

1 / Etude systématique des conditions réactionnelles:

L'objectif de notre travail consiste à développer de nouvelles conditions opératoires pour la réaction de Biginelli. Dans cette optique, nous rapportons l'utilisation de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans la cyclocondensation à trois composants de Biginelli (Schéma 24) qui s'est révélé un catalyseur utile et très efficace. Cependant, le présent protocole comprend de nouvelles caractéristiques est plus particulièrement selon un point de vue préparatoire, la procédure expérimentale évite les problèmes associés avec l'utilisation des solvants organiques nocifs y compris leur manipulation, la sécurité, la pollution et autres considérations monétaires.

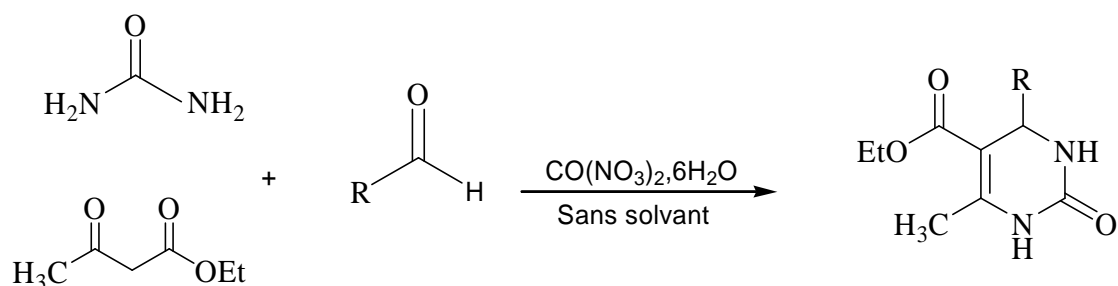


Schéma 24

Dans le but d'effectuer cette condensation de Biginelli par une méthode la plus efficace possible, des séries de réactions employant le nitrate de cobalt comme un catalyseur ont été réalisées sous des conditions réactionnelles différentes. Les résultats des expériences sont présentés sur le tableau 4.

Chapitre II

Tableau 4: Synthèse du 3,4-dihydropyrimidinones **BM 01** catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sous différentes conditions.

Entrée	Catalyseur	Catalyseur (Mol%)	Température (C°)	Temps (min)	Rdt ^b de BM01 (%)
1	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	5	75	15	70
2	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	10	75	12	88
3	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	20	75	10	89
4	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	20	60	20	62
5	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	20	90	8	90

Les conditions sans solvant ont été choisies en vue de rendement et de temps de la réaction et autres considérations environnementales. En outre, 20 mol % de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ont été trouvés être suffisants pour améliorer le rendement de cette réaction.

Après cette première série de réactions, nous pouvons faire un certain nombre de remarques :

- Comme l'indiquent ces expériences, la réaction de Biginelli a donné exclusivement les DHPMs désirées avec de bons rendements.
- Finalement, le nombre d'équivalents du catalyseur semble être aussi très important. Le meilleur résultat fait intervenir 20 mol% de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ à Température 90 C°.

2/ Généralisation de la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$:

Pour explorer la généralité et l'ampleur de la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, les mêmes réactions en utilisant des aldéhydes aromatiques différemment substitués et hétéro aromatiques ont été conduites dans la présence d'une quantité catalytique en l'occurrence 20 mol % de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sous des conditions similaires. Comme il était attendu, des rendements satisfaisants ont été observés et les résultats sont résumés sur le Tableau 5.

De même que les aldéhydes aromatiques (entrées 1-7), l'aldéhyde hétéroaromatique Entrée (8) ont donné aussi les adduits correspondants en moins de 20 min avec de bons rendements.

Chapitre II

Après que toutes les réactions ont été achevées, la purification des produits a été simplement effectuée en versant les mélanges réactionnels résultants dans un mélange eau-glace, les produits bruts qui précipitent après une légère agitation.

Tableau 5: Synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones **BM 1-8** catalysée par $\text{CO}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Entrée	DHPM	R1	Temps (min)	Rdt (%)	T.fus.C°	
					Mesurée	Rapportée
1	BM01	C6H5	15	90	198	206-207
2	BM02	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄	10	76	198	202-203
3	BM03	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	20	50	50	-
4	BM04	4-(Br)-C ₆ H ₄	15	83	212	207-208
5	BM05	4-(OH)-C ₆ H ₄	25	80	137	203-204
6	BM06	4-(Cl)-C ₆ H ₄	15	96	197	213-215
7	BM08	4-(CH ₃ O)4(OH)-C ₆ H ₄	15	52	215	-
8	BM07	2-furyl	20	52	-	-

Cette série de réactions met en évidence un certain nombre de points :

- ✓ Dans la majorité des cas décrits dans le tableau **5**, les produits ont pu être isolés avec d'excellents rendements.
- ✓ Il est d'autant plus important de noter que quelque soit le substituant sur le cycle aromatique (Ar), les DHPMs sont obtenues avec des rendements généralement comparables.

On note tout de même, que les meilleurs rendements sont obtenus avec le *P*-chlorobenzaldéhyde alors que la vanilline *et* ne donne que 52%.

Ces résultats suggèrent un mécanisme dans lequel l'acylimine intermédiaire, généré *in situ* à partir de l'aldéhyde et l'urée ou la thiourée, est activé par coordination avec le cobalte. Par la suite, il est suivi par l'addition sur l'énolate de cobalt dérivé du composé 1,3-dicarbonylé. La cyclisation de l'intermédiaire résultant donne lieu aux DHPMs à travers une déshydratation (schéma **25**).

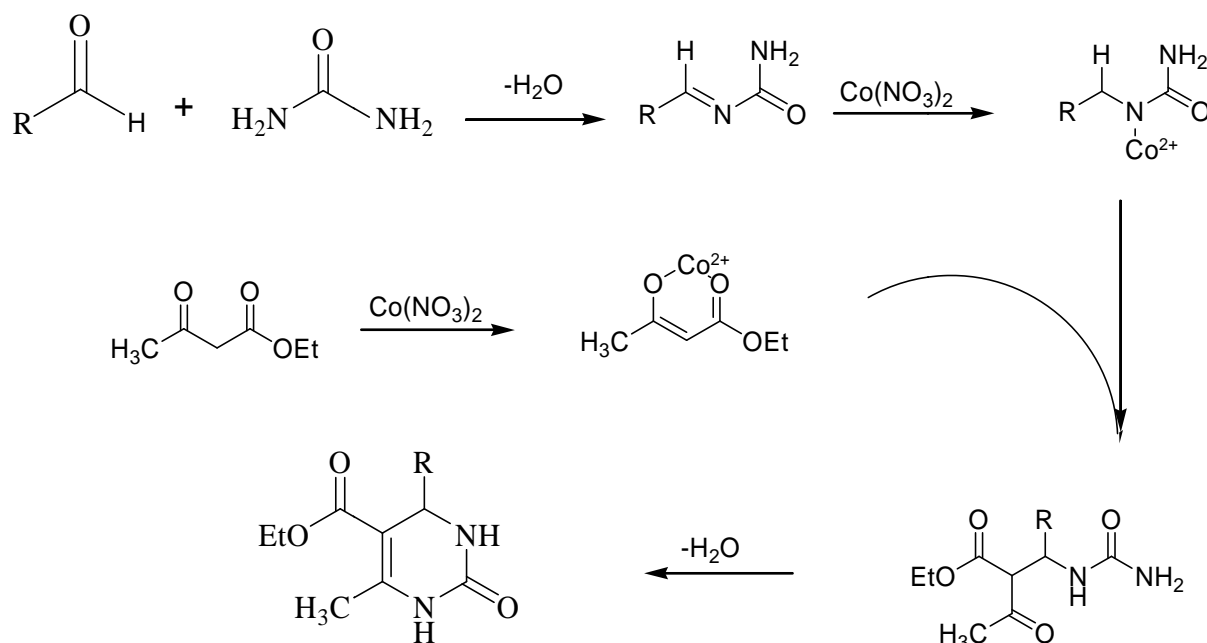


Schéma 25

3/Procédure général de la synthèse des 3,4 dihydropyrimidinones :

Dans un ballon de 50 ml, le mélange de l'aldéhyde (4 mmol), -cétoster (6 mmol), l'urée (8 mmol) et une quantité de 20 mol% du catalyseur ($Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$) est chauffé à 90°C, sans solvant et sous agitation magnétique pendant le temps approprié. Le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée (précipitation) et puis filtré.

4 /LeDHPM_s Préparés :

(BM01) éthyle 1, 2, 3,4-tetrahydro-6-méthyl-2-oxo-4-phénylpyrimidine-5-carboxylate



Chapitre II

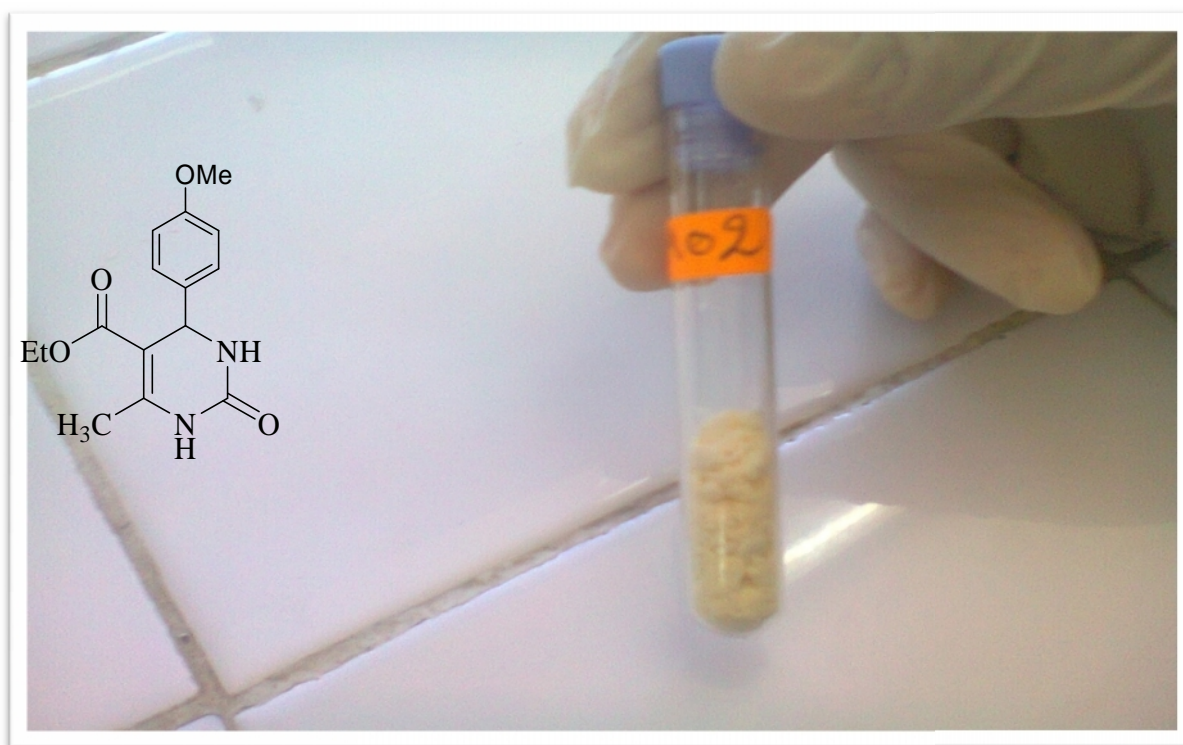
À partir de 424,48 mg de benzaldéhyde (4 mmol.), 780,84 mg d'acétoacétate d'éthyle (6 mmol.), 480,48 mg d'urée (8 mmol.) et une quantité de 20% de nitrate de cobalt avec un rendement de 90%.

T_{fus}: 198°C; IR (KBr): (cm⁻¹) 3244, 3115, 1701, 1649, 1466, 1419, 1313, 1290, 1223, 1092, 758.

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.24 (s, 1H, NH); 7.78 (s, 1H, NH); 7.24-7.36 (m, 5H); 5.16 (s, 1H); 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 165.8, 152.6, 148.8, 145.3, 128.9, 128.8, 127.7, 126.7, 126.5, 99.7, 59.6, 54.4, 18.2, 14.5.

(BM02) Éthyle 1, 2, 3, 4-tetrahydro-4-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate



À partir de 496,48 mg de p-anisalaldéhyde (4 mmol.), 780,84 mg d'acétoacétate d'éthyle (6 mmol.), 480,48 mg d'urée (8 mmol.) et une quantité de 20% de nitrate de cobalt avec un rendement de 76%.

Chapitre II

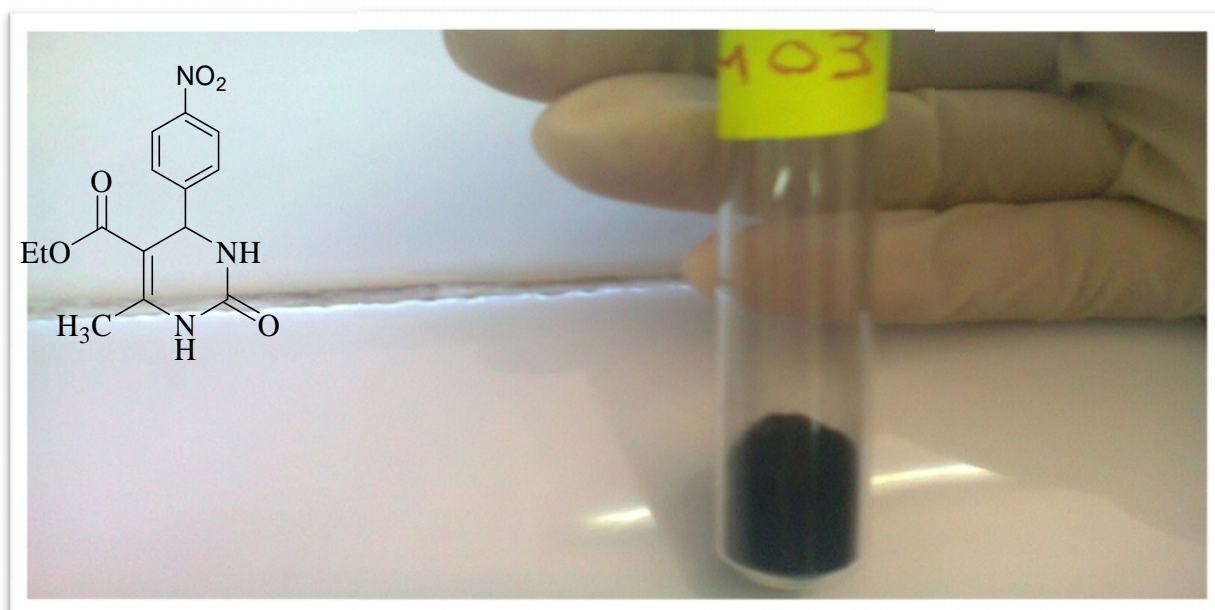
T_{fus}: 198°C; IR(KBr): (cm⁻¹) 3246, 3111, 1709, 1649, 1462, 1285, 1089, 787.

RMN¹H (DMSO-

*d*₆): d(ppm) 9.15(s, 1H, NH); 7.74(s, 1H, NH); 7.23(d, *J*=8.1 Hz, 2H); 6.85(d, *J*=8.1 Hz, 2H); 5.14(s, 1H); 3.99(q, *J*=7.1 Hz, 2H); 3.74(s, 3H); 2.27(s, 3H); 1.12(t, *J*=7.1 Hz, 3H).

RMN¹³C(DMSO-*d*₆): d(ppm) 165.8, 158.9, 152.6, 148.4, 137.5, 127.8, 127.7, 114.1, 114.0, 100.0, 59.9, 55.5, 53.8, 18.2, 14.5.

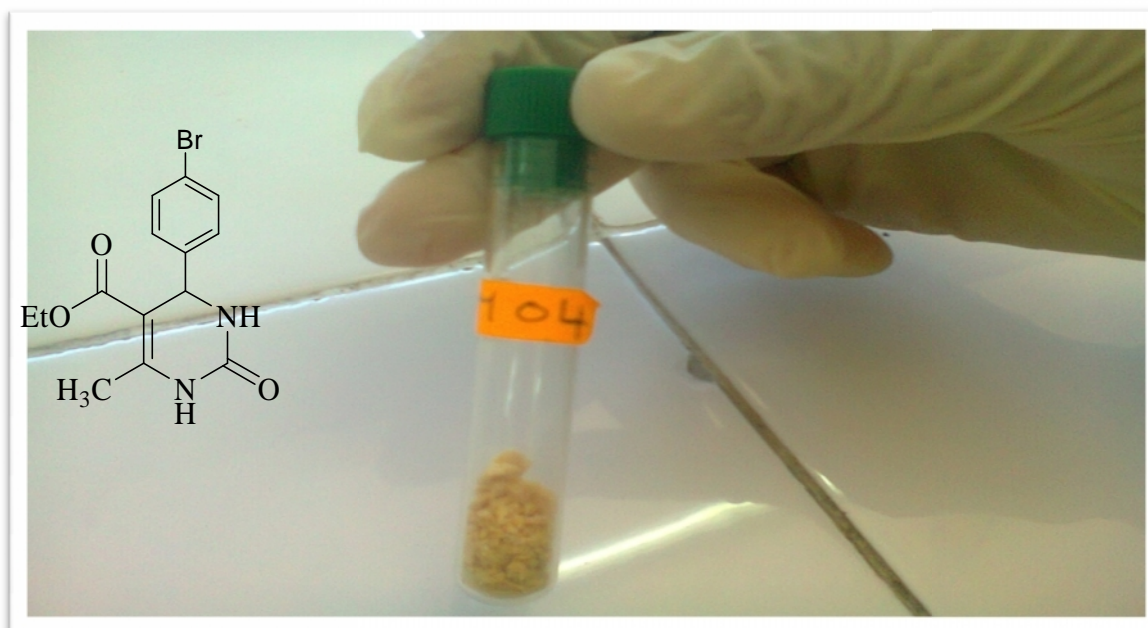
(BM03) éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-6-méthyl-4-(4-nitrophenyl)-2-oxopyrimidine-5-carboxylate



À partir de 604,48 mg de nitrobenzaldéhyde (4 mmol.), 780,84 mg d'acétoacétate d'éthyle (6 mmol.), 480,48 mg d'urée (8 mmol.) et une quantité de 20% de nitrate de cobalt avec un rendement de 50%.

Chapitre II

(BM04)ethyl4-(4-bromophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate



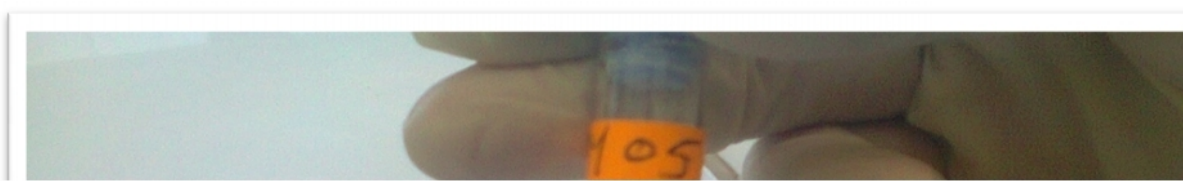
À partir de 740,096 mg de 4-bromobenzaldéhyde (4 mmol.), 780,84 mg d'acétoacétate d'éthyle (6 mmol.), 480,48 mg d'urée (8 mmol.) et une quantité de 20% de nitrate de cobalt avec un rendement de 83%.

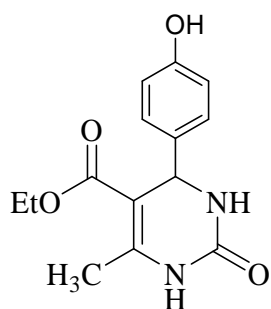
T_{fus}: 212 °C; IR (KBr): (cm⁻¹) 3242, 3117, 1705, 1647, 1483, 1462, 1425, 1290, 1223, 1090, 779.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.30 (s, 1H, NH); 7.82 (s, 1H, NH); 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 5.15 (s, 1H); 3.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 165.6, 152.4, 149.2, 144.6, 131.9, 131.8, 129.0, 128.8, 120.8, 99.2, 59.7, 53.9, 18.2, 14.5.

(BM05) éthyle 1, 2, 3, 4-tetrahydro-4-(4-hydroxyphenyl)-6-méthyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate





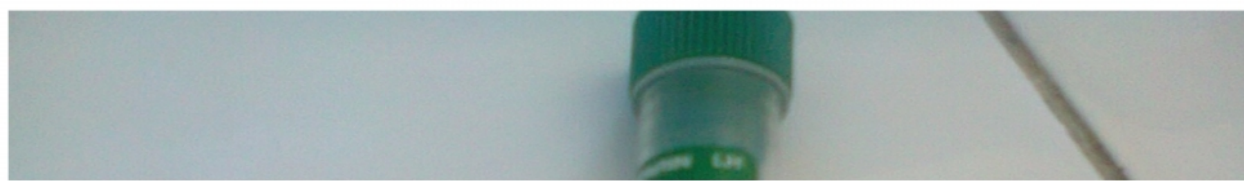
À partir de 488,48 mg de 4-hydroxybenzaldéhyde (4 mmol.), 780,84 mg d'acétoacétate d'éthyle (6 mmol.), 480,48 mg d'urée (8 mmol.) et une quantité de 20% de nitrate de cobalt avec un rendement de 80%.

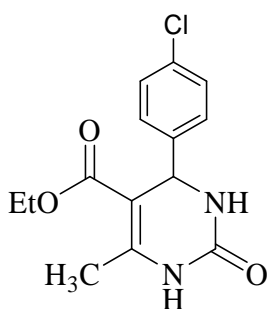
T_{fus} : 137°C; IR (KBr): (cm^{-1}) 3242, 3120, 1688, 1645, 1460, 1375, 1290, 1232, 1091, 758.

RMN^1H (DMSO- d_6): d (ppm) 9.4 (s, 1H, OH); 9.15 (s, 1H, NH); 7.82 (s, 1H, NH); 7.03 (d, $J=8.1$ Hz, 2H); 6.70 (d, $J=8.1$ Hz, 2H); 5.04 (s, 1H); 3.98 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.02 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

RMN^{13}C (DMSO- d_6): d (ppm) 165.9, 157.0, 152.6, 148.2, 135.9, 135.8, 127.8, 115.4, 115.3, 100.2, 59.6, 53.8, 18.2, 14.5.

(BM06) éthyle 4-(4-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-méthyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate



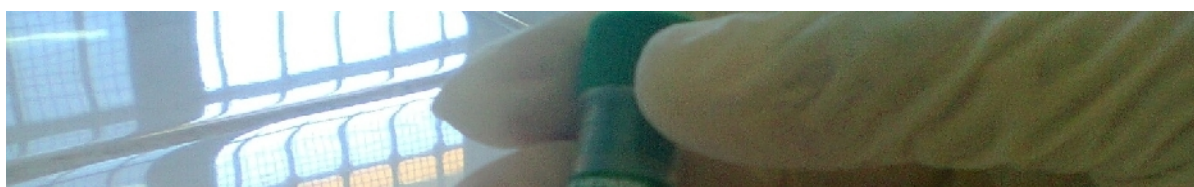


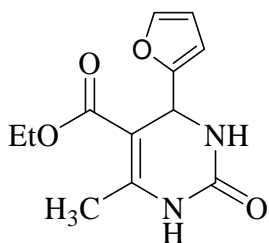
À partir de 562,28 mg de 4-Chlorobenzaldéhyde (4 mmol.), 780,84 mg d'acétoacétate d'éthyle (6 mmol.), 480,48 mg d'urée (8 mmol.) et une quantité de 20% de nitrure de cobalt avec un rendement de 96%.

T_{fus} : 197°C; IR (KBr): (cm^{-1}) 3246, 3117, 2984, 1708, 1645, 1494, 1460, 1340, 1288, 1223, 1092, 781.

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9.26 (s, 1H, NH); 7.79 (s, 1H, NH); 7.24-7.41 (m, 4H); 5.16 (s, 1H); 3.99 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.09 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 165.6, 152.4, 149.2, 144.2, 132.2, 129.1, 128.8, 128.6, 128.3, 99.3, 59.7, 53.8, 18.2, 14.5.

(BM07) ethyl 4-(furan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate





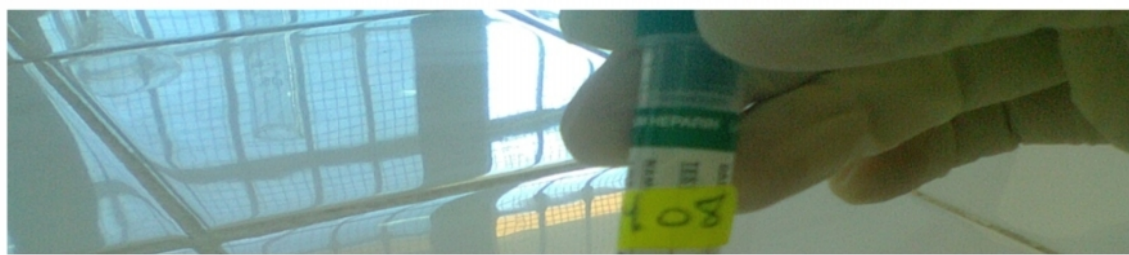
À partir de 384,32 mg de Furfural (4 mmol.), 780,84 mg d'acétoacétate d'éthyle (6 mmol.), 480,48 mg d'urée (8 mmol.) et une quantité de 20% de nitrate de cobalt avec un rendement de 52%.

T_{fus}: - ; IR (KBr): (cm⁻¹) 3290, 3121, 2920, 1701, 1618, 1387, 1327, 1236, 997.

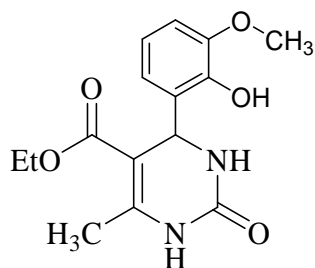
RMN¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.28 (s, 1H, NH); 7.80 (s, 1H, NH); 7.56 (s, 1H); 6.36 (s, 1H); 6.10 (s, 1H); 5.21 (s, 1H); 4.03 (q, J=7.0 Hz, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.14 (t, J=7.0 Hz, 3H).

RMN¹³C (DMSO-d₆): δ (ppm) 165.5, 156.3, 152.9, 149.8, 142.6, 110.8, 105.7, 97.2, 59.7, 48.1, 18.1, 14.5.

(BM08) éthyle 1, 2, 3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-méthoxyphényl)-6-méthyl-2-oxopyrimidine-5- carboxylate



Chapitre II



À partir de 608,56 mg de vanilline (4 mmol.), 780,84 mg d'acétoacétate d'éthyle (6 mmol.), 480,48 mg d'urée (8 mmol.) et une quantité de 20% de nitrate de cobalt avec un rendement de 52%.

T_{fus}: 215°C.