N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIREDE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

Synthèse des composés 4,6-diaryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones

Présenté par :

M^me^ HACHEMANE Nacima et M^ELLE^ MEZANI Cylia

Soutenu publiquement, le 02 /07 /2018, devant le Jury composé de :

KICHOU	**Nora**	**MCB**	**UMMTO**	**PRESIDENTE**
HIKEM	**Djamila**	**MCA**	**UMMTO**	**ENCADREUR**
MECHOUET	**MOURAD**	**MCA**	**UMMTO**	**Co-ENCADREUR**
IGHILAHRIZ	**Karima**	**MAA**	**UMMTO**	**EXAMINATRICE**
BELKHIR	**Drifa**	**MAA**	**USTHB**	**EXAMINATRICE**

Ce travail a été réalisé au laboratoire de thermodynamique et laboratoire d'éléctrochimie de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

Avant tout nous remercions Dieu tout puissant, de nous avoir donné la santé, la patience et le courage d'accomplir ce modeste travail.

On adresse nos vifs et sincères remerciement à notre promotrice Madame **OUKACHA Djamila** *épouse* **HIKEM**, *maitre de conférence classe A à l'université de Tizi-Ouzou, d'avoir accepté de nous encadrer, pour sa gentillesse, son soutien et pour l'aide qu'elle nous a apporté et de nous avoir orienté tout au long de ce travail.*

On remercie également notre co-promoteur Monsieur **MECHOUET Mourad** *maitre de conférence classe A à l'université de Tizi-Ouzou, qui a suivi notre travail avec beaucoup de rigueur et d'efficacité. Merci pour ses précieux conseils, sa disponibilité et son aide durant toute la période du travail.*

Nos remerciements les plus respectueux vont aussi à Madame **KICHOU Noura** *maitre de la conférence classe B à l'université de Tizi-Ouzou, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance.*

Nous voudrons adresser nos vifs remerciements également à Madame **IGHILAHRIZ Karima**, *maitre assistante classe A à l'université de Tizi-Ouzou, et Madame* **BELKHIR Drifa**, *maitre assistante classe A, d'avoir accepté d'examiner et de juger ce mémoire.*

Mes remerciements s'adressent aussi a Madame **TEMMAR Souad** *la responsable du laboratoire de thermodynamique et au responsable du laboratoire d'électrochimie Monsieur* **MERZOUK Tahar** *de nous avoir bien accueilli au laboratoire, d'avoir mis à notre disposition tout le matériel nécessaire pour le bon déroulement des expériences.*

Nous remercions également tous nos enseignants pour tout ce qu'ils nous ont apporté tout au long de notre cursus universitaire.

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de prés ou de loin à la réalisation de ce travail.

A	Absorbance
ACN	Acétonitrile
AP1	Protéine 1
C_0	Concentration de l'espèce électroactive initiale
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
$CHCl_3$	Chloroforme
CHS	Chalcone synthase
CoA	Coenzyme A
D	Coefficient de diffusion
DHPM	Dihydropyrimidinone
E^0_{app}	Potentiel standard apparent
ESM	Electrode de Sulfate Mercureux
EtOH	Ethanol
F	Faraday
IR	Infra Rouge
i_p	Courante crête
KBr	Bromure de potassium
KOH	Hydroxyde de potassium
$NaClO_4$	Perchlorate de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
NF-KB	Facteur nucléaire
Oxd	Oxydation
Pf	Point de fusion
PM	Pyrimidinone
Rd	Rendement
Red	Reduction
Rf	Rapport frontal

RMC	Réaction multicomposante
UV/vis	Ultra-violet/visible
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
ω	Vitesse de rotation de l'électrode
γ	Viscosité cinématique

Chapitre I

Figure I.1: Structure générale des flavonoïdes et des chalcones. **2**

Figure I.2: Chalcones à activité anticancéreuse.....**4**

Figure I.3: Chalcones à activité anti-inflammatoire.....**4**

Figure I.4: Chalcones à activité antioxydant. **5**

Figure I.5: Chalcones à activité antimicrobienne. **6**

Figure I.6: Structure générale de la pyrimidinone **8**

Figure I.7: Pyrimidinones à activité anticancéreuse. **8**

Figure I.8: Pyrimidinones à activité anti-inflammatoire. **9**

Figure I.9: Pyrimidinones possédant une activité anti-hypertensive. **9**

Figure I.10: Pyrimidinones à activité antibactérienne.....**10**

Chapitre II

Figure II.1: Voltammogrammes cycliques du ACN+$NaClO_4$ sur [-2.5; +2] V à 50mv/s **23**

Figure II.2: Voltammogrammes cycliques du **27a** enregistré dans ACN+$NaClO_4$sur [-0.9; 0.8] V (a) et [-0.7; 0.8]V (b) à différentes vitesses. **24**

Figure II.3: Variation des densités de courant de réduction du **27a** extraites de la figure II.2 (a), en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage ($v^{\wedge 1/2}$). **25**

Figure II.4: Voltammogrammescycliques du ferocene enregistré dans ACN+$NaClO_4$ sur[-0.9; 0.8]V à différentes vitesses **26**

Figure II.5: Voltammogrammes cycliques du **27b** enregistré dans ACN+$NaClO_4$ sur[-0.9; 0.8]V à différentes vitesses. **27**

Figure II.6: Variation des densités de courant d'oxydation du **27b** extraites de la figure II.5 en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage ($v^{\wedge 1/2}$). **28**

Figure II.7: Electropolymérsiation dans ACN+$NaClO_4$ sur [-0.9; 0.8] V à 100mv/s pour 20 cycles du **27a (a)** et du **27b (b)**. **29**

Figure II.8: Variation des pics de potentiel en fonction de log de la vitesse de balayage…..**30**

Chapitre II

Tableau II.1 : Propriétés physico-chimiques des chalcones **27a,b.** **12**

Tableau II.2 : Les différents rapports frontaux des composés **27a,b**. **13**

Tableau II.3 : Résultats des spectres infrarouge des chalcones..... **13**

Tableau II.4 : Propriétés physico-chimiques des chalcones **29a,f** préparés par une réaction RMC **17**

Tableau II.5 : Les rapports frontaux des pyrimidinones préparées par les différentes méthodes **19**

Tableau II.6: Rendements des composés **29a,f** préparés à partir des chalcones. **19**

Tableau II.7 : Résultats des spectres infrarouge des pyrimidinones **29a** et **29f**..... **21**

Tableau II.8 : Résultats spectroscopiques UV/vis. des PMs synthétisées. **21**

Tableau II.9: Les valeurs du courant de ferocene et la chalcone**27a** étudiés. **26**

Tableau II.10: Les valeurs du courant de ferocene et de la chalcone **27b** étudiés. **28**

Chapitre I

Schéma I.1: Conversion de 2-hydroxychalcone aux différents flavonoïdes. **3**

Schéma I.2: Biosynthèses des chalcones. **7**

Schéma I.3: Synthèse des chalcones par réaction de Claisen-Schmidt. **7**

Chapitre II

Schéma II.1: Réaction de synthèse des chalcones **27 a,b.** **11**

Schéma II.2: Mécanisme réactionnel de la synthèse des chalcones. **15**

Schéma II.3: Mécanisme générale de la synthèse des pyrimidinones. **16**

Schéma II.4: Mécanisme générale de formation des pyrimidinones. **18**

Schéma II.5:Synthèse des pyrimidinones à partir des chalcones. **19**

Schéma II.6: Mécanisme réactionnelle de la formation des pyrimidinones à partir des chalcones préparées……**20**

INTRODUCTION GENERALE.....1

CHAPITRE I : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Chalcones.....2

I.1.1. Intérêt biologique des chalcones. 3

- **Activité anticancéreuse……..……...……3**
- **Activité anti-inflammatoire…….……4**
- **Activité antioxydant…….5**
- **Activité antimicrobienne……..5**

I.1.2. Préparation des chalcones……..7

- **Biosynthèse des chalcones……..…….....7**
- **Synthèse organique des chalcones ……...…..7**

I.2. Pyrimidinone. 8

I.2.1. Intérêts biologiques des pyrimidinones. 8

- **Activité anticancéreuse…….8**
- **Activité anti-inflammatoire…….9**
- **Activité anti-hypertensif……...9**
- **Activité antibactérienne……9**

I.3.Etudes électrochimiques ...……...……...10

- **Technique voltammétrique utilisé.……10**
- **Mode opératoire……..10**

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUTIONS

II.1. Introduction. 11

II.2. Préparation des chalcones. 11

II.2.1.Etude par chromatographie sur couche mince. 12

II.2.2.Etude par spectroscopie infrarouge des composés 27a,b. 13

II.2.3.Etude par spectroscopie UV/visible des composés 27a,b. 14

II.2.4.Mécanisme de formation des chalcones 27a,b. 14

II.3. Préparation des pyrimidinones. 15

II.3.1. Synthèse des pyrimidinones par une réaction multicomposante. 16

- **Dans le chloroforme. 16**
- **Dans l'éthanol 16**
- **Sans solvant. 16**

II.3.2. Mécanisme générale de la formation des pyrimidinones (Réaction de Biginelli). .17

II.3.3. Synthèse des pyrimidinones à partir des chalcones préparées. 18

II.3.4. Mécanisme générale de la formation des pyrimidinones à partir des chalcones...20

II.3.5.Etude par spectroscopie infrarouge des composés 29a et 29f.....21

II.3.6.Etude par spectroscopie UV/visible des composés 29a-f. 21

II.4.Etudes électrochimiques. 21

II.4.1. Partie expérimentaux.....21

II.4.1.1.Conditions expérimentales ...……..……..22

II.4.1.2.Domaine d'électroactivité. ……22

II.4.1.3.Le comportement redox des chalcones……...23

II.4.1.3.1.Chalcone 27a. 23

- **Le processus diffusionnel de la chalcone 29a 24**
- **Nombre d'électron échangé de la chalcone 27a 26**

II.4.1.3.2.Chalcone 27b. 27

- **Le processus diffusionnel de la chalcone 29b 28**
- **Nombre d'électron échangé de la chalcone 27b. ..... …….28**

II.4.1.4. Electropolymérisation des chalcones par voltamétrie cyclique……...…29

III.5.Conclusion. 31

CHAPITRIII: PARTIE EXPERIMENTALE

III.1. Appareillage…..32

- **Point de fusion…….……..……..…….…..32**
- **Chromatographie sur couche mince ...…….……32**
- **Spectrométrie Infrarouge……..……..…...32**
- **Spectroscopie par UV/visible ...…….32**

III.2. Matériel 32

III.3. Manipulation:.....33

III.3.1. Synthèse des chalcones 27a,b. 33

III.3.2.Synthèse des pyrimidines 29a-f par une RMC. 33

III.3.3. Synthèse des pyrimidinones à partir des chalcones préparées 29a-f.....33

CONCLUSION GENERALE 34

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES…….36

ANNEXES

INTRODUCTION GENERALE

Les composés hétérocycliques comportant des hétéroatomes comme l'azote, le soufre et l'oxygène sont également présents dans plusieurs structures douées d'activité biologique et pharmacologique très intéressantes, on les retrouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides et même dans l'agrochimie et dans les composés destinés à la protection des métaux contre la corrosion. Ce type de composé présente l'avantage de remplacer les produits existants souvent toxiques avec une meilleure efficacité.

C'est pourquoi les scientifiques ont consacré énormément d'efforts pour trouver des méthodes de synthèse efficaces pour une grande variété de composés hétérocycliques. Souvent des réactions de cycloadditions, utilisées dans la synthèse de plusieurs classes d'hétérocycles par combinaison de deux molécules.

Il nous a donc apparu intéressant de poursuivre les recherches où nous intéressons à la conception et à la synthèse de nouvelles séries d'hétérocycles biologiquement actifs en développant des nouveaux protocoles de synthèse.

Donc, c'est dans ce cadre de la recherche que nous situons notre travail. A savoir, la synthèse et la caractérisation de nouveaux dérivés de chalcone et pyrimidinone pouvant être utilisés. Pour parvenir à notre objectif, nous allons mettre à profits la cyclocondensation des chalcones qui jouent un rôle d'électrophile et l'urée (ou ses dérivés) comme entité nucléophile.

Le présent mémoire est subdivisé en trois chapitres. Le premier est consacré à l'étude bibliographique portant sur les dérivés de la chalcone, de pyrimidinone, en citant quelques intérêts, notamment biologiques en donnant le nom des médicaments contenant ces molécules, comme principe actif.

Dans le deuxième chapitre, nous donnons la synthèse des chalcones à partir d'acétophénone et de l'aldéhyde. Ces dernières seront utilisées comme intermédiaire dans la préparation d'une série de pyrimidinones. Si nous arrivons à réaliser notre objectif, nous allons proposer les mécanismes de formation de chaque composé

A chaque étape de synthèse, les produits seront caractérisés par les techniques spectroscopiques et seuls les chalcone feront l'objet d'une étude électrochimique afin de déterminer ses propriétés redox en mesurant le nombre d'électron échangés, la diffusion, la dimérisation et évaluer leurs potentiels d'application.

Enfin, nous terminerons ce manuscrit par une conclusion générale.

CHAPITRE I

MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Chalcones.

Les plantes sont une source précieuse d'une large gamme de métabolites secondaires, qui sont utilisées comme produits pharmaceutiques, en agrochimie, en cosmétique, comme pesticides biologiques et utilisées comme additifs pour les industries agroalimentaire. [1]

Les flavonoïdes **1,** sont d'origine essentiellement végétale. Ils forment l'une des familles les plus étendues d'antioxydants [2]. Chimiquement, les chalcones **2** sont des flavonoïdes à chaîne ouverte où les deux noyaux aromatiques sont reliés par un système carbonylé α, β-insaturé à trois carbones.

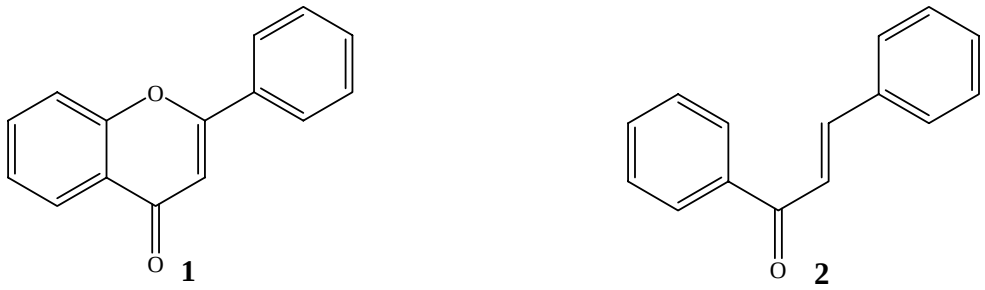


Figure I.1: Noyau de base des flavonoïdes **1** et des chalcones **2.**

Les chalcones sont des énones aromatiques. Elles sont utilisées comme des intermédiaires dans la synthèse de nombreux composés hétérocycles et pharmaceutiques [3,4]. La 2-hydroxychalcone est la principale synthon dans la synthèse de divers flavonoïdes (schéma I.1).

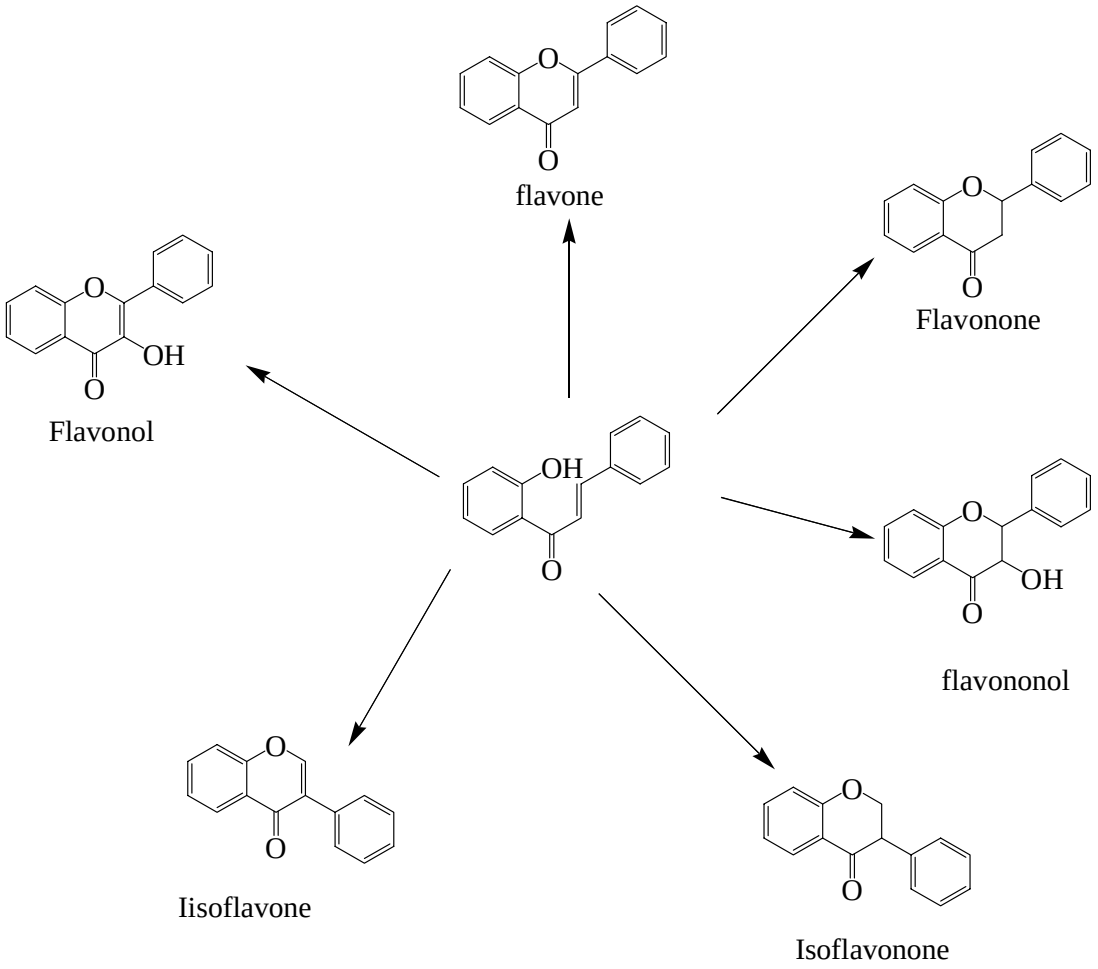


Schéma I.1: Conversion de 2-hydroxychalcone aux différents flavonoïdes**.**

I.1.1. Intérêt biologique des chalcones.

Les chalcones représentent un groupe essentiel de produits naturels et synthétiques et certains d'entre eux possèdent une large gamme d'activité pharmacologique telle que antimicrobienne [5], antitumorale [6], anticancéreuse [7], antituberculeuse [8], anti-inflammatoire [9], antioxydant [10], antipaludéen [11] et antileishmanien [12].

- **Activité anticancéreuse**

Les dérivés de la chalcone sont utilisés pour lutter contre les différents types de cancers. En effet, ils sont capables d'empêcher la prolifération des cellules tumorales et d'inhiber l'activité des interleukines-5 (qui stimulent les globules blanches).Ils se révèlent particulièrement efficaces contre les cancers des ovaires, de l'utérus et du sein [13].

L'Isoliqui retigenin **3**, le Flavokawain **4** et l'hamilcone **5**, sont des exemples de composés anticancéreux.

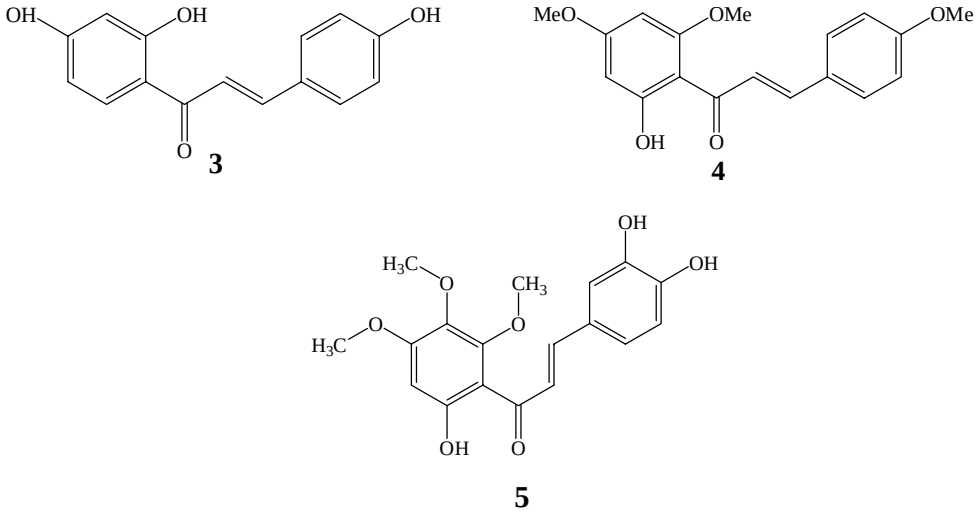
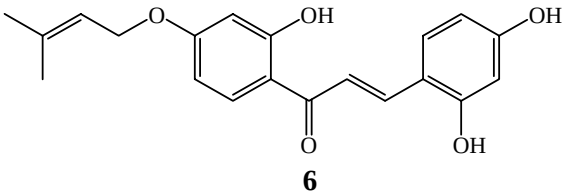


Figure I.2: Chalcones à activité anticancéreuse**.**

- **Activité anti-inflammatoire**

La 4-Hydroxycorodoine **6** qui est rapporté à se produire dans lonchocarpus neuroscapha posséde un effet anti-inflammatoire qui réduit l'activation du facteur nucléaire KB (nf-kb) et active les voies de la protéine-1 (AP-1). Le Flavokawain **7** est un puissant anti-inflammatoire qui a été isolé à partir d'Alpinia pricei [14,15].

Lonchocarpus neuroscapha



Alpinia pricei

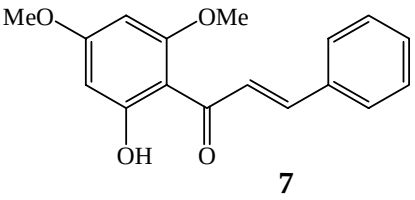
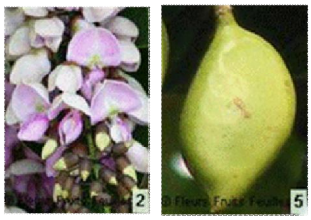


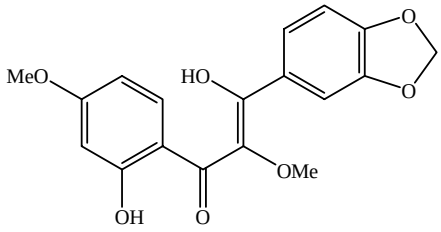
Figure I.3: Chalcones à activité anti-inflammatoire**.**

- **Activité antioxydant**

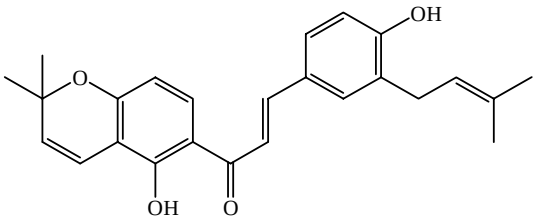
Beaucoup de chalcones ont été isolés à partir de sources naturelles avec une activité antioxydant importante. La Karanjapin **8** et paratocarpin **9,** ont été isolée à partir des écorces de racines de pongamia pinnata [16].



Pongamia pinnata



8



9

Figure I.4: Chalcones à activité antioxydants**.**

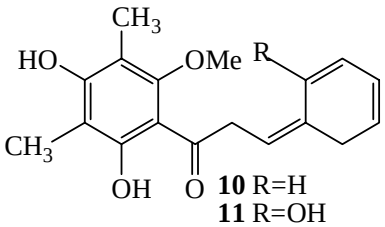
- **Activité antimicrobienne**

Salem et *Coll*. [17] ont attiré les chalcones **10** et **11** de Psorothamnus poldenius, ainsi les dihydrochalcones **12** et **13** ont été isolés à partir de boronia bipinnata possédant une activité antipaludique.

Les chalcones Panduratin **14** et hydroxypanduratin **15** ont été isolés à partir de Boesenbergia pandurata. Ces composés possèdent une activité anti-VIH et anti-dengue [18,19].

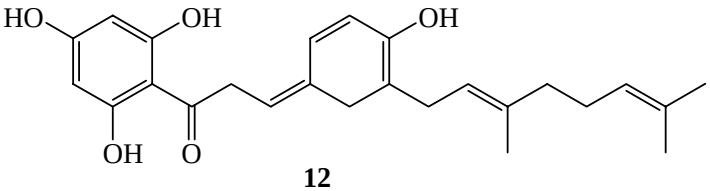
Isobavachalcone **16** isolé de maclura tinctoria par ElSohly et *coll*. [20] a été identifié avec des activités contre fongiques opportunistes liées au sida albicans pathogène Candida et Cryptococcus neoformans.

Psorothamnus poldenius

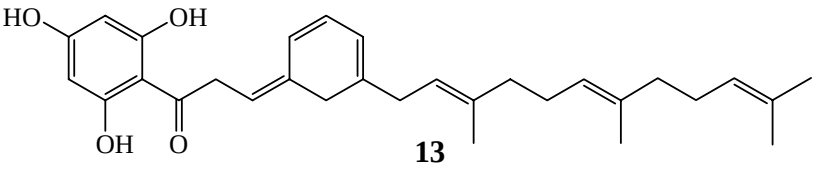


10 R=H
11 R=OH

Boronia bipinnata

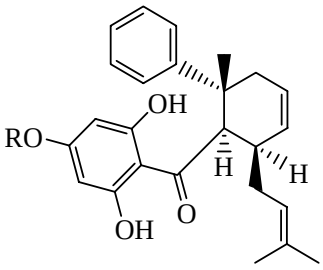


12



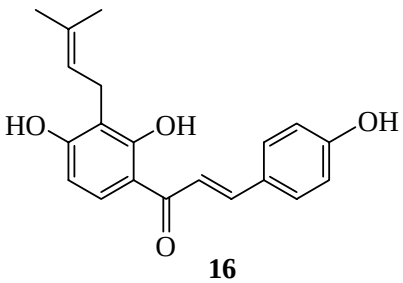
13

Boesenbergia pandurata



14 R=CH_3
15 R=H

Maclura tinctoria



16

Figure I.5: Chalcones à activité antimicrobienne**.**

I.1.2. Préparation des chalcones.

- **Biosynthèse des chalcones**

La biosynthèse des chalcones se fait principalement par condensation de 4-coumaroyl-CoA **17** et trois molécules d'ester CoA de malonyle **18** en présence d'une enzyme appelée la chalcone synthase (CHS) [21].

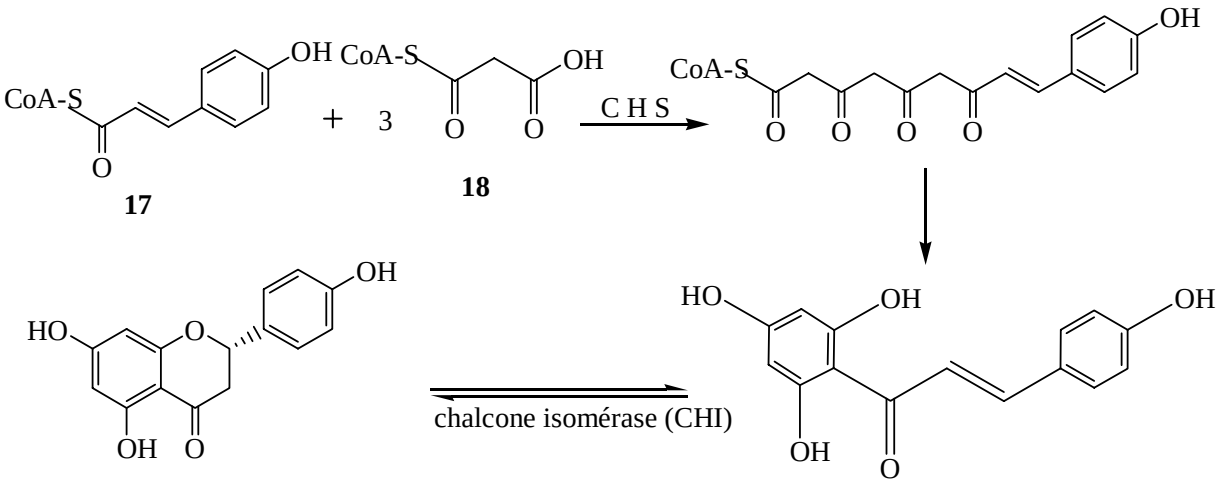


Schéma I.2: Biosynthèse des chalcones.

- **Synthèse organique des chalcones**

La condensation de Claisen-Schmidt est la méthode la plus utilisée pour la préparation des chalcones. Elle fait intervenir une 2-hydroxacétophénone avec un benzaldéhyde et son dérivé. Cette Aldolisation-élimination peut se faire dans des conditions acide ou basique, bien que le milieu basique soit le plus décrit dans la littérature [22,23].

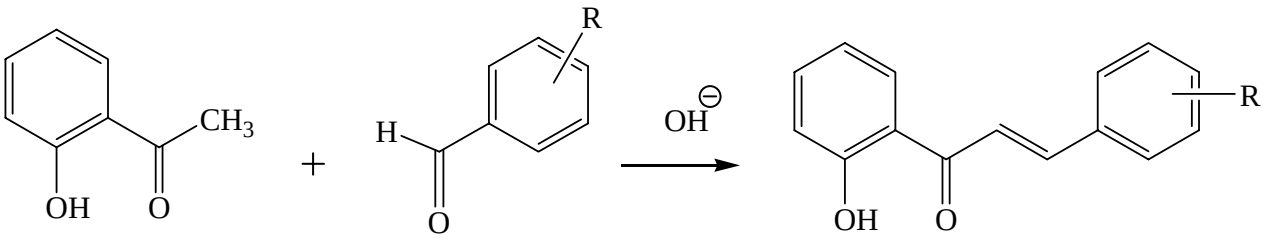


Schéma I.3: Synthèse des chalcones par réaction de Claisen-Schmidt.

I.2. Pyrimidinones.

Les pyrimidinones (PMs) sont des composés hétérocycliques importants, qui ont été bien décrit dans la littérature en raison de leurs intérêts biologiques. Ils présentent plusieurs propriétés pharmaceutiques et thérapeutiques [24,25].

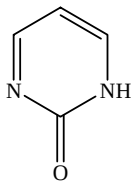


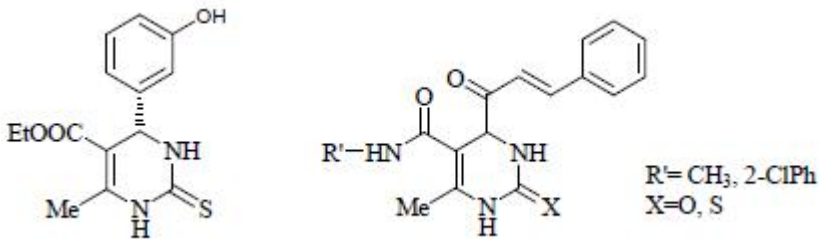
Figure I.6: Noyau de base des pyrimidinones

I.2.1. Intérêts biologiques des pyrimidinones.

Les composés de Biginelli (PMs) montrent depuis longtemps une diverse gamme d'activités biologiques. Le potentiel thérapeutique de cette classe de produits est considérable , il a donné naissance à une panoplie de produits qui sont utilisés comme agents: antiviral [26], anti-tumoral [27], antibactérien [28], anti-inflammatoire [29], anti-hypertensifs [30], anti-oxydants [31], ce qui nous présentons à travers les exemples suivants:

- **Activité anticancéreuse**

Le Monastrol **19** perméable aux cellules malignes, se fixe sur les branches bipolaires s'opposant à la division cellulaire empêchant ainsi le développement anarchique de cellules malignes. Ce qui fait du Monastrol le chef de file d'une nouvelle classe d'anticancéreux.
Les nouveaux produits de Biginelli de structure générale **20** possèdent une activité anticancéreuse contre les cellules MCF-7 [32,33].



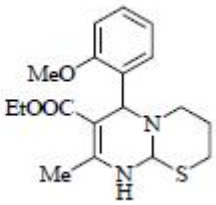
19 **20**

Figure I.7: Pyrimidinones à activité anticancéreuse**.**

- **Activité anti-inflammatoire**

Les DHPMs condensés avec d'autres hétérocycles comme la thiazolo[3,2-a] pyrimidine **21** et la pyrimido[2,1-b][1,3]thiazine **22** ont des propriétés anti-inflammatoires [34].

21

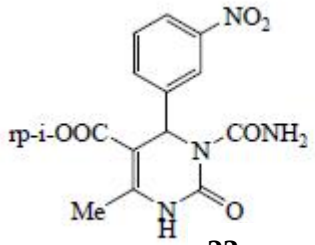


22

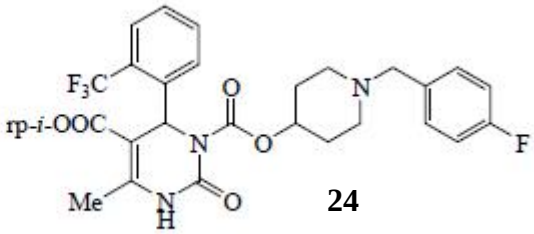
Figure I.8: Pyrimidinones à activité anti-inflammatoire**.**

- **Activité anti-hypertensif**

Les aza-analogues des 1,4-dihydropyridines **23** et **24,** qui bloquent l'échange de calcium à travers les canaux cellulaires, sont très utilisés dans le traitement des affections cardiaques et contre l'hypertension [19].



23

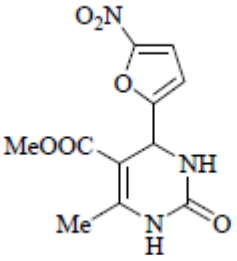


24

Figure I.9: Pyrimidinones possédant une activité anti-hypertensive.

- **Activité antibactérienne**

La Nitractin **25** qui a une excellente activité contre les virus du trachome exhibe également une activité antibactérienne modérée [28,33].



25

Figure I.10: Pyrimidinone à activité antibactérienne**.**

I.3. Etudes électrochimiques.

➢ Technique voltammétrique utilisé

La voltammétrie, dont nous nous sommes intéressées, est une méthode d'électroanalyse basée sur la mesure du flux de courant résultant de réduction ou d'oxydation des espèces présentes en solution [35], lorsque nous appliquant une variation linaire et cyclique de potentiel avec une vitesse de balayage donnée. Dans ce cas, on parle de la voltammétrie cyclique.

La réponse (le courant) obtenu à l'excitation (le potentiel) imposée est appelé un voltammogramme et il est caractéristique du composé redox étudié. Cette opération est réalisée en effectuant soit une oxydation suivie d'une réduction ou l'inverse.

➢ Mode opératoire

Afin de réaliser une étude, on utilise des solutions contenant outre les espèces électroactives (redox), un électrolyte dit de support totalement dissocié permettant de rendre la solution conductrice. Dans cette solution on plonge trois électrodes suivantes :

- une électrode de travail sur laquelle, permettant d'examiner les différents processus électrochimiques à explorer.
- une électrode de référence dont le potentiel est constante et connu, ce qui permet ainsi de contrôler le potentiel à l'électrode de travail.
- une électrode auxiliaire appelée aussi contre-électrode qui permet de mesurer le courant circulant dans la cellule électrochimique.

Les trois électrodes sont connectées et gérées par un appareil électronique extérieur, appelé un potentiostat/galvanostat.

CHAPITRE II

RESULTATAS ET DISCUSSIONS

II.1. Introduction.

Les composés à base de chalcone, à la fois naturels et synthétiques sont très polyvalents, ils sont des composés physiologiquement actifs [36].

Les dérivés de pyrimidinone sont une classe importante d'hétérocycles, qui ont attiré beaucoup d'intérêt synthétique en raison de leur large gamme d'activités biologiques.

En raison des activités thérapeutiques citées dans le chapitre précédant, nous sommes intéressés à la synthèse d'une série de pyrimidinone; en utilisant la chalcone comme matière première et d'autres conditions opératoires.

II.2. Préparation des chalcones.

L'activité antibactérienne des chalcones est reliée à la présence de la double liaison et de la fonction carbonyle .Les chalcones substituées par des halogènes (chlore, brome, iode et fluor) sur les cycles aromatiques ont également des activités antibactériennes intéressantes [19].

Pour notre étude, la synthèse de deux chalcones **27a** et **27b** a été le point de départ de synthèse d'une série de pyrimidinone. Le produit est obtenu par une simple réaction de condensation entre une acétophénone et un benzaldéhyde ou son dérivé (4-N,N-diméthylbenzaldehyde) dans un milieu basique. Ces chalcones sont obtenues avec des rendements différents selon la réactivité des réactifs mis en jeu.

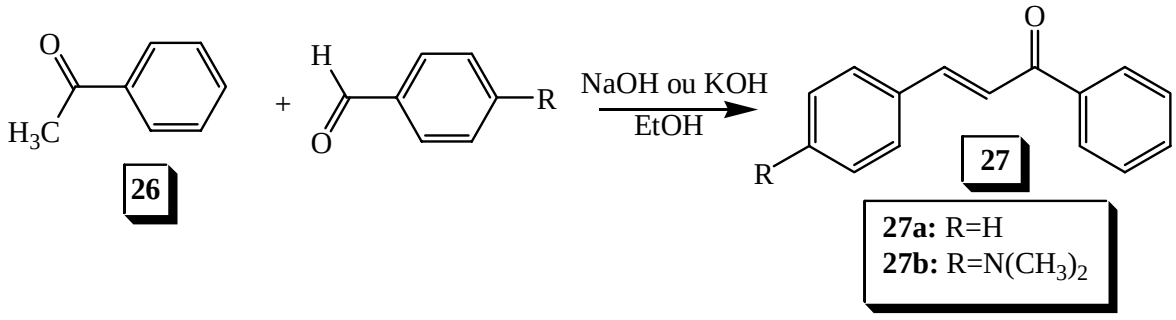


Schéma II.1: Réaction de synthèse des chalcones **27a,b.**

La soude (ou la potasse) est l'une des bases les plus utilisées pour la synthèse des chalcones, dans cette méthode on à utilisé des quantités équimolaires de l'acétophénone et d'aldéhyde dans l'éthanol. Ce mélange réactionnel est agité avec 2 à 3 équivalents de la base, soit dans des conditions aqueuses ou non aqueuses.

Les données physico-chimiques (points de fusions et rendements) de **27a,b** sont mentionnées dans le tableau II.1:

Tableau II.1 : Propriétés physico-chimiques des chalcones **27a,b.**

composé	Formule brute	Masse molaire	aspect	Rd (%)	Pf (C°)	Pf (°C) de la littérature
27a	$C_{15}H_{12}O$	208,25	Cristaux de couleur jaune Odeur forte	67,79	65,00	56-57 [37].
27b	$C_{17}H_{17}NO$	251,00	Cristaux de couleur jaune orangé Odeur forte	69,00	108,12	111-113 [37].

D'après ces résultats le meilleur rendement (69%) est obtenu lorsqu'en faisant réagir l'acétophénone et la 4-N,N-diméthylbenzaldehyde, car le substituant $-N(CH_3)_2$ est un bon groupement donneur par effet mésomère pour cette série de composés.

II.2.1. Etude par 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 et métabolites) et aux échantillons biologiques. La phase stationnaire est constituée d'une couche mince et uniforme de 0,25 mm 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 60E254 (phase normale) prêtent à l'emploi à support en aluminium. La phase mobile ou éluant (généralement un mélange binaire ou tertiaire de solvant) migre à la surface de la plaque par capillarité.

La CCM n'est pas suffisante pour identifier un produit ; mais elle permet de vérifier la pureté des composés synthétisés. Elle permet aussi de déterminer le temps nécessaire pour atteindre la fin d'une réaction chimique.

La pureté de chaque produit obtenu **27a,b** a été confirmée en utilisant comme éluant du chloroforme. On a constaté la présence d'une seule tache dont les rapports frontaux obtenus sont donnés par la relation suivante :

$$Rf = \frac{\text{Distance parcouru par le composé}}{\text{Distance parcouru par l'éluant}}$$

Tableau II.2 : Les différents rapports frontaux des composés **27a,b.**

Composé	**27a**	**27b**
Eluant chloroforme (ml)	7	7
Rapport frontal (Rf)	0,76	0,79

II.2.2. Etude par spectroscopie infrarouge des composés 27a,b.

Comme pour toutes les techniques de spectroscopie, la spectroscopie infrarouge est employée pour l'identification des groupements fonctionnels.

Les spectres Infrarouge des composés **27a** et **27b** sont caractérisés par la présence des bandes d'élongation intenses dans le domaine d'absorption 1500-1600 cm^{-1} correspondantes au cycle benzénique. Ces spectres aussi montrent des bandes à 1641-1697 cm^{-1}et 1620-1680 cm^{-1} qui confirme la présence du groupement carbonyle C=O (cétone α, β-insaturée) et la liaison C=C (alcène). Le tableau suivant regroupe les résultats enregistrés pour les composés **27a,b.**

Tableau II.3 : Résultats des spectres infrarouge des chalcones

Composé	Bandes caractéristiques enregistrées (cm^{-1})
27a	1665(C=O), 1593(C=C) aromatique, 980(C-H) alcène, 774(C-H) aromatique.
27b	3013(C=C) alcène, 1641(C=O), 1560(C=C) aromatique, 1160(C-N), 989(C-H) alcène, 726(C-H) aromatique.

II.2.3. Etude par spectroscopie UV/visible des composés 27a,b.

La spectroscopie UV/visible est une méthode analytique quantitative et qualitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique et la longueur d'onde d'absorption d'une substance chimique donnée en solution.

Les spectres d'absorption UV des chalcones ont été réalisés juste après dissolution des produits dans l'acétate d'éthyle. Le balayage a été effectué sur un intervalle de 240 à 500 nm. Les spectres obtenus ont montré une seule bande d'absorption pour le composé **27a** (λmax= 302 nm) et deux bandes pour le composé **27b** (λmax_1=397nm et λmax_2= 260nm). Nous remarquons que les composés obtenus absorbent dans le domaine de l'ultra-violet : 257nm $\leq\lambda\leq$ 397nm.

Le composé **27b** possède une langueur d'onde plus élevé (λmax=397nm) et un déplacement bathochromique très important ($\Delta\lambda max$=95nm). On constate que le groupement $N(CH_3)_2$ est un meilleur groupement donneur par effet mésomère.

II.2.4. Mécanisme de formation des chalcones 27a,b.

Ce type de réaction est favorisé dans le milieu basique. Le mécanisme de formation des composés **27a,b** se traduit comme suit:

Le proton du groupement méthyle de l'acétophénone **26** est très mobile, ce qui permet à la base (OH^-) de l'arraché facilement, formant ainsi l'anion **26a** .Ce dernier à son tour attaque le carbone de la fonction carbonyle du benzaldéhyde, qui nous a permis d'isoler le composée **27** après une déshydratation

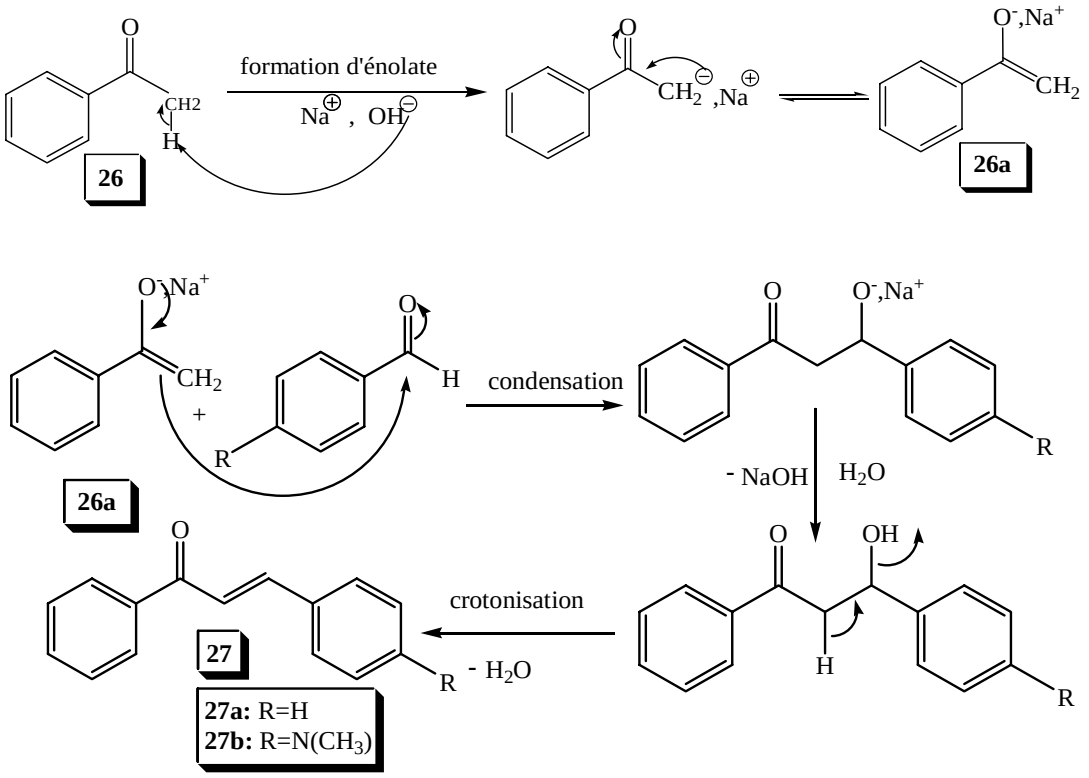


Schéma II.2: Mécanisme réactionnel de la synthèse des chalcones.

II.3. Préparation des pyrimidinone.

En 1932, K. Folkers et *coll*. [37] sont les premiers à avoir synthétisé de nouveaux dérivés à noyau dihydropyrimidinone, en utilisant les dérivés du benzaldéhyde.

Les dérivés pyrimidinones ont prouvé des utilités thérapeutiques énormes comme nous l'avons détaillé dans le chapitre précèdent. Dans le cas de notre étude, nous avons adopté deu méthodes pour la synthèse d'une série de pyrimidinone **29a-f.**

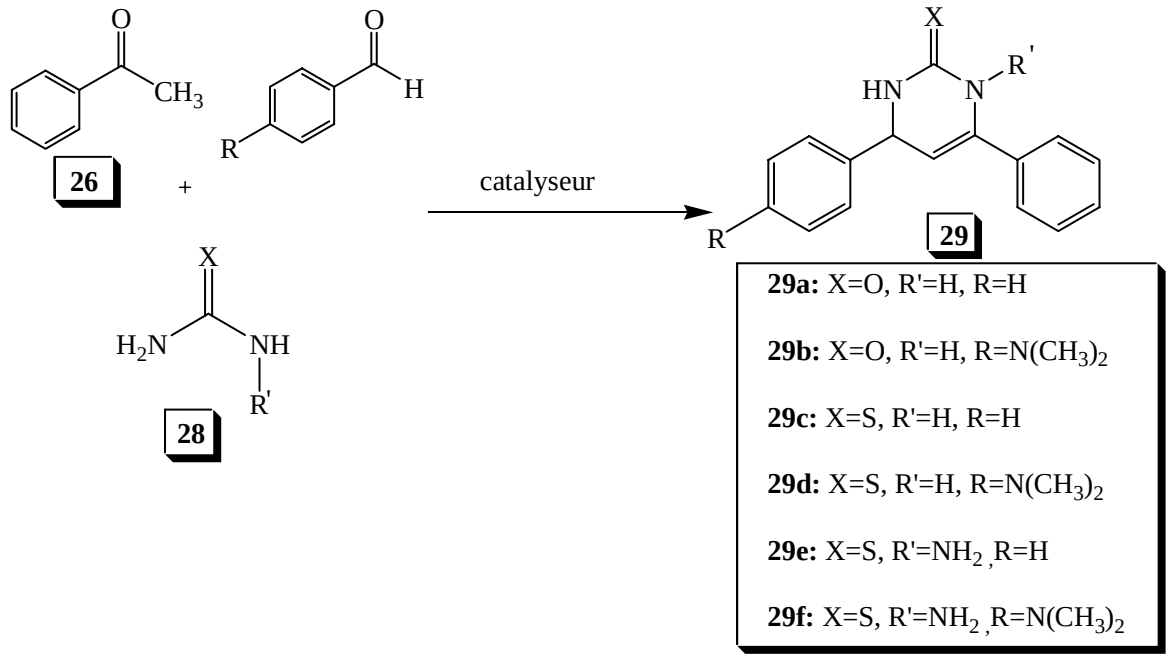


Schéma II.3: Mécanisme générale de la synthèse des pyrimidinones.

II.3.1. Synthèse des pyrimidinones par une réaction multicomposante.

La réaction multicomposante (RMC) est une outille puissante dans la chimie médicinale moderne. Une réaction multicomposante est une réaction chimique qui met en jeu au moins trois réactifs. Elle permet ainsi de synthétiser en une seule étape (dites «one pot») des molécules souvent complexes à partir de petites molécules [33].

Elles évitent de passer par plusieurs étapes pour obtenir un produit final, ce qui minimise le temps de manipulation et les risques de perte de produits lors des étapes intermédiaires.

- **Dans chloroforme**

La réaction a été faite en mélangeant l'acétophénone, l'aldéhyde et un dérivé de l'urée, en présence d'acide sulfurique comme catalyseur. Les pyrimidinones **29a,f** ont été isolés après 12 h de reflux dans le chloroforme.

- **Dans l'éthanol**

La même réaction a été reproduite en remplaçant le chloroforme par l'éthanol. Les pyrimidinones **29a,f** ont été séparés après seulement 4h de reflux mais avec des rendements plus faibles (tableau II.4).

- **Sans solvant**

Nous avons muni au reflux le même mélange réactionnel que précédemment, sans solvant pendant 4h. La réaction a conduit à la formation d'un précipité après l'ajout de l'eau distillée glacé. La réaction est représentée dans le schéma II.3.

Les rendements et les points de fusion des composées **29a-f** préparés par les réactions multicomposantes sont réunis dans le tableau suivant.

Tableau II.4 : Propriétés physico-chimiques des composés **29a-f** préparés par une RMC

composé	Formule brute	Masse molaire	Solvant					
			$CHCl_3$		EtOH		Sans solvant	
			Rd (%)	Pf (°C)	Rd (%)	Pf (°C)	Rd (%)	Pf (°C)
29a	$C_{16}H_{13}N_2O$	249	7,98	272	4,03	272	20,16	178
29b	$C_{18}H_{18}N_3O$	292	17,24	78	3,45	80	17,24	70,3
29c	$C_{16}H_{13}N_2S$	265	1,68	91	1,51	278	7,78	276
29d	$C_{18}H_{18}N_3S$	308	19,56	67,9	17,14	71	13,96	73
29 e	$C_{16}H_{15}N_3S$	281	72,22	137	66,62	130,2	39,38	176
29f	$C_{18}H_{20}N_4S$	324	57,6	215	26,87	206	-	-

Le meilleur rendement (72,22%) est obtenu en faisant réagir l'acétophénone, le benzaldéhyde et thiosemicarbazide dans le chloroforme comme solvant. Alors que le rendement le plus faible (1,51%) a été enregistré avec le benzaldéhyde, l'acétophénone et thiourée en présence de l'éthanol au reflux.

On peut conclure alors, que le chloroforme est le meilleur solvant pour la synthèse des pyrimidinones par une réaction multicomposante.

II.3.2. Mécanisme générale de formation des pyrimidinone (Réaction de Biginelli).

Ce type de réaction est favorisé dans le milieu acide. Le mécanisme de formation des composés **29a-f** se traduit comme suit:

La réaction de formation de ces pyrimidinones est initiée par la protonation d'oxygène d'acétophénone qui conduit à la formation d'un carbocation. Par la suite une addition nucléophile de l'urée sur le carbocation et le benzaldéhyde conduisant à la formation d'un intermédiaire. Ce dernier va subir une condensation intramoléculaire pour conduire à la formation des pyrimidinones **29a-f** après déshydratation.

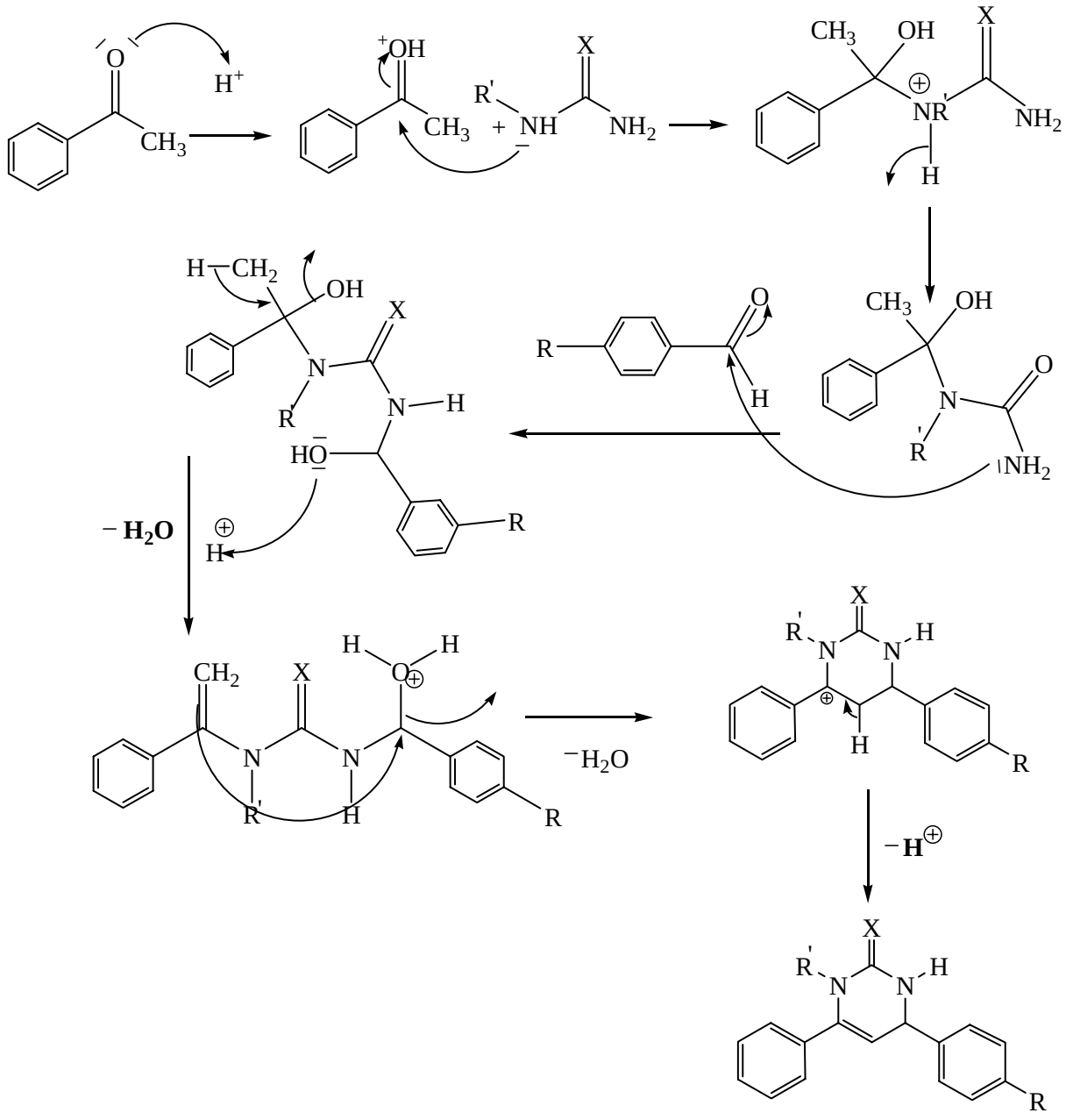


Schéma II.4: Mécanisme générale de formation des pyrimidinones.

II.3.3. Synthèse des pyrimidinones à partir des chalcones préparées.

Cette synthèse a été effectuée à partir des chalcones préparées **27a,b** et l'urée **(**et ses dérivées) au reflux dans l'éthanol pendant six heures, en présence de l'acétate de sodium comme catalyseur.

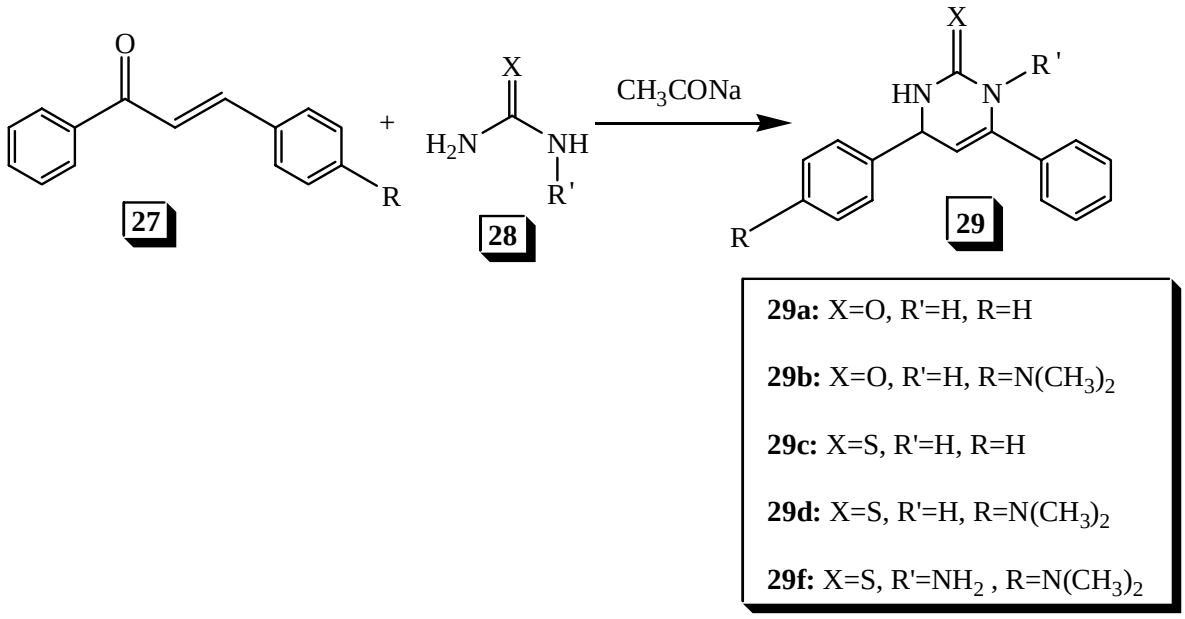


Schéma II.5: Synthèse des pyrimidinones à partir des chalcones.

La pureté de chaque produit obtenu a été confirmée par la CCM en utilisant comme éluant le chloroforme. Nous avons obtenus une seule tache différente de celle des réactifs dont les rapports frontaux sont reportés dans le tableau II.5 suivant :

Tableau II.5 : Les rapports frontaux des pyrimidinones **29a-e**.

Composé	**29a**	**29b**	**29c**	**29d**	**29 e**
Eluant chloroforme (ml)	7	7	7	7	7
Rapport frontal Rf	0,5	0,7	0,8	0,4	0,65

Les rendements des composés **29a-f** préparés à partir des chalcones sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau II.6: Rendements des composés **29a-f** préparés à partir des chalcones.

composés	**29a**	**29b**	**29c**	**29d**	**29f**
Rd (%)	58,82	77,77	63,15	51,40	71,98

Les résultats obtenus, montrent que la préparation des pyrimidinones à partir des chalcones donne des rendements meilleurs qu'à partir d'une réaction multicomposante.

II.3.4. Mécanisme générale de formation des pyrimidinones à partir des chalcones

La réaction est initiée par l'arrachement du proton du groupement amine par la base (CH_3COONa), suivie d'une addition électrophile. Ce mécanisme est détaillé ci-dessous :

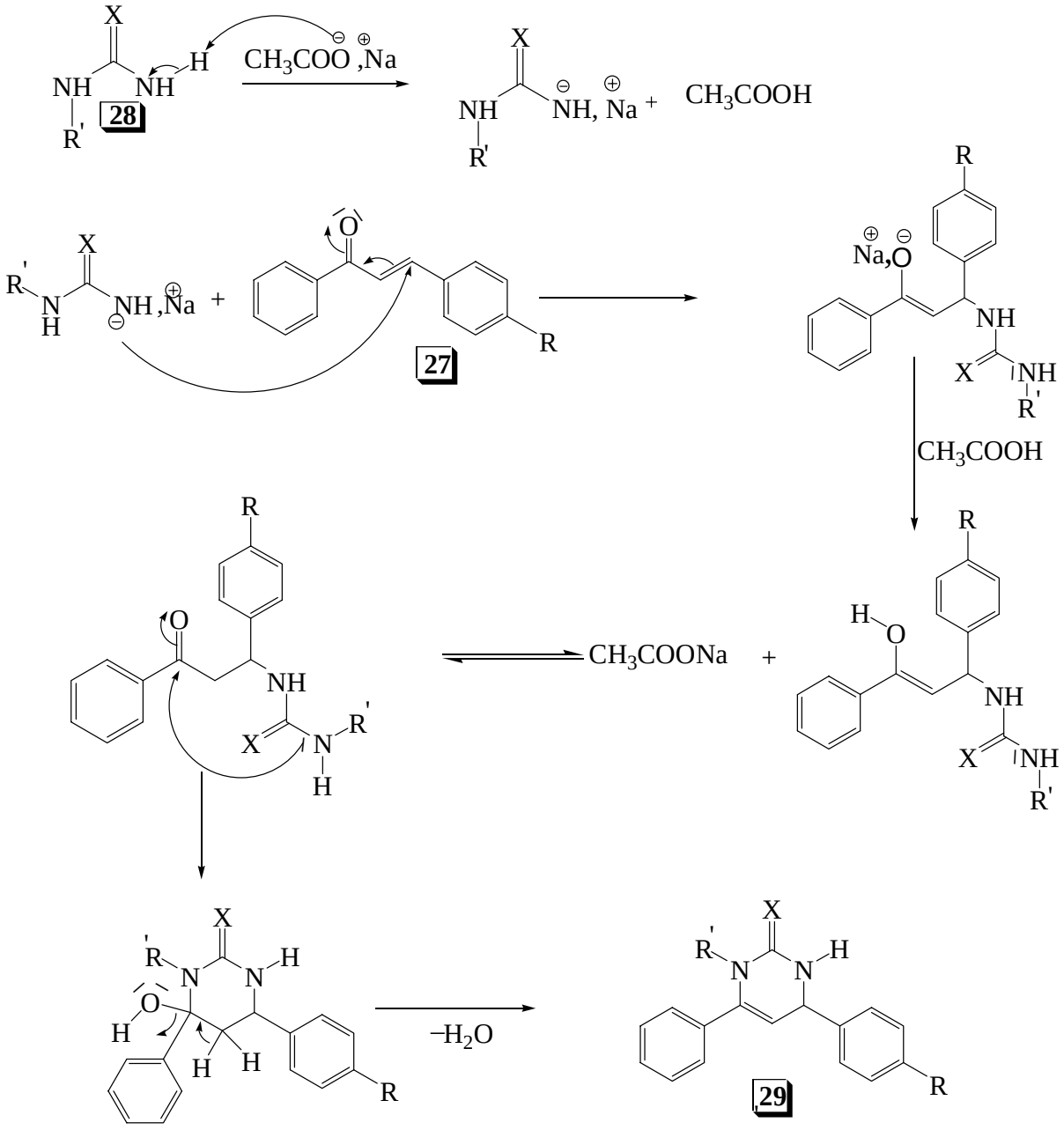


Schéma II.6: Mécanisme réactionnelle de la formation des pyrimidinones à partir des chalcones préparées.

II.3.5. Etude par spectroscopie infrarouge des composés 29a et 29f.

Pour la caractérisation des composés **29a** et **29f** nous avons utilisé la spectroscopie infrarouge en pastilles KBr, La pastille est réalisée en mettant sous presse la poudre obtenue après avoir mélangé le solide à analyser avec le sel KBr sec, préalablement broyés dans un mortier.

Les spectres sont caractérisés par une bande à 3400 cm^{-1} correspondante à la liaison N-H du noyau pyrimidinone. Une autre bande apparait vers 1700 cm^{-1} qui est caractéristique du groupement C=O.(plus les transitions et déformation)

Les résultats enregistrés pour les deux composés sont résumés dans le tableau II.7 suivant :

Tableau II.7 : Résultats des spectres infrarouge des pyrimidinones **29a et 29f**

Composé	Les bandes caractéristiques IR enregistrées en (cm^{-1}).
29a	3450 (N-H), 2800 (C-H), 1612 (C=O), 1559 (C=C), 1162 (C-N).
29f	3414 (N-H), 2985 (C-H), 1591 (C=C), 1169 (C-N).

II.3.6. Etude par spectroscopie UV/visible des composés 29a-f.

Les spectres d'absorptions ont été réalisés dans le chloroforme à 10^{-4} M. Ces résultats spectroscopiques obtenu sont regroupées dans le tableau II.8 suivant :

Tableau II.8 : Résultats spectroscopiques UV/vis des PMs synthétisées.

Produits	**29a**		**29b**		**29c**		**29d**	**29 e**	
A	0,48	0,48	0,08	1,25	0,08	1,25	1,37	0,72	1,17
λ_{abs} (nm)	281	338	270	374	270	374	368	278	336

II.4. Etudes électrochimiques.

II.4.1. Partie expérimentale.

Lors de cette étude nous allons explorer la possibilité de déterminer le caractère redox des chalcones **27a** et **27b** avec la voltamétrie cyclique.

II.4.1.1. Conditions expérimentales.

Les études électrochimiques effectuées dans ce travail ont été réalisées dans les conditions expérimentales, dont le dénominateur commun est :

- Milieu électrolytique : aqueux contenant du $NaClO_4$ (0 ,1mol.L^{-1}) comme électrolyte support.
- Température ambiante.
- Une cellule électrochimique à trois électrodes, constituée :
  - Electrode de travail : Electrode à disque de carbone vitreux de 2 mm de diamètre
  - Contre électrode : Fil de platine.
  - Electrode de référence **:** électrode de sulfate mercureux saturée (ESM)

Ces électrodes sont reliées à un potentiostat/ galvanostat de type Metrohm Autolab B.V® (PGSTAT 302N) piloté à un ordinateur équipé du logiciel NOVA®.

Avant chaque acquisition, il faut bien polie l'électrode de travail sur un feutre STRUERS PLANOPOC puis le rincée avec l'eau distillée et le séché pour éliminer toute impureté à la surface de l'électrode.

Cependant, d'une étude à une autre, d'autres conditions opératoires peuvent s'ajouter, que nous allons préciser à chaque fois que c'est nécessaire, sans reprendre celles décrites ci-dessus.

II.4.1.2. Domaine d'éléctroactivité.

Avant d'étudier les propriétés redox des chalcones, il est nécessaire de déterminer le domaine d'électroactivité du milieu électrolytique choisi. A l'intérieur de cet intervalle de potentiel, nous pouvons alors réaliser les études électrochimiques sans faire intervenir le processus redox de l'un des deux constituants du milieu électrolytique c'est-à-dire ACN+$NaClO_4$. Ce domaine a été exploré en réalisant un balayage par voltammétrie cyclique entre -2,5V et +2V avec une vitesse de balayage de 50mV/s.

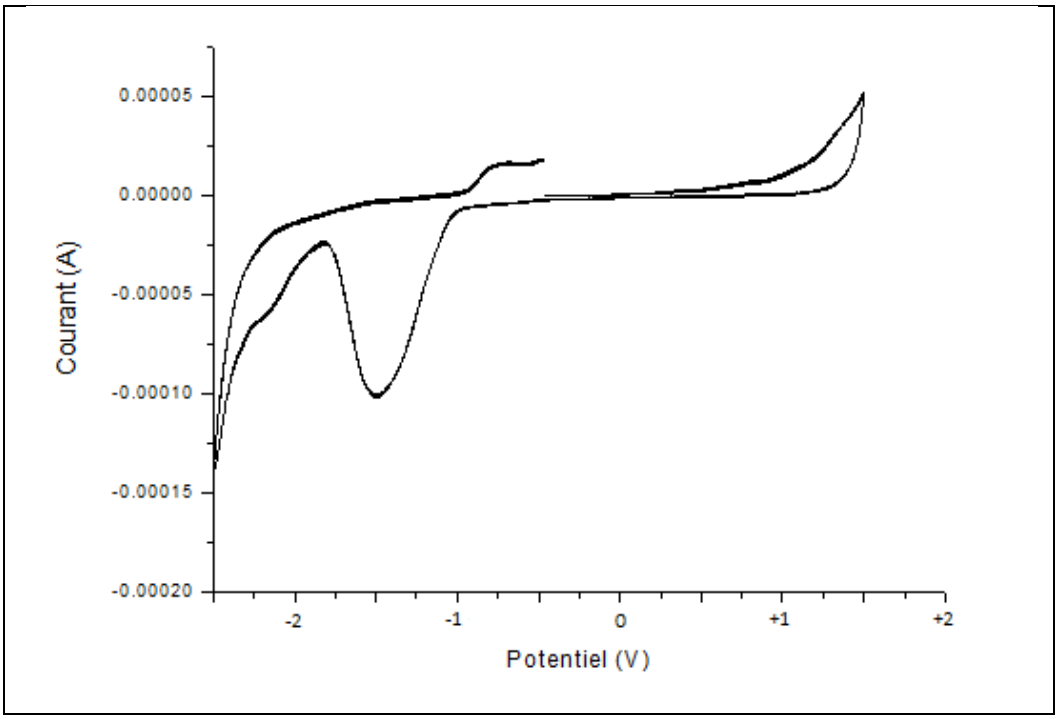


Figure II.1: Voltammogrammes cycliques du ACN+$NaClO_4$ sur [-2.5; +2] V à 50mv/s

Sur ce voltammogramme nous notons que le domaine d'électroactivité du milieu électrolytique choisi s'étend de -0.9 V à +0.8 V, c'est donc la plage de potentiel dans laquelle il est possible de réaliser les études électrochimiques souhaitées.

Dans ce qui suit et comme première approche, nous allons réaliser une étude des propriétés redox des chalcones à différentes vitesses de balayage.

II.4.1.3. Le comportement redox des chalcones.

Dans ce milieu électrolytique en introduisant notre chalcone (10^{-3} M), où nous avons plongé les trois électrodes afin de réaliser les voltammogrammes avec les différentes vitesses.

II.4.1.3.1. Chalcone 27a.

La chalcone **27a** subit une oxydation suivi d'une réduction dans le domaine électroactivité mis en évidence précédemment. Les résultats obtenus permettent de tracer les courbes chronoampérométriques représentées sur les figures suivantes:

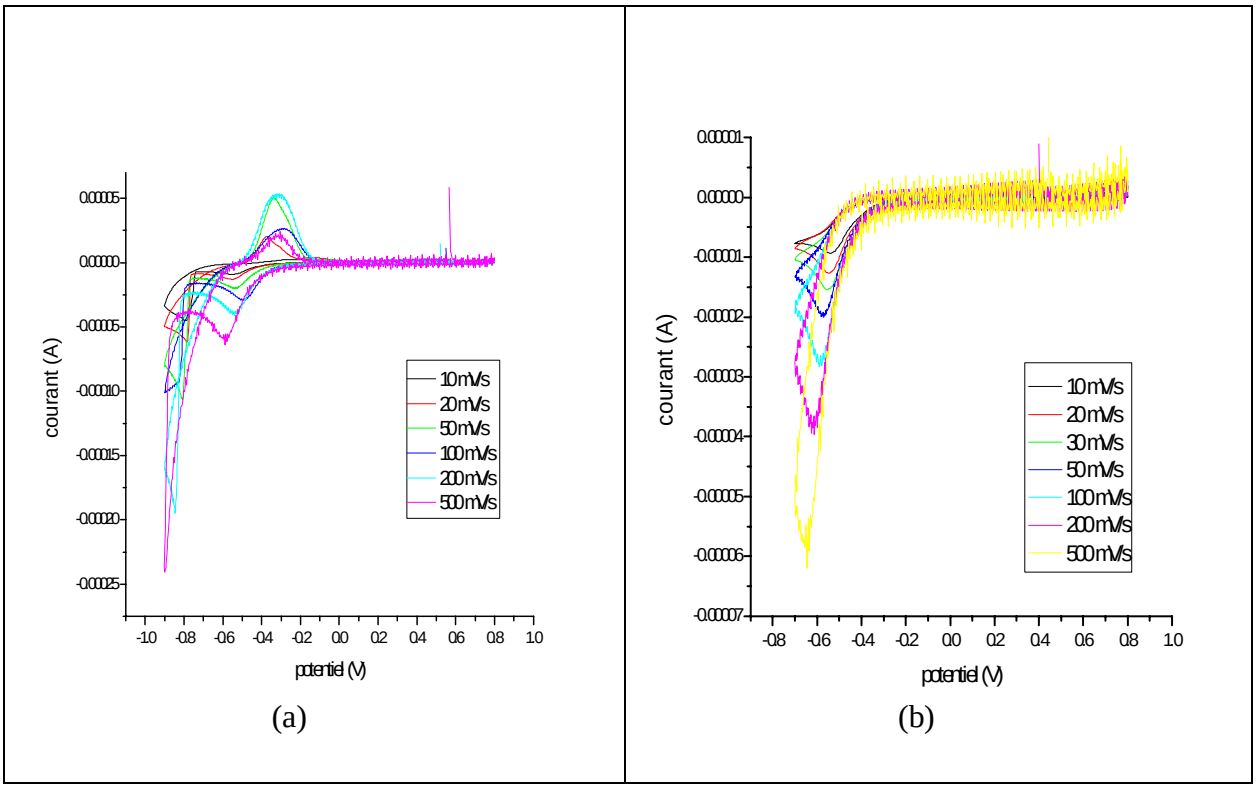


Figure II.2: Voltammogrammes cycliques du **27a** enregistré dans ACN+$NaClO_4$ sur [-0.9; 0.8] V (a) et [-0.7; 0.8] V (b) à différentes vitesses.

Quand on fait la réduction de la chalcone **27a**, on observe une apparition d'un pic de réduction lorsqu'on balaie vers des potentiels négatifs. Dés que la vitesse augmente, l'intensité du pic augmente correspondante à la réduction de la chalcone présente dans la solution.

Cependant, si on balaie à -0,7V on n'observe pas un pic de retour d'oxydation, par contre si on diminue le balayage à -0,9V, un pic de retour d'oxydation est observé abouti à la formation d'un type de composé oxydable. Celui ci ne se forme pas lorsqu'on balaie jusqu'à -0,7V.

- **Le processus diffusionnel de la chalcone 29a**

L'équation de Randles-Sevcik [38] décrit l'effet de la vitesse de balayage sur la courante crête i_p qui dépende de la diffusion des espèces électro-actives. L'équation de Sevcik prédit le courant observé sur une électrode à disque rotatif et montre que le courant est proportionnel à la racine carrée de la vitesse de balayage .L'équation est:

$$i_p = 0.4463nFAC(nFvD/RT)^{1/2}$$

n : nombre d'électrons transférés dans l'événement redox

A : Surface d'électrode (en cm2)

F : La constante de Faraday (en C/mol)

D : Coefficient de diffusion (en cm2/s)

C : Concentration (en mol/cm3)

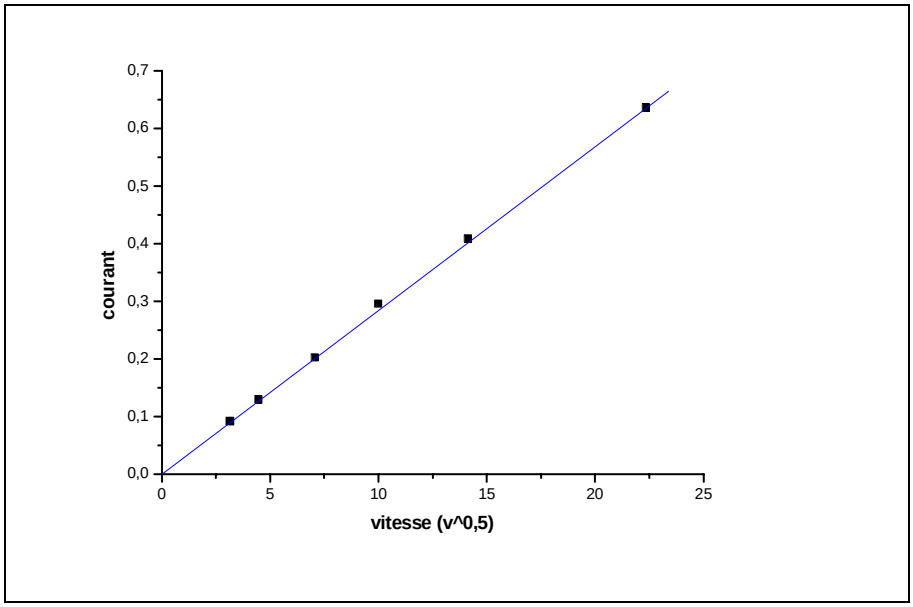
V : Taux de balayage (en V/s)

R : Constante gazeuse (en J/K.mol)

T : Température (en K)

Afin d'étudier ce paramètre, on a réalisé le graphe (figure II.3) représentant le courant en fonction de la racine carrée de la vitesse.

Si le tracé est linéaire, le coefficient de diffusion peut être obtenu à partir de la pente du tracé.



Vitesse ($V^{1/2}$)	Courant
mV/s	mA
3,16	0,091
4,47	0,129
7,07	0,202
10,00	0,295
14,14	0,408
22,36	0,636

Figure II.3: Variation des densités de courant de réduction du **27a** extraites de la figure II.2 (a), en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage ($v^{1/2}$).

La courbe résultante est linéaire. Par conséquent, le processus redox de la chalcone est gouverné par la diffusion des espèces électro-actives vers la surface d'électrode.

- **Nombre d'électron échangé de la chalcone 27a**

Avant d'étudier ce paramètre, nous avons comparé les courants des pics de la chalcone **27a** à ceux de ferocene pris dans les mêmes conditions expérimentales, sachant que le ferocene (figure II.4) a un système redox réversible à mono-électronique.

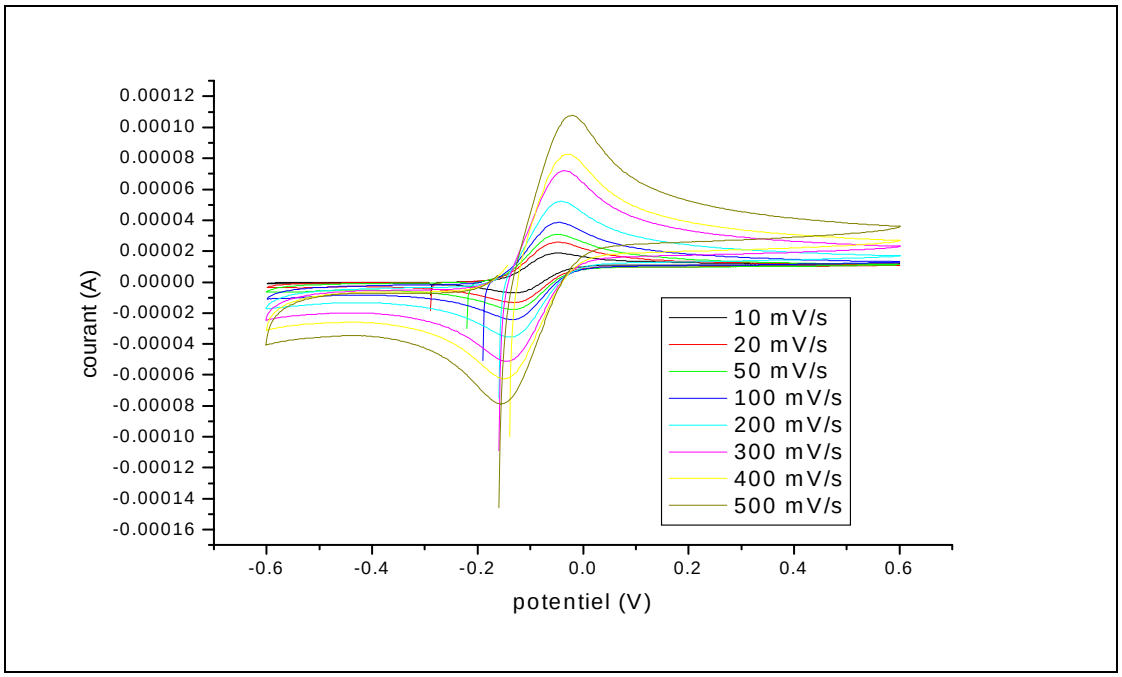


Figure II.4: Voltammogrammes cycliques du ferocene enregistré dans ACN+$NaClO_4$ sur [-0.9; 0.8] V à différentes vitesses

Dans le Tableau II.9 ci-dessous on a regroupé tout les électrons échangés par la chalcone **27a**.

Tableau II.9: les valeurs du courant de ferocene et la chalcone **27a** étudiés.

	Ferocene (red)	**27a** (red)	Nombre d'électrons échangé
Vitesse (mV/s)	Courant (10^{-5}A)	Courant (10^{-5}A)	
20	-0,70	-0,91	1 électron
100	-2,41	-2,95	1 électron
200	-3,56	-4,08	1 électron

La chalcone **27a** est réduite par un électron à chaque fois on fait passer le courant. Le déplacement de cet électron peut aboutir à la formation des dimères et rarement des oligomères.

II.4.1.3.2. Chalcone 27b.

Lorsqu'on fait une oxydation suivie d'une réduction pour la chalcone **27b** dans les mêmes conditions citées précédemment, on obtient les Voltammogrammes suivants (figure II.5):

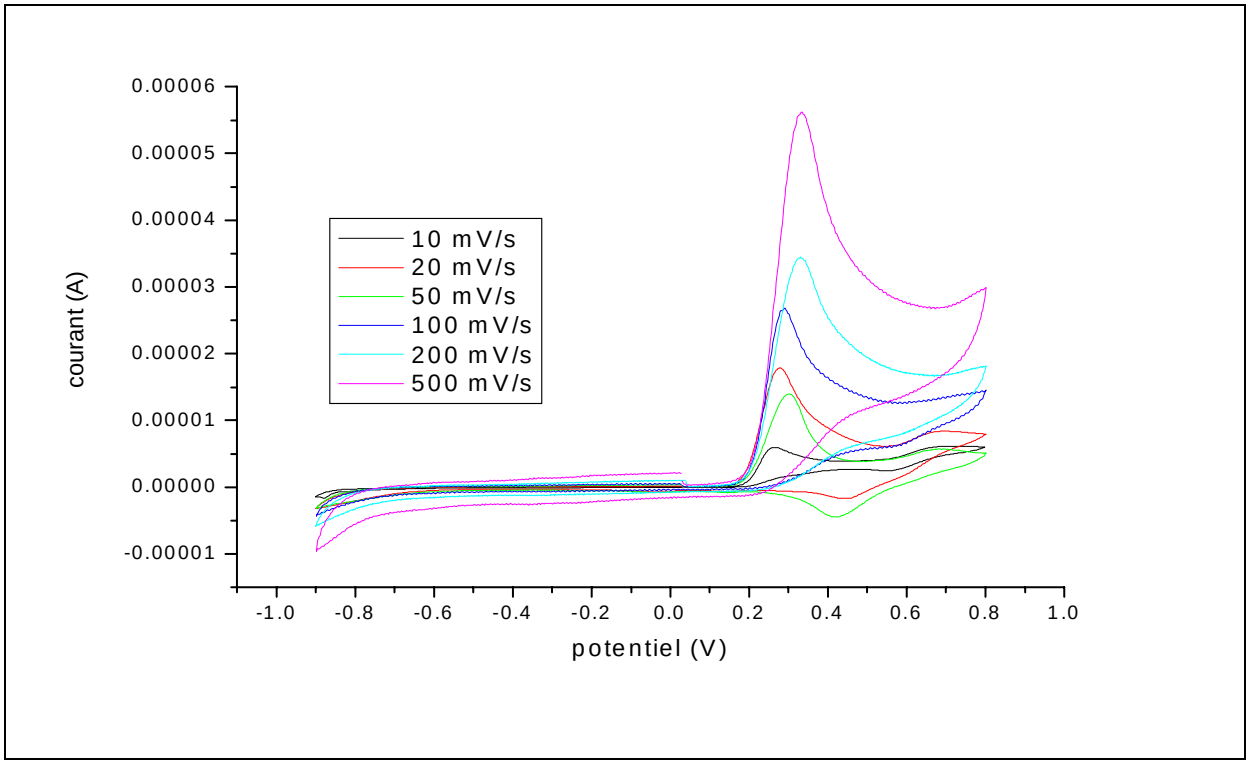


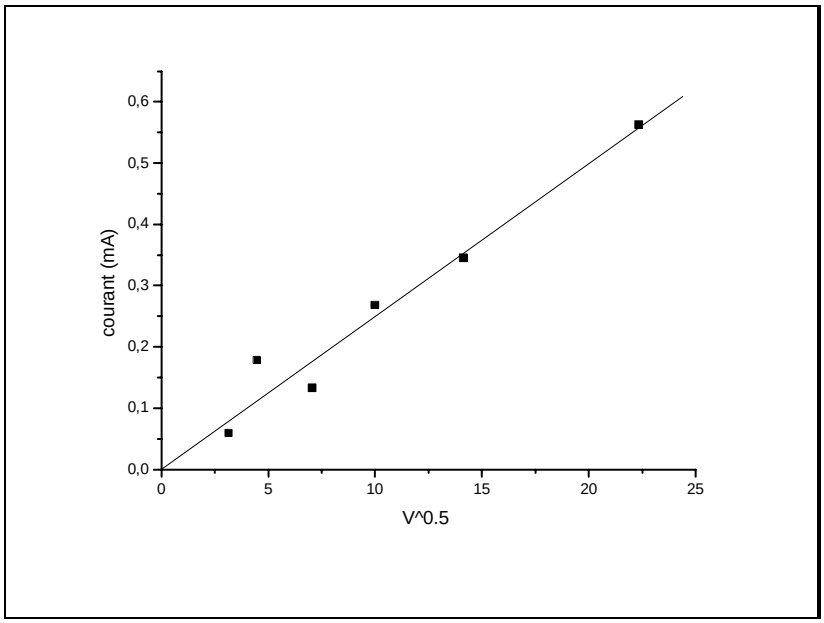
Figure II.5: Voltammogrammes cycliques du **27b** enregistrés dans ACN+$NaClO_4$ sur [-0.9; 0.8]V à différentes vitesses.

Nous observons un pic d'oxydation intense alors que celui de la réduction est beaucoup moins intense. Le pic de réduction disparu en fonction de l'augmentation de la vitesse de balayage, ce qui peut être expliqué par une réaction chimique, qui se produite aboutissant à la formation d'un composé réductible.

Lorsqu'on fait un balayage avec une vitesse faible, nous donnons le temps pour la formation d'un composé réductible à une quantité importante, ce qui justifier le pic de réduction qui intense.

- **Le processus diffusionnel de la chalcone 27b**

Les hauteurs des pics anodiques en fonction de la racine carrée des vitesses de balayage pour les électrodes de platine et de carbone vitreux sont représentées sur la figure II.6.



Vitesse ($V^{1/2}$)	Courant
mV/s	mA
3,16	0,059
4,47	0,178
7,07	0,133
10,00	0,268
14,14	0,345
22,36	0,562

Figure II.6: Variation des densités de courant d'oxydation du **27b** extraites de la figure II.5, en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage ($v^{1/2}$).

- **Nombre d'électron échangé de la chalcone 27b.**

Comme nous avons mentionné précédemment, les résultats de la chalcone **27b** obtenus sont comparés avec les résultats de ferocene. Les résultats de la comparaison sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau II.10: Les valeurs du courant de ferocene et de la chalcone **27b** étudiés.

	Ferocene (oxd)	**27b** (oxd)	Nombre d'électrons échangé
Vitesse (mV/s)	Courant (10^{-5}A)	Courant (10^{-5}A)	
020	1,86	0,59	1 électron
100	3,84	2,68	1 électron
200	5,21	3,45	1 électron

D'après ces résultats, la chalcone **27b** échange 1 électron à chaque fois on fait passer un courant.

II.4.1.4.. Electropolymérisation des chalcones par voltamétrie cyclique.

Afin d'étudier la possibilité d'éléctropolymérise de chaque chalcone, nous avons enregistré plusieurs cycles successives figure II.6.

La synthèse a été réalisée à 100 $mV.s^{-1}$avec les mêmes conditions citées dans le paragraphe II.4.1.1.

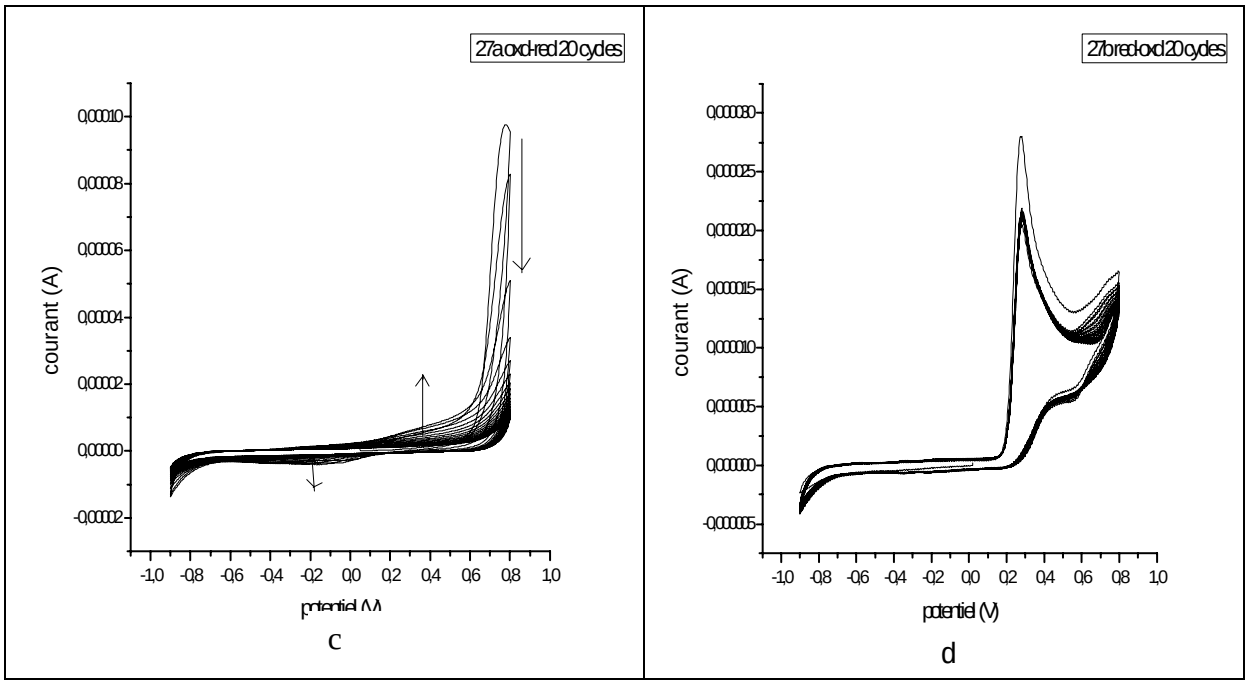


Figure II.7: Electropolymérsiation dans ACN+$NaClO_4$ sur [-0.9; 0.8] V à 100mv/s pour 20 cycles du **27a** (c) et du **27b** (d).

En ce qui concerne les chalcones **27a**, il y a une réaction de polymérisation entre eux. On voit une légère augmentation du courant d'oxydation vers 0,5 V et de réduction vers -0,2V, ainsi une diminution progressive des pics d'oxydations dû à la consommation progressive du monomère à la surface de l'électrode.

Cependant, la chalcone **27b** n'admet pas d'augmentation des courants d'oxydation et de réduction, donc pas de dimérisation. Ceci est confirmé par les résultats obtenus lorsqu'on trace les pics de potentiel en fonction de logarithme décimal de la vitesse de balayage**.**

La réaction de transfert d'électron et de proton est à l'équilibre quel que soit le mécanisme suivi et que l'étape de dimérisation est cinétiquement déterminante (pente de 20 mV pour la variation du potentiel de pic en fonction du logarithme de la vitesse de balayage figure II.8), on peut alors calculer le potentiel standard apparent E^0_{app} connaissant k_{dim} [39].

$$E^0_{app} = E_p - 0,903\frac{RT}{F} + \frac{RT\ln 10}{3F}\log\left(\frac{2RT}{3F}\frac{2k_{dim}C^0}{v}\right)$$

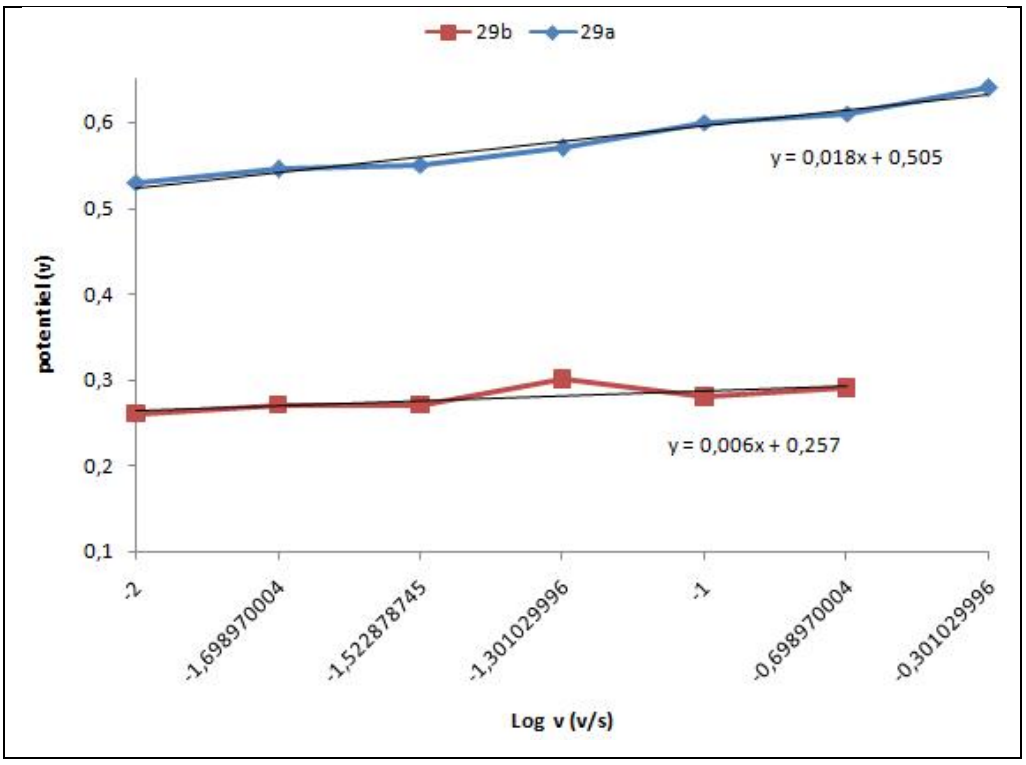


Figure II.8: Variation des pics de potentiel en fonction de log de la vitesse de balayage**.**

En effet, la chalcone **27b** présente un potentiel presque constant quelque soit la vitesse de balayage, alors que la chalcone **27a** présente une collision linéaire dont nous allons déterminer les paramètres et déduire les mécanismes électrochimiques mis en jeux.

Pour la chalcone **27a,** on observe une variation linéaire du potentiel de pic en fonction du logarithme décimal de la vitesse de balayage avec une pente égale à environ 18mV indiquant un mécanisme électrochimique suivi d'une réaction de dimérisation (figure II.4) qui peut aboutir aussi à la formation des oligomères.

Par contre pour la chalcone **27b**, on constate une variation linéaire du potentiel de pic en fonction du logarithme décimal de la vitesse de balayage avec une pente égale à 6mV.

Expérimentalement, on remarque qu'avec la première chalcone la condition est vérifiée. Il y a formation d'un film passivant à la surface de l'électrode.

III.5. Conclusion.

Nous avons conçu et préparé deux dérivés de chalcones **27a,b** par la réaction de condensation d'une acétophénone et d'un benzaldéhyde par une catalyse basique. On remarque que les substituant liés aux noyaux benzéniques influent sur les rendements des réactions.

Les produits obtenus ont été bien identifiés en utilisant les différentes techniques d'analyse usuelle (UV/visible et IR).

Une étude électrochimique a été réalisée sur les chalcones synthétisées, nous avons trouvé que les deux composés échangent un seul électron lors d'une réaction d'oxydation ou de réduction.

La chalcone **27a** non substituée pourrait former un dimère qui peut par la suite former une oligomère. Un seul couplage a été observé, aboutit à la formation d'un dimère.

La chalcone **27b** est substituée par un diméthylamino en position para de noyau benzénique, par contre elle ne peut pas subir un couplage car les positions favorables à cela sont bloquées dans la molécule de départ.

Des nouvelles dérivées de pyrimidinones **29a-f** sont obtenues avec des bons rendements par la méthode chauffage à reflux entre un dérivé d'urée et de chalcone préparée en présence d'un catalyseur basique.

Les pyrimidinones **29a-f** on été préparées par des RMC, sont obtenues avec des rendements déférents. La nature de solvant utilisé dans la synthèse influe sur le rendement obtenu. Le chloroforme est le bon solvant pour la synthèse des pyrimidinones

CHAPITRE III

PARTIE EXPERIMENTALE

III.1. Appareillage

- **Point de fusion**

Les points de fusion (Pf), exprimés en degré Celsius (°C), sont déterminés par un appareil scientifique de type STUAR MELTING POINT (SMP 3) équipé d'un microscope**.**

- **Chromatographie sur couche mince**

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) a été effectué sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F254 (épaisseur : 0,2 mm) de MERCK.

Les produits ont été dissouts dans le chloroforme, et l'éluant utilisé est un mélange de deux solvants de polarités différentes, chloroforme/méthanol.

Les plaques ont été révélées avec l'iode sublimé et la présence d'une seule tache confirme la pureté de nos produits.

- **Spectrométrie Infrarouge**

Chalcones

Les résultats obtenus en IR ont été réalisés sur un Spectrophotomètre BRUKERTENSOR 27 IR spectrophotomètre. Les nombres d'ondes sont donnés en cm^{-1}.

Pyrimidinones

Les résultats obtenus en IR ont été réalisés sur l'appareil Perkin Elmer Spectrum version 10.03.06 à Pharmal Alger. Les fréquences d'absorption (ν) sont données en cm^{-1}.

- **Spectroscopie par UV/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 Thermo EVOLUTION 220 UV/visible Spectrophotomètre.

III.2-Matériel

Les solvants utilisés pour l'analyse en CCM sont $CHCl_3$ qui est apportés de Sigma Aldrich de degrés de pureté 99%.

Le solvant utilisé dans la spectroscopie UV-visible est $CHCl_3$ qui est apporté par Merck Eurolab de degré de pureté 99%.

Le solvant utilisé dans les réactions et les recristallisations est : EtOH est apporté de sigma Aldrich de degré de pureté de 95%.

Les aldéhydes utilisés sont commerciaux.

III.3. Manipulation:

III.3.1. Synthèse de chalcone 27a,b.

Dans un erlenmyer de 250 ml, on a introduit 4g de potasse (ou 0,5g d'hydroxyde de sodium pour **27b**) qui dessous dans 30 ml d'eau et dans l'éthanol. On a refroidi le mélange dans le réfrigérateur et on a pesé entretemps 0,1mol/L (et 12,5mmol/L pour **27b**) d'acétophénone et de benzaldéhyde. Nous avons ajouté les deux composés à la solution alcoolique refroidie de potasse. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique à température ambiante pendant une heure (et 2 heures pour **27b**). Après refroidissement et filtration, le solide est recristallisé dans l'éthanol.

III.3.2.Synthèse des pyrimidines 29a-f par une RMC.

Dans un ballon de 250 ml muni d'une agitation, surmonté d'un réfrigérant à reflux, on introduit des quantités équimolaires de benzaldéhyde (ou 4-N,N-diméthylbenzaldehyde), d'acétophénone et d'urée (ou thiourée, thiosemicarbazide) dans le chloroforme (l'éthanol) comme solvant et 0,05ml d acide sulfurique pendant une durée de 12h (ou 4h). Le mélange réactionnel est laissé à l'air libre pour vaporiser le solvant. Le précipité obtenu à été filtré, lavé et recristallisé dans l'éthanol.

III.3.3. Synthèse des pyrimidinones à partir des chalcones préparés 29a-f:

Dans un ballon, on introduit 1,5mmol de chalcone synthétisée précédemment, 1,5mmol de dérivé d'urée (thiourée ou thiosemicarbazide) et 10ml d'éthanol en présence d'acétate de sodium (5mmol). Le mélange réactionnel a été chauffe au reflux pendant six heures, à la fin de la réaction, on rajoute de l'eau distillée glacé au mélange réactionnel. Le solide obtenu est filtré, lavé et recristallisé dans l'éthanol.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de notre travail est de synthétiser les pyrimidinones par deux approches différentes, multicomposantes et à partir des chalcones préparées en faisant varier les dérivés d'urée.

Dans la première approche, nous avons fait réagir l'acétophénone, l'aldéhyde aromatique avec l'urée ou ses dérivées dans l'éthanol ou le chloroforme.

Dans la deuxième approche, nous avons utilisé la réaction de Claisen-Schmidt (la condensation aldolique) pour préparer les chalcones **27a,b,** où ces dernières sont utilisées pour accéder aux pyrimidinone **29a-f** via une cyclocondensation intermoléculaire entre un dérivé de l'urée et les chalcones.

Les résultats obtenus, montrent que la préparation des pyrimidinones à partir des chalcones donne des rendements meilleurs qu'à partir d'une réaction multicomposante.

La deuxième approche est plus utile car les rendements sont meilleurs et le temps de la réaction est plus réduit.

Tous les produits synthétisés **(27a,b et 29a-f)** ont été caractérisés par les différentes techniques d'analyses structurales et qualitatives (CCM, IR et UV/Visible).

La pureté de nos produits a été confirmée par la CCM.

La structure de nos produits est assurée par les spectres obtenus par la spectroscopie IR.

Une étude électrochimique a été faite sur les composés **27a,b** montre que ces derniers possède des propriétés redox.

Le processus redox de la chalcone est gouverné par la diffusion des espèces électro-actives vers les surfaces d'électrode

La réduction de la chalcone **27a** nous a donné un pic de retour d'oxydation lorsqu'on a balaie à -0,9 qui n'est pas apparu quand on a balaie à -0,7, ainsi l'intensité de pic augmente lorsque la vitesse de balayage augmente.

Le pic d'oxydation de la chalcone **27b** est plus intense que celui de la réduction, ce dernier disparait quand la vitesse de balayage augmente.

La vitesse de balayage influe sur l'intensité des pics de réduction. Le pic de réduction disparu lorsque on augmente la vitesse de balayage, due à une réaction chimique, qui se produite aboutissant à la formation d'un composé réductible. Mais si on diminue la vitesse de

balayage, on donne le temps pour la formation d'un composé réductible à une quantité importante, ce qui justifier par le pic de réduction qui intense.

Cette technique mis en évidence l'échange d'un seul électron lors du processus redox quelque soit le composé étudié.

Le composé **27a** présent une collision linéaire avec une pente égale à 18mV, par contre le composé **27b** présent un potentiel presque constant quelque soit la vitesse de balayage avec une pente égale à 0,6mV.

Seul le composé **27a** permet d'obtenir une réaction chimique de dimérisation.

.

Bibliographie

[1].RAO S.R., RAVISHANKAR G.A.2002. Plant cell cultures: Chemical factories of secondary metabolites. Biotechnol ADV, 20, pp101-152.

[2].MONSERRAT J. 2011. Caractérisation et criblage biologique de nouveaux dérivées ferrocentique des flavonides: chalcones, aurones, avones et avonols. [Thèse] : Université Pierre et Marie Curie : France.

[3].FORET R.2004. Dico de Bio.3éme édition. Belgique, Bruxelles.

[4].POWERS D.G., CASEBIER D.S., FOKAS D., RYAN W.J., TROTH J.R., COFFEN D.L.1998. Automated parallel synthesis of chalcone-based screening libraries.Tetrahedron, 54,pp 4085-4096.

[5].PEROZO-RONDON E., MARTIN-ARANDA R.M., CASAL B., DURAN-VALLE C.J., LAU W.N., ZHANG X.F., YEUNG K.L.2006.Catal Today,114,pp 183-187.

[6].HOGALE M.B., DHORE N.P., SHELAR P.K., POWAR P.K. 1986. Synthesis and biological activity of some urethane derivatives of chalcones. Orient .J. Chem, 2, pp 55-57.

[7].VAMAKAWA T., KAGECHIKA H., KAWACHI E., HASHIMOTO Y., SHUDO K. 1990.Retinobenzoic acids,5,Retinoidal activities of compounds having a trimethylsilyl or trimethylgermyl group (s) in human promyelocytic leukemia cells HL-60. Med Chem, 33, 5,pp 1430-1437.

[8].AHLUWALIA V.K., NAYAL N., NAILA S., TAHIM A.K. 1987.Synthesis and antimicrobial activity of substituted 3,4-dihydro-2H-1-benzopyrans. Indian J.Chem, 26B, 4, pp384-386.

[9].BHATT A.k., BHAMARIA R.P., PATEL M.R., BELLARE R.A., DELIWALA C.V.1972.Synthesis of chalcones,pyrazoline,amino pyrimidines. Indian J.Chem. 10, pp 639-698.

[10].MUKHERJEE S., KUMAR A.K., PRASAD H.G., RAJ M.E., BRAKHE C.E., OLSEN S.C., Jain V.P.2001.Sythetic and biological activity evaluation studies on novel 1.3-diarylpropenones. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 9, 2, pp 337-345.

[11].ARTYL I.S., TIMMERMAN H., SAMHOEDI M., Sastrohamidjojo., Sugiyanto., Van der Goot H. 2000. European Journal of Medicinal Chemistry,35,4, pp 449-457.

[12].CHEN M., CHRISTENSEN S.B., ZHAI M.H., RASMUSSEN T.G., THEANDER S., Frokjaer B., STEFFENSEN J., DAVIDSON A., KHARAZMI J. 1998. Antileshmanial chalcones: Statistical Design, Synthesis, and Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis. Med J Chem, 41, 24, pp 4819-4832.

[13].HORDE P.2015. chalcone-définition. Journal des femmes santé.

[14].NIELSEN S.F., CHRISTENSEN S.B., CRUCIANI G, KHARAZMI A., LILJEFORS T. 1998. Antileishmanial chalcones: statistical design, synthesis, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis. J Med Chem, 41, pp 4819-4832.

[15].XIAOLIN Z.I., ANNE R., Simoneau. 2005. Flavokawian A, a Novel Chalcone from Kava Extract, Induces Apoptosis in bladder Cancer Cells by Involvement of Bax Protein-Dependent and Mitochondria-Dependent Apoptotic Pathway and Suppresses Tumor Growth in Mice. Cancer Research, 65, pp 3479-3486.

[16].FELDMAN M., TENABE S., EPIFANO F., GENOVESE S., CURINI M., GRENIER D.2011. Antibacterial and anti-inflammatory activities of 4-hydroxycordoin: potential therapeutic benfits. J Nat Prod, 74, 1, pp26-31.

[18].GHOSH A., MANDAL S., BENERJI A., KAR M., BENERJI J. 2009. A new chalcones from Pongamia pinnata and its antioxidant properties. Nat Prod Commun, 4, 2, pp 209-210.

[19].KHEDDAR F. 2017. Synthèse, caractérisation et étude de la réactivité des cétones α, β-insaturée (chalcones) vis-à-vis la thiosemicarbazide : Application à la synthèse des pyrazoles. [Mémoire magistrale] : Chimie Matériaux Organique : Université Dr Moulay Tahar-Saïda. « 18 »

[19].MOKRINI R.2006. Mécanismes radicalaire dans la dégradation de composes phenoliques en chimie sous rayonnement : radiolyse gamma des chalcones et de l'acide ferulique en solutions alcooliques. [Thèse] : Biophysique: Université de Limoges

[20].KIAT T.S., PIPPEN R., YUSOF R., IBRAHIM H., KHALID N., RAHMAN N.A. 2006. Inhibitory activity of cyclohexenyl chalcones derivatives and flavonoids of fingerroot, Boesenbergia rotunda (L), towards dengue-2 virus NS3 protease. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 16, 12,pp 3337-3340.

[21].ELSOHILY H.N., JOSHI A.S., NIMROD A.C., WALKER L.A., CLARK A.M. 2001.Antifungal Chalcones from Maclura tinctoria. Planta Med, 67, 1, pp 87-89.

[22].GERALDINE I. 2007. Contribution à la chimie des flavonoïdes : Accès à des analogues de pigments des vins rouges. [Thèse de doctorat].Université de Louis-Pasteur France.

[23].DOUA H.2007. Etude réactionnelle et stéréochimique de nouveaux composés arylo-bêta-amino alcools via les oxiranes phénoliques dérivant des systèmes cyclohexanonique après aromatisation.[Thèse de doctorat]. Universite Mohamed V: Maroc.

[24].SHARMA A.K., JAYAKUMAR S., HUNDAL M.S., MAHAJAN M.P. 2002. Tandem sigmatropic shift in [4+2] cycloaddition reactions of 1, 3- diazabuta-1,3-dienes with butadienylketene: synthesis of pyrimidinone derivatives. J Chem Soc Perkin Trans:, 1, pp774–784.

[25].KHOSROPOUR A.R., MOHAMMADPOOR-BALTORK I., GHORBANKHANI H. 2006. Bi $(TFA)_3$ immobilized in [nbpy]FeCl4: an efficient catalyst system for the one-pot synthesis of 4,6-diarylpyrimidin-2(1H)- ones. Catal. Commun. 7, pp13–716.

[26].ZEYNIZADEH B., DILMAGHANI A.K., ROOZIJOY A. 2013. Aromatization of Hantzsch Ester 1,4- Dihydropyridines with Iodine under normal conditions and ultrasound irradiation. Journal of the Chinese Chemical Society, 52,5,pp 1001-1004.

[27].CAI X., YANG H., ZHANG G., CAN J. 2005. Aromatization of 1, 4-dihydropyridines with selenium dioxide. Chem, 83, pp 273-275.

[28].GHALEM W.2016. Synthèse de molecules d'intérêt biologique : Préparation des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinome et de la 1,4-dihydropyridine par des réactions à composants multiples. [Thèse] : Synthèse organique : Université Mentouri-Constantine.

[29].SETAMDIDEH D., SEPEHRADDIN F. 2014. Convenient reductive animation of aldehydes by NaBH4/cation exchang resin. J Mex Soc, 58, 1, pp 22-26.

[30].NAGARAJAN R., ANTHONYRAJ J.C.A. 2006. A convenient method for the oxidation of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines with N-bromo succinimide. Indian J.Chemistry, 45, pp 826-828.

[31].BABU T.H., SHANTHI G., PERUMAL P.T.2009. A facile one-pot synthesis of N-substituted tetrahydroquinolines. Tetrahedron Letters, 50, 24, pp 2881-2884.

[32].MENNANA I. 2014. Etude d'une nouvelle catalyse: la co-catalyse vis-à-vis des réactions a composants multiples de hantzesch et de biginelli. [Thèse de doctorat] : Chimie Pharmaceutique : Université Constantine 1.

[33].TAFFER R. 2014. Synthèse d'hétérocycles à intérêt biologique : Préparation des 3,4-dihydropyrimidinomes quinoléique et 4-aryl-1,4-dihydropyridines. [Mémoire magistrale] : Synthèse organique : Université Mentouri-Constantine.

[34].COBURN A.R., WIERZBA M., SUTO M.J., SOLO A.J., Triggle A.M., Triggle D.J. 1988. 1.4-Dihydropyridine antagonist activities at the calcium channel: a quantitative structure-activity relationship approach. J.Med. Chem, 31, 11,pp 2103-2107.

[35].TREMILLON B.1993. Electrochimie analytique et réactions en solution. Ed Masson et Cie, Tome 2. Paris.

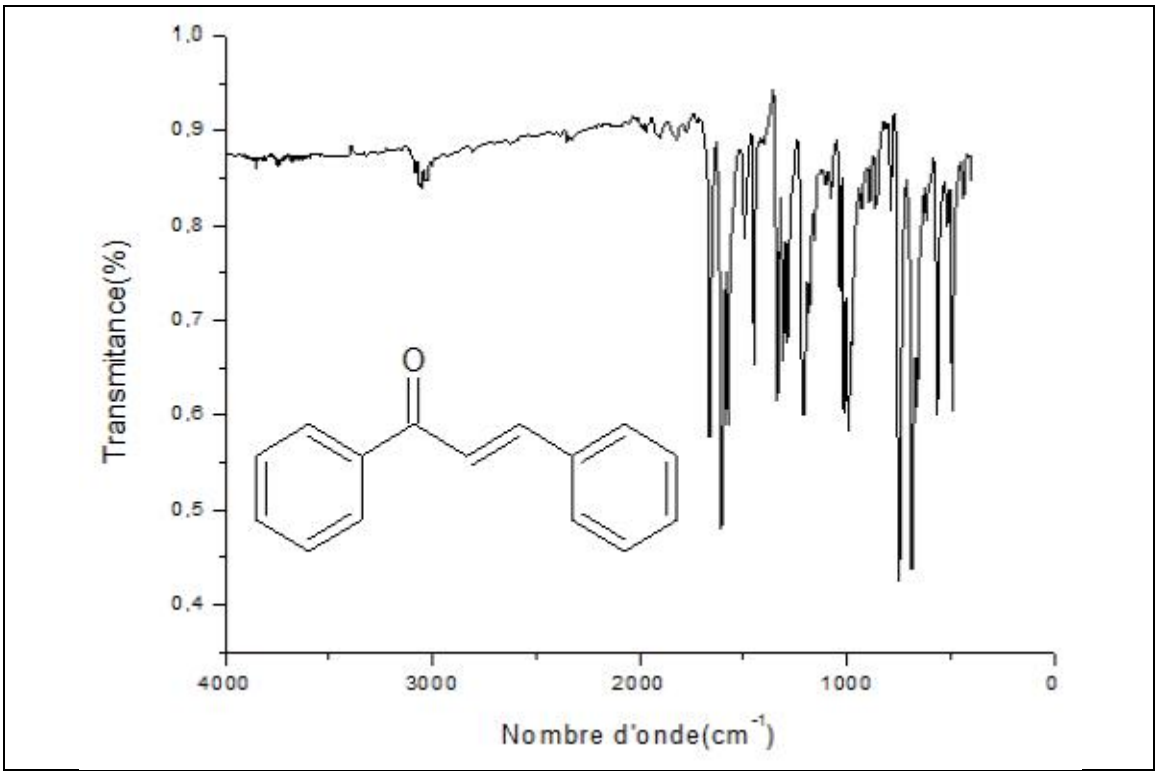
[36].BOUZAOULA D.E.2015. Synthèse de dérivées de 1.4-dihydrobenzol [4,5] imidazol [1,2-a]pyrimidin-2-yl)-2H-chromen-2-one à partir de dérivées d'acryloyl-2H-chromen-2-one.Chimie organique appliquée :Université Zain Achor,Djelfa.

[37].SUVITHA S., SIDDIG A., AL-MAMARY M.A.; Syam M.2012. Synthesis of Chalcones with Anticancer Activities Molecules. 17, 06,pp 6179. 42

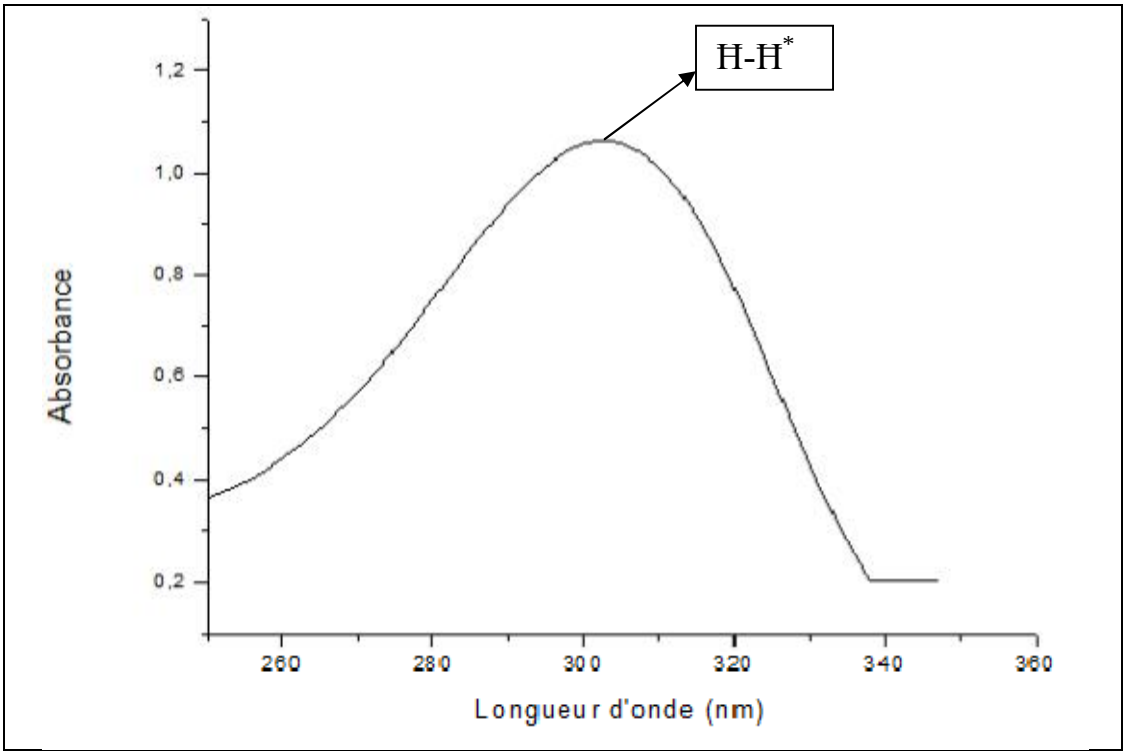
[38]. ZHANG Y ; MUNDAY R. 2008. Chimioprévntion du cancer. national institutes of heslth, 7, 11,3470-3479

[39]. COSTENTIN C.2010. Transfert couple electron – proton en milieu aqueux : etude de l'oxydation du phenol. Thèse de doctorat : chimie physique et chimie analytique : Paris.

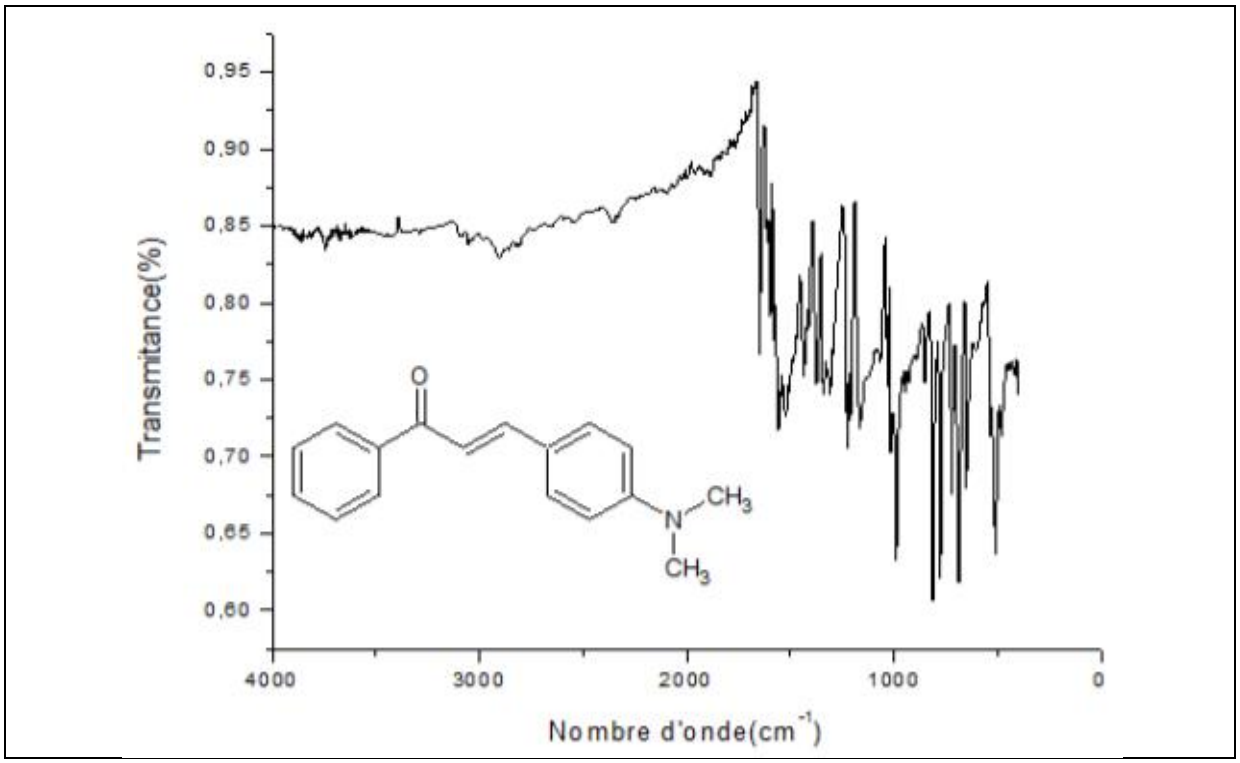
ANNEXE



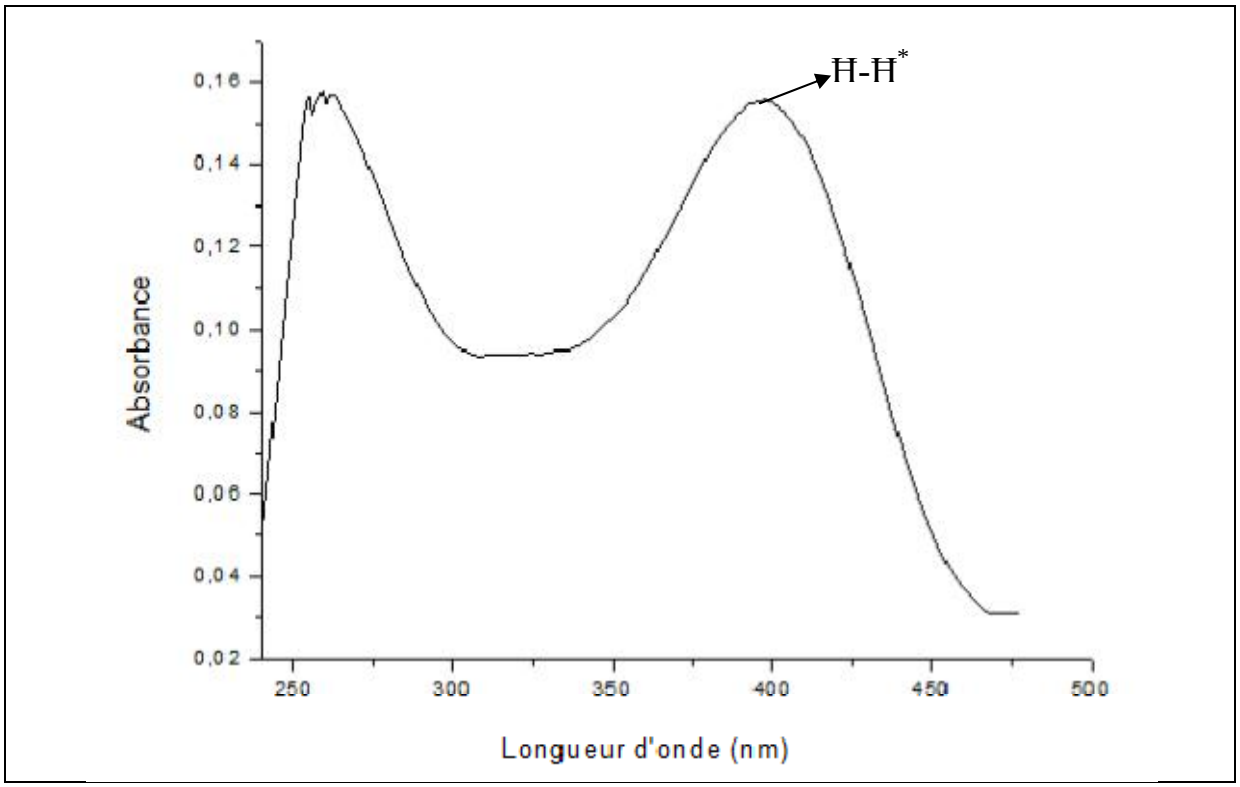
Spectre IR du composé 27a



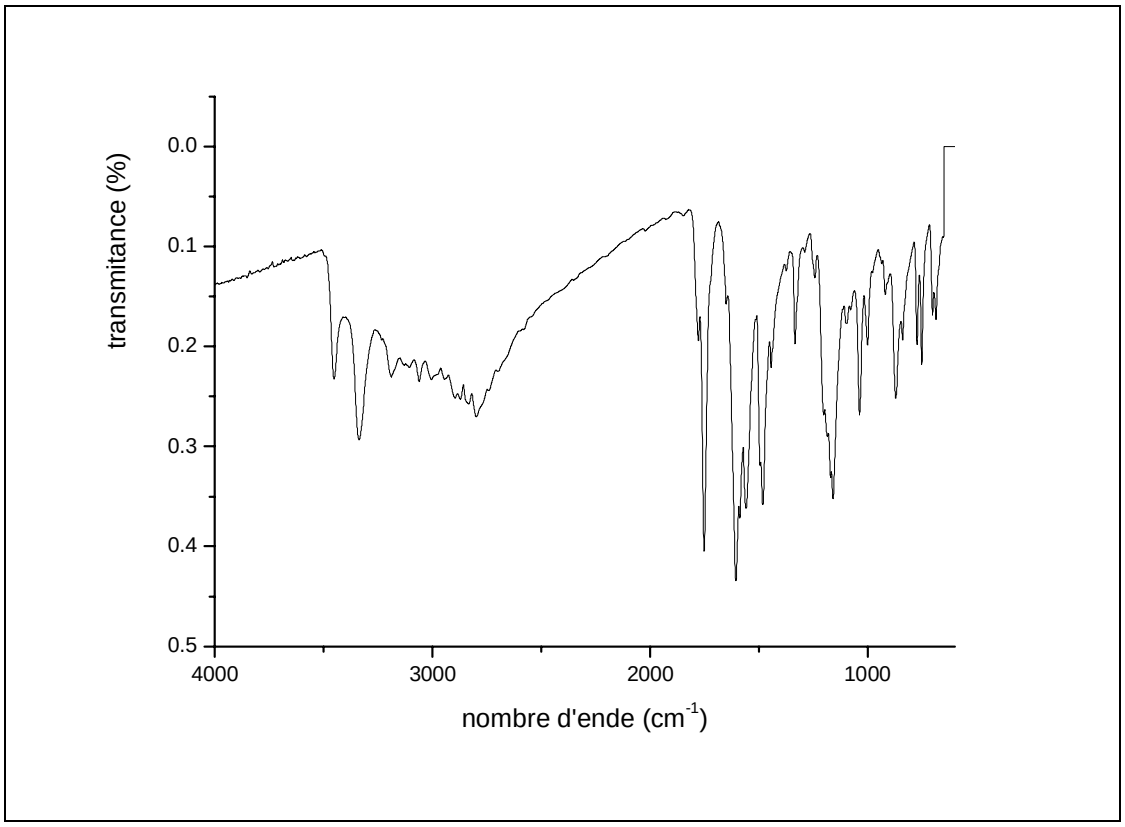
Spectre UV du composé 27a



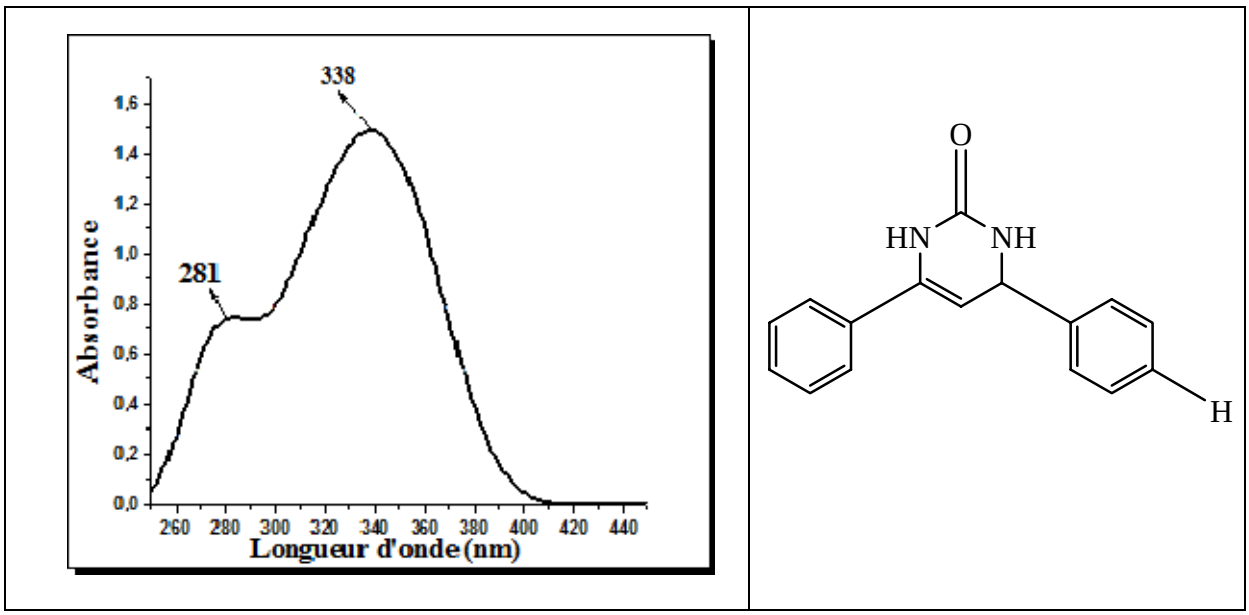
Spectre IR du composé 27b



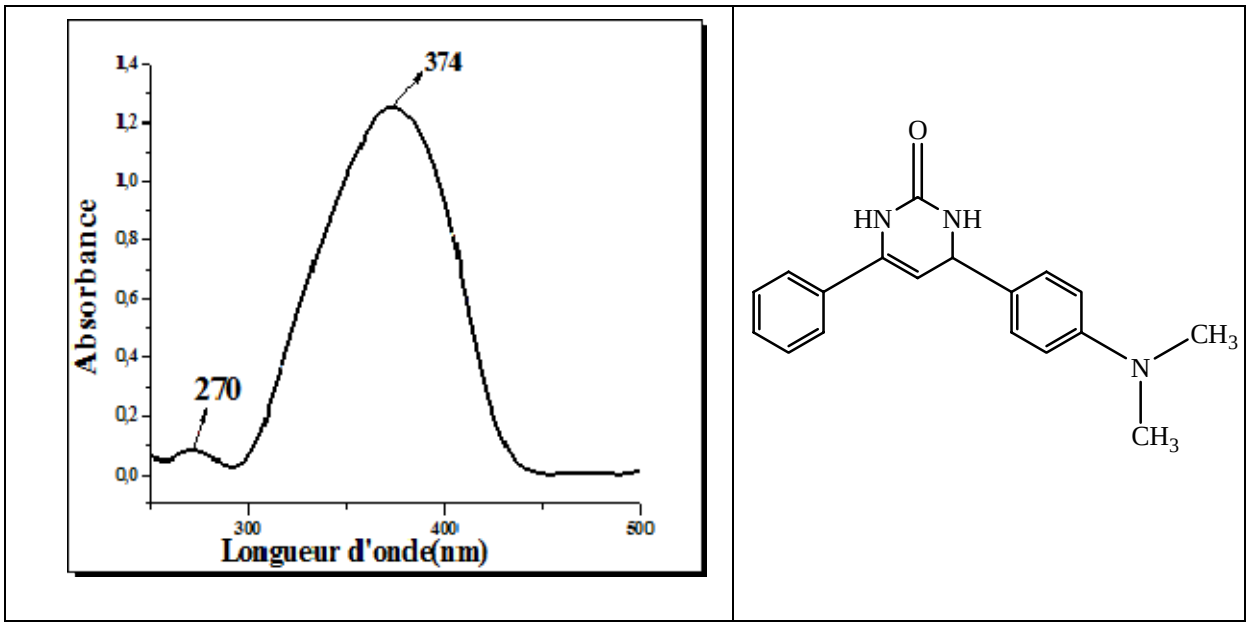
Spectre UV/Vis. du composé 27b



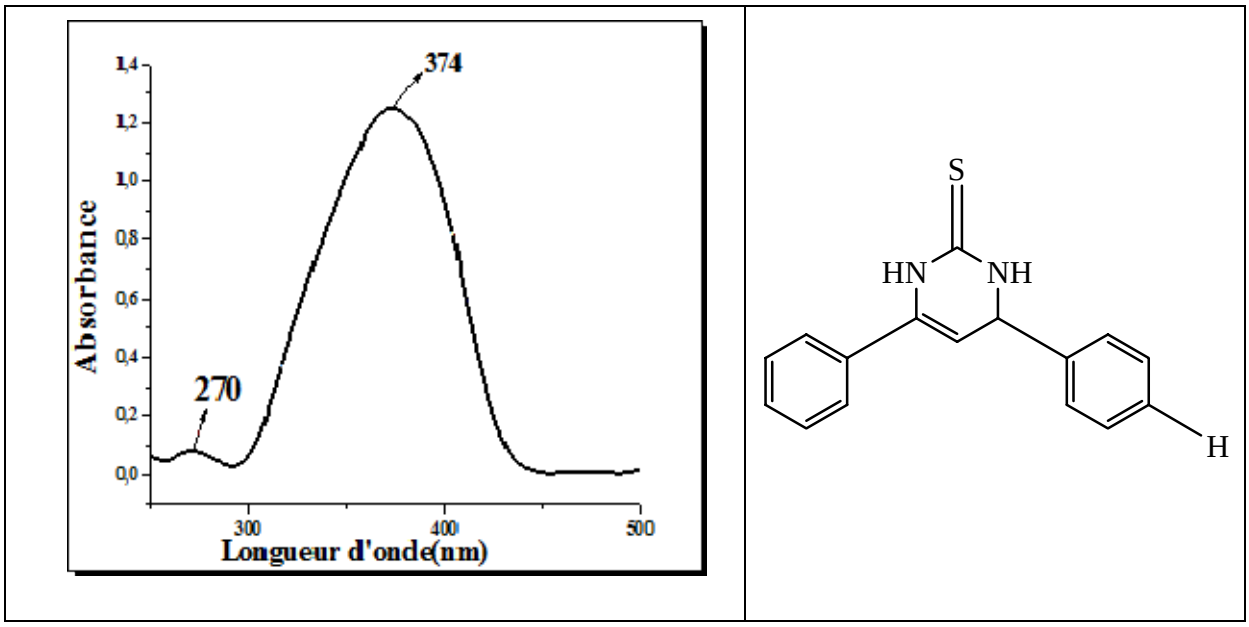
Spectre IR du composé 29a



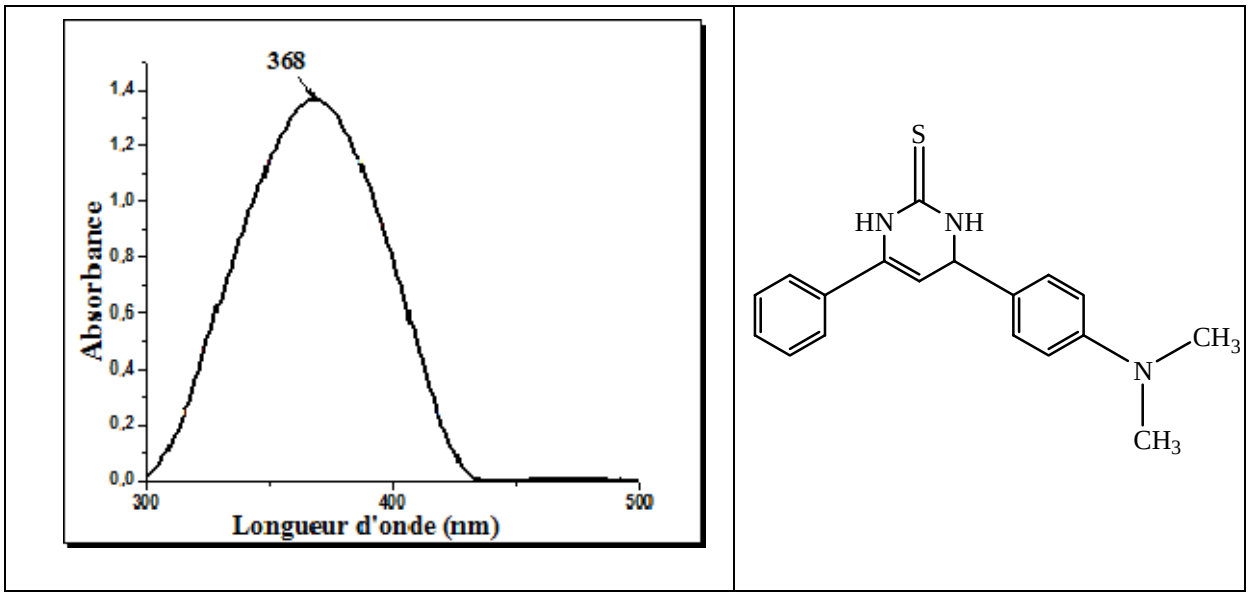
Spectre UV/Vis. du composé 29a



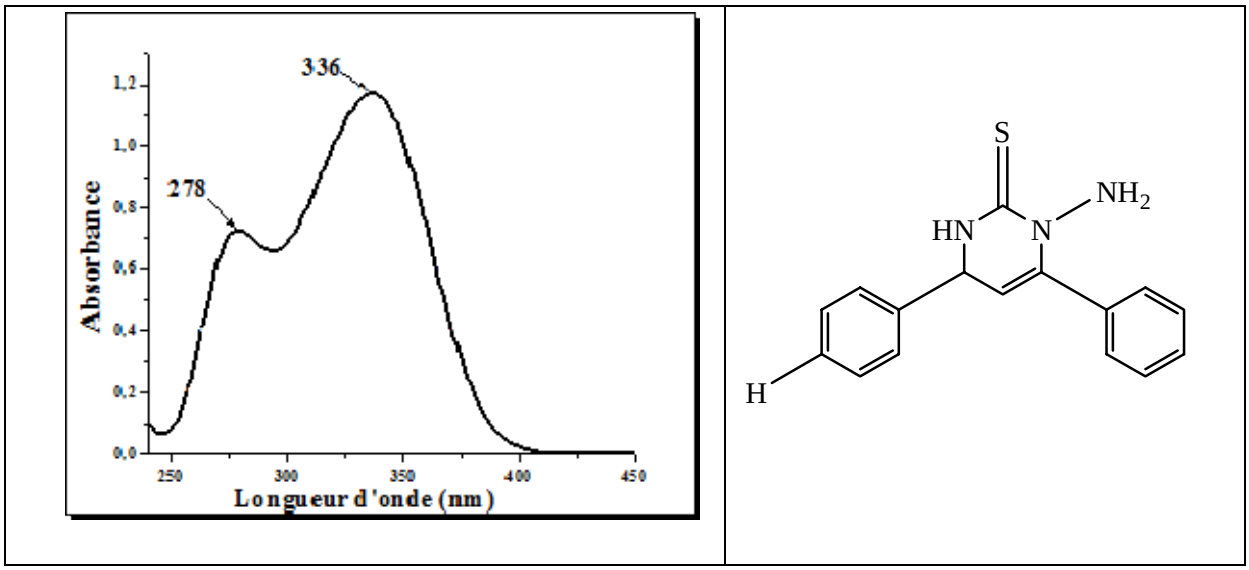
Spectre UV/Vis. du composé 29b



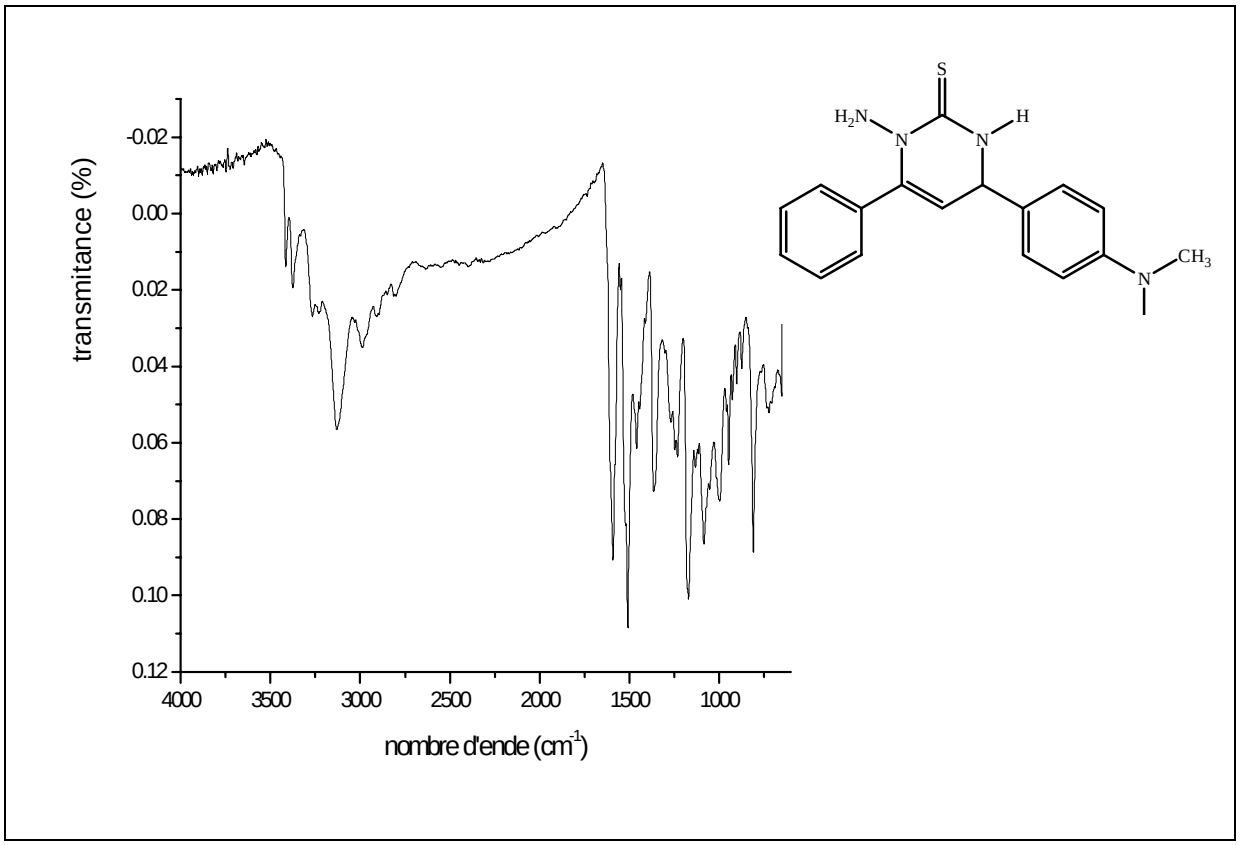
Spectre UV/Vis. du composé 29c



Spectre UV/Vis. du composé 29d



Spectre UV/Vis. du composé 29e



Spectre IR de composé 29f

Résumé

La chimie des hétérocycles représente l'un des développements major de la chimie organique et médicinale. Ces composés qui ont vivement attiré l'intérêt de la recherche scientifique en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines due à la mise en évidence biologique ainsi que leur impact dans le domaine thérapeutique ; pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

L'objet de ce travail est la synthèse des composés 4,6-diaryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones avec des méthodes conventionnelle (chauffage à reflux).

Ce manuscrit comprend deux étapes principales, la première est consacrée à la synthèse de chalcones différemment substitués en faisant réagir un aldéhyde aromatique et l'acétophénone. La deuxième comporte la synthèse de dérivés de pyrimidinone par deux approches différentes, multicomposantes et à partir des chalcones synthétisées précédemment.

L'ensemble des produits préparés ont été caractérisés par chromatographie sur couche mince, points de fusion, techniques spectroscopiques UV/visible et IR.

De plus, une étude électrochimique a été faite sur les composés **27a,b** a fin de déterminer leurs propriétés redox. Cette technique montre que le processus redox de ces produits est gouverné par la diffusion des espèces éléctroactive vers la surface d'électrode.

Mots clés : chalcone, pyrimidinone, hétérocycle, RMC, étude électrochimique, dimérisation.

Abstract

The heterocyclic chemistry represents one of the major developments of the organic and medicinal chemistry. These compounds that strongly attracted the interest of scientific research because of their potential of application in different fields due to biological highlighting and their impact in the therapeutic domain, for this their synthesis has become a very important topic.

The purpose of this work is the synthesis of 4,6-diaryl-3,4-dihydropyrimidine-2 (1H) -one compounds with conventional methods (reflux heating).

This manuscript comprises two main stages, the first of which is devoted to the synthesis of differently substituted chalcones by reacting an aromatic aldehyde and acetophenone. The second involves the synthesis of pyrimidinone derivatives by two different approaches, RMCs and from the chalcones previously synthesized.

All of the prepared products were characterized by CCM, melting point, spectroscopic UV/visible and IR techniques.

In addition, an electrochemical study was performed on compounds **27a,b** in order to determine their redox properties. This technique shows that the redox process of these products is governed by the diffusion of the éléctroactive species to the electrode surface.

Keywords: chalcone, pyrimidinone, heterocycle, MCR, electrochemical study, dimérisation.