



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ « ABBES LAGHROUR » DE KHENCHELA

FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Département des Sciences de la Matière

N° de série :

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de

Master (L.M.D)

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Analytique et Environnement

Synthèse d'hétérocycles azotés d'intérêt thérapeutique par réactions multi-composants

Réalisé par : -*Litim Nehla*

Dirigé par : *Dr. Golealynda*

-*Chenina Safia*

Membres de jury :

- *Maamaria Liela* MCB *Présidente*
- *Direm Amani* MCB *Examinatrice*

2020/2021



REMERCIEMENTS :

Avant tout, nous remercions Allah, le tout puissant pour nous avoir accordé santé, force et courage afin d'accomplir ce modeste travail.

Notre gratitude et nos chaleureux remerciements sont adressés à toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce mémoire, en particulier :

Premièrement nous remercions sincèrement **Dr. GOLEA LYNDA** pour son suivi continu de notre mémoire, pour ses précieux conseils et pour le partage de son expérience avec nous.

Nous tenons aussi à remercier l'ensemble des membres de jury

- Dr. Maamaria Leila, Maitres de conférences classe B, Présidente.

-Dr. Direm Amani, Maitres de conférences classe B, Examinatrice

Un grand merci à nos collègues de la spécialité chimie Analytique et Environnement de la Promotion **2020/2021**.

Enfin, nous remercions nos parents, nos sœurs et nos frères, ainsi que toutes nos familles, pour tout le soutien qu'ils nous ont apporté.





Dédicace

Je dédie mon humble travail ;

A Ma chère mère,

A Mon cher père,

*Pour leur patience, leur amour, leur soutien, et leur
encouragement.*

A mes frères : Malik, Yahia.

A mes sœurs : Mariam, Nada

A Mon cher Tadj,

Pour son soutien moral et ses précieux conseils.

A mes amies : Rayen, Rawnak, Safia.

A toute ma famille.

Nehla





Dédicace :

A mes très chers parents

Source de vie, d'amour et d'affection

A mes chers frères (Tajeddine, Djallal, Ammer, Tamer)

Leurs femmes (Leyla, Hayat) et leurs enfants (Sila, Randa)

Source de joie et de bonheur

A ma chère et unique sœur (Ahlem) et ses enfants

(Seliaman, Nourhane)

Source de lutte et d'espoir

A toute ma famille CHENINA, surtout (Dounya, Hassina,

Fouzia, Amira, Aida, Dalal, CHahira)

Source de courage et de motivation

A tous mes amis, tout particulièrement (Nehla, Romaissa,

Nabila, Abir, Hayat)

Source de plaisir et de continuité

Safia

Sommaire

La liste des schémas

La liste des figures

La liste des tableaux

La liste d'abréviation

INTRODUCTION GENERALE 0

CHAPITRE I : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE 2

I.1. INTRODUCTION : 3

I.2. LES REACTIONS MULTI COMPOSANTS : 4

I.2.1. Le principe des réactions multi composants:..... 4

I.2.2. Un bref historique de ces synthèses : 5

I.2.3. La réaction de Biginelli : 7

I.2.3.1. Etude du mécanisme de la réaction de Biginelli : 8

I.2.3.1.a. Mécanisme proposé par Folker & Johnson : 8

I.2.3.1.b. Mécanisme proposé par Sweet & Fissekis : 9

I.2.3.1.c. Mécanisme proposé par Kappe : 9

I.2.3.1.d. Mécanisme proposé par Ivica Cepanec : 10

I.2.3.1.e. Autre mécanisme : 11

I.2.3.2. Développement de la réaction de Biginelli et le champ d'application : 12

I.2.3.2.a. Evolution des variations structurelles : 12

I.2.3.2.b. Variation de la catalyse : 15

I.2.3.3. Les solvants : 17

I.3. ACTIVITE BIOLOGIQUE DES HETEROCYCLES AZOTES : 18

I.3.1. Hétérocycles à quatre chaînons : 20

I.3.2. Hétérocycles à cinq chaînons : 21

I.3.3. Hétérocycle à six chaînons : 23

BIBLIOGRAPHIE 25

CHAPITRE II : METHODES EXPERIMENTALES 27

II.1. INTRODUCTION : 28

II.2. METHODES DE CARACTERISATIONS PHYSICO-CHIMIQUES : 28

II.2.1. Les méthodes Chromatographiques : 28

II.2.1.1. La chromatographie sur couche mince (CCM) : 29

II.2.2. Les méthodes spectroscopiques : 31

II.2.2.1. Spectroscopie Ultraviolet-Visible (UV-VIS) : 32

II.2.2.2. Spectroscopie Infrarouge (IR) : 34

II.2.2.3. Spectroscopie Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) : 37

II.3. SYNTHÈSE : 39

II.3.1. Réactifs et solvants utilisés dans la synthèse : 39

II.3.1.1. Réactifs utilisés :.....	39
II.3.1.2. Solvant utilisés :.....	40
II.3.2. Montage expérimental :.....	41
II.3.3. Matériel utilisé :	41
II.3.4. Mode opératoire :	42
BIBLIOGRAPHIE :	45
III. RESULTATS ET DISCUSSIONS :.....	47
III.1. Les hétérocycles Azotés :.....	48
III.2. Analyse Ultraviolet-visible :.....	52
III.3. Analyse IR :	52
III.4. Analyse par RMN ¹ Het ¹³ C.....	53
CONCLUSION	58
CONCLUSION GENERALE	60

La liste des schémas

Chapitre I

Numéro	Titre	Page
Schéma 1	Synthèse séquentielle classique	4
Schéma 2	Principe des réactions multi-composant	4
Schéma 3	Avantages des réactions multi-composants	5
Schéma 4	Réaction de Biginelli	8
Schéma 5	Mécanisme propose par Folker& Johnson	9
Schéma 6	Mécanisme proposé par Sweet&Fisseki	9
Schéma 7	Mécanisme proposé par Kappe	10
Schéma 8	Mécanisme proposé par Ivica Cepanec	11

Chapitre II

Numéro	Titre	Page
Schéma 1	La manipulation de CCM	30
Schéma 2	Le montage à reflux utilisé	41
Schéma 3	Schéma général de composé (1)	42

Chapitre III

Numéro	Titre	Page
Schéma 1	Le mécanisme réactionnel de Biginelli	48
Schéma 2	Schéma général de la synthèse de 5-Acetyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one.	49
Schéma 3	Cycle catalytique du CuCl ₂	50

La liste des figures

Chapitre I

Numéro	Titre	Page
Figure 1	Structures de la pyridine, la pyrimidine et le dioxane	3
Figure 2	Quelques aldéhydes déjà utilisés dans cette réaction	13
Figure 3	Quelques urées et thio-urées utilisés dans la réaction de Biginelli	14
Figure 4	Structure de certains importants méthylènes actifs employés dans la réaction de Biginelli	15
Figure 5	Influence du catalyseur sur l'évolution du système réactionnel	16
Figure 6	La structure du groupe d'antibiotique à classe β -lactames	21
Figure 7	Médicaments cliniques d'imidazole	23
Figure 8	Structure de pyrazole	23
Figure 9	Structure de quinolone	23

Chapitre II

Numéro	Titre	Page
Figure 1	Plaque CCM : calcul le rapport frontal	30
Figure 2	Les différentes zones du spectre électromagnétique	31
Figure 3	Spectromètre UV-vis	33
Figure 4	Principe de lecture d'un échantillon en spectroscopie UV-vis	33
Figure 5	Spectre UV-vis d'une molécule	34
Figure 6	Domaine spectral IR	35

Figure 7	Appareillage de spectroscopie IR	36
Figure 8	Schéma de principe d'un spectromètre à transformée de Fourier (FT)	36
Figure 9	Les différentes zones caractéristiques d'un spectre infrarouge	37
Figure 10	Schéma de principe d'un spectromètre de RMN	38
Figure 11	Spectre RMN des noyaux d'hydrogène de l'éthanol	39
Figure 12	Différents étapes de synthèse	44

Chapitre III

Numéro	Titre	Page
Figure 1	Spectres UV-vis de composé (1)	52
Figure 2	Spectre IR de composé (1)	53
Figure 3	Numérotation de composé (1)	54
Figure 4	Spectre RMN ^1H de composé (1)	55
Figure 5	Spectre RMN ^{13}C de composé (1)	56
Figure 6	Spectre HSQC de composé (1)	57
Figure 7	Spectre HMBC dans la région 1- 6 ppm	58

La liste des tableaux

Chapitre I

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Historique des réactions multi-composants les plus connus	6
Tableau 2	Liste de médicaments cliniques contenant de l'azote	19

Tableau 3	Médicaments cliniques de 1, 2,3-traizoles	22
------------------	---	-----------

Chapitre II

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Réactifs utilisés dans la synthèse organique	39
Tableau 2	Solvants utilisés dans la synthèse organique	40

Chapitre III

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Les propriétés physiques de produit synthétisé (5-Acetyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one)	51
Tableau 2	Absorbances et la longueur d'onde de composé (<u>1</u>)	52
Tableau3	La nature et nombre d'onde de composé (<u>1</u>)	53
Tableau 4	Déplacements chimiques des différents protons de composé (<u>1</u>)	54
Tableau 5	Déplacements chimiques des différents carbones de composé (<u>1</u>)	56

La liste d'abréviation :

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
MCRs	Les réactions multi-composants
DHPM	3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) –ones "produit de Biginelli"
FDA	Food and Drug Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
VIH	Le virus de l'immunodéficience humaine
CCM	Chromatographie Sur Couche Mince
PS	Phase stationnaire
UV-vis	Spectrophotométrie d'absorption moléculaire Ultra - violet visible.
nm	Nanomètre.
Rf	Rapport frontal
IR	Spectroscopie Infrarouge
RMN	Spectroscopie Résonance Magnétique Nucléaire
SAA	Spectroscopie d'absorption atomique
SM	Spectroscopie de masse
I₀	Intensité du faisceau lumineux incident
A	Absorbance de la solution
T	Transmittance
I	Intensité du faisceau lumineux transmis
ε	Le coefficient d'extinction molaire
l	La largeur (épaisseur)

cm	Centimètre
C	La concentration
mol. L⁻¹	Mole par Litre
λ	Longueur d'onde
ΔE	La différence d'énergie
ν	Radiation de fréquence
mmol	Millimole
ml	Millilitre
g	Gramme
$^{\circ}\text{C}$	Degrés Celsius
min	Minutes
mg	Milligramme
h	Heure
ppm	Parts par million
DMSO	Diméthylsulfoxyde
<i>s</i>	Singulet
<i>m</i>	Multiplet
HSQC	Spectre RMN mononucléaire bidimensionnel corrélé
HMBC	Spectroscopie de corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples
Rd	Rendement
Mg (NO₃)₂, 4H₂O	Magnésium nitrate tétra hydraté

Introduction Générale

Introduction Générale

Depuis le XIX^{ème} siècle, le monde a connu un grand développement dans de nombreux domaines, en particulier la recherche scientifique, et la chimie était l'une des sciences les plus avancées.

La chimie des hétérocycles est un domaine très vaste, vu le nombre de composés hétérocycliques répertoriés et qui ne cesse de s'étendre. Parmi les différentes classes de composés hétérocycliques, les structures principalement azotées sont présentes dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, et animale. Les hétérocycles sont importants, non seulement en raison de leur abondance et de leur extraordinaire diversité, mais surtout en raison de leur utilité aussi bien dans le domaine biologique, médicinal et thérapeutique que dans le secteur industriel et technologique [1].

Le développement de nouveaux procédés propres, pour la préparation de systèmes hétérocycliques élaborés est actuellement un axe de recherche important en chimie organique. Les réactions à composants multiples, sont particulièrement prisées car elles sont rapides, efficaces et elles minimisent la production de sous-produits indésirables et avec des rendements élevés [1].

L'objectif de notre travail consiste donc à réaliser la synthèse d'un dérivé de pyrimidin-2-one en utilisant une stratégie simple et pratique avec l'utilisation d'un nouveau catalyseur qui n'a pas été adopté auparavant dans la littérature. Pour cela nous avons envisagé de décrire ce processus en trois parties :

- **La première partie** : est consacrée à des rappels bibliographiques sur les hétérocycles azotés et surtout les réactions **multi-composants**.
- **La deuxième partie** : consiste en la description des techniques et protocoles expérimentaux mis en œuvre pour réaliser ce travail.
- **La troisième partie** : dans cette partie seront évoqués les résultats obtenus, la caractérisation et l'indentification spectrale pour identifier la structure de l'hétérocycle azoté obtenu. Les méthodes de synthèse que nous avons utilisées ont été inspirées de différents travaux sur la préparation de ce dérivé. Enfin, nous achèverons ce travail par une conclusion générale.

Chapitre I :

Recherche bibliographique

I.1. Introduction :

Les hétérocycles ont constitué le plus grand domaine de recherche en chimie organique. Ces hétérocycles jouent un rôle important dans les processus biochimiques car les groupes latéraux des constituants les plus typiques et essentiels des cellules vivantes, l'ADN et l'ARN, sont basés sur des hétérocycles aromatiques. De nombreuses méthodes de synthèse ont été développées pour la préparation d'hétérocycles. Le récent regain d'intérêt pour la chimie des hétérocycles peut s'expliquer par leurs propriétés inhabituelles et leurs structures exotiques. Ainsi, les hétérocycles contribuent au développement de la société d'un point de vue biologique et industriel [1].

L'incorporation d'un oxygène, d'un azote, d'un soufre ou d'un atome d'un élément apparenté dans une structure cyclique organique à la place d'un atome de carbone donne naissance à un composé hétérocyclique. Puisque l'atome hétérocyclique doit former plus d'une liaison pour être incorporé dans une structure cyclique, les halogènes ne forment pas de composés hétérocycliques bien qu'ils puissent être des substituants sur une structure cyclique hétérocyclique. Les composés hétérocycliques, comme les composés polycycliques, sont généralement connus sous des noms non systématiques [1].

Il peut s'agir de cycles aromatiques simples ou de cycles non aromatiques. Quelques exemples sont la pyridine (C_5H_5N), la pyrimidine ($C_4H_4N_2$) et le dioxane ($C_4H_8O_2$) [2].

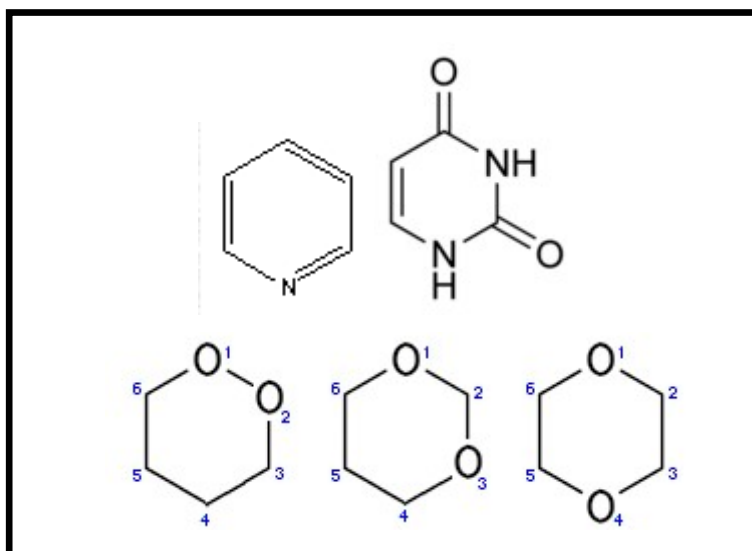


Figure. I.1 : Structures de la pyridine, la pyrimidine et le dioxane.

I.2. Les réactions multi-composants :

Au cours d'une synthèse classique dites « **séquentielles** », il existe une succession d'étapes pour former une ou plusieurs liaisons chimiques entre deux substrats de départ. Après chaque étape de synthèse, il est nécessaire d'isoler et de purifier les produits intermédiaires formés, qui seront utilisés dans de nouvelles conditions réactionnelles pour l'étape suivante (**Schéma 1**).

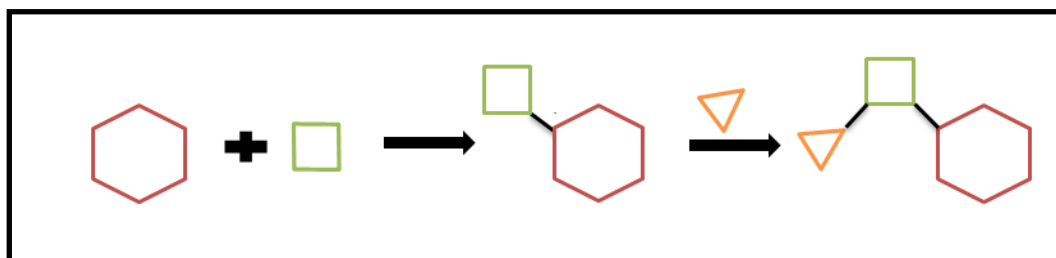


Schéma. I.1 : Synthèse séquentielle classique

Cette synthèse est très complexe à constituer, peu reproductible et très couteuse en solvant, en temps et en énergie. Le concept de « **synthèse idéale** » [3] est basé sur l'obtention du produit exigé, en un minimum de temps et d'étapes de synthèse, par l'utilisation de réactifs peu couteux et sans danger pour le manipulateur ainsi que pour l'environnement (minimiser la production de sous-produits toxiques) [4].

I.2.1. Le principe des réactions multi-composants :

Les réactions multi-composant (**RCM**) ou "**One Pot**", sont des méthodologies synthétiques en une seule étape mettent en jeu au moins trois réactifs qui sont introduits dans le même pot pour obtenir une seule molécule simple ou complexe contenant la majeure partie des atomes de départ [5] **Schéma 2**.

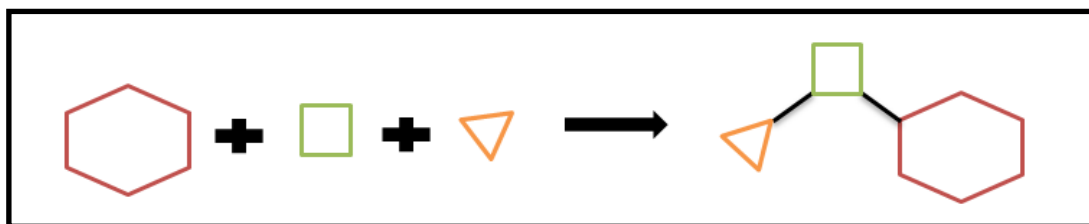


Schéma. I.2 : Principe des réactions multi-composant

D'un point de vue mécanistique, le produit ne se forme pas par couplage simultané de tous les réactifs, mais par un enchainement d'étapes élémentaires successives au cours desquelles une ou plusieurs liaisons sont créées où rompues [6].

Contrairement aux réactions séquencées classiques, les réactions multi-composant sont des méthodes qui présentent plusieurs avantages du fait de leur étroit rapprochement d'une synthèse propre dite « verte », simples à mettre en œuvre, convergentes, propres et sélectives, plus économes en atomes et de faible toxicité pour l'environnement, en permettant d'obtenir une grande diversité et complexité moléculaire par la création de plusieurs liaisons chimiques en une seule étape [5].

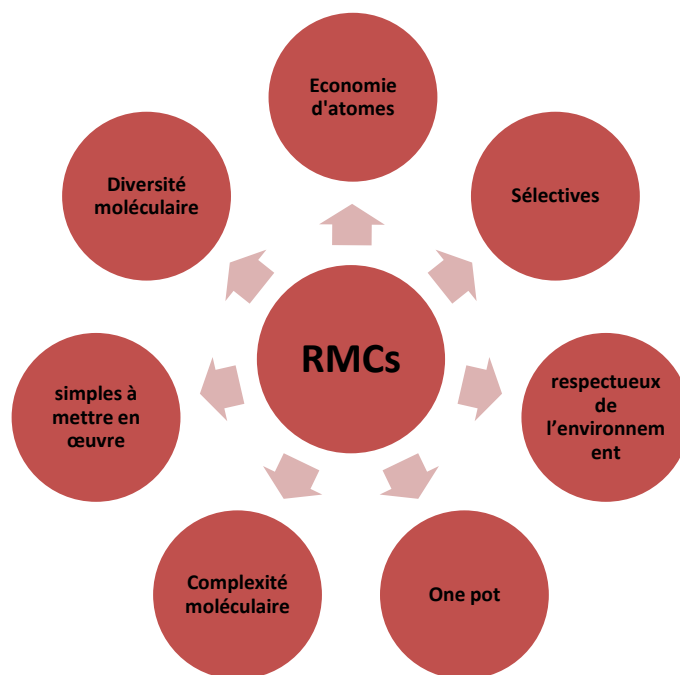


Schéma. I.3 : Avantages des réactions multi-composants

L'efficacité de ces réactions a fait d'elles l'un des outils intéressants pour les industries et les recherches pharmaceutique spécifiquement pour la création de chimio-thèques destinées au criblage à haut débit.

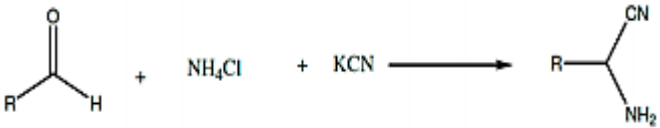
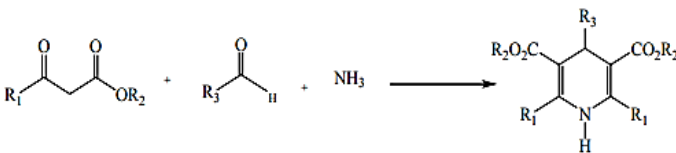
I.2.2. Un bref historique de ces synthèses :

Les RMC sont connues depuis plus de **160** ans; cette appellation est apparue dans les années **60**. Ces réactions ont connu un fort développement et un grand intérêt au fil des

années, en raison de leur rôle innovateur visant à synthétiser des produits hautement fonctionnalisés avec un maximum de diversité structurale tout en respectant l'environnement et en répondant aux conditions de chimie verte.

Bien que le terme ne soit apparu que dans les années **1960**, c'est dès **1850** que la première réaction à plusieurs composants a été documentée ; il s'agissait de la synthèse de Strecker des cyanures α -aminés à partir de laquelle les acides α -aminés pouvaient être dérivés. Depuis lors, de nombreuses MCR populaires ont été rapportées, telle que la Réaction de Hantzsch qui est découverte en **1882**, la réaction de Biginelli en **1891**, la réaction de Mannich en **1912**, la réaction de Passerini en **1921**, et la réaction de Ugi en **1959**[5]. Le **tableau 1** représente quelques exemples de réactions à multi composants les plus célèbres.

Tableau. I.1 : Historique des réactions multi-composant les plus connues.

Type de Réaction	Date de Découverte	Réaction
Strecker[8]	1850	 $\text{R}-\text{CHO} + \text{NH}_4\text{Cl} + \text{KCN} \longrightarrow \text{R}-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CN}$
Hantzsch[9]	1882	 $\text{R}_1-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{OR}_2 + \text{R}_3-\text{CHO} + \text{NH}_3 \longrightarrow \text{1,4-dihydropyridine derivative}$

Biginelli [10]	1893	
Mannich[11]	1912	
Passerini[12]	1921	
Ugi [13]	1959	

L'intérêt de cette étude de la réaction de Biginelli est qu'elle nous a permis de synthétiser des hétérocycles azotés qui présentent de potentiels principes actifs pour l'utilisation dans le domaine thérapeutique moderne.

I.2.3. La réaction de Biginelli :

La réaction de Biginelli est une réaction chimique à trois composants et en une seule étape, développée par le chimiste italien « **Pietro Biginelli** » de l'Université de Florence en **1891**, qui a modifié les conditions réactionnelles mise au point par Hantzsch en remplaçant l'ammoniac par l'urée. Cette réaction a permis un accès efficace aux **3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -ones** sous l'acronyme **DHPM** connus aussi sous le nom de "produits de Biginelli", à partir de la condensation du benzaldéhyde, du β -cétoester (acétoacétate d'éthyle) et de l'urée catalysée par l'acide chlorhydrique (20 gouttes), dans de l'éthanol comme solvant [14] **Schéma4.**

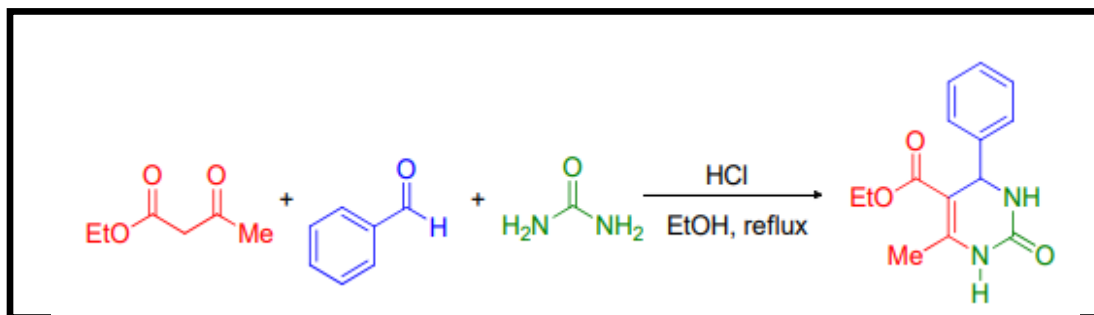


Schéma. I.4 : Réaction de Biginelli

Depuis sa découverte, cette réaction a reçu un grand intérêt et pour cela plusieurs protocoles ont été mis au point pour améliorer les conditions et les rendements de ces composés à multifonctionnalités, qui présentent un axe de recherche innovant pour les chimistes.

1.2.3.1. Etude du mécanisme de la réaction de Biginelli :

Le mécanisme de la réaction de Biginelli a été étudié par plusieurs chimistes pour essayer de faire apparaître le mystère qui entourait ce mécanisme, mais ce sujet est resté contesté au cours de la dernière décennie. Il semble que la réaction de Biginelli ne subisse pas de processus concerté (trois composants réagissent en même temps pour donner le produit). Pour cela, diverses propositions ont été développées pour son mécanisme. Généralement, une réaction bi-moléculaire initiales entre deux des trois réactifs, c'est-à-dire que deux des composants réagissent d'abord pour donner un intermédiaire, suivit de l'addition du troisième, permet d'obtenir le produit final attendu dans tous les cas [15].

1.2.3.1.a. Mécanisme proposé par Folker & Johnson :

En 1933, Folkers et Johnson, ont formulé le premier mécanisme de synthèse des composés de Biginelli, ils ont étudié les réactions de condensations possibles entre les trois réactifs (1+2 ; 1+3 ; 2+3), où ils ont suggéré que le seul intermédiaire pour obtenir le produit de Biginelli (DHPM) est la N,N'-benzylidene-bisurée(A) issue de la condensation biomoléculaire entre l'aldéhyde(1) et deux molécules d'urée(3), les deux autres intermédiaires (B), (C) ne peuvent pas donner le produit. Le premier intermédiaire ne peut pas réagir avec l'urée à cause de sa grande stabilité dans les conditions réactionnelle et le second s'hydrolyse facilement en produit de départ Schéma 5 [16]

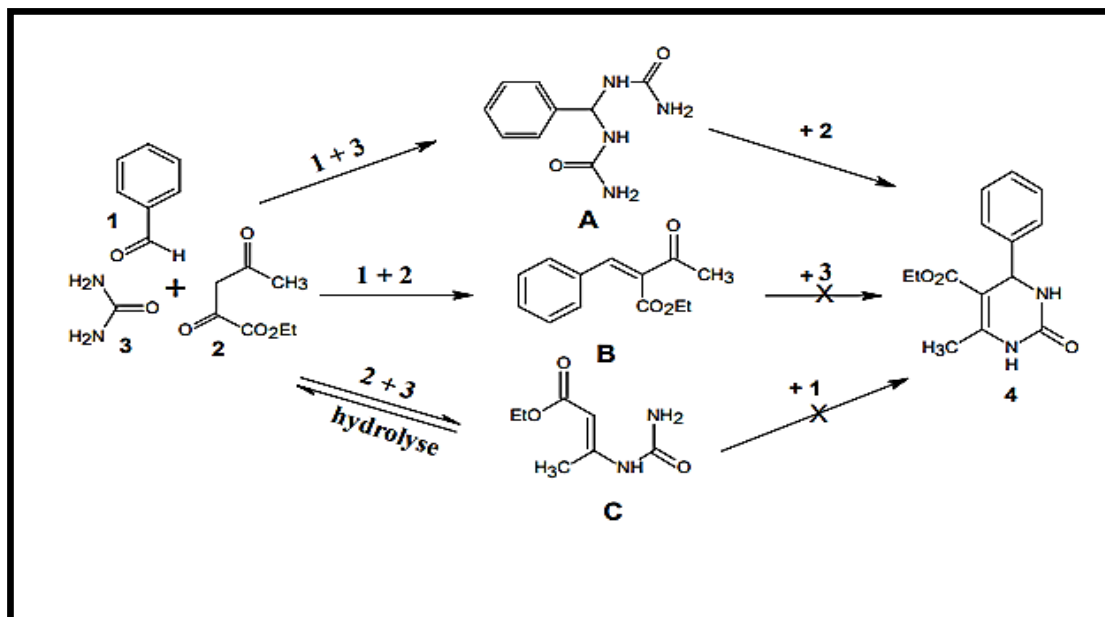


Schéma. I.5 : Mécanisme proposé par Folker & Johnson

I.2.3.1.b. Mécanisme proposé par Sweet & Fissekis :

Après 40ans, Sweet et Fissekis en 1973 ont supposé une nouvelle voie pour le mécanisme de la réaction de Biginelli appelée la voie de Knoevenagel, qui produit ioncarbanium(D), à partir de la condensation aldolique en milieu acide de l'aldéhyde (1) avec l'acétoacétate d'éthyle (2), qui réagit ensuite avec l'urée (3) pour former l'uréide (E) intermédiaire immédiat des DHPMs (4) [17] Schéma 6.

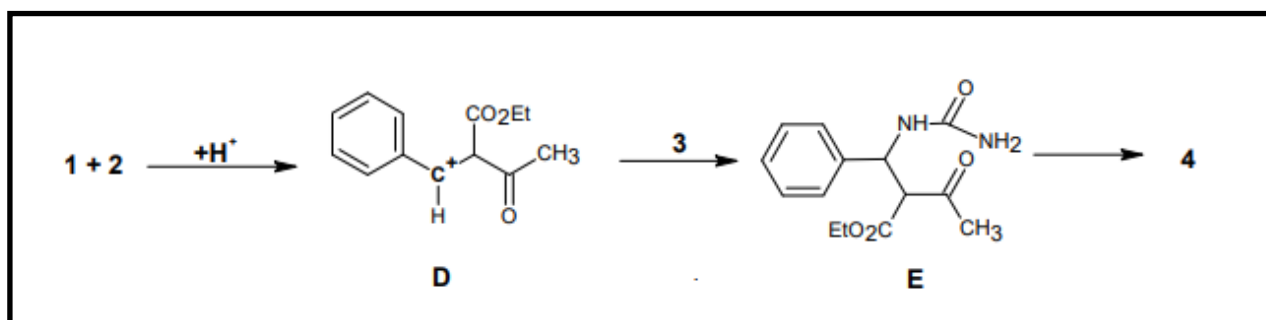


Schéma. I.6 : Mécanisme proposé par Sweet & Fissekis

I.2.3.1.c. Mécanisme proposé par Kappe :

En 1997, Kappe a proposé une nouvelle étude par l'utilisation de spectroscopies de proton et de carbone, qui exclut et nie les résultats du mécanisme supposé par Sweet et Fissekis où il a

montré que le carbanium donne les carbonyles α , β -insaturés dans le milieu acide et ne donne pas les composés de Biginelli désirés en présence de l'urée.

En se basant sur le mécanisme suggéré par Sweet et Fissekis, Kapp a montré que la première étape du mécanisme consiste en la formation de l'ion intermédiaire le N-acyliminium(**F**) à partir d'une simple addition nucléophile de l'urée (**3**) sur le benzaldéhyde (**1**), ensuite est suivie par une condensation entre cet intermédiaire et l'acétoacétate d'éthyle (**2**) pour produire le deuxième intermédiaire (**E**) des DHPMs qui donne avec l'urée le benzylidènebisuréide(**A**). Donc la formation du N-acyliminium(**F**) est l'étape déterminante selon Kappe, qui a conduit à la naissance du nouveau mécanisme de Kappe, Folker et Johnson adopté ensuite dans des études postérieures de la réaction de Biginelli. [18] Schéma 7.

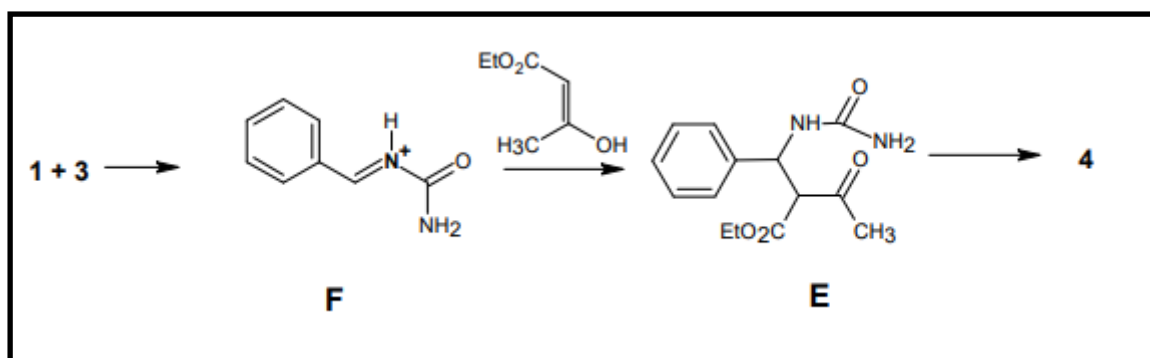


Schéma. I.7 : Mécanisme proposé par Kappe

I.2.3.1.d. Mécanisme proposé par Ivica Cepanec :

Le mécanisme appelé le «ureidocrotonates » a été abandonné par Folkers et Johnson, et réexaminé par Kappe mais il est aussi exclu, à cause de l'hydrolyse facile de ce produit sous les conditions typiques de la réaction de Biginelli .Jusqu'à **2007**, Ivica et ses collaborateurs en étudiant la démarche de la réaction de Biginelli ,à la présence d' un nouveau catalyseur (**SbCl₃**), ont démontré que la réaction de Biginelli réalisée à température ambiante dans l'acétonitrile évolue effectivement par l'intermédiaire ureidocrotonate du type (**C**) qui réagit facilement avec le benzaldéhyde (**1**) pour former la DHPM [19, 20]Schéma 8.

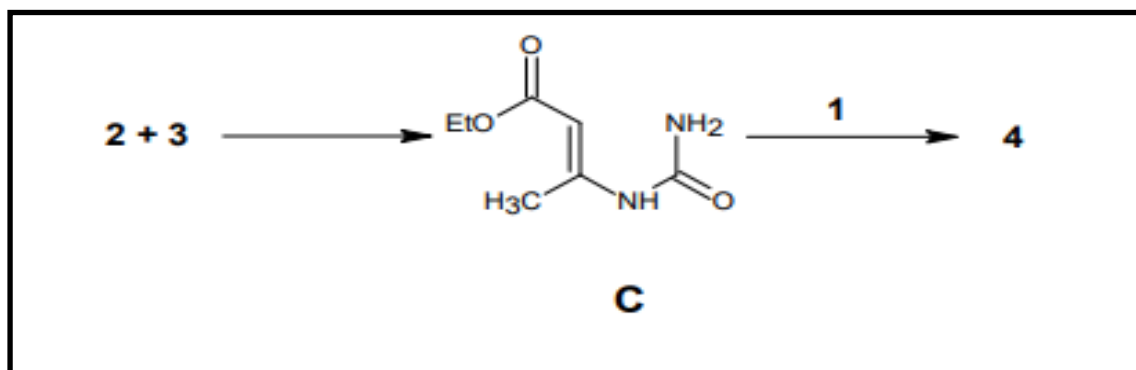


Schéma. I.8 : Mécanisme proposé par Ivica Cepanec

Les plus importantes remarques qui sont issues par Ivica Cepanec de cette étude sont :

- Le benzaldéhyde ne réagit pas avec l'urée, pour donner le N, N'-benzylidenebisurée de (A).
- On Ne peut pas former le produit de Knoevenagel "ion carbanium(D)" à partir de la condensation aldolique en milieu acide de l'aldéhyde avec l'acétoacétate d'éthyle [21].

I.2.3.1.e. Autres mécanismes :

- Au présent, pour l'élucidation et la validation des mécanismes on peut utiliser les méthodes de chimie quantique.
- En **2008**, Jian-Hua Zhou a confirmé le mécanisme de Kapp par Une étude utilisant une méthode théorique de densité fonctionnelle sur la condensation du benzaldéhyde, de l'urée, et de l'acétoacétate d'éthyle.
- Les calculs théoriques de la densité fonctionnelle (**DFT**) permirent à Souza et al en 2009, de confirmer la proposition de Folkers et Johnson [22].
- En **2013**, P. S. Harikrishnan et son équipe ont étudié la réaction de Biginelli dans des conditions sans solvant et sans catalyseur, par irradiation micro-ondes. L'absence de catalyseur prouve que la première étape est la condensation entre l'aldéhyde et l'urée (et ses dérivés) qui provoque l'énolisation du β-cétoester. Cette étude dévoile que le problème du mécanisme de la réaction reste posé et que c'est uniquement l'expérience qui détermine le mécanisme par lequel évolue la réaction [23].

I.2.3.2. Développement de la réaction de Biginelli et le champ d'application :

Malgré l'importance et le fort potentiel de la réaction de Biginelli, elle souffre d'inconvénients tels que le temps de réaction assez lent (**18 heures**) et le faible rendement (**20-60%**). De ce fait, plusieurs protocoles ont été mis au point dans le but d'améliorer les conditions et les rendements à partir de la modification des trois composés (**l'aldéhyde, le β -cétoester et l'urée**) et les conditions de la réaction (**catalyseur, solvant, chauffage...**) [24].

I.2.3.2.a. Evolution des variations structurelles :

Pour voir une grande diversité moléculaire et l'accès à une large gamme de dérivés de la dihydropyrimidinone on peut varier les trois blocs de cette réaction qui sont l'aldéhyde, le β -cétoester et l'urée.

➤ **Les aldéhydes :**

Parmi les réactifs de la réaction de Biginelli, c'est l'aldéhyde qui peut varier largement grâce à sa disponibilité commerciale [25]. Un grand groupe de différents aldéhydes a été testé tel que les aldéhydes aromatiques, les aldéhydes aliphatiques et les aldéhydes hétérocycliques [24]. Sur la figure 2 sont reportés quelques aldéhydes déjà utilisés dans cette réaction.

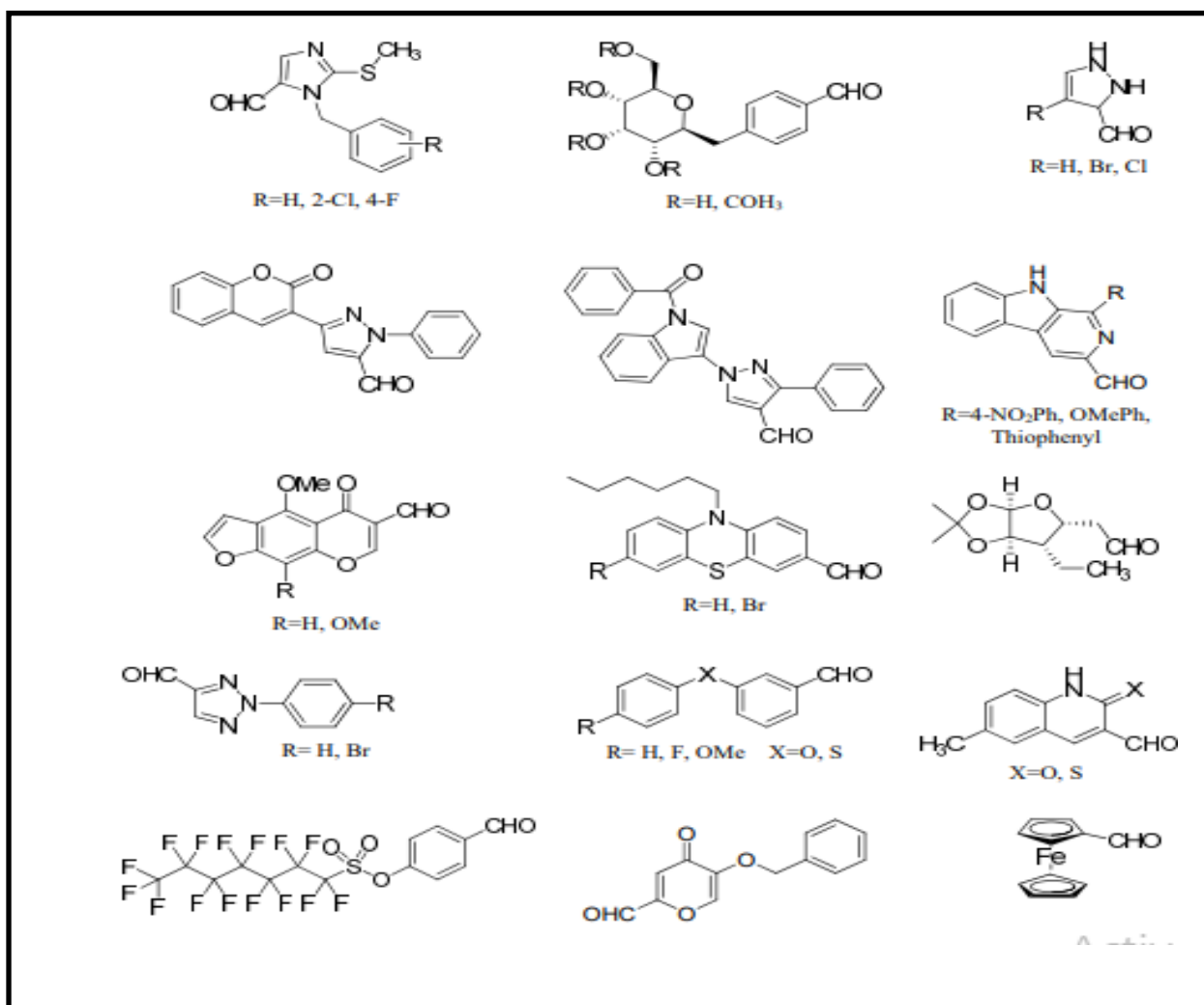


Figure. I.2 : Quelques aldéhydes déjà utilisés dans cette réaction

Des bons rendements sont obtenus avec les aldéhydes aromatiques substitués en ortho, méta ou para avec des groupes électro donneurs ou électro attracteurs ou non substitués. Mais le meilleur rendement est avec les aldéhydes substitués en méta ou para avec des groupements attracteurs.

Dans les conditions classiques les aldéhydes aliphatiques également réagissent et donnent des rendements modérés et donnent parfois des rendements comparables à ceux des aldéhydes aromatiques [25].

➤ L'urée et ses dérivés :

La réaction de Biginelli est une réaction chimique multi-composant qui crée des composés hétérocycliques substitués à partir des dérivés de l'urée et la thio-urée. Plusieurs articles de recherche récents ont eu pour objet l'amélioration de cette réaction. Dans ce tableau on trouve les dérivés de l'urée et la thio-urée qui utilisés dans la synthèse de Biginelli.

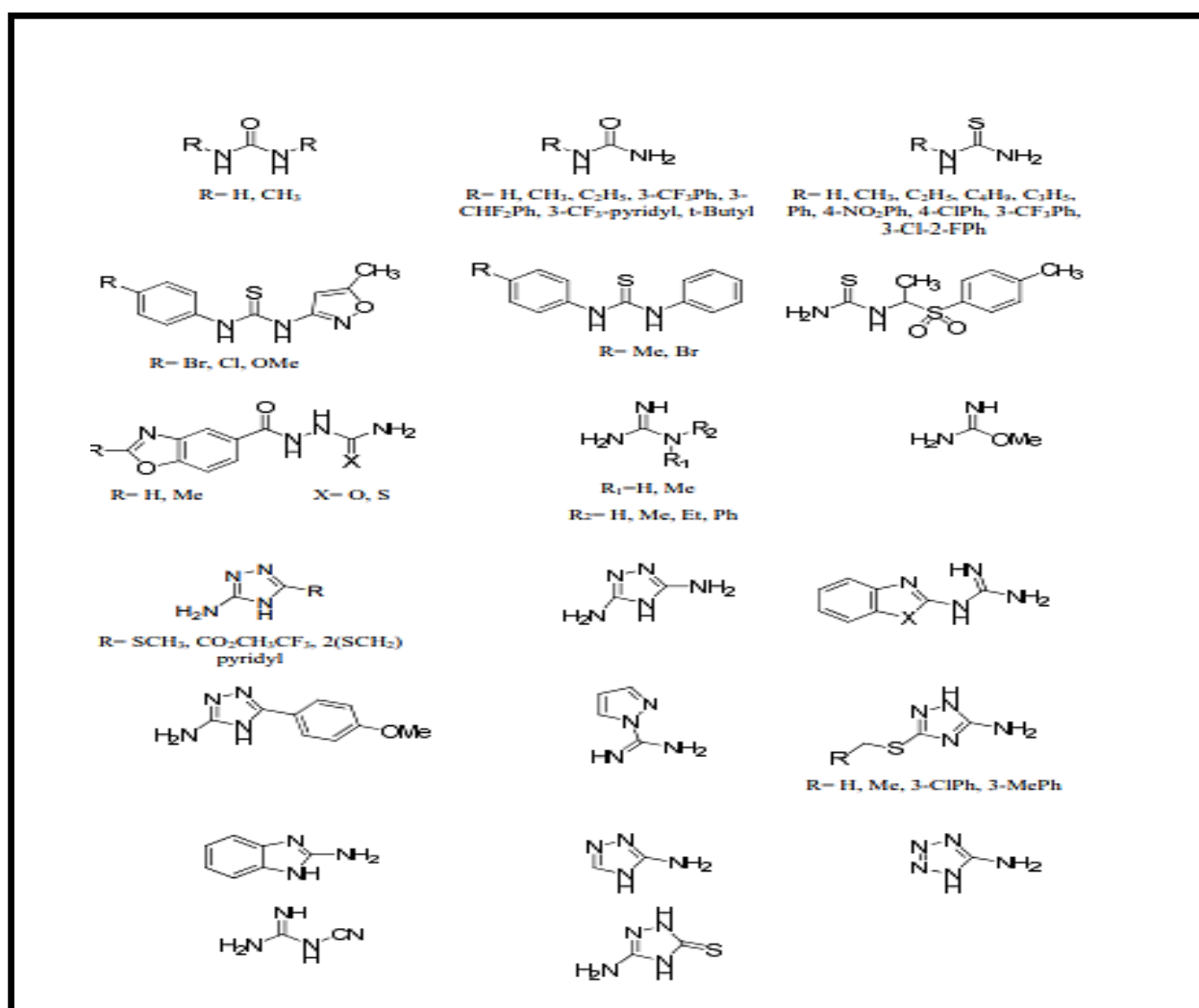


Figure. I.3 : Quelques urées et thio-urées utilisés dans la réaction de Biginelli

➤ **Les composés de méthylène actifs :**

Le plus connue dans la réaction de Biginelli est l'utilisation des β -cétoesters de type acétate, mais ils peuvent être remplacés par d'autres composés, à savoir les β -dicétones linéaires, les 1,3- dicarboxylés cycliques, les β -diester cycliques, les β -diamides et les cétones benzocycliques [26].

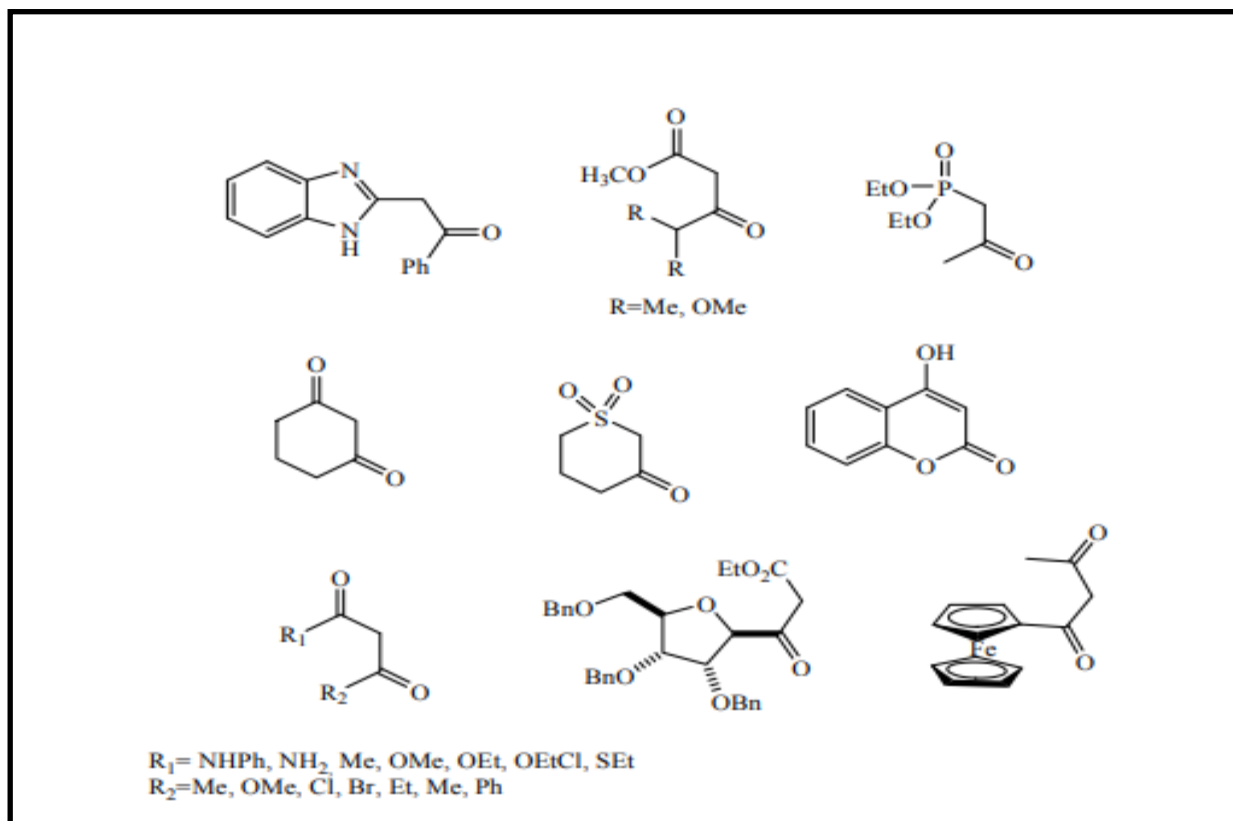


Figure. I.4 : Structure de certains importants méthylènes actifs employés dans la réaction de Biginelli

I.2.3.2.b. Variation de la catalyse :

La réaction originelle de Biginelli prend beaucoup de temps ($\approx 18\text{h}$), Ceci a incité les chercheurs à développer les méthodes de synthèse catalytiques efficaces, rapides et moins toxiques ainsi que plus économiques et plus écologiques pour la préparation de produit de Biginelli.

Avant de parler des catalyseurs utilisés dans cette réaction, d'abord on commence par donner quelques rappels fondamentaux sur la catalyse.

a. La catalyse :

➤ Définition :

Une catalyse est un processus chimique qui augmente la vitesse d'une réaction ; grâce à une substance appelée catalyseur, qui participe à la réaction mais il ne fait partie ni des produits, ni des réactifs [27]. La **Figure 5** présente l'influence du catalyseur sur l'évolution du système réactionnel [28].

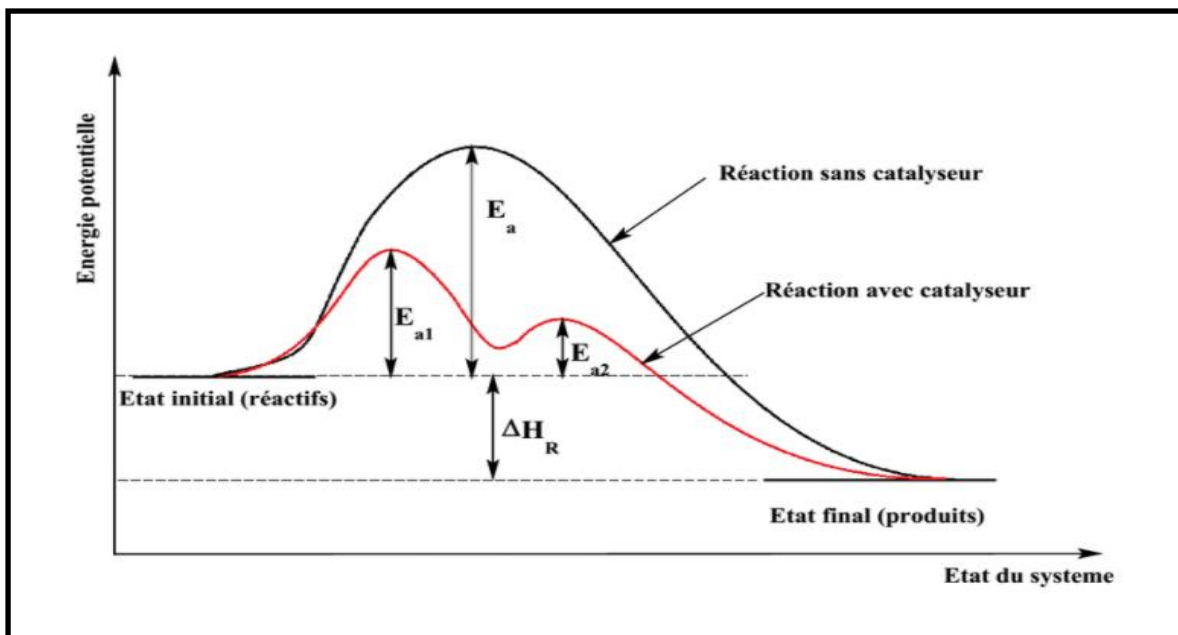


Figure. I.5: Influence du catalyseur sur l'évolution du système réactionnel

➤ Les différents types de catalyse :

- **Catalyse homogène :**

On dit d'une catalyse qu'elle est homogène si le catalyseur et les réactifs forment une seule phase, généralement liquide ou gazeuse[29].

- **Catalyse hétérogène :**

On dit d'une catalyse qu'elle est hétérogène si le catalyseur et les réactifs impliquent deux phases distinctes, généralement un catalyseur solide et des réactifs en phase gazeuse ou liquide [30].

b. Catalyseurs de la réaction de Biginelli :

Plusieurs catalyseurs de différentes natures ont été testés dans cette réaction, nous citons quelques catalyseurs qui peuvent être utilisés dans la réaction de condensation de Biginelli:

- **Acide de Lewis :**

Parmi les catalyseurs les plus courants et les plus efficaces utilisés dans la réaction de Biginelli il y a les acides de Lewis tels que : FeCl_3 , NiCl_2 , LiBr , CoCl_2 , BiCl_3 , LiClO_4 , CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{SO}_4)_2$, $\text{B}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, $\text{In}(\text{OTf})_3$...etc.

- **Les acides protoniques :**

De différents acides protoniques ont été utilisés dans la réaction de Biginelli comme : H_2SO_4 , HCl , NH_4Cl ...etc [14].

- **Les acides de Bronsted :**

Tels que : HCl , $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$... etc, lorsque on ajoute l'acide de Bronsted sur la réaction de Biginelli réalisée dans l'eau à température ambiante le rendement augmente à (**Rdt>95%**) [31].

- **Catalyseurs Supportés :**

Les supports permettent l'obtention d'une bonne dispersion de la phase active sur le support et aussi le rallongement du cycle de vie du système catalytique. Les supports catalytiques les plus employés sont Al_2O_3 , SiO_2 et TiO_2 [26].

I.2.3.3.Les solvants :

Toujours dans le but d'obtenir une réaction propre, la condensation de Biginelli peut être élaborée dans plusieurs types de solvant, qui sont :

- **Les solvants protiques :**

La réaction de Biginelli est réalisée dans un solvant comme l'éthanol ou le méthanol dans les conditions classiques de la réaction, mais on peut parfois aussi utiliser l'eau qui conduit à de bons rendements variant de **73 à 90 %** selon le substrat.

- **Les solvants aprotiques apolaires :**

Ces solvant sont les plus utilisés car ils donnent de bons rendements, tels que : le tétrahydrofurane, le dioxane ou l'acétonitrile.

- **Sans solvant :**

Une méthode moderne permet de donner de très bons résultats, où les composants mêmes sont adsorbés sur un support inorganique ou en présence d'un catalyseur convenable [32].

I.3. Activité biologique des hétérocycles azotés :

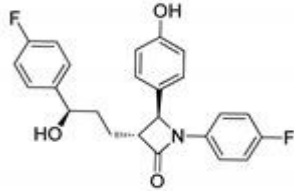
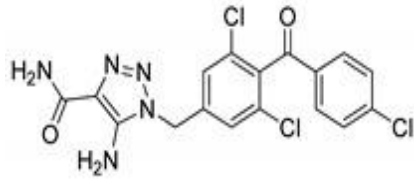
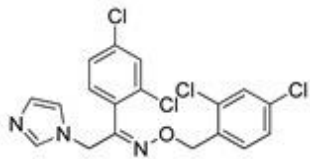
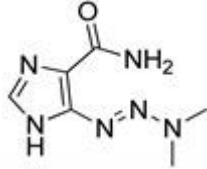
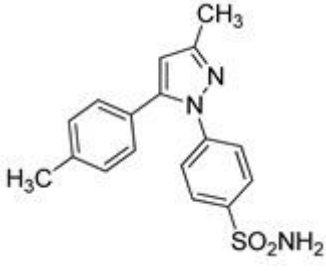
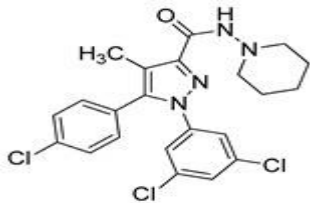
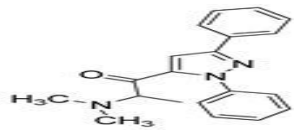
Introduction :

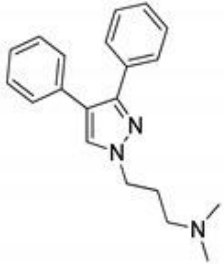
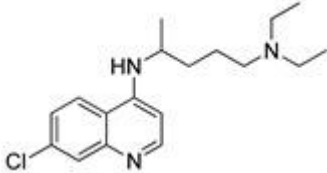
Les composés hétérocycliques sont importants en chimie grâce à leurs applications dans les domaines de la pharmacologie ; en tant que composants médicinaux et diététiques en raison de la diversité de leurs activités biologiques et de leur abondance [33]. Selon les vastes statistiques de la FDA (Food and Drug Administration) américaine, **60%** des médicaments contiennent des composés hétérocycliques azotés, ce qui confirme leur importance dans la production de médicaments.

Les caractéristiques qui ont augmenté l'importance des hétérocycles azoté dans le domaine de la chimie médicinale sont perdre et accepter un proton facilement en formant des interactions faibles telles que les liaisons hydrogène, les interactions dipolaires, les effets hydrophobes, les forces de van der Waals [34].

Entre **2009** et début **2020** plus de **97400** publications sur les hétérocycles azoté sont été publiées car ils présentent un large éventail d'activités pharmacologiques, comme (**anti cancéreuses, anti-VIH, anti malarial, anti microbiennes, anti tuberculeuses et diabétiques**)[34].

Tableau. I.2 : Liste de médicaments cliniques contenant de l'azote

Structure	Nom du médicament	Activité
	Ezetimibe	L'absorption du cholestérol
	Carboxyamidotriazole	Anti- cancer
	Oxiconazole	Antifongique
	Dacarbazine	Mélanome
	Celecoxib	Anti –inflammatoire
	Rimonabant	Anti -obésité
	Difenamizole	Anti –analgésique

	Fezolamine	Antidépresseur
	Chloroquine	Anti malarial

Nous parlons aussi du progrès récent des différentes structures hétérocycliques portant des atomes d'azote (**cycle à quatre, cinq et six chaînons**) telles que les (**β -lactames, 1, 2,3-traizoles, imidazoles, pyrazoles, quinoléines**).

I.3.1.Hétérocycles à quatre chaînons :

- **β -lactames :**

Ils sont les plus utilisés à ce jour malgré qu'ils comprennent des molécules très anciennes. Les β -lactames constituent une classe d'antibiotiques, d'antibactériens et présentent d'autres applications chimiques comme l'absorption du cholestérol [35].

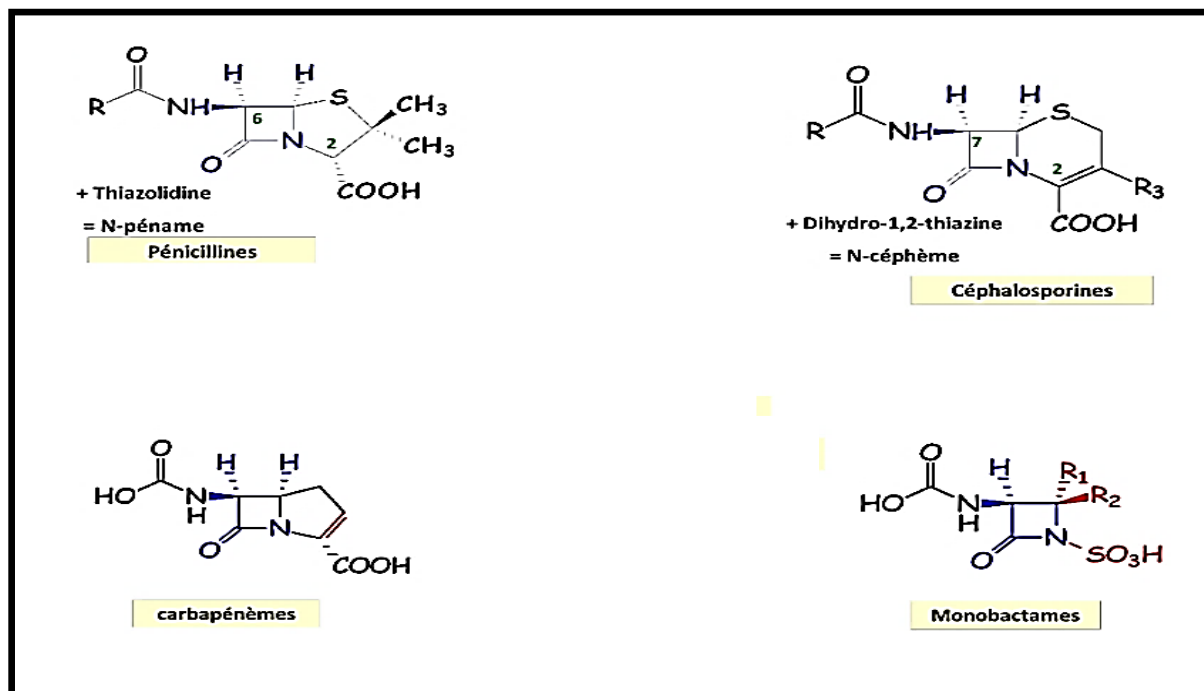


Figure. I.6 : Structure du groupe d'antibiotique à classe β -lactames

Le mécanisme d'action des β -lactames est commun à toutes ces molécules :

- Destruction de la paroi bactérienne.
- Blocage de la croissance bactériostase [35].

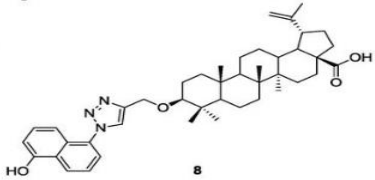
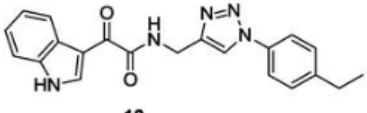
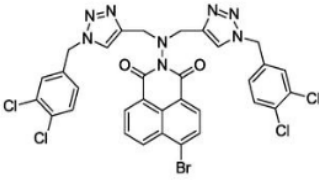
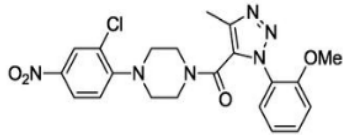
I.3.2. Hétérocycles à cinq chaînons :

Parmi les composés hétérocycliques azotés, il y a :

- Les 1, 2,3-triazoles :

Malgré qu'ils sont absents dans la nature, ces composés ont de nombreuses propriétés utiles comme leur stabilité chimique élevée (généralement inerte à l'hydrolyse acide ou basique ainsi que des conditions oxydantes et réductrices même à haute température), un caractère aromatique, un moment polaire fort et leur capacité à former des liaisons hydrogène [36]. Leurs larges applications thérapeutiques sont données dans le tableau suivant :

Tableaux. I.3 : Applications thérapeutiques des 1, 2,3-traizoles

Anti-cancéreuse	 8
Anti-inflammatoire	 10
Anti-microbienne	
Anti-virale	

- **Les Imidazoles et les benzimidazoles:**

Le benzimidazole et ses dérivés jouent un rôle très important en tant qu'agents thérapeutiques par exemple : antiulcéreux et médicaments antihelminthiques ; en plus de cela ils présentent des activités pharmacologiques telles qu'antimicrobiennes, antivirales, anticancéreuses, anti-inflammatoires, analgésiques etc [37]. La nature riche en électrons des dérivés à base d'imidazole est utile pour se lier librement à divers récepteurs et enzymes dans le profil biologique, montrant ainsi de larges activités biologiques [34].

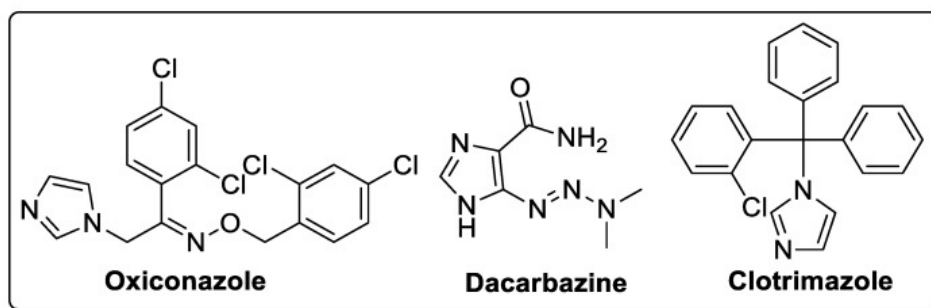


Figure. I.7 : Médicament cliniques d'imidazole

- Les Pyrazoles :

Le pyrazole est un composé organique caractérisé par une structure cyclique à 5 chaînons composée de trois atomes de carbone et de deux atomes d'azote dans des positions adjacentes. Le pyrazole et ses dérivés ont des effets pharmacologiques sur les humains [38].

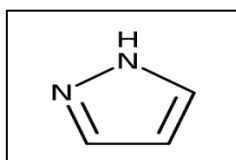


Figure. I.8 : structure de pyrazole

I.3.3.Hétérocyclesà six chaînons :

- LesQuinolones :

Les dérivés de quinolone sont connus pour être des composés biologiquement actifs possédant plusieurs activités pharmacologiques, et forment une classe importante de composés hétérocycliques pour le développement de nouveaux médicaments. Les activités biologiques des dérivés de la quinoléine sont les antipaludiques, anticancéreux, antibactériens, antiviraux, antifongique, anti-inflammatoires, et anthelminthiques [39, 40].

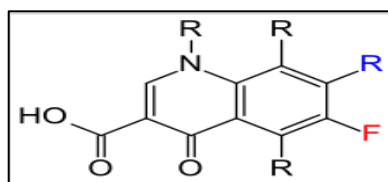


Figure. I.9:Structure de la quinolone

Les composés azotés constituent une classe de composés hétérocycliques, présentant des activités biologiques et pharmacologiques importantes. Les modifications structurales de ces hétérocycles ont permis de mettre au point des produits de plus en plus actifs et dont le spectre d'action thérapeutique ne cesse de s'élargir. En effet, les structure de thiazole ou pyrazole se retrouve fréquemment dans quelques principes actifs pour le traitement de diverses maladies. Ainsi, plusieurs nouvelles méthodes de synthèse ont été décrites dans ce chapitre. Nous présentons dans cette mise au point, la synthèse et la réactivité de la cyclisation à partir d'une réaction multi-composant.

Bibliographie

- [1]-P. Belakatte, S.Sadashiv,Heterocycles, **2020**.
- [2]- J. Donald, B. Granger, S. Hardy, J. Sahn, S. Martin,. **2012**, 84, 1089-1112.
- [3]- A. Dömling, I. Ugi, Angew. Chem., Int. Ed. **2000**, 39, 3168-3210.
- [4]-A.benazzouz-touami, Thèse de Doctorat LMD, Synthèse de nouvelles séries hétérocycliques d'intérêts thérapeutiques, valorisation en UV-visible et fluorescence.
- [5]- A. Strecker, Liebigs Ann, Chem, **1850**, 75, 27-51.
- [6]-M. Leguil,Synthèse des hétérocycles azotés et oxygénés par réaction multicomposantes (RMC) à partir des composés dicarbonylés Soutenu, thèse de magister, **2014**,10-28.
- [7]- W.Fan, C. Verrier, L. Wang, M. Ahmar,J. Tan, F. Popowycz, Y. Queneau, Recent Trends in Carbohydrate Chemistry, **2020**, 73-100.
- [8]- A. Strecker,Justus Liebigs Ann, **1854**, 91, 349.
- [9]-A. Hantzsch,Ber, Dtsch, **1890**, 23, 1474.
- [10]-P. Biginelli, Ber,Dtsch, **1893**, 26, 447.
- [11]-C. Mannich, W. Krosche, **1912**, 250, 647.
- [12]-R.W. Armstrong, A.P. Combs, P.A. Brown, S.D. Keating, A. Acc, **1996**, 29, 123-131.
- [13]-A.Domling,I.Ugi, Angew.. **2000**, 39, 3168-3210.
- [14]-I. Saher, S. Ighoubah,exposé sur préparation de produit d'intérêt biologique développement de nouvelles voies d'accès aux produits de Biginelli, **2013**, 11-16-31.
- [15]-W. Fan, these,**2019**, 65.
- [16]-K. Folker, T.B. Johnson, J. Am., **1933**, 55, 3784.
- [17]-F. S. Sweet, J.D. Fissekis. J. Am.Chem,**1973**, 95, 8741.
- [18]-C. H. Heathcock, B. M. Trost, I. Fleming, Fiche professeur,**1991**, 2, 133.
- [19]-Y.L. Zhu, S.L. Huang, Y.J. Pan, **2005**, 11, 2354.
- [20]-C. Ivica, M. Litvic, M.F. Litvic, I. Grüngold, Tetrahedron, **2007**, 63, 11822.
- [21]-B. Boudjemaa, Développement de nouvelles voies de la réaction de Biginelli et la synthèse de nouvelles structures du type Quinoléine dihydropyrimidinone, **2008**, 68.
- [22]-J. G. Ma, J. M. Zhang, H. H. Jiang, W.Y. Ma, J. H. Zhou, **2008**, 19, 375.
- [23]- P. S. Harikrishnan, S. M. Rajeh, S. Perumal, A. I. Al Mansou., **2013**, 54, 1076.

- [24]-A. Khodja.I, Etude des effets de quelques catalyseurs sur la préparation des 3,4-dihydropyrimidinones, des 1,4-dihydropyridines et des pyrano[2,3-c]pyrazoles, Thèse de Doctorat, **2015**, 34.
- [25]-W. ghalem, Olécules hybrides dérivées du coumarindihydropyrimidinonesthiones: synthèse et activités biologiques, mémoire de master .12-13.
- [26]-<https://dl.ummtto.dz/handle/ummtto/1948?show=full>
- [27]-<https://www.aquaportail.com/definition-12440-catalyse.html>.
- [28]-https://www.researchgate.net/figure/Influence-du-catalyseur-sur-levolution-du-systeme-reactionnel_fig2_281499525.
- [29]-[https://www.maxicours.com/se/cours/catalyse-homogene-heterogene-et-enzymatique/#:~:text=Il%20existe%20plusieurs%20types%20de,phases\)%20et%20la%20catalyse%20enzymatique](https://www.maxicours.com/se/cours/catalyse-homogene-heterogene-et-enzymatique/#:~:text=Il%20existe%20plusieurs%20types%20de,phases)%20et%20la%20catalyse%20enzymatique).
- [30]-<https://www.societechimiquedefrance.fr/article538.html>.
- [31]-T. Smyth, V.N. Ramachandran, W.F. Smyth, J, **2009**,421-426.
- [32]<http://dspace.univdjelfa.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/685/07%20chapitre%201partie%20th%C3%A9orique.pdf?sequence=6&isAllowed=y>.
- [33]-M. Majid, Z. Vahideh, RSC advances. **2020**, 44247-44311
- [34]-a) K.Nagaraju, G.Lalitha, M.Suresh, K.Kranthi, B.Sreekantha, **2020**, 1909.
b) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221918/>.
- [35]-http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon_Girard-Thernier_Beta-lactame/co/bibl.html.
- [36]-a) Abdul Aziz A.], IntechOpen, **2020**.
b) <https://www.intechopen.com/online-first/1-2-3-triazoles-synthesis-and-biological-application>.
- [37]-M. Shaharyar, A. Mazumder, Arabian Journal of Chemistry, **2017**, 157-173.
- [38]-A. Md Jahangir, A. Ozair, A. Perwaiz, J. Mohd, International Journal of Pharma Sciences and Research,, **2015**. 0975-9492
- [39]-a) B. R. D. Rajesh. Yamajala, **2018**.
b) <https://www.intechopen.com/books/heterocycles-synthesis-and-biological-activities/quinoline-heterocycles-synthesis-and-bioactivity>.
- [40]-A.Abeer, D. Mohsen, Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, **2012**, 52-72.

Chapitre II :

Méthodes expérimentales

II.1. Introduction :

Il y a différentes méthodes de caractérisation physico-chimique telles que les méthodes chromatographiques et spectroscopiques, qui nous permettent de faire des analyses quantitatives ou qualitatives pour connaître les propriétés des échantillons comme : la composition chimique, la structure moléculaire, la radioactivité, les interactions entre les molécules des échantillons.

II.2.Méthodes de caractérisations physico-chimiques :

II.2.1. Les méthodes Chromatographiques :

La chromatographie, est une méthode d'analyse physico-chimique, par laquelle des composés dans un mélange homogène gazeux ou liquide sont séparés[1], basée sur les différences d'affinités que peuvent présenter deux ou plusieurs composés pour deux phases, l'une fixe ou stationnaire et l'autre mobile [2]. La phase stationnaire est donc solide ou fluide mais la phase mobile est toujours fluide (liquide ou gaz)[3].Les produits sont séparés sur une phase stationnaire, à l'aide d'une phase mobile et par des différentes affinités, entraînée selon ses polarités, successivement. Cette technique de séparation est donc la conséquence d'un processus d'interaction favorable ou défavorable entre le produit et les deux phases.

Historiquement, Le botaniste russe **Mikhail Tswett** a inventé cette technique en **1903**, pour séparer les pigments colorés des végétaux de la chlorophylle à travers une colonne remplie [4]. Le mot chromatographie est d'origine grecque qui signifie chroma (**couleur**) et graphie (**dessin**) [5]. Les différentes méthodes chromatographiques qui ont été développées au cours du temps sont mentionnées ci-dessous :

- 1938** : Chromatographie sur couche mince (**Ismailov et Shraiber**).
- 1939** : Chromatographie par échange d'ions (**Samuelson**).
- 1941** : Chromatographie de partage (**Martin et Synge**).
- 1952** : Chromatographie en phase gazeuse sur colonnes remplies (**James et Martin**).
- 1959** : Chromatographie en phase gazeuse sur colonnes capillaires (**Golay**).
- 1962** : Chromatographie en phase supercritique (**Klesper**).

-1968 : Chromatographie en phase liquide à haute performance (**Giddings et Kirkland**) [4].

II..2.1.1. La chromatographie sur couche mince (CCM) :

La chromatographie planaire, également connue sous le nom de chromatographie sur couche mince "**CCM**" (en anglais Thin Layer Chromatography "**TLC**"), est une technique rapide sensible et peu coûteuse de séparation et analyse qualitative et quantitative qui permet de déterminer le nombre de composants dans un mélange, vérifier la pureté d'un composé, et également surveiller la progression d'une réaction [6]. La **CCM** est basée sur des phénomènes d'adsorption et sur le principe de la capillarité. Lorsque la plaque qui est en verre ou en feuille semi-rigide de matière plastique ou d'aluminium sur laquelle est déposé l'échantillon sur la ligne de départ sous forme d'un point est placée dans une cuve chromatographique, la phase mobile (**Eluant ou un mélange de solvant**) monte à travers la phase stationnaire (**PS**), chaque composant de l'échantillon migre à sa propre vitesse qui dépend d'une part, des forces électrostatiques retenant le composant sur la phase stationnaire et, d'autre part, de sa solubilité dans la phase mobile [7], les substances de faible polarité migrent plus rapidement que les composés polaires. Après la migration, il y a plusieurs façons pour révéler les taches :

- Les constituants sont colorés et donc visibles, la plaque de chromatographie est lue directement ;
- ✓ La plaque peut être observée sous une lumière **UV** à **254** et **366 nm**, si les constituants sont fluorescents.
- ✓ Une autre méthode de révélation consiste à la pulvérisation un révélateur qui réagira chimiquement avec les produits en les détruisant et dont le résultat sera coloré. Exemple: une solution d'acide sulfurique chauffé dans une étuve ou par séchoir) [8].

La manipulation de la CCM est résumée dans le **schéma 1** suivant :

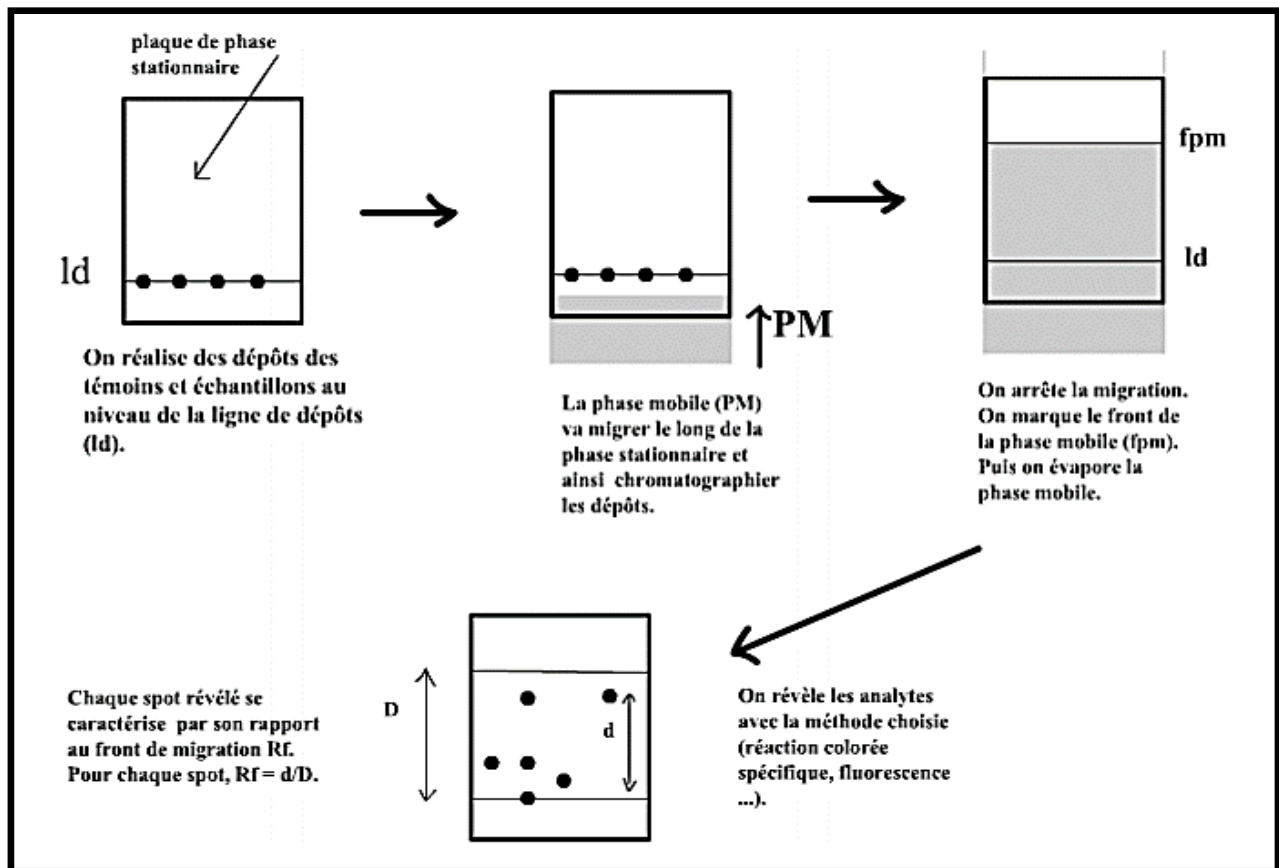


Schéma. II.1 : Manipulation de la CCM

Chaque substance est caractérisée par sa mobilité appelée rapport frontal (**rétenion frontale ou coefficient de migration**) (**Rf**) qui constitue une des caractéristiques physiques utilisées pour identifier une substance inconnue. Le Rf est exprimé par le rapport entre la distance parcourue par le composé et la distance parcourue par le front de la phase mobile (solvant) [10].

$$Rf = \frac{\text{distance parcourue par le composé}}{\text{distance parcourue par le front de solvant}} = \frac{X}{Y}$$

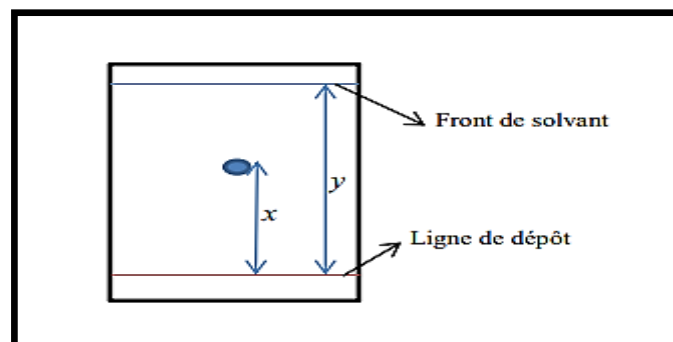


Figure. II.1 : Plaque CCM (calcul du rapport frontal)

II.2.2. Les méthodes spectroscopiques :

Ce sont des techniques d'analyses qualitatives, quantitatives et structurales, on distingue en fait plusieurs types de spectroscopie basés chacun sur l'absorption d'énergie dans un domaine particulier de ce spectre. La **Figure 2** représente les différentes zones du spectre électromagnétique [11].

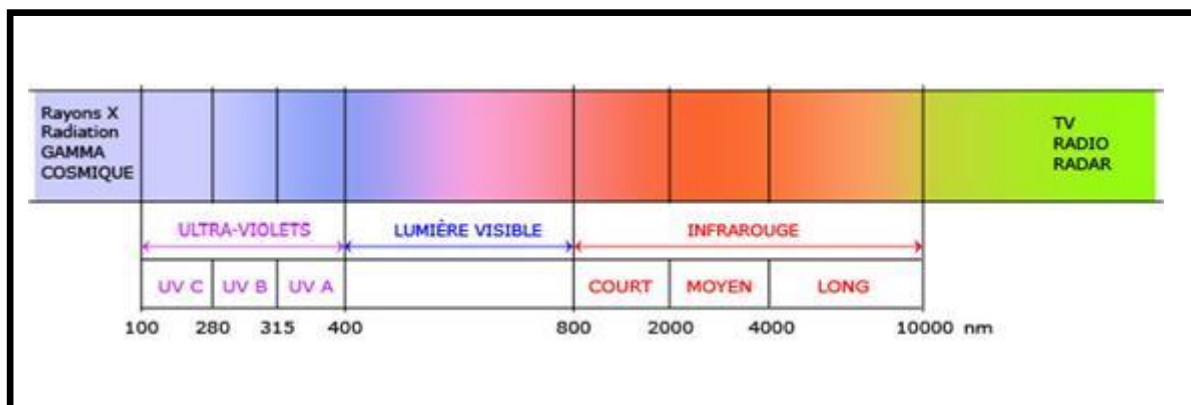


Figure. II.2 : Les différentes zones du spectre électromagnétique

Les principaux types de spectroscopie utilisés sont :

- **La spectrophotométrie UV-visible** : Le spectre UV renseignera sur les transitions électroniques des liaisons.
- **Spectroscopie Infrarouge (IR)** : Cette technique permet de déterminer la structure d'une molécule organique qu'inorganique à partir de leurs propriétés vibrationnelles.
- **La spectroscopie RMN (Résonance Magnétique Nucléaire)** : est une technique analytique violente qui peut donner des informations structurales sur de nombreuses molécules organiques et inorganiques [11].
- **Spectroscopie d'absorption atomique (SAA)** : La spectrométrie atomique étudie les émissions ou absorptions de lumière par l'atome libre (métaux et non métaux) [12].
- **Spectroscopie de masse (SM)** : La spectrométrie de masse est une technique permettant d'analyser des composés organiques solides, liquides ou gazeux, elle permet de déterminer sa masse moléculaire [13].

II.2.2.1. Spectroscopie Ultraviolet-Visible (UV-VIS) :

La spectroscopie d'absorption l'UV - Visible est une méthode analytique quantitative basée sur les transitions électroniques résultant de l'absorption des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée, elle est utilisée pour mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique en utilisant une lumière sensiblement monochromatique [14].

Le domaine de la spectroscopie UV s'étend de $\{\lambda = 10 \text{ nm} - 400 \text{ nm}\}$ mais le domaine de la lumière visible de $\{\lambda = 400 \text{ nm} - 800 \text{ nm}\}$

La spectroscopie UV-Visible se réalise à l'aide d'un spectrophotomètre. Lorsque la cuve contenant l'échantillon diluée de concentration définie à analyser est placée dans un spectroscope, elle reçoit un rayonnement d'intensité I_0 , une partie de cette lumière incidente est absorbée (I_0) et le reste transmis (I). La fraction de la lumière incidente absorbée par la substance analysée contenue dans une cuve de longueur l est donnée par la loi de Beer-Lambert [15].

$$A = \log (I_0/I) = \epsilon l C$$

Avec:

- **A** : Absorbance autrefois appelée densité optique (**D.O.**) (**Sans unité**).
- **I** : Intensité du faisceau lumineux transmis.
- **I₀** : Intensité du faisceau lumineux incident.
- **ε** : Le coefficient d'extinction molaire (**coefficient d'absorption molaire**) (**ε est en L. mol⁻¹ .cm⁻¹**), si **C** en g/L (**ε est en L. g⁻¹ .cm⁻¹**).
- **l** : La largeur (**épaisseur**) de cuve en **cm**.
- **C** : La concentration de la solution (**mol. L⁻¹**).



Figure. II.3 : Spectromètre UV-vis

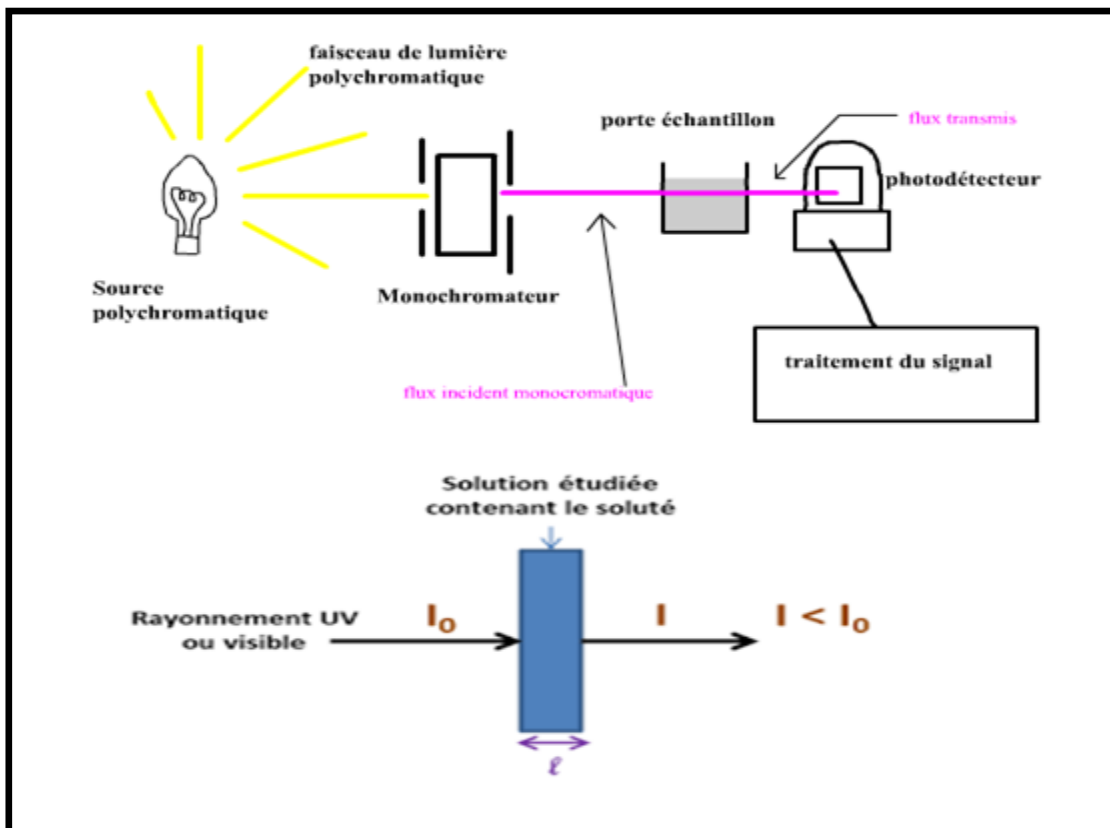


Figure. II.4 : Principe de lecture d'un échantillon en spectroscopie UV-vis

Le spectre UV-visible d'un échantillon est tracé de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde, il comporte toujours une longueur d'onde (λ_{\max}) exprimée en nm pour laquelle l'absorbance est maximale (A_{\max}) [16].

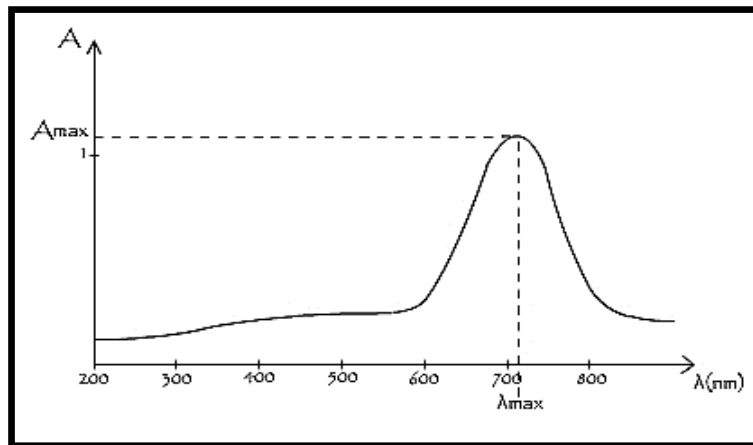


Figure. II.5 : Spectre UV-vis d'une molécule

La spectroscopie **UV-Visible** peut être appliquée pour :

- L'étude des différentes transitions électroniques d'une molécule.
- La réalisation des spectres pour déterminer la longueur d'onde correspondante au maximum d'absorption d'un composé
- Le suivi cinétique d'apparition ou de disparition d'un échantillon.
- L'analyse quantitative d'une molécule connue.
- Le suivi de l'évolution d'une concentration d'une molécule donnée au cours d'une réaction chimique.
- utilisé comme détecteur en aval d'une autre méthode d'analyse (**CCM, chromatographie liquide**)[17].

II.2.2.2.Spectroscopie Infrarouge (IR) :

Le rayonnement infrarouge (**IR**), ou lumière infrarouge, est un type d'énergie radiante invisible aux yeux humains, mais que nous pouvons ressentir sous forme de chaleur. Tous les objets de l'univers émettent un certain niveau de rayonnement infrarouge parmi les sources plus évidentes sont le soleil et le feu. Mais l'**IR** est un type de rayonnement électromagnétique qui contient des fréquences produites lorsque les atomes absorbent puis libèrent d'énergie, de la fréquence la plus élevée à la plus basse ; ce rayonnement électromagnétique comprend les rayons gamma, les rayons X, le rayonnement ultraviolet, la lumière visible, le rayonnement infrarouge, les micro-ondes et les ondes radio. Ensemble, ces rayonnements constituent le spectre électromagnétique IR.

Dans le spectre électromagnétique, les ondes infrarouges se produisent à des fréquences supérieures à celles des micro-ondes et juste en dessous de celles de la lumière rouge visible, d'où le nom "**infrarouge**" [18]. L'infrarouge est généralement divisé en trois régions spectrales :

- **Proche** : 700 nm à 1.000 jusqu'à environ 2.500 nm.
- **Moyen** : 2.500 nm jusqu'à 25.000 à 40.000 nm.
- **Lointain** : 25.000 à 40.000 nm jusqu'à 0,2 à 0,35 mm [19].

Les limites entre les régions infrarouges proche, moyen et lointain ne sont pas convenues et peuvent varier entre eux. Le principal facteur qui détermine les longueurs d'onde incluses dans chacune de ces trois régions infrarouges est le type de technologie de détection utilisée pour collecter la lumière infrarouge [20].

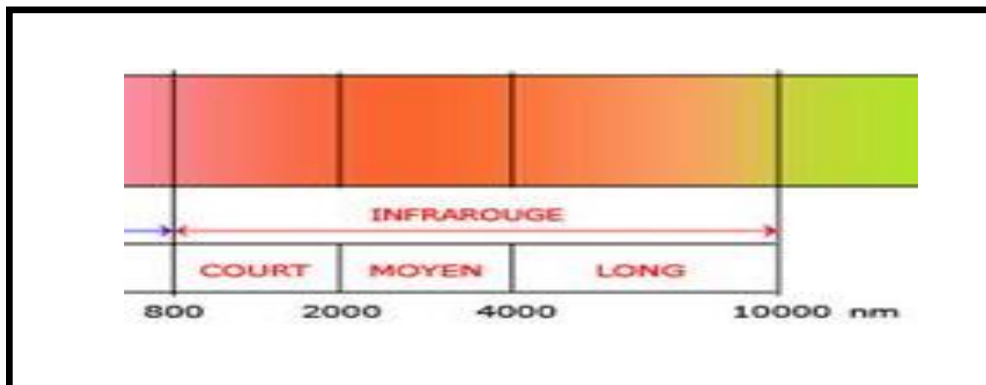


Figure. II.6 : Domaine spectral IR

La spectroscopie infrarouge mesure les émissions des rayonnements des matériaux à des longueurs d'onde spécifiques. Le spectre **IR** d'une substance montrera des creux et des pics caractéristiques lorsque les photons sont absorbés ou émis par les électrons dans les molécules lors de la transition des électrons entre les orbites ou les niveaux d'énergie. Ces informations spectroscopiques peuvent ensuite être utilisées pour identifier des fonctions et surveiller des réactions chimiques très utiles pour de nombreuses applications scientifiques [18].

Pour le chimiste organicien, la spectroscopie infrarouge ne sert plus qu'à la caractérisation des fonctions trouvées dans les molécules, mais pour déterminer la structure ou le squelette général de la molécule il faut passer par la spectroscopie **RMN**.

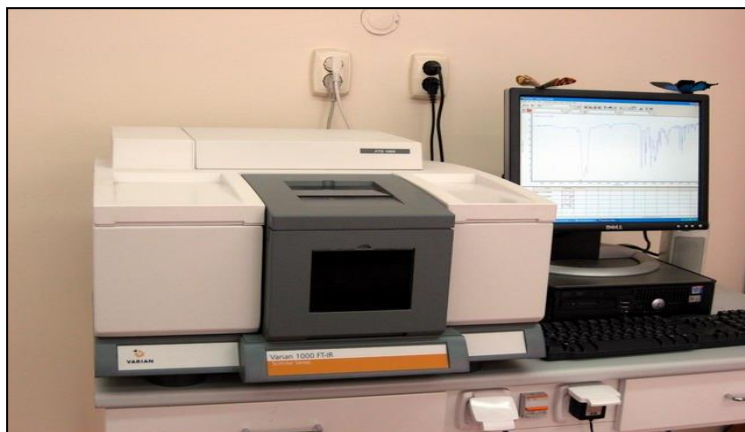


Figure. II.7 : Appareillage de spectroscopie IR

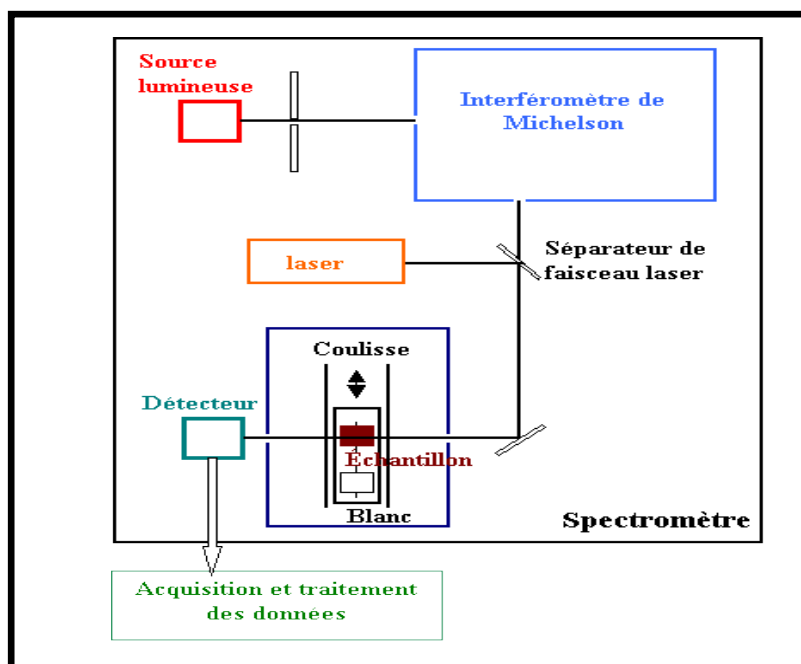


Figure. II.8: Schéma de principe d'un spectromètre à transformée de Fourier (FT)

Les différentes régions principales du spectre IR sont regroupées dans le spectre de l'acétone à titre d'exemple :

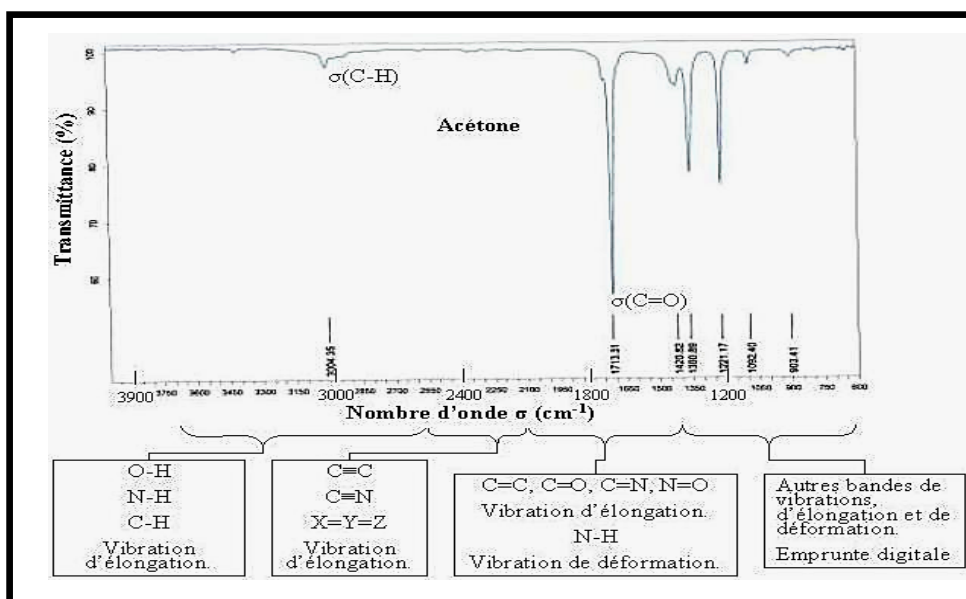


Figure. II.9 : Les différentes zones caractéristiques d'un spectre infrarouge

II.2.2.3. Spectroscopie Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

La résonance magnétique nucléaire a été découverte grâce au physicien américain d'origine austro-hongroise, **I. Rabi**. Ce dernier a obtenu le prix Nobel de physique en **1944** pour ses études concernant le moment magnétique du noyau [21]. La **RMN** permet d'analyser la structure moléculaire d'un matériau en mesurant l'interaction des spins nucléaires lorsqu'il est placé dans un champ magnétique puissant [22].

Les nombreuses utilisations de la RMN sont notamment : l'analyse de la composition chimique, la détermination de la pureté, l'assurance et le contrôle de qualité, l'examen de la cinétique de réaction. En plus, elle permet aux chimistes d'identifier facilement les structures moléculaires ou de caractériser celles extraites de la nature afin d'élaborer de nouveaux médicaments [23].

Tous les noyaux atomiques possèdent une charge en rotation, identifiée sous le nom de spin nucléaire ; ils sont assimilables à des petits aimants et de ce fait peuvent présenter un moment magnétique nucléaire.

Remarque : Certains noyaux ne sont pas observés en **RMN**. Car ils n'ont pas de propriétés magnétiques. Sous l'action d'un champ magnétique externe uniforme, le noyau atomique (**son moment magnétique nucléaire**) peut prendre différentes orientations.

A ces différentes orientations, correspondent différents niveaux d'énergie :

- ✓ L'un de basse énergie, si le moment magnétique est parallèle et de même sens que le champ extérieur,
- ✓ L'autre d'énergie plus élevée, si le sens est contraire.

La différence d'énergie ΔE entre ces deux états est proportionnelle au champ extérieur, par une transition électronique d'un niveau bas au niveau haut pour avoir une absorption d'une radiation de fréquence ν telle que l'équation suivante : $\Delta E = h\nu$.

Lorsque la transition a lieu, on dit qu'il y a résonance du noyau [24].

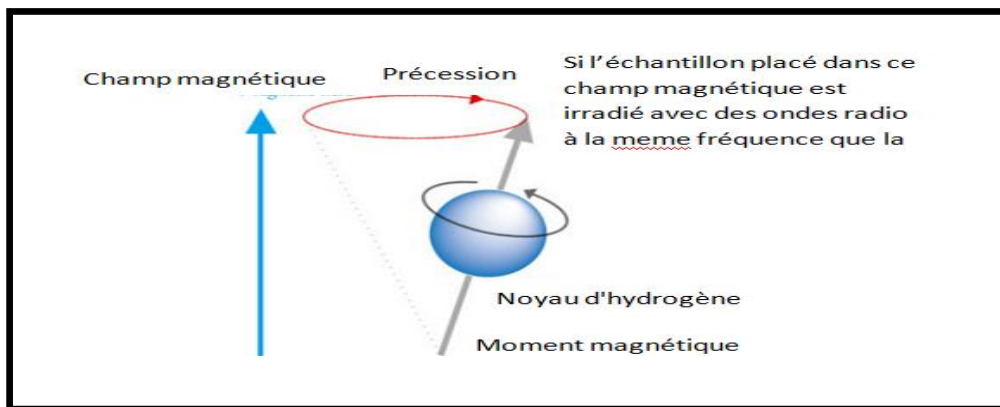


Figure. II.10: Schéma de principe d'un spectromètre de RMN

- La **RMN** consiste à soumettre une molécule à un champ magnétique. Ce dernier permet de faire résonner les atomes d'hydrogène de la molécule. Les différentes fréquences de résonance des atomes d'hydrogène sont consignées dans un graphique permettant de déterminer sa structure moléculaire. Pour bien connaître la méthode d'interprétation d'un spectre **RMN** de proton et définir la structure moléculaire, on cite à titre d'exemple le spectre de l'éthanol donné ci-dessous.

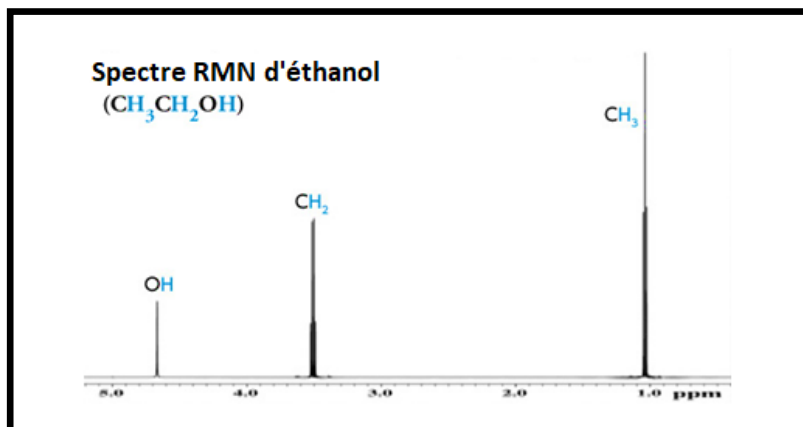


Figure. II.11: Spectre RMN des noyaux d'hydrogène de l'éthanol

Un spectre **RMN** est constitué d'un ensemble de signaux ou de pics. Chaque signal correspond à un atome d'hydrogène et l'environnement de ces atomes influe sur :

- La position du signal, repéré en abscisse par une valeur appelée le déplacement chimique δ_q qui dépend des atomes d'hydrogène présents dans son environnement. Son unité est la ppm (partie par million). Il dépend de la fréquence de résonance magnétique.
- Le nombre de pics du composant indique bien sa multiplicité (s (singulet) ; t (triplets) ; d (doublet) ; dd (doublet dédoublé) ; q (quadruplet)).
- Une courbe d'intégration est constituée de paliers successifs. La hauteur des paliers (ou hauteur des sauts) est inscrite à côté des paliers.

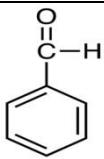
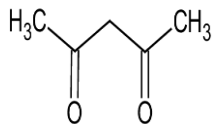
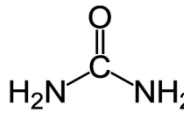
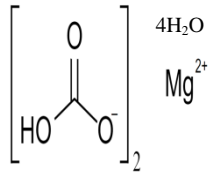
II.3. Synthèse :

II.3.1. Réactifs et solvants utilisés dans la synthèse :

II.3.1.1. Réactifs utilisés :

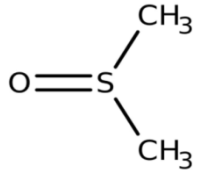
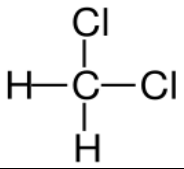
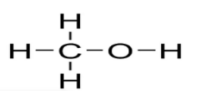
Tableau. II.1 : Réactifs utilisés dans la synthèse organique.

Réactifs utilisés	Structure	Formule brute	L'état physique	La densité (g/cm^3)	La masse molaire (g/mol)

Benzaldéhyde		C_7H_6O	Liquide	1,04	106,12194
Acétylacétone		$C_5H_8O_2$	Liquide	0,98	100,13
Urée		CH_4N_2O	Solide	1,32	60,06
Magnésium nitrate tétrahydraté		$Mg(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	Solide	1,464	220,37

II.3.1.2. Solvant utilisés :

Tableau. II.2: Solvants utilisés dans la synthèse organique.

Solvant utilisés	Structure	Formule brute	La densité (g/cm ³)	La masse molaire (g/mol)
diméthylsulfoxyde (DMSO)		C_2H_6OS	1,1	78,13
Dichlorométhane		CH_2Cl_2	1,33	84,93
Méthanol		CH_3OH	0,791	32,04

II.3.2.Montage expérimental :

De nombreuses réactions organiques sont déraisonnablement lentes et peuvent prendre une longue période de temps pour obtenir un effet notable, de sorte que le chauffage est souvent utilisé pour augmenter la vitesse de la réaction. Cependant, de nombreux composés organiques ont des points d'ébullition bas et se vaporiseront lors d'une exposition à une chaleur aussi élevée. Pour résoudre ce problème il faut utiliser le chauffage à reflux, qui est utilisé pour accélérer une réaction chimique en évitant les pertes de réactifs ou de produits. [26].

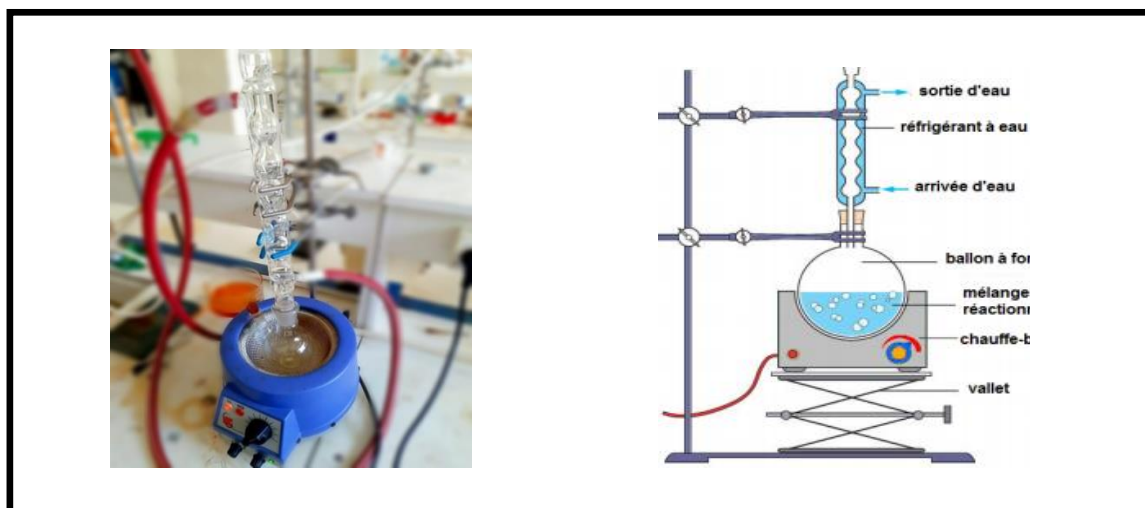


Schéma. II.2 : Le montage à reflux utilisé

II.3.3.Matériel utilisé :

- Le matériel nécessaire utilisé pour réaliser notre manipulation



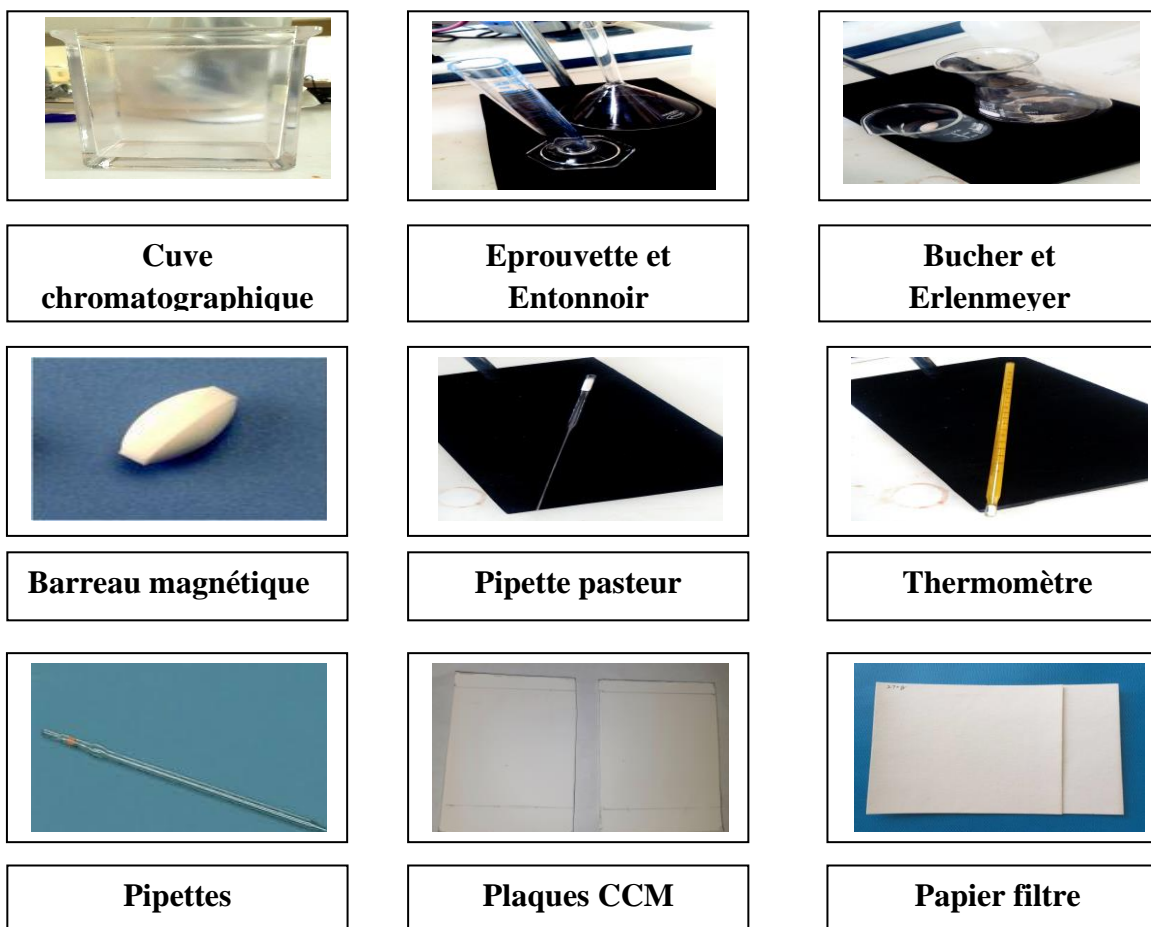
Chauffe ballon



Ballon Bicol



Balance



Les réactions à composants multiples (MCRs) occupent une place importante dans cette réflexion car elles permettent en une seule étape et avec un catalyseur de former des composés poly-fonctionnalisés à partir de trois ou quatre réactifs. C'est dans ce concept que s'inscrit la systématique de notre recherche basée sur l'étude catalytique de $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ayant pour but d'améliorer les stratégies de synthèse par des procédures expérimentales simples, pas coûteuses et respectueuses de l'environnement.

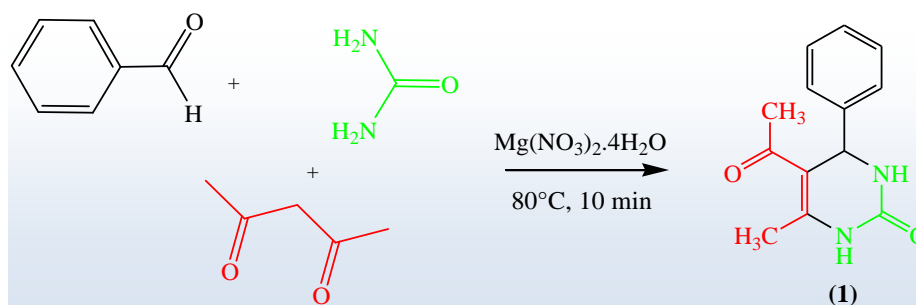


Schéma. II.3: Schéma général de la synthèse du composé (1)

II.3.4. Mode opératoire :

1. À l'aide d'une pipette, on prélève **0,21 ml (2 mmol)** d'acétylacétone et **0,20 ml (2 mmol)** de benzaldéhyde. Après on verse les deux réactifs dans un ballon Bicol muni d'un barreau magnétique.
2. Avec une balance électronique, on pèse **0,180 g (3 mmol)** d'urée et **0,051g (0,2 mmol)** de **Mg (NO₃)₂, 4H₂O**, puis on les verse dans le ballon Bicol.
3. On met le ballon dans le montage à reflux.
4. On agite le milieu réactionnel à **80 °C** ;
5. Après **10 min** on remarque qu'il ya un précipité coloré.
6. Une filtration a été procédée en vue de séparer le solide, puis réalisé une plaque **CCM** (on a utilisé comme système d'élution le dichlorométhane et le méthanol avec un pourcentage de **10%**).
7. On sèche le produit à l'air libre.
8. On obtient **390 mg** de poudre jaune.

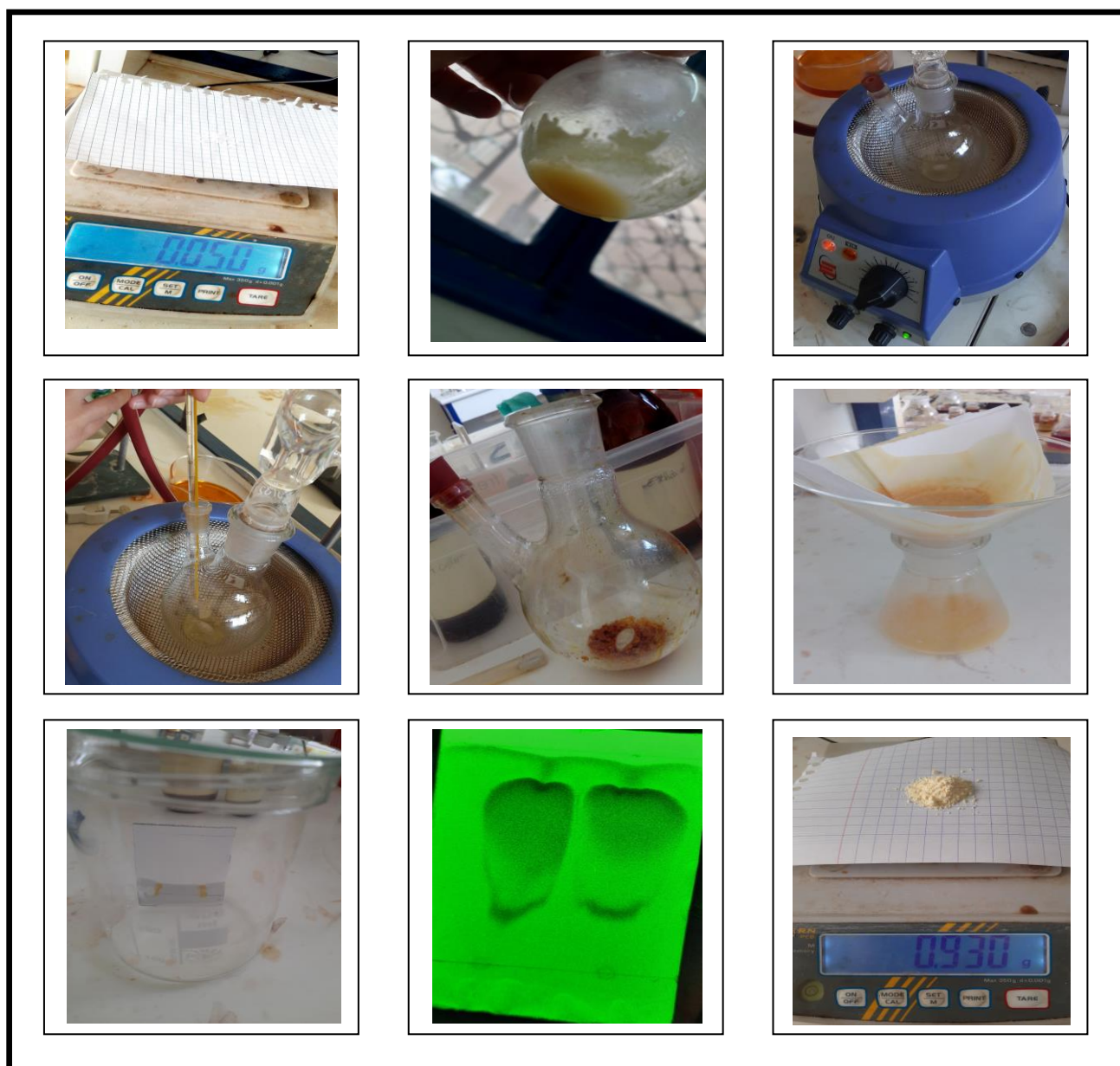


Figure. II.12 : Différentes étapes de synthèse

Bibliographie

- [1]- P. Glorry, Université de Kinshasa - Pharmacien ,**2008**.1213-1686.
- [2]- <https://www.lachimie.fr/analytique/chromatographie/>.
- [3]-<http://lycees.ac-rouen.fr/galilee/iesp27/chromato/chromatographie2.htm>.
- [4]- M. caude, A. Jardy, Méthodes chromatographiques – Introduction, **1996**.
- [5]- H. Boucheloukh, polycopie de cours Méthodes d'Analyses Chromatographiques, **2018**, 1-115
- [6]-a) J. Wiley, Sons. Inc, C. Protocols, **2014**.b) https://www.researchgate.net/publication/277703425_Thin_Layer_Chromatography.
- [7]- <http://lycees.ac-rouen.fr/galilee/iesp27/chromato/chromatographie3.htm>.
- [8]-<https://www.lachimie.fr/analytique/chromatographie/CCM/ccm.php>.
- [9]-JF. Perrin maj, analyschim\chromato\courstp_ccm_donneesdebase, **2006**.
- [10]- H. Boucheloukh, Cours Méthodes d'Analyses Chromatographiques, 25.
- [11]-H. Smain, Fiche professeur, L'analyse spectrale : spectroscopies IR et RMN **2017**, 4-9-10.
- [12]-<https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-spectrometrie-absorption-1980/>.
- [13]-<https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-analytique/spectroscopies/quest-ce-que-la-spectrometrie-de-masse>
- [14]-<http://cbm.cnrs-orleans.fr/la-recherche-2/spectroscopie-optique/la-spectroscopie-dabsorption-uv-visible/>.
- [15]-[https://fsnv.univ-setif.dz/images/telecharger/BEV/L3%20BVA%2019-20%20Analyse%20instrumentale%20Chaouchi%20PARTIE\(1\).pdf](https://fsnv.univ-setif.dz/images/telecharger/BEV/L3%20BVA%2019-20%20Analyse%20instrumentale%20Chaouchi%20PARTIE(1).pdf).
- [16]-<https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/terminale-s/la-spectroscopie/spectrometrie-ultraviolet-visible.html>.
- [17]- <https://www.lachimie.fr/analytique/uv/>.
- [18]- J. Lucas, Live Science contributor Traci Pedersen., **2019**.
- [19]-<http://www.icc.dur.ac.uk/~tt/Lectures/Galaxies/Images/Infrared/Regions/irregions.html>.
- [20]-<https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/physique-infrarouge-1011/>.
- [21]- D. Gennet, Culture Sciences-Chimie Introduction à la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), **2018**.

- [22]- www.eag.com, Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN).
- [23]- <https://www.jeol.co.jp/en/products/nmr/basics.html>.
- [24]- D. Gérard, cours Chimie Générale & Organique, Lycée Faidherbe de LILLE, **2012**.
- [25]- <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/RMN.htm>.
- [26]- <https://chemistry.stackexchange.com/questions/22364/what-is-heating-under-reflux>.
- [27]- S. Chua, Journal of Applied Physics , **2015**.10.1063.

CHAPITRE III :

Résultats et discussions

III. Résultats et discussions :

III.1. Les hétérocycles Azotés :

Les hétérocycles contenant de l'azote sont d'une importance considérable dans le domaine pharmaceutique. Ces types de composés se retrouvent en effet dans de nombreuses structures bioactives brevetées ces dernières années. Bien que ces motifs soient utiles, leur synthèse nécessite souvent de multiples étapes ou l'utilisation de matières premières hautement fonctionnalisées. C'est pour cela une nouvelle méthodologie a été améliorée ce qui est représenté par les réactions multicomposants, parmi ces réactions nous avons utilisé la réaction de Biginelli.

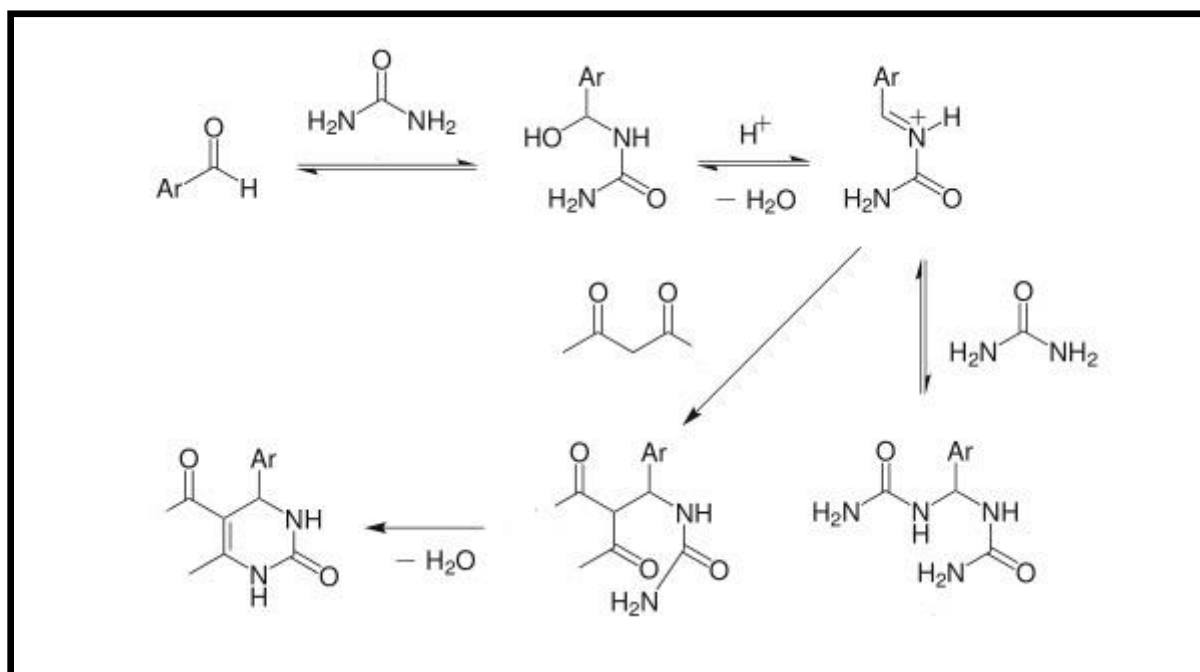


Schéma. III. 1 : Le mécanisme réactionnel de Biginelli

- ✓ La méthodologie adoptée pour cette étude repose sur : la synthèse de produit **5-Acetyl-6-méthyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one** et sa caractérisation spectroscopique.

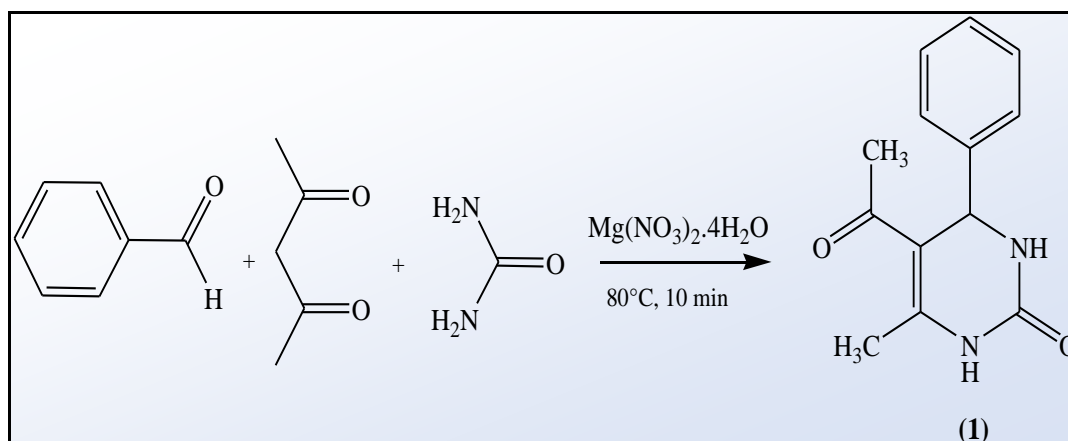


Schéma. III. 2 : Schéma général de la synthèse de 5-Acetyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one

Aujourd'hui il existe une grande variété de conditions réactionnelles convenables pour effectuer la réaction de Biginelli. Dans notre travail, la réaction de Biginelli a été effectuée sans solvant à **80°C** sous agitation avec l'usage d'un nouveau catalyseur qui est **Mg(NO₃)₂, 4H₂O**.

Suivant le protocole expérimental utilisé le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche. L'utilisation de **Mg (NO₃)₂, 4H₂O** comme catalyseur permet de donner un bon rendement **97 %** dans un temps très court moins de **10 min** au lieu de **4 h**, par rapport à d'autres catalyseurs (**Cu (NO₃)₂. 6H₂O, Al₂O₃, SiO₃...**) qui sont trouvés dans les travaux antérieurs. Donc l'utilisation de ce catalyseur a amélioré les réactions sans solvant. Le mécanisme de réaction de Biginelli avec l'utilisation de ce catalyseur **Mg (NO₃)₂, 4H₂O** est le même que celui avec **CuCl₂** :

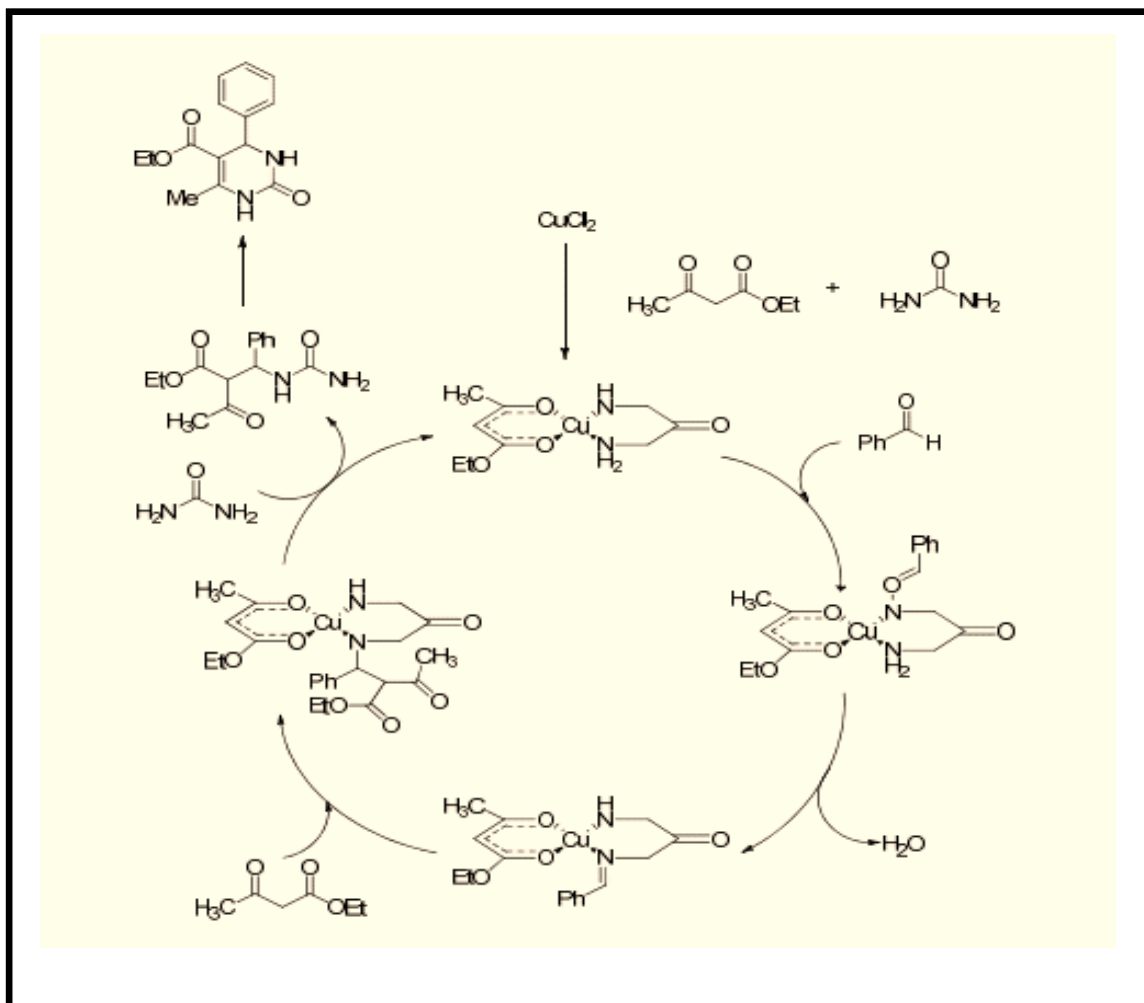
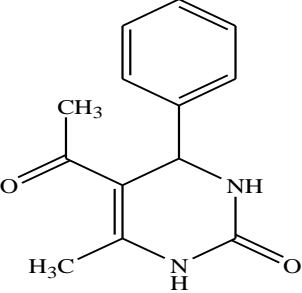


Schéma. III.3 : Cycle catalytique de CuCl_2

Les propriétés physiques de notre produit synthétisé (5-Acetyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one) sont :

Tableau. III.1 : Les propriétés physiques de produit synthétisé (5-Acetyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one).

Produit	5-Acetyl-6-methyl-4-phenyl-3, 4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one	
Structure		
Formule brute	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂	
Couleur	Jaune	
Rendement	97 %	
Masse moléculaire (g/mol)	128	
Analyse Élémentaire	C	67.81
	H	6.13
	N	12.17
	O	13.90

- ✓ On remarque ici que le rendement est très élevé. Toutes les données spectroscopiques usuelles sont en accord avec la structure du produit obtenu et proposé.

III.2. Analyse Ultraviolet-visible :

La spectroscopie **UV-vis** permet d'accéder qualitativement et quantitativement à des renseignements de la nature des liaisons présentes dans un échantillon et elle détermine l'absorbance dans ce domaine spectral par application de la loi de Beer Lambert. Nous nous sommes intéressés par l'étude du spectre **UV-vis** qui est enregistré dans le méthanol absolu est présenté ci-dessous (**Figure. III.1**). Le spectre montre une absorption maximale vers 243 nm avec une transition électronique de type $\pi \rightarrow \pi^*$.

Tableau. III.2: Absorbances et la longueur d'onde de composé (1)

λ (nm)	Abs. (A)	C (mol/l)
243nm $\pi \rightarrow \pi^*$	0.03	10^{-2}

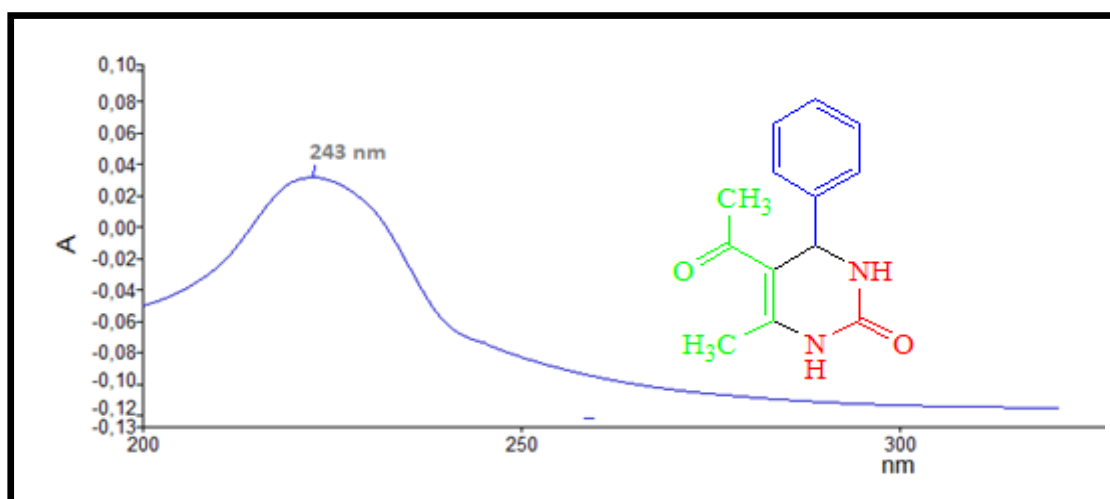


Figure. III.1: Spectres UV-vis de composé (1)

III.3. Analyse IR :

La spectroscopie **IR** est utilisée par les chimistes pour déterminer les groupes fonctionnels dans les molécules. Cette méthode d'analyse étudie les vibrations des liaisons dans les molécules. Le spectre infrarouge de notre molécule enregistrée dans le KBr indique la présence de bandes fines et moyennes entre $[3218,7-3287,2]$ cm^{-1} c'est des pics de vibration d'élongation de **NH** d'amide, par contre les **C-H** aromatiques apparaissent à $2932,1 \text{ cm}^{-1}$. En revanche, on observe une bande fine forte de vibration d'élongation à $1705,4 \text{ cm}^{-1}$ de la fonction **C=O** d'un groupement urée, et une bande fine et

moyenne à $1615,5 \text{ cm}^{-1}$ correspondant au groupement $\text{C}=\text{C}$ aromatique, on trouve aussi une bande moyenne et fine à $1238,1$ attribuable à la fonction $\text{C}-\text{O}$.

Tableau. III.3 : La nature et les nombre d'onde du composé (1)

Liaison	Nature	Nombre d'onde cm^{-1}	Intensité
NH amide	Élongation	3218.7-3287.2	Fine et moyenne
C-H (aromatique)	Élongation	2932.1	–
C=O	Élongation	1705.4	Fine et forte
C=C (aromatique)	Élongation	1615.5	Fine et moyenne
C-O	Élongation	1238.1	Fine moyenne

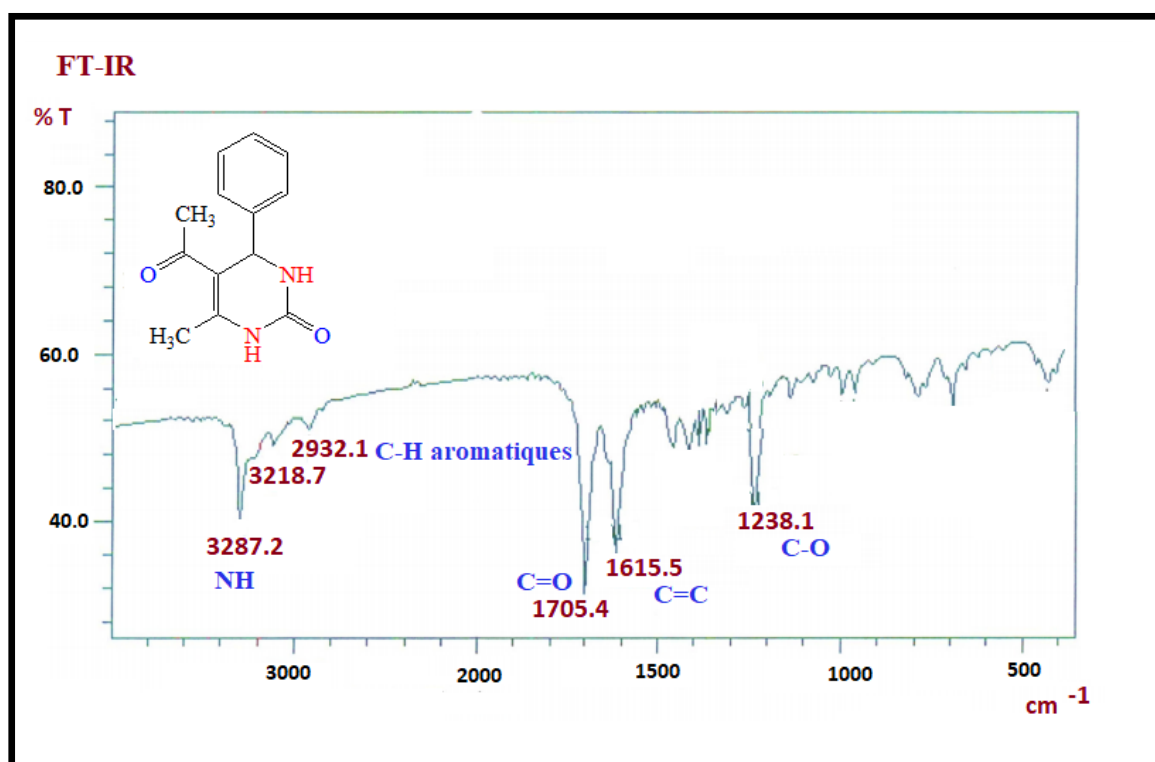


Figure. III. 2 : Spectre IR de composé (1)

III.4. Analyse par RMN ^1H et ^{13}C

La RMN est une technique très puissante qui permet d'étudier les propriétés physico-chimiques, et structurales des molécules, en examinant les propriétés magnétiques quantiques d'un noyau atomique. Les techniques RMN ont contribué de manière significative

à comprendre des milliers de structures naturelles et synthétiques complexes. La numérotation de notre molécule est présentée dans le schéma suivant.

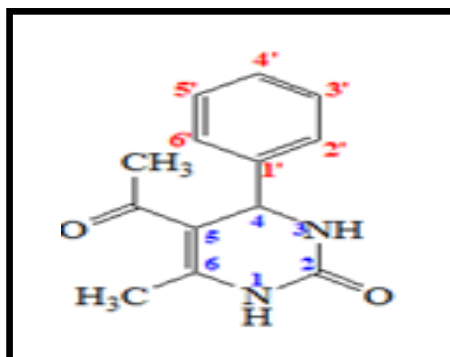


Figure. III. 3 : Numérotation du composé (1)

Le spectre RMN ^1H de la molécule synthétisée montre la présence de huit signaux sur un axe gradué en ppm représentant le « déplacement chimique ». Deux de ces signaux présentent le solvant (DMSO) à 2.50 et 3.32 ppm, On observe deux signaux singulets distincts mais très proches au champ fort : un signal attribué au $\text{CH}_3\text{-C=O}$ de la fonction de cétone à 2.18 ppm, l'autre caractéristique de $\text{CH}_3\text{-C-6}$ à 2.29 ppm, et aussi un signal résonnant à 5.27 ppm correspondant à HC-4. Le reste des signaux apparaissent au champ faible sous forme d'un multiple entre 7.25 – 7.30 ppm caractéristique des protons aromatiques, deux signaux correspondent à HN-3 et HN-1 à 7.81 ppm et 9.15 ppm successivement. Les déplacements chimiques de tous les protons sont cités dans le tableau et le spectre suivant :

Tableau. III.4: Déplacements chimiques des différents protons du composé (1)

Numérotations de protons	Multiplicité	Déplacement chimique δ (ppm)
$\text{CH}_3\text{-C=O}$	s	2.18
$\text{CH}_3\text{-C-6}$	s	2.29
HC-4	s	5.27
H-aromatique	m	7.25 – 7.30
HN-3	s	7.81
HN-1	s	9.15

Avec : s= singulet, m= multiplet.

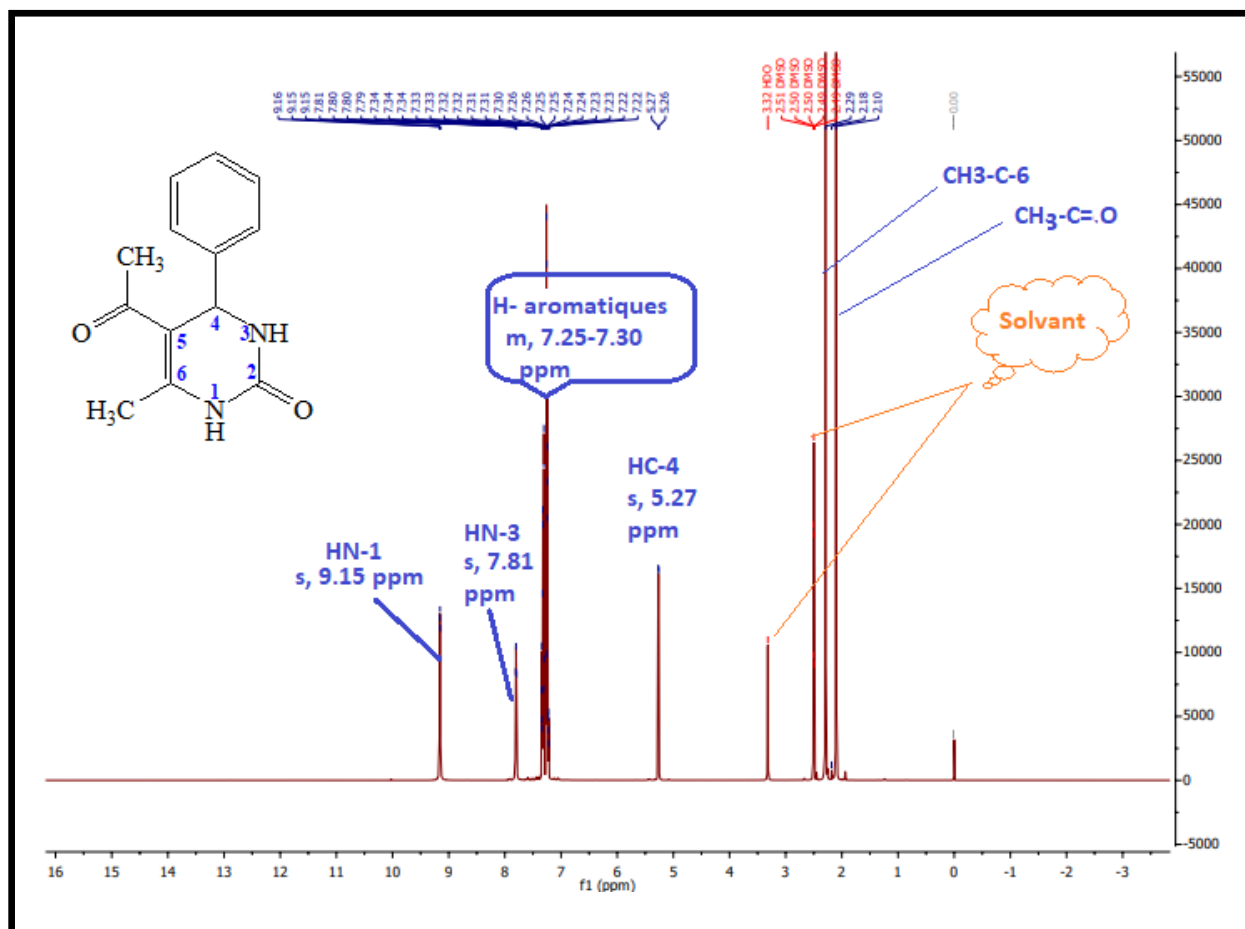
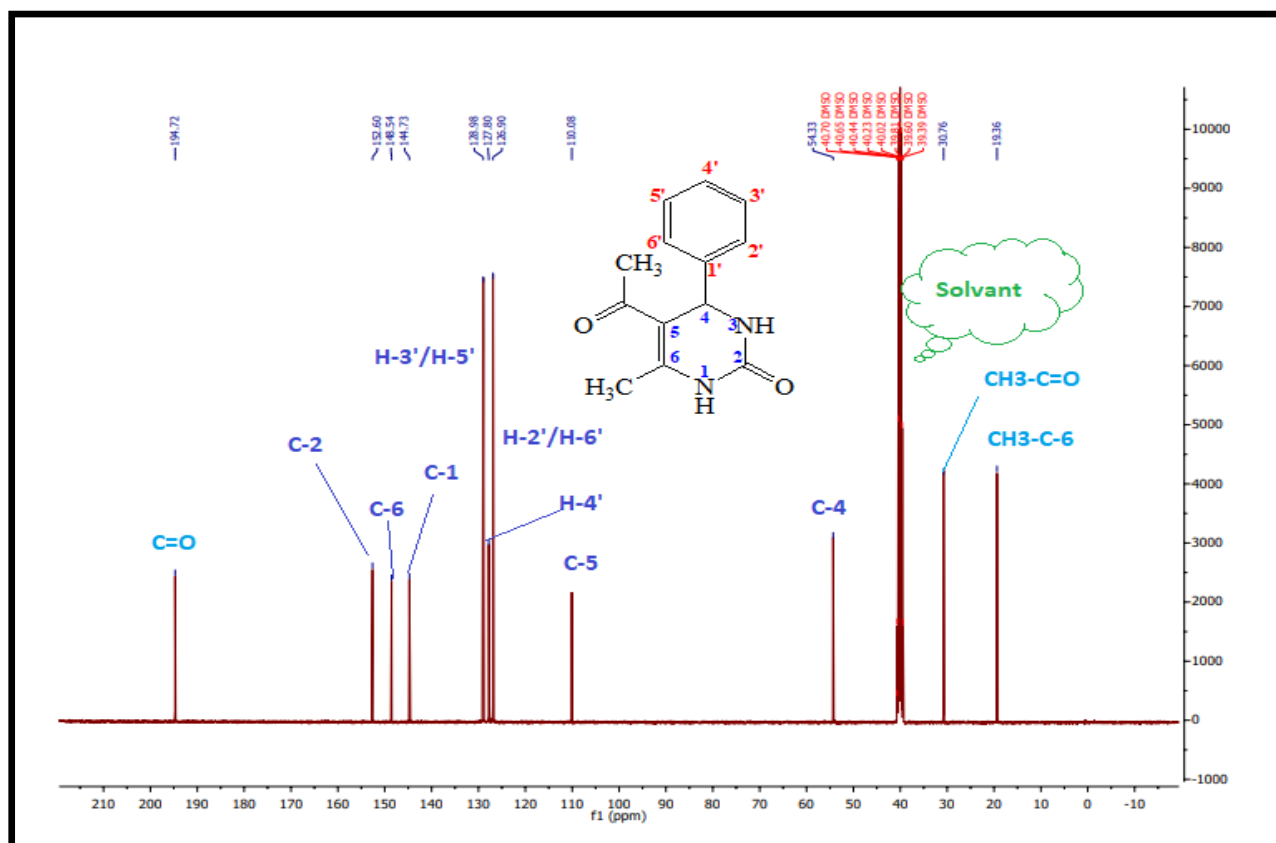


Figure. III. 4 : Spectre RMN ^1H de composé synthétisé

Par l'étude du spectre RMN ^{13}C on peut faire la différence entre les groupements quaternaires et ceux porteurs d'hydrogène. Le spectre RMN ^{13}C de la molécule synthétisée montre la présence de douze signaux avec des différents déplacements chimiques (ppm), un signal de solvant (DMSO) à **39.81ppm**, un déplacement vers le champ fort à **19.36 ppm**, **30.76 ppm** et **54.33 ppm** qui correspond à **CH₃-C-6**, **CH₃-C=O** et **C-4** successivement, un déplacement vers le champ faible entre **126.90 – 128.98 ppm** caractéristiques des signaux du cycle aromatique : **HC-2'**, **HC-6'**, **HC-4'**, **HC-3'/ HC-5'**. Un signal résonnant à **194.72 ppm** qui est attribué au carbone de la fonction **C=O**. Les déplacements chimiques de tous les carbones sont cités dans le tableau et le spectre suivant :

Tableau. III.5 : Déplacements chimiques des différents carbones du composé (1).

Numérotations de carbone	Déplacement chimique δ (ppm)
CH ₃ -C-6	19.36
CH ₃ -C=O	30.76
C-4	54.33
C-5	110.08
HC-2'/HC-6'	126.90
H-4'	127.80
HC-3'/HC-5'	128,98
C-1	144.73
C-6	148.54
C-2	152.60
C=O	194.72

Figure. III. 5 : Spectre RMN ¹³C du composé synthétisé

Tous les carbones sont attribués en combinant les résultats RMN ¹³C et le spectre HSQC. On a distingué les carbones des groupements CH₃ à l'aide du spectre HSQC qui indique bien la

différence entre les deux groupements méthyles qui résonnent à **19.36** et **30.76 ppm**. le reste des déplacements chimiques des carbones quaternaires sont attribués aussi par la comparaison avec les données de la littérature. Le spectre **HSQC** (**Figure. III. 6**) montre toutes les corrélations proton-carbone.

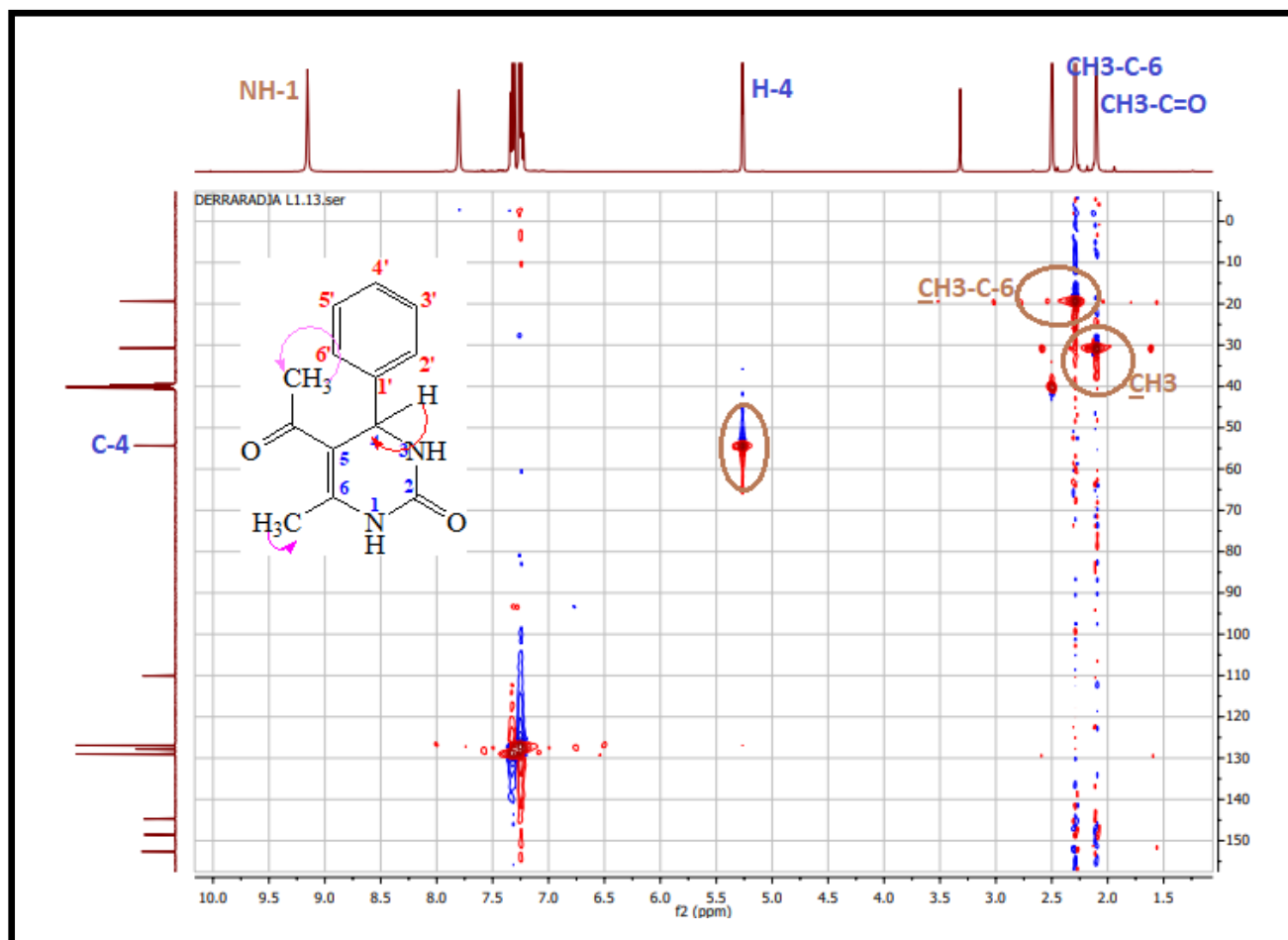


Figure. III. 6 : Spectre HSQC du composé synthétisé

Notre étude est complétée par la méthode spectroscopique bidimensionnelle **HMBC** qui confirme bien la structure proposée avec les corrélations **J-2** et **J-3** entre le ponton et les carbones adjacents. Le spectre **HMBC** (**Figure. III.7**) montre des corrélations entre les protons de groupement méthyle **CH₃C=O** avec **C-5** et aussi une grande corrélation avec le **C=O** à **191.72 ppm** qui confirme bien que ce méthyle est vraiment attaché au groupement carbonyle, par contre le deuxième méthyle corrélant avec **C-5** et le **C-6** comme le montre la figure du spectre. En revanche on remarque d'autres corrélations des carbones

C-5, C-6 et C=O avec HC-4 clairement comme il a été trouvé dans la structure. La technique de corrélation hétéro nucléaire bidimensionnelle ^1H - ^1H COSY a montré les corrélations entre l'hydrogène de la fonction amine avec HC-4 malheureusement on n'a pas le spectre COSY pour confirmer cette corrélation.

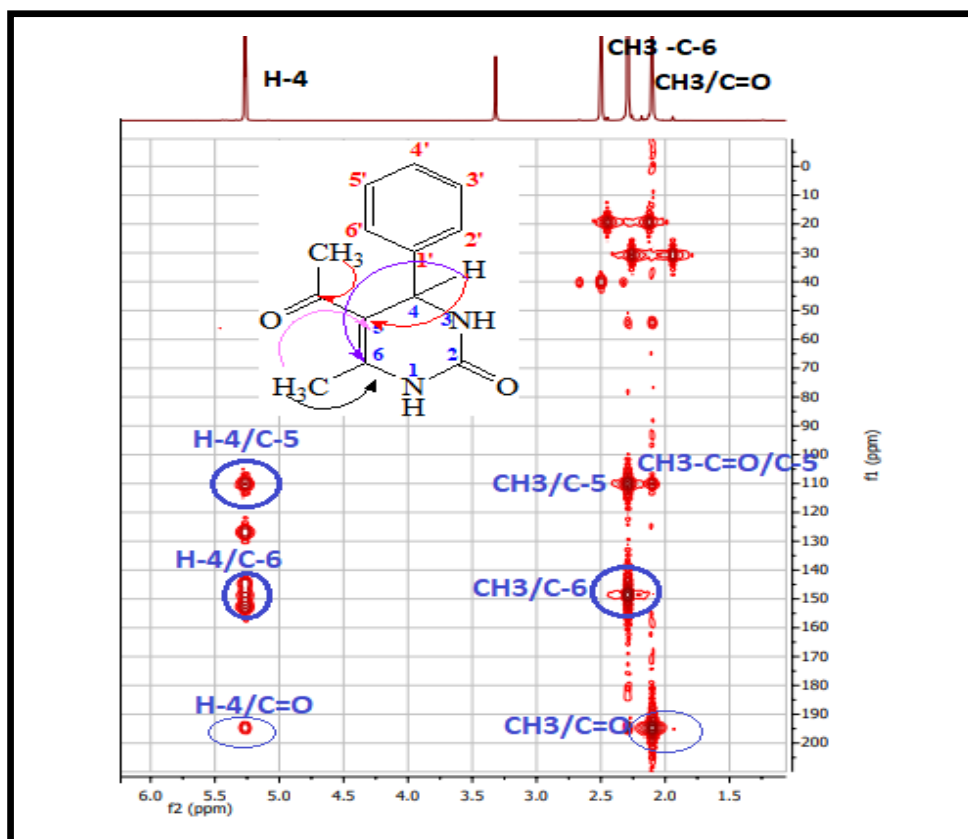


Figure. III. 7 : Spectre HMBC dans la région 1-6 ppm

Conclusion

La synthèse de **5-Acetyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one** composé (**1**) à partir d'une réaction multi composants (**Biginelli**) par l'utilisation de trois réactifs qui sont : le Benzaldéhyde, l'acétylacétone et l'urée, avec un nouveau catalyseur **Mg** (NO_3)₂, **4H₂O** qui est utilisé pour la première fois au but d'améliorer le rendement et diminuer le temps de la réaction.

Les méthodes spectroscopiques comme (UV, FT-IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C) nous ont permis de faire la caractérisation structurale de notre produit.

Conclusion générale

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Avec le développement de la chimie, des méthodes simples et efficaces de la synthèse organique se sont améliorés ; sur le terrain, les réactions multi-composants (**MCRs**) offrent une excellente complexité et une approche pour répondre à cette attente. Parmi les réactions multi-composants, on peut citer la réaction de Biginelli, qui donne accès à une classe de produits aux activités biologiques et thérapeutiques intéressantes. Cela nous a poussé à faire de cette réaction le thème de ce mémoire.

Ainsi, nous avons développé une méthode simple, efficace et respectueuse de l'environnement qui nous permet d'étudier la réaction de Biginelli pour la synthèse de la 5-acétyl-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydro-1H-pyrimidine-2-one via un mélange de benzaldéhyde, d'acétylacétone et d'urée, sans solvant en présence d'un catalyseur qui pourrait être un bon catalyseur prochainement pour cette réaction usée.

Pour connaître les propriétés structurales de notre produit, nous avons utilisé des méthodes spectroscopiques telles que (**UV, FT-IR, RMN ¹H et RMN ¹³C**) qui sont toutes conformes aux données rapportées dans la littérature.

Résumé :

Les réactions à multi-composants sont avérées une approche idéale, visant à synthétiser des molécules complexes à potentiel thérapeutique élevé en une seule étape. Les **MCRs** sont définies comme étant des processus permettant d'assembler en « **one-pot** » au moins trois réactifs qui vont participer à la structure du produit final.

La réaction de Biginelli est l'une des plus importantes **MCRs** qui a l'avantage de réunir sur un même ensemble un noyau dihydropyrimidinone et un noyau aromatique carbocyclique ou hétérocyclique. Donc l'objectif principal de notre travail était la mise au point de nouvelle voie d'accès à l'hétérocycle azoté selon la réaction de Biginelli par l'utilisation de trois réactifs qui sont le Benzaldhyde, l'acétylacéton et l'urée, avec un nouveau catalyseur **Mg(NO₃)₂, 4H₂O** qui est utilisé pour la première fois au but d'accéléré le temps réactionnel et améliorer le rendement.

Le produit obtenu (**5-Acetyl-6-methyl-4-phenyl-3, 4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one**) a été élucidé sur le plan structural par utilisation des différentes méthodes spectroscopiques (**UV, IR, RMN**).

Mots clés : Les réactions à multi-composants, La réaction de Biginelli, hétérocycle azoté, **Mg(NO₃)₂, 4H₂O**.

Summary:

Multicomponent reactions have proven to be an ideal approach, aiming to synthesize complex molecules with high therapeutic potential in a single step. **MCRs** are defined as processes allowing to assemble in "**one-pot**" at least three reagents which will participate in the structure of the final product.

The Biginelli reaction is one of the most important **MCRs** which has the advantage of bringing together a dihydropyrimidinone nucleus and a carbocyclic or heterocyclic aromatic nucleus on the same assembly. So, the main objective of our work was the development of a new way of access to the nitrogenous heterocycle according to the Biginelli reaction by the use of three reagents which are Benzaldehyde, acetylaceton and urea, with new catalyst **Mg(NO₃)₂, 4H₂O** which is used for the first time in order to accelerate the reaction time and improve the yield. The product obtained (**5-Acetyl-6-methyl-4-phenyl-3, 4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one**) was elucidated structurally by using different spectroscopic methods (**UV, IR, NMR**).

Keywords: Multicomponent reactions, Biginelli reaction, nitrogen heterocycle, Mg (NO₃)₂, 4H₂O

ملخص:

أثبتت التفاعلات متعددة المكونات أنها طريقة مثالية، تهدف إلى تجميع الجزيئات المعقدة ذات الإمكانيات العلاجية العالية في خطوة واحدة. يتم تعريف التفاعلات متعددة المكونات على أنها عمليات تسمح بالتجميع في "وعاء واحد" على الأقل ثلاثة متفاعلات التي ستشارك في هيكل المنتج النهائي.

تفاعل بيجيني هو أحد أهم التفاعلات متعددة المكونات التي لها ميزة الجمع بين نواة ديهيدروبيريميدينون ونواة عطرية حلقيّة كربونية أو غير متجانسة في نفس المجموعة. لذلك كان الهدف الرئيسي لعملنا هو تطوير طريقة جديدة للوصول إلى الدورة غير المتجانسة النيتروجينية وفقاً لتفاعل بيجيني باستخدام ثلاث متفاعلات هي البنزالهيد، الأسيتيل أسيتون واليوريا، مع محفز جديد الذي يستخدم لأول مرة من أجل تسريع وقت التفاعل وتحسين المحصول.

تم توضيح المنتج الذي تم الحصول عليه هيكلياً باستخدام طرق التحليل الطيفي المختلفة (الاشعة فوق البنفسجية، الاشعة تحت الحمراء، الرنين المغناطيسي النووي).

الكلمات المفتاحية: تفاعلات متعددة المكونات، تفاعل بيجيني، دورة نيتروجين غير متجانسة.