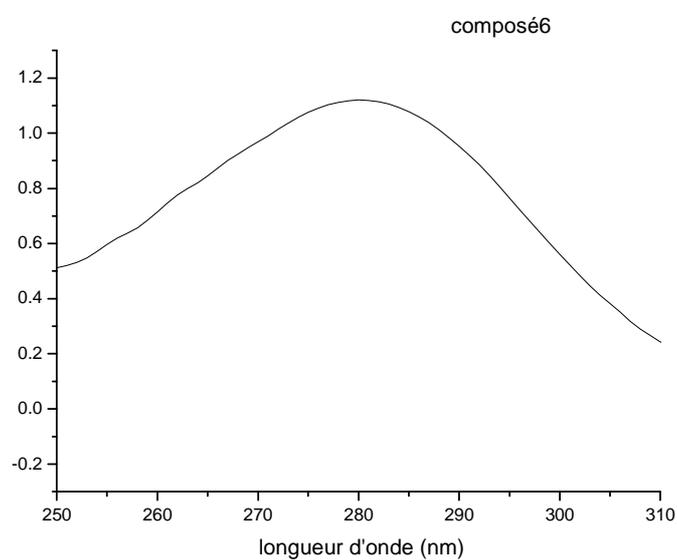
**Figure 5:** Spectre UV/vis du composé(1) à  $10^{-4}M\epsilon = 9800M^{-1} cm^{-1}$



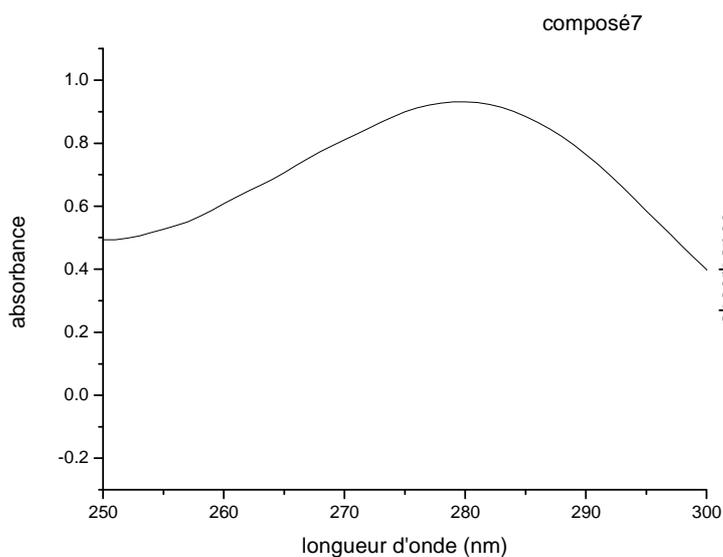
**Figure 6:** Spectre UV/vis du composé(3) à  $10^{-4}M\epsilon = 10300M^{-1} cm^{-1}$



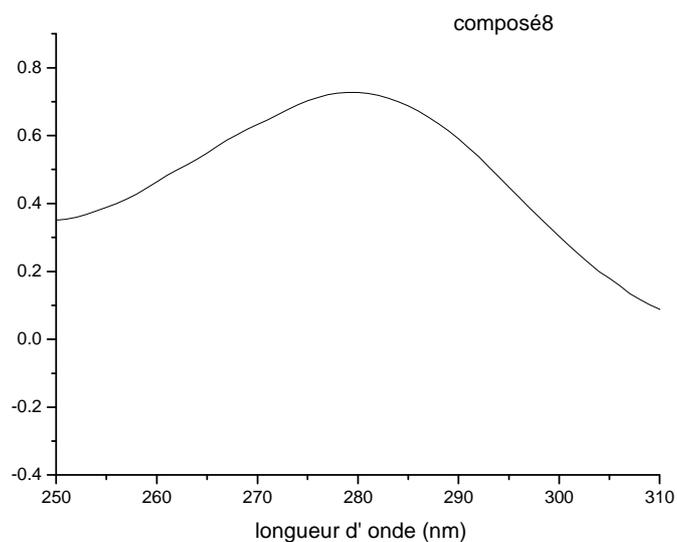
**Figure 7:** Spectre UV/vis du composé(5) à  $10^{-4}M\epsilon = 12700M^{-1} cm^{-1}$



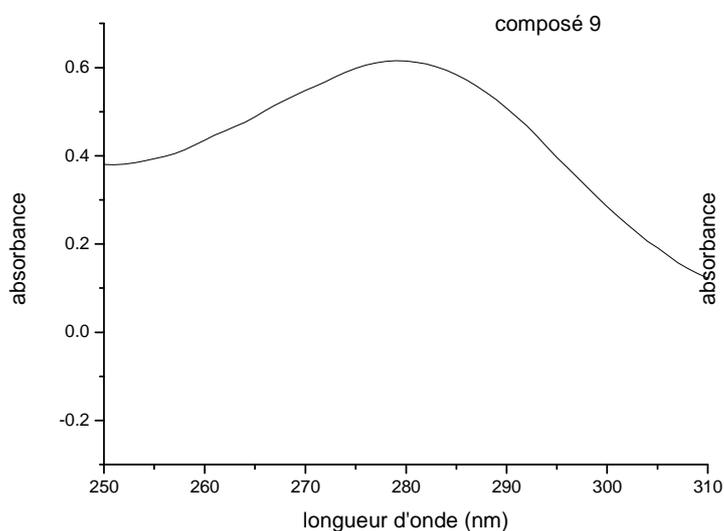
**Figure 8:** Spectre UV/vis du composé(6) à  $10^{-4}M\epsilon = 11100M^{-1} cm^{-1}$



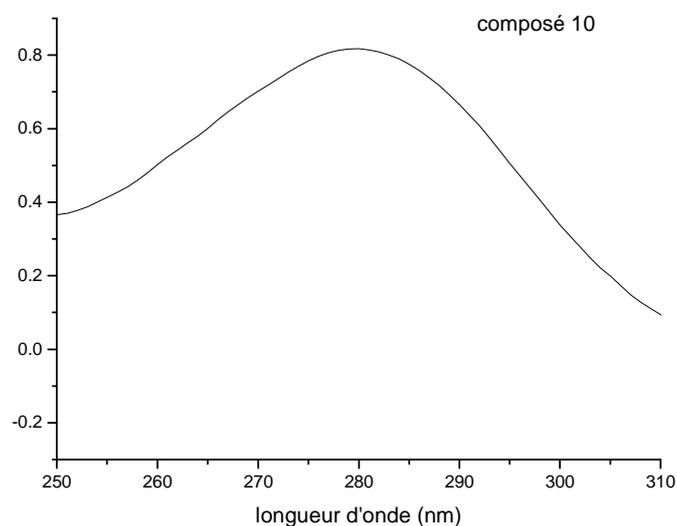
***Figure 9:*** Spectre UV/vis du composé(7) à  $10^{-4}M\epsilon = 9300M^{-1} cm^{-1}$



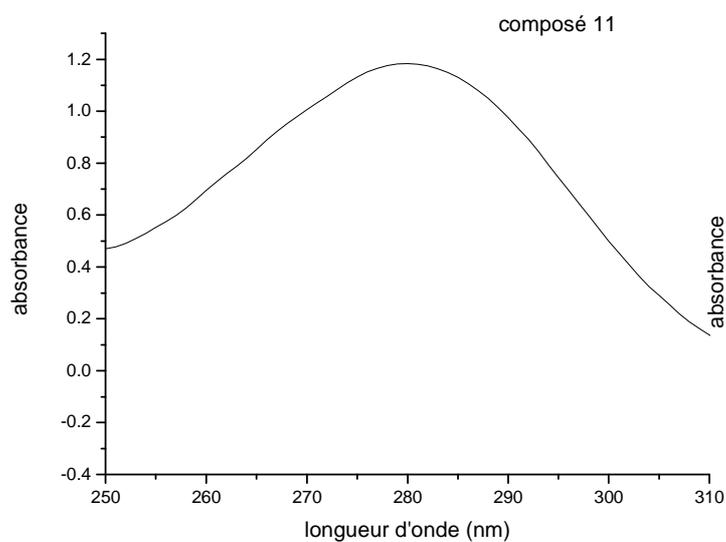
***Figure 10:*** Spectre UV/vis du composé(8) à  $10^{-4}M\epsilon = 7200M^{-1} cm^{-1}$



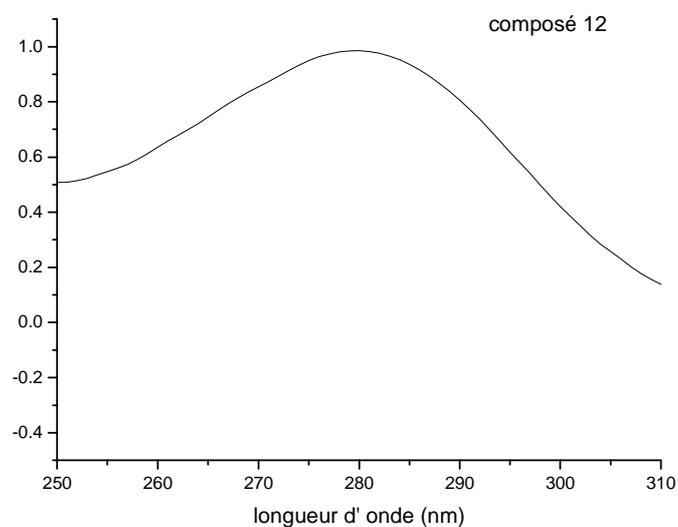
***Figure 11:*** Spectre UV/vis du composé(9) à  $10^{-4}M\epsilon = 6100M^{-1} cm^{-1}$



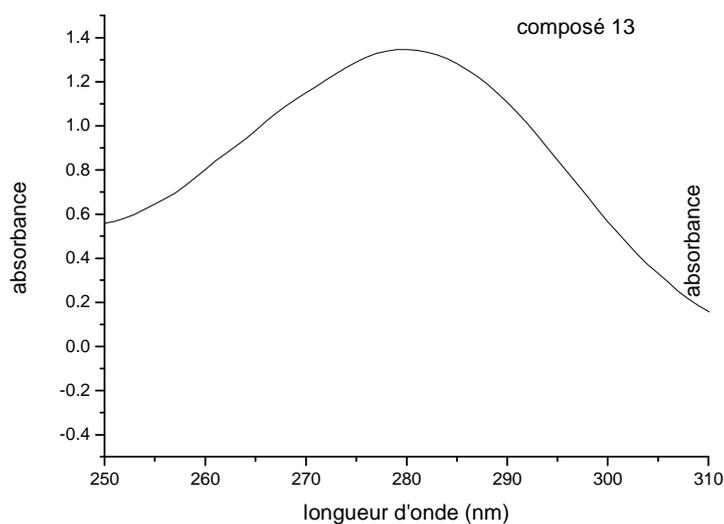
***Figure 12:*** Spectre UV/vis du composé(10) à  $10^{-4}M\epsilon = 8100M^{-1} cm^{-1}$



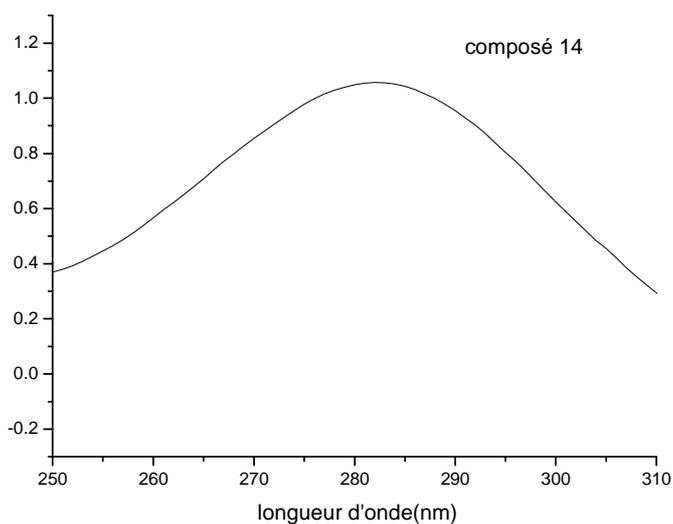
***Figure 13:*** Spectre UV/vis du composé(11) à  $10^{-4}M\epsilon = 11800M^{-1} cm^{-1}$



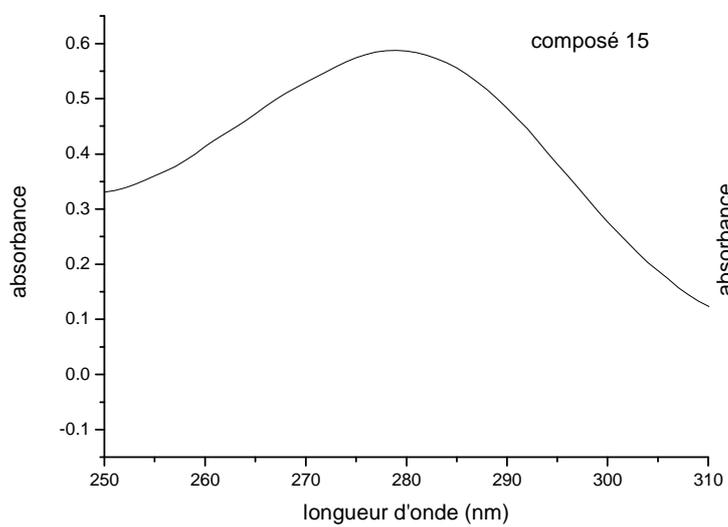
***Figure 14:*** Spectre UV/vis du composé(12) à  $10^{-4}M\epsilon = 9800M^{-1} cm^{-1}$



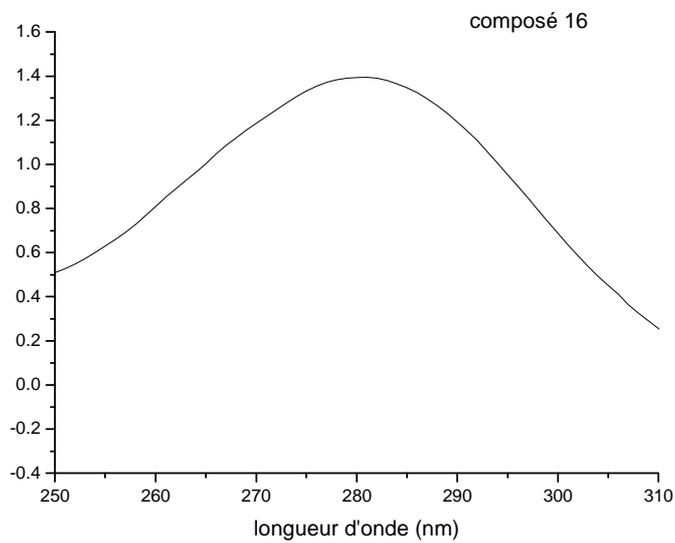
***Figure 15:*** Spectre UV/vis du composé(13) à  $10^{-4}M\epsilon = 13400M^{-1} cm^{-1}$



***Figure 16:*** Spectre UV/vis du composé(14) à  $10^{-4}M\epsilon = 10500M^{-1} cm^{-1}$

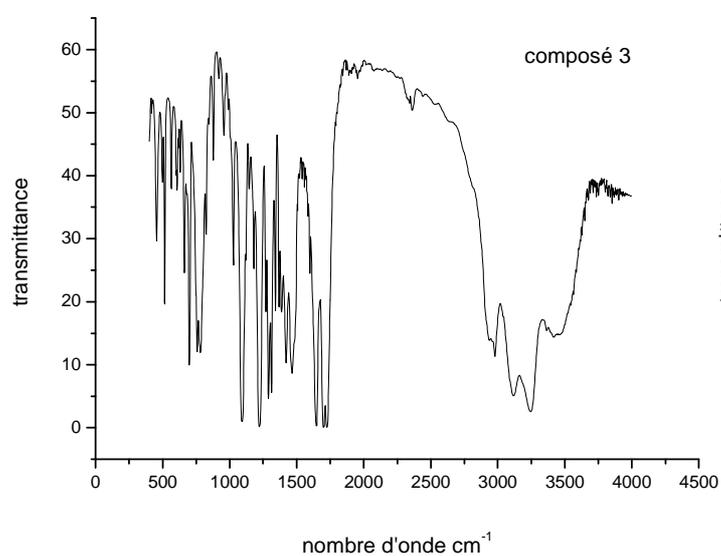


***Figure 17: Spectre UV/vis du composé(15) à  $10^{-4}M\epsilon = 5800M^{-1} cm^{-1}$***

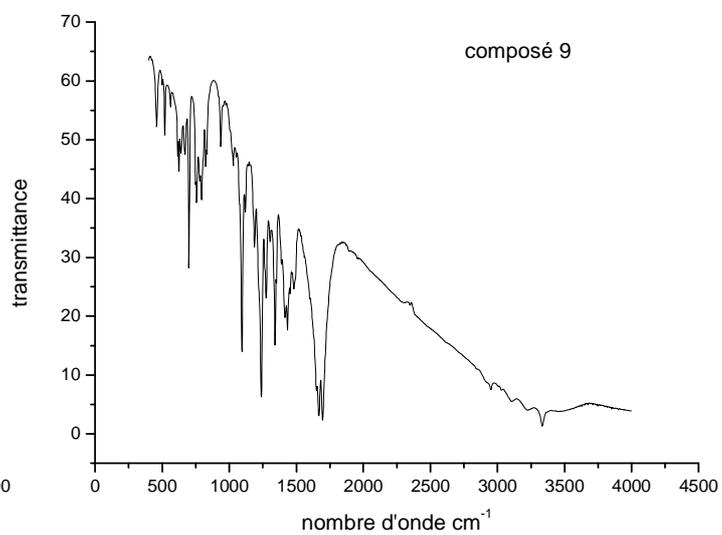


***Figure 18: Spectre UV/vis du composé(16) à  $10^{-4}M\epsilon = 13800M^{-1} cm^{-1}$***

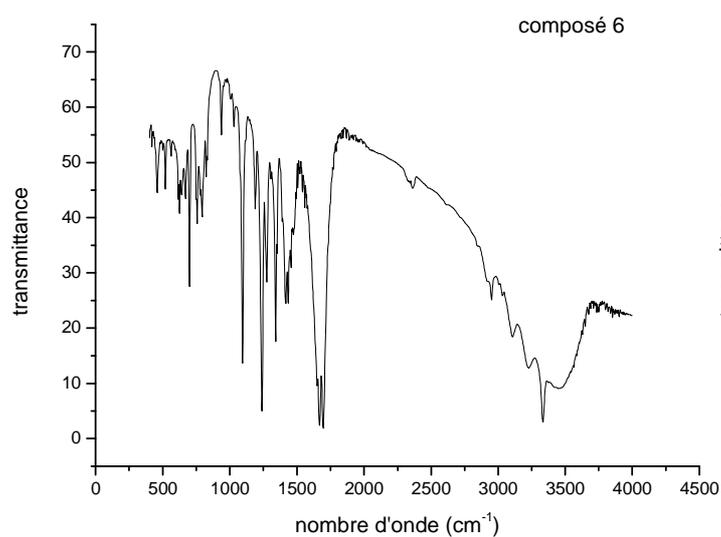
## Annexes : spectres IR



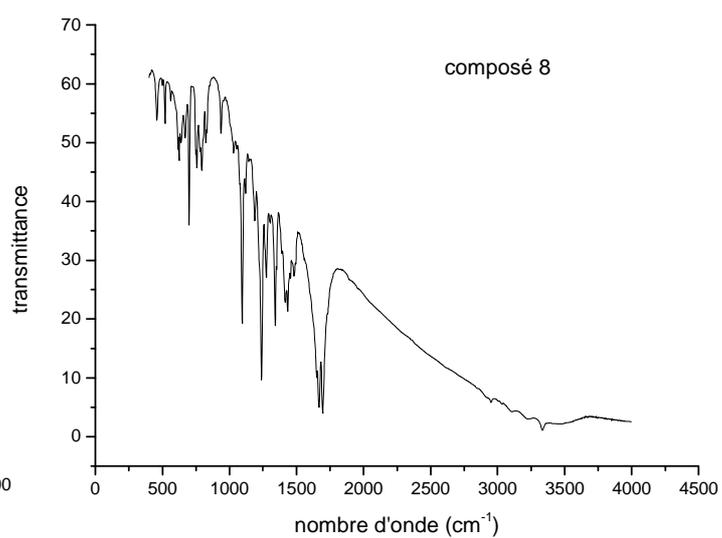
**Figure 19: spectre IR  
du composé 3**



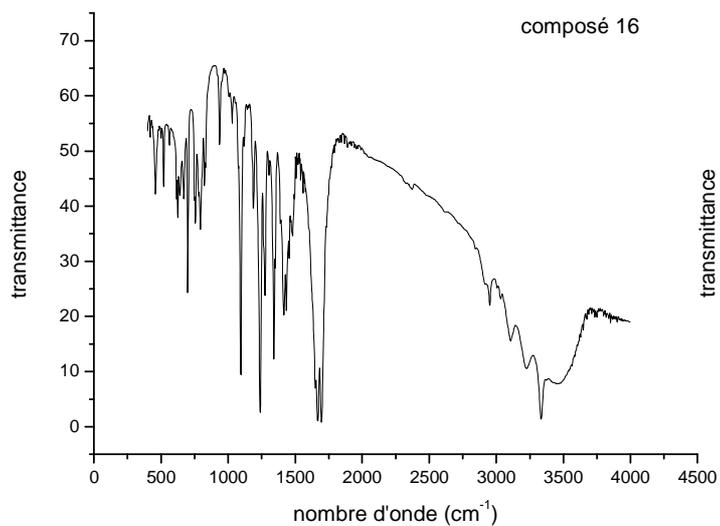
**Figure 20: spectre IR  
du composé 9**



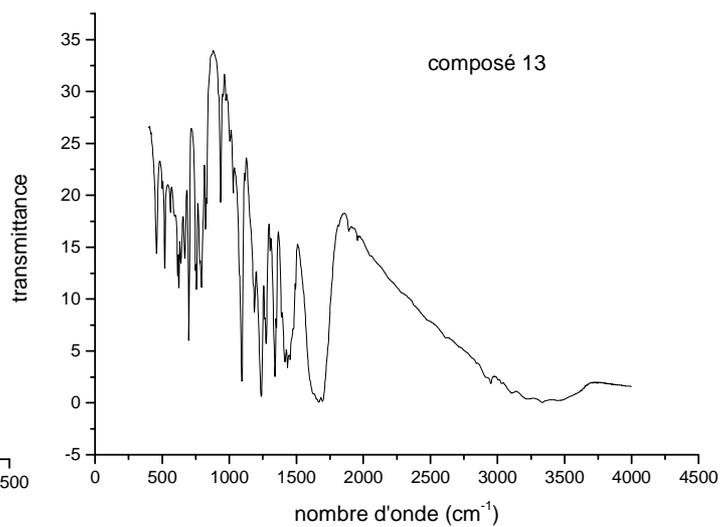
**Figure 21: spectre IR  
du composé 6**



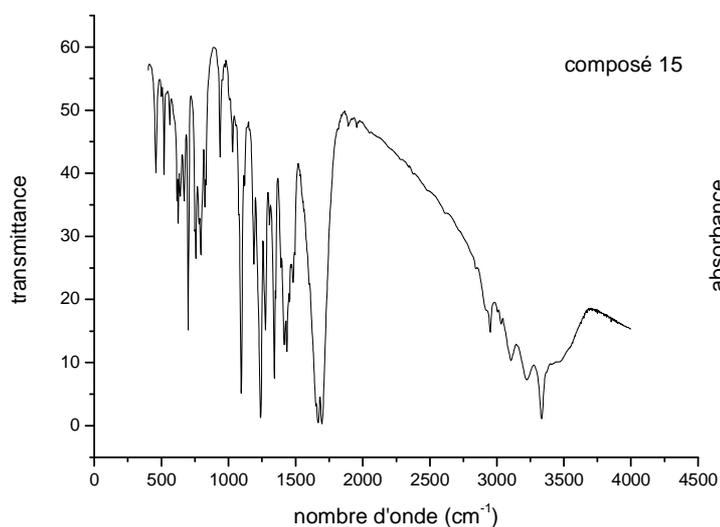
**Figure 22: spectre IR  
du composé 8**



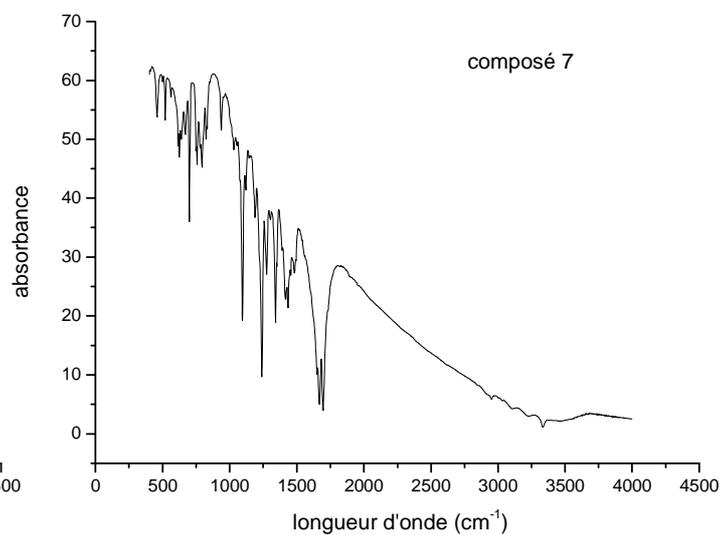
**Figure 23: spectre IR du composé 16**



**Figure 24: spectre IR du composé 13**



**Figure 25: spectre IR du composé 15**



**Figure 26: spectre IR du composé 7**