

REPUBLIQUE ALGERIEENE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

Scientifique

Université ZIANE ACHOUR de DJELFA

FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE

Département des Sciences de la Matière



Mémoire présenté en vu de l'obtention du diplôme de

Master académique

Spécialité : **Chimie organique**

Présenté par:

Difaoui Mebarek

Thème

Synthèse de dérivées de chromeno[4,3-d] pyrimidin-5-one(one-pot)

Soutenu publiquement le : 12/12/2015

Devant le jury d'examen composé de :

Mr. Khamees Kussay	Maître Assistant A	Président juré
Mr. Djemoui Amar	Maître Assistant A	Rapporteur
Mr. Souadia Ahmed	Maître Assistant A	Examineur
Mr. Rahmani Salaheddene	Maître Assistant A	Examineur

Année Universitaire : 2015-2016

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de la chimie organique , Faculté des Sciences et de la technologie et laboratoire de recherches de professeur lahrech mokhtar à Université Ziane Achour de Djelfa, sous la direction de Monsieur Djemoui Amar, à qui nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de ce laboratoire et particulièrement pour ses conseils précieux, ses efforts, ses compétences scientifiques et pour le soutien qu'il nous a témoigné tout au long de cette étude.

Nous exprimons mes sincères remerciements à Monsieur. Khamees Kussay Maitre assistant à l'Université Ziane Achour de Djelfa, d'avoir accepté de présider le jury de ce mémoire et pour les conseils précieux qu'il nous a prodigués tout au long de ce travail.

Nous sommes très honorées de la présence en tant qu'examineurs de Mr Souadia Ahmed et Mr Rahmani Salaheddene, Maître assistant à l'Université Ziane Achour de Djelfa, nous les en remercions sincèrement.

Nous voulons également remercier l'ensemble du personnel du laboratoire pour leur disponibilité : le docteur ben lahreche Boumediene et Naouri Abdellkader et ainsi que mes amis et collègues, pour avoir simplement été eux-mêmes et pour les moments inoubliables qu'ils m'ont permis de partager Ben bacha Messaoud et tout le groupe de la 2EM année chimie organique Académique et professionnel sans exception.

Nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce que la réalisation de ce travail se soit déroulée dans les meilleures conditions.

Dédicace

Je dédie ce travail, tout d'abord à mes parents qui m'ont soutenu tout au long de mes études par leur dévouement et abnégation.

À mes sœurs

À ma grande -mère

À mes frères

À toute ma famille

À mes amis

Pour leur présence de tous les instants

Pour le soutien qu'ils m'ont apporté

Avec toute mon affection et ma reconnaissance

D.mebarek

Table des matières

Table de matières.....	I
Liste des abréviations.....	II
Liste des figures.....	III
Liste des tableaux.....	IV

Introduction générale.

Partie I Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralités sur la Synthèse de dérivés pyrimidine

I-1.Introduction.....	1
I -2.Synthèse des pyrimidines.....	1
I -3. Intérêts biologiques des dérivées pyrimidique.....	4

Chapitre II: Synthèses des réactions de Biginelli

II-1.Introduction.....	8
II-2. Synthèse originale de Biginelli.....	8
II-3. Différents composants de la réaction de Biginelli.....	8
II-3-1.Dérivés d'aldéhydes.....	9
II-3-2.Dérivés des dicarbonyles.....	11
II-3-3.Dérivés de l'urée.....	11
II-4- Mécanisme.....	12
II-5. Catalyse.....	14
II-5-1. Acides des Lewis.....	14
II-5-1-1. A partie de MCl_n ($M = \text{atome}$).....	14
II-5-1-2. Triflates $M(OTf)_n$	15
II-5-1-3. Nitrates ($M(NO_3)_n$).....	15
II-5-2. Acides protoniques.....	16
II-5-3. Hétéropolyacides.....	17
II-5-4. Acides solides.....	18
II-5-5. Polymères.....	19
II-5-6. Résines.....	19
II-5-7. Liquides ioniques.....	20
II-6. Solvants.....	21

Partie II

Etude Expérimentale

Chapitre III: Matériel et méthodes.

III -1. Solvants et réactifs utilisés.....	22
III -2.Matériels et méthodes d'analyser.....	22
III -2-1.Chromatographie sur Couche Minces (CCM).....	22
III -2-2.Résonance Magnétique Nucléaire.....	23
III-2-3.Point de fusion.....	23
III-3.Synthèse de dérivées de pyrimidine catalysée par la Pipéridine.....	24

Chapitre IV: Résultats et discussion

IV-1.Synthèse des produits MHCP et MSDHCP à partir de l'urée et de thiourée.....	25
- Calcule des rendement.....	25
IV-2. Mécanisme.....	27
IV-3.Interprétation des spectres RMN ¹ H et RMN ¹³ C.....	28
-Mesure de température de fusion de produit MHCP	29
-Mesure de température de fusion de produit MSDHCP.....	31

Conclusion générale.

Références bibliographiques.

Liste des abréviations

AcOH : Acide acétique.

CAr : carbone aromatique.

CCM: Chromatographie sur Couche Minces.

Cq : carbone quaternaire.

CHCl₃ : Chloroforme.

¹³C : Carbone 13.

°C : Température en degrés Celsius.

d: doublet.

dd: doublet dédoublé.

DMSO: diméthylsulfoxyde.

DHPM : dihydropyrimidin-2(1*H*)-one

E: éther diéthylique.

éq: équivalent.

EP : Ether de pétrole.

EtOH : Ethanol..

J : Constante de couplage.

¹H : Proton 1.

Hz : Hertz.

m: multiplet.

MHCP: 4-méthyl-1*H*-chromeno[4,3-*d*]pyrimidine-2,5-dione.

min : Minutes.

ml : Millilitre.

MSDHCP : 4- méthyl-2-thioxo-1,2-dihydrochromeno[4,3-*d*]pyrimidin-5-one.

ppm : parties par million.

q : quadruplet.

Rdt : Rendement.

R_f : Rapport frontal (Facteur de retardement).

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

rpm : Rotation par minute.

s: singulet.

ss : sans solvant.

S : Seconde.

t : triplet.

T : Température.

T_f : Température de fusion.

TMS: tétraméthylsilane.

T₃P : Anhydride propanophosphorique

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différents catalys dans hétéropolyacides	18
Tableau 2 : Résultats obtenus de synthèse de 4-méthyl-1H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-2,5-dione et 4-méthyl-2-thioxo-1,2-dihydrochromen [4,3-d]pyrimidin-5-one	25

Liste des figures

Figure I.1 : Les différentes bases pyrimidiniques	1
Figure I.2 : Synthèse des dérivés de triazolopyrimidine.....	2
Figure I.3: Synthèse de pyridopyrimidine	2
Figure I.4: Synthèse de auxthiazolopyrimidine.....	3
Figure I.5 Synthèse "monotope" de 4-arylpurimidin-2-ones substituées.....	3
Figure I.6: Préparation des pyrimidinones de la famille de la cytosine.....	3
Figure I.7: Synthèse de 6-amino-1-alkyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrimidine-5- carbonitrile.....	4
Figure I. 8: Nifedipine	4
Figure I.9: (S)-Monastrol	5
Figure I.(10 et 11) : Les alcaloïdes Batzelladine A et B	5
Figure I.(12 et 13): Agents antihypertensifs.....	6
Figure I.14: Antiviral.....	6
Figure I.15: Agents anti-tumoraux.....	6
Figure I.16: Agent anti-tumoral.....	7
Figure I.17: Nittractin.....	7
Figure II.18: Réaction de Biginelli.....	8
Figure II.19: Les aldéhydes aromatiques.....	9
Figure II.20: Les aldéhydes non aromatique, les aldéhydes aliphatiques et les sucres	10
Figure II.21: Les aldéhydes aromatiques hétérocycliques.....	10
Figure II.22: Les différents dérivés des dicarbonyles.....	11
Figure II.23: Les dérivés de l'urée.....	12
Figure II.24: Mécanisme de la réaction de Biginelli.....	13
Figure II.25: Réaction de Biginelli catalysée par le chlorure de lanthane heptahydraté	14
Figure II.26: Réaction de Biginelli catalysée par Le chlorure de ruthénium (III)	15
Figure II.27 : Réaction de Biginelli catalysée par Le Triflate d'indium (III)	15
Figure II.28: Réaction de Biginelli catalysée par Le nitrate de plomb ou nitrate de nickel.....	16
Figure II.29: Réaction de Biginelli catalysée par Le acides protoniques (HCl)	17
Figure II.30: Réaction de Biginelli catalysée par Le KSF montmorillonite.....	18
Figure II.31: Réaction de Biginelli catalysée par Le polyphosphate ester.....	19

Figure II.32: Réaction de Biginelli catalysée par Le Nafion NR-50.....	20
Figure II.33: Réaction de Biginelli catalysée par Le (BMImBF ₄) ou(BMImPF ₆)	20
Figure II.34: Réaction de Biginelli dans un solvant.....	21
Figure IV.35: Réaction de préparation de produit	25
Figure IV.36: CCM de la produit MHCP.....	26
Figure IV.37: CCM de la produit MSDHCP.....	26
Figure IV.38: Mécanisme réactionnel proposé.....	28
Figure IV.39: Les Spectres (RMN ¹ H)de composé MHCP.....	29
Figure IV.40: Les Spectres (RMN ¹³ C)de composé MHCP.....	30
Figure IV.41: Les Spectres (RMN ¹ H)de composé MSDHCP.....	31
Figure IV.42: Les Spectres (RMN ¹³ C)de composé MSDHCP.....	32

Introduction générale

Introduction générale

Le chimiste est confronté à des molécules, sous forme de structure très complexes, livrées par la nature en des concentrations trop faibles mais qui sont très importantes, car elles sont dotées d'un potentiel thérapeutique élevé. Pour pouvoir utiliser ce genre de molécules, il est impératif pour le chimiste de les synthétiser. Les réactions multi-composant^[1] constitue un excellent outil de synthèse pour répondre à cette attente.

Les réactions multi-composant 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. Ces réactions sont des procédés très efficaces qui réunissent la rapidité, la diversité et la complexité structurale. Lorsque de telles réactions permettent de combiner des produits de départ majoritairement commerciaux ou aisément accessibles, elles deviennent de bons outils pour les industries pharmaceutiques, afin de créer des chimiothèques destinées au criblage à haut débit.

La première réaction est réalisée en 1850 par Strecker,^[2] qui synthétisa les cyanoaminegémées, précurseurs des α -aminoacide, issu de la condensation du chlorure d'ammonium et du cyanure de potassium sur un aldéhyde.

En 1882, Hantzsch,^[3] rapporta la synthèse des 1,4-dihydropyridines lors d'une réaction entre deux molécules de β -cétoester et un aldéhyde dans l'ammoniaque, elle est considérée comme la première synthèse multi-composants d'hétérocycles, et a fait l'objet de nombreuses études.

Durant la même année, une réaction à quatre composants pour la préparation des produits à noyau imidazole fut développée par Radziszewski.^[4] Quelques années plus tard, en 1891, Biginelli^[5] a réalisé la synthèse de 3,4 dihydropyrimidin-2- (*1H*)-one, par une réaction entre un aldéhyde, l'urée et un β -cétoester.

Dont notre travail nous nous sommes intéressé par une réaction multi-composants de salicaldéhyde et de cétoester en présence de l'urée et de thiourée dans acide acétique.

Introduction générale

C'est dans cette optique que notre étude a été scindée en deux parties :

Dans la partie théorique :

Le premier chapitre, s'articule sur un survol bibliographique de synthèse des dérivés de pyrimidine, des effets thérapeutiques de chacune d'elles.

Le deuxième chapitre, s'intéresse à l'étude de la réaction de biginelli, renferme une présentation de leurs différentes structures chimiques, leurs activités biologiques et leur biosynthèse ainsi que leur intérêt thérapeutique.

Dans la deuxième partie :

Le troisième chapitre, est consacré à l'étude expérimentale et les différentes méthodes de synthèse de pyrimidine.

Le quatrième chapitre, reporte les résultats obtenus suivis de discussions et se termine par une conclusion générale.

Partie I

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralité sur la synthèse des dérivés de pyrimidine

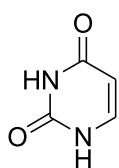
I-1. INTRODUCTION

La Chimie des pyrimidines représente un des développements majeurs dans le domaine de la chimie fine. L'importance biologique de ses composés est apparue dès la première moitié du vingtième siècle. Ces molécules sont des éléments essentiels du vivant puisqu'ils sont présents dans de nombreuses molécules naturelles.

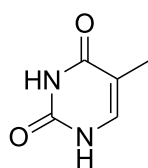
Les pyrimidines modifiées ont vivement intéressé le chimiste et le pharmacologue en raison de leur impact dans le domaine thérapeutique. En effet, ces composés après quelques modifications ont montré des propriétés antibiotiques, anticancéreuses, antivirales^[6] Le choix de ces produits repose principalement sur les propriétés pharmacologiques^[7-8] et agrochimiques,^[9-10] ainsi que sur leur implication environnementale par la complexation des métaux lourds.^[11-12]

I-2. Synthèse des pyrimidines

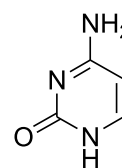
Les dérivés de la pyrimidine sont des éléments essentiels du vivant puisqu'ils sont présents dans de nombreuses molécules naturelles.^[13] Nous citerons en particulier les bases pyrimidiniques (uracile, thymine et cytosine) qui interviennent dans la construction des acides nucléiques (ADN et ARN) (Figure I.1).



Uracile



Thymine



Cytosine

Figure I.1: les différentes bases pyrimidiniques.

De nombreux composés de la pyrimidine ont révélé une large gamme d'activités biologiques : antibiotique, analgésique, antimycotique, anti-inflammatoire, acaricide, fongicide, herbicide, pesticide.^[14-15] L'action des 3-hydrazino-2-(*N,N*-dialkylaminométhyl) propanenitriles sur une série d'iminoesters *N*-fonctionnalisés au reflux du toluène,^[16] les triazolopyrimidines ont été obtenues avec des rendements acceptables.

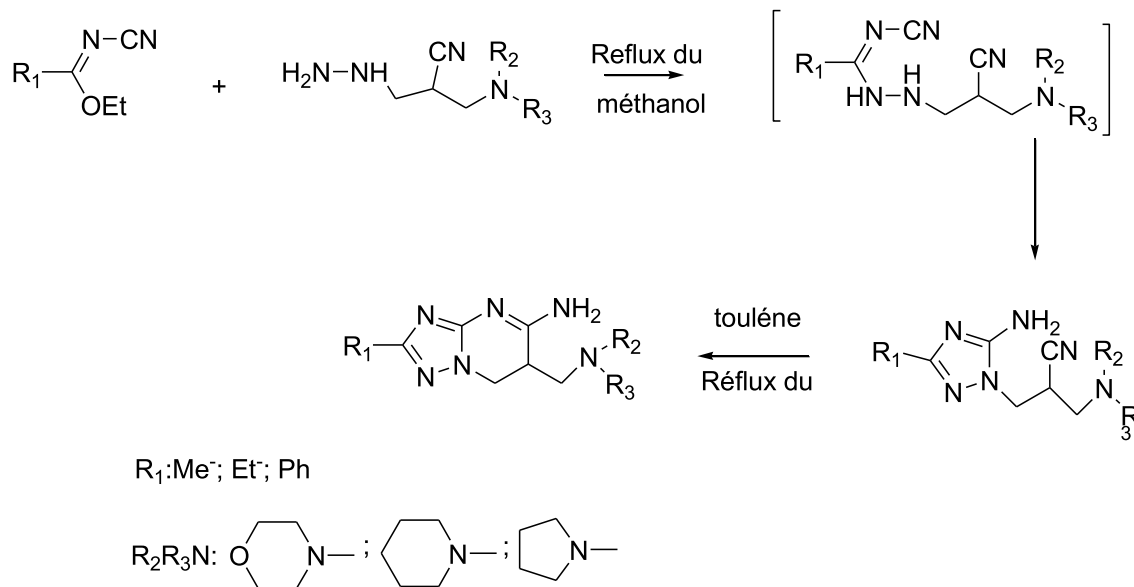


Figure I.2 : Synthèse des dérivés de triazolopyrimidine.

Dans une autre étude consacrée à l'étude de l'action d'acide déhydracétique sur le 2-amino-3-hydroxypyridine ont isolé des pyridopyrimidines, la réaction se déroule sous reflux du butanol.^[17]

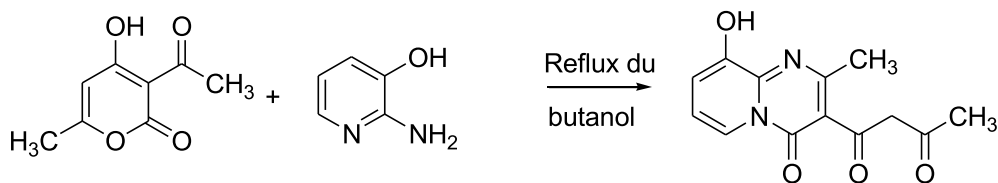


Figure I.3 : synthèse de pyridopyrimidine.

Dans ce même travail ces auteurs ont étudié la condensation du 2-aminothiazole avec l'acide déhydracétique, effectuée à l'état de fusion pendant (3 h), ce qui a conduit aux thiazolo pyrimidine.

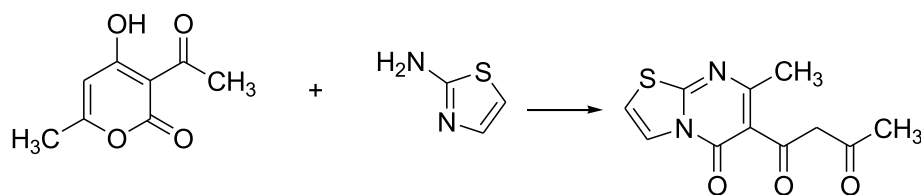


Figure I.4: Synthèse de auxthiazolopyrimidine.

Dans d'autres travaux la synthèse "one pot" a été appliquée pour obtenir de nouveaux pyrimidinones. En effet, le chauffage sous reflux d'acétonitrile d'un mélange d'aldéhyde, de β -cétoester et d'urée en présence d'une quantité catalytique d'acétate de manganèse(III) a permis à Nagamatsu d'obtenir des pyrimidinones.^[18]

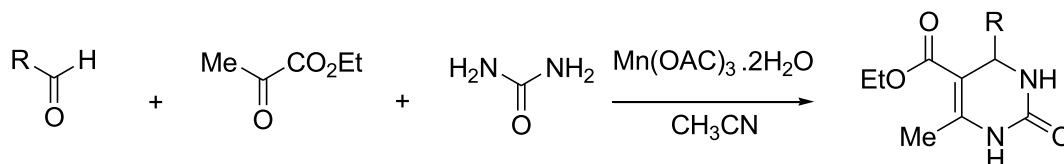


Figure I.5 : Synthèse "monotope" de 4-arylpurimidin-2-ones substituées.

La préparation des pyrimidinones de la famille de la cytosine en partant des imidates simple. La première étape de la réaction est une condensation d'un imidate avec un isocyanate, puis le traitement de l'imidate *N*-aminocarbonylée ainsi obtenu par le malononitrile engendre la formation d'un dérivé pyrimidinique de la famille de la cytosine.^[19]

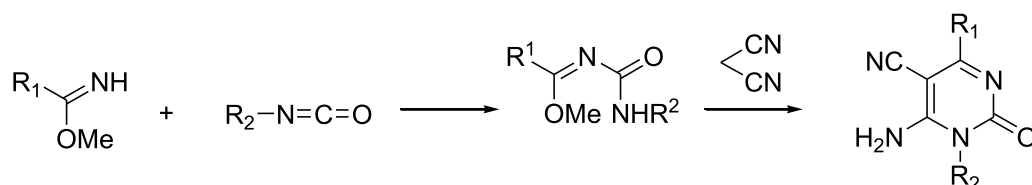


Figure I.6 : préparation des pyrimidinones de la famille de la cytosine.

Utilisation comme produit de départ les b-(3 alkylurido)a-cyanoacrylonitriles qu'ils chauffent en milieu basique jusqu'à cyclisation en 6-amino-1-alkyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidine-5-carbonitrile.^[20]

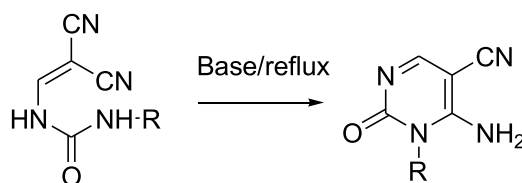


Figure I.7 : Synthèse de 6-amino-1-alkyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile.

I-3.Intérêts biologiques des dérivées pyrimidiques(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 ^[21] et structural, ^[22] car ces composés ont une similarité structurale aux bloqueurs de canaux calcique de la catégorie des 1,4-dihydropyridines telle la fameuse Nifedipine (Figure I.8). Et 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 ainsi que des activités cardiovasculaires, ^[23] et comme analgésique, ^[24] qui ont fait l'objet de plusieurs études, que nous illustrons par les exemples suivants :

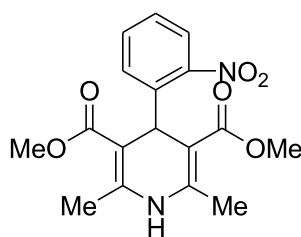


Figure I.8 : Nifedipine.

La 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4(3-hydroxyphényl)-3,4dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione nommé le Monastrol (Figure I.9) est une molécule perméable qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux. ^[25]

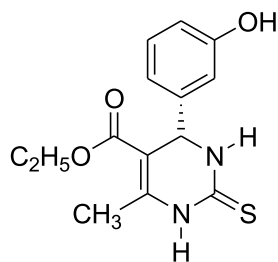


Figure I.9 : (S)-Monastrol.

En dehors des dérivés des DHPMs synthétiques, plusieurs produits marins naturels, avec des activités biologiques intéressantes contenant les dihydropyrimidine-5-carboxylates de base ont été isolés, ^[26-27] parmi les plus importants, sont les alcaloïdes Batzelladine A et B ^[26] (Figure I.(10 et11)) .

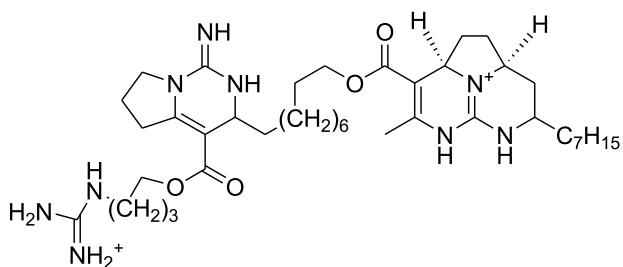


Figure I.11 :Batzeladine B.

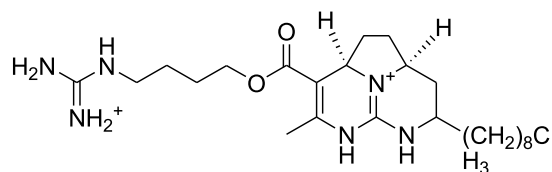


Figure I.10 :Batzeladine A.

Ces composés ont été isolés de l'éponge marine rouge des Caraïbes de l'espèce de *Batzella*, et avait l'action d'inhiber la liaison de la protéine de l'enveloppe gp-120 du virus du SIDA (HIV) avec les cellules humaines responsables de la défense dans l'organisme, et donc de nouvelles pistes thérapeutiques pour cette maladie.

Ayant des propriétés pharmacologiques importantes, comme des agents antihypertensifs actifs oralement, le SQ 32.926 et le SQ 32.547 (Figure I.(12et13)) ont également montré une activité inhibitrice d'échange de calcium à travers les canaux cellulaires. Cependant cette efficacité est observée exclusivement pour les énantiomères (R) de ces composés. ^[28]

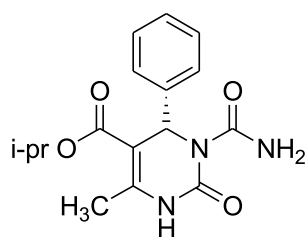


Figure I.12 : (R) SQ 32,926.

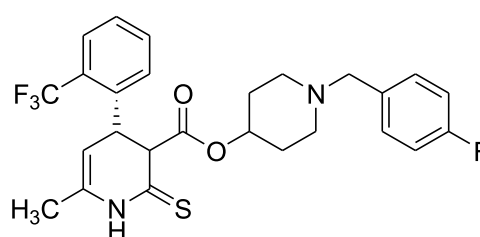


Figure I.13 : (R) SQ 32,547.

D'autre part, une bonne activité inhibitrice de l'hépatite B a été réalisée par l'emploi d'un composé de synthèse dénommé sous le code Bay 41-4109.^[29] Ce composé (Figure I.14) présente des propriétés inhibitrices non nucléotidiques de la réplication du virus de l'hépatite B. Il a été démontré également que cette activité est liée exclusivement à l'énantiomère (S) de ce composé.

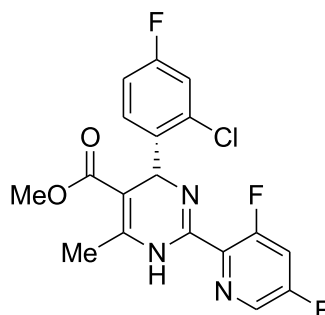


Figure I.14 : (S) Bay 41-4109 (Antiviral).

Il a été récemment découvert que certains pyrimidinones fusionnées comportant un motif arylidène (Figure I.15) sont des agents anti-tumoraux puissants.^[30]

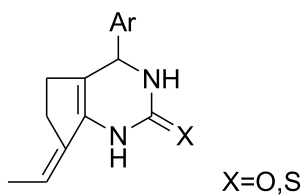


Figure I.15: Agent anti-tumoraux.

Certains de ces analogues ont montré également un large spectre d'activité antitumorale, qui est un exemple distinctif de la sélectivité envers des cellules infectées telles que celles de la leucémie. Des études initiales ont montré que le dérivé représenté dans la (Figure I.16) a un potentiel thérapeutique comme puissant agent contre les cellules malignes du cancer du sein de la souche.^[31]

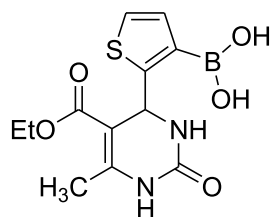


Figure I.16: Agent anti-tumoral.

La Nitractin qui a une excellente activité contre les virus du trachome^[32] exhibe également une activité antibactérienne modérée.^[33]

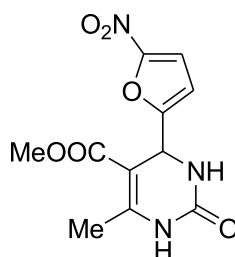


Figure I.17: Nitractin.

Chapitre II:
Synthèses des réactions
de Biginelli

II-1.Introduction

En 1893, le chimiste italien Pietro Biginelli^[34] a rapporté, pour la première fois, la préparation d'une nouvelle molécule, la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one, notée DHPM, par condensation de trois réactifs en une seule étape: le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée, dans l'éthanol comme solvant et l'acide chlorhydrique comme catalyseur.

Dans une première étude P. Biginelli a présenté le produit original comme étant une structure acyclique du benzuramido-crotonate d'éthyle, alors qu'il s'attendait à une structure semblable à celle obtenue par la littérature.^[35]

II-2. Synthèse originale de Biginelli

La première fois la synthèse de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one suivant une réaction de cyclocondensation à multi-composant, et ce en faisant réagir à la fois un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée. La réaction a été effectuée à reflux dans l'éthanol et sous catalyse de HCl concentré pendant un temps approprié^[36] (Figure II.18).

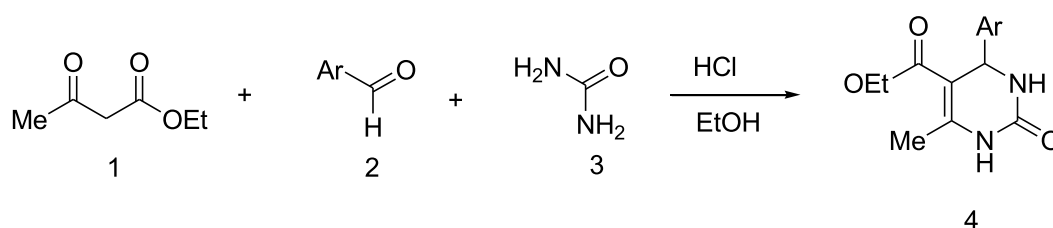


Figure II.18 : Réaction de Biginelli.

II-3. Différents composants de la réaction de Biginelli

Le processus de la cyclocondensation de Biginelli, implique un aldéhyde, un β -cétoester et l'urée, l'ampleur de cette synthèse hétérocyclique est étendue considérablement par la variation des trois blocs de cette réaction, ceci a permis l'accès à une large gamme de dérivés de la dihydropyrimidinone.

II-3-1. Dérivés d'aldéhydes:

Parmi les trois blocs de la réaction de Biginelli, c'est l'aldéhyde qui peut être varié sur une grande échelle. En général, la réaction marche bien avec les aldéhydes aromatiques. Ceux-ci peuvent être substitués en positions *ortho*, *mé*ta ou *para* avec des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs.

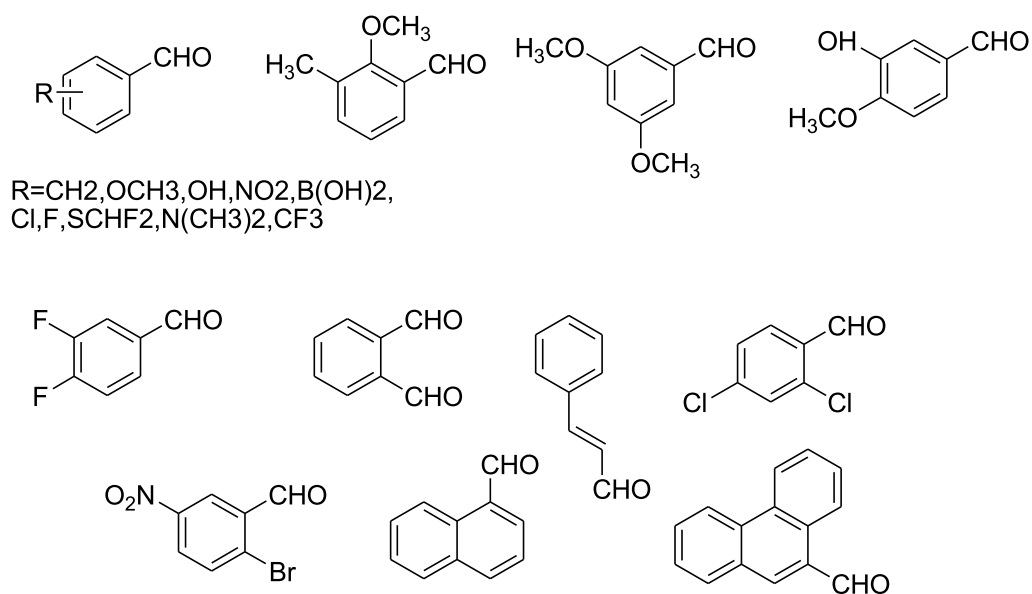


Figure II.19 : les aldéhydes aromatiques.

Les aldéhydes aliphatiques donnent des rendements modérés à moins que des conditions spéciales soient utilisées comme l'emploi des aldéhydes protégés et des catalyseurs.^[37]

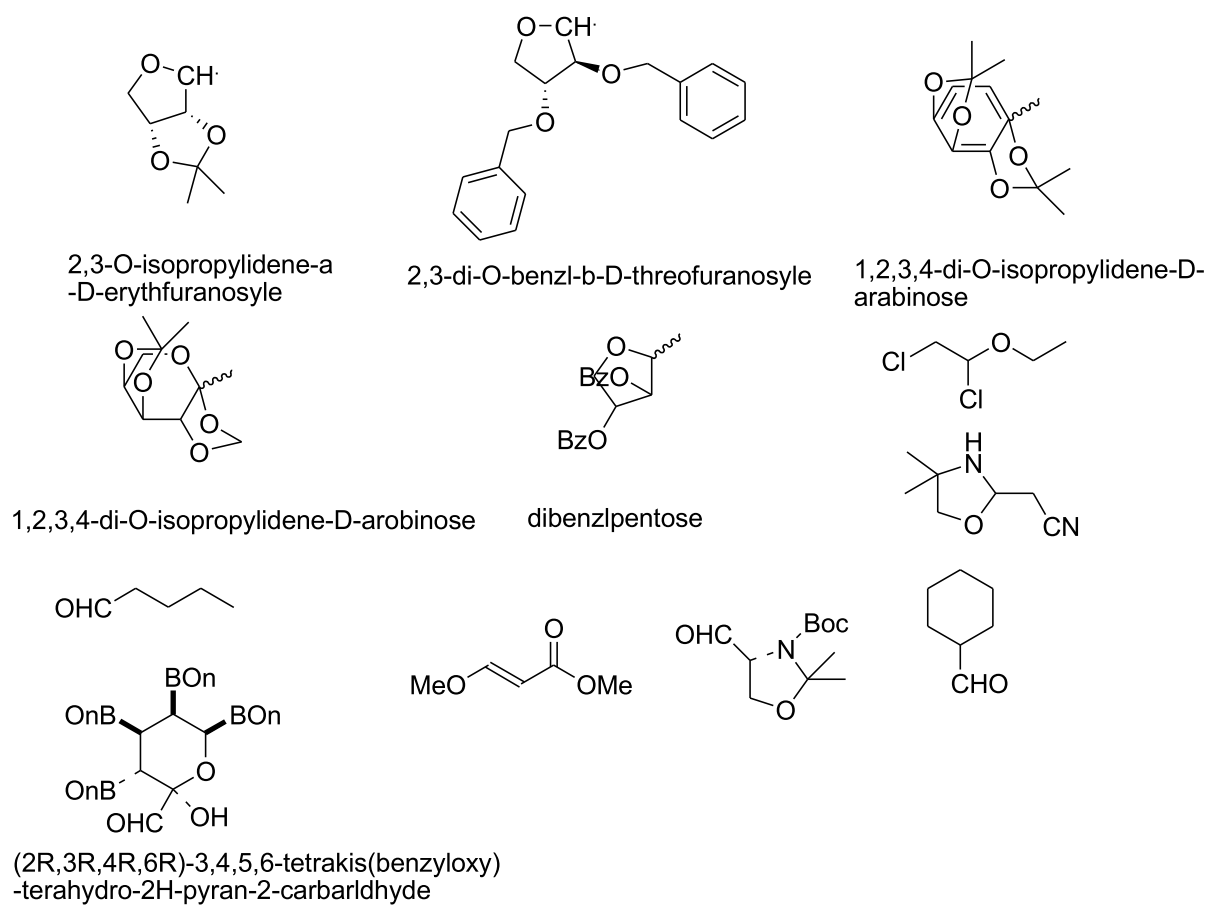


Figure II.20: Les aldéhydes non aromatique, les aldéhydes aliphatiques et les sucres.

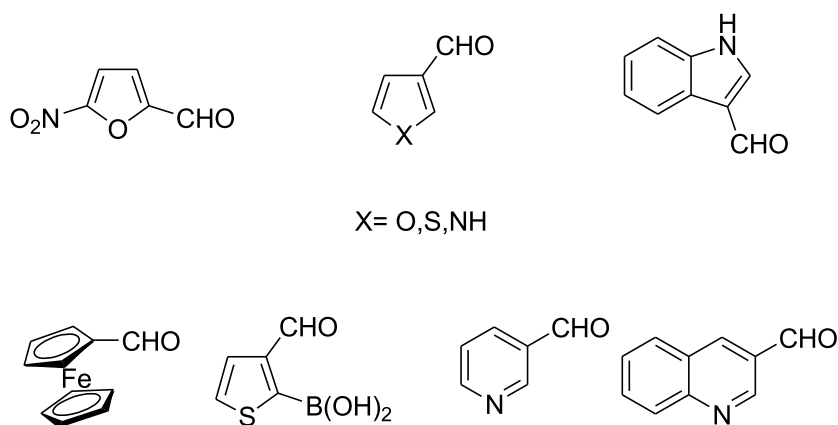
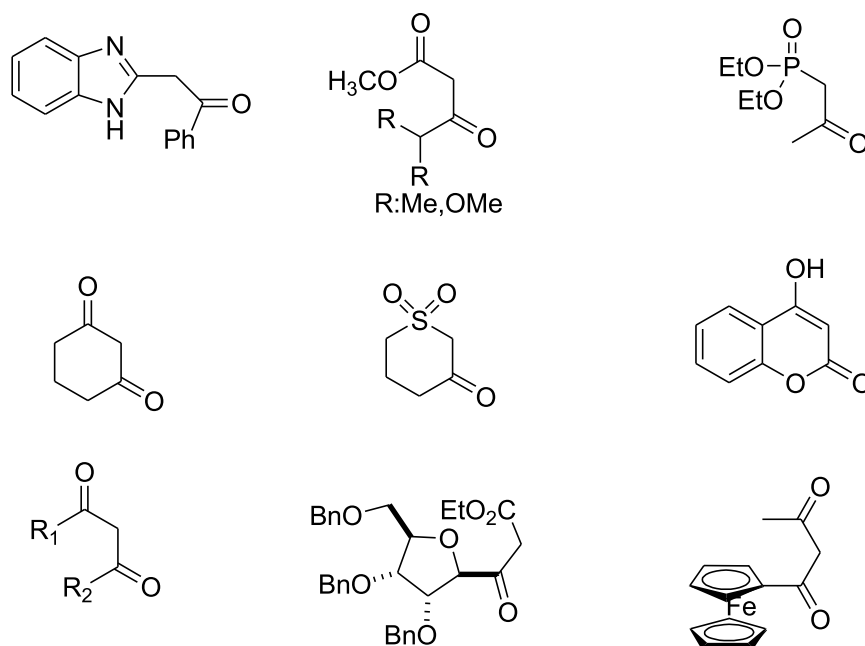


Figure II.21: les aldéhydes aromatiques hétérocycliques.

II-3-2.Dérivés des dicarboxyles

En plus des dicarboxyles linéaires, les dicarboxylés cycliques, les β -cétolactames, les β -diesters cycliques, les β -diamides, les cétones benzocycliques et les β -cétacides sont aussi utilisés.^[37]



R1: NHPH, NH₂, Me, OMe, OEt, OEtCl, SEt.
R2: Me, OMe, Cl, Br, Et, Me, Ph.

Figure II.22: Les différents dérivés des dicarboxyles.

II-3-3.Dérivés de l'urée:

La plupart des exemples impliquent de l'urée. Cependant les alkylurées monosubstituées réagissent généralement bien pour donner les DHPMs N1-substituées avec de bons rendements. Les dérivés de la thiourée suivent les mêmes règles comme celle des urées, mais avec des vitesses de réaction plus lentes pour atteindre des conversions complètes.^[37]

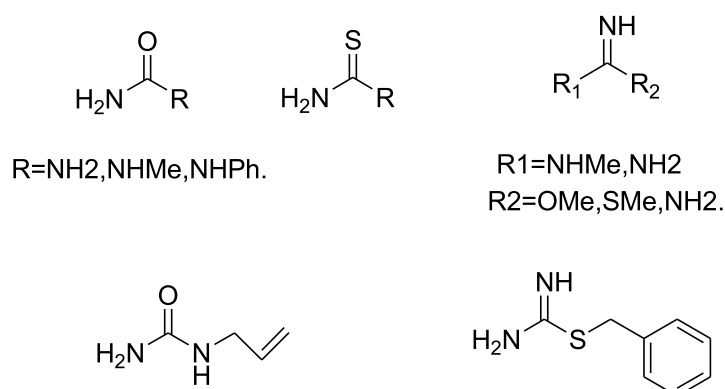


Figure II.23 : Les dérivés de l'urée.

II-4. Mécanisme

Au cours de la dernière décennie, le mécanisme de la réaction de Biginelli a été le sujet de quelques débats. Les travaux antérieurs de Folkers et Johnson suggèrent que le bisureide **9**, le premier produit de la condensation biomoléculaire entre le benzaldéhyde **2** et l'urée **3**, est le premier intermédiaire dans cette réaction.^[38] En 1973 Sweet et Fissekis ont proposé un chemin différent et suggèrent que l'ion carbénium **7**, produit par une réaction d'aldolisation en milieu acide du benzaldéhyde **2** avec l'acétoacétate d'éthyle **1** est formé dans la première étape.^[39] Le mécanisme a été réinvestigué en 1997 par Kapp et ses collaborateurs, en utilisant les spectroscopies RMN ^1H et ^{13}C et les expériences de piégeage. Il est bien établi que l'étape clé de cette séquence implique la formation de l'ion intermédiaire N-acyliminium du type **6** à partir de l'aldéhyde **2** et l'urée **3** précurseurs.^[40] L'interception de l'ion iminium **6** par l'acétoacétate d'éthyle **1**, présumablement à travers son tautomère énol, produit une chaîne ouverte uréide **8**, qui se cyclise par la suite en hexahydropyrimidine **11**. L'élimination de l'eau de **11** conduit finalement au produit DHPM **4**.

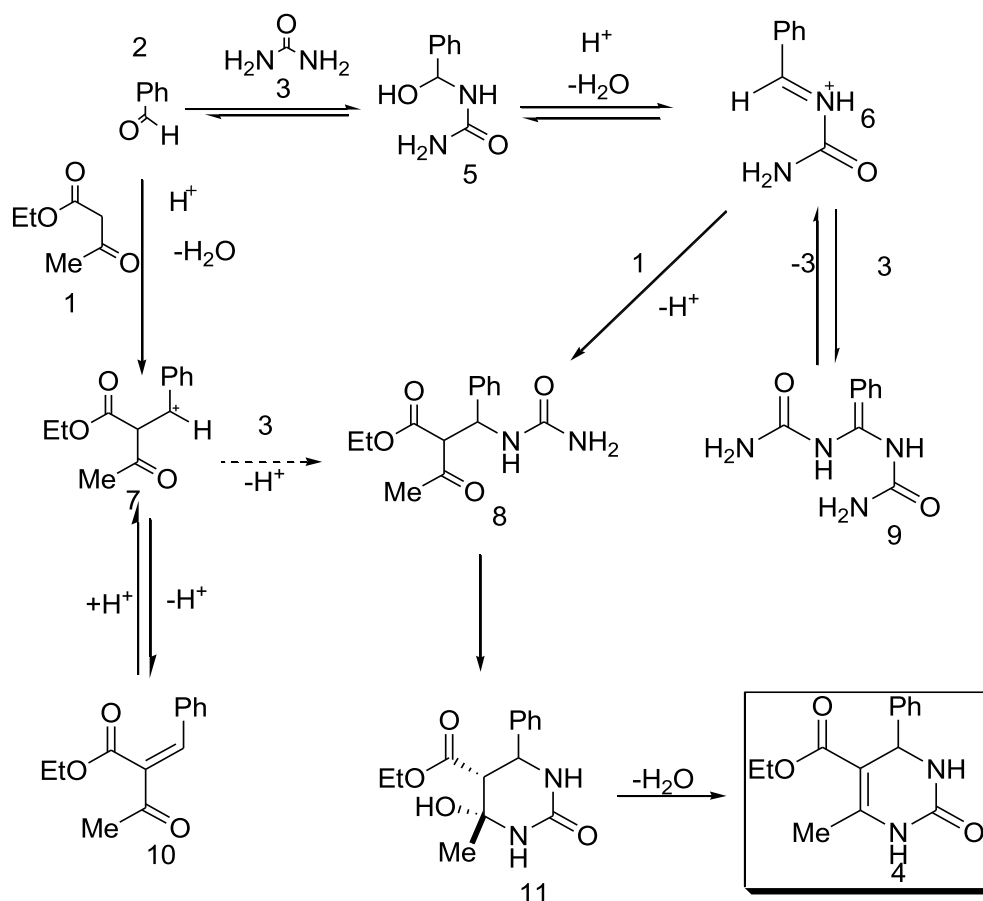


Figure II.24 : Mécanisme de la réaction de Biginelli.

Pour améliorer les rendements et les temps de réactions, l'emploi des catalyseurs et des solvants dans la condensation de Biginelli a pris un rythme de plus en plus accéléré.

II-5. Catalyse

II-5-1. Acides des Lewis

II-5-1-1. A partie de MCl_n (M = atome)

Une avancée tout à fait remarquable a été effectuée dans la synthèse organique et particulièrement dans la réaction de condensation de Biginelli, en utilisant de nouveaux produits à caractère acide de type acides de Lewis comme catalyseurs.

Au début de la dernière décennie un grand nombre de publications est apparu, on utilise les différents types d'acides de Lewis, dont la plupart sont dotés de propriété métalliques.

Une synthèse efficace des 3,4-dihydropyrimidinones utilisant le chlorure de lanthane heptahydraté comme catalyseur, en plus des réactifs traditionnels de la réaction de Biginelli: l'urée ou la thiourée, un ester β -cétonique et un aldéhyde dans l'éthanol. Comparée aux conditions classiques, cette méthode donne les produits attendus avec de bons rendements (56-97%).^[41] (Figure II.25).

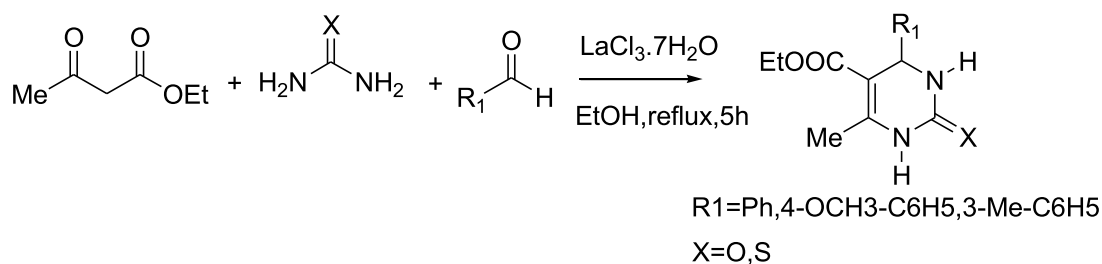


Figure II.25: Réaction de Biginelli catalysée par le chlorure de lanthane heptahydraté.

Le chlorure de ruthénium (III) a été également utilisé pour catalyser la réaction de Biginelli d'un aldéhyde, un β -cétoester, et de l'urée (ou la thiourée) pour préparer les 3,4-dihydropyrimidine-2-(1H)-ones correspondantes avec d'excellents rendements.^[42] (Figure II.26).

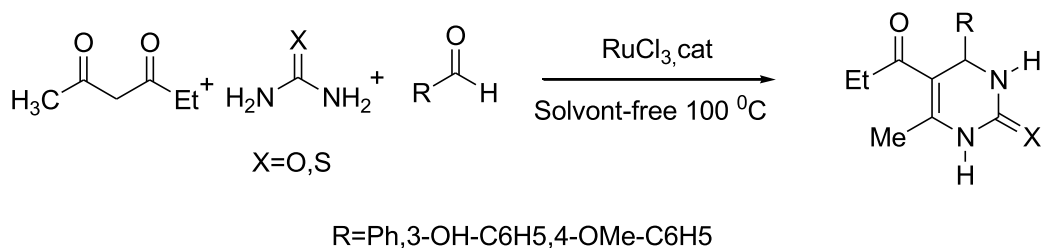


Figure II.26: Réaction de Biginelli catalysée par Le chlorure de ruthénium (III).

II-5-1-2. Triflates $\text{M}(\text{OTf})_n$

Une large gamme de produits de Biginelli a été préparée à partir d'aldéhydes, d'acétoacétate d'éthyle et de l'urée (ou thiourée) en présence de 2 mol% de Triflate d'indium (III) $\text{In}(\text{OTf})_3$ (Figure II.27). Les dihydropyrimidinones correspondantes ou leurs analogues soufrés (thiones) ont été obtenues avec des rendements variant entre 82 et 96%.^[43]

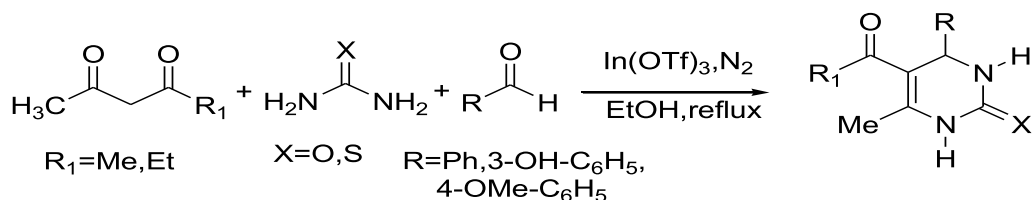


Figure II.27: Réaction de Biginelli catalysée par Le Triflate d'indium (III).

II-5-1-3. Nitrates $\text{M}(\text{NO}_3)_n$

Dans des conditions expérimentales analogues la condensation de Biginelli catalysée par 5 mol% de nitrate de plomb $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ou 10 mol% de nitrate de nickel $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ^[44] donnent les adduits de Biginelli avec de très bons rendements, (60-96%) pour $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ et (62-94%) pour $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Figure II.28).

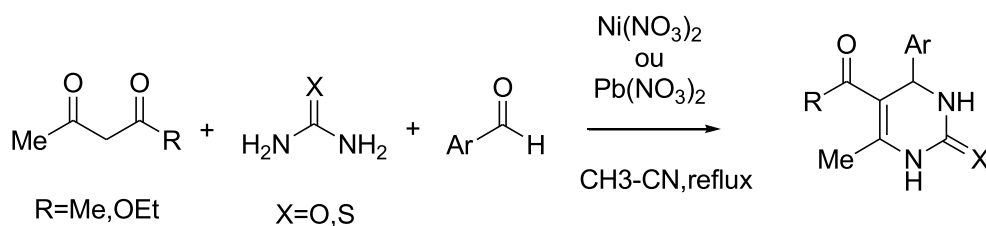


Figure II.28: Réaction de Biginelli catalysée par le nitrate de plomb ou nitrate de nickel.

II-5-2. Acides protoniques

Dès que la réaction de Biginelli fut formulée en 1893, une activité s'est, au fur et à mesure, développée autour d'elle. La lecture de la bibliographie de la période (1893-1999) montre une activité scientifique faible: on relève quelques réactions chaque décennie qui portent, essentiellement, sur les conditions opératoires de la réaction classique dans le but d'améliorer le rendement, de synthétiser quelques nouveaux produits par la variation des trois réactifs (aldéhyde, composé 1,3-dicarbonyle et urée) et l'étude de la réactivité.

Durant cette période, la réaction de Biginelli a connu l'utilisation des acides protoniques usuels tels que H_2SO_4 , HCl ... dans les conditions de la réaction classique (reflux prolongé dans un solvant protique).

En 1932, K. Folkers et coll.^[45] sont les premiers à avoir synthétisé de nouveaux dérivés à noyau dihydropyrimidinone, en utilisant les dérivés du benzaldéhyde. Ils ont amélioré le rendement par l'augmentation de la quantité du catalyseur (HCl), de 20 à 40 gouttes, et ils ont pu obtenir les DHPMs avec des rendements qui peuvent atteindre 78% (**Figure II.29**).

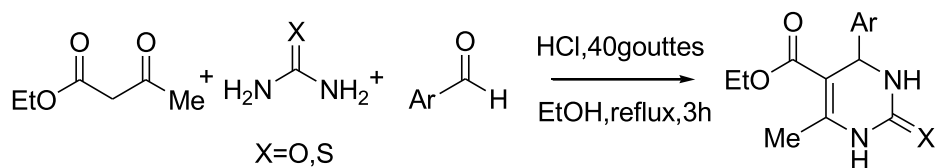


Figure II.29: Réaction de Biginelli catalysée par les acides protoniques (HCl).

II-5-3. Hétéropolyacides

Les hétéropolyacides sont utilisés fréquemment dans divers processus de la synthèse organique,^[46] ils sont employés comme catalyseurs dans quelques réactions en phase liquide y compris la déshydratation,^[47] l'alkylation,^[48] et l'estérification,^[49] ainsi que dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique,^[50] et ils sont très réactifs par rapport aux acides homogènes car ils peuvent être récupérés facilement des mélanges réactionnels par filtration et peuvent être réutilisés sans perdre leur efficacité.^[51]

Les hétéropolyacides sont les plus utilisés à cause de leur flexibilité, non toxicité et compatibilité. Environnementale^[52] parmi lesquels on trouve les acides du tungstène qui sont largement utilisés à cause de leur forte acidité et leur stabilité thermique. L'acide 12-tungstophosphorique ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) a été employé.^[53] En effet, l'utilisation de 4.5 mol% avec les trois réactifs de Biginelli a permis la préparation des DHPMs avec des rendements quantitatifs. Ce catalyseur supporté sur du gel de silice,^[54] d'autres hétéropolyacides ont été également étudiés afin de vérifier leur activité catalytique vis-à-vis de cette réaction. En effet, ils ont utilisé le $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ (SiW) et le $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (PMo) avec des quantités catalytiques de 0.05 et 0.08 équivalent et ont trouvé qu'ils donnent des résultats similaires.^[55]

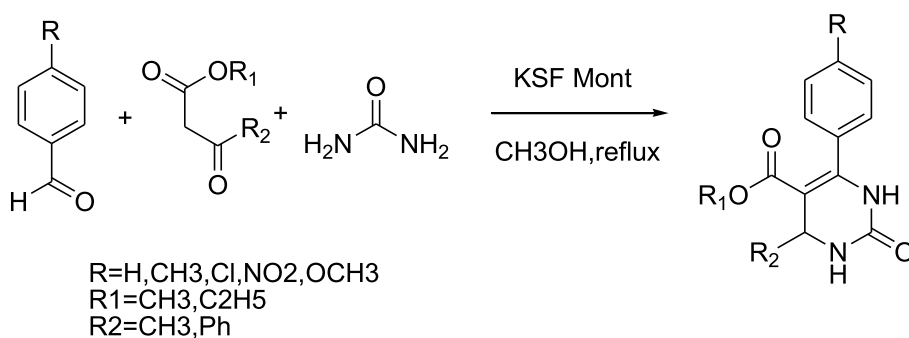
Le $\text{Ag}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ est le premier sel de l'acide tungstophosphorique^[56] comme catalyseur hétérogène solide ; la condensation est réalisée à 80°C dans l'eau avec des temps de réaction relativement courts (2,5-4,5 h) et des rendements quantitatifs avec les aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques ou aliphatiques (**Tableau .1**). L'acide 11-molybdo-1-vanadophosphorique ($\text{H}_4\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$), ainsi que l'acide ($\text{H}_2\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62} \cdot 24\text{H}_2\text{O}$),^[57] ont été également employés avec succès et donnent les DHPMs attendues avec de bons rendements.

Tableau .1: les différents catalys dans hétéropolyacides.

Catalyseurs	tempes(h)	Rendement(%)
Ag ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (10mol%)H ₂ O ou EtOH/80°C	4ou3	92ou95
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (2mol%)AcOH/100°C	6-7	75
H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ (2mol%)AcOH/100°C	5	80
H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (5mol%)MeCN/80°C	1	92
H ₃ PMo ₂ O ₄₀ (8mol%)MeCN/80°C	1	87
H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ (5mol)MeCN/80°C	1	93

II-5-4. Acides solides:

En reprenant les travaux ont montré que la réaction de Biginelli effectuée dans le méthanol en présence de KSF montmorillonite donne des résultats plus performants que ce soit au niveau du rendement (80-93 %) ou du temps réactionnel (8-10 h au lieu de 48 h)^[58,59] (**Figure II.30**).

**Figure II.30:** Réaction de Biginelli catalysée par Le KSF montmorillonite.

II-5-5. Polymères:

La condensation de Biginelli en présence de polyphosphate ester (PPE), une augmentation de 20-40 % de rendement a été réalisée,^[60] mais malheureusement le PPE ne peut pas être éliminé et doit être fraîchement préparé avant son utilisation ont pensé que d'autres réactifs de phosphore ayant des propriétés déshydratantes peuvent être utilisés.^[61] En effet, la présence de l'anhydride propanophosphorique (T₃P) dans la condensation de Biginelli peut être un bon remplaçant. (Figure II.31).

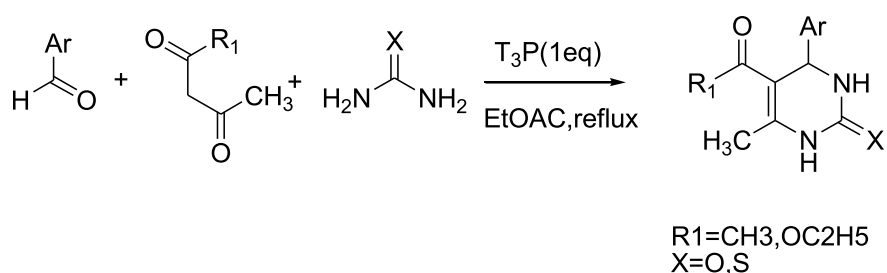


Figure II.31: Réaction de Biginelli catalysée par Le polyphosphate ester.

II-5-6. Résines

La catalyse de la condensation de Biginelli par les résines échangeuses d'ions est rapportée dans la littérature, en utilisant :

❖ Le Nafion-H et le Nafion NR-50 qui ont réalisé la réaction au reflux d'acétonitrile et sous atmosphère d'azote.^[62,63] La réaction donne de bons rendements même avec les aldéhydes aliphatiques (82-85%). (Figure II.32).

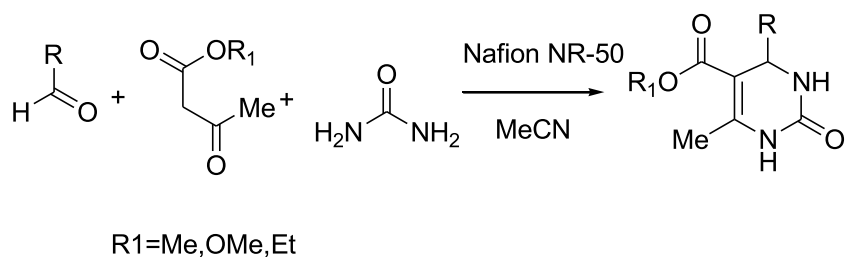


Figure II.32: Réaction de Biginelli catalysée par Le Nafion NR-50.

II-5-7. Liquides ioniques

Les liquides ioniques constituent une nouvelle classe des solvants qui ont l'avantage de ne pas contribuer à l'émission provoquée par les composés organiques volatiles, à cause de leur pression de vapeur très basse,^[64] ils ont été investigués dans la réaction de Biginelli en tant que solvant et catalyseur.

En 2001, cette nouvelle méthodologie de chimie verte,^[65] en utilisant le *n*-butyl-3-méthylimidazoliumtétrafluoroborate (BMImBF₄) ou le *n*-butyl-3-méthylimidazoliumhexap-hosphate (BMImPF₆). (**Figure II.33**).

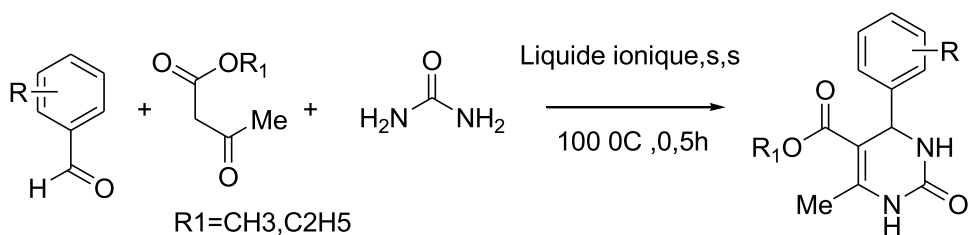


Figure II.33: Réaction de Biginelli catalysée par Le (BMImBF₄) ou (BMImPF₆).

II-6. Solvants

Généralement la réaction de Biginelli est élaborée dans un solvant polaire protique tel que l'éthanol et le méthanol, utilisé surtout dans les conditions classiques de la réaction. La cyclocondensation réalisée en présence d'acide acétique comme solvant a été également testée et donne des bons résultats. Les solvants polaires aprotiques ont été également utilisés avec succès tels que: le tétrahydrofurane, le Dioxane et l'acétonitrile. Par ailleurs, la réaction de Biginelli a aussi été menée sans solvant et donne des résultats très performants.^[37]

Des efforts considérables ont été consacrés au développement de la chimie verte, par la mise au point de réactions en milieu aqueux.^[66] La réaction de Biginelli réalisée dans l'eau à température ambiante (Rdt 59-88 %), l'addition d'un acide de Bronsted (HCl, CH₃CO₂H) conduit à l'augmentation considérable des rendements (Rdt >95%).^[37]

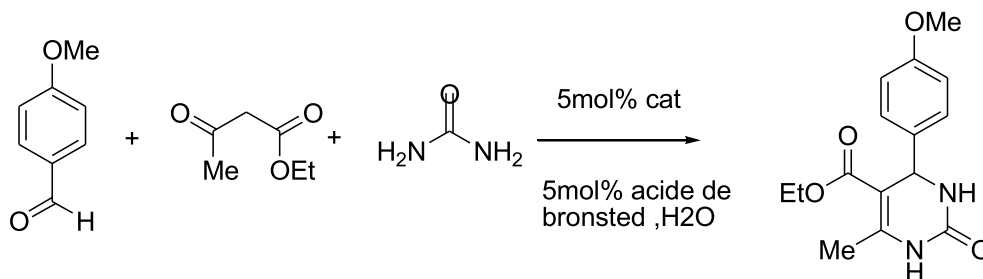


Figure II.34: Réaction de Biginelli dans un solvant.

Partie II

Etude Expérimentale

Chapitre III:

Matériel et méthodes.

III -1. Solvants et réactifs utilisés

- La plupart des solvants sont utilisés sans distillation.
- Les solvants utilisés généralement étaient l'éthanol, acide acétique glacial (AcOH).
- Les réactifs commerciaux sont utilisés est : salicaldéhyde , l'acétoacétate d'éthyle, l'urée et thiourée.

III -2. Matériels et méthodes d'analyser

III -2-1. Chromatographie sur Couche Minces (CCM)

La chromatographie sur couche mince (CCM) repose principalement sur des phénomènes d'adsorption : la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants, qui progresse le long d'une phase stationnaire fixée sur une plaque d'aluminium recouverte d'un gel de silice (60 F254) d'épaisseur 0,20mm. Après que l'échantillon ait été déposé sur la phase stationnaire, les substances migrent à une vitesse qui dépend de leur nature et de celle du solvant.

Les principaux éléments d'une séparation chromatographique sur couche mince sont:

- la cuve chromatographique.
- la phase stationnaire : une couche d'environ 0,25 μm de gel de silice ou d'un autre Adsorbant .
- l'échantillon (produit) : environ un microlitre (μl) de solution diluée (2 à 5 %) du mélange à analyser.
- Révélateur: l'anisaldéhyde.
- Calcul de R_f .

$$R_f = \frac{\text{distance (cm) parcourue par le composé}}{\text{distance (cm) parcourue par l'éluant}}$$

III -2-2.Résonance Magnétique Nucléaire

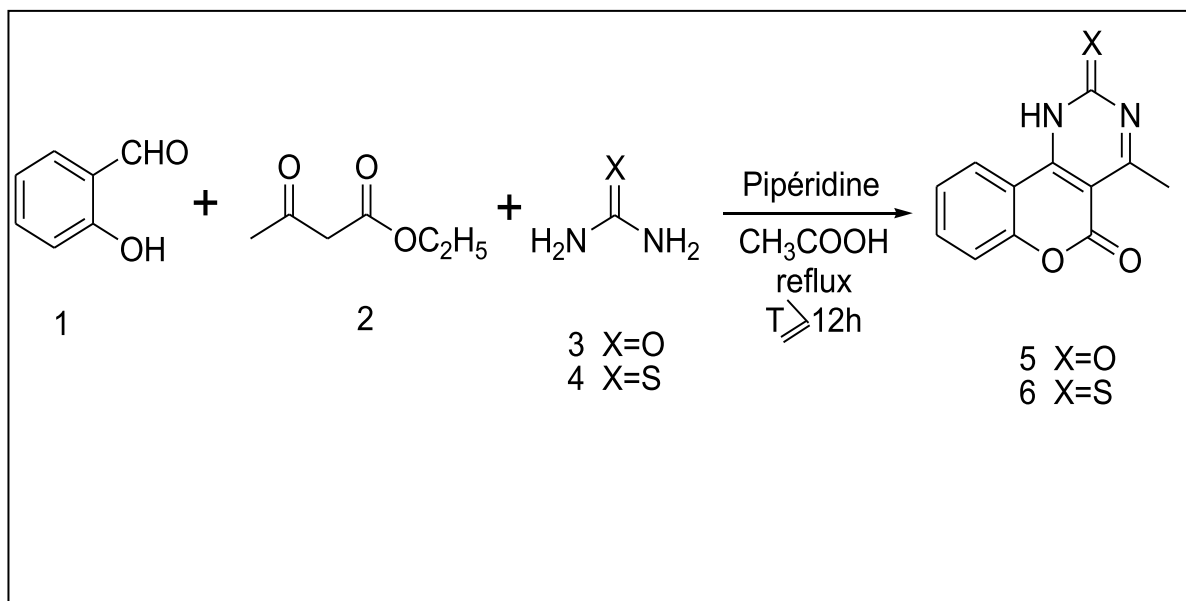
- ❖ L'appareil utilisé est AVANCE 250 et 300 travaillant à:300 MHz.
- ❖ Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du ^1H et du ^{13}C .
- ❖ Les spectres sont enregistrés dans le DMSO.
- ❖ Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées :
s: singulet ; d: doublet ; dd: doublet dédoublé; m: multiplet; t : triplet; q : quadruplet.
- ❖ Les notations utilisées en carbone 13 sont : Cq : carbone quaternaire ; CAr : carbone aromatique ; sing.: signal ; éq.: équivalent.

III-2-3.Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire « Fine Control Electrothermal Capillary » et «Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200» et n'ont pas été corrigés.

III-3.Synthèse de dérivées de pyrimidine catalysée par la Pipéridine :

* A' partir de l'urée et de thiourée

**Mode opératoire**

En quantité équimolaire de salicaldéhyde (3mmol), de l'acétoacétate d'éthyle et de l'urée ou thiourée à (one pot) dans 10ml d'acide acétique glaciale contient 6 gouttes de pipéridine, le mélange réactionnel à reflux pendant 18h, et suivre la réaction par plaque CCM. Puis évaporisée le solvant et pipéridine le solide obtenu laver par éthanol et recristallisée en éthanol.

Chapitre IV:

Résultats et discussion

IV.1-Synthèse des produits MHCP et MSDHCP à partir de l'urée et de thiourée

Les produits de **MHCP** et **MSDHCP** ont été préparés selon la réaction suivant. la réaction de condensation à multi-composant de Biginelli, entre un aldéhyde 1, un cétoester 2 et l'urée 3 ou la thiourée 4), en présence d'une quantité catalytique de Pipéridine telle que la réaction à reflux pendant 12h et sous des conditions exemptes de solvants. Cette réaction a mené à la formation des composés prisédent avec des rendements allant de 65% et 58% respectivement avec des temps de réaction acceptables, Les rendements ont été déterminés selon la formule indiquée dans la partie expérimentale. Les résultats sont exprimés en pourcentages. Les rendements obtenus sont figurés dans le (**Tableau .2**) suivant:

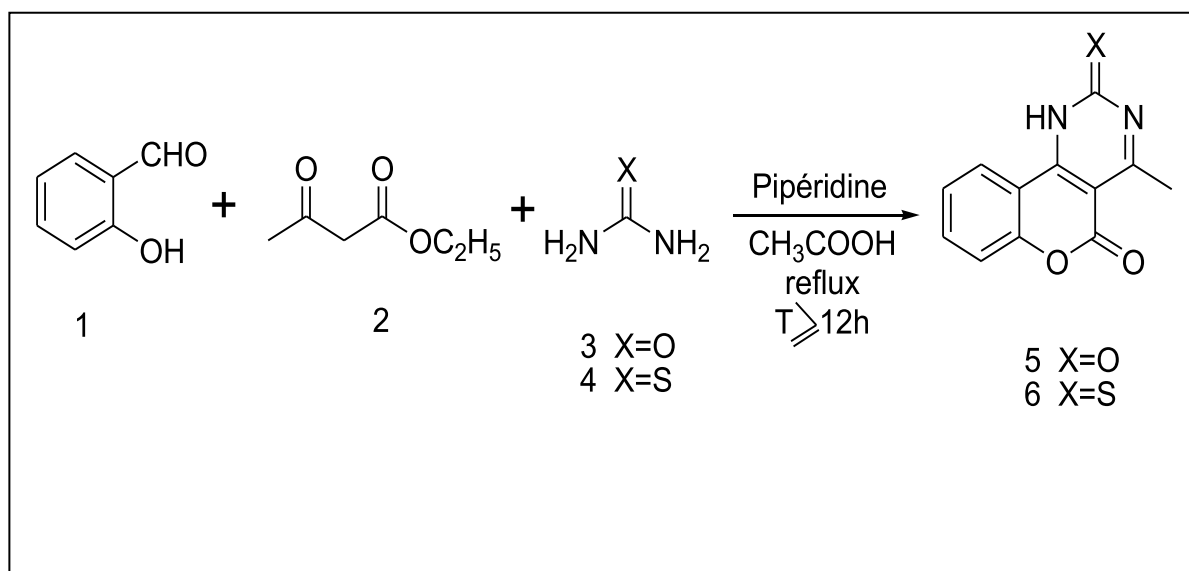


Figure IV.35 : Réaction de préparation de produit.

Tableau .2: Résultats obtenus de synthèse de 4-methyl-1H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-2,5-dione et 4- methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-chromeno[4,3-d]pyrimidin-5(10bH)-one

X	Aspect physique	Rdmt%	Rf	Révélateur	Eluant
O	Crème foncé	65%	0.30	Anisaldehyde	(E/EP)(5/5)
S	Rouge brique foncé	58%	0.32	Anisaldehyde	(E/EP)(5/5)

Au regard de ce tableau, nous avons observé pour le produit MHCP polaires des rendements élevés vu ceux le produit MSDHCP.

D'après le (Tableau .2) on constate que les rendements de MHCP est légèrement supérieurs à ceux de produit MSDHCP.

Il est noté que le mode d'activation par chauffage permet d'obtenir des rendements plus élevés. D'une manière générale, les rendements secs varient non seulement par chauffage. Mais, également en fonction d'autres paramètres (température, solvant, le temps de la réaction et le catalyseur).

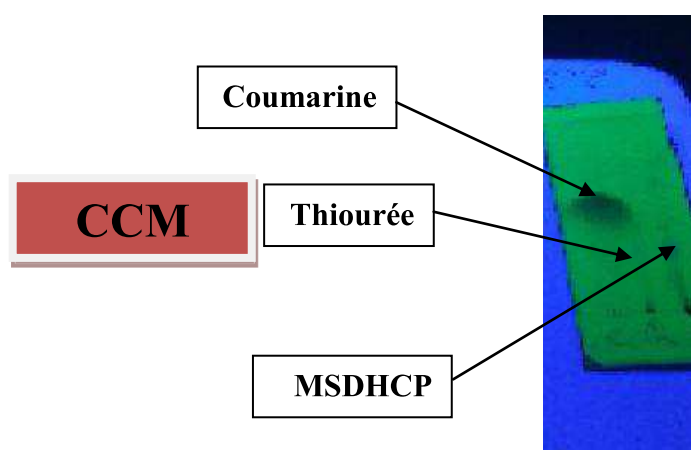
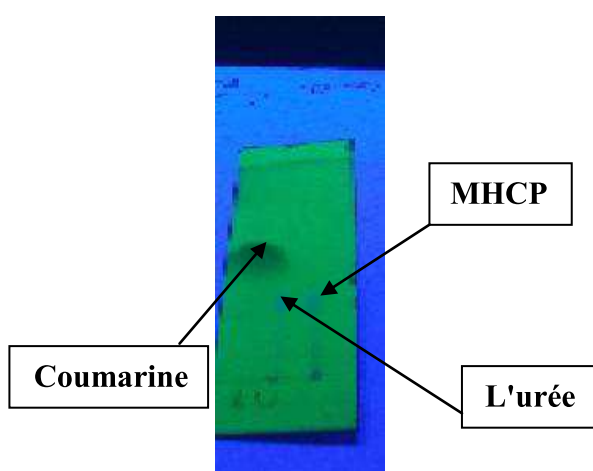
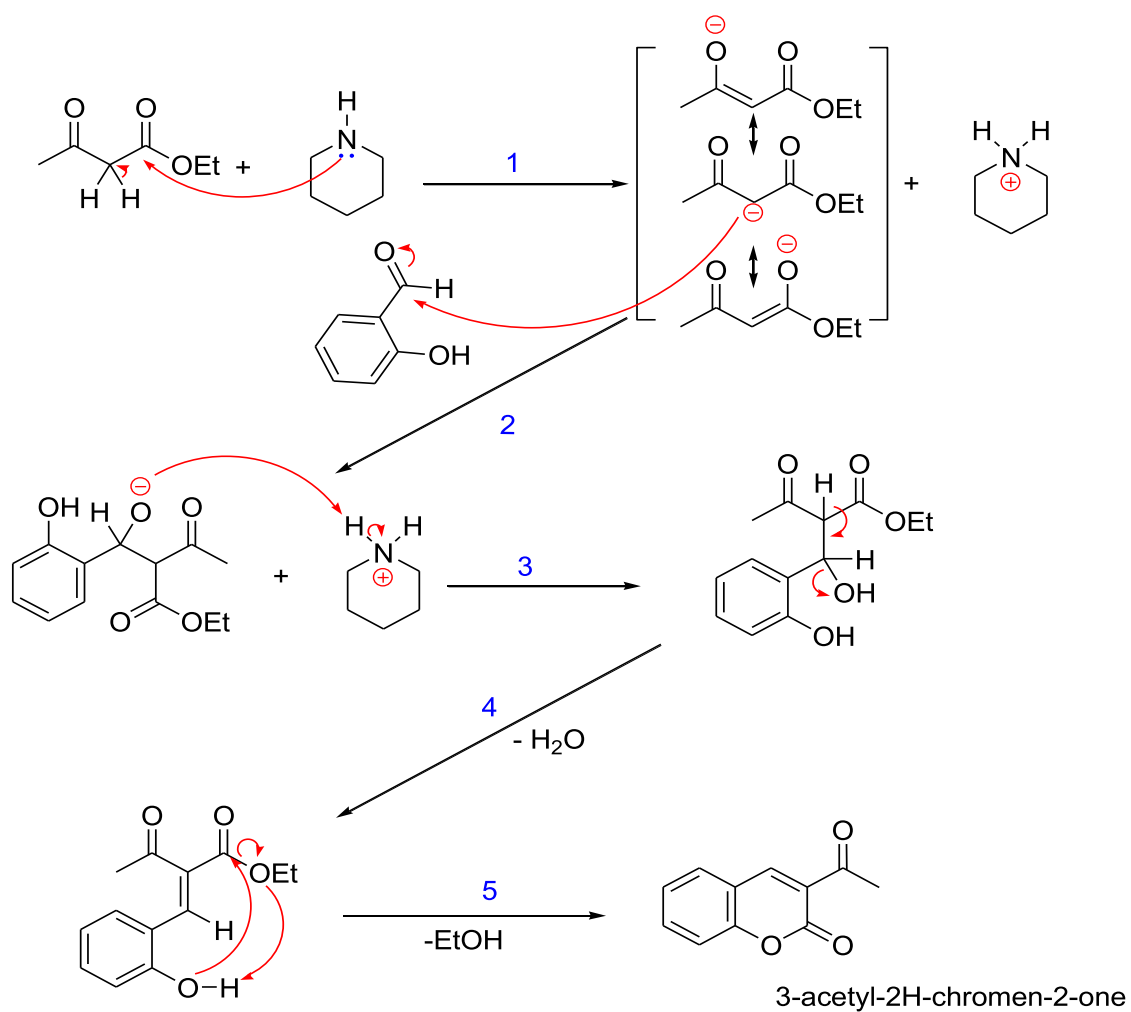


Figure IV.36 : CCM de la produit MHCP.

Figure IV.37: CCM de la produit MSDHCP.

IV.2-Mécanisme

Le mécanisme réactionnel proposé est détaillé dans le (Figure IV.38) Suivant:



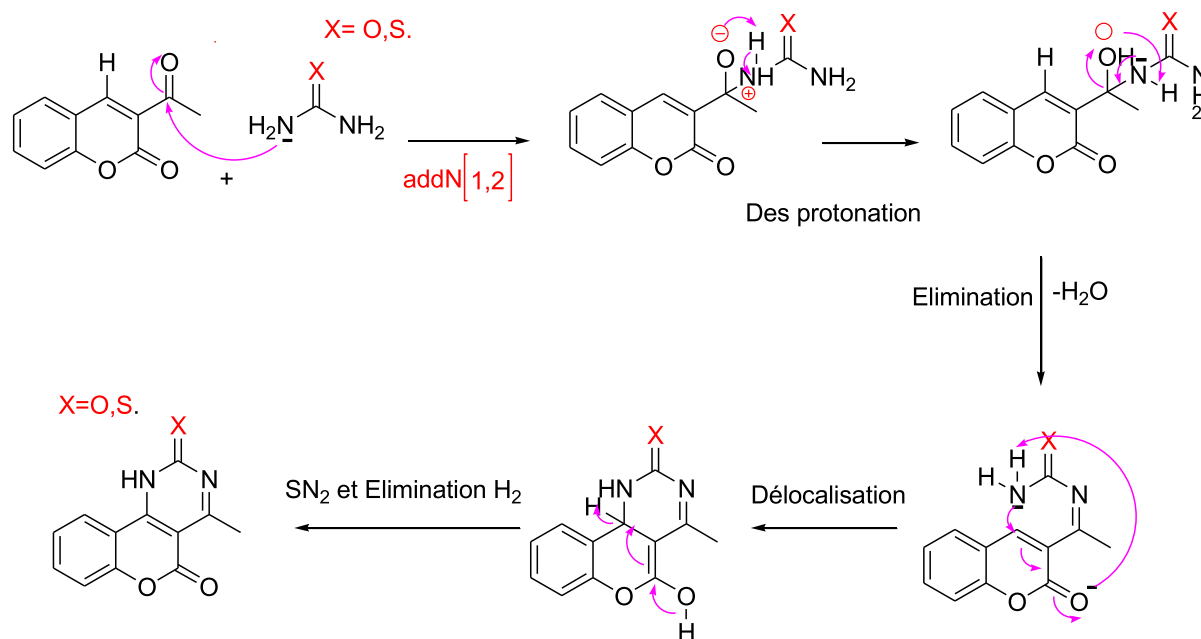


Figure IV.38 : Mécanisme réactionnel proposé.

IV.3-Interprétation des spectres RMN¹H et RMN¹³C

Les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN¹H) ont servi comme les outils principaux pour la détermination des structures des produits obtenus:

❖ Spectroscopie RMN¹H de produit MHCP (4-méthyl-1H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-2,5-dione):

Dans ce qui suit nous rassemblons les données spectroscopiques en RMN du proton (RMN¹H) ci-dessous et les résultats obtenus sont en général en accord avec les structures proposées:

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.26 – 7.09 (m, 2H), 7.06 – 6.84 (m, 2H), 6.18 (dd, $J = 8.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.65 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 177.59, 170.02, 155.27, 153.57, 129.45, 127.79, 125.27, 120.21, 117.68, 51.91, 51.46, 24.68. $T_f^\circ\text{C} = 266\text{--}267^\circ\text{C}$.

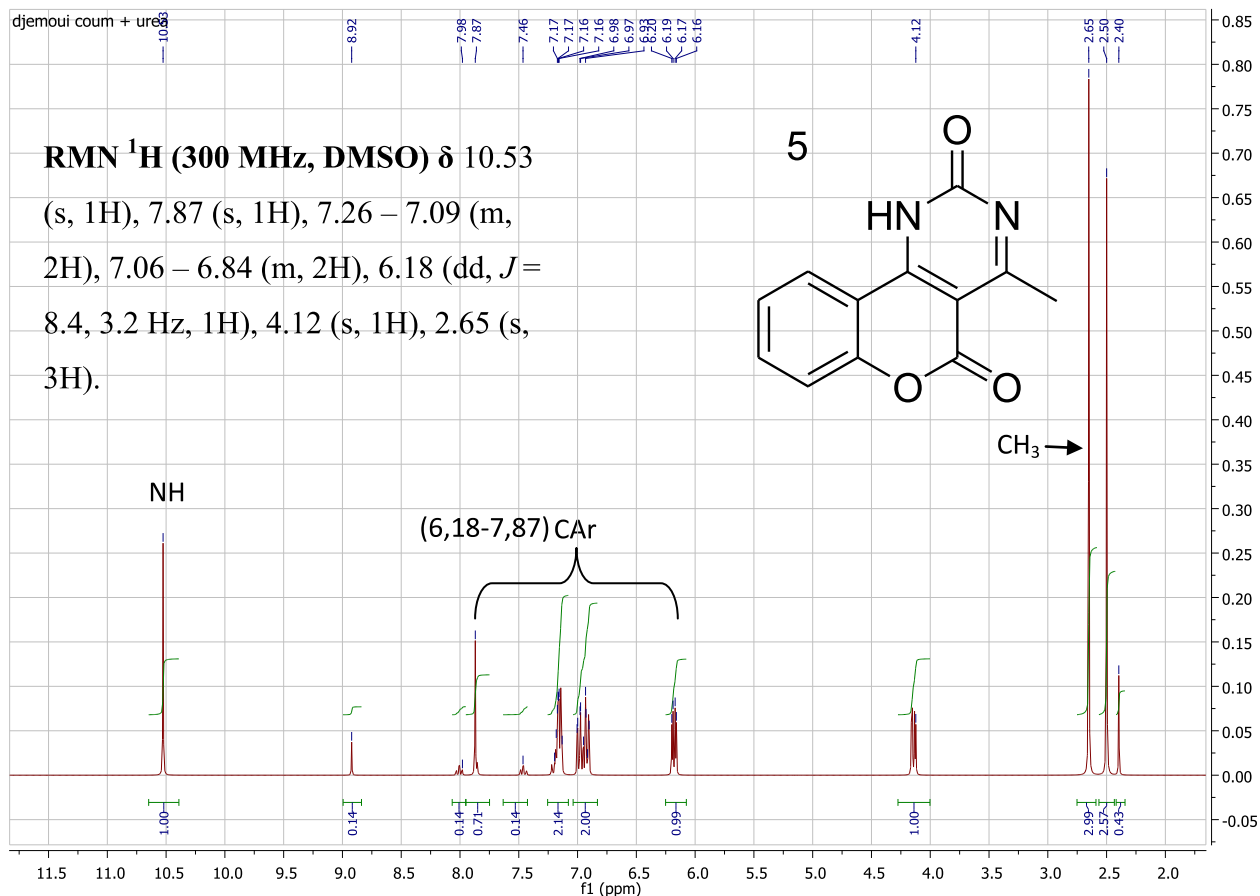


Figure IV.39 : Les Spectres (RMN ^1H) de compose MHCP.

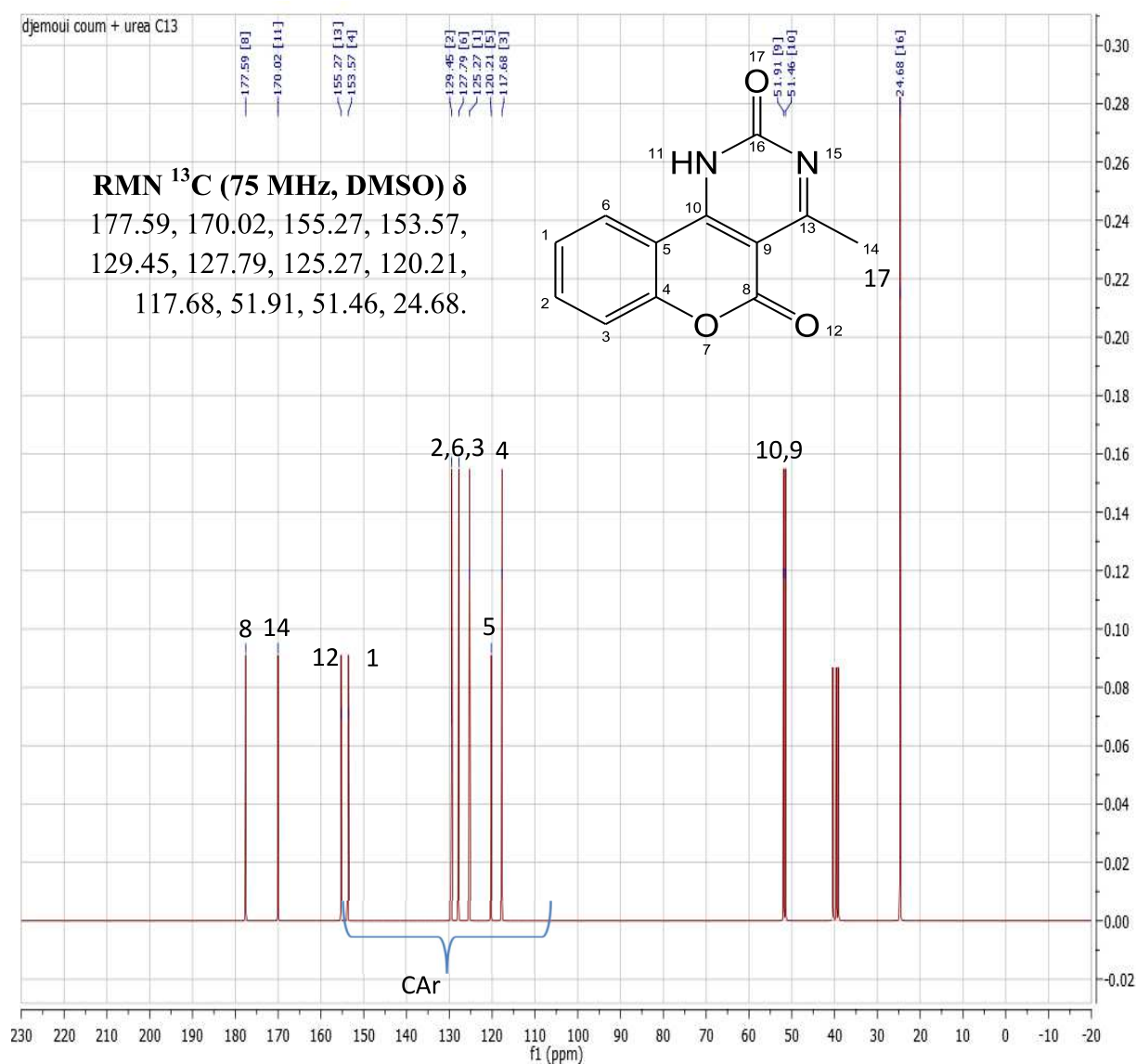


Figure IV.40 : Les Spectres (RMN ^{13}C) de compose MHCP.

Les dérivés de la 4-méthyl-1H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-2,5-dione obtenus sont caractérisés en RMN ^1H par la disparition du pic proton: le proton ^1H de la fonction amide NH sort sous forme de singulet à environ 10.53 ppm. On trouve également un pic singulet correspondant aux protons de CH_3 et qui apparaissent à 2.65 ppm.

Les autres protons du noyau aromatique sortent dans l'intervalle [6.18 -7.87] ppm dont les multiplicités sont similaires à celles observées les tracas de solvant .

❖ Spectroscopie RMN ^1H de produit MSDHCP (4-méthyl-2-thioxo-1, dihydrochromeno[4,3-d]pyrimidin-5-one) :

Aussi nous rassemblons les données spectroscopiques en RMN du proton (RMN ^1H) ci-dessous et les résultats obtenus sont en général en accord avec les structures proposées:

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J = 11.7, 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 6.92 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.4, 3.1$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 8.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.83 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 187.84, 177.59, 161.54, 153.57, 129.45, 127.79, 125.27, 120.21, 117.68, 52.44, 51.91, 24.68. T_f °C = 273-274°C.

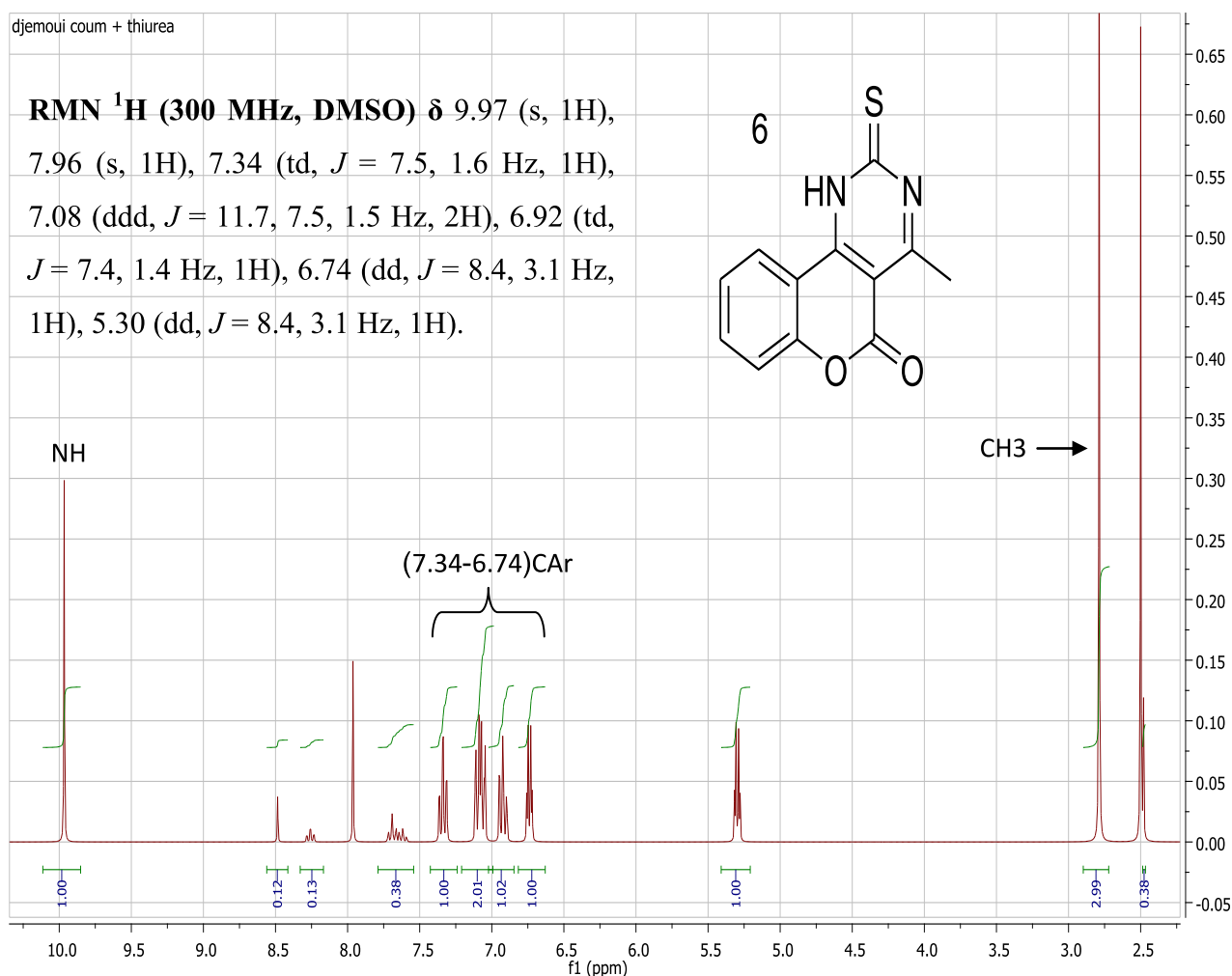


Figure IV.41 : Les Spectres (RMN ^1H) de composé MSDHCP.

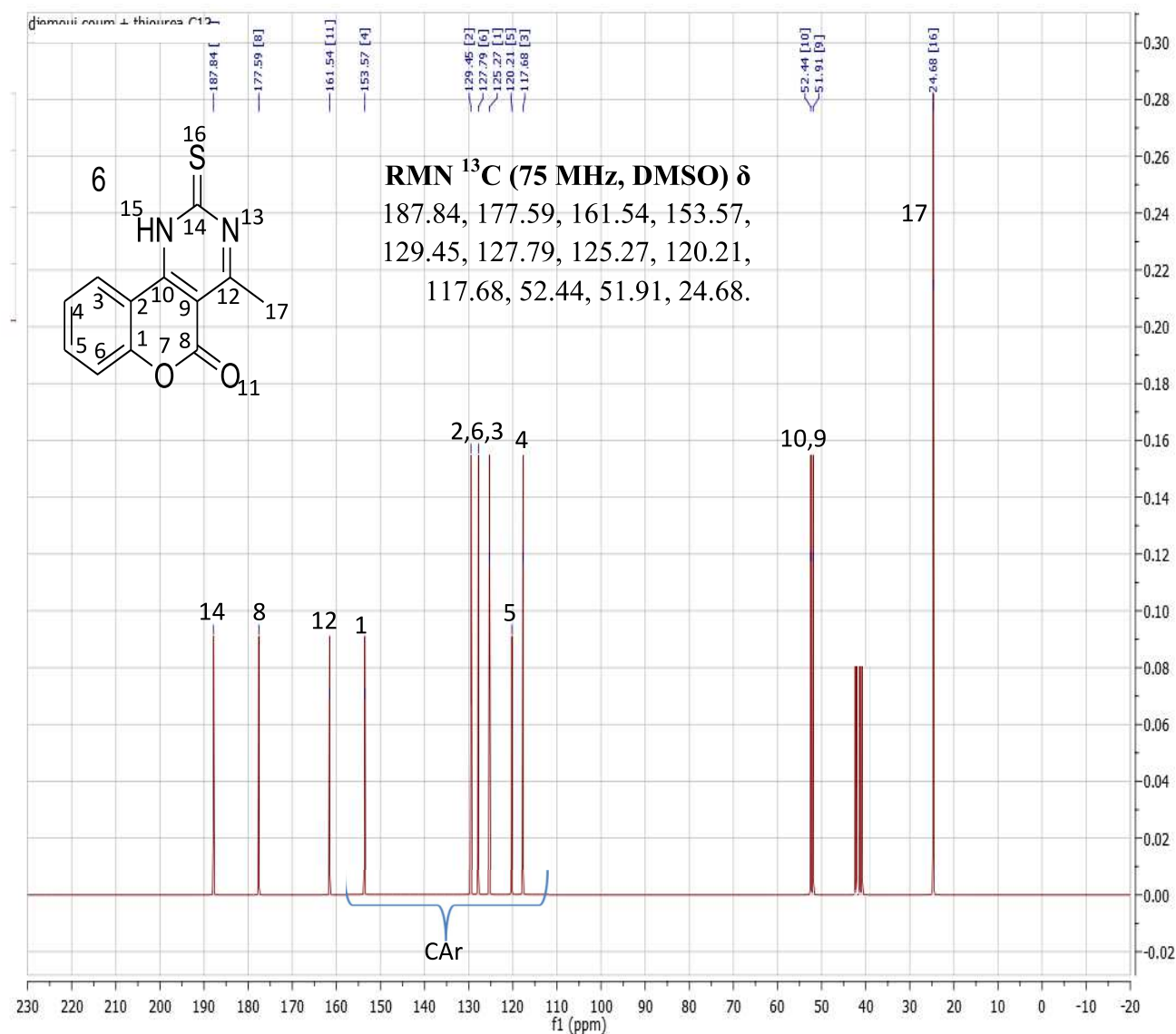


Figure IV.42 : Les Spectres (RMN ^{13}C) de compose MSDHCP.

Les dérivés de la 4-méthyl-2-thioxo-1, dihydrochromeno[4,3-d]pyrimidin-5-one obtenus sont caractérisés en RMN ^1H par la disparition du pic proton: le proton ^1H de la fonction S-Thioamide NH sort sous forme de singulet à environ 9.97 ppm. On trouve également un pic singulet correspondant aux protons de CH_3 et qui apparaissent à 2.83 ppm.

Les autres protons du noyau aromatique sortent dans l'intervalle [6.74 -7.96] ppm dont les multiplicités sont similaires à celles observées les traces de solvant .

Conclusion générale

Dans ce travail nous avons donné un rappel bibliographique englobant l'intérêt biologique des 3,4-dihydropyrimidinones en tant qu'agents bloqueurs de canaux calcium, et comme agents anti-hypertensifs, antivirales, anti-tumorales, antibactériennes.

Les méthodes de synthèses des 4-méthyl-1H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-2,5-dione et 4-méthyl-2-thio-2,3-dihydro-1H-chromeno[4,3-d]pyrimidin-5(10bH)-one ont été également rapportées, et la réaction multicomposants de Biginelli est cependant la méthode la plus significative car elle donne accès à ces molécules avec des rendements acceptables, tandis que les versions améliorées de cette condensation en utilisant plusieurs catalyseurs sous des conditions réactionnelles optimisées l'ont rendue plus efficace comme pipéridine. Pour notre part, nous avons présenté nos résultats concernant la synthèse des produits finaux par la réaction de cyclocondensation de Biginelli par l'utilisation d'un catalyseur. Elle a montré une efficacité et donne les produits souhaités avec de très bons rendements.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] J. Zhu, H. Bienaymé, “*Multicomponent Reactions*”, ed., Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- [2] A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27.
- [3] A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1882**, 215, 1.
- [4] B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1882**, 15, 1499.
- [5] P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1891**, 24, 2962.
- [6] E. S. Hussein, M. A. Z. Suhair, A. M. Mona, *J. Med. Chem*, 43, 2915–2921, **2000**.
- [7] R.E. Chipkin, J.T. Witkowshi, *PCT Int. Appl. WO 85 (02) 846*, **1986**.
- [8] W. Gauss, H. Herlinger, H. Thomas, M. Plempel, *S. Afr (68 05030)*, **1969**.
- [9] W. Gauss, H. Herlinger, M. Plempel, *Belg. (016)*, **1971**.
- [10] J.V. Ran, D.S. Kushwaha, L. Mishra, *Ind. J. Chem, Sect (B 28(3)) 242*, **1989**.
- [11] L.K. Thomson, B.B. Ranswany, A. Seymour, *Can. J. Chem*, 55,878, **1971**.
- [12] J. M. Salas, M. A. Romero, D.J. Williams, *Trans. Met. Chem*, Int18 (6)595, **1993**.
- [13] Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, 171, 737-138. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid.
- [14] Bedair, A. H.; Emam, H. A.; El-Hady, N. A.; Ahmed, K. A. R.; El-Agrody, A. M. *Il Farmaco* **2001**, 56, 965-973. Synthesis and antimicrobial activities of novel naphtho[2,1-*b*]pyran, pyrano[2,3-*d*]pyrimidine and pyrano[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[2,3-*c*]pyrimidine derivatives.
- [15] Musonda, C. C.; Whitlock, G. A.; Witty, M. J; Brun, R.; Kaiser, M. *Bioorg.med. chem.lett.* **2009**, 19, 401–405. Synthesis and evaluation of 2-pyridyl pyrimidines with in vitro antiplasmodial and antileishmanial activity.
- [16] Ould M’Hamed, M.; M’Rabet. H.; Lotfi Efrit, M. *C. R. Chimie.* **2007**, 10, 1147-1156. Action de 3-hydrazino-2-(N,N-dialkylaminométhyl)propanenitriles sur quelques iminoesters N-fonctionnalisés : synthèse de dérivés triazoliques.
- [17] Djerrari, B.; Essassi, El –M.; Fifani, J.; Garrigues, B. *C. R. Chimie.* **2002**, 5, 177–183. L’acide déhydracétique, précurseur de nouvelles pyridopyrimidines, thiazolopyrimidines et pyridones.
- [18] Nagamatsu, T.; Hantani, Y.; Yamada, M.; Sasak, K.; Ohtomo, H.; Nakyama, T.; Hinota, T. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 193.
- [19] Krechl, J.; Perez, M. A.; Cuadrado, F. J.; Soto, J. L. *Synthesis* **1988**, 2, 122-126. Pyrimidine-5-carbonitriles from Methyl N-(Aminocarbonyl)-or N-(Aminothiocabonyl)- imidates.

- [20] Whitehead, C. W.; Traverso, J. J. *J.am.chem.soc.* **1955**, 77, 5867-5872. Reactions of Orthoesters with Ureas .II.
- [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] Kurono, M.; Hayashi, M.; Miura, K.; Isogawa, Y.; Sawai, K.; Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Japan, Kokai Tokkyo Koho JP 62,267,272, **1987**.
- [24] Hurst, E.W.; Hull, R.I. *J. Med. Pharm. Chem.* **1961**, 3, 215.
- [25] Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T J. *Science* **1999**, 286, 971.
- [26] Snider, B. B.; Shi, Z. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3828.
- [27] (a) Kashman, Y.; Hirsh, S.; Mc Connel, O. J.; Ohtani, J.; Takenori, I.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8925; (b) Ohtani, K.; Kusumi, T.; Kakisawa, H.; Kashman, Y.; Hirsh, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8472.
- [28] Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806.
- [29] Deres, K.; Schroeder, C. H.; Paessens, A.; Goldmann, S.; Hacker, H. J.; Weber, O.; Kraemer, T.; Niewoehner, U.; Pleiss, U.; Stoltefuss, J.; Graef, E.; Koletzki, D.; Masantschek, R. N. A.; Reimann, A.; Jaeger, R.; Gro, R.; Beckermann, B.; Schlemmer, K.-H.; Haebich, D.; Ruebsamen-Waigmann, H. *Science*, **2003**, 299, 893.
- [30] El-Subbagh, H. I.; Abu-Zaid, S. M.; Mahran, M. A.; Badria, F. A.; Al-Obaid, A. M. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2915.
- [31] Blacquiere, J. M.; Sicora, O.; Vogels, C. M.; Čuperlović-Culf, M.; Decken, A.; Ouellette, R. J.; Westcott S. A. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 2052.
- [32] E.W. Hurst, R. Hull, *J. Med. Pharm. Chem.*, **1961**, 3, 215.
- [33] T. Matsuda, I. Hirao, *Nippon Kag. Zass.* **1965**, 86, 1195.
- [34] P. Biginelli, *Chem. Beer.*, **1891**, 24, 1317.
- [35] A. Hantzsch, *Ber.*, **1881**, 14, 1637.
- [36] Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.
- [37] Wassima, G. Synthèse de molécules d'intérêt biologique: sPréparation des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone et de la 1,4-dihydropyridine par des réactions à composants multiples. *Tetrahedron letters*. **2009**, 50, 248-5250.
- [38] Folkers, K.; Johnson, T.B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 3781.
- [39] Sweet, F.S.; Fissekis, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8741

- [40] Kappe, C.O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201
- [41] D. Nagarathnam, Miao, S.W. Lagu, B. Harrell, M.C. Vyas, K.P. Gluchowski, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4764.
- [42] M. Garther, S. Plassmann, N. Seiler, J. Utz, M. Vernos, I. Surrey, T. Giannis, *Chem. Biochem* **2005**, *6*, 1173.
- [43] K. Surya, A. Richard, De. Gibbs, *Synthesis* **2005**, *11*, 1748.
- [44] T. Boumoud, B. Boumoud, S. Rhouati, A. Belfaitah, A. Debache, P. E. Mosset, *J. Chem.* **2008**, *5*, 688.
- [45] J.C. Liang, J.L. Yeh, C.S. Wang, S.F. Liou, C.H. Tsai, I.J. Chen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 719.
- [46] I.V. Kozhevnikov, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **1995**, *37*, 311.
- [47] M. Mison, N. Noriji, *Appl. Catal.*, **1990**, *1*, 64.
- [48] Y. Izumi, R. Hasebe, K. Urabe, *J. catal.*, **1983**, *84*, 402.
- [49] H. Soeda, T. Okuara, M. Misono, *J. Mol. Cat.*, **1992**, *74*, 247.
- [50] T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misuno, *Adv. Catal.*, **1996**, *41*, 221.
- [51] N. Mizuno, M. Misono, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 199.
- [52] T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Applied Catal. A*, **2001**, *222*, 63.
- [53] M.M. Heravi, F. Derikvand, F.F. Bamoharram, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2005**, *242*, 173.
- [54] E. Rafiee, F. Shahbazi, *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **2006**, *250*, 57.
- [55] E. Rafiee, H. Jafari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2463.
- [56] J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, P. Sridhar, J.S. S. Reddy, K. Nagaiah, N. Lingaiah, P.S. Saiprasad, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 552.
- [57] S.P. Maradur, G.S. Gokavi, *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 279.
- [58] H. Lin, J. Ding, X. Chen, Z. Zhang, *Molecules*, **2000**, *5*, 1240
- [59] F. Bigi, S. Carloni, B. Frullanti, R. Maggi, G. Sartori, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3465.
- [60] C. O. Kappe, S. F. Falsone, *Synlett.*, **1998**, 781.
- [61] F. L. Zumpe, M. Flüb, K. Schmitz, A. Lender, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 1421.
- [62] J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, E.J. Reddy, T. Ramalingam, *J. Chem. Res.*, **2000**, *7*, 354.
- [63] J.K. Joseph, S.L. Jain, B. Sain, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2006**, *247*, 99.
- [64] P. Wassercheid, W. Keim, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 3772.
- [65] J. Peng, Y. Deng, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5917.
- [66] J. Lu, Y.J. Bai, Z.J. Wang, B. Yang, R. MaH, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9075.

Résumé

ملخص :

وتتضمن هذه المخطوطة من جزأين رئيسيين، وصفنا استخدام محفزات جديدة لتفاعلات الطابع الأساسي متعدد المكونات نوع بيجنيلي . وصفناها بتركيب مشتقات 4-methyl-1H-chromeno [4,3-d] pyrimidine-2,5-dione و 4-methyl-2-thioxo-1,2-dihydrochromeno [4,3-d] pyrimidin-5-one وفقا لردود الفعل المكون من ثلاثة متفاعلات بواسطة محفز بيريدين . وقد أثبت هذا حفازا فعالا للغاية في الحصول على هذه المنتجات مع المرودود جيدة جدا .

كلمات البحث: بيريدين، بيريدين ، بيجنيلي .

Abstract:

This manuscript comprises two main parts, we described the use of new catalysts for reactions basic character multi-component Biginelli type. We have described the synthesis of derivatives of 4-methyl-1H-chromeno [4,3-d] pyrimidine-2,5-dione and 4-methyl-2-thioxo-1,2-dihydrochromeno [4,3-d] pyrimidin-5-one according to the reaction three-component catalyzed Biginelli by piperidine. This catalyst has proven highly effective in obtaining these products with very good yields.

Keywords: pyrimidine, pipéridine, Biginelli.

Résumé :

Ce manuscrit comprend deux parties principales, nous avons décrit l'utilisation de nouveaux catalyseurs à caractère basique pour les réactions à composants multiples de type Biginelli. Nous avons décrit, la synthèse des dérivés de la 4-methyl-1H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-2,5-dione et 4- methyl-2-thioxo-1,2-dihydrochromeno[4,3-d]pyrimidin-5-one selon la réaction à trois composants de Biginelli catalysée par le pipéridine. Ce catalyseur s'est avéré très efficace pour l'obtention de ces produits avec de très bons rendements.

Mots clés : pyrimidine, pipéridine, Biginelli.