



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCEM

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Organique

Par :

Melle. BELOUFA Safaa Loubna
Mr. HASNAOUI Mohammed Islam Charaf Eddine

Sur le thème

Synthèse et étude de la fluorescence moléculaire de quelques produits de synthèse

Soutenu publiquement le 20 juin 2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr Ziani-Cherif Hocine	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr BENABDALLAH Mohammed	MCA	Université de Tlemcen	Encadrant
Mme Boucherif Amina	MCB	Université de Tlemcen	Examinatrice
Mme Keniche Assia	MCA	Université de Tlemcen	Examinatrice

Année Universitaire : 2021 ~ 2022

Dédicaces

Melle. BELOUFA Safaa Loubna

Ce projet de fin d'étude est dédié à mes chers **parents**, qui m'ont toujours poussée et motivé dans mes études. Sans eux, je n'aurais certainement pas fait d'études longues. Ce projet fin d'étude représente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'ils m'ont prodigués tout au long de ma scolarité. Qu'ils en soient remerciés par cette trop modeste dédicace.

C'est un moment de plaisir de dédier cet œuvre à mon frère **Younes**, à ma sœur **Abir** et son mari **Toufik**, en signe d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour le dévouement et les sacrifices dont vous avez fait toujours preuve à mon égard.

Je remercie également mes professeurs pour la qualité de l'enseignement qu'ils m'ont prodigué au cours de ces cinq années passées à l'université de Aboubekr Belkaid. Je remercie tout particulièrement Mr M. BENABDALLAH

À mes amies Khaoula my bestie, Hadjer binomti qui n'ont jamais cessé(e) de me soutenir

Une dédicace aussi à toute la famille beloufa, hafs et khaldi. Et tous mes collègues du Master chimie Organique, et bien sûr nos chers doctorants.

Je remercie ma famille et mes chers amis CHEM Club.

Et finalement, merci à moi

Merci d'être toujours là pour moi

Dédicaces

Mr HASNAOUI Mohammed Islam Charaf Eddine

Je dédie ce travail

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A ma chère sœur Belkís Narimene et mes chers frères,

A mon grand-père, mes chers oncles et ma tante pour leur soutien et leurs encouragements,

A mes amis Nadir, Ali et Youcef,

A toute ma famille et mes amis pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

A tous mes collègues de Master Chimie organique,

Sans oublier toute la famille du CHEMCLUB

Ce travail soit l'accomplissement de vos souhaits et la fierté de votre soutien indéfectible.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) et du laboratoire de graduation de chimie organique de département de chimie, faculté des sciences de l'Université de Tlemcen, sous la direction de monsieur Mohammed BENABDALLAH, Maître de conférences 'A' à l'Université de Tlemcen, à qui j'exprime mes vifs remerciements pour sa bonne humeur, son encadrement, ses conseils, ses encouragements et sa disponibilité qui m'ont permis de mener à terme ce travail.

J'exprime mes profonds remerciements à Monsieur le directeur du laboratoire le professeur Noureddine CHOUKHOUB-BRAHAM ; pour m'avoir accepté dans le laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique. Aussi, à Monsieur le professeur Amine DIB le chef du département de chimie et à Monsieur Boumediene KHALDI ingénieur du laboratoire de graduation de chimie organique de département de chimie pour m'avoir accepté dans leur Laboratoire.

Je tiens aussi à adresser tous mes remerciements à Monsieur ZIANI-CHERIF Hocine professeur à l'université de Tlemcen pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire de master.

Mes sincères remerciements vont également à Madame Assia KENICHE Maître de conférences 'A' et Madame Amina BOUCHERIF Maître de conférences 'B' pour avoir accepté d'évaluer et d'être examinateurs de ce travail.

Je voudrais aussi exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le professeur Chewki ZIANI-CHERIF, pour m'avoir accueilli dans le master de chimie organique et pour ses aides et ses conseils.

Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont déployé tous leurs efforts pour assurer ma formation.

Je remercie vivement mes amis(es) doctorants & doctorantes du laboratoire et m^{elle} Fatima Zohra MOKRI.

SOMMAIRE

Abréviations	5
Introduction Générale	7
I. Introduction	8
II. Présentation du sujet	8
Chapitre 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	9
I. Introduction	10
II. Synthèses décrites dans la littérature des 2-amino(ou thio)pyrimidines	11
III. Intérêt biologique	16
IV. Conclusion	17
Chapitre 2 : RESULTATS ET DISCUSSION	18
I. Introduction	19
II. Analyse Rétro-synthétique	19
III. Synthèse de 2-oxo-6-aryle-1,6-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle	20
IV. Synthèse du 2-mercapto-6-(4-chlorophényle)-1,6-dihydropyrimidine-5-carbonitrile (carboxylate d'éthyle)	21
a. L'effet du catalyseur :	22
b. L'effet de mode de chauffage	22
c. L'effet du méthylène actif	23
V. Synthèse de 2-amino-6-aryle-1,6-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle	23
VI. Fluorescence Moléculaire	26
	28
Chapitre 3 : PARTIE EXPÉRIMENTALE	35
Conclusion Générale	37
Références	

ABBREVIATIONS

ABREVIATIONS

Pf : point de fusion

Rdt : rendement

Rf : rapport frontal

Ar : Aryle

R : alkyle

EtOH : ethanol

NH₄OAc : acétate d'ammonium

CH₃CN : acétonitrile

CCM : chromatographie sur couche mince

IR : infrarouge

W : watt

T.a : température ambiante

M.O. : Micro-Onde

S.S. : Sans Solvant

u.a. : Unité atomique

Introduction Générale



I. Introduction

Depuis plusieurs années, la concurrence internationale pousse tous les scientifiques à inventer dans leur domaine de recherche, quelques soient les champs d'applications, comme les sciences du vivant, la chimie ... etc. La chimie est aujourd'hui partie de notre entourage quotidien, cette discipline est maintenant à la croisée de nombreuses industries et de nombreux secteurs. Elle est toujours en pleine évolution selon des axes qui ont été fortement modifiés : par exemple, la synthèse ou l'hémi-synthèse de nouveaux précurseurs ont évolué de façon prédominante.

Cette nouvelle chimie appelle l'utilisation des produits moins toxiques, la diminution des sous-produits générés, l'économie d'atomes ou encore le recyclage des matières premières. D'où, le travail dans ces conditions présente une des préoccupations majeures de notre laboratoire et s'intéresse aux hétérocycles azoté ou oxygéné et soufré, que ce soit de point de vue préparation ou de point de vue réactivité.

II. Présentation du sujet

Plusieurs équipes de recherche en synthèse organique s'intéressent aux 2-amino (ou 2-mercapto ou 2-oxo)pyrimidines substitués en position 4, 5 et 6, grâce à leurs impacts chimiques et biologiques.

Dans ce travail, nous tentons d'opter pour une stratégie simple, rapide et facile pour préparer des nouveaux fluophores de type de 2-amino (ou 2-mercapto ou 2-oxo)pyrimidines à partir des dérivés d'aldéhydes, la thio-urée ou l'urée ou guanidine et les méthylènes acides en une seule étape et en faisant intervenir les réactions multi composants (schéma 1).

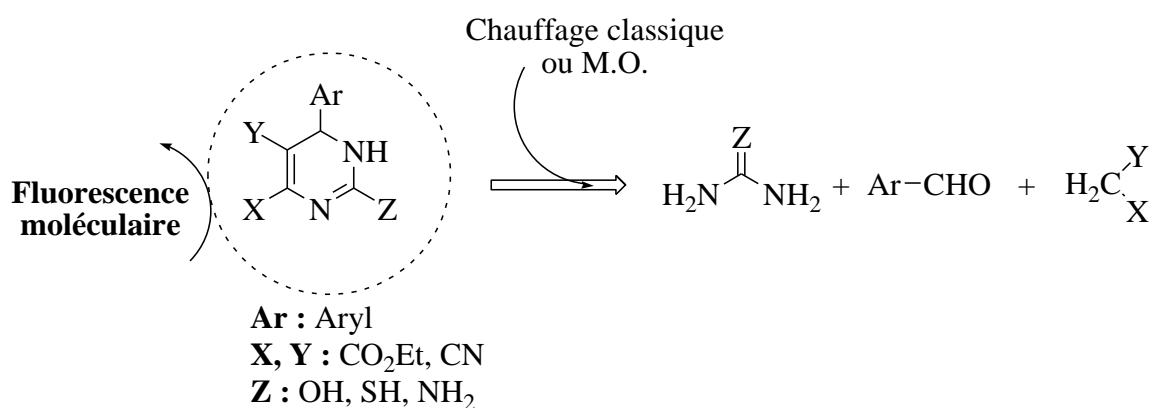


Schéma 1 : la synthèse de 2-amino (ou 2-mercapto ou 2-oxo)pyrimidines

Ce travail est divisé en trois volets :

Chapitre I : Etude Bibliographique

Chapitre II : Synthèse de 2-amino (ou 2-mercapto ou 2-oxo)pyrimidines

Chapitre III : Partie expérimentale

Chapitre I :
Etude Bibliographique



Introduction

La chimie des hétérocycles à six chaînons est très connue dans la littérature pour leurs propriétés biologiques et pharmacologiques. Elle est utilisée aussi dans la fabrication des médicaments en médecine humaine et vétérinaire ou comme pesticides dans l'agriculture. Egalement, elle se retrouve fréquemment dans un grand pourcentage de biomolécules, telles que les protéines, les vitamines et les produits naturels [1]. Or, un des objectifs de la chimie des hétérocycles réside dans la découverte de structures dites « privilégiées » ; c'est à dire des motifs chimiques conférant aux molécules qui comportent des activités biologiques notables, et un arsenal thérapeutique important [1].

Parmi les hétérocycles les plus étudiés dans ce volet : les pyrimidines (ou 1,3-diazine) ; une famille qui appartient aux classes des hétérocycles contenant deux atomes d'azote ($C_4H_4N_2$) voisine de la pyridine et comportant deux atomes d'azote. Elle est aussi isomère de position de la pyridazine (1,2-diazine) et la pyrazine (1,4-diazine). Dans un sens plus large, ses dérivés à bases pyrimidiques sont aussi appelés pyrimidines. Ils se retrouvent notamment dans les bases nucléiques constituant les molécules d'ADN et d'ARN : cytosine, thymine, uracile [2].

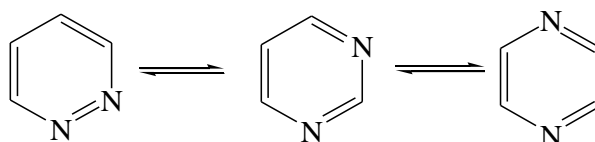


Figure 1 : Les isomères de pyrimidines

I. Synthèses décrites dans la littérature des 2-amino(ou thio)pyrimidines

La littérature a dévoilé plusieurs méthodes ainsi que différents exemples de techniques et de stratégies de synthèse permettant d'accéder aux dérivés de **2-amino(ou thio ou oxo)pyrimidines**, dont les propriétés sont particulièrement intéressantes. Nous décrivons dans cette partie les principales méthodologies les plus représentatives.

La première synthèse décrite dans la littérature de dihydropyrimidinones (DHPM) est celle du chimiste italien Pietro Biginelli [3], en **1891**, via une condensation one-pot d'aldéhyde, de l'urée et de l'acétoacétate d'éthyle en présence d'acide chlorhydrique (acide de Bronsted) comme catalyseur, dans l'éthanol (schéma 1).

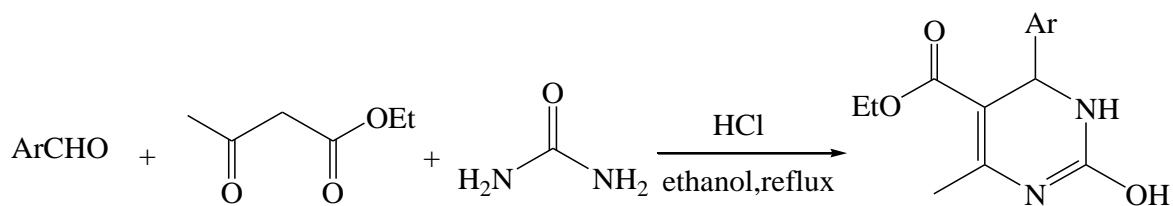


Schéma 1 : Synthèse de dihydropyrimidinones selon Pietro Biginelli

Quelques années après, la même réaction a été reprise par Karl Folkers et collaborateurs, en **1932**, où le rendement est augmenté jusqu'à 88% [4].

Plusieurs chercheurs ont été attirés par cette réaction à cause de l'importance des produits obtenus dans le domaine médical, biologique et même comme des intermédiaires chimiques pour préparer de nouveaux produits. Par conséquent, toutes les recherches sont orientées pour rénover et améliorer cette stratégie. La méthode de synthèse initialement rapportée par Biginelli a subi plusieurs changements soit sur les conditions opératoires soit sur les réactifs utilisés, ce qui a conduit à un rendement de produit plus élevé, à des conditions plus douces, et une récupération efficace et rapide de produits.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs méthodes améliorées ont été rapportées pour la synthèse de Biginelli de ces composés, notamment la synthèse sans solvant [3-5], le rayonnement ultrasonore [5], l'irradiation micro-ondes [6], l'irradiation par la lumière visible [7] ou l'utilisation d'un biocatalyseur [8]. D'autres méthodes incluent l'utilisation de divers catalyseurs, tels que les acides de Bronsted, notamment H_3BO_3 , HCOOH [9] et $\text{p-TsOH-H}_2\text{O}$ [10,11] ; ou des acides de Lewis, dont InCl_3 , BiCl_3 , $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, CuCl_2 , FeCl_3 , SnCl_2 , [12,16] etc...

Autres catalyseurs de la réaction de Biginelli rapportés dans la littérature comprennent les zéolithes [17,18], les argiles [19-21], les polymères organiques [22,23], les liquides ioniques [24-26] etc...

Des synthèses Biginelli asymétriques ont également été développées en raison de l'importance particulière des propriétés pharmaceutiques des composés de dihydropyrimidinone optiquement actifs [27-29].

Dans ce volet de ce manuscrit, on se concentre sur l'utilisation de chlorure de guanidinium et ces dérivés à la place de la thio-urée et l'urée.

En **2008**, Deshmukh et collaborateurs [29] ont établi une modification sur la procédure décrite par Biginelli pour synthétiser une nouvelle série de 2-aminopyrimidine via une réaction multi



composante entre les dérivés d'aldéhydes aromatiques, le malononitrile et de chlorure de guanidinium dans l'eau en utilisant le carbonate de potassium (K_2CO_3) en tant qu'une base et le bromure de tetrabutylammounium comme un agent de transfert de phase (**Schéma 2**). Le rendement obtenu est varié entre 63% et 75%.

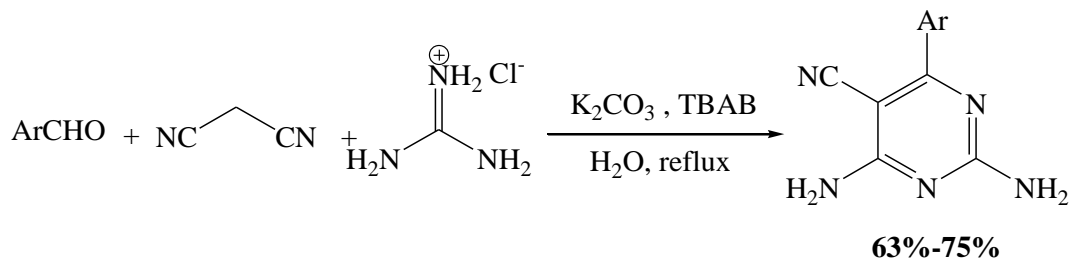


Schéma 2 : Synthèse de 2-aminopyrimidine par K_2CO_3 & TBAB

Une année plus tard, en **2009**, Sheibani et ses collaborateurs [30] ont repris la même réaction multi composante entre les dérivés d'aldéhydes, les dérivés de la guanidine et deux méthylènes acides « le malononitrile ou le Cyanoacétate d'éthyle » en présence de l'oxyde de magnésium (MgO) à reflux d'acétonitrile (**Schéma 3**) ; le rendement varié entre 60-96 %.

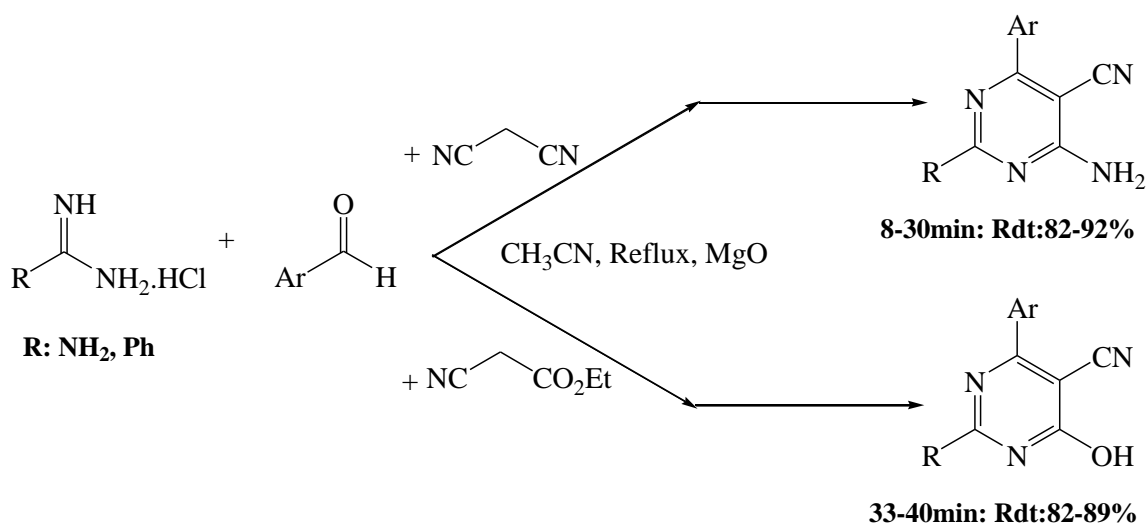


Schéma 3 : Synthèse de 2-aminopyrimidines et de 2-aminopyrimidinones par MgO

Par ailleurs, en **2010**, Hekmatshoar et ses collaborateurs [31] ont introduit un nouveau catalyseur de type nanoparticule à base d'oxyde de zinc (ZnO) dans la réaction en one-pot entre les dérivés d'aldéhydes, le malononitrile et le carbonate de guanidinium dans l'eau comme solvant de la synthèse de 4-amino-6-arylpyrimidine-5-carbonitriles (**Schéma 4**). Les rendements sont bon variés entre 91% et 98%.

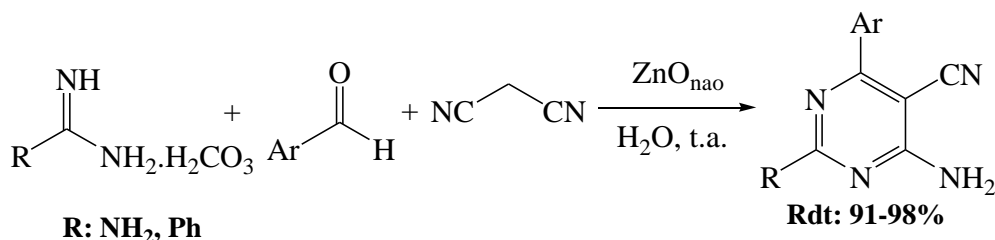


Schéma 4 : Synthèse de 4-amino-6-arylpyrimidine-5-carbonitrile par ZnO_{nao}

Avec le même protocole, en **2011**, Ahmadi et ses collaborateurs [32] ont remplacé le catalyseur utilisé par un autre matériau nanoparticule à base de l'oxyde de cuivre (CuO) dans la même stratégie de synthèse de 4-amino-6-arylpyrimidine-5-carbonitriles dans un milieu aqueux, les rendements ont varié entre 82% et 98%.

D'autre part, l'utilisation de liquide ionique et le chauffage par irradiation sous Micro-Onde, en tant qu'un système vert, en synthèse organique a été augmentée régulièrement depuis plusieurs années. En **2011**, Raghuvanshi et ses collaborateurs [33] ont utilisé le liquide ionique basique l'hydroxy de 1-butyl-3-méthylimidazolium ([Bmim]OH) dans la synthèse en one-pot des dérivés de la 2-aminopyrimidine sus irradiation sous micro-onde à 60°C pendant 2-3 minutes (**Schéma 6**). Les rendements variés entre 87-96%.

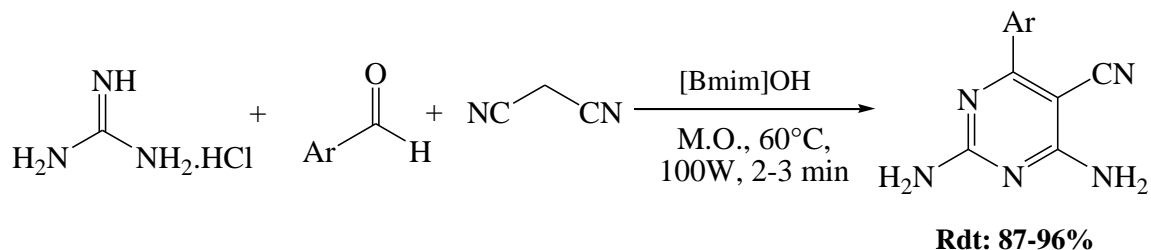


Schéma 6 : Synthèse de 2,4-diaminopyrimidine-5-carbonitriles dans le [Bmim]OH

Cependant, une nouvelle série de matériaux, de bases et d'acides de Lewis ont été introduit dans cette synthèse. En **2015**, Zahedifar et ses collaborateurs [34] ont utilisé le Bi(NO₃)₃·5H₂O en tant qu'un catalyseur basique de Lewis avec les aldéhydes aromatiques, un méthylène acide « le malononitrile ou l'acétoacétate d'éthyle » avec les dérivés de chlorure de guanidinium à reflux d'acétonitrile. Un rendement qui varie entre 91% - 96% est obtenu.

Une année plus tard, en **2016**, F. N. Pur et ses collaborateurs [35] ont synthétisé des nouveaux clusters anti-radicalaires en utilisant les principes de la chimie verte dans la réaction de Biginelli, le pentane-2,4-dione, l'urée ou la thio-urée et le tetraformyl-calix[4]arene en absence de solvant (**Schéma 7**) par un rendement qui varie entre 39-42%.

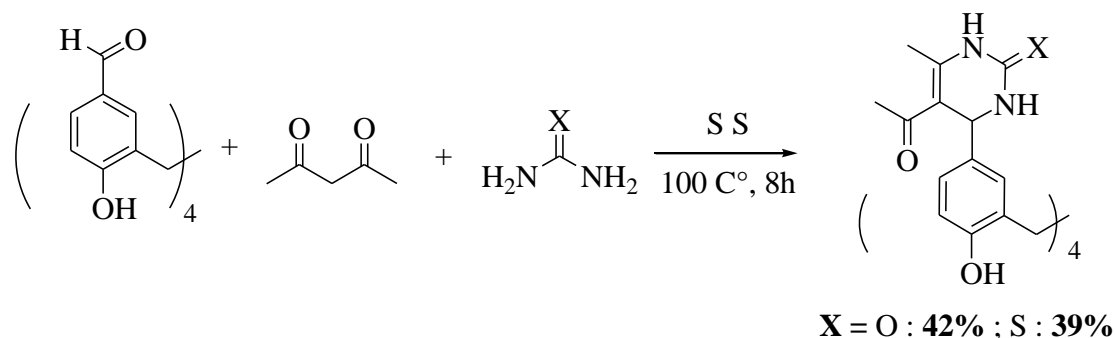


Schéma 7 : Synthèse des clusters DHPM.

En outre, dans la même année, Aryan et ses collaborateurs [36] ont effectué la synthèse de 4-amino-6-arylpyrimidine-5-carbonitriles en utilisant toujours le même protocole en one-pot dans la solution de glucose 1M à 50°C (**Schéma 8**). Le rendement varie entre 75% - 95%.

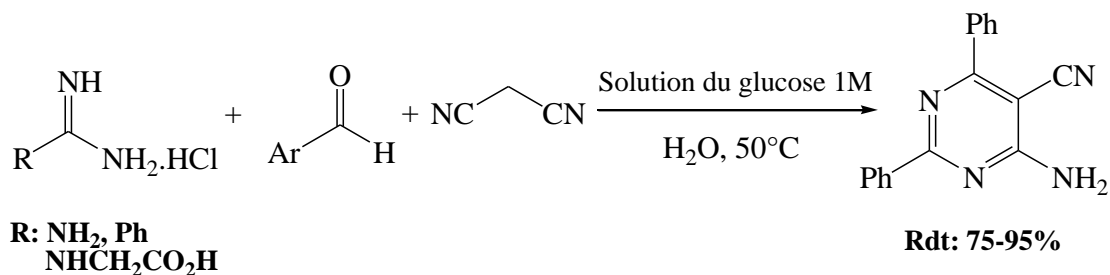


Schéma 8 : Synthèse de 4-amino-6-arylpyrimidine-5-carbonitriles par une solution de Glucose 1M.

Toujours dans la même pensée de rénover la synthèse de Biginelli, en 2017, Abaszadeh et ses collaborateurs [37] ont utilisé un matériau solide basique à base de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ dans la préparation de ces dérivés. Le rendement est toujours varié entre 87% - 95%.

En 2019, Ghaemzadeh et ses collaborateurs [38] ont employé un nouveau catalyseur hétérogène de type METAL-ORGANIQUE FRAMEWORKS le $\text{NiCo}_2\text{O}_2@\text{Ni}(\text{BDC})$ dans ce modèle de réaction dont le but de vérifier l'efficacité de ces matériaux. Le rendement varie entre 82% et 93%.

Plus récemment, en 2020, Kalpana N. Handore et ses collaborateurs [39] ont développé une nouvelle approche simple, sans solvant pour préparer les dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one/thiones (DHPM) en utilisant une quantité catalytique du polyindole pendant 25 à 35 minutes. Le rendement varie entre 87% et 97%.

Dans la même année, la réaction de Biginelli a été appliquée comme une simple approche de polycondensation multicomposants en one-pot pour synthétiser des nouveaux poly(3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one)s entièrement renouvelables. Cette synthèse a été développée par Julian T Windbiel et ses collaborateurs [40] en faisant réagir des bis-acétoacétates ou bis-

Chapitre 1 : Etude bibliographique



acétoacétamides, l'aldéhyde téréphtalique et le (*N*-méthyl)urée dans le DMSO en présence d'acide *p*-toluenesulfonique (APTS) à 125°C pendant de 30' à 22,5 h (**Schéma 9**). Or, les monomères bis-acétoacétates et bis-acétoacétamides avec différentes longueurs d'espaceur ont été synthétisés avec des rendements allant jusqu'à 99 % dans un processus en une seule étape.

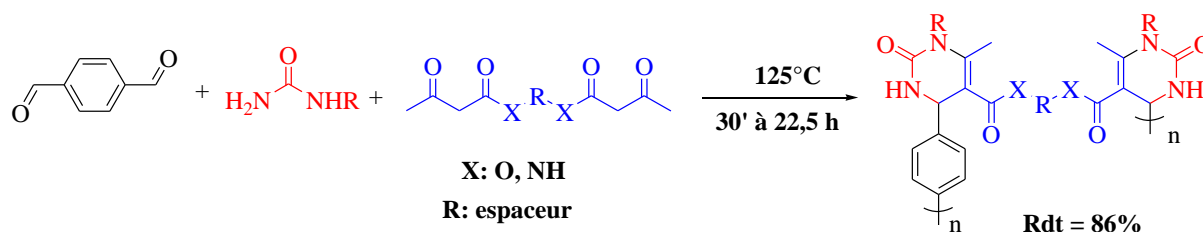


Schéma 9 : Synthèse de poly(3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one)s

Une année après, en 2021, dans le cadre de synthétiser de nouveaux polymères, M. Kaur et ses collaborateurs [41] ont utilisé quelques réactifs de Biginelli dans la réaction de polymérisation de gels polyamides entre une diamine et les 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones (DHPMs) catalysé par un liquide ionique supporté sur le Fe₃O₄ (**Schéma 10**) avec un rendement de l'ordre de 94%. Les 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones (DHPMs) ont été préparés par une réaction multicomposante entre l'isophthalaldéhyde, l'urée et l'acétoacétate d'éthyle catalysé par le perchlorate du Zinc (Zn(ClO₄)₂·6H₂O avec un rendement de l'ordre de 74%.

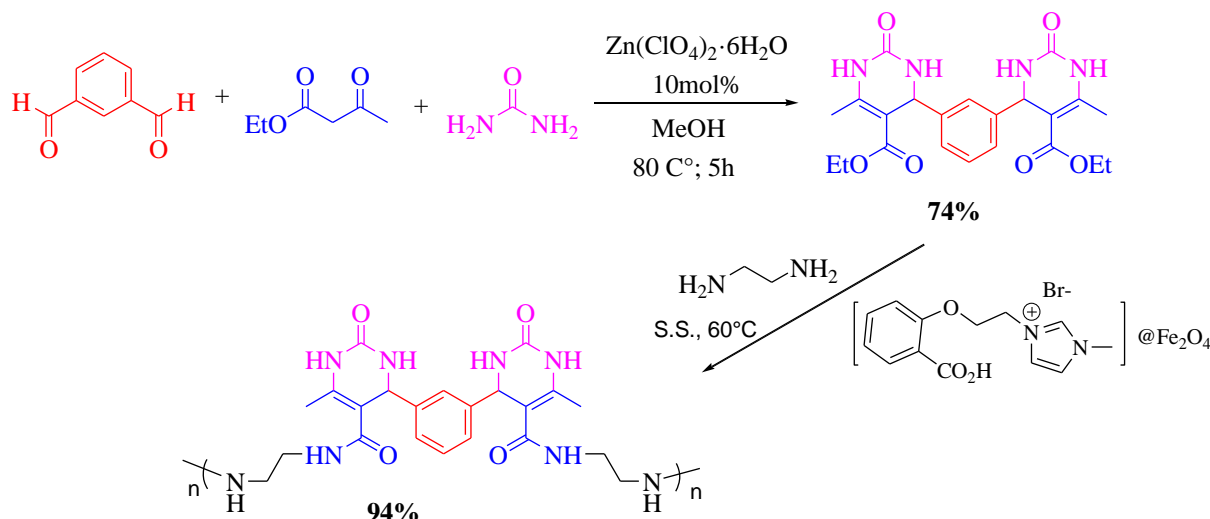


Schéma 10 : La réaction de polymérisation de gels polyamides



II. Intérêt biologique

L'anneau de pyrimidiques a été incorporé dans une large gamme de composés biologiquement actifs connus ; ce qui a inspiré les chercheurs à synthétiser plusieurs composés contenant ce fragment.

Donc, c'est un anneau très intéressant (**Figure 2**) [2], ce qui a mis en lumière l'importance de développer de nouveaux traitements plus ciblés, plus efficaces et présentant moins d'effets secondaires.

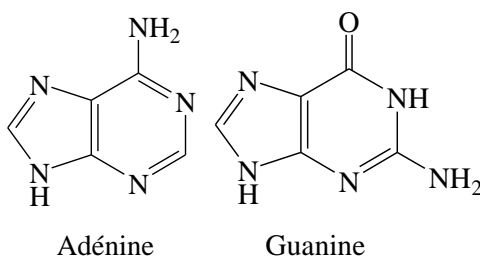


Figure 2 : les dérivés de pyrimidines

Les pyrimidiques substituées possèdent une variété d'activités biologiques, et souvent toutes les positions substituées ont été explorées pour expliquer leurs activités sur divers pathogènes [42] (**Figure 3**).

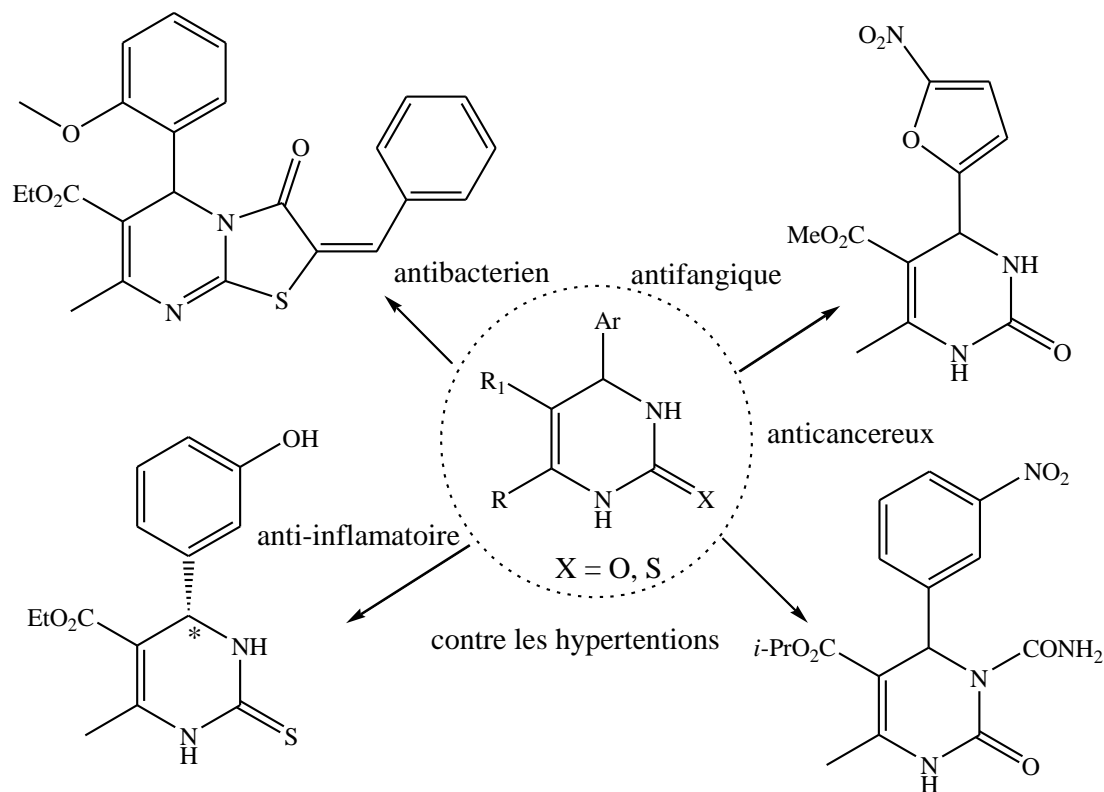


Figure 3 : Quelques dérivés actifs de pyrimidines

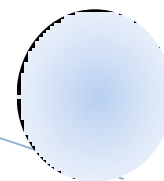


III. Conclusion

L'étude bibliographique exposée dans ce chapitre permet d'avoir une représentation globale sur les différents procédés de synthèse des pyrimidines et ses dérivés. En effet, ces derniers sont décrits dans la littérature comme étant des composés dotés de plusieurs propriétés chimiques, pharmaceutiques et thérapeutiques intéressantes.

Chapitre II :

RESULTATS ET DISCUSSION



I. Introduction

Récemment, les structures chimiques contenant le squelette **pyrimidine** et précisément le **2-aminopyrimidine** sont largement attirées par de nombreux chercheurs, notamment les chimistes, vu l'importance qu'ils portent dans les différents domaines chimiques, biologiques et pharmaceutiques.

De notre côté, nous nous sommes intéressés à la synthèse de ce type de molécule, en introduisant la réaction multi composant.

En tenant compte des différentes synthèses de cette classe d'hétérocycles développées dans la littérature, nous proposons ici d'optimiser la synthèse décrite par Biginelli en une seule étape à partir de dérivés d'aldéhydes, des dérivés de la thio-urée ou l'urée ou la guanidine et de différents méthylènes acides, tout en essayant de respecter quelques critères de la chimie verte.

II. Analyse Rétro-synthétique

Le **schéma 1** présente le chemin Rétro-synthétique qui expliquer la synthèse du 2-aminopyrimidine que nous avons pris.

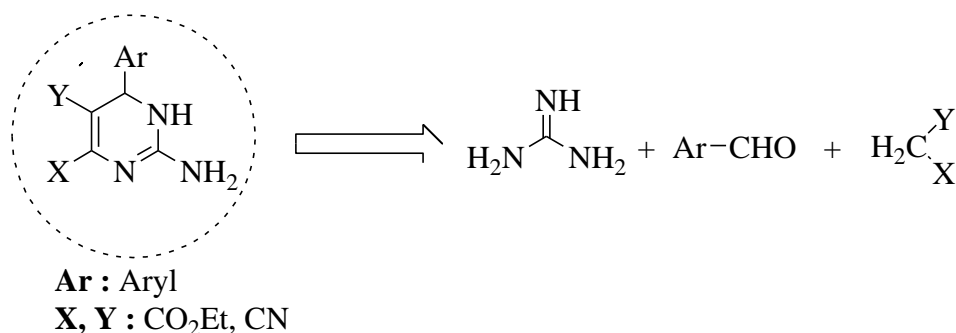
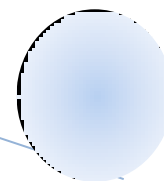


Schéma 1 : Analyse rétro-synthétique de 2-aminopyrimidine

La réaction est effectuée de manière simple en one-pot entre les dérivés d'aldéhydes et les différents méthylènes acides avec le sel de guanidinium, tout en modifiant quelques conditions opératoires tels que :

- La base et l'acide
- L'effet de mode de chauffage
- Le méthylène acide
- Le solvant



III. Tentative de synthèse de 2-oxo-6-aryle-1,6-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle

Depuis longtemps, les chercheurs, en chimie organique, qui s'intéressent à ces composés ont tenté de développer une nouvelle méthode simple et rapide pour les synthétiser, en jouant sur certaines variables de la réaction.

Plusieurs bases et acides ont été utilisés pour synthétiser ces dérivés et améliorer les rendements.

Donc, nous avons réalisé la première tentative sur la réaction en *One-Pot* entre 4-chlorobenzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée à reflux d'éthanol 96% pendant 4h (**Schéma 2**) en présence d'acide sulfamique (NH_3SO_3) ou une base le carbonate de potassium (K_2CO_3).

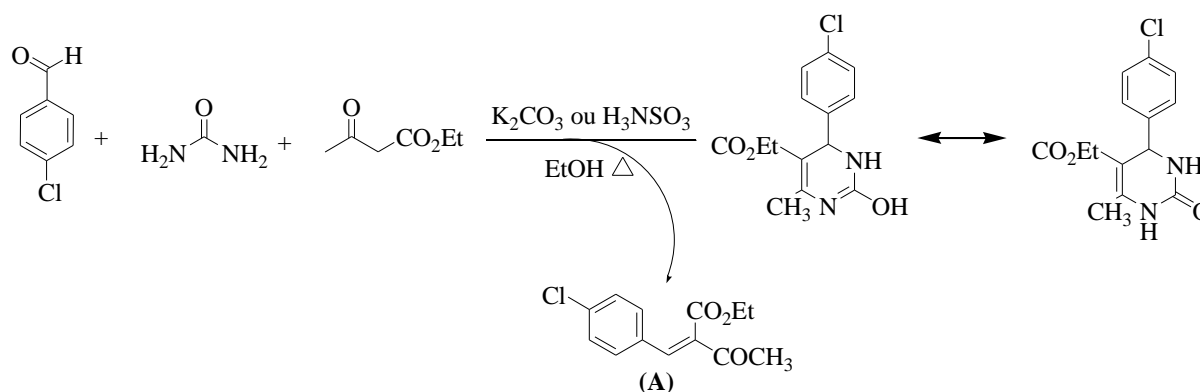


Schéma 2 : Réaction en One-Pot entre 4-chlorobenzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée

Cette première tentative a échoué dans la formation de 2-oxopyrimidine-5-carboxylate d'éthyle, l'utilisation de K_2CO_3 comme catalyseur nous a donné un résidu final de la réaction contient un mélange de produits (reste à purifier) et l'utilisation de l'acide sulfamique (H_3NSO_3) nous a donné un solide blanc avec un rendement de l'ordre de 74,5%, qui représente l'intermédiaire (A).

On a confirmé ce résultat par le point de fusion (160°C) qui est le même de l'intermédiaire décrit dans la littérature et aussi l'interprétation du spectre IR.

Donc nous avons pensé de modifier quelques paramètres :

- Changé l'acétoacétate d'éthyle par le malononitrile, et chauffé la réaction pendant 3h à reflux d'éthanol 96%. Le solide blanc cassé obtenu après refroidissement représente l'alcène de la réaction de condensation entre le malononitrile et l'aldéhyde. Ce résultat est confirmé par point de fusion, spectre IR, spectre de RMN¹H, 2D et par M.S.

qu'on n'a pas pu purifier par chromatographie sur colonne à cause de manque de moyens. Dans la 2^{ème} tentative on a utilisé le K_2CO_3 comme catalyseur et on a obtenu un solide blanc (alcène).

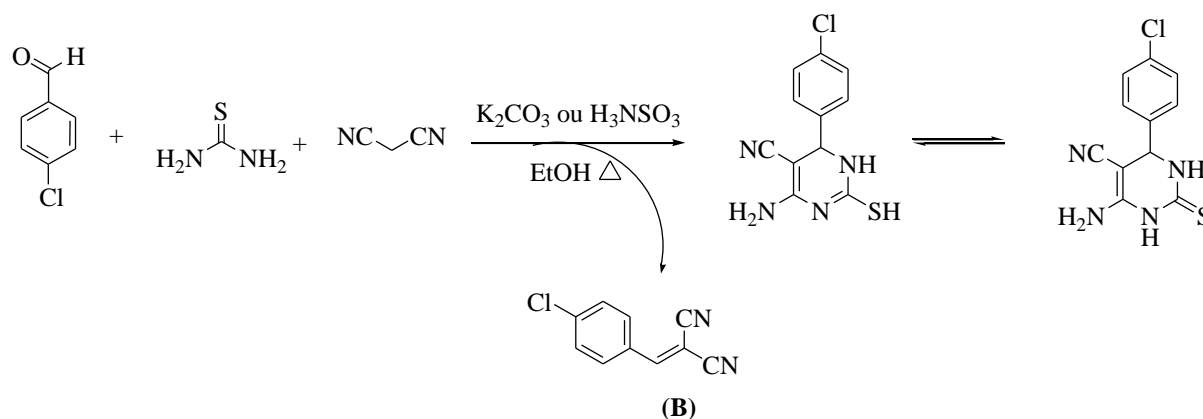


Schéma 4 : Réaction en One-Pot entre 4-chlorobenzaldéhyde, le malononitrile et la thio-urée

Ce résultat nous a poussé de modifier quelques conditions opératoires telles que :

- **L'effet du catalyseur :**

Plusieurs base et acide, tels que K_2CO_3 , Et_3N , $NaCl$, $APTS$, $SnCl_4$, pipéridine... ont été employées pour améliorer les rendements de ce type de réactions.

Dans notre cas, nous avons utilisé l'acétate d'ammonium (NH_4OAc) ou le phosphate d'ammonium ($(NH_4)_3PO_4$) pour la préparation de 2-mercapto-1,6-dihydropyrimidine-5-carbonitriles à partir toujours de 4-chlorobenzaldéhyde, le malononitrile et la thiourée. Un produit blanc cassé de rendement 51,28% est obtenu.

Après l'analyse spectrale IR (les bandes caractéristiques de produit obtenu sont identiques aux bandes caractéristiques de l'alcène référence), RMN1H, SM et le prélèvement du point de fusion de l'ordre de $162^\circ C$, on a constaté que le solide blanc cassé correspond au alcène (B) (schéma 04).

Par contre le filtrat contient une multîtache dont laquelle on a une tâche fluorescente, reste à purifier.

- **L'effet du chauffage :**

D'autre part, l'utilisation d'un nouveau mode de chauffage, pour donner plus d'énergie d'activation à cette réaction, c'est-à-dire irradiation sous Micro-onde dans cette réaction n'a pas donné un grand changement. On a mélangé les trois mêmes composés en présence de

K_2CO_3 ou la cyclodextrine ou le phosphate d'ammonium. Le même problème précédant, on n'a pas pu séparer le mélange.

- *L'effet du méthylène actif :*

L'emploi de composés à méthylène actif en synthèse organique a été très étudié, depuis longtemps.

Dans notre cas, on a utilisé le malononitrile, le cyanoacétate d'éthyle et l'acétoacétate d'éthyle. On obtient aussi un mélange des produits.

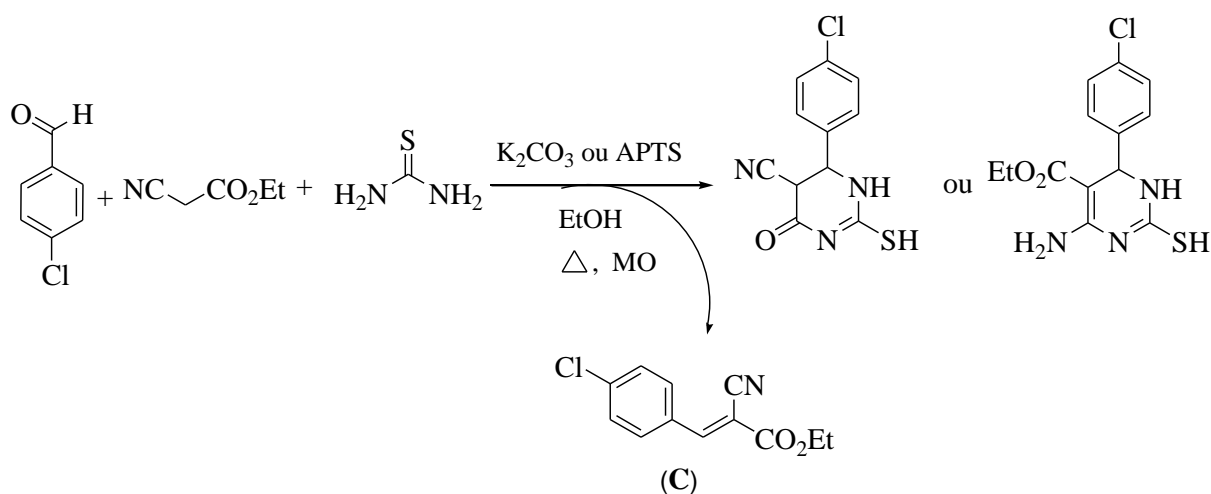


Schéma 5 : l'effet du méthylène actif sur la réaction en One-Pot

V. Tentative de synthèse de 2-amino-6-aryle-1,6-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle

Étant donné que la réaction n'a pas bien marché avec la thio-urée et l'urée, nous avons directement introduit le sel de guanidinium dans la réaction One-pot de Biginelli avec le 4-chlorobenzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle à reflux d'éthanol ou irradiation sous micro-onde en présence de K_2CO_3 (**Schéma 6**).

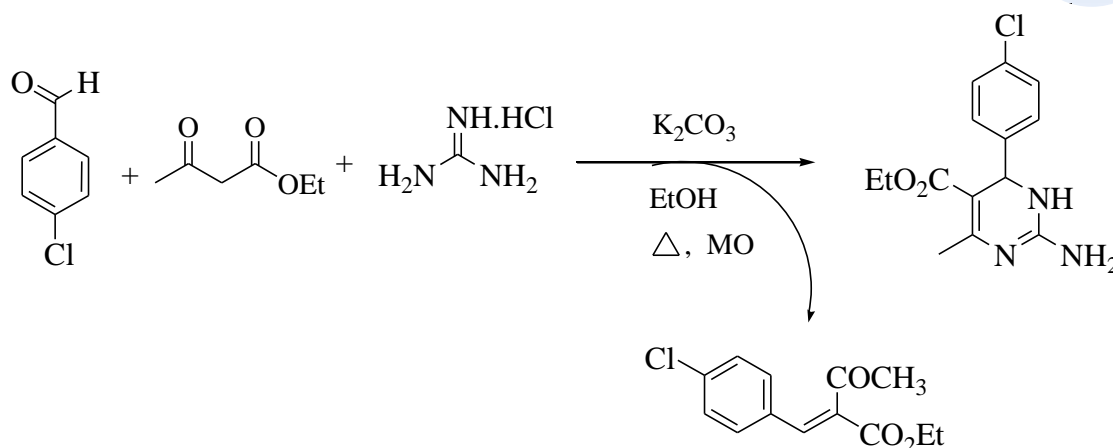


Schéma 6 : Réaction en One-Pot entre 4-chlorobenzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et le chlorure de guanidine

Après avoir fait une CCM, Nous avons obtenu une huile qui contient un mélange de produits qu'on n'a pas pu purifier par la chromatographie sur colonne.

D'autre part, le même procédé est réalisé avec le malononitrile avec le 2,4-dichlorobenzaldéhyde. Toujours le même résultat est obtenu.

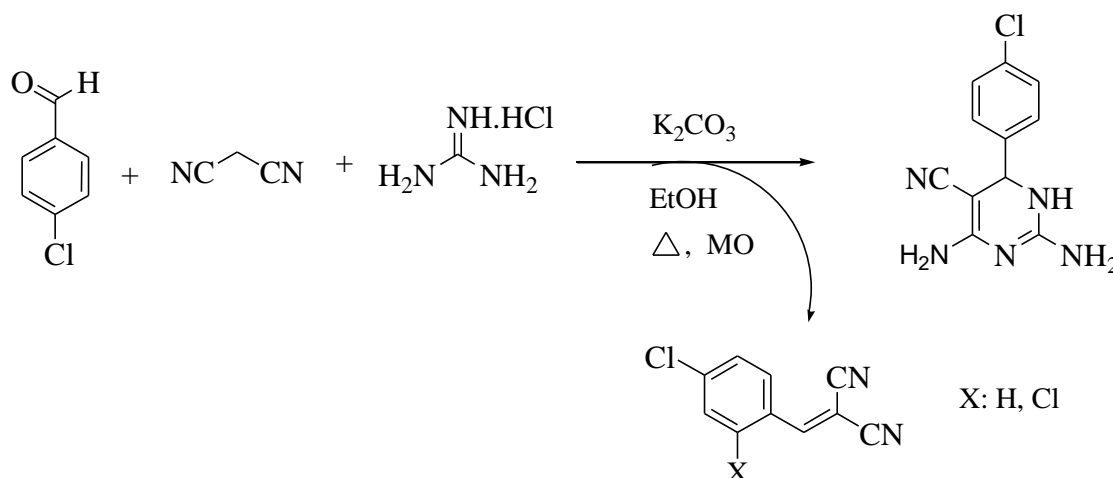


Schéma 7 : Réaction en One-Pot entre les dérivés de benzaldéhyde, malononitrile et le chlorure de guanidium

Après l'analyse spectrale IR (les bandes caractéristiques de produit obtenu sont identiques aux bandes caractéristiques de l'alcène référence), RMN1H, SM et le prélèvement du point de fusion de l'ordre de 162°C, on a constaté que le solide blanc cassé correspond au alcène.

La figure 01 montre bien que le solide blanc cassé formé représente l'alcène 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile produit entre l'aldéhyde et le malononitrile.

Chapitre 2 : Résultats & Discussion

L'analyse du spectre RMN1H (figure 01) de l'alcène 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile enregistré dans le CDCl₃ montre clairement que ce n'est pas le spectre de 2-amino (ou 2-mercapto ou 2oxo) pyrimidine, il y a la présence d'un doublet à 7,74-7,80 ppm pour un une constante de couplage à $J = 3,69 \text{ Hz}$ correspond aux deux protons aromatiques Hb et un autre doublet vers 7,44-7,58 ppm pour un une constante de couplage à $J = 8,76 \text{ Hz}$ correspond aux deux protons aromatiques Ha ainsi qu'un signal singlet à 7,94 ppm intégrant un proton correspond au proton d'alcène Hc. Même la RMN2D (figure 02) a montré très bien les couplages H-H du noyau aromatique.

L'IR a montré clairement la bande caractéristique de la fonction nitrile (CN) vers 2222 cm^{-1} .

En outre, ce résultat a été appuyé à l'aide de la spectroscopie de masse (figure 5) couplé avec la chromatographie en phase gazeuse (figure 4). Le chromatogramme de CPG montre un seul pic vers 8,403 min, ce qui signifie que le produit blanc cassé est pur. La S.M. (EI) montre un pic de masse m/z : 188 (100%) correspond à la masse de 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile, un fragment à 153 correspondant à la libération de CN et un autre fragment à 137 correspond à la libération de deux CN.

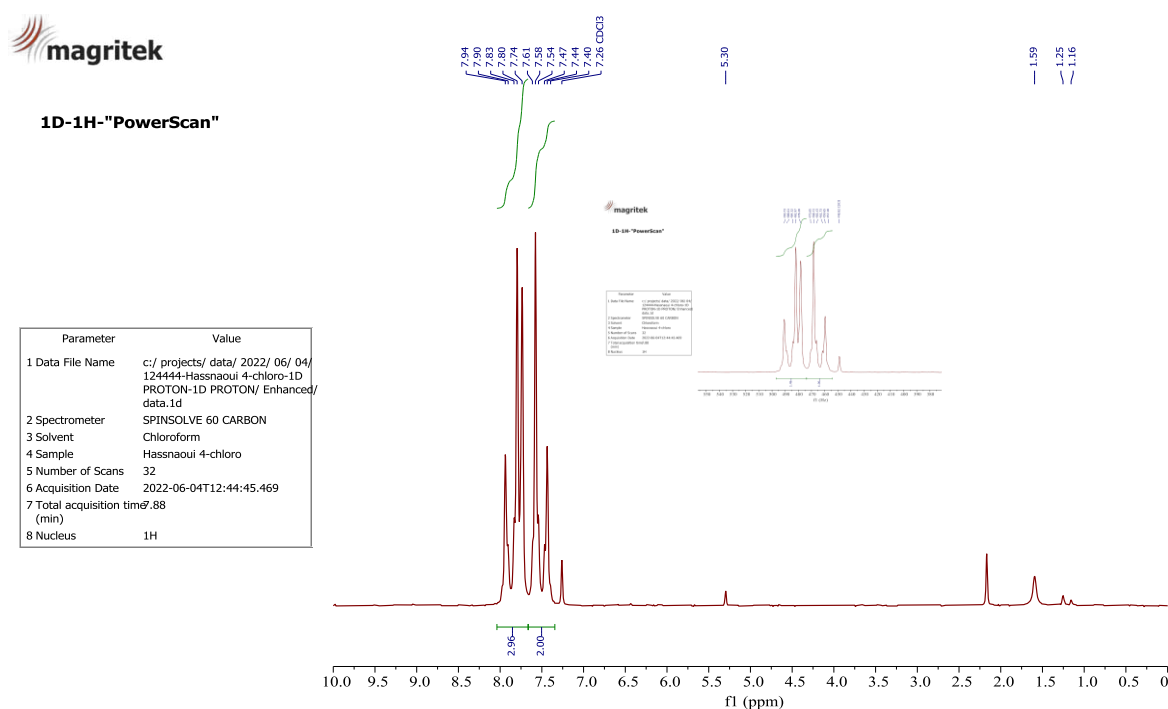


Figure 01 : Spectre RMN1H de 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile

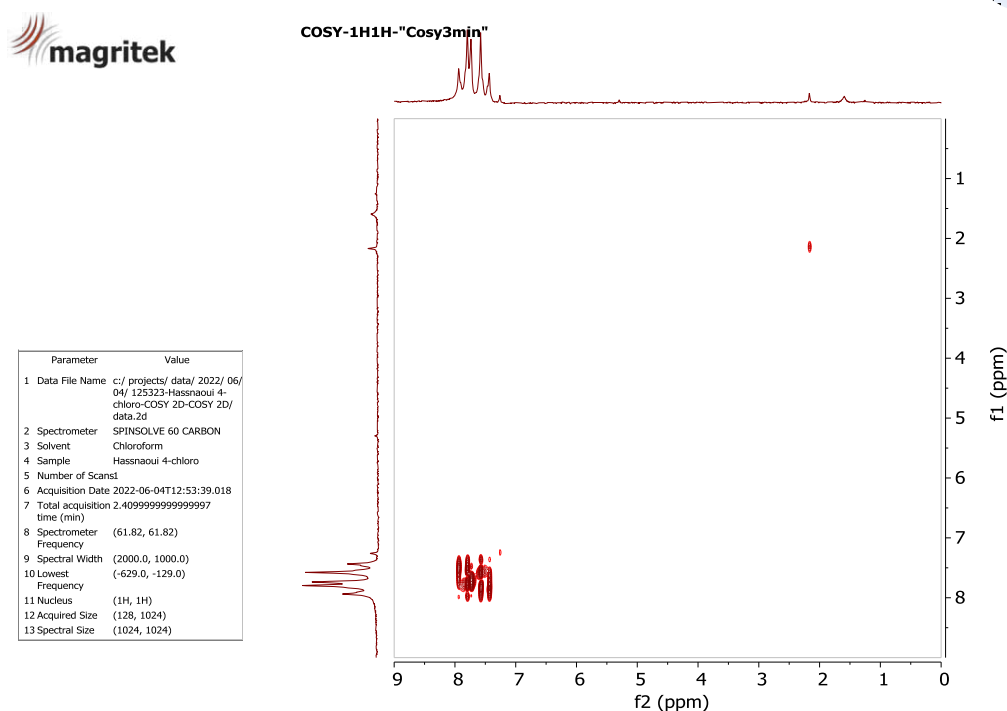


Figure 02 : Spectre RMN2D de 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile

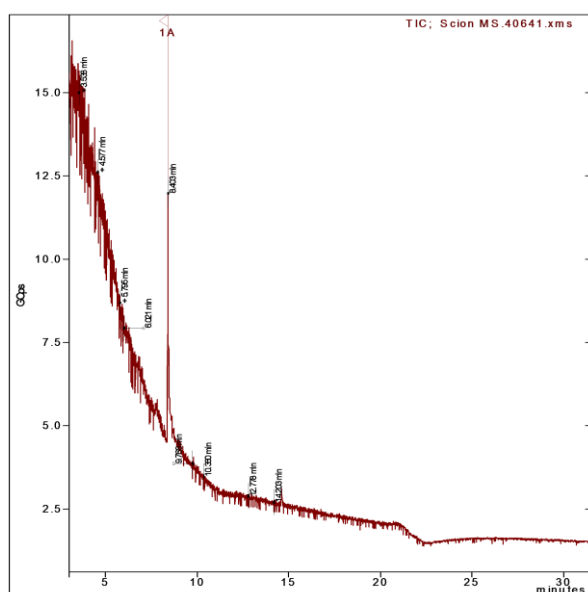


Figure 4 : Chromatogramme CPG de 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile

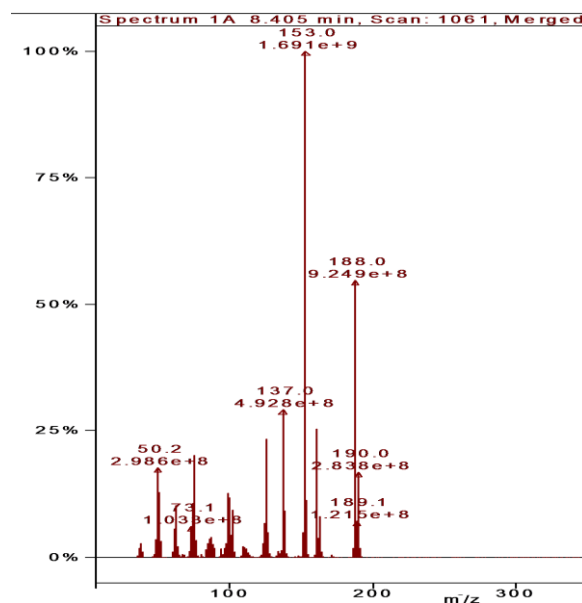
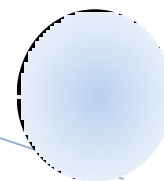


Figure 5 : Spectroscopie de masse de 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile

VII. Fluorescence Moléculaire

Parmi les objectifs de ce travail est de synthétiser et d'étudier de nouveaux fluophores capables de capter et complexer les métaux lourds toxiques tels que : Pb^{2+} , Hg^{2+} et Cd^{2+} ou même complexés d'autres métaux non toxiques tels que : Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} ...etc. Et vu



la difficulté d'obtenir le 2-amino(ou 2-mercapto ou 2-oxopyrimidine), nous avons poussé de prendre un des filtrats de nos réaction et faire une petite séparation sur une plaque préparative CCM puis étudier la fluorescence moléculaire de la tâche fluorescente.

Le filtrat obtenu de la réaction entre le malononitrile, le 4-chlorobenzaldéhyde et la thiourée est évaporé sous pression réduite puis dilué dans un minimum de solvant (CHCl_3) ensuite le déposé sur une plaque préparative CCM de (20x20), cette dernière est plongée dans un éluant acétate d'éthyle/hexane (60/40). Après élution, la tâche fluorescente sur la silice est grattée, déposé sur un verre fritté et lavé par une quantité du CHCl_3 . La CCM de filtrat a montré une seule tâche fluorescente.

L'étude de la fluorescence moléculaire a présenté une bande d'émission vers $\lambda_{\text{em}} = 407 \text{ nm}$ pour une intensité maximale de l'ordre de 6150,8 u.a. et pour longueur d'onde d'excitation $\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ nm}$. Par contre, si on augmente la longueur d'excitation jusqu'à 380 nm, l'intensité d'émission diminue.

L'ajout d'une quantité du sel de d'acétate de plomb $\text{Pb}(\text{AcO})_2$ de l'ordre de (9,84 μmol ; 3,20 mg) à une solution de ce filtrat ($C_{\text{filtrat}} = 8,70 \cdot 10^{-4} \text{ M}$) conduit à un léger baissement de l'intensité d'émission (de 1528,4 u.a. à 1350,2 u.a) ainsi un déplacement de la bande d'émission vers 420 nm.

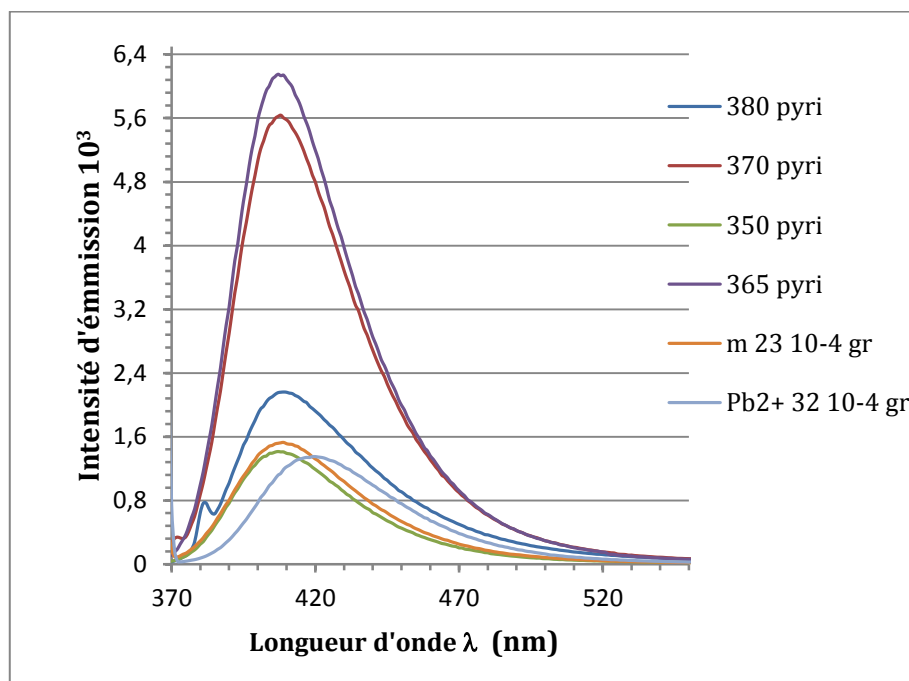
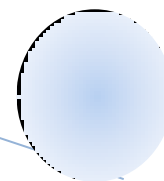


Figure 6 : Fluorescence Moléculaire

Chapitre III :

PARTIE EXPERIMENTAL



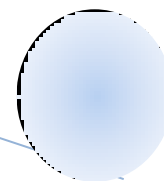
Matériels et Méthodes

Température de fusion : Les températures de fusion (T_f) ont été mesurées sur un appareil Banc Kofler HEIZBANK type WME avec un interval de température allant de 50 à 260°C et ne sont pas corrigées.

Chromatographie sur couche mince : La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) est faite sur plaques de gel de silice 60 F254 (Merck) (40-63 μm). Les révélateurs utilisés sont : UV (254 nm).

Infrarouge : Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre « Perkin Elmer » à transformée de Fourier en mode ATR. Seules les bandes caractéristiques sont mentionnées.

Appareillage micro-onde : Certaines réactions ont été réalisées sous micro-onde domestique irradiée à 360W.



1. Tentative de synthèse du 2-mercapto(ou amino ou oxo)-6-aryle-1,6-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle

Méthode A : Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on place (7,1 mmol, 1 g) de 4-chlorobenzaldéhyde, (7,1 mmol, 0,92 g) d'acétoacetate d'éthyle et (7,1 mmol, 0,43 g) de l'urée dans 10 mL d'éthanol 96% en présence de 1 eq.gr. d'acide sulfamique (NH_3SO_3). Après 2 h 30 min à 4 h de reflux (l'avancement de la réaction est suivi par CCM), on refroidit le mélange dans un bain de glace. Un précipité blanc se forme, il est filtré et lavé par l'éthanol 96% et séché sous pression réduite.

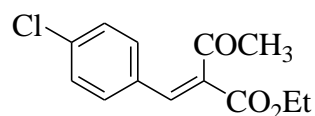
Méthode B : le même protocole réalisé avec la méthode A, sauf qu'on a introduit (7,1 mmol, 0,54 g) de la thiourée à la place de l'urée.

Un solide jaune est formé, filtré et lavé par l'éthanol 96% et séché sous pression réduite.

Méthode C : le même protocole réalisé avec la méthode A, avec un changement de l'urée par le chlorure de guanidium (7,1 mmol, 0,42 g) en présence d'une base de type de K_2CO_3 (7,1 mmol, 0,7 g) au lieu d'un acide.

Une fois la réaction est terminée, le mélange est refroidi par l'eau glacée. Une huile marron est formée, extraite par 3 fois 15 mL de chloroforme, séchée sur MgSO_4 puis évaporée.

La CCM montre un mélange de produits est formé.



Masse molaire : 252,06 g/mol ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$)

Aspect physique : solide blanc (A)

Solide blanc jaunâtre (B) : un mélange

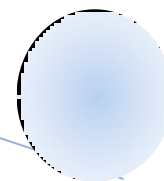
Huile marron (C) : un mélange

Rdt = 74,5 % (A)

Pt_f = 210 °C

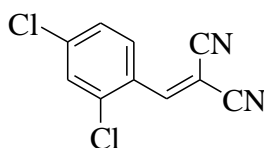
R_f (éluant : (Hexane/AcOEt) (50% / 50%) : A : 0,60

IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3000 (CH_{arom} , M) ; 1701 (CO, F) ; 1647 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$, F) ; 1089 (C-O, F) ; 778 (C-Cl, F).



2. Tentative de synthèse du 2-amino-6-(2,4-dichlorophényle)-1,6-dihydropyrimidine-5-carbonitrile

Procédure générale : Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit (8,5 mmol ; 1,5 g) de 2,4-dichlorobenzaldehyde, (8,5 mmol ; 0,5 g) de malononitrile et (8,5 mmol ; 0,5 g) de chlorure de guanidium en présence 1 eq.gr. d'acétate d'ammonium (NH₄AcO) dans 10 mL d'éthanol 96%. Le système est porté au reflux pendant 4h (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Après refroidissement, un solide jaune est formé, filtré sous pression réduite, lavé plusieurs fois par un mélange éthanol/eau.



Masse molaire : 221,98 g/mol (C₁₀H₄Cl₂N₂)

Aspect physique : solide rose

R_f(éluant : (Hexane/AcOEt) (50% / 50%) : un mélange de produits

3. Tentative de synthèse du 2-mercapto(ou amino ou oxo)-6-(4-chlorophényle)-1,6-dihydropyrimidine-5-carbonitrile

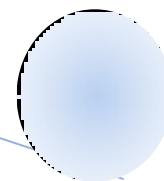
Méthode A : Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit (7,1 mmol ; 1 g) de 4-chlorobenzaldehyde, (7,1 mmol ; 0,44 g) de malononitrile et (7,1 mmol ; 0,43 g) d'urée en présence 1 eq.gr. d'acide sulfamique (H₃NSO₃) dans 10 mL d'éthanol 96%. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 3h (l'avancement de la réaction est suivi par CCM).

Après refroidissement dans un bain de glace, un solide blanc jaunâtre est formé, lavé plusieurs fois par l'éthanol et filtré sous pression réduite. Après analyse par CCM, le solide présente un mélange de nouveaux produits.

Méthode B : la même procédure A est refaite avec un changement de l'urée par (7,1 mmol ; 0,54 g) de la thiourée.

Un solide blanc cassé est formé, filtré et lavé par l'éthanol sous pression réduite. Après analyse par CCM, le solide présente un mélange de nouveaux produits.

Méthode C : la même procédure A est reproduite avec un changement de l'urée par (7,1 mmol ; 0,42 g) de chlorure de guanidinium en présence d'un 1 eq.gr. de la base de K₂CO₃ dans



10 mL d'un mélange d'éthanol-eau (80/20). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2h.

Lorsque la consommation de l'aldéhyde est totale, le mélange est refroidi dans un bain de glace. Un solide blanc jaunâtre est formé, après filtration sous vide. Une poudre fine est obtenue qui contient un mélange de produits qu'on ne peut pas traiter avec les moyennes disponibles. Après analyse par CCM, le solide présente un mélange de nouveaux produits.

Méthode D: le même procès C est reproduit avec un changement du K_2CO_3 par (mol) d'acétate d'ammonium ($AcONH_4$).

Un solide beige est formé, filtré et lavé par un mélange éthanol-eau. Après analyse par CCM, le solide présente une seule tâche correspond à l'intermédiaire 'alcène'.

Méthode E: le même procès C est reproduit avec un changement du K_2CO_3 par (mol) de phosphate de diammonium ($(NH_4)_2HPO_4$).

Un solide blanc cassé est formé, filtré et lavé par un mélange éthanol-eau. Un solide beige est formé, filtré et lavé par un mélange éthanol-eau. Après analyse par CCM, le solide présente une seule tâche correspond à l'intermédiaire 'alcène'.

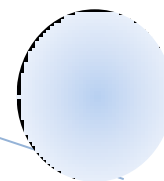
Méthode F: le même procès C est reproduit avec un changement du K_2CO_3 par (1 mL) de l'acide chlorhydrique (HCl). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 5h.

Après la consommation de l'aldéhyde, le mélange est refroidi et un solide beige est formé, filtré et lavé par un mélange éthanol-eau. Un solide beige est formé, filtré et lavé par un mélange éthanol-eau. Après analyse par CCM, le solide présente une seule tâche correspond à l'intermédiaire 'alcène'.

Méthode G: Dans un tube à essai, on met : (3,6 mmol ; 0,5 g) de 4-chlorobenzaldehyde, (3,6 mmol ; 0,22 g) de malononitrile et (3,6 mmol ; 0,3 g) de thio-urée en présence 1 eq.gr. de carbonate de potassium (K_2CO_3) dans 2 mL d'éthanol 96%. Le mélange réactionnel est irradié sous microonde à 300 W pendant 3 min (l'avancement de la réaction est suivi par CCM).

Après refroidissement dans un bain d'eau galcée, un solide blanc jaunâtre est formé, lavé plusieurs fois par un mélange eau-éthanol et filtré sous pression réduite. Après analyse par CCM, le solide présente un mélange de nouveaux produits.

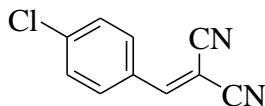
Méthode H: la même procédure G est rétablie avec un changement du K_2CO_3 par (3,6 mmol ; 1 g) de phosphate d'ammonium ($(NH_4)_3PO_4$), le temps de la réaction est 1 min.



Un solide beige est formé, filtré et lavé par l'éthanol sous pression réduite. Après analyse par CCM, le solide présente un mélange de nouveaux produits.

Méthode I : la même procédure **G** est reproduite avec un changement du K_2CO_3 par (0,5 g) de la cyclodextrine, le temps de la réaction est 2 min.

Un solide beige est formé, filtré et lavé par l'éthanol sous pression réduite. Après analyse par CCM, le solide présente un mélange de nouveaux produits.



Masse molaire : 188,01 g/mol ($C_{10}H_5ClN_2$)

Rdt = 23 % (D) ; 52 % (E) ; 25 % (F).

Pt_f = 162 °C

R_f (éluant : (cyclohexane/AcOEt) (70% / 30%) : 0,63

IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3000 (CH_{arom} , M) ; 2222 (CN, F) ; 1647 ($C=C_{arom}$, F) ; 814 (C-Cl, F).

RMN¹H ($CDCl_3$, δ ppm) : 7,44-7,58 (d, $J = 8,76$ Hz, 1Ha) ; 7,74-7,80 (d, $J = 3,69$ Hz, 1Hb) ; 7,94 (s, 1Hc).

M.S. (EI) m/z : 188 (100%) ; 153 (-CN) ; 137 (-2 x CN).

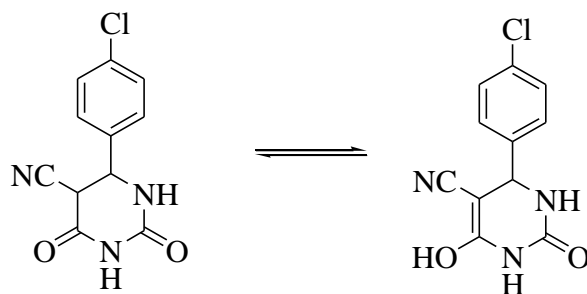
4. Synthèse du 2,4-dioxo-6-aryle-hexahydropyrimidine-5-carbonitrile

Méthode A : Dans un tube à essai, on introduit (3,6 mmol ; 0,5 g) de 4-chlorobenzaldehyde, (3,6 mmol ; 0,4 g) de cyanoacétate d'éthyle et (3,6 mmol ; 0,3 g) de thio-urée en présence 1 eq.gr. d'acide paratoluènesulfonique (APTS) dans 2 mL d'éthanol 96%. Le mélange réactionnel est irradié sous microonde à 300 W pendant 1 min (l'avancement de la réaction est suivi par CCM).

Après refroidissement dans un bain d'eau glacée, un solide jaune est formé, lavé plusieurs fois par l'éthanol et filtré sous pression réduite. Après analyse par CCM, le solide présente un mélange de nouveaux produits.

Méthode B : la même procédure **A** est reproduite avec un changement du APTS par (mol) de K_2CO_3 , le temps de la réaction est 2 min.

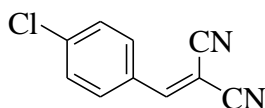
Un solide jaune poussin est formé, filtré et lavé par l'éthanol. Après analyse par CCM, le solide présente un mélange de nouveaux produits.



5. Synthèse du 2-arylidènemalononitrile

Procédure générale : Dans un tube à essai, on introduit (3,6 mmol ; 0,5 g) d'aldéhyde, (3,6 mmol) de malononitrile en présence 1 eq.gr. d'acétate d'ammonium (NH_4AcO) dans 2 mL d'éthanol 96%. Le mélange réactionnel est irradié sous microonde à 300 W pendant 3 min (l'avancement de la réaction est suivi par CCM).

Après refroidissement dans un bain d'eau glacée, un solide blanc cassé est formé, lavé plusieurs fois par l'éthanol et filtré sous pression réduite. Après analyse par CCM, le solide présente un nouveau produit.



Masse molaire : 188,01 g/mol ($\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClN}_2$)

Rdt = 65 %

Pt_f = 162 °C

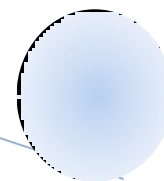
R_f (éluant : (cyclohexane/AcOEt) (70% / 30%) : 0,63

IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3000 (CH_{arom} , M) ; 2222 (CN, F) ; 1647 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$, F) ; 814 (C-Cl, F).

RMN¹H (CDCl_3 , δ ppm) : 7,44-7,58 (d, $J = 8,76$ Hz, 1Ha) ; 7,74-7,80 (d, $J = 3,69$ Hz, 1Hb) ; 7,94 (s, 1Hc).

M.S. (EI) m/z : 188 (100%) ; 153 (-CN) ; 137 (-2 x CN).

Conclusion Générale



Conclusion Générale

Durant ce travail, nous avons tenté de mettre une stratégie de synthèse facile, simple et rapide qui conduit à la formation de 2-amino (ou 2-mercapto ou 2-oxo)pyrimidines substitués en position 4, 5 et 6 selon différentes conditions en respectant quelques critères de la chimie verte, en se basant sur les synthèses décrites dans la littérature. Malheureusement, on n'a pas pu obtenir le produit pur désiré à la fin de la réaction, le résultat obtenu est mélange ou un intermédiaire de la condensation entre l'aldéhyde et le méthylène actif.

Le produit fluorescent non identifié obtenu dans le mélange, a fait l'objet d'une étude de la fluorescence moléculaire après une séparation sur une plaque préparative. Cette étude a présenté une bande d'émission vers $\lambda_{em} = 407$ nm pour une intensité intéressante maximale de l'ordre de 6150,8 u.a. pour une concentration de $C = 1,5 \cdot 10^{-2} M$.

L'ajout d'une quantité du sel d'acétate de plomb (Pb^{2+} , $2 AcO^-$) de l'ordre de (9,84 μmol ; 3,20 mg) à une solution de ce filtrat ($C_{filtrat} = 0,87$ mmol/L) conduit à un léger baissment de l'intensité d'émission (de 1528,4 u.a. à 1350,2 u.a) ainsi un déplacement de la bande d'émission vers 420 nm.

Références



Références

1. J. Cleyden, N. Greeves, S. Warren, *Livre de chimie organique 2e édition, traduction d'André poussé*, **2012**.
2. A. S. Burton, J. C. Stern, J. E. Elsila, D. P. Glavin, J. P. Dworkin, Understanding prebiotic chemistry through the analysis of extraterrestrial amino acids and nucleobases in meteorites, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41(16), 5459-5472.
3. A. Dondoni, A. Massi, Parallel synthesis of dihydropyrimidinones using Yb(III)-resin and polymer-supported scavengers under solvent-free conditions. A green chemistry approach to the Biginelli reaction, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7975–7978
4. X. Zhang, Y. Li, C. Liu, J. Wang, An efficient synthesis of 4-substituted pyrazolyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-(thio)ones catalyzed by Mg(ClO₄)₂ under ultrasound irradiation. *J. Mol. Catal. A*, **2006**, 253, 207–211.
5. B.J. Ahn, M.S. Gang, K. Chae, Y. Oh, J. Shin, W. Chalg, A microwave-assisted synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones catalyzed by FeCl₃-supported Nanopore Silica under solvent-free conditions, *J. Ind. Eng. Chem.*, **2008**, 14, 401–405.
6. V. Devthade, G. Kamble, S.G. Ghugal, K.H. Chikhaliya, S.S. Umare, Visible Light-Driven Biginelli Reaction over Mesoporous g-C₃N₄ Lewis-Base, *Catalyst Chem. Sel.*, **2018**, 3, 4009–4014.
7. S. Gulati, R. Singh, R. Prakash, S. Sangwan, One-pot three component synthesis of substituted dihydropyrimidinones using fruit juices as biocatalyst and their biological studies, *PLoS ONE*, **2020**, 15, e0238092.
8. J. Cheng, D.Y. Qi, An efficient and solvent-free one-pot synthesis of dihydropyrimidinones under microwave irradiation. *Chin.Chem. Lett.*, **2007**, 18, 647–650.
9. R. Tayebee, M. Ghadamgahi, Solvent free one-pot multi-component synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones catalyzed by mesoporous NH₄H₂PO₄/MCM-41 as an environmentally friendly, cheap, and effective catalyst, *Arab. J. Chem.*, **2017**, 10 (Suppl. S1), S757–S764.
10. A.S. Paraskar, G.K. Dewkar, A. Sudalai, Cu(OTf)₂ : A reusable catalyst for high-yield synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 3305–3308.
11. H. Naeimi, Z. Rashid, A.H. Zarnani, R. Ghahremanzadeh, Nanocrystalline magnesium oxide: An efficient promoter and heterogeneous nano catalyst for the one-pot synthesis of pyrazolotriazoles in green medium, *J. Nanopart. Res.*, **2014**, 16, 2416.



12. M. Gohain, D. Prajapati, J.S. Sandhu, A Novel Cu-catalysed Three-component One-pot Synthesis of Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones Using Microwaves under Solvent-free Conditions, *Synlett.*, **2004**, 235–238.
13. C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez, Utilisation of 1,3-Dicarbonyl Derivatives in Multicomponent Reactions, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4957–4980.
14. J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, P. Sridhar, J.S.S. Reddy, K. Nagaiah, N. Lingaiah, P.S. Saiprasad, Green Protocol for the Biginelli ThreeComponent Reaction: Ag₃PW₁₂O₄₀ as a Novel, Water-Tolerant Heteropolyacid for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 552–557.
15. R.O.M.A. De Souza, E.T. da Penha, H.M.S. Milagre, S.J. Garden, P.M. Esteves, M.N. Eberlin, O.A.C. Antunes, The Three Component Biginelli Reaction: A Combined Experimental and Theoretical Mechanistic Investigation, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 9799–9804.
16. M. Moosavifar, An appropriate one-pot synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by heteropoly acid supported on zeolite: An efficient and reusable catalyst for the Biginelli reaction, *Compt. Rend. Chim.*, **2012**, 15, 444–447.
17. A. Shahid, N.S. Ahmed, T.S. Saleh, S.A. Al-Thabaiti, S.N. Basahel, W. Schwieger, M. Mokhtar, Solvent-Free Biginelli Reactions Catalyzed by Hierarchical Zeolite Utilizing a Ball Mill Technique: A Green Sustainable Process, *Catalysts*, **2017**, 7, 84.
18. S. Bentahar, M.A. Taleb, A. Sabour, A. Dbik, M. El Khomri, N. El Messaoudi, A. Lacherai, R. Mamouni, Potassium Fluoride Modified Clay as a Reusable Heterogeneous Catalyst for One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones, *Russ. J. Org. Chem.*, **2019**, 55, 1423–1431.
19. C.E. Torres-Méndez, B. López-Mayorga, Copper supported on acid-activated vermiculite as an efficient and recyclable catalyst for the Biginelli reaction: A green approach, *Clay Miner*, **2020**, 55, 271–280.
20. G. Bosica, F. Cachia, R. De Nittis, N. Mariotti, Efficient One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones via a Three Component Biginelli Reaction, *Molecules*, **2021**, 26, 3753.
21. E.S. Diarjani, F. Rajabi, A. Yahyazadeh, A.R. Puente-Santiago, R. Luque, Copper Tridentate Schiff Base Complex Supported on SBA-15 as Efficient Nanocatalyst for Three-Component Reactions under Solventless Conditions, *Materials*, **2018**, 11, 2458.
22. P. Akbarzadeh, N. Koukabi, Synthesis and characterization of the immobilized polythiophene on magnetic carbon nanotube as a prominent catalyst for the synthesis of



- dihydropyrimidinone and octahydroquinazolinone derivatives, *Res. Chem. Intermediat.*, **2020**, 46, 4955–4969.
23. B. Mohammadi, F.K. Behbahani, Recent developments in the synthesis and applications of dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and thiones, *Mol. Divers.*, **2018**, 22, 405–446.
 24. H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J.N. Moorthy, Biginelli reaction: An overview, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 5135–5149.
 25. A.M.A. Shumaila, A.A.N. Al-Thulaia, Mini-review on the synthesis of Biginelli analogs using greener heterogeneous catalysis: Recent strategies with the support or direct catalyzing of inorganic catalysts, *Synth. Commun.*, **2019**, 49, 1613–1632.
 26. M.M. Heravi, S. Asadi, B.M. Lashkariani, Recent progress in asymmetric Biginelli reaction, *Mol. Divers.*, **2013**, 17, 389–407.
 27. M.M. Heravi, R. Moradi, L. Mohammad khani, B. Moradi, Current progress in asymmetric Biginelli reaction: An update., *Mol. Divers.*, **2018**, 22, 751–767.
 28. Y. Guo, Z. Gao, K. Wang, J. Li, X. Bi, L. Guo, H. Liu, E. Shi, J. Xiao, Chiral Spirocyclic Phosphoric Acid-Catalyzed Synthesis of 4-Alkyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one Derivatives by Asymmetric Biginelli Reactions, *Asian J. Org. Chem.*, **2020**, 9, 626–630.
 29. M. B., DESHMUKH, P. V., ANBHULE, S. D., JADHAV, A novel and environmental friendly, one-step synthesis of 2, 6-Diamino-4-phenyl pyrimidine-5-carbonitrile using potassium carbonate in water, *Indian J. Chem. B*, **2008**, 47 (5), 792-795.
 30. H. Sheibani, M. Seifi, A. Bazgir, Three-component synthesis of pyrimidine and pyrimidinone derivatives in the presence of high-surface-area MgO, a highly effective heterogeneous base catalyst, *Synthetic Comm.*, **2009**, 39(6), 1055-1064.
 31. R. Hekmatshoar, G. N. Kenary, S. Sadjadi., Y. S. Beheshtiha, ZnO Nanoparticles: a mild and efficient reusable catalyst for the one-pot synthesis of 4-amino-5-pyrimidinecarbonitriles under aqueous conditions, *Synthetic Comm*, **2010**, 40(13), 2007-2013.
 32. S. J Ahmadi, S. Sadjadi, M. Hosseinpour, CuO Nanoparticles: A Mild and Efficient Reusable Catalyst for the One-Pot Synthesis of 4-amino-5-pyrimidinecarbonitriles under Aqueous Conditions, *In Defect and Diffusion Forum* **2012**, 326, 372-376.
 33. D. S. Raghuvanshi, K. N. Singh, Microwave-assisted one-pot synthesis of functionalized pyrimidines using ionic liquid, *J. Heterocyclic Chem.*, **2011**, 48(3), 582-585.



34. M. Zahedifar, H Sheibani, Rapid three-component synthesis of pyrimidine and pyrimidinone derivatives in the presence of $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ as a mild and highly efficient catalyst. *Res. Chem. Interm.*, **2015**, 41(1), 105-111.
35. F. N. Pur, K. A. Dilmaghani, NEW ANTIRADICAL CLUSTERS SYNTHESIZED USING THE FIRST GREEN BIGINELLI REACTIONS OF CALIX[4]ARENE, *Pharm. Chem. J.*, **2016**, 50 (2), 80-82.
36. R. Aryan, H. Beyzaei, F. Sadeghi, Facile Synthesis of Some Novel Tetrasubstituted 2, 4-Diaminopyrimidine Derivatives in Aqueous Glucose Solution as a Fully Green Medium and Promoter, *J. Heterocyclic Chem.*, **2016**, 53(6), 1963-1969.
37. M., ABBASZADEH, M. Seifi, $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$: As a solid phase and recyclable basic catalyst for synthesis mono and bis pyrimidine derivatives, *Iran. J. Chem. Chem. Eng.*, **2017**, 36 (1), 35-43.
38. M. A. Ghasemzadeh, M. Azimi-Nasrabad, S. Farhadi, B. Mirhosseini-Eshkevari, A highly efficient synthesis of 2, 4-diamino-6-arylpyrimidine-5-carbonitrile derivatives using $\text{NiCo}_2\text{O}_4 @ \text{Ni}(\text{BDC})$ metal-organic frameworks as a novel and bifunctional catalyst. *J. Organometallic Chem.*, **2019**, 900, 120935.
39. K. N. Handore, V. V. Chabukswar, D. Pawar, S. Dallavalle, Ultrasound-assisted solvent-free synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones using polyindole as a recyclable catalyst, *Polymer-Plastics Technology and Materials*, **2021**, 60(3), 306-315.
40. J. T. Windbiel, M. A. Meier, Synthesis of new Biginelli polycondensates: renewable materials with tunable high glass transition temperatures, *Polymer International*, **2021**, 70(5), 506-513.
41. M. Kaur, Mayank, D. Bains, G. Singh, N. Kaur, N. Singh, The solvent-free one-pot multicomponent tandem polymerization of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs) catalyzed by ionic-liquid@ Fe_3O_4 NPs: the development of polyamide gels, *Polym. Chem.*, **2021**, 12, 1165–1175.
42. Maria Marinescu, Biginelli Reaction Mediated Synthesis of Antimicrobial Pyrimidine Derivatives and Their Therapeutic Properties, *Molecules*, **2021**, 26, 6022-6056.

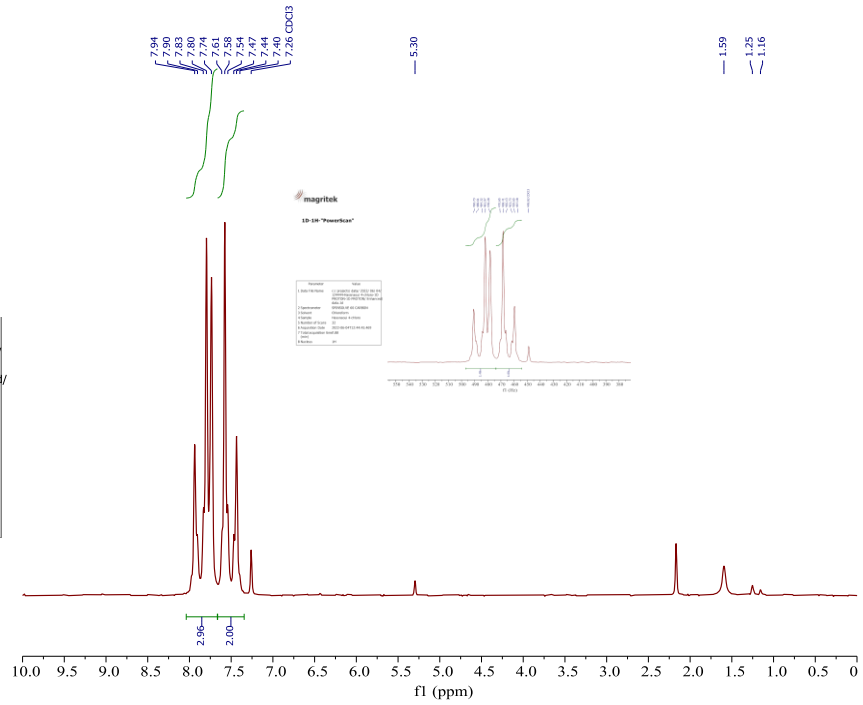
Annexe

Annexe



1D-1H-"PowerScan"

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2022/ 06/ 04/ 124444-Hassnaoui 4-chloro-1D PROTON-1D PROTON/ Enhanced/ data.1d
2 Spectrometer	SPINSOLVE 60 CARBON
3 Solvent	Chloroform
4 Sample	Hassnaoui 4-chloro
5 Number of Scans	32
6 Acquisition Date	2022-06-04T12:44:45.469
7 Total acquisition time \varnothing .88 (min)	
8 Nucleus	1H

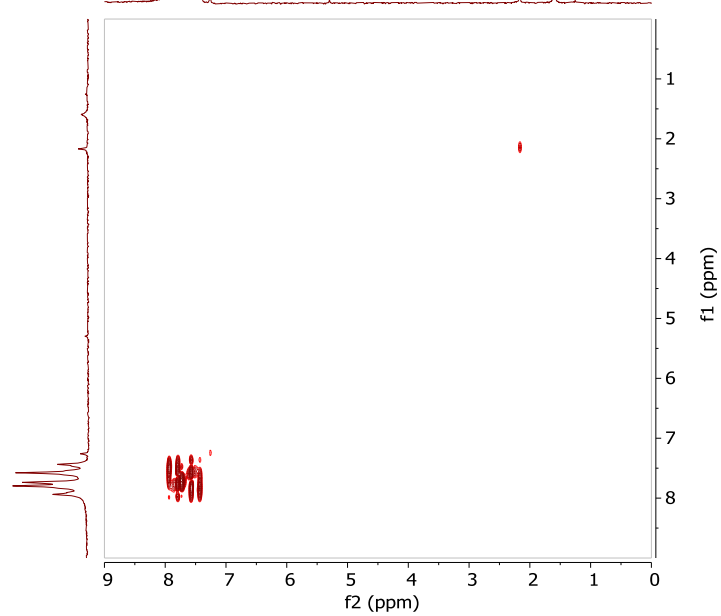


Spectre RMN ^1H de 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile



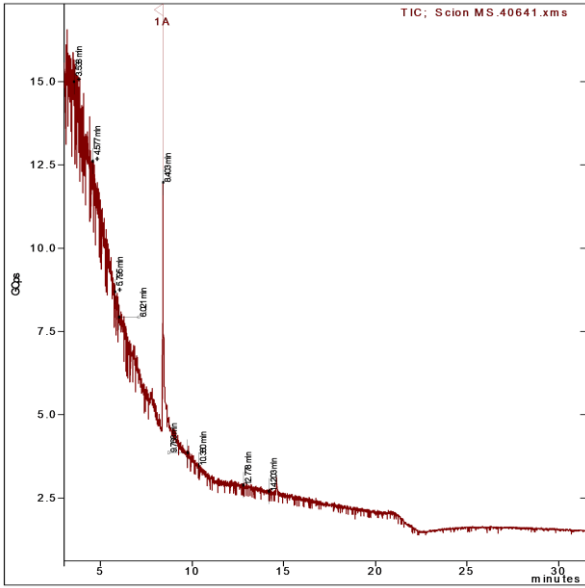
COSY-1H1H-"Cosy3min"

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2022/ 06/ 04/ 125323-Hassnaoui 4-chloro-COSY 2D-COSY 2D/ data.2d
2 Spectrometer	SPINSOLVE 60 CARBON
3 Solvent	Chloroform
4 Sample	Hassnaoui 4-chloro
5 Number of Scans	1
6 Acquisition Date	2022-06-04T12:53:39.018
7 Total acquisition time (min)	2.409999999999997
8 Spectrometer Frequency	(61.82, 61.82)
9 Spectral Width	(2000.0, 1000.0)
10 Lowest Frequency	(-629.0, -129.0)
11 Nucleus	(1H, 1H)
12 Acquired Size	(128, 1024)
13 Spectral Size	(1024, 1024)

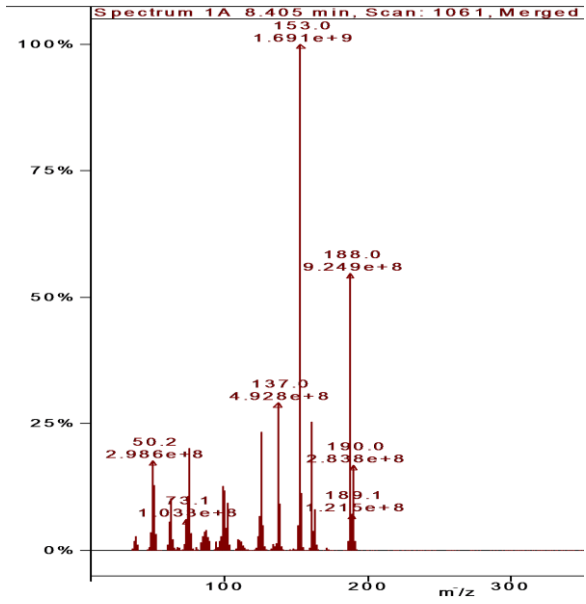


Spectre RMN 2D de 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile

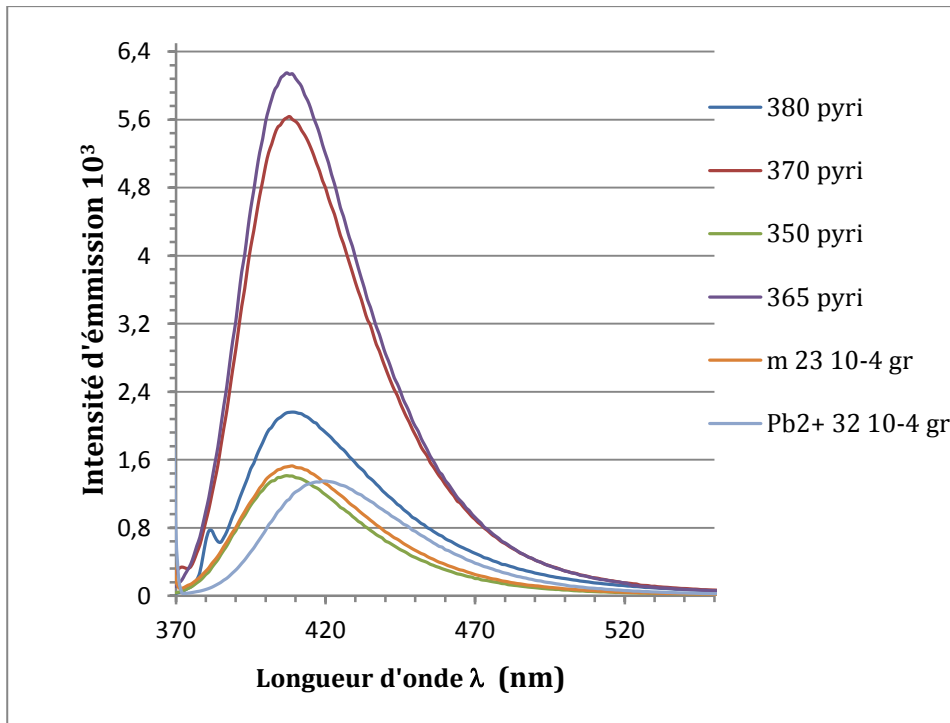
Annexe



Chromatogramme CPG de 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile

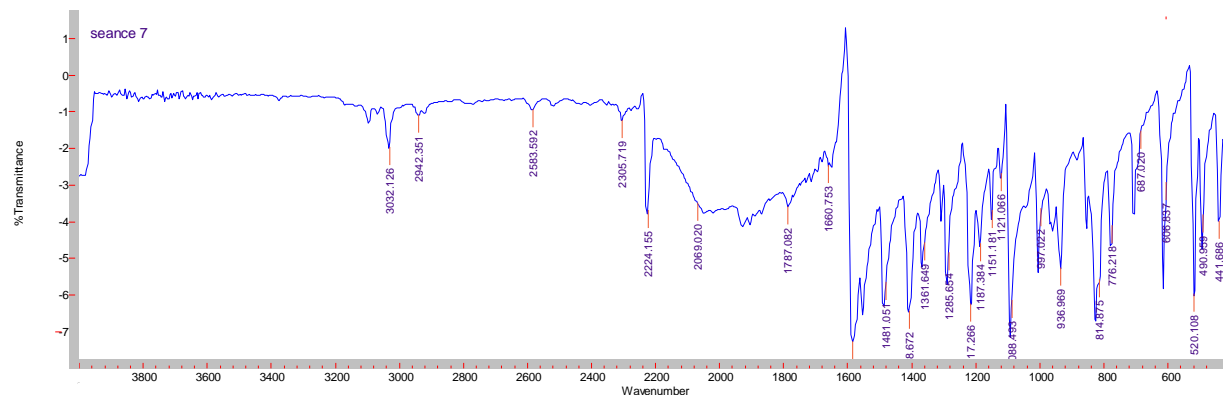
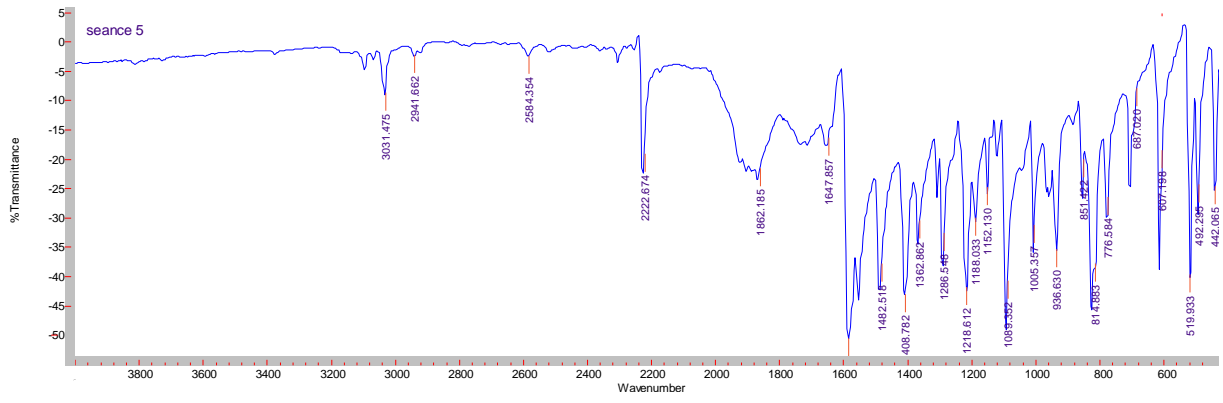


Spectroscopie de masse de 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile



Fluorescence Moléculaire

Annexe



Analyse Infrarouge

ملخص :

يعد تحضير ثنائي هيدروبيريميدين عن طريق تفاعل بيجينيلي من أقدم وأحسن التفاعلات متعددة المكونات في الكيمياء العضوية. هدفنا الرئيسي في هذه الأطروحة هو تحضير مشتقات بيريميدين الفلورية (2-أمينو أو 2-مركابتو أو 2-أوكسو) من مشتقات الألدريد أو الثيوريا أو اليوريا أو الغوانيديين والميثيلين الحمضي باستخدام مبدأ تفاعل بيجينيلي. الكلمات المفتاحية : تفاعل بيجينيلي ، 2-أمينو بيريميدين ، 2-مركابتو-بيريميدين ، 2-بيريميدينون.

Abstract:

Biginelli's dihydropyrimidine synthesis is one of the most important and oldest multicomponent reactions in the organic chemistry of heterocycles.

In this work, our principal aim is the synthesis of new fluophore (2-amino or 2-mercapto or 2-oxo)-pyrimidines derivatives from aldehyde derivatives, thiourea or urea or guanidinium salt and active methylenes ((malononitrile, ethyl cyanoacetate or ethyl acetoacetate) using the principle of the Biginelli reaction in one-pot or multi-component reaction.

Keywords: Biginelli reaction, 2-amino pyrimidine, 2-mercapto-pyrimidine, 2-pyrimidinone, one pot

Résumé :

La synthèse de la dihydropyrimidine de Biginelli est l'une des réactions multi composantes les plus importantes et les plus anciennes dans la chimie organique des hétérocycles.

Dans ce travail, notre objectif essentiel est la synthèse des dérivés fluophores (2-amino ou 2-mercapto ou 2-oxo) pyrimidines à partir des dérivés d'aldéhydes, la thio-urée ou l'urée ou le sel de guanidinium et les méthylènes actifs (malononitrile, cyanoacétate d'éthyle ou acétoacétate d'éthyle) en utilisant le principe de la réaction de Biginelli en *one-pot* ou réaction multi composantes.

Mots clés : réaction de Biginelli, 2-amino pyrimidine, 2-mercapto-pyrimidine, 2-pyrimidinone, one pot