

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE ZIANE ACHOUR DE DJELFA
FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
Département des Sciences de la Matière



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de

Master professionnel

Spécialité : **Chimie Organique Appliquée**

Par : **BEDERINA Mohamed**

Synthèse des dérivés des dihydropyrimidinones DHPMs

Soutenu le : 25 Novembre 2015

Devant le jury :

Dr. N. BELKHEIRI	Maitre de conférences « B »	Université de Djelfa	Président
Mr. A. SOUADIA	Maitre assistant « A »	Université de Djelfa	Examineur
Mr. A. DJEMOUI	Maitre assistant « A »	Université de Djelfa	Examineur
Dr. L. SOULI	Maitre de conférences « B »	Université de Djelfa	Rapporteur



Dédicaces

À Mes Très Chers Parents qui m'ont offert la plus belle chance de la vie qui est celle d'étudier, en témoignage de mon éternelle reconnaissance et de mon affection

À Ma Très Cher Mère qui a toujours veillé sur moi

À Mon Très Cher Père qui m'a toujours guidé

À toute ma famille Bederina

À tous mes amis

Bederina Mohamed

SOMMAIRE

Liste de tableaux	
Liste de schéma	
Liste de figure	
Liste des abréviation	
Introduction générale.....	01
Chapitre I : Etude Bibliographique De La Reaction De Biginell	
I-1 Introduction.....	04
I-2- Intérêts biologiques des dihydropyrimidinones (DHPMs).....	04
I-3- méthodes de synthèse des dérivés des DHPMS.....	08
I.3.1. La synthèse originale de Biginelli.....	08
I.3.2 Catalyseurs de la réaction de Biginelli	09
I.3.3 Utilisation d'acides de Lewis	11
I-4- Synthèse des DHPMs sous irradiations micro-ondes.....	13
Références Bibliographiques.....	14
Chapitre II : Partie expérimentale	
II-1 Procédure général de la synthèse des 3,4 dihydropyrimidinones.....	18
II.1.1 Mode opératoire général.....	18
II-2 Synthèse de l'éthyle 6-méthyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate	18
II-3 Synthèse de éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-méthyl-2-thioxy pyrimidine-5-carboxylate	20
II-4 Synthèse de éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-méthyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate.....	21
Chapitre III : Résultats et discussion	
Conclusion générale.....	29

Résumé

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau II. 1 : Conditions opératoires de la synthèse des 3,4 dihydropyrimidinones..... 18

Tableau II. 2 : Conditions opératoires de la synthèse des 3,4 dihydropyrimidinone..... 19

Tableau II. 3 : Conditions opératoires de la synthèse éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3- methoxphenyl)-6-methyl-2.-thioxo pyrimidine-5-carboxylate..... 20

Tableau II. 4 : Conditions opératoires de la synthèse de l'éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy- 3-methoxphenyl)-6-methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate..... 22

Liste des schémas

Liste des schémas

Schéma I. 1 Réaction simple de cycloaddition à trois composants	4
Schéma I. 2 Schéma de synthèse à composants multiples.....	4
Schéma I.3 Réaction de Biginelli.....	8
Schéma I.4 Réaction de Biginelli catalysée par métal oxyde nanocomposite.....	10
Schéma I.5 Réaction de Biginelli catalysée par le dihydrochlorure de pyrazolidine.....	10
Schéma I.6 Réaction de Biginelli catalysée par le chlorure d'antimoine III.....	11
Schéma I.7 Réaction de Biginelli catalysée par $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	11
Schéma I. 8 Réaction de Biginelli catalysée par l'acide sulfonique sur un support de Nanomanetique.....	12
Schéma I. 9 Réaction de Biginelli catalysée par le triflate d'indium.....	12
Schéma I. 10 Réaction de Biginelli catalysée par VCl_3	12
Schéma I. 11 Réaction de Biginelli sans solvant et sous des radiations micro-ondes.....	13
Schéma II. 1 Synthèse de l'éthyle 6-méthyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-Carboxylate	19
Schéma II. 2 Synthèse de éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-méthyl-2.-thioxo pyrimidine-5-carboxylate.....	19
Schéma II. 3 Synthèse de l'éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-méthyl-2- oxopyrimidine-5-carboxylate.....	21
Schéma III. 1 Schéma de la reaction multi composante.....	24
Schéma III. 2 Mécanisme réactionnel de la réaction multi composante.....	24

Liste des figures

liste des figures

Fig I. 1: Structure de S-DABO.....	5
Fig I. 2 : molécules de médicaments importants contenant DHPMet motifs structuraux tétrazoliques.....	5
Fig I. 3 : structura Nifedipine.....	6
Fig I. 4 : la structura de les alcaloïdes (Batzelladine A et B).....	6
Fig I .5 : Structure des Agents anti-hypertensifs.....	7
Fig I. 6 : Structure de (S) Bay 41-4109 (Antiviral).....	7
Fig I. 7 : Structure des agent anti-tumoral	7
Fig II. 1 : (P1), éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-thioxo- 4-phenylprimidine-5 carboxylate.....	19
Fig II. 2 : (P2) éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo pyrimidine-5-carboxylate	21
Fig II. 3 : (P3) éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate	22
Fig III. 1 : Plaque ccm de l'éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-2-thioxo-4-phenylprimidine-5 carboxylate	25
Fig III. 2 : Plaque ccm de l'éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo pyrimidine-5-carboxylate.....	26
Fig II. 3 : Plaque ccm de l'éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate.....	27

Liste des Abréviations

Liste De Abréviation

DHPM	Dihydropyrimidinone /thione
T_f	Température de fusion
R	Rendement
DMSO	Diméthylsulfoxyde
CCM	chromatographie sur couche mince

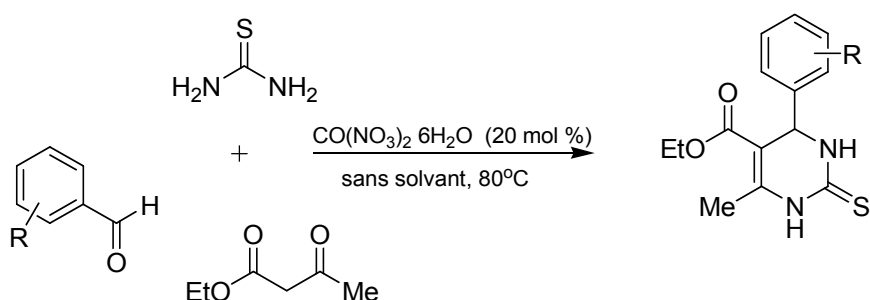
Introduction générale

Introduction générale

La préparation ou la synthèse des composés hétérocycliques par différentes méthodes de synthèse est un axe de recherche important en chimie organique. Les réactions à multicomposantes est une voie de synthèse très favorables pour l'élaboration des produits de grande large application thérapeutique et de grande activité biologique.

Donc il faut mettre au point de nouvelles stratégies de synthèse, en changeant le catalyseur ou d'autre paramètre opératoire qui nous a permet d'élaborer rapidement des molécules complexes cycliques à partir des précurseurs simples acycliques. La réaction multicomposantes de Biginelli qui fait réagir trois composant : un aldéhyde, un composé 1,3-dicarbonylé et le thiourée dans un solvant ou sans solvant, et donne naissance à de nouvelles molécules

Nous avons consacré alors la deuxième partie de ce mémoire à la synthèse d'une série de 3,4-dihydropyrimidinones/thiones en utilisant le nitrate de cobalt $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseur de cette réaction.



Notre travail se divise en trois chapitres

Le premier chapitre est consacré à l'étude bibliographique de la réaction de Biginelli.

Le deuxième chapitre, il sera question des modes opératoires de synthèse des composés multicomposants

Les résultats et discussions sont résumés dans le dernier chapitre. Et en fin une conclusion générale.

Chapitre I

Etude bibliographique

Etude de la réaction de Biginelli

I. 1 INTRODUCTION

La synthèse d'un nouveau produit chimique pour une application bien précise est effectuée peut être par plusieurs méthodes de synthés et sous différentes conditions opératoires. En effet, les réactions à composants multiples ^[1] en une seule étape ou "One Pot "

La combinaison d'un aldéhyde (Réactif **1**), un β-cétoester (Réactif **2**) et l'urée (ou la thiorée) (Réactif **3**) sous catalyse acide a été rapportée pour la première fois en 1893. Cette procédure ayant comme appellation "Réaction de Biginelli" ^[2].

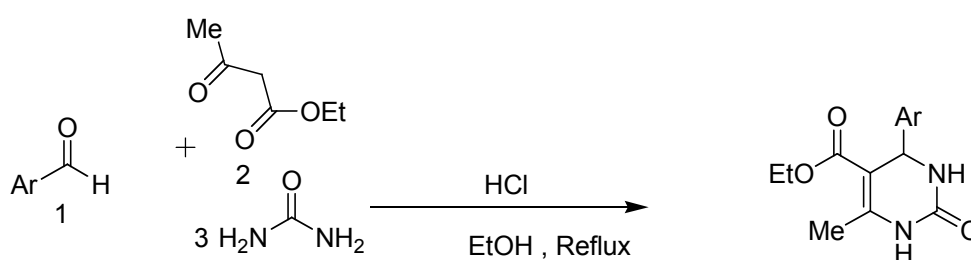


Schéma I. 1 : Schéma d'une réaction simple de cycloaddition à trois composants

Biginelli ^[3] a fait la réaction à composants multiples en combinant l'ensemble des réactifs de deux réactions différentes mais qui ont un élément en commun.

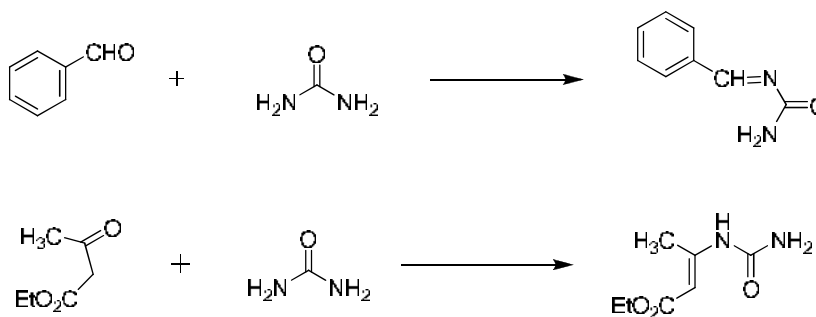


Schéma I. 2 : Schéma de synthèse à composants multiples

I. 2 INTERETS BIOLOGIQUES DES DIHYDROPYRIMIDINONES (DHPMS)

Les DHPMs sont des puissants inhibiteurs calciques ^[4], agents anti-hypertensifs ^[5], neuropeptides Y(NPY) ^[6]. En effet, des DHPMs intéressantes sont considérées comme une classe importante de molécules dans le traitement de diverses maladies ^[7]. Par exemple les analogues du S-DABO, ont montré une activité anti- HIV.

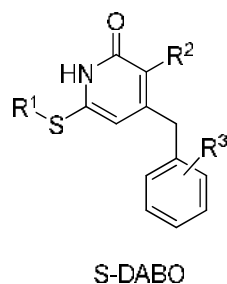


Fig. I. 1: Structure de S-DABO

Les molécules présentées dans la figure ci-dessous ont des activités biologiques très remarquables, comme un anti-VIH (1) [16], antitumoral (2) [18]. En outre, les pyrimidines de ce type sont connus agents antihypertenseurs (3) [19], anti-épileptique (4), et activité antituberculeux (5) [10, 11] et des inhibiteurs de la propagation de la parasite de la malaria schéma (6) [12].

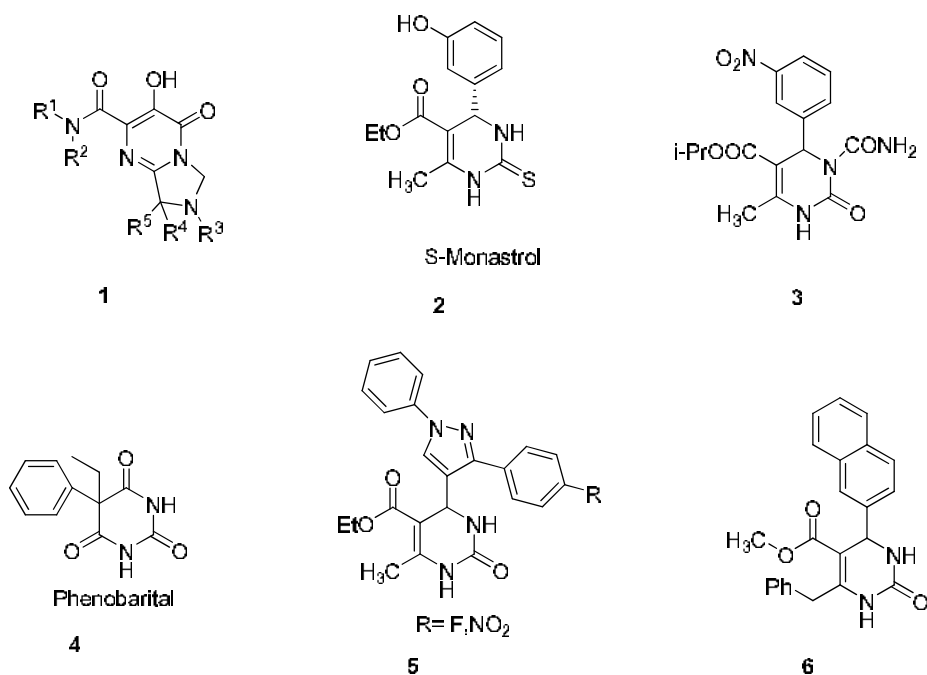


Figure I.2. Molécules de médicaments importants contenant DHPM et motifs structuraux tétrazoliques

La catégorie des 1,4-dihydropyridines telle la fameuse Nifedipine, représentent une classe importante de système hétérocyclique qui a eu un intérêt considérable dans la chimie organique et médicinale ^[13, 14].

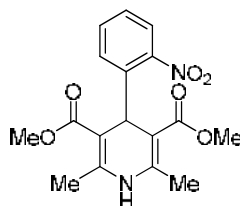


Fig. I. 3 : Structure de la Nifedipine

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 ^[15-17], parmi les plus importants, sont les alcaloïdes de type Batzelladine A et B ^[15] (Fig. I. 4).

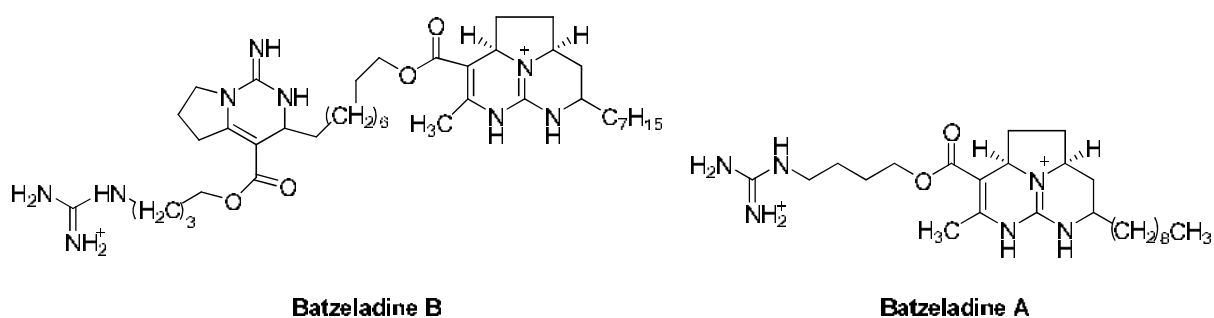


Fig. I. 4 : Structure de des alcaloïdes (Batzelladine B et A)

Aussi, les composés, SQ 32.926 et le SQ 32.547 (Fig.I. 5) ont été également utilisés comme des gants anti hypertesitifs ^[17], Cependant cette efficacité est observée exclusivement pour les énantiomères (*R*) de ces composés.

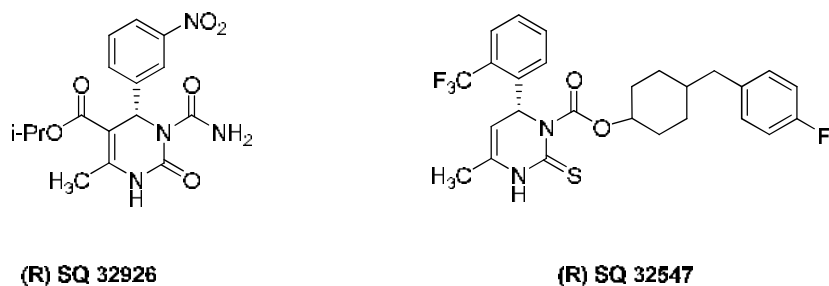


Fig. I. 5 : Structure des Agents anti-hypertensifs

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 ^[18].

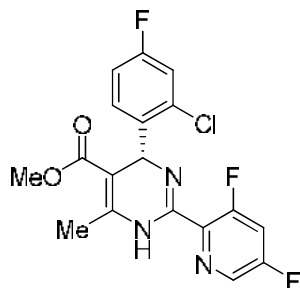


Fig. I. 6 : Structure de (S) Bay 41-4109 (Antiviral)

La figure suivante représente une molécule a été récemment découverte et que certains pyrimidinones comportant un motif arylidène sont classés comme des agents anti-tumoraux puissants ^[19, 20].

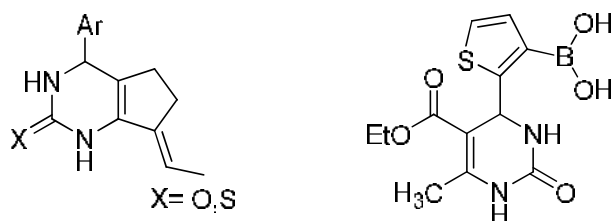


Fig. I. 7: Structure des agent anti-tumoral

I. 3 METHODES DE SYNTHÈSE DES DERIVES DES DHPMS

I. 3. 1 La synthèse originale de Biginelli

En 1893, le chimiste Italien "Pietro Biginelli" ^[21] a rapporté pour la première fois la synthèse de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one suivant une réaction de cyclocondensation à composants multiples, 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.

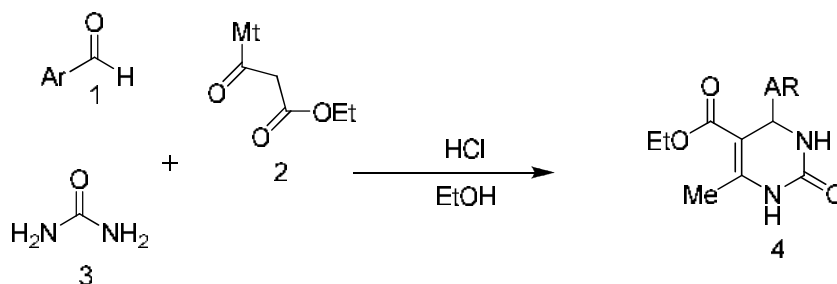


Schéma I. 3 : Réaction de Biginelli

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 ^[21]

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**.

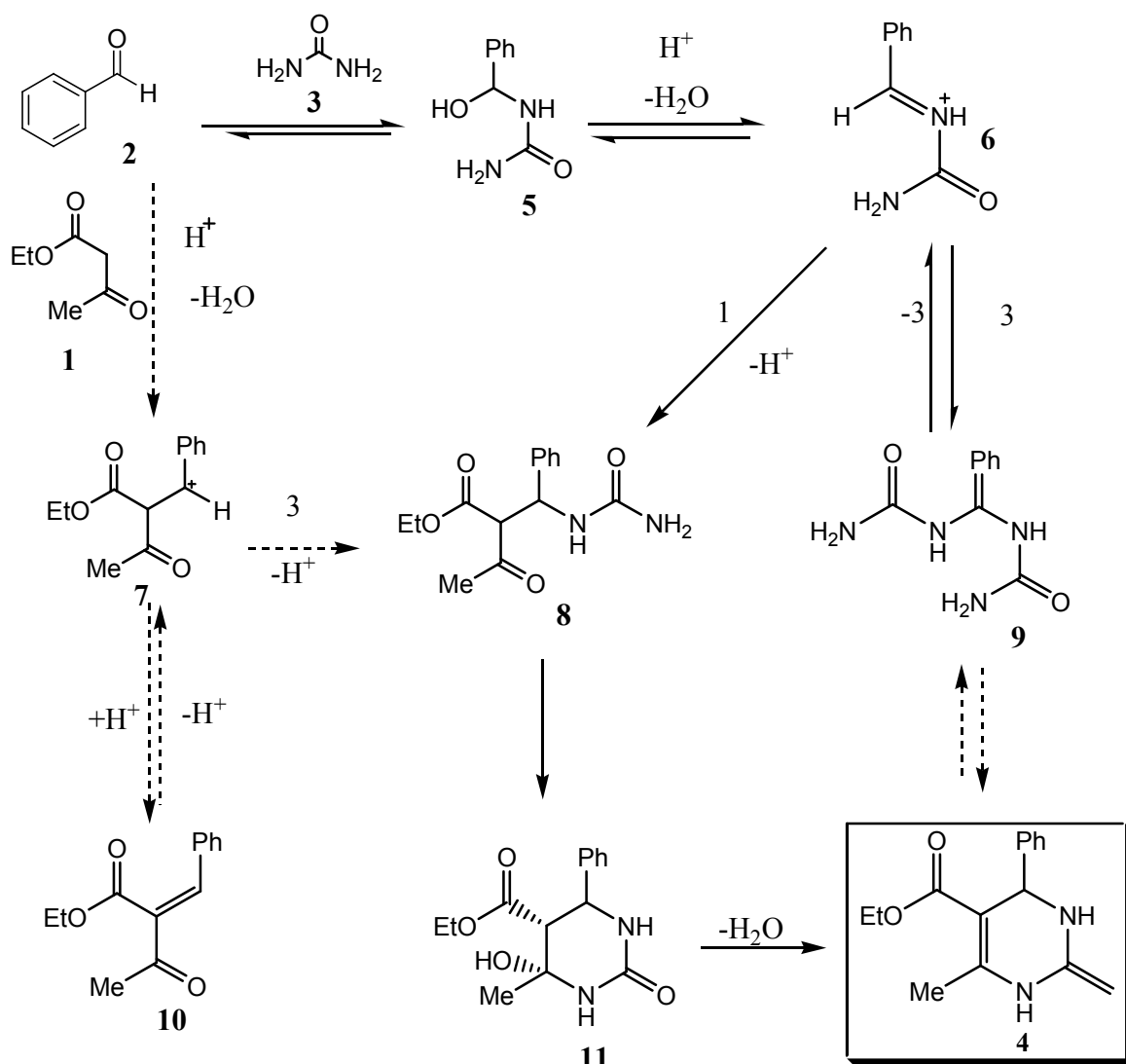


Schéma I. 1 : Réaction de Biginelli

Malheureusement ce protocole dit " *One pot* " ou " *One step* ", (dénommé aujourd'hui condensation de Biginelli) avait des inconvénients tel que les rendements faibles à modérés de la molécule cible souhaitée, en particulier quand l'aldéhyde aromatique ou lorsque la thiourée sont employés ^[22].

I. 3.2 Catalyseurs de la réaction de Biginelli

Dans ce qui suit nous allons rapporter les méthodes les plus significatives de synthèse des DHPMs en utilisant de différents types de catalyse.

Javad Safari et coll ^[23], ont fait un nouveau protocole pour la synthèse des 4,6-diaryl-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones en utilisant un catalyseur de type nanocomposite. La réaction est effectuée sans solvant.

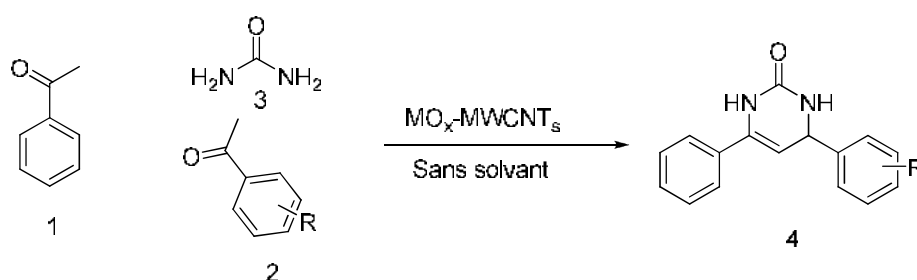


Schéma I. 2 : Réaction de Biginelli catalysée par métal oxyde nanocomposite.

Une méthode économique et efficace a été décrite, pour la réaction de condensation de Biginelli en employant le nitrate de bismuth $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ comme catalyseur [24]

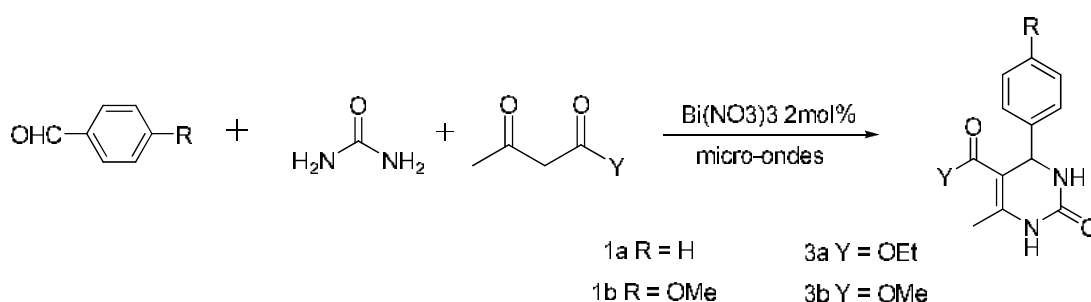


Schéma I. 3: Réaction de Biginelli catalysée par le bismuth $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$.

Le dihydrochlorure de pyrazolidine est un catalyseur meilleur que les amines secondaires pour accomplir la réaction énantiosélective de Biginelli, avec de bons rendements des DHPMs attendues [25].

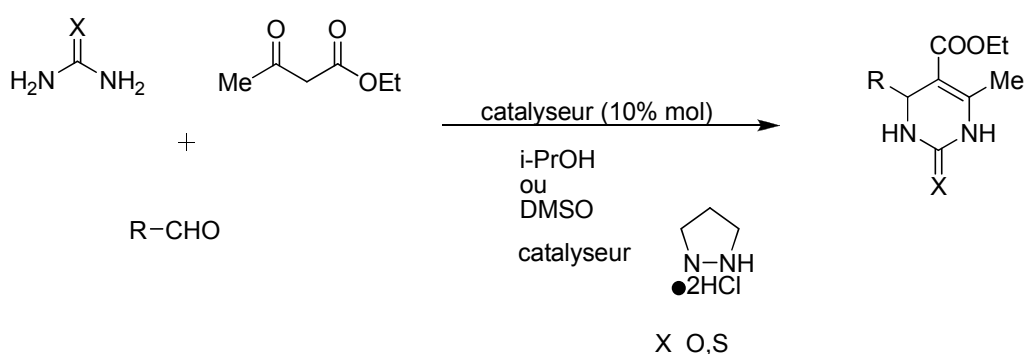


Schéma I. 5: Réaction de Biginelli catalysée par le dihydrochlorure de pyrazolidine.

Par ailleurs, le chlorure d'antimoine III, agit sur la cyclocondensation de Biginelli entre l'urée, les aldéhydes et l'acétoacétate d'éthyle, comme un bon catalyseur [26].

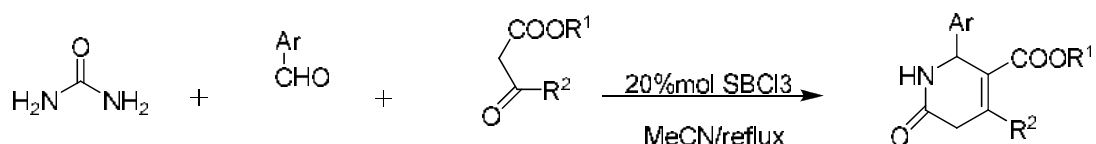


Schéma I. 6: Réaction de Biginelli catalysée par le chlorure d'antimoine III.

Malgré que le SbCl_3 ne soit pas un catalyseur idéal, il permet néanmoins la préparation des DHPMs satiriquement encombrés avec de bons rendements.

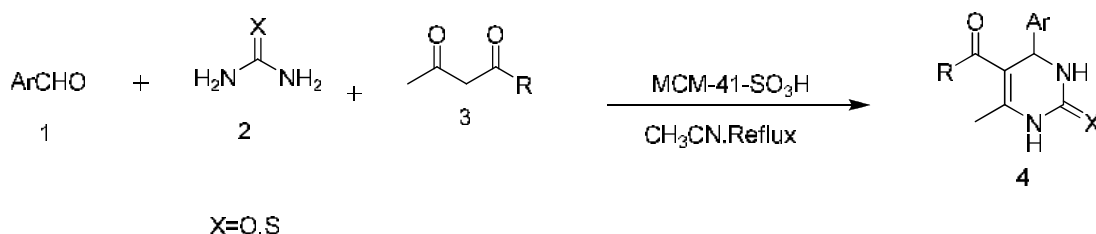


Schéma I. 6: Réaction de Biginelli catalysée par SbCl_3 .

Dans une autre application, A. Debache et Coll. ^[27] ont mis en évidence la réaction de condensation de Biginelli en utilisant le $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ comme un nouveau catalyseur.

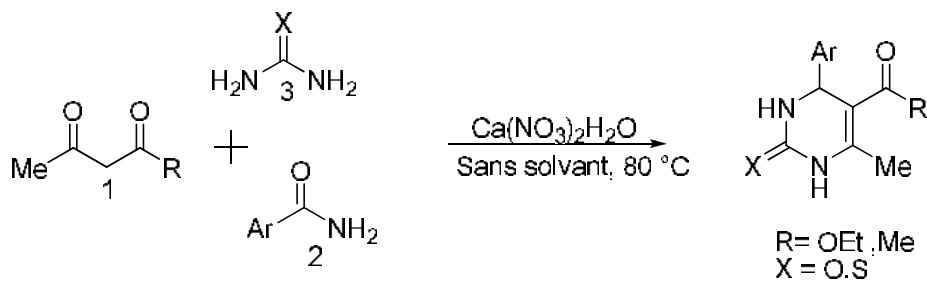


Schéma I. 7: Réaction de Biginelli catalysée par $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

I 3. 3 Utilisation d'acides de Lewis

les acides de Lewis engagés dans la réaction de Biginelli sont en général en quantités catalytiques (1-20 mol%), mais certains donnent de meilleurs résultats en quantités stœchiométriques tels que : $\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{CuCl}$ ^[28], $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^[29]. Par ailleurs, avec quelques acides de Lewis comme ($\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{CuCl}$ ^[28] et FeCl_3 ^[30].

Eskandar Kolvari et coll. ^[31] ont fait une condensation de divers aldéhydes aromatiques avec l'urée et quelques dérivés de 1,3- dicarbonyle, en présence d'une quantité catalytique

de l'acide sulfonique sur un support de nanomanetique , thermique ou sous radiations micro-ondes, cette réaction a été représenté dans le schéma ci dessous.

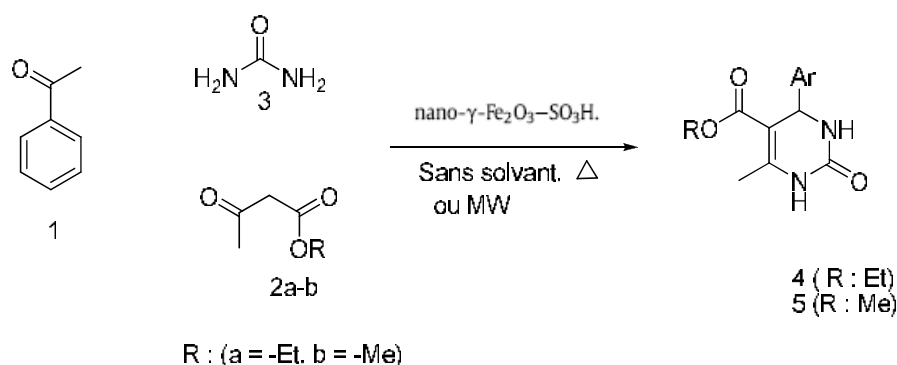


Schéma I. 8: Réaction de Biginelli catalysée par l'acide sulfonique sur un support de nanomanetique.

Un autre acide de Lewis efficace, le triflate d'indium $\text{In}(\text{OTf})_3$, a été également mis en œuvre [32].

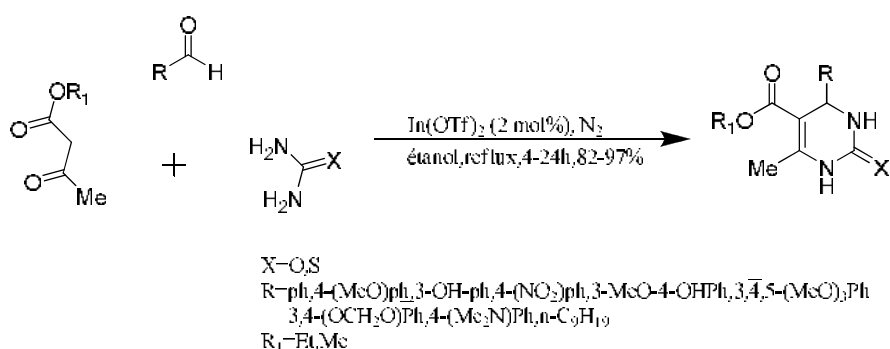


Schéma I. 9: Réaction de Biginelli catalysée par le triflate d'indium.

Cepanec et coll [33] ont proposé un mécanisme réactionnel différent de celui de Kappe. En effet, le premier intermédiaire a été obtenu par la condensation de l'urée avec la 2,4-dicétone, lequel ensuite réagit avec l'aldéhyde.

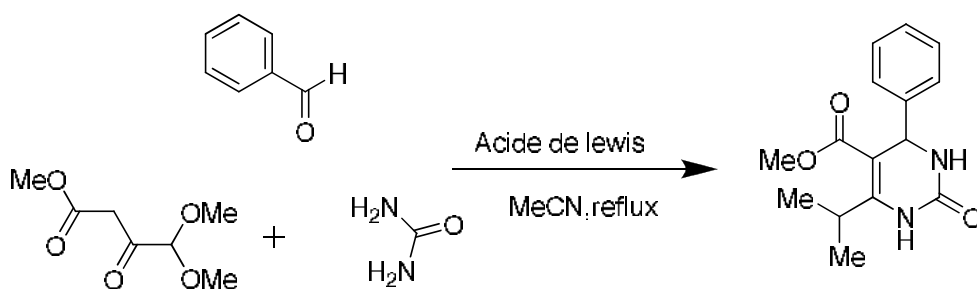


Schéma I. 10: Réaction de Biginelli catalysée par VCl_3 .

I. 3 Synthèse des DHPMs sous irradiations micro-ondes

Les réactions sous irradiations micro-ondes, sans solvant et/ou en utilisant un support solide tel que l'argile, l'alumine, la silice ou le graphite résultent en des temps de réaction plus court et produisent des rendements plus élevés que ceux obtenus par l'utilisation de chauffage conventionnel.

La préparation et la manipulation faciles du catalyseur hétérogène sont les principaux avantages de ce protocole.

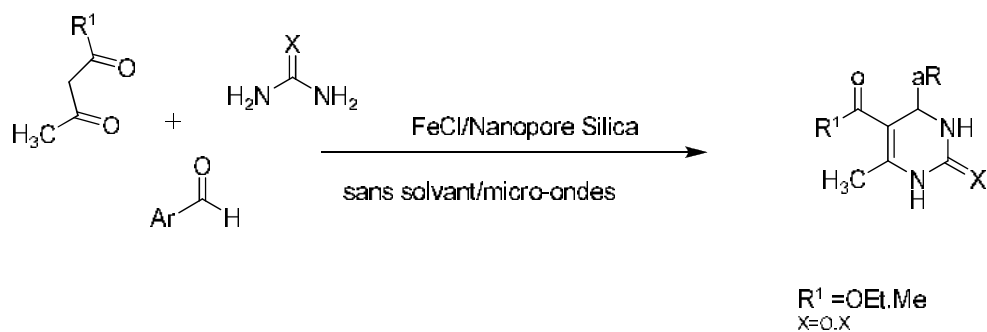


Schéma I. 11: Réaction de Biginelli sans solvant et sous des radiations micro-ondes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] (a) Bienayme, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6*, 3321. (b) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- [2] Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
- [3] Biginelli a rapporté que ses recherches ont été inspirées des travaux antérieurs de R. Behrend et de U. Schiff sur les couplages urée-cétoester et urée-aldéhyde respectivement.
- [22] Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. *S. synthesis.* **1999**, *10*, 1799.
- [4] (a) Cho, H.; Ueda, M.; Shima, K.; Mizuno, A.; Hayashimatsu, M.; Ohnaka, Y.; Takeuchi, Y.; Hamaguchi, M.; Aisaka, K.; Hidaka, T.; Kawai, M.; Takeda, M.; Ishihara, T.; Funahashi, K.; Satah, F.; Morita, M.; Noguchi, T. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2399. (b) Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. Z.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2629. (c) Rovnyak, G. C., Kimball, S. D., Beyer B., Cucinotta G., DiMaroc J. D., Gougoutas J. Z., Hedberg A., Malley M. F., McCarthy J. P. Zhang R., Moreland S. *J. Med. Chem.*; **1995**, *38*, 119.
- [5] (a) 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. (b) Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254. (c) Grover, G. J.; Dzwonczyk, S.; McMullen, D. M.; Normandin, D. E.; Parham, C. S.; Slep, P. G.; Moreland, S. *J. Cardiovasc. Pharm.* **1995**, *26*, 289.
- [6] Bruce, M. A.; Pointdexter, G. S.; Johnson, G. *PCT Int. Appl. WO*, **1998**, *33*, 791.
- [7] Singh, B. K.; Mishra, M.; Saxena, N.; Yadav, G. P.; Maulik, P. R.; Sahoo, M. K.; Gaur, R. L.; Murthy, P. K.; Tripathi, R. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2717.
- [8] Naidu, B. N.; Sorenson, M. E.; Ueda, Y.; Matiskella, J. D.; Walker, M. A. U.S. Patent US-20,070,111,985-A1, 2007.
- [9] Yadlapalli, R. K.; Chourasia, O. P.; Vemuri, K.; Sritharan, M.; Perali, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2708.
- [10] Chikhale, R. V.; Bhole, R. P.; Khedekar, P. B.; Bhusari, K. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3645.
- [11] Lewis, R. W.; Mabry, J.; Polisar, J. G.; Eagen, K. P.; Ganem, B.; Hess, G. P. *Biochemistry* **2010**, *49*, 4841.
- [12] Virsodia, V.; Pissurlenkar, R. R. S.; Manvar, D.; Dholakia, C.; Adlakha, P.; Shah, A.;

- Coutinho, E. C. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43, 2103.
- [13] Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* 2000, 35, 1043.
- [14] Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* 2000, 35, 1043.
- [15] Hurst, E.W.; Hull, R.I. *J. Med. Pharm. Chem.* 1961, 3, 215.
- [16] Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T.J. *Science* 1999, 286, 971.
- [17] Snider, B. B.; Shi, Z. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3828.
- [18] Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; Debrosse, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D. J.; Carte, B.; Breen, A. L. Hertzberg, R. P.; Johnson, R. K.; Westly, J. W.; Ports, B. C. M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 1182.
- [19] (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.
- [20] 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.
- [21] Sweet, F S.; Fissekis, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 8741.
- [22] Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. S. *synthesis*. 1999, 10, 1799.
- [23] Javad Safari, Soheila Gandomi-Ravandi, A novel protocol for solvent-free synthesis of 4,6-diaryl-3, 4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones catalyzed by metal oxide–MWCNTs nanocomposites, *Journal of Molecular Structure* 1074 (2014) 71–78
- [24] Ramalingan, C.; Kwak, Y-W., *Tetrahedron Lett.* 2008, 64, 5023.
- [25] Banik, B. K.; Reddy, A. T.; Dattab, A.; Mukhopadhyay, C. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7392.
- [26] Suzuki, I.; Iwata, Y.; Takeda, K.; *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3238.
- [27] Ahn, B. J.; Gang, M. S.; Chae, K.; Oh, Y.; Shin, J.; Chang, W. *J. Industrial Eng. Chem.* 2008, 14, 401.
- [28] E.H. Hu ; D.R. Sidler ; U.H. Dolling, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 3454.
- [29] K.A.Kumar ;M.Kasthuraiah;C.S.Reddy ;C.D.Reddy, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 7873.
- [30] J. Lu ; R.H. Ma, *Synlett.*, 2000, 63.
- [31] Eskandar Kolvari, Nadiya Koukabi, Ozra Armandpour, A simple and efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones via Biginelli reaction catalyzed by nanomagnetic-supported sulfonic acid, *Tetrahedron* 70 (2014) 1383 et 1386.

[32] P. Shanmugam; G. Annie ; P.T. Perumal, *J. heterocycl. Chem* , **2003**, 40, 879 .

[33] I. Cepace; M. Litvic; M. Filipan-Titvic; I. Rungold,

Tetrahedron, 2007, 63, 11822;

Chapitre II

Partie expérimentale

II.1 Procédure général de la synthèse des 3,4 dihydropyrimidinones

II.1.1 Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 ml, on mélange d'aldéhyde (4 mmol), β -cétoester (6 mmol), thiourée (8 mmol) et une quantité de 20 % du catalyseur $e(\text{Co}(\text{NO}_2)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O})$. le mélange est chauffé a 80°C , sans solvant et sous agitation pendant 4h. Le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée (précipitation) et puis filtré.

Les mêmes réactions sont effectuées 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.

Note :

Dans ce travail, nous devons prendre les mêmes valeurs de masse Avec le changement le composé urée par thiourée.(mémoire de BEN GHOUINI OUMELKHEIR).

Tableau II.1 : Conditions opératoires de la synthèse des 3,4 dihydropyrimidinones

Entée	DHPM	R1	Temp (h)	Rdt %	T _f .C ^o
1	P1	C ₆ H ₅	04	80	188
2	P2	4-(Br)-C ₆ H ₅	02	75	182
3	P3	3-(CH ₃ O)4(OH)- C ₆ H ₅	1	51	218

II. 2 Synthèse de l'ethyl 6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate

A partir de 608.56 mg de benzaldéhyde (4 mmol),780.84 mg d'acétoacétate d'éthyle (6 mmol),480.48 mg thiourée (8 mmol).et une quantité de 20 % de nitrate de cobalt. Le mélange est chauffé pendant 2h.

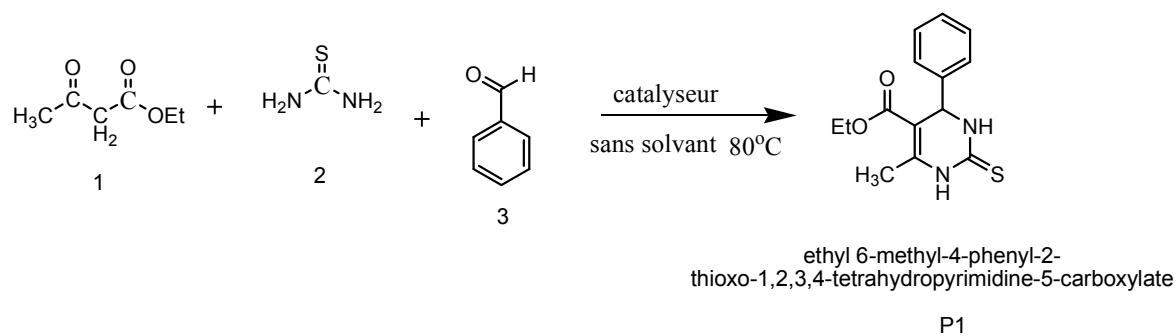


Schéma II. 1 : Synthèse de ethyl 6-methyl-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate

Les conditions opératoires appliquées pour la synthèse de l'ethyl 6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau II. 2: Conditions opératoires de la synthèse des 3,4 dihydropyrimidinone

	M (mg/mmol)	m (mg)	n(mmol)
1	106	424.48	4
2	60	480.48	8
3	130.14	780.84	6



Fig II. 1 : (P1), éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-6-méthyl-2-thioxo- 4-phénylprimidine-5 carboxylate

II. 3 Synthèse de éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo pyrimidine-5-carboxylate

A partir de 740.096 mg de 4-bromobenzaldéhyde (4 mmol), 780.84 mg d'acétoacétate d'éthyle (6 mmol), 480.48 mg thiourée (8 mmol). et une quantité de 20 % de nitrate de cobalt . Le mélange est chauffé pendant 1h.

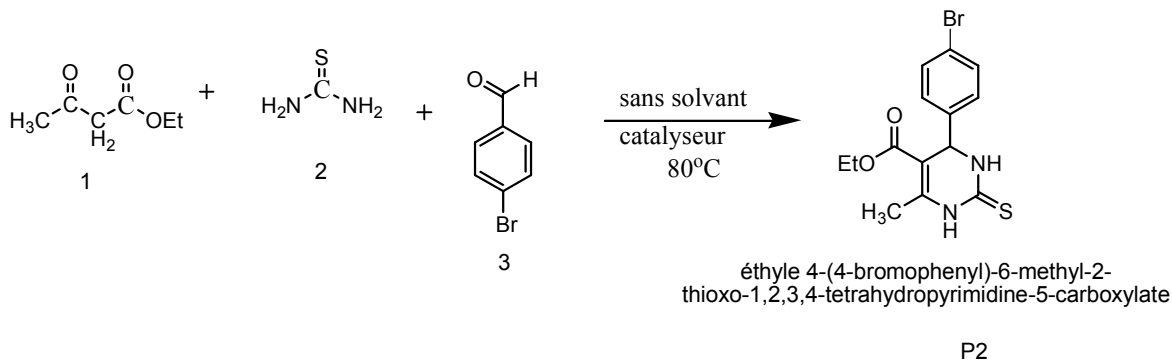


Schéma II. 3 : Synthèse de éthyle 4-(4-bromophenyl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate

Les conditions opératoires appliquées pour la synthèse de éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-méthyl-2-thioxo pyrimidine-5-carboxylate sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau II.3 : Conditions opératoires de la Synthèse de éthyle 4-(4-bromophenyl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate

	M (mg/mmol)	m (mg)	n(mmol)
1	130	780.84	6
2	60	480.48	8
3	185	740.096	4



Fig II. 2 : (P2) : éthyle 4-(4-bromophenyl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate

II. 4 Synthèse de éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-méthoxyphenyl)-6-méthyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate

A partir de 608.56 mg de vanilline (4 mmol),780.84 mg d'acétoacétate d'éthyle (6 mmol),480.48 mg thiourée (8 mmol).et une quantité de 20 % de nitrate de cobalt avec un rendement **R**= 51% **T_f**= 218° C.

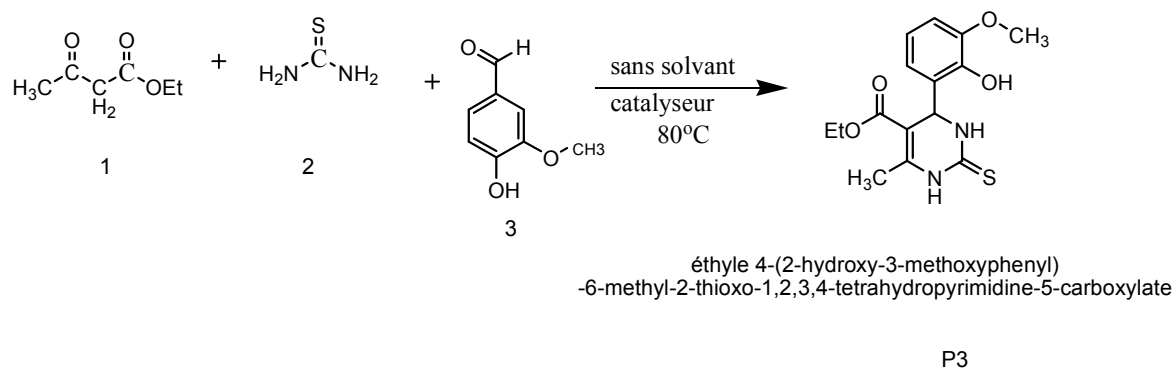


Schéma II. 3 : Synthèse del' éthyle 4-(2-hydroxy-3-méthoxyphenyl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate

Les conditions opératoires appliquées pour la synthèse de l'éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-méthoxyphenyl)-6-méthyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau II. 4 : Conditions opératoires de la synthèse de l'éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate

	M (mg/mmol)	m (mg)	n(mmol)
1	130	780.84	6
2	60	480.48	8
3	152	608.56	4



Fig II. 3 : (P3) éthyle 1,2,3,4-tetrahydro-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxopyrimidine-5-carboxylate

Chapitre III

Résultats et discussion

Les dérivés 3,4-dihydropyridiminones/thiones ont été préparées suivant la réaction de condensation à composants multiples de Biginelli, entre un aldéhyde **1**, un d'acétoacétate **2** et thiorée **3** (ou la urée), en présence d'une quantité catalytique de nitrate de cobalt $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sans solvants. Cette réaction a mené à la formation des dérivés DHPMs avec des rendements allant de 51 à 80 % avec des temps de réaction acceptables. La réaction est résumée dans le schéma III. 1.

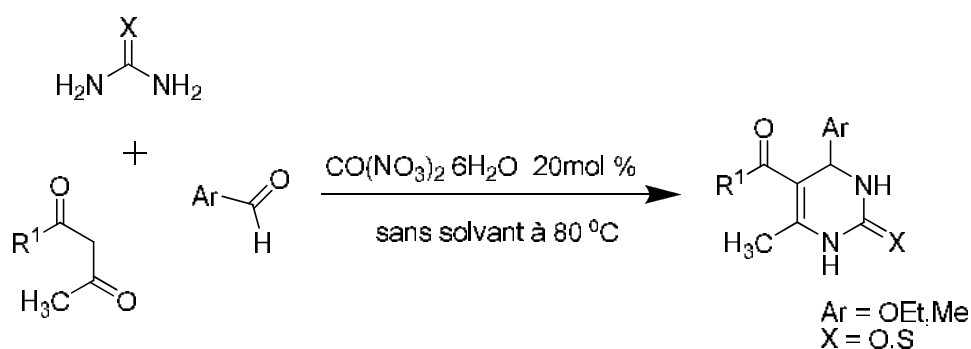


Schéma III. 1 : Schéma de la réaction multi composante

Le mécanisme réactionnel proposé est détaillé est le suivant

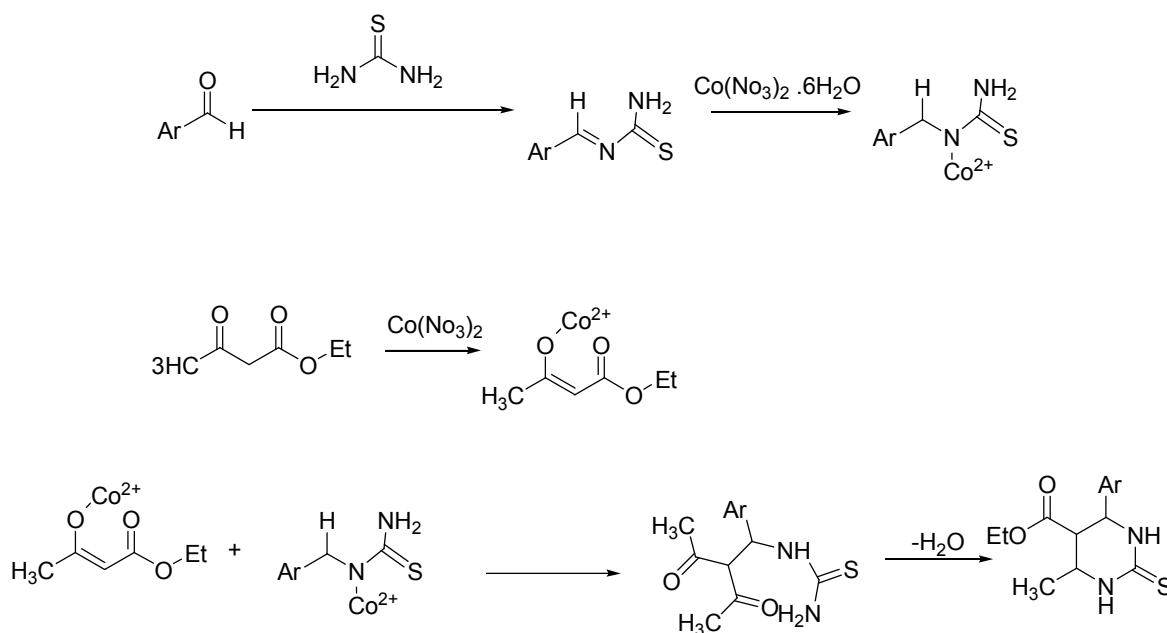
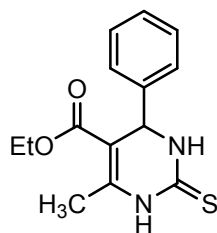


Schéma III. 1 : Mécanisme réactionnel de la réaction multi composante.

Le composé synthétisé a la formule suivante :

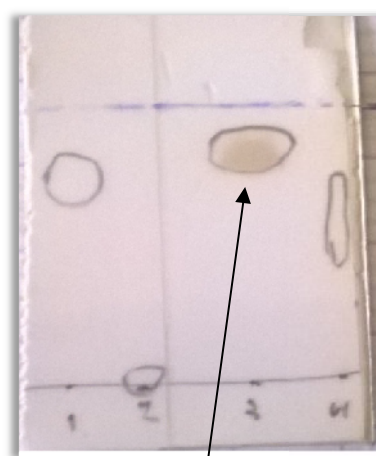
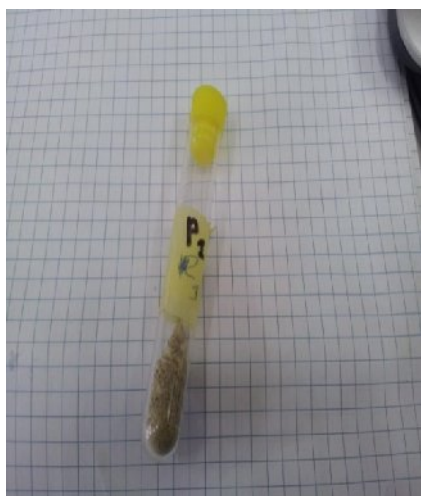


éthyl 6-méthyl-4-phényl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate

R = 80 %

T_f = 188° C

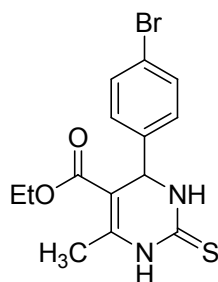
Le produit ci-dessus est synthétisé avec succès, est un solide vert, sa température de fusion est en bon accord .



P1

Fig III. 1 : Plaque ccm de l' éthyle 6-méthyl-4-phényl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate

Le composé synthétisé a la formule suivante :



éthyle 4-(4-bromophenyl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate

$R = 75\%$

$T_f = 182\text{ }^\circ\text{C}$

Le produit ci-dessus est synthétisé avec succès, est un solide noire, sa température de fusion est en bon accord.

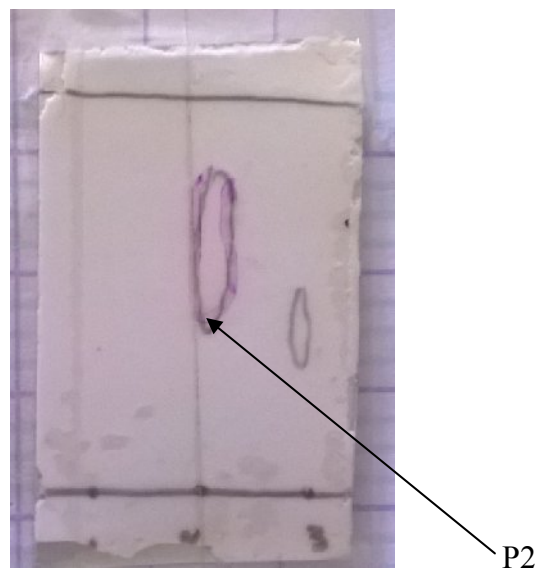
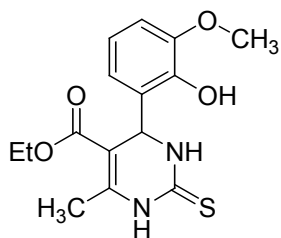


Fig. III. 2 : *Plaque ccm de L'éthyle 4-(4-bromophenyl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate.*

Le composé synthétisé a la formule suivante :

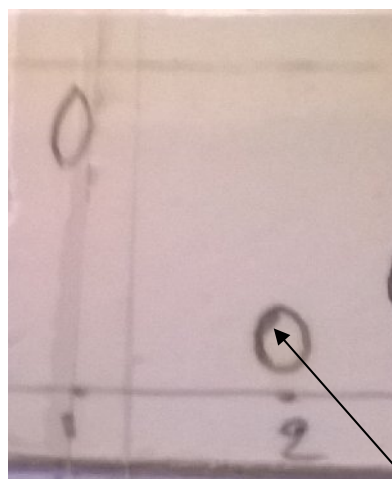


éthyle 4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate

R = 51 %

T_f = 218 °C

Le produit ci-dessus est synthétisé avec succès, est un solide vert, sa température de fusion est en bon accord.



P3

Fig. II. 3 : Plaque ccm de l' éthyle 4-(2-hydroxy-3-méthoxyphényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate

Conclusion générale

CONCLUSION

Dans ce premier chapitre, 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, antagonistes des $\alpha 1a$ et antagonistes neuropeptidiques de type Y (NPY). Autres effets biologiques des DHPMs qui sont les activités antivirales, anti-tumorales, antibactériennes et anti-inflammatoires ont été décrites.

Les méthodes de synthèses des DHPMs ont été également rapportées, et la réaction multicomposant 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.

Pour notre part, nous avons présenté nos résultats concernant la synthèse des DHPMs suivant la réaction de cyclocondensation de Biginelli par l'utilisation un catalyseur nitrate de cobalt et montré efficace et donne les produits souhaités avec de très bons rendements.

Abstract :

The Biginelli reaction are two major reactions among the largest multi-component reactions. Therefore the main objective of this work was the development of new dihydropyrimidinones driveways. according to the Biginelli reaction.

The first chapter of this thesis is based on the synthesis des3,4dihydropyrimidinones (DHPMs) according to general reaction Biginelli, which began in aldehyde game, ethyl acetoacetate and urea (or thiourea).

The second chapter is devoted to the synthesis of DHPMs by use of non-polluting cobalt nitrate catalyst and is given good yield.

Résumé :

La réaction de Biginelli sont deux grandes réactions parmi les plus importantes des réactions multi-composantes. donc l'objectif principal de ce travail était la mise au point de nouvelles voies d'accès dihydropyrimidinones. selon la réaction de Biginelli.

Le premier chapitre de ce mémoire repose sur la synthèse des3,4dihydropyrimidinones (DHPMs) selon la réaction générale de Biginelli, qui mit en jeu d'aldéhyde, d'acétoacétate d'éthyle et d'urée (ou la thiourée).

Le deuxième chapitre, est consacré à la synthèse de DHPMs par utilisation de catalyseur de nitrate de cobalt non polluant et avec est donné bon rendement.

المخلص :

- يعتبر تفاعل بيجينيلي ضمن أهم التفاعلات متعددة المركبات حيث كان الهدف الرئيسي لهذا العمل هو تطوير طرق جديدة للحصول على الديهيدروبيريميدينون dihydropyrimidinones
- الجزء الأول لهذه المذكرة يرتكز على اصطناع الديهيدروبيريميدينون تبعا لتفاعل بيجينيلي العام و الذي يضم ألدهيد. أسيتوأسينات الإثيل، و اليوريا او (الثيويوريا).
 - في حين تم تكريس الجزء الثاني لهذه المذكرة في اصطناع dihydropyrimidinones حيث تعتمد هذه الطريقة استعمال محفز جديد نيترات الكوبالت غير ملوث. مع إعطاء مردود جيد