



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique
Université Echahid Cheikh Larbi-Tébessi .Tébessa



Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département : Sciences de la matière

Mémoire de master

Domaine : Sciences de la
matière Filière : Chimie

Option :
Chimie organique

Thème :

***Application Catalytique des DESs dérivés de sels d'ammonium
Dans des réactions multi-composantes***

Présenté par :

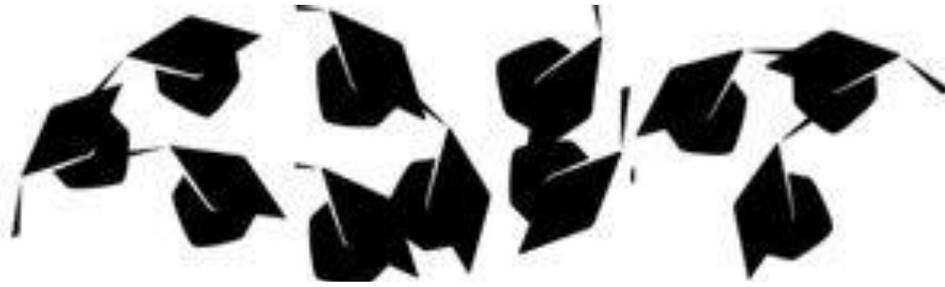
M^{lle}. SAIGHI Maroua

M^{lle}. CHERAYETT Lemia

Devant le jury :

GOUASMIA Abdelkrim	Pr	Univ Larbi Tébessi .TEBESSA	Président
DOUIB Haiet	MCB	Univ Larbi Tébessi .TEBESSA	Examineur
CHERAIET Zinelaabidine	Dr	Univ Larbi Tébessi .TEBESSA	Encadreur

Année Universitaire 2022 - 2023



REMERCIEMENTS

C'est avec un réel plaisir et un grand enthousiasme que nous nous livrons à la rédaction de cette page.

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude envers notre encadrant, Dr **CHERAIET ZINELAAABIDNE**, pour son soutien indéfectible tout au long de notre parcours. Sa disponibilité et son investissement sans faille dans notre projet ont été d'une valeur inestimable. Grâce à sa précieuse expertise, ses conseils éclairés et sa rigueur exemplaire, nous avons pu progresser de manière significative dans nos travaux de recherche. Son approche pédagogique et son dévouement ont été une source d'inspiration pour nous, stimulant notre curiosité intellectuelle. Son encadrement bienveillant a été une boussole qui nous a guidés dans les moments de doute et de difficulté. Nous tenons à le remercier chaleureusement pour sa patience, son écoute attentive et sa volonté constante de nous aider à atteindre nos objectifs. Son implication remarquable et son professionnalisme nous ont permis de nous épanouir académiquement et de développer nos compétences de recherche. Nous sommes honorés d'avoir eu la chance de bénéficier de son encadrement et nous lui sommes infiniment reconnaissants pour tout ce qu'il a fait pour nous.

Nous aimerions également adresser nos remerciements les plus chaleureux aux membres du jury qui ont accepté de consacrer leur temps et leur expertise à l'évaluation de notre travail. Monsieur Pr **GOUASMLA ABD ELKRIM**, professeur et directeur de l'université Echahid Cheikh Larbi Tébéssi, en tant que président du jury, nous vous sommes reconnaissantes pour votre présence et votre évaluation approfondie.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude à Madame Dr **DOUB HAIET** de l'université Echahid Cheikh Larbi Tébéssi, pour avoir accepté le rôle d'examineur et pour sa contribution précieuse à l'évaluation de notre mémoire.

Je désire aussi remercier les professeurs de l'université de département qui nous avons fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études universitaires.

Enfin, nous voudrions remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin, à l'aboutissement de ce mémoire pour leur soutien, leurs conseils et leurs encouragements.





Dédicace

Je dédie ce travail

À ma mère **DALOULA**, pour son amour, ses encouragements et ses sacrifices.

À mon père **MESSAOUD**, pour son soutien, son affection et la confiance qu'il m'a accordée.

À mes chers frères : **ABD EL HAKIM**, **AZZEDDINE**, et mes chères sœurs **LATIFA**, **ASMA**, **SAFA**, **ZAHRA** et **NAZIHA** pour le soutien moral et les mots aimables tout au long de la période de réalisation du mémoire.

Aux enfants de la famille : **ABD EL MOIZ**, **MOHAMED ISLAM**, et **HABIB ELLAH**.

Aux amis de ma vie pour leur confiance constante en ma réussite et leur présence encourageante et surtout **BOUAOUNE RAHMA**, **FERHI ZANOUBIA** et **FATMA EZZAHRA ZAOUICHE**.

À **HANANE GOUASMIA**, qui n'a pas lésiné sur le temps ni sur les efforts pour m'aider.

À mon binôme **LAMIA**, avec qui j'ai passé de nombreuses années d'études, je vous souhaite une belle vie.

Une fois de plus je dédie ce travail à mes parents car ils sont à la base de tous mes succès.

MAROUA



Dédicace

Je suis honoré de dédier ce travail de fin d'études, témoignant de mon parcours en vue de l'obtention du prestigieux diplôme de Master, à :

Mes vénérés parents, incarnation de la patience, de l'amour inconditionnel, du soutien indéfectible et des encouragements perpétuels.

Mes distinguées sœurs, **NADJWA** et **CHERIFA**, émanations d'une grâce et d'une force admirable.

Mes éminents frères, **DJAMEL**, **BILAL**, **SAMIR**, **YACINE**, **FAROUK**, **ALLA**,

CHIHEB et tous les autres, édifices de valeurs exemplaires.

Une très grande reconnaissance et un respect adressé à ma tante **HADJA Bahia**

À ma chère famille, mes chers amis, et en particulier à **MAROUA**, mon binôme d'exception, complice précieuse de mon chemin académique.

À tous mes collègues, qui partagent avec moi cette quête de savoir et d'excellence et en particulier ma copine **FATMA EZZAHRA ZAOUCHE**.

Enfin, à toutes les âmes qui se reconnaîtront dans ces lignes, je vous adresse ma gratitude sincère.

En ce moment solennel, je tiens également à mentionner nos petits, **KOUSAY**, **CHAMES EDINE**, **BADIS**, **IYAD**, **SOUJOD** et **MASARA**, qui illuminent notre famille de leur présence bénie.

Que cette dédicace soit le reflet de ma reconnaissance éternelle envers chacun d'entre vous, pour le rôle crucial que vous jouez dans ma vie et pour votre soutien infailible.

LEMIA

RESUME

Les travaux entreprise dans ce manuscrit ont pour but de développer de nouvelles méthodes éco-environnementales permettant l'accès aux composés hétérocyclique hautement fonctionnalisés à savoir des benzylideneisoxazolones et les dihydropyrimidinones *via* des réactions multi-composants. Les processus développés sont basés sur l'utilisation des catalyseurs de type solvants eutectiques profonds DESs dérivés des sels d'ammoniums et présentant des avantages en terme temps de réactions, rendements. En plus, cette méthode répond aux exigences de la chimie verte par l'utilisation des catalyseurs bio-sourcés.

Mots clés : Solvant eutectique profond, sels d'ammonium, isoxazolones, dihydropyrimidinones, réactions multi-composant.

ABSTRACT

The purpose of the work carried out in this manuscript is to develop new eco-environmental methods allowed the access to highly functionalized heterocyclic compounds, namely benzylideneisoxazolones and dihydropyrimidinones, through multi-component reactions MCRs. The processes developed are based on the use of deep eutectic solvent (DESs) as catalysts, derived from ammonium salts and they advantageous in terms of reaction times, yields. Additionally, this method meets the requirements of green chemistry by utilizing bio-sourced catalysts.

Key words: Deep eutectic solvent, ammonium salts, isoxazolones, dihydropyrimidinones, multi-component reactions,

المخلص

يهدف العمل الذي تم إجراؤه في هذه المذكرة إلى تطوير طرق بيئية جديدة تسمح بالوصول إلى مركبات حلقة غير متجانسة وظيفية للغاية ، وهي بنزلة إيزوكسازولون وداي هيدروبيريميدينون عبر تفاعلات متعددة المكونات. تعتمد العمليات التي تم تطويرها على استخدام محفزات من نوع المذيبات سهلة الانصهار العميقة المشتقة من أملاح الأمونيوم وتقدم مزايا من حيث أوقات التفاعل والعوائد. بالإضافة إلى ذلك ، تلبى هذه الطريقة متطلبات الكيمياء الخضراء من خلال استخدام محفزات ذات مصادر حيوية

الكلمات المفتاحية: مذيب عميق سهل الانصهار ، أملاح أمونيوم ، إيزوكسازولون ، ثنائي هيدروبيريميدينون ، تفاعلات متعددة المكونات

Liste de figure

Figure I.1 : Diagramme de phase caractéristique d'un MEP	20
Figure II.1: Spectres IR de produit 4b	36
Figure II .2:Spectres RMN ¹ H produit 4b	37
Figure II.3: Spectres ¹³ Cde produit 4b	38
Figure II.4 : Spectres RMN 2D HSQC de produit 4b	39
Figure II.5 : Spectres RMN 2D HMBC de produit 4b	40
Figure II.6: Spectres RMN ¹ Hde produit 4e	41
Figure II.7: Spectres ¹³ C de produit 4e	42
Fuguer II.8 : Spectre RMN 2D HSQC de produit 4e	50
Fuguer II-9 : Spectres RMN 2D (HSQC) de produit 4 e	51
Fuguer II-10 : Spectre IR de produit (1)..	52
Fuguer II-11 : Spectre RMN 1 H de produit (1)	53
Fuguer II-12: Spectre RMN 1 H de produit (1)	54
Fuguer II-13 : Spectre RMN 13 C de produit (1)	55
Fuguer II-14 : Spectre RMN 2D HSQC de produit (1)	56
Fuguer II-15 : Spectre RMN 2D HSQC de produit (1)	59
Fuguer II-16: Spectre RMN ¹ H de produit (2)	58
Fuguer II-17 : Spectre RMN ¹ H de produit (2)	61
Fuguer II-18 : Spectre RMN ¹³ C de produit (2)	60
Fuguer II-19 :Spectre RMN ¹³ C DEPT 135 de produit (2)	61
Fuguer II-19 : Spectre RMN 2D HMBC de produit (2)	62
Fuguer II-21 : Spectre RMN 2D HSQC de produit (2)	63

Liste de schéma

Schéma I.1: Principe d'une réaction multi-composant.	4
Schéma I. 2: Principe d'une synthèse classique	5
Schéma I. 3 : Principe d'une synthèse multi-composant à trois composants	5
Schéma I.4: Avantages des réactions multi-composants	7
Schéma I.5: intermédiaire de de Laurent et Gerhardt.	7
Schéma I.6 : Historique des MCRs découvertes avant 1960	9
Schéma I.7.: MCR à partir d'aldéhydes	10
Schéma I.8: Structures des DHPMs biologiquement actif	11
Schéma I.9 : le DHMP _S anti hypertensives	12
Schéma I.9 le DHMP _S antimalarique	12
Schéma I.11: (S)-Monastrol	12
Schéma I.12 : addit de Biginelli avec une propriété antimicrobienne	13
Schéma I.13 : Synthèse originale de Biginelli	13
Schéma I.14: Synthèse de DHPMs catalysée par acide de Lewis	14
Schéma I.15: Réaction de Biginelli en présence de Ce(C ₁₂ H ₂₅ SO ₃) ₃	14
Schéma I.16: Réaction de Biginelli en présence du t-BuOK	14
Schéma I.17 : Synthèse de Biginelli catalysée par BMImBF ₄ ou BMImBF ₆ , deux liquides Ioniques	15
Schéma I.18: Exemples sélectionnés d'isoxazol-5(4H)-ones ayant des activités biologiques	17
Schéma I.19: Réaction de la isoxazolone	18
Schéma I.20 : Réaction de la isoxazolone utilisation de base DABCO et le solvant ethanol	18
Schéma I.21: Interaction de la liaison hydrogène entre le DEM chlorure de choline/urée	22
Schéma I.22: Structure de HBA et HBD des solvants eutectiques profonds.	23
Schéma I.23: Synthèse de pyranopyrazole en présence de ChCl/urée (1:2) comme catalyseur	25
Schéma I.24 :MCR catalysés par ChCl/Urée pour la synthèse de dérivés d'imidazole	25
Schéma II.1 Optimisation de conditions réactionnels d'accès aux 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones	30
Schéma II.2: Synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones	32
Schéma II.3 : Mécanisme réactionnel des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones catalysée par le	

DES (Bét :Ac :H ₂ O)(1 :2 :1)	34
Schéma II .4 : réaction modèle de Biginelli	43
Schéma II.5 : Optimisation des conditions de la réaction modèle de Biginelli	45
Schéma II.6: Synthèse de DHPMs en présence de DESs (TEAB : AC) (1:1)	45
Schéma II.7 : Mécanisme réactionnel des 3,4-Dihydropyrimidinone. catalysée par le DES (TAEB : AC) (1 :1)	48
Schéma II.8: Structure des DHMP _S	48

Liste de tableaux

Tableau I.1 : La formule générale des différents types de DES	21
Tableau II.1 : Les propriétés physicochimiques et le ratio molaire des différents DES	28
Tableau II. 2: Choix de DESs	31
Tableau II.3 : Effet de la température	32
Tableau II.4: Effet de la quantité catalytique	32
Tableau II.5 : synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones catalysée par le (Bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	34
tableau II.6 : Choix de DESs	44
Tableau II.7: Effet de la quantité catalytique	45
Tableau II.8:synthèse des DHPMscatalysée par le (TEAB : AC) (1:1) avec Urée/ThioUrée	47
Tableau. III-1 : Les Solvants utilisés.	67

Liste des Unités

%	Pourcentage
°C	Degré Celsius
T	Température
T _f	Température de fusion
éq	Nombre d'équivalent
g	Gramme
Hz	Hertz
MM	Masse moléculaire
min	Minute
s	Seconde
m	Masse
mmol	milli mole
h	heure
T _{amb}	température ambiante
R _f	Rapport frontal

Autres abréviations

CCM	Chromatographie sur couche mince
RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire de proton
RMN ³¹ C	Résonance magnétique nucléaire de carbone
DSC	Differential Scanning Calorimetry
NaDES	Naturel deep eutectic solvent
DES	Deep eutectic solvent
MCRs	Réaction multi-composants
J	Constante de couplage
Rdt	Rendement
DHPM _s	dihydropyrimidinones
MEP	mélanges eutectique profond
IL	liquide ioniques
HBA	Hydrogène Bond Acceptor
HBD	Hydrogène Bond Donner
Mp	Melting point
LA	Acide Lactique
TA	Acide Tartrique
OA	Acide Oxalique
CA	Acide Citrique
SA	Acide Succinic
Bét	Bétaine
TEAB	TetraEthylAmmoniumBromide
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Couelation
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Couelation
U	Urée

Table de Matière

Introduction générale	1
I. Revue Bibliographique	3
I.1 Les réactions multi-composantes	4
I.1.1 Principe des réactions multi-composant	4
I.1.2 Avantage des MCRs	6
I.1.3 Historique	7
I.2. Etude bibliographe de la reaction de biginelli	11
I.2.1. Intérêt biologique des DHPMs	11
I.2.2 Méthodes de synthèse des dihydropyrimidinones	13
I.3 Aperçu sur l'accès à l'isoxazalone :	15
I.3.1 Activité biologique des isoxazolones	16
I.3.2 Méthodes d'accès aux isoxazolones 3,4-disubstituées	17
I.4 Les solvants eutectiques profonds	19
I.4.1.Définition	21
I.4.2 Les type de DES	21
I.4.3. Structure des solvants eutectiques profonds	22
I.4.4. Intérêt des DESs en synthèse organique	23
I.4.5. Utilisation des DESs dans des réactions MCRs	24
CONCLUSION	
Partie synthèse	
I. Préparation du DESs	28
I.1 Étude, analyse et détermination de nouvelles conditions de synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones	

I.2 Synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones en présence des DES (Bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	30
I.3 Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones catalysée par le DES (Bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	32
I.4 Etude spectrale : Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques RMN ¹ H et RMN ¹³ C et IR.	34
II.1 Étude, analyse et détermination de nouvelles conditions de synthèse des DHPMs	34
II.2 Synthèses des DHPMs dans les conditions optimisées.	43
II.3. : Mécanisme réactionnel des 3,4-Dihydropyrimidinone. catalysée par le DES (TAEB : AC) (1 :1)	45
II.4 Etude spectrale	47
Conclusion générale	48
Partie expérimentale	64
	68

Introduction générale :

Récemment, la réponse des chimistes aux préoccupations environnementales s'est accrue, et le plus grand intérêt s'est porté sur la chimie verte et la poursuite de son développement. La chimie verte vise à développer de nouvelles méthodologies et procédés moins dangereux pour l'environnement, les chimistes et le grand public.

Les réactions multi-composant (MCRs) occupent une place très importante en synthèse organique, car elles remplissent surtout les critères suivants : elles sont faciles à mettre en œuvre et économes en atomes. En outre, de nombreuses liaisons sont créées pour donner, avec de bons rendements, des composés polyfonctionnels à partir de trois réactifs ou plus, en incorporant la majeure partie des squelettes carbonés des molécules mises en jeu. Parmi les molécules biologiquement hétérocycliques synthétisées via une approche MCRs, notre attention a été portée sur les benzylidene isoxazolones et dihydropyrimidinones (DHPMs).

De nos jours, et dans notre vie quotidienne, les composés hétérocycliques sont essentiels, à cause de leur utilisation dans différents domaines : chimique, biologique, pharmacologique et en produits agrochimiques.¹ En outre, plus de la moitié de tous les produits naturels sont hétérocycliques, la majorité des produits pharmaceutiques sont de petites molécules hétérocycliques.²

D'autre part, la plus part des étapes clés en synthèse organique subissent au moins une étape catalytique au cours de leur synthèse³, il est agréé que les catalyseurs augmentent les vitesses de réaction. De même, la catalyse occupe une place stratégique dans la chimie verte,⁴ notamment dans la recherche de procédés de synthèses respectueux de l'environnement. De ce fait, de nombreux catalyseurs ont été utilisés ces dernières décennies permettant d'améliorer les performances d'une grande variété de réactions organiques.

L'objectif de notre étude s'articule autour des réactions multi-composantes mettant en jeu un catalyseur de type III « Deep eutectique solvants DES » pour accéder aux noyaux benzylidene isoxazolone et dihydropyrimidinones (DHPMs).

Pour répondre à notre objectif fixé, ce manuscrit propose une organisation en deux chapitres : Le premier chapitre décrit une étude bibliographique que nous avons choisie de porter sur les réactions MCRs, particulièrement la synthèse des benzylidenes isoxazolone et dihydropyrimidinones (DHPMs) et les applications des DESs dans le domaine de synthèse

¹ Taylor, A.P.; Robinson, R.P.; Fobian, Y.M.; Blakemore, D.C.; Jones, L.H.; Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6611.

² Hossain, M.; Nanda, A.K. *J. Chem. Sci.* **2018**; 65, 83.

³ Roduner, E. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 06, 000210

⁴ Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chemistry*, Oxford University Press: *New York*. **1998**, 30.

organique. Dans le deuxième chapitre, on va discuter le pouvoir catalytique des différents DESs préparés au laboratoire dans la synthèse des benzylidene isoxazolone et dihydropyrimidinones(DHPMs).

I.1- Les réactions multi-composantes

Les réactions multi-composantes sont devenues un outil précieux en chimie organique moderne en raison de leur capacité à assembler plusieurs produits de départ en une seule étape, leur efficacité dans la génération de diversité moléculaire, leur optimisation des processus de synthèse et leur contribution à une chimie plus durable. Les MCR continueront probablement à être étudiées et développées dans le but d'améliorer les méthodes de synthèse et de répondre aux défis actuels en chimie organique.⁵

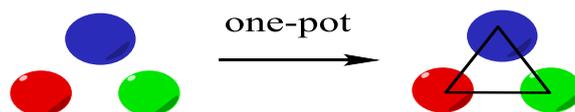


Schéma I.1 : Principe d'une réaction multi-composant.

Effectivement, les réactions multi-composantes (MCR) en chimie organique sont devenues de plus en plus populaires en raison de leurs nombreux avantages. Les MCR permettent l'assemblage simultané de plusieurs réactifs différents en une seule étape, ce qui permet de former plusieurs liaisons chimiques et de générer des produits complexes en une seule opération. Cela offre une voie synthétique efficace pour accéder à une grande diversité de structures moléculaires en peu d'étapes.

Les MCR présentent plusieurs avantages significatifs. Tout d'abord, elles permettent de simplifier les processus de synthèse en réduisant le nombre d'étapes nécessaires pour obtenir un produit final. Cela peut conduire à une économie de temps et de ressources considérable, ce qui est particulièrement important dans le domaine de la synthèse de produits naturels et de médicaments.

De plus, les MCR offrent une opportunité de réduire la quantité de matières premières utilisées. Étant donné que plusieurs réactifs participent simultanément à la réaction, il y a souvent une utilisation plus efficace des réactifs, réduisant ainsi les pertes et les coûts associés.

I.1.1 Principe des réactions multi-composant :

Dans une synthèse classique en chimie organique dites « séquentielles », les étapes de réaction impliquent généralement la formation de liaisons chimiques entre deux substrats de départ. Après chaque étape, il est nécessaire d'extraire et de purifier le produit intermédiaire formé avant de le soumettre à de nouvelles conditions réactionnelles pour l'étape suivante.⁶

(Schéma I.2)

⁵Alexander Domling, Ivar Ugi .*Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210.

⁶Dömling, Alexander. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89.

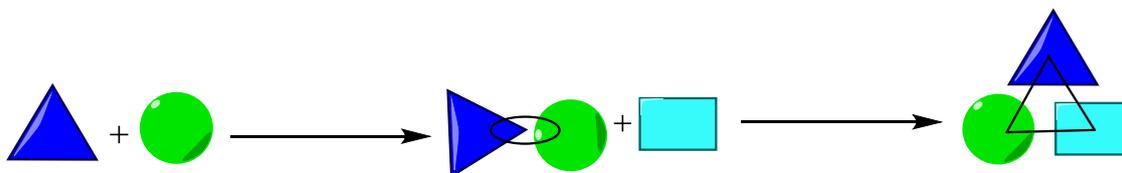


Schéma I. 2 : principe d'une synthèse classique.

Le principe des réactions multi-composantes (MCR) repose sur la capacité d'un système réactionnel à incorporer plusieurs réactifs différents dans une seule étape pour former un produit complexe. Contrairement aux réactions conventionnelles où deux réactifs réagissent entre eux pour former un produit, les MCR permettent l'incorporation simultanée de trois, quatre, voire plus de réactifs.⁷

Les MCRs sont souvent basées sur des réactions en cascade, où plusieurs étapes réactionnelles se déroulent successivement en une seule étape (**schéma I.3**). Les réactifs réagissent les uns après les autres, formant des intermédiaires réactionnels qui réagissent à leur tour avec les réactifs suivants, conduisant finalement à la formation du produit final. Cette séquence réactionnelle en cascade permet une diversification rapide des structures moléculaires et la génération de bibliothèques de composés.⁸

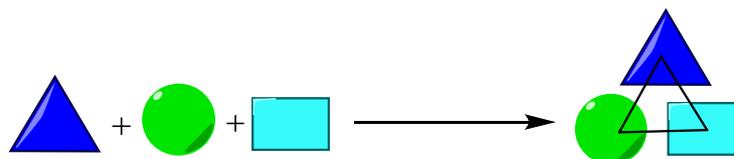


Schéma I. 3 : principe d'une synthèse multi-composant à trois composants.

Il existe plusieurs types de MCRs, chacun avec ses propres mécanismes réactionnels. Parmi les exemples les plus connus, on peut citer la réaction de Biginelli, la réaction de Passerini, la réaction de Ugi, la réaction de Hantzsch et la réaction de Mannich. Ces réactions ont été largement étudiées et optimisées pour permettre la synthèse efficace de diverses classes de composés organiques, tels que les hétérocycles et les produits naturels.^{9,10,2}

⁷ Ivar Ugi, Alexander Domling, Gruber-Bzura, B. *Molecules*. **2004**, 9, 194-208.

⁸ Fatemeh Mohajer, Ghodsi Mohammadi Ziarani, Marzieh Rad, Hitesh Sehrawat, Ravi Tomar. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 219-320.

⁹ Jieping Zhu, Hugues Bienaymé. Eds. *Weinheim, Germany*, **2005**.

¹⁰ Zhu, Jieping, Bienaymé Hugues. Wiley-VCH, **2005**.

I.1.2 Avantage des MCRs :

Les réactions multi-composantes (MCR) en chimie organique offrent plusieurs avantages significatifs, et voici quelques-uns d'entre eux, accompagnés de références récentes pour approfondir chaque avantage :

- **Efficacité et rapidité :** Les MCR permettent de former plusieurs liaisons chimiques simultanément en une seule étape, ce qui réduit le nombre d'étapes de synthèse nécessaires pour obtenir un produit final. Cela permet d'économiser du temps et des ressources.¹¹
- **Diversité de structures :** Les MCR permettent la construction de molécules complexes et la génération rapide de diversité structurale. En combinant différents réactifs, les MCR permettent la formation de produits avec des motifs et des fonctionnalités variés.¹²
- **Réduction des déchets :** Les MCR peuvent contribuer à réduire la quantité de déchets générés lors des réactions chimiques. En combinant plusieurs réactifs en une seule étape, les MCR optimisent l'utilisation des matières premières, réduisant ainsi les pertes et les déchets.¹³
- **Chimie verte :** Les MCR peuvent jouer un rôle important dans le contexte de la chimie verte en réduisant l'utilisation de solvants toxiques, en évitant les étapes de purification coûteuses et en permettant une consommation plus efficace des réactifs.¹⁴

¹¹ . Raquel P. Herrera Eugenia Marqués-López *Chemistry - A European Journal*. **2019**. 25(19), 4840-4854.

¹² Kappe, C. O. Multicomponent Reactions in Organic Synthesis: Opportunities for Drug Discovery. *J. Med. Chem.* **2017**. 60(16), 6838-6849.

¹³ David Virieux Francesco Delogu Andrea Porcheddu Felipe García Evelina Colacino. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. **2018**. 6(1), 36-55.

¹⁴ Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

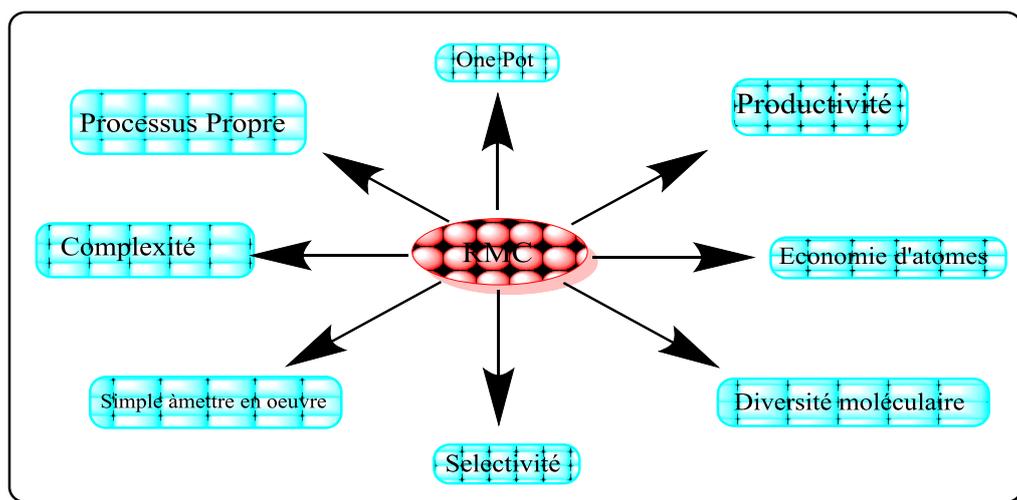


Schéma I.4 : avantages des réactions multi-composants.

I.1.3 Historique :

Effectivement, bien que le terme "réaction multi-composante" (MCR) n'ait été utilisé qu'à partir des années **1960**, la synthèse d' α -aminoacides de Strecker, considérée comme la première réaction multi-composante, à été développée dès les années **1850**. Cette réaction implique la condensation d'un aldéhyde, de chlorure d'ammonium et de cyanure de potassium pour former un α -aminonitrile, qui est ensuite hydrolysé en acide α -aminé correspondant. (*Schéma I.6*).

Il est important de noter que bien que Strecker soit généralement reconnu comme l'inventeur de la réaction qui porte son nom, des observations similaires avaient été faites auparavant. En effet, douze ans avant la synthèse d' α -aminoacides de Strecker, lors de la réaction de l'huile d'amande amère avec l'ammoniaque, Auguste Laurent et Charles Gerhardt ont observé l'intermédiaire de cette synthèse multi-composant.¹⁵ (*Schéma I.5*)

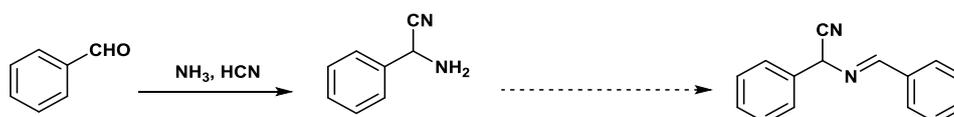


Schéma I.5 : intermédiaire de Laurent et Gerhardt.

La synthèse des 1,4-dihydropyridines, découverte par *Hantzsch* en **1881**,¹⁶ est la première synthèse multi-composante d'hétérocycles. Ces dihydropyridines sont obtenues par condensation d'un aldéhyde avec deux molécules d' α -cétocétosters en présence d'ammoniaque.

¹⁵ (a) Auguste Laurent et Charles Gerhardt, **1838**, 7, 832-836. (b) Laurent, A. Gerhardt, C. F. *Ann. Chimie Phys.* **1838**, 66, 181.

¹⁶ (a) Mark C. Bagley, M. Caterina Lubinu. *New York*. **2006**, 8:1283-1288; (b) Hantzsch, A. *Ann. Chem.* **1882**, 215, 1

En 1890, le même auteur rapporte une MCR importante permettant l'accès aux pyrroles (*Schéma I.6*)¹⁷.

Peu de temps après, en **1891**, *Biginelli* rapporte la formation d'un autre hétérocycle, la dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one à partir d'un aldéhyde aromatique, d'urée et d'un α -cétoster en milieu acide¹⁸. Cette réaction est encore aujourd'hui largement étudiée et reste une méthode de choix pour la synthèse de ces composés particuliers¹⁹. Il s'agit d'une réaction clé de ce travail de mémoire et son étude sera plus approfondie dans ce qui suit de ce chapitre.

C'est en **1912** que *Mannich* décrit la condensation du formaldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonyle énolisable donnant accès aux α -aminocétones²⁰. Ce sont des MCRs les plus importantes largement documentées dans la littérature.

En **1921**, *Passerini* fut le premier à exploiter la réactivité des isonitriles dans une réaction à trois composants. Par addition d'un isonitrile sur un aldéhyde activé par l'acide carboxylique, elle permet un accès rapide aux α -acyloxy-carboxamides²¹.

Bucherer et Bergs décrivent dans les années **1930** la première réaction à quatre composants permettant l'accès à des hydantoïnes²². Obtenues grâce à l'ajout d'un quatrième composant à la réaction de Strecker, le CO₂, ces hydantoïnes se sont révélées être d'importants précurseurs pour la synthèse d' α -aminoacides non naturels²³.

¹⁷ Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

¹⁸ Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962;(b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 447.

¹⁹ Kumar, B. R. P. Sankar, G. Baig, R. B. N. Chandrashekar, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4192; (b) Matache, M. Dobrota, C. Bogdan, N. D. Funeriu, D. P. *Curr. Org. Synth.* **2011**, 8, 356.

²⁰ Mannich, C. Krosche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1912**, 250, 647.

²¹ Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126; (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181;(c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, 52, 432; (d) Banfi, L. Riva, R. *Organic Reactions*, Charette, A.B., Wiley, **2005**, 65, 1.

²² Bucherer, H. T. Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 291; (b) Bergs, H. *DE-B 566*, **1929**, 94.

²³ Bucherer, H. T. Barsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 151; (b) Chubb, F.L. Edward, J. T. Wong, S. C. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2315.

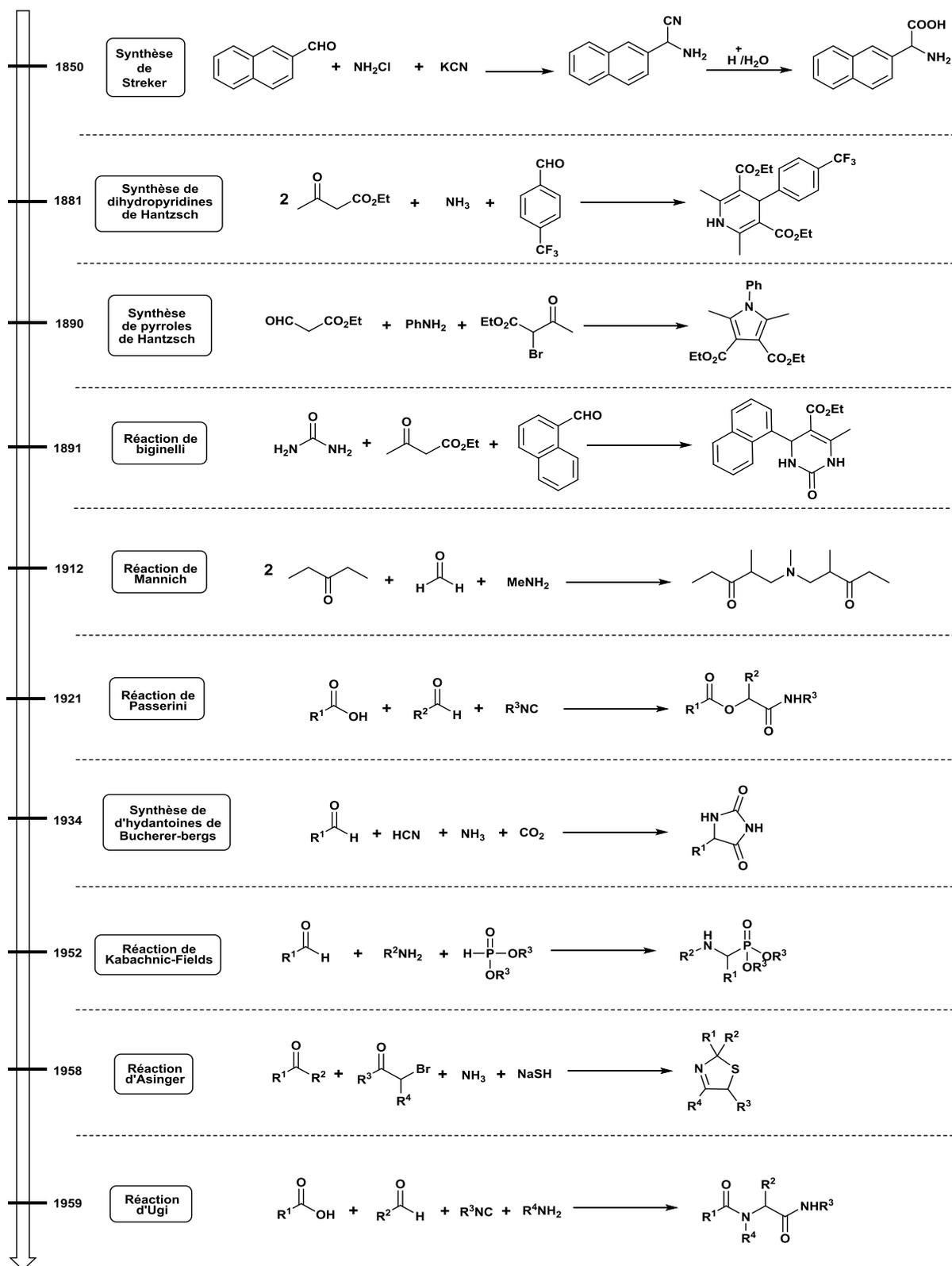


Schéma I.6 : Historique des MCRS découvertes avant 1960.²⁴

²⁴ Bucherer, H. T. Steiner, W. J. *Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 291; (b) Bergs, H. *DE-B 566*, **1929**, 94.

Au début des années 1950, Kabachnik²⁵ et Fields²⁶ ont montré indépendamment que la réaction d'une amine, d'un composé carbonyle et d'un phosphite de dialcyle mène à la formation de dérivés α -aminophosphonates. Cette réaction porte aujourd'hui le nom de ses créateurs est donc connu sous le nom de réaction de Kabachnik-Fields. Cette réaction se révèle être encore aujourd'hui un outil puissant pour la synthèse de nombreux produits pharmaceutiques.

Asinger a réalisé en 1958 la formation in situ de thiols à partir de composés carbonyles α -halogénés et d'hydrogénosulfure de sodium (NaSH) pour les faire réagir avec des composés carbonyles et de l'ammoniaque et conduire à des thiazolines²⁷.

Certainement l'une des réactions multi-composantes les plus célèbres, celle découverte par Ugi en 1959 permet d'accéder aux α -acétamidoamides à partir d'un acide carboxylique, d'un composé carbonyle, d'un isonitrile et d'une amine primaire²⁸.

Toutes ces réactions sont encore aujourd'hui des méthodes de référence pour accéder aux produits correspondants et il est intéressant de noter que la plupart des MCR importantes historiquement sont basées sur la réactivité du groupement carbonyle (**Figure I.2**).

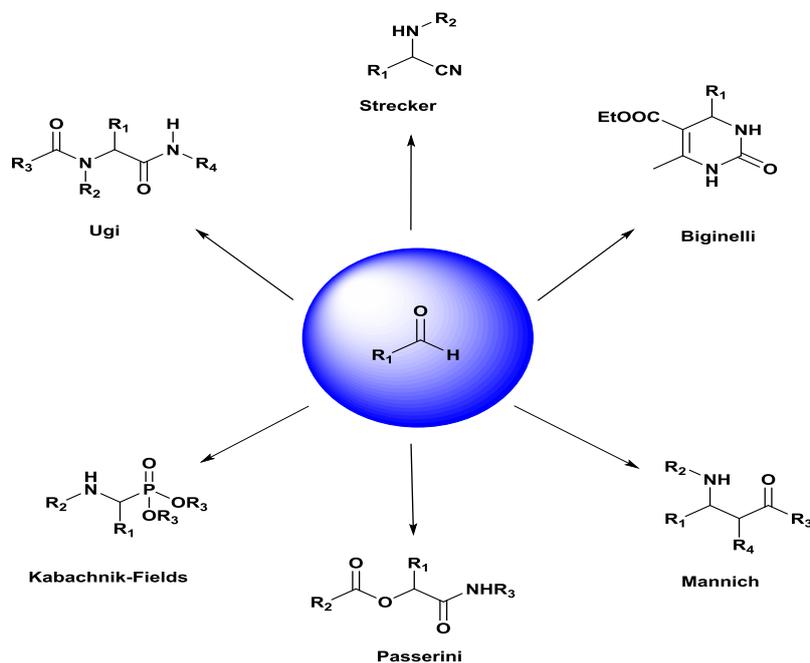


Schéma I.7 : MCR à partir d'aldéhydes.

B 566, 1929, 94.

ik, T Ya Medved', N M Dyatlova. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*. 1952, 83, 689.

²⁶ ellis k. Field . *K. J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 1528.

²⁷ Asinger, F. Thiel, M. *Angew. Chem.* 1958, 70, 667.

²⁸Ivar Ugi, Alexander Domling, Birgit Werner . *Chem.* 1959, 71, 386; (b) Ivar Ugi, Cornelius Steinbrückner. *Chem.* 1960, 72, 267.

Les réactions multi-composants possèdent déjà une longue histoire et s'avèrent très utiles pour une synthèse orientée vers la diversité moléculaire, offrant un accès rapide à une grande variété de cibles, notamment d'intérêt biologique.

L'avènement de processus multi-composants séquentiels ouvre ainsi un champ d'investigation plus large, donnant accès à des substrats polyfonctionnels complexes tout en minimisant le nombre d'opérations.

I.2 Etude bibliographe de la réaction de Biginelli :

Après la synthèse de P. Biginelli,²⁹ les dihydropyrimidinones (DHPMs) ont pris une place appréciable parmi les classes de composés à activité thérapeutique et pharmacologique importantes.³⁰ Plusieurs molécules dérivées de dihydropyrimidines simples ou bien fonctionnalisées ont montré une gamme étendue d'effets biologiques,³¹ y compris l'activité anti hypertensive³², anticancéreuse³³, antivirale³⁴,... etc. (**Schéma I.8**).

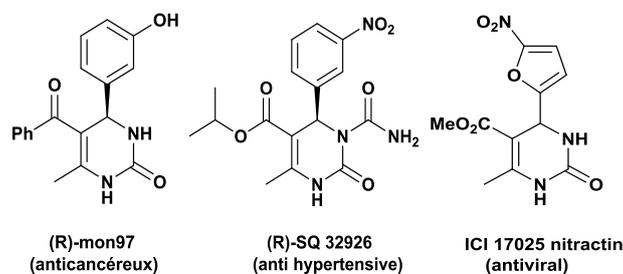


Schéma I.8 : structures des DHPMS biologiquement actif.

I.2.1 Intérêt biologique des DHPMs :

La réaction de Biginelli permet la synthèse de précurseur³⁵, qui est des motifs très utilisés dans la synthèse organique en raison de leurs propriétés biologiques et pharmacologiques³⁶.

²⁹. Biginelli, Jie-Ping Wan, Yunyun Liu, *Chim Ital.* **1893**, 23, 360.

³⁰ C. Oliver Kappe. *Tetra lett.* **1993**, 49: 6937.

³¹ Kappe C.O. Kumar, R.; Varma, S. *Synthesis*. **1999**, 1799.

³². Karnail S. Atwal,, George C. Rovnyak, S. David Kimball, David M. Floyd, Suzanne Moreland, Brian N. Swanson, Jack Z. Gougoutas, Joseph Schwartz, Kaye M. Smillie, Mary F. Malley. *Chem.* **1990**, 33: 2629–2635.

³³ Thuéry P.F. Kozielski. *J. Biol Chem.* **2007**, 282: 9740–9747.

³⁴ Hurst, E. W. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1962**, 98: 275–286.

³⁵ Wan, J.P.; Liu .Y. *synthesis*. **2010**, 3943–3953.

³⁶. Siva S. Pandaa , Pankaj Khannab, Leena Khanna . *Chem.* **2012**, 16: 507–520.

*** L'activité anti hypertensives :**

Parmi les différents composés de *Biginellion* trouve la **SQ 32 926** et la **SQ 32 547** qui manifestent des propriétés pharmacologiques importantes, comme des agents anti hypertensifs actifs administrés par voie orale.³⁷

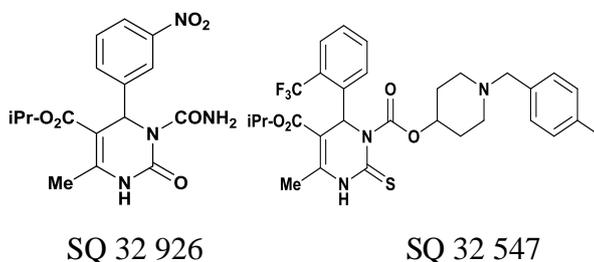


Schéma I.9: les DHMPs anti hypertensifs

*** Activité anti-malarique :**

Les dérivés des DHPMs (MAL 2-39 et MAL 2-29) sont une nouvelle classe des modulateurs Hsp70, qui pourraient éventuellement empêcher la réplication de la pathogénie *P. falciparum* dans les globules rouges humaines. Ces composés ont été choisis comme étant des agents anti-malariques³⁸.

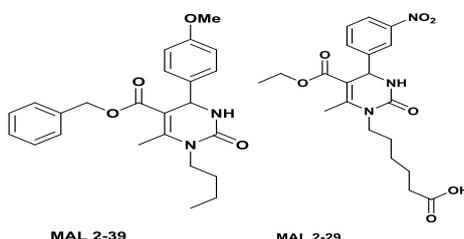


Schéma I.10 : le DHMPs anti-malariques

*** Les agents DHPMs anti-tumoraux :**

Le Monastrol est une molécule qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux. L'activité de cette molécule consiste en l'inhibition spécifique et réversible de la motilité de la Kinase mitotique EG5³⁹.

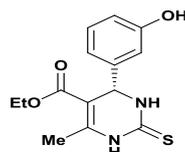


Schéma I.11 :(S)-Monastrol

³⁷ Sushilkumar S. Bahekara Devanand B. Shindeb, *Tetra Lett.* **2004**.45, 7999.

³⁸ Annette N. Chiang a , Juan-Carlos Valderramos *Chem.***2009**.17, 1527.

³⁹Subhas.D.B.;Madapa.S.; SanjayW.C. *ARKIVOC.* **2005**, 3, 228.

*** Les DHPMs antimicrobiens :**

Les composés de *Biginelli* multi-fonctionnalisés avec des motifs oxazoles sont des antimicrobiens, présentant des activités antibactériens, antifongiques, et anti malariques prometteuses par rapport aux autres antibiotiques⁴⁰.

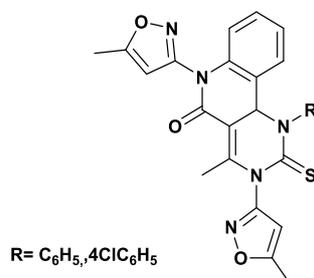


Schéma I.12 : adduit de *Biginelli* avec une propriété antimicrobienne

I.2.2 Méthodes de synthèse des dihydropyrimidinones

La synthèse originale de Biginelli

En **1893**, le chimiste Italien "*Pietro Biginelli*"⁴¹ a rapporté pour la première fois la Synthèse de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one suivant une réaction de cyclocondensation à composants multiples, et ce en faisant réagir à la fois un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée. La réaction a été effectuée à reflux dans l'éthanol et sous catalyse de HCl concentré pendant un temps approprié. (**Schéma I.13**).

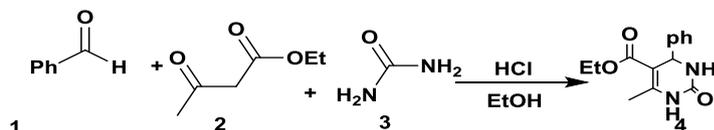


Schéma I.13 : Synthèse originale de Biginelli.

*** Utilisation des acides de Lewis :**

Les procédures de synthèse des DHMPs les plus efficaces utilisent des acides de *Lewis* et surtout en combinaison avec quelques gouttes d'acide protonique (HCl, H₂SO₄, CH₃COOH).

*Salehi et al*⁴² ont utilisé l'acétate de cuivre Cu(OAc)₂ en combinaison avec l'acide acétique comme catalyseur afin de préparer une variété de produits de *Biginelli* (**Schéma I.14**).

⁴⁰ E. Rajanarendar a, M. Nagi Reddy a , *ChemLett*.**2010**, 20, 6052

⁴¹ Biginelli, C. Oliver Kappe, *Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.

⁴² Peyman Salehi · Mino Dabiri · Majid Koohshari · Siyavash Kazemi Movahed · Morteza Bararjanian *Mol Divers.* **2011**, 15: 833–837.

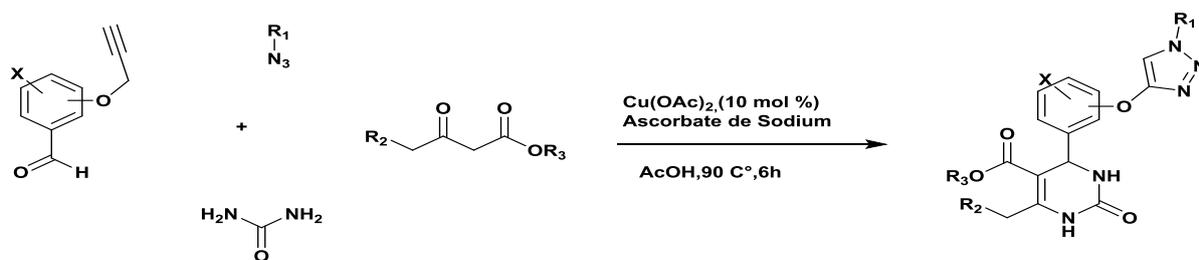


Schéma I.14 : Synthèse de DHPMs en présence d'acétate de cuivre

En 2014, Y. Qiu *et al.* ont utilisé le $Ce(C_{12}H_{25}SO_3)_3$ dans l'éthanol. Un rendement de 98% est obtenu après 8 heures de réaction (*Schéma I.15*).⁴³

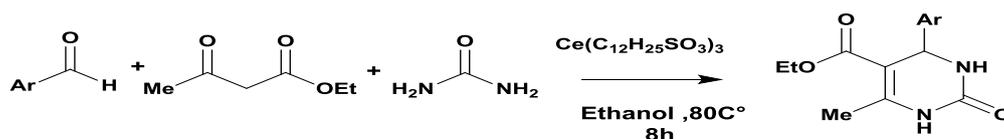


Schéma I.15 : Réaction de Biginelli en présence de $Ce(C_{12}H_{25}SO_3)_3$

*** Utilisation des Catalyseurs basiques :**

Bien que la catalyse acide soit la plus étudiée, un rendement de 81% a été obtenu en 2012 par A. Debache *et al.*⁴⁴ en présence du *ter*-butoxide de potassium noté (t-BuOK) de nature basique comme catalyseur (*Schéma I.16*).

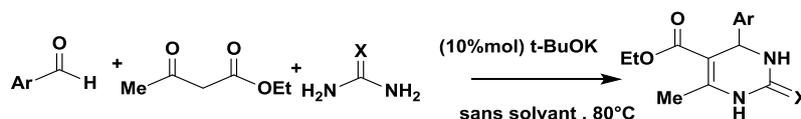


Schéma I.16 : Réaction de *Biginelli* en présence du t-BuOK

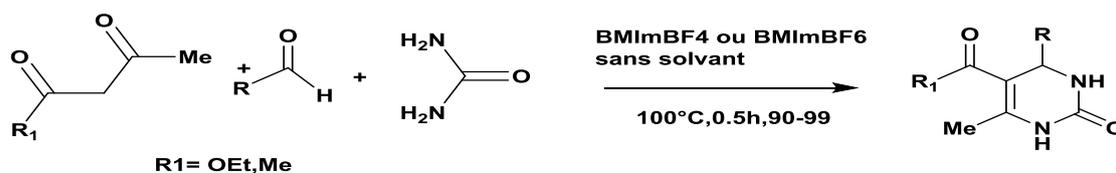
*** Utilisation des liquides ioniques :**

En 2001, Peng et Deng élaborent une méthodologie de chimie verte pour la réaction de *Biginelli*, utilisant les liquides ioniques comme catalyseurs et en absence de solvant. La réaction se déroule à 100°C en présence d'une quantité catalytique du liquide ionique, en l'occurrence de 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate (BMImBF₄) ou 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium hexafluoroborate (BMImBF₆). Cette méthodologie présente les avantages suivants : rendements élevés même avec les aldéhydes aliphatiques et le 2,4-pentadione (85-98%), temps réactionnels relativement courts (30 minutes), une mise en oeuvre facile (*Schéma I.17*).⁴⁵

⁴³ Yunfeng Qiu Hongnan Sun Zhuo Ma Wujiong Xia, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2014**, 392, 76-82.

⁴⁴ Abdelmadjid Debache, Louisa Chouguiat, Raouf Boulcina, Bertrand Carboni, *The Open Organic Chemistry Journal*, **2012**, 6, 12.

⁴⁵, Jiajian Peng, Youquan Deng, *Tetrahedron Letters*, **2001**,42(34), 5917-5919.



R = Ph, 4-(MeO)Ph, 4-(NO₂)Ph, 4-Clph, penthyl

Schéma I.17 : Synthèse de Biginelli catalysée par BMImBF₄ ou BMImBF₆, deux liquides ioniques.

1.3 Aperçu bibliographique sur les benzylidene isoxazolones :

Les unités d'isoxazolone ont fait l'objet d'une attention considérable conception de composés biologiquement actifs ainsi que blocs de construction de molécules organiques à usage spécial.⁴⁶

Ces dérivés hétérocycliques sont largement utilisé comme anti-androgènes et inhibiteurs dans la thérapie de diverses maladies et dans les herbicides pour l'agriculture.

De plus, les colorants mérocyanine avec un noyau d'isoxazolone ont été appliqués dans l'enregistrement optique et la recherche optique non linéaire.⁴⁷

Les isoxazolones sont utilisées pour le développement du stockage optique, recherche optique non doublure, les dispositifs moléculaires à faible conversion et les colorants filtrants dans les films photographiques.⁴⁸

En revanche, les isoxazolones sont une classe importante d'intermédiaires de synthèse⁴⁹, ils peuvent subir des réactions de N-alkylation ou être transformés en quinoléines⁵⁰.

Les isoxazolones peuvent également subir diverses réactions de cycloaddition⁵¹, pour ces raisons, plusieurs méthodes d'accès à cette importante classe de composés sont décrites dans la littérature.

1.3.1 Activité biologique des benzylidene isoxazolones :

L'isoxazole est un hétérocycle à cinq chaînons, sa position adjacente est composée de deux hétéroatomes, un atome d'oxygène et un atome d'azote⁵². La structure présentée facilite

⁴⁶Giorgio Abbiati, a Egle M. Beccalli, a, Gianluigi Broggini, b, Caterina Zoni, *Tetrahedron*. **2003**, 59:9887–9893.

⁴⁷Ali'as, S. Andreu, R. Blesa, M.J. Cerda'n, MA. Franco, S. Gari'n, J. Lo'pez, C. Orduna, J. Sanz, J. Alicante, R. Villacampa, B. Allain M Iminium salts of x-dithiafulvenylpolyenals. *J Org Chem*. **2008**, 73:5890–5898

⁴⁸. E. Aret, H. Meekes, , E. Vlieg, G. Deroover, *Dyes Pigments*. **2007**, 72, 339.

⁴⁹Sanjay Batra, A P Bhaduri, *Indian Inst. Sci*. **1994**, 74, 213

⁵⁰Abbiati, G. Beccalli, E. M. Broggini, G. Zoni, C. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9887. *Soc.* **2013**, 24, 1649.

⁵¹Mohamed G. Badrey, Sobhi Gomha . *Pharm. Pharm. Sci*. **2014**, 6, 236.

la formation d'interactions non covalentes. Les composés de l'isoxazole ont un large éventail d'activités biologiques, notamment anticancéreuses, antibactériennes, antifongiques, antivirales et antibactériennes.^{53,54}

Les dérivés d'isoxazol-3-(2H)-one et d'isoxazol-5-(2H)-one représentent une classe étendue des systèmes hétérocycliques trouvés dans les produits naturels et les éléments constitutifs utilisés en chimie médicinale.

Ils peuvent être traités comme des outils utiles en synthèse organique car ils sont petits et faciles pour fonctionnaliser des molécules qui peuvent être utilisées pour concevoir de nouveaux composés bioactifs.

Ça a été prouvé que ces produits synthétiques présentent des propriétés antibactériennes⁵⁵, antifongiques⁵⁶, antituberculeuses⁵⁷, anticancéreuses⁵⁸, anti leucémique⁵⁹, anti-inflammatoires⁶⁰, antivirales⁶¹, anti-oxydantes⁶²

⁵² A. Barmade, Mahesh; R. Murumkar, Prashant; Kumar Sharma, Mayank; Ram Yadav, Mange.. *Med. Chem.* **2016**, 16, 2863–2883.

⁵³ Angelika Sysak, Bozena Obmińska-Mrukowicz., *Med. Chem.* **2017**, 137, 292–309.

⁵⁴ Raquel C. Montenegro, Peter G.K. Clark, Alison Howarth, Xiao Wan Alessandro Ceroni, Paulina Siejka, Graciela A. Nunez-Alonso, Octovia Monteiro, Catherine Rogers, Vicki Gamble, Rommel Burbano, Paul E. Brennan, Cynthia Tallant, Daniel Ebner, Oleg Fedorov, Eric O'Neill, Stefan Knapp, Darren Dixon, and Susanne Müller., *Oncotarget* **2016**, 7, 43997–44012.

⁵⁵ Ergenc, N. Capan, G. Otuk, G.. *Pharmazie* **1993**, 48, 780–782.

⁵⁶ Venkatapuram PADMAVATHI, Dandu Rangayapalle Chinna VENKATA SUBBAIAH, Konda MAHESH, Thunga RADHA., *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 1704–1709.

⁵⁷ Madhukar S. Chande, Ranjit S. Verma, Pravin A. Barve, Rahul R. Khanwelkar, R.B. Vaidya, K.B. Ajaikumar. *J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1143–1148.

⁵⁸ Sevim Rollas, Şila Kokyan, Bedia Koçyiğit Kaymakçioğlu Suna Özbaş, Turan Jülide, Akbuğa Marmara *Pharm. J.* **2011**, 15, 94–99.

⁵⁹ Wierenga, W. Evans, B.R. Zurenko, G.E. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1212–1215.

⁶⁰ Steven K. Laughlin, Michael P. Clark, Jane F. Djung, Adam Golebiowski, Todd A. Brugel, Mark Sabat, Roger G. Bookland, Matthew J. Laufersweiler, John C. VanRens, Jennifer A. Townes, Biswanath De, Lily C. Hsieh, Susan C. Xu, Richard L. Walter, Marlene J. Mekel, Michael J. Janusz, *Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2399–2403.

⁶¹ Bo-Liang Deng, Tracy L. Hartman, Robert W. Buckheit, Jr., Christophe Pannecouque, Erik De Clercq, Mark Cushman, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5316–5323.

⁶² Bo-Liang Deng, a Matthew D. Cullen, a Zhigang Zhou, a Tracy L. Hartman, b Robert W. Buckheit Jr., b Christophe Pannecouque, c Erik De Clercq, c Phillip E. Fanwick and Mark Cushman, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, 14, 2366–2374

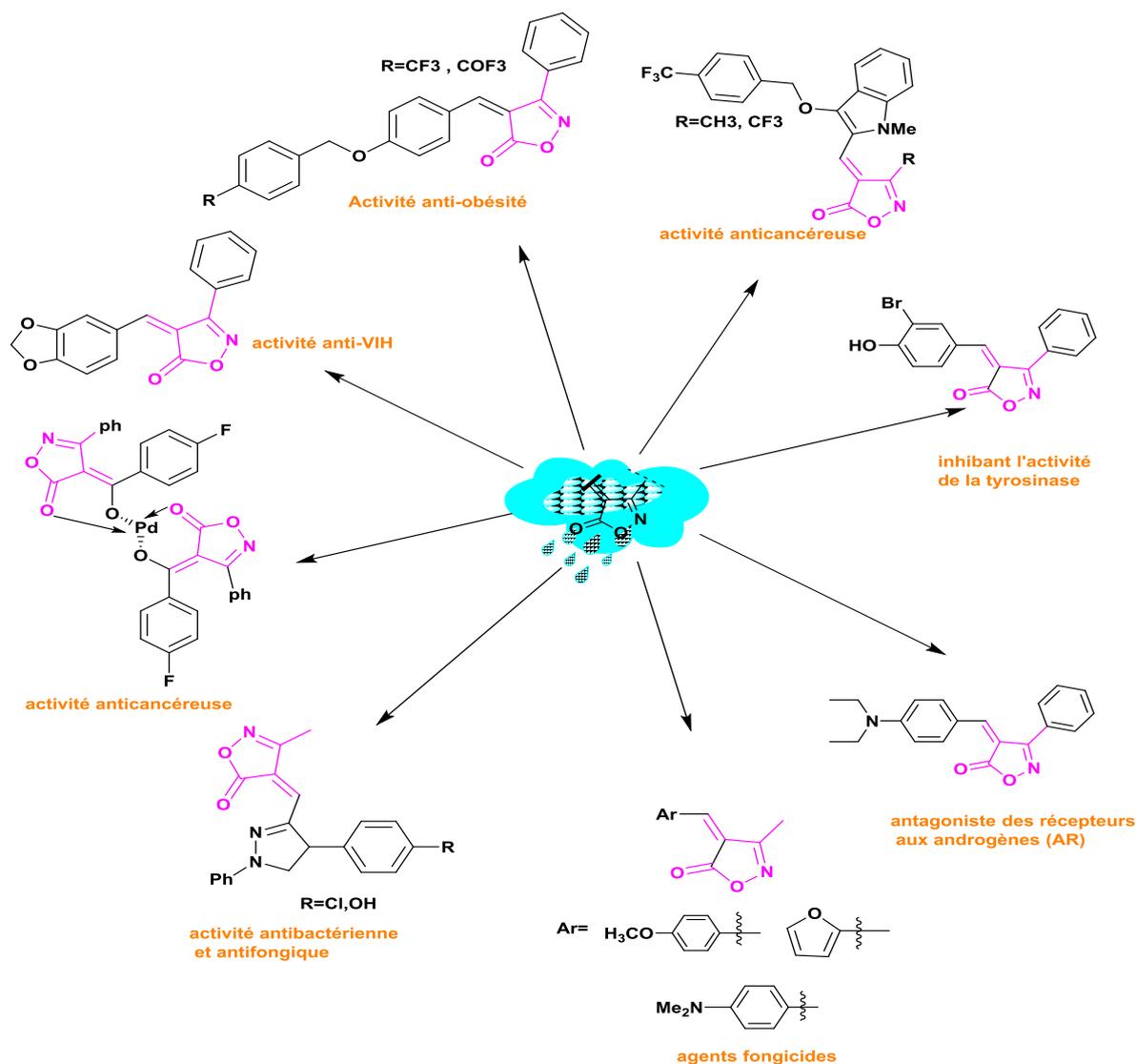


Schéma I.18 : Exemples sélectionnés d'isoxazol-5(4H)-ones ayant des activités biologiques.⁶³

I.3.2 Méthodes d'accès aux isoxazolones 3,4-disubstituées

Les premiers dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones ont été synthétisés en deux étapes. Dans la première étape, l'acétoacétate d'éthyle a réagi avec le chlorure d'hydroxylamine pour produire le 3-méthyl-isoxazole-5(4H)-ones. Ensuite, dans la deuxième étape, une condensation de Knoevenagel a été réalisée en utilisant des aldéhydes aromatiques.⁶⁴

Cependant, la méthode de synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones la plus couramment décrite dans la littérature récente est basée sur une réaction de polycondensation à plusieurs composants. Cette réaction implique l'utilisation de l'acétoacétate d'éthyle ou du

⁶³Fatemeh Ghorbani, Hamzeh Kiyani, Seied Ali Pourmousavi, Davood Ajloo; *Chemical Intermediates* **2020**,46:3145–3164

⁶⁴a) Cocivera, M.; Emo, A.; Chen, H.E.; Vaish, S.G. *Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7362. b) Villemin, D.; Martin, B.; Garrigues, B. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2251.

benzoylacétate d'éthyle, du chlorure d'hydroxylamine et des aldéhydes aromatiques ou hétéro-aromatiques *via* une réaction multicomposants.

Zhang *et al*⁶⁵ ont décrit la première synthèse à trois composants des 3-méthyl-4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones. Cette synthèse implique une réaction de polycondensation catalysée par la pyridine au reflux de l'éthanol entre un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle et le chlorhydrate d'hydroxylamine. (**Schéma I.19**)

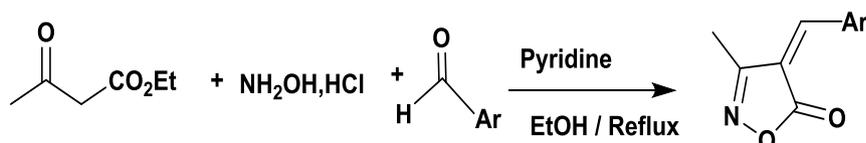


Schéma I.19 : Réaction de l'isoxazolone

Maryam Mirzazadeh et Gholam H. Mahdavinia,⁶⁶ ont synthétisé une série des 4-arylidène-3-phénylisoxazol-5-ones, par condensation à trois composants, le benzoylacétate d'éthyle, l'hydroxylamine et l'aldéhyde aromatiques dans l'éthanol en utilisant le DABCO comme base dans des conditions de reflux (**Schéma I.20**). Les bons rendements ainsi que les temps de réactions les plus courts pour cette série également, sont obtenus avec les aldéhydes portant des groupements électrodonneurs comparativement aux aldéhydes avec des groupements électroattracteurs.

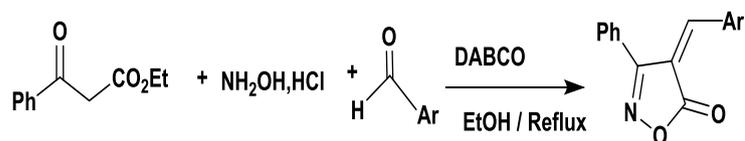


Schéma I.20: Réaction de la isoxazolone utilisation de base DABCO et le solvant éthanol.

Divers types de catalyseurs ont été mis en place telles que l'utilisation d'acétate de sodium sous lumière visible⁶⁷, pyridine sous irradiations ultrasonores⁶⁸ et Fe₂O₃ et l'utilisation des hétéropolyanion H₃PW₁₂O₄₀ sous irradiation micro-ondes. L'utilisation d'ascorbate de

⁶⁵Zhang, Y.Q.; Ma, J.J.; Wang, C.; Li, J.C.; Zhang, D.N. *Chin. J. Org. Chem.*, **2008**, 28, 141.

⁶⁶Maryam, M.; Gholam, H.M. *E-J.Chem.*, **2012**, 9, 425.

⁶⁷. Forid Saikh, Jhantu Das, Somnath Ghosh, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4679.

⁶⁸. Synt Keyume Ablajan, Hainimu Xiamuxi. *Commun.* **2012**, 42, 1128.

sodium⁶⁹, de citrate de sodium⁷⁰, de saccharine sodique⁷¹, de tétraborate de sodium⁷² et d'acide tartrique.⁷³ Le benzoate de sodium⁷⁴, le silicate de sodium⁷⁵ le sulfite de sodium⁷⁶.

1.4 Les solvants eutectiques profonds

1.4.1 Définition

Les Deep Eutectic Solvents (DES), ou solvants eutectiques profonds en français, ont été développé au début des années 2000,⁷⁷ sont des liquides ioniques formés par la combinaison d'un composant donneur de protons et d'un composant accepteur de protons. Ces solvants présentent des points de fusion plus bas que leurs composants individuels, ce qui les rend liquides à température ambiante ou à des températures modérées.⁷⁸

Au début de ce siècle, les solvants eutectiques profonds (DES) sont apparus comme une nouvelle classe des solvants verts, Ils se distinguent des solvants traditionnels par leur structure chimique unique et leurs propriétés remarquables et ils sont considérés comme une nouvelle classe de liquides ioniques (IL) en raison de leurs caractéristiques et propriétés similaires. Les DESs peuvent être obtenus en combinant diverses paires de composants, tels que des sels d'ammonium quaternaire avec des acides carboxyliques, des alcools, des polyalcools ou d'autres composés organiques. Cette combinaison forme un mélange à composition précise où les composants interagissent pour former un liquide ionique, à travers la formation de liaisons hydrogènes.⁷⁹ Le carrefour de la température eutectique et la composition eutectique donne le point eutectique E est le point où le mélange eutectique est une composition unique de deux ou plusieurs phases non miscibles de composants solides qui, après association former un liquide à une température définie. **(Figure I.1)**

⁶⁹ Hamzeh Kiyani, Fatemeh Ghorbani, *Org. Chem. Indian J.* **2013**, 4, 97.

⁷⁰ Hamzeh Kiyani, Fatemeh Ghorbani, *Heterocycl. Lett.* **2013**, 3, 145-359

⁷¹ Hamzeh Kiyani, Fatemeh Ghorbani, *OJOC.* **2013**, 1, 5.

⁷² Huangdi Feng, Huihui Jia, Zhihua Sun. *J Org. Chem.* **2014**, 79, 11812

⁷³ KhandebharadAmol, U. SardaSwapnil, R. Gill Charansingh, H. Agrawal Brijmohan, R. Res. *J. Chem. Sci.* **2015**, 5, 27.

⁷⁴ *erratum Bull, Korean. Chem. Soc.* **2011**, 32, 3559.

⁷⁵ Liu, Q. Wu, R.-T. *J. Chem. Res.* **2011**, 598.

⁷⁶ . Qing Liu, Xianming Hou. *Elem.* **2012**, 187, 448.

⁷⁷ Cooper ER, Andrews CD, Wheatley PS, Webb PB, Wormald P, Morris RE. *Nature*, **2004**. 430, 7003,1012-1016.

⁷⁸ (a) Abbott, A.P., Capper, G., Davies, D.L. et al. **2001**. *Chem. Commun.*: **2010–2011**. (b) Abbott, A.P., Capper, G., Davies, D.L. et al. *Chem. Commun.*: **2003**

70–71. (c) Abbott, A.P., Boothby, D., Capper, G. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**. 126: 9142–9147.

⁷⁹ Smith, E.L., Abbott, A.P., Ryder, K.S. *Chem. Rev.* **2014**. 114: 11060–11082.

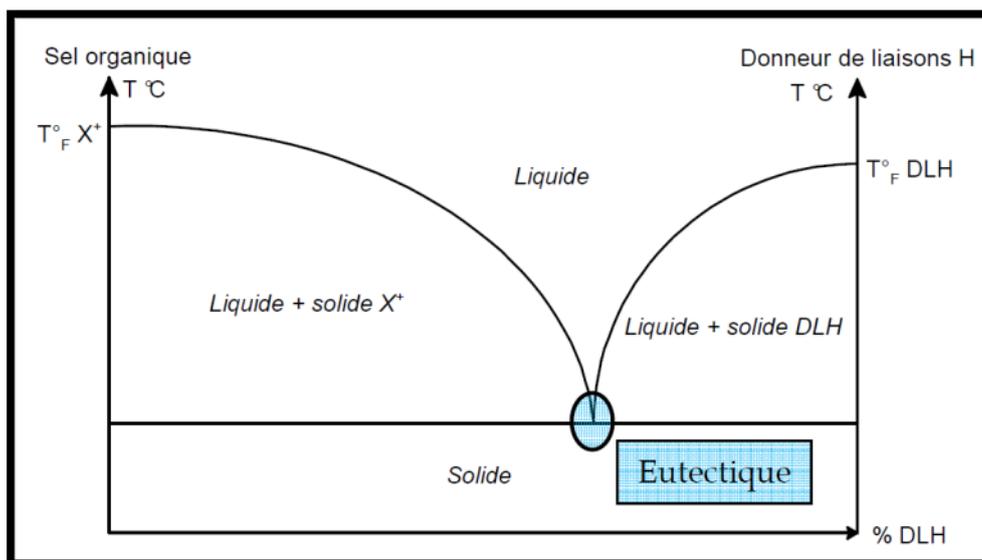


Figure I.1 : Diagramme de phase caractéristique d'un MEP.

L'un des composants les plus utilisés pour produire les DES est le chlorure de choline (ChCl). Il est un sel bon marché, biodégradable et non toxique qui peut être extrait de la biomasse ou produit à partir de carbone fossile.

Les DES sont largement étudiés et utilisés dans de nombreux domaines de la chimie et de la technologie en raison de leurs avantages significatifs. Ils présentent une grande stabilité thermique, une bonne conductivité électrique, une solubilité élevée pour de nombreux composés, une faible volatilité et une compatibilité écologique. Ces caractéristiques font des DES des alternatives attractives aux solvants organiques traditionnels, souvent toxiques et volatils.

Les DES offrent également une grande flexibilité et adaptabilité, car leurs propriétés peuvent être modulées en ajustant les composants utilisés et leurs proportions. Cela permet de concevoir des DES sur mesure pour des applications spécifiques, en fonction des exigences chimiques et environnementales. Les applications des DES sont vastes et couvrent de nombreux domaines tels que la chimie catalytique, la synthèse organique, l'extraction, la dissolution, l'électrochimie, la biochimie et bien d'autres. Leur utilisation peut conduire à des processus plus durables, plus efficaces et respectueux de l'environnement, en réduisant la consommation de solvants toxiques et en favorisant des réactions plus sélectives et économiques.

En conclusion, les Deep Eutectic Solvents (DES) sont des liquides ioniques innovants avec des propriétés uniques qui en font des alternatives prometteuses aux solvants traditionnels dans de nombreux domaines de la chimie. Leur flexibilité, leur stabilité et leur

compatibilité écologique en font des candidats intéressants pour des applications variées, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour des processus chimiques plus durables et plus efficaces.

1.4.2 Les type de DES :

Les solvants eutectiques profonds sont généralement représentés comme.⁷⁹
 (Cation)⁺(X)⁻(Y)_z où, Cation⁺ : cations ammonium, phosphonium ou sulfonium;

X⁻ : ions halogénures

Y : acide de Bronsted ou de Lewis ;

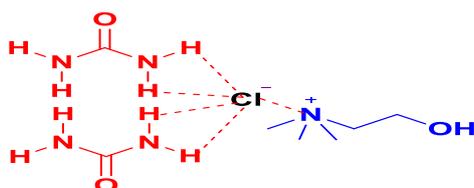
z : nombre de molécules Y présentant une interaction avec les anions

Les DES sont classés en fonction des agents complexant utilisés dans leur synthèse (**Tableau I.1**)

Tableau I.1 : La formule générale des différents types de DES.⁸⁰

Différents types	Représentation Générale	M/Z
Type I	Cat ⁺ X ⁻ zM Cl ₂	M=In, Ga, Al, Fe, Sn, Zn
Type II	Cat ⁺ X ⁻ zM Cl _x .yH ₂ O	M=Fe, Ni, Cu, Cr, Co
Type III	Cat ⁺ X ⁻ zRZ	Z=OH, COOH, CONH ₂
Type VI	M Cl _x + RZ = MCl _{x-1} + .RZ + MCl _{x+1}	Z= OH, CONH ₂ M=Zn, Al

La classe de type I contient des solvants eutectiques profonds préparés à l'aide d'aqua-sel d'ammonium ternaire et chlorure métallique. La classe de type II contient des solvants eutectiques profonds préparés à l'aide de sel d'ammonium quaternaire et chlorure de métal hydraté (MCl₃.xH₂O). Ces solvants sont nettement moins chers et plus faciles à utiliser. En fin, Ces solvants de classe de type III sont préparés à l'aide de sel d'ammonium quaternaire et de donneurs de liaisons hydrogène (composés avec -OH, -NHR, NH₂, -COOH, -COONH₂).



⁸⁰ Abbott, A.P ; Barron, J.C ; Ryder, K.S. ; Wilson, Chemistry, 2007, 13(22), 6495-6501; 17477454.

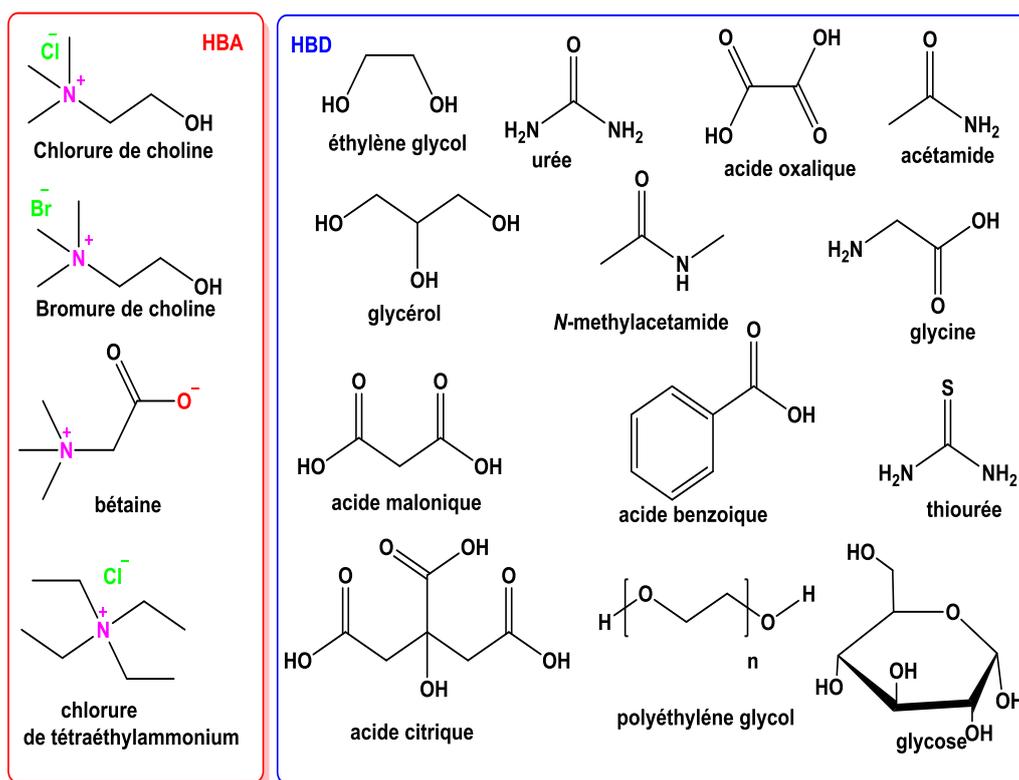
Schéma I.21 : Interaction de la liaison hydrogène entre le DEM chlorure de choline/urée⁸¹

La classe de type IV contient des solvants eutectiques profonds préparés à l'aide de donneur de liaison hydrogène et hydrates de chlorures métalliques.

I.4.3 Structure des solvants eutectiques profonds

Les solvants eutectiques profonds sont des systèmes formés à partir du mélange de composé(s) donneur de liaisons hydrogène HBD (Hydrogen Bond Donnor)et accepteur de liaisons hydrogène HBA (Hydrogen Bond Acceptor)^{82- 83} .

Les molécules interagissent fortement entre elles,ce qui induit une diminution de la température de fusion,qui sera alors bien plus faible que celle des composés de départ considérés individuellement .Certains mélanges du même type ,c'est-à-dire issus de la formation de liaisons hydrogènes entre plusieurs composés , peuvent être liquides à basse température sans pour autant posséder une température de fusion mais sont caractérisés par une température de transition vitreuse(Tg) très faible^{84- 85} .



⁸¹ Luiz S. Longo Jr ,Marcus V. Craveiro.*Chem. Soc*, **2018**, 29,1999-2025.

⁸² , Juho Antti Sirviö ,*Carbohydrate Polymers*, **2018**.198.,34-40.

⁸³ T.T.Ho,T.Zimmermann,R.Hauert,andW; Caseri *Cellulose*, **2011**. 18.6,1391–1406.

⁸⁴ Dragan Z. Trotter, Zoran B. Todorović, Dušica R. Đokić-Stojanović , Olivera S. Stamenković, Vlada B. Veljkovic.*Renewable and Sustainable Energy Reviews*.**2016**.61.473-500.

⁸⁵ Juliusz Pernak , Michał Niemczak , Katarzyna Zakrocka, Tadeusz Praczyk ,*Tetrahedron*, **2013**.69,38, 8132–8136.

Schéma I.22 : Structure de HBA et HBD des solvants eutectiques profonds

I.4.4 Intérêt des DESs en synthèse organique

La catalyse est un domaine fortement positionné à l'interface entre recherche fondamentale et recherche industrielle. Le catalyseur permet d'optimiser les rendements réactionnels, d'économiser le temps et l'énergie, ainsi la catalyse demeure un outil adéquat, innovant et performant pour apporter des solutions. La catalyse est la clé de l'éco-compatibilité.

L'utilisation des Deep Eutectic Solvents (DES) comme solvants de réaction et catalyseurs dans des réactions de synthèse organique présente de nombreux avantages et offre des applications intéressantes en catalyse.⁸⁶

De plus, les DES peuvent jouer un rôle catalytique dans certaines réactions. En incorporant des catalyseurs dans la structure du solvant eutectique, les DES peuvent faciliter et accélérer les réactions chimiques. Ils offrent une interface réactive adaptée aux réactifs et aux catalyseurs, favorisant ainsi les interactions moléculaires nécessaires à la réaction catalytique. Les DES peuvent également régénérer les catalyseurs in-situ, prolongeant ainsi leur durée de vie et améliorant l'efficacité catalytique⁸⁷.

Les DES ont été utilisés avec succès dans diverses réactions catalytiques, telles que les réactions de couplage carbone-carbone, les réactions de condensation, les réactions d'oxydation, les réactions d'hydrogénation et bien d'autres. Leur utilisation en catalyse a conduit à des avantages significatifs, tels que des rendements élevés, une sélectivité améliorée, des conditions réactionnelles plus douces et une réduction des déchets⁸⁸.

Par exemple, des DES ont été utilisés comme solvants de réaction et catalyseurs dans des réactions de couplage carbone-carbone, telles que les réactions de Suzuki, de Heck et de Sonogashira. Ces réactions ont montré une meilleure sélectivité et des rendements plus élevés par rapport aux solvants organiques traditionnels. De plus, les DES ont été utilisés dans des réactions d'hydrogénation pour améliorer la sélectivité et la vitesse de réaction.⁸⁹

I.4.5 Utilisation des DESs dans des réactions MCRs

L'utilisation des Deep Eutectic Solvents (DES) dans les réactions multi-composants (MCRs) offre des avantages significatifs. Les DES agissent comme des solvants réactionnels

⁸⁶ 2 Andrew P. Abbott, Glen Capper, David L. Davies, Raymond K. Rasheed, Vasuki Tambyrajah *Chem Commun.* **2003**, 70-71 **003**. (1), 70-71.

⁸⁷ Qinghua Zhang, Karine De Oliveira Vigier, Sébastien Royer, François Jérôme, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 7108-7146

⁸⁸ a) Emma L. Smith, Andrew P. Abbott, Karl S. *Chemical Reviews*, **2014**. 114(21), 11060-11082. b) Dupont, J., de Souza, R. F., Suarez, P. A., & Cardoso, S. P. *Journal of Molecular Liquids*, **2002**. 96-97, 245-253.

⁸⁹ Pârvulescu, V. I., & Hardacre, C. *Chemical Reviews*, **2017**. 117(4), 2169-2203.

efficaces, favorisant la formation de liaisons chimiques multiples en une seule étape. De plus, les DES peuvent jouer un rôle catalytique et présenter des avantages environnementaux, ce qui en fait des outils prometteurs pour optimiser les processus de synthèse et répondre aux préoccupations de durabilité en chimie organique.

Plusieurs études récentes ont démontré l'efficacité des DES dans les MCRs. Par exemple.

En 2014, Rangappa et *al.*⁹⁰ ont synthétisé les 4*H*-pyrano[2,3-*c*]pyrazoles avec de bons à excellents rendements (75-95%) par une cyclo-condensation à quatre composants d'un aldéhyde aromatique (1) avec des hydrazines (2), du malononitrile (3) et des composés 1,3-dicarbonyle (4) en utilisant le DES choline chloride : uree 1:2 comme catalyseur à température ambiante pendant 10 à 30 minutes.



Schéma I.23 : Synthèse de pyranopyrazole en présence de ChCl/urée (1:2) comme catalyseur.

Le même DES dopé avec la ferrite Fe₃O₄ a été utilisé comme catalyseurs et milieux réactionnels dans la réaction MCRs a quatre composants pour obtenir des dérivés d'imidazole hautement substitués avec des de très bons rendements (60-90%).

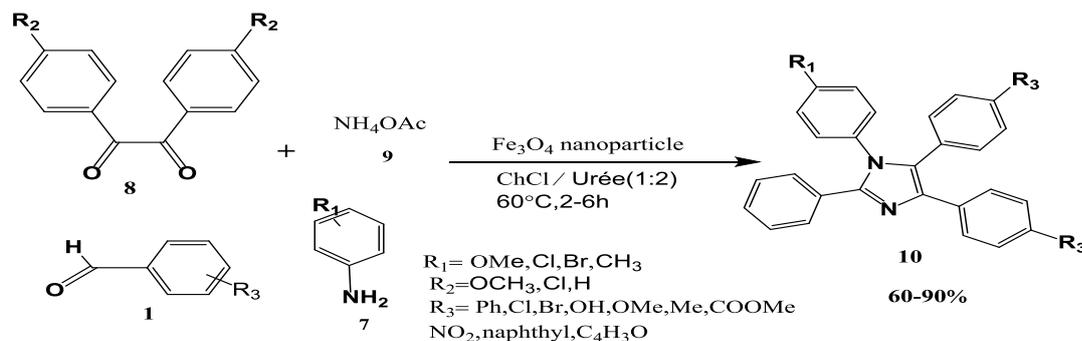


Schéma I.24 : MCR catalysés par ChCl/Urée pour la synthèse de dérivés d'imidazole

⁹⁰ Swaroop, T.R.; Sharath Kumar, K.S.; Palanivelu, M.; Chaitanya, S.; Rangappa, K.S. *A J. Heterocycl. Chem.*, **2014**, 51(6), 1866-1870.

Conclusion

En conclusion, l'utilisation des Deep Eutectic Solvents (DES) dans les réactions multi-composants (MCRs) offre des avantages significatifs. Les DES agissent comme des solvants de réaction efficaces, favorisant la formation de liaisons chimiques multiples en une seule étape. De plus, les DES peuvent jouer un rôle catalytique et présenter des avantages environnementaux, ce qui en fait des outils prometteurs pour optimiser les processus de synthèse et répondre aux préoccupations de durabilité en chimie organique.

Pour notre part, et dans le cadre des efforts fournis pour le développement de nouvelles méthodes simples et respectueuses de l'environnement pour la synthèse d'hétérocycles par des réactions multi composants, nous proposons dans ce qui suit, une nouvelle procédure d'accès aux dérivés benzylidene isoxazolone et DHMPs mettant en jeu des catalyseurs de type III Deep Eutectic Solvent et qui rentrent parfaitement dans le cadre de la chimie verte.

Résultats et discussions

Résultats et discussion

Dans le domaine de synthèse organique, si les exemples de catalyse dans les liquides ioniques sont surabondants, ceux dans les DESs sont en revanche beaucoup plus rares. De ce fait, dans le but de valider le potentiel des DESs en tant que nouveaux catalyseurs « verts » adapté à la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones et DHMPs via une réaction MCRs pour synthétiser de molécules à haute valeur ajoutée, nous avons décidé de débiter nos travaux avec la préparation d'une variété de DESs de type III. La stratégie que nous avons adoptée a consisté dans un premier temps à évaluer le comportement de sels d'ammonium quaternaires à savoir la chlorhydrate de betaine et le bromure de tétraéthyleammonium avec différents donneurs de liaisons d'hydrogène surtout des acides d'origine naturels à travers des paramètres : ratio molaire, quantité catalytique, temps de réaction et des réactions modèles pour la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones et les dihydropyrimidionone. Dans un second temps, les DESs les plus prometteurs ont été appliqués à la synthèse d'une diversité de substrats, surtout les benzaldéhydes. Enfin, ces travaux avaient pour objectif de comprendre le comportement et les paramètres qui influencent le plus la réactivité des substrats *via* une réaction MCRs en présence des DESs, dans l'espoir d'accroître et de diversifier l'utilisation de ces derniers dans le domaine de la synthèse organique.

I. Préparation du DESs :

En se basant sur des travaux rapportées dans la littérature⁹¹, nous avons synthétisé des DESs de type III (solvants à base de sels d'ammonium quaternaire et de donneurs de liaisons hydrogène) en utilisant la Bétaine et le bromure de tétraéthyleammonium comme HBA accepteur de liaison hydrogène et divers acides organiques d'origine naturelle HBD à des ratios molaires différents.

Les propriétés physicochimiques des DESs obtenus sont répertoriées dans le (**Tableau II.1**).

⁹³a) Ivo M. Aroso, Alexandre Paiva, Rui L. Reis, Ana R.C. Duarte, *Journal of Molecular Liquids*, **2017**,**27**, 7322-30442.; b) Divyang M. Patel and Hitendra M. Patel. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 18667–18676.

Résultats et discussions

Tableau II.1 : Les propriétés physicochimiques et le ratio molaire des différents DES.

N°	HBA, Tf °C	HBD, Tf °C	DES	Ratio molaire	Etat physique à Tamb	pH à 23 °C	Point de fusion
1	Bétaine	Sorbitol	(BET :Sor)	(1:1)	Pate	4.21	--
2	241- 242	95		(1 :3)	Liquide	4.36	--
3	Bétaine	Acide	(bet : AO)	(1:1)	Solide	2.67	65
4	TEAB	oxalique 189.5	(TEAB : AO)	(1:1)	Pate		--
5	Betaine	Acide	(BET : AL)	(1 :1)	Pate	2.54	--
6	TEAB	lactique 16.8	(TEAB : AL)	(1 :1)	Liquide		--
7	TEAB	Acide	(TEAB :Ac)	(1:1)	Pate		--
8	Betaine	citrique 153	(bet:Ac)	(1 :1)	Pate	2.39	--
9	TEAB 286	Acide ascorbique 190	(TEAB :A Asc)	(1 :1)	Pate		--
10	TEAB	Acide tartrique 206	(TEAB : AT)	(1 :1)	Pate		--
11	Bétaine	Acide	(bet:AC :H ₂ O)	(1 :1 :1)	Pate	2.41	--
12		citrique		(1 :2 :1)	Pate	2.37	--
13	TEAB	monohydrate 135-152	(TEAB : AC : H ₂ O)	(1 :1 :1)	Pate		--
14	TEAB	Urée	(TEAB : U)	(1 :2)	solide		41
15		132	(TEAB : U)	(1 :3)	Solide		38
16	Bétaine	Urée	(bet:U)	(1 :3)	Liquide		--

On remarque que l'état physique de la plupart des NaDES obtenus dépend du ratio molaire de l'entité donneur de liaison d'hydrogène utilisée. Comme expliqué dans la partie bibliographie, les DESs sont des systèmes issus du mélange de deux composés HBD et HBA.

Résultats et discussions

Il est important de noter que le point de fusion et l'état physique de tous les mélanges préparés montre la formation des interactions entre ces HBD et HBA à différents ratio molaires, ce qui permet d'obtenir un produit possédant une température de fusion bien plus basse que celle des deux composés initiaux pris individuellement. Afin de déterminer le point eutectique, il est nécessaire d'analyser les températures de fusion des mélanges à différentes compositions et d'en déduire le point de fusion le plus faible par analyse DSC.

L'analyse des résultats de contrôle du pH des solutions à concentration 10^{-4} M des mélanges préparés dans l'eau déminéralisé, montre bien l'influence de la quantité du HBD sur le caractère acide de DESs, voir le pH du (BET :Sor) de l'ordre 4 et le pH des autres DESs issue des HBD des nature acide est de l'ordre 2 quel que soit le ratio molaire, ce qui explique peut-être l'effet catalytique dans les réactions envisagées.

1.1 Étude, analyse et détermination de nouvelles conditions de synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones:

Ces dernières années, les chimistes ont accordé une importance croissante à la synthèse à trois composants des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones. Les études sur les voies synthétiques et l'utilisation de divers catalyseurs ont permis de développer de nouvelles approches pour la préparation de ces molécules, offrant ainsi de nouvelles possibilités de recherche et d'applications dans divers domaines de la chimie.

** Choix de DESs*

Afin de développer une nouvelle méthode pour la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones, nous avons effectué des réactions tests en utilisant comme catalyseurs, une variété des DESs préalablement préparés avec une quantité catalytique de 20 mol %, ainsi que des réactions sans catalyseur (voir **Tableau II.2**). La réaction a été réalisée en utilisant une quantité de 1 mmol du 4-méthoxybenzaldéhyde, 1.2 mmol de l'acétoacétate d'éthyle et 1.2 mmol du chlorohydrate d'hydroxylamine et à température de 70°C.

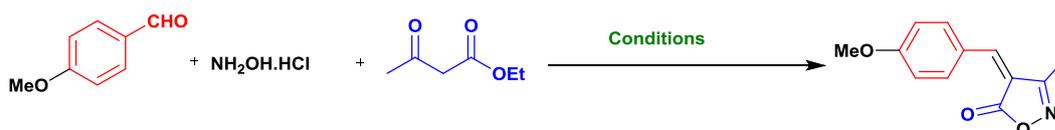


Schéma II.1 : Optimisation des conditions réactionnels d'accès aux 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones.

Résultats et discussions

Tableau II. 2: Choix de DESs

N°	Catalyseur 20 mol %	Solvant	Temps (min)	Rendement (%)
1	--	--	180	Traces
2	--	EtOH	180	Traces
3	--	H ₂ O	180	32
4	(Bet :Sor) (1:1)	H ₂ O	180	41
5	(Bet:OA)(1:1)	H ₂ O	45	75
6	(Bet :AC :H ₂ O) (1:2:1)	H ₂ O	5 - 10	91.30
7	(Bet : AC) (1:1)	H ₂ O	5 - 10	85 .15
8	(Bet : AL) (1:1)	H ₂ O	5 – 10	82.50

A partir des résultats regroupés dans le (**Tableau II.2**), on remarque que l'utilisation de l'eau comme solvant pour cette réaction est indispensable, ce qui est expliqué par la forte solubilité du sel chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'eau pour assurer la formation du cycle.

Après avoir déterminé le meilleur choix de solvant, plusieurs DESs ont été utilisés. La réaction effectuée en présence de (BET :Sor) (1:1) ou (Bet:OA)(1:1) ont donné respectivement des rendements au 41% et 75% (tableau II.2, entrée 4, 5), cette différence de rendement est peut-être due au pH des deux systèmes (tableau II.2, entrée 4, 5). En outre, l'utilisation des (Bet :AC :H₂O) (1:2:1), (BET : AC) (1:1) et (BET : AL) (1:1) ont donné de bons à excellent rendements dans des temps de réactions réduits par rapport aux autres tests. Après cette lecture, on a choisi d'étudier l'effet catalytique du (Bet :AC :H₂O) (1:2:1) sur la synthèse à trois composants des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones, ce DES a donné un rendement et temps de réaction meilleurs par rapport aux autres DESs utilisés (Tableau II.2, entrée 6).

* Effet de la température :

Nous avons également entrepris de tester l'effet de la température sur la réaction menée en présence de (Bet :Ac :H₂O) (1:2:1) comme catalyseur de choix, 20 mol %. Ainsi, des réactions ont été réalisées à des températures qui varient de 30°C à 70°C. Selon les résultats du **Tableau II.3**, il a été observé que la réaction à 40°C (**Tableau II.3. Entrée 4**) conduisait au très bon rendement 89.74 % avec un temps de réaction un peu prolongé 30 min, par rapport à la réaction à 70°C (**Tableau II.3. Entrée 1**).

Résultats et discussions

Tableau II.3 : Effet de la température.

N°	Catalyseur 20 mol %	Température	Temps (min)	Rendement (%)
1	(bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	70	10	91.3
2	(bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	60	5	90.00
3	(bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	50	10	88.60
4	(bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	40	30	89.74
5	(bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	30-35	30	77.30

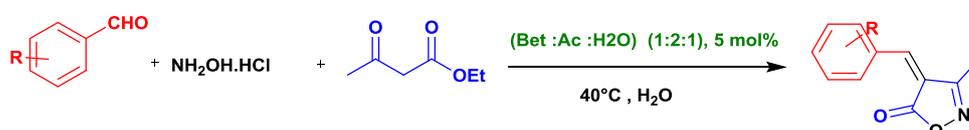
*** Effet de la quantité catalytique :**

Nous avons ensuite étudié l'efficacité catalytique du DESs (bet :Ac :H₂O) (1:2:1) en faisant varier la quantité catalytique de 5 mol% à 30 mol%, toute en gardant la meilleure température de 40°C et le temps de réaction de 30 min. Nous avons constaté que l'utilisation de 5 mol% (tableau II.4, entrée 5) ainsi que 10 mol% (tableau II. 4, entrée 4) du catalyseur, fournissent respectivement le produit désiré avec un très bon rendement (91 et 88%). Par ailleurs, l'augmentation de la quantité du catalyseur décroît légèrement le rendement, et on a obtenu 89%, 67 %, 61 %, respectivement en présence de 15 mol %, 20 mol% et 30 mol% du catalyseur (tableau II. 4, entrées 9-11). Par conséquent, le choix était porté sur 5 mol%.

Tableau II.4 : Effet de la quantité catalytique

N°	Catalyse	Quantité catalytique	Rendement (%)
1	(bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	30 mol%	61.56
2	(bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	20 mol%	67.48
3	(bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	15 mol%	89.34
4	(bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	10 mol%	88.70
5	(bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	05mol%	91.66

1.2 Synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones en présence des DES (Bet :Ac :H₂O) (1:2:1)

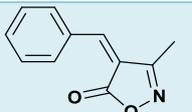
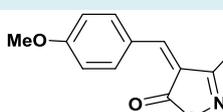
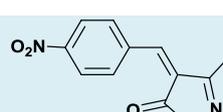
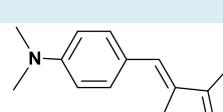
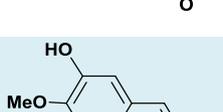
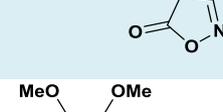


Résultats et discussions

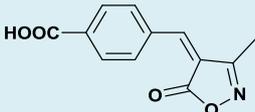
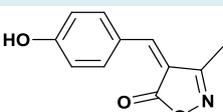
Schéma II.2 : Synthèse de 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones.

L'étude des conditions optimales de la réaction a été élargie à la synthèse de plusieurs dérivés des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones, en faisant utilisé une large gamme d'aldéhydes aromatiques différemment substitués. (Schéma II.1). Quelle que soit la nature du substituant et sa position, les rendements restent modérés à très bons et varient entre 40 et 80% (tableau II.4). Le meilleur résultat est obtenu avec le 4-methoxybenzaldéhyde (91%). En outre, les aldéhydes dérivés de l'acide benzoïque n'étaient pas aussi actifs dans ces conditions optimales, donnant ainsi des rendements moyen de 55% avec l'Acide 4-formyl benzoïque, De plus, on constate que le 2,3-diméthoxy benzaldéhyde conduit au produit 4f avec un rendement de 35.12%, ce qui peut être expliquée par la gêne stérique qui empêche le bon déroulement de la réaction.

Tableau II.5 : synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones catalysée par le (Bet :Ac :H2O) (1:2:1)

N°	Produit	Temps (min)	Rdt%	Tf C° th	Tf C° exp
4a		10	85,7	143-147	140-142
4b		10	91,3	177-179	176-179
4c		120	46,71	210-221	
4d		30	83,52	225-227	207-208
4e		45	84,87	134_135	
4f		60	35,12		

Résultats et discussions

4g		180		236.1-236.4
			55,49	
4h		30		214-216 208-211.6
			80,26	

I.3 Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones catalysée par le DES (Bet :Ac :H₂O) (1:2:1) Un mécanisme de réaction plausible est représenté par le (Schéma II.2). En premier lieu, une réaction de condensation entre l'hydroxylamine et la fonction cétone de l'acéto acétate d'éthyle conduisant à une oxime, intermédiaire (1). La deuxième étape est une cyclisation intramoléculaire, après une activation électrophile du carbonyle de l'ester suivie de la perte d'une molécule d'EtOH qui conduit à la formation le 3-méthyl-isoxazole-5(4H)-one, intermédiaire (2). Ensuite une réaction de condensation type Knoevenagel avec l'aldéhyde aromatique activée toujours par les hydrogènes de DESs pour conduire au produit final (4).

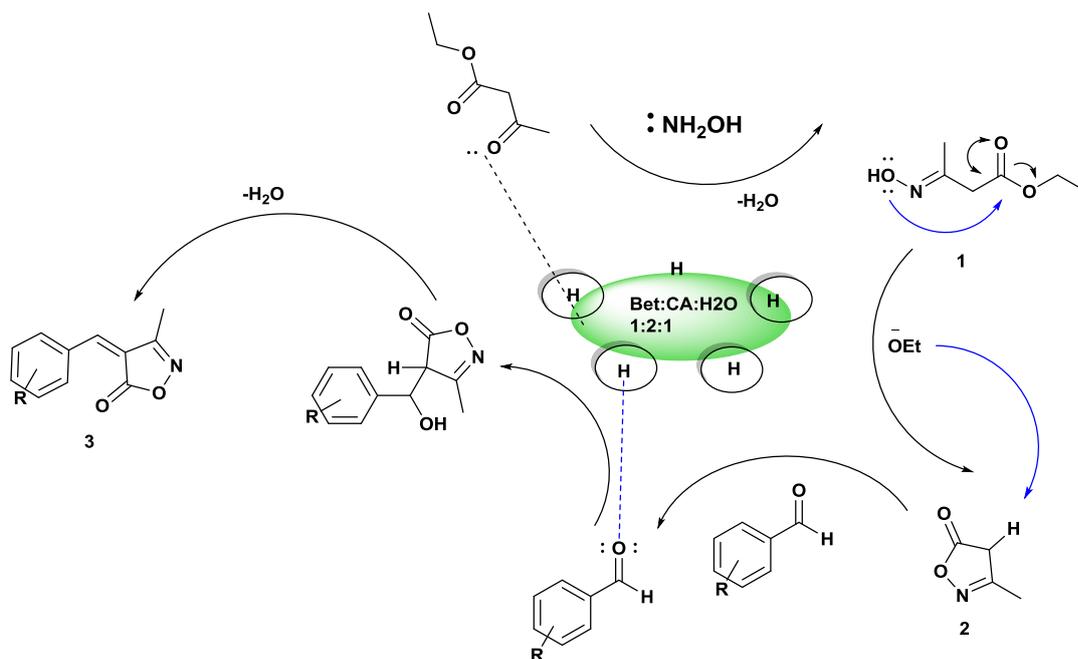


Schéma II.3: Mécanisme réactionnel des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones catalysée par le DES (Bet :Ac :H₂O) (1:2:1)

I.4 Etude spectrale : Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques RMN ¹H et RMN ¹³C et IR.

Spectroscopie RMN ¹H : Les dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones

Résultats et discussions

obtenus sont caractérisés en RMN ^1H par : le groupement méthyle qui sort sous forme d'un singulet à environ [2.22-2.27] ppm, le proton éthylénique sous forme également d'un singulet dans l'intervalle [7.61-7.85] ppm et les protons du noyau aromatique qui sont observés dans l'intervalle [6.85- 8.60] ppm.

Spectroscopie RMN ^{13}C : En RMN ^{13}C , les dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones obtenus montrent l'existence d'un signal entre [169.74_174.65] ppm qui correspond à la fonction C=O, et un signal entre [161.0-164.4] ppm qui correspond au C=N. Le C du groupe méthyle apparaît vers [11.22_11.30] ppm et les carbones aromatiques quant à eux apparaissent dans la zone habituelle entre [120.04_120.7] ppm.

Spectroscopie IR : Les spectres IR montrent des bandes caractéristiques des groupements fonctionnels présents dans les 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones. La bande du groupement carbonyle (C=O) est observée entre [1699.82] cm^{-1} , la bande a [1599] cm^{-1} correspond au groupe (C=N), en outre la bande caractéristique de (CH₃) est observée à [3000] cm^{-1}

Résultats et discussions

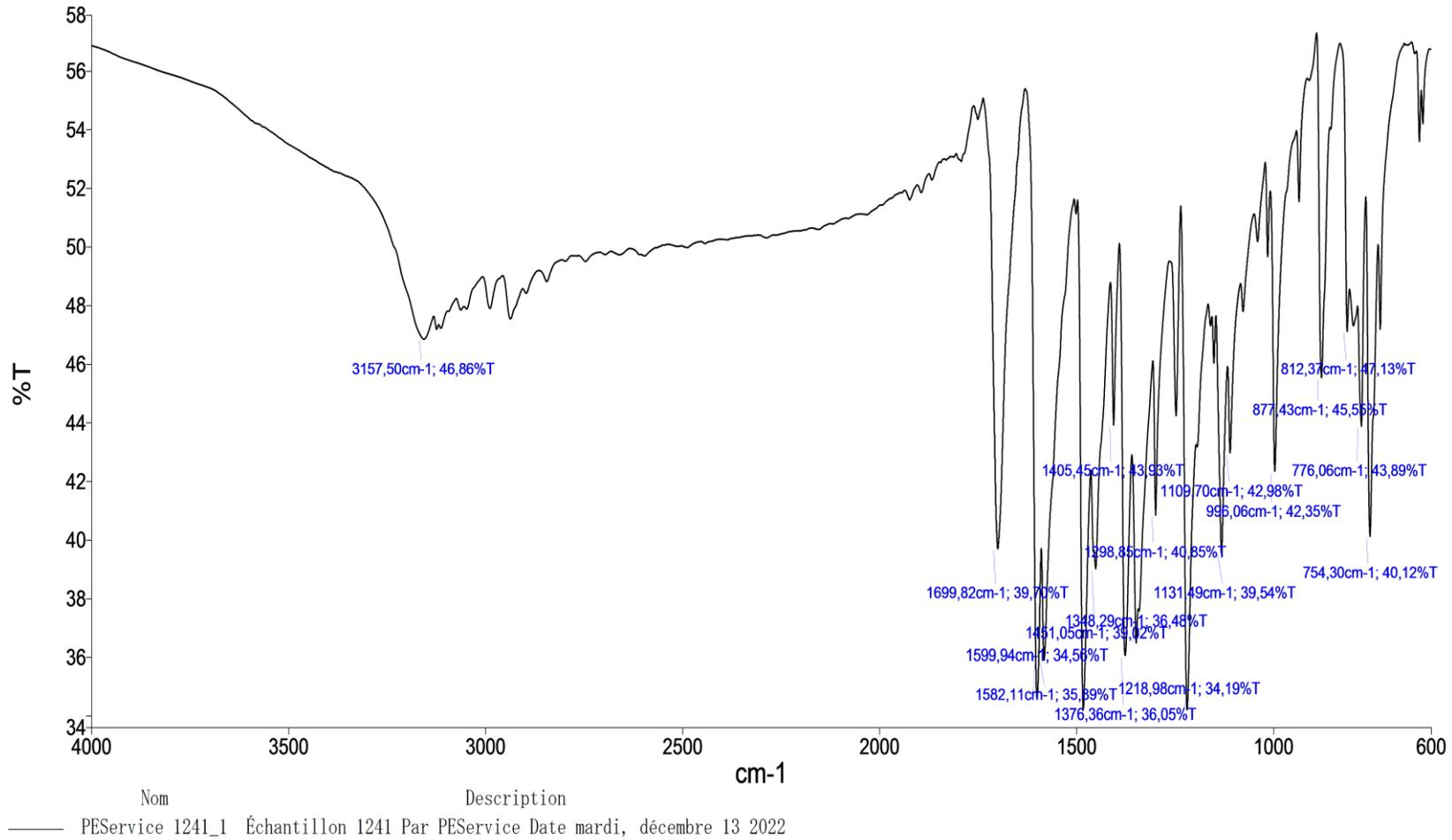


Figure II.1: Spectres IR de produit 4b

Résultats et discussions

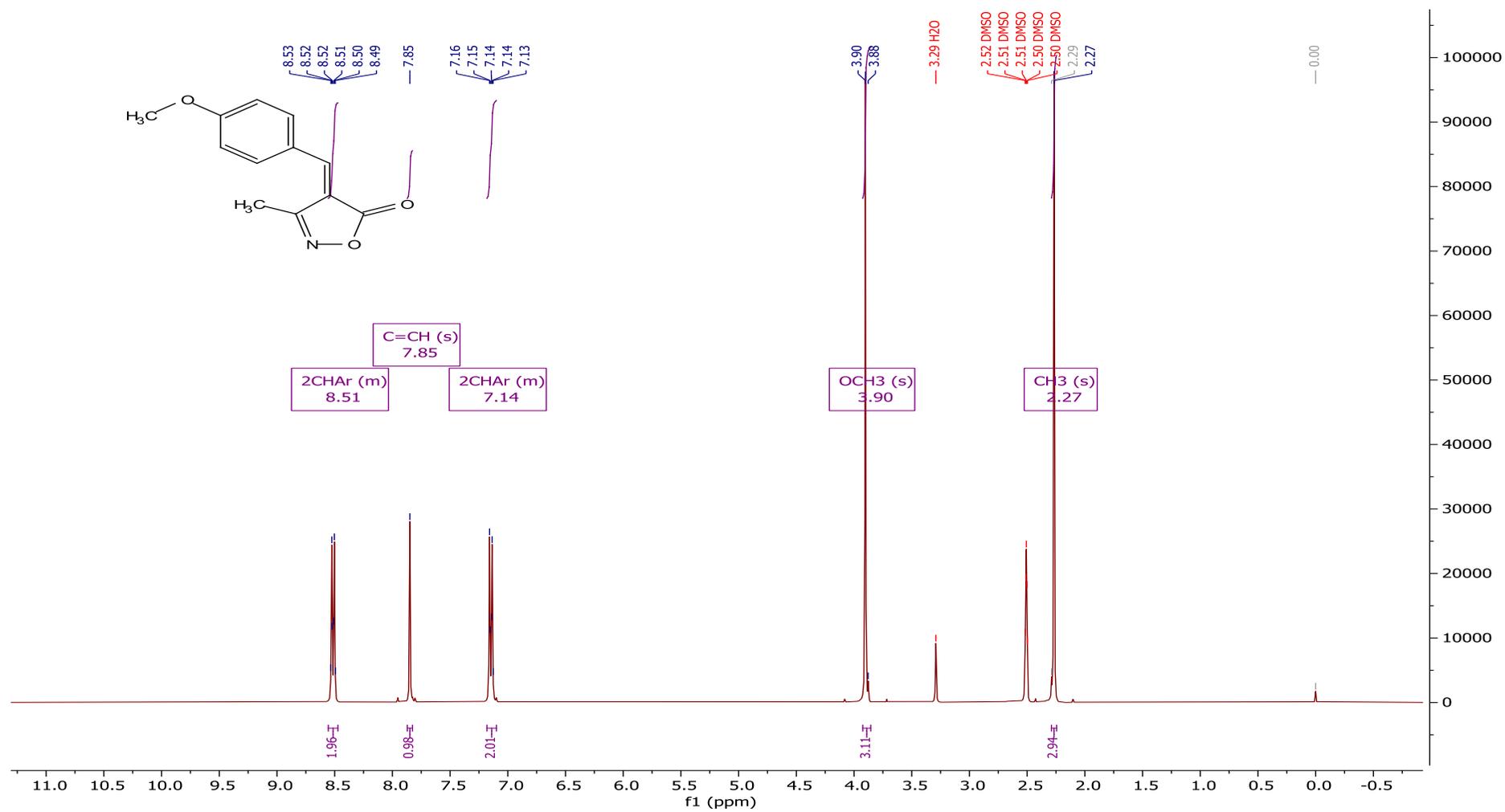


Figure II.2: Spectres RMN ^1H produit 4b

Résultats et discussions

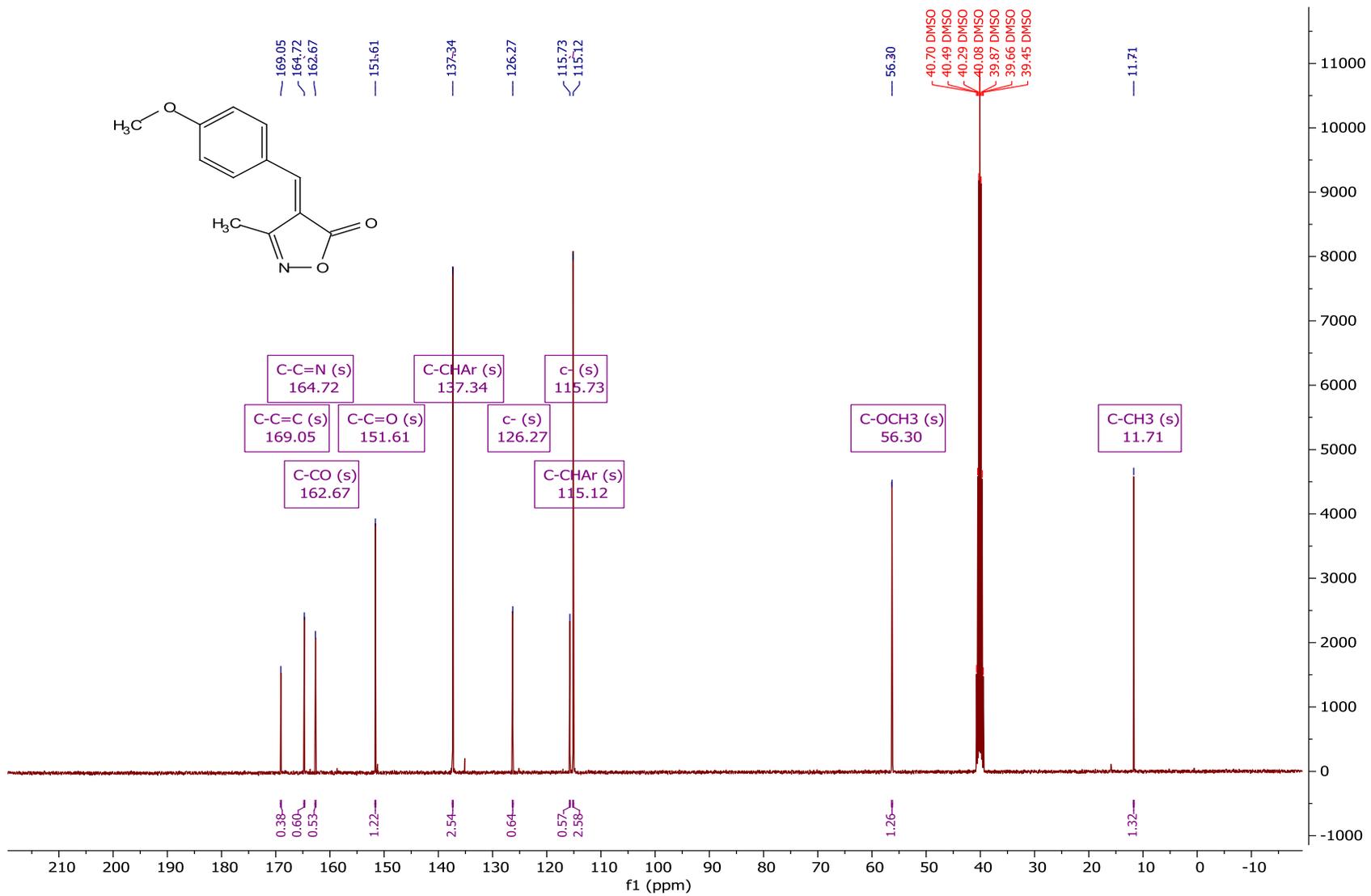


Figure II.3 : Spectres ¹³C de produit (4b)

Résultats et discussions

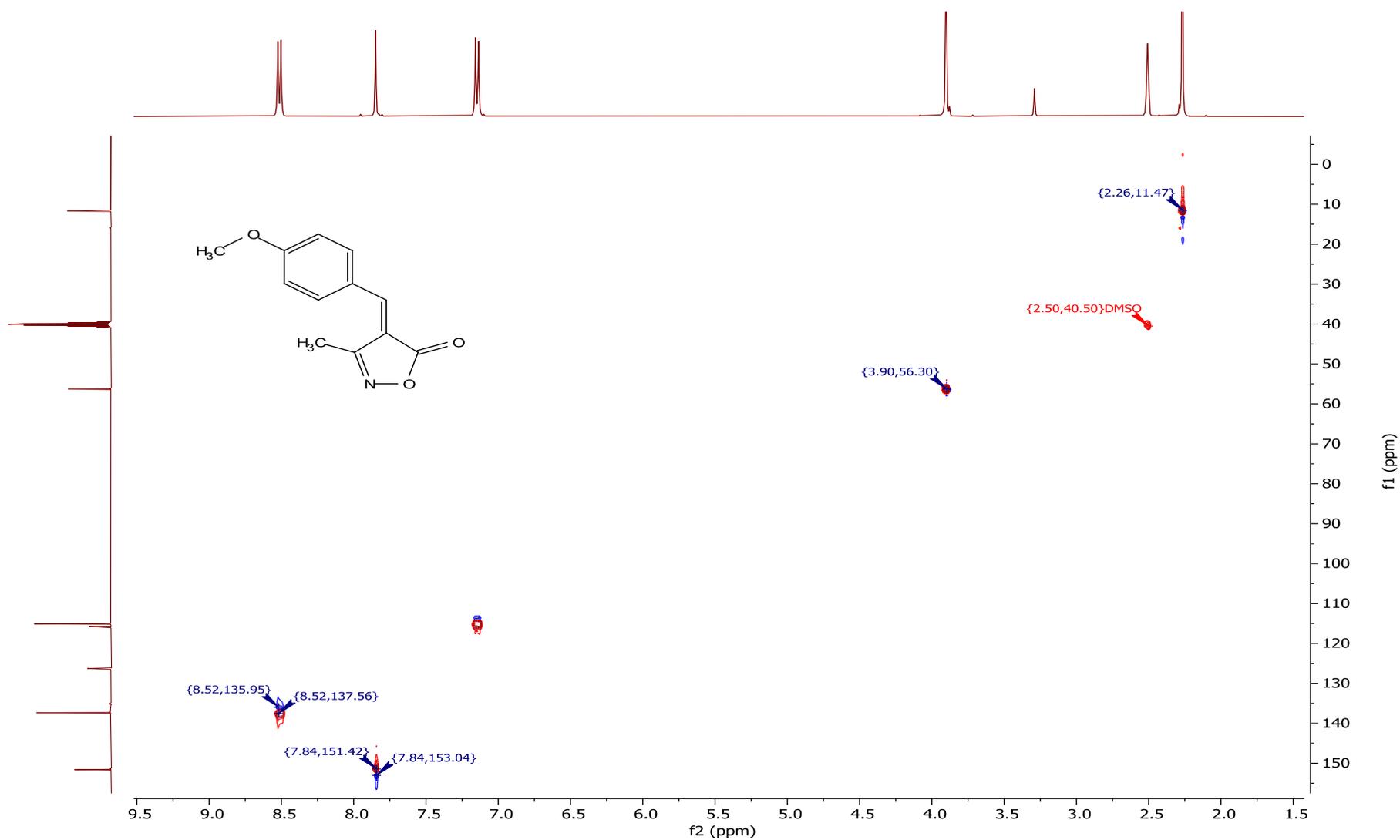


Figure II.4 : Spectres RMN 2D (HSQC) de produit (4b)

Résultats et discussions

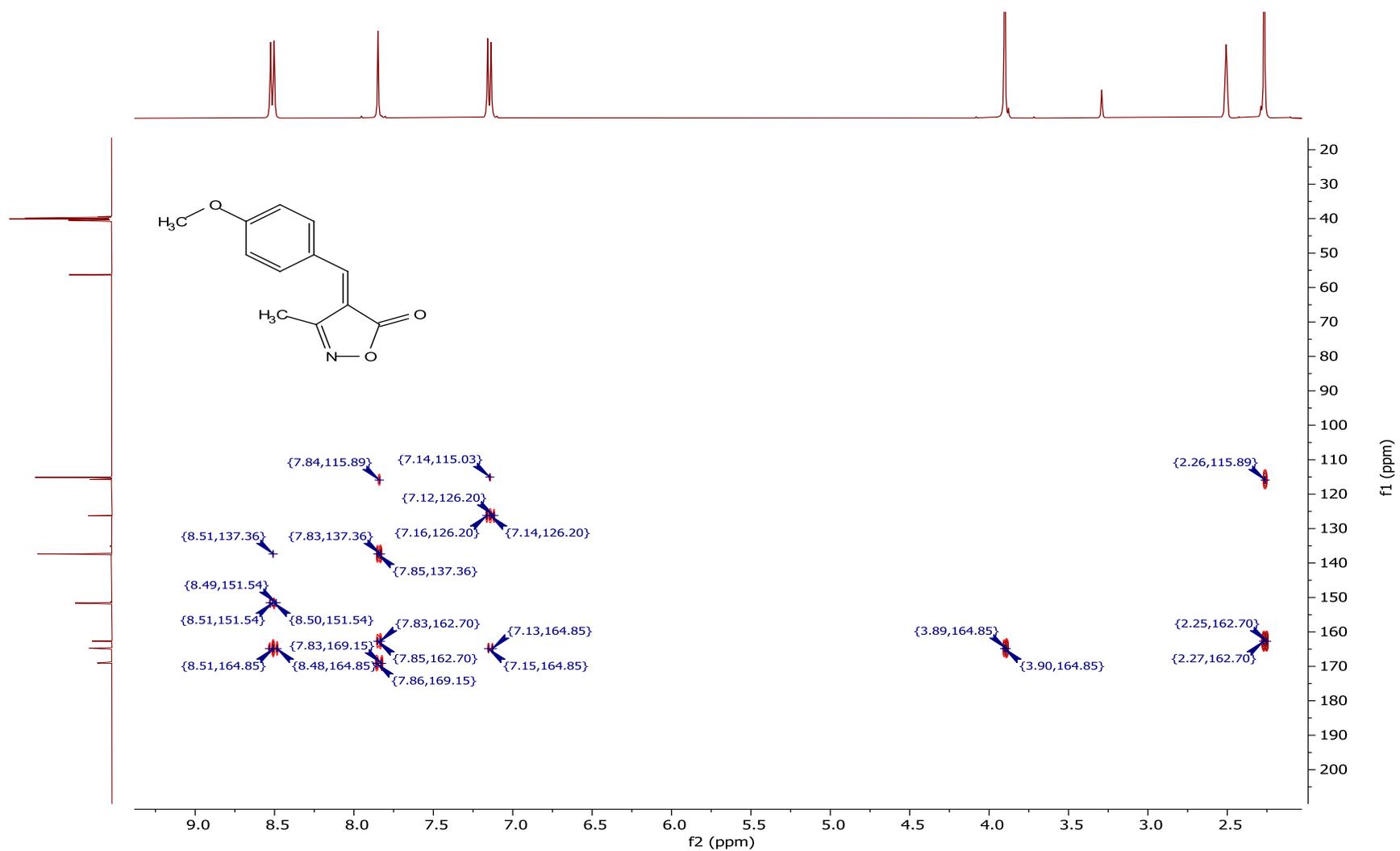


Figure II.5 : Spectres RMN 2D (HMBC) de produit (4b)

Résultats et discussions

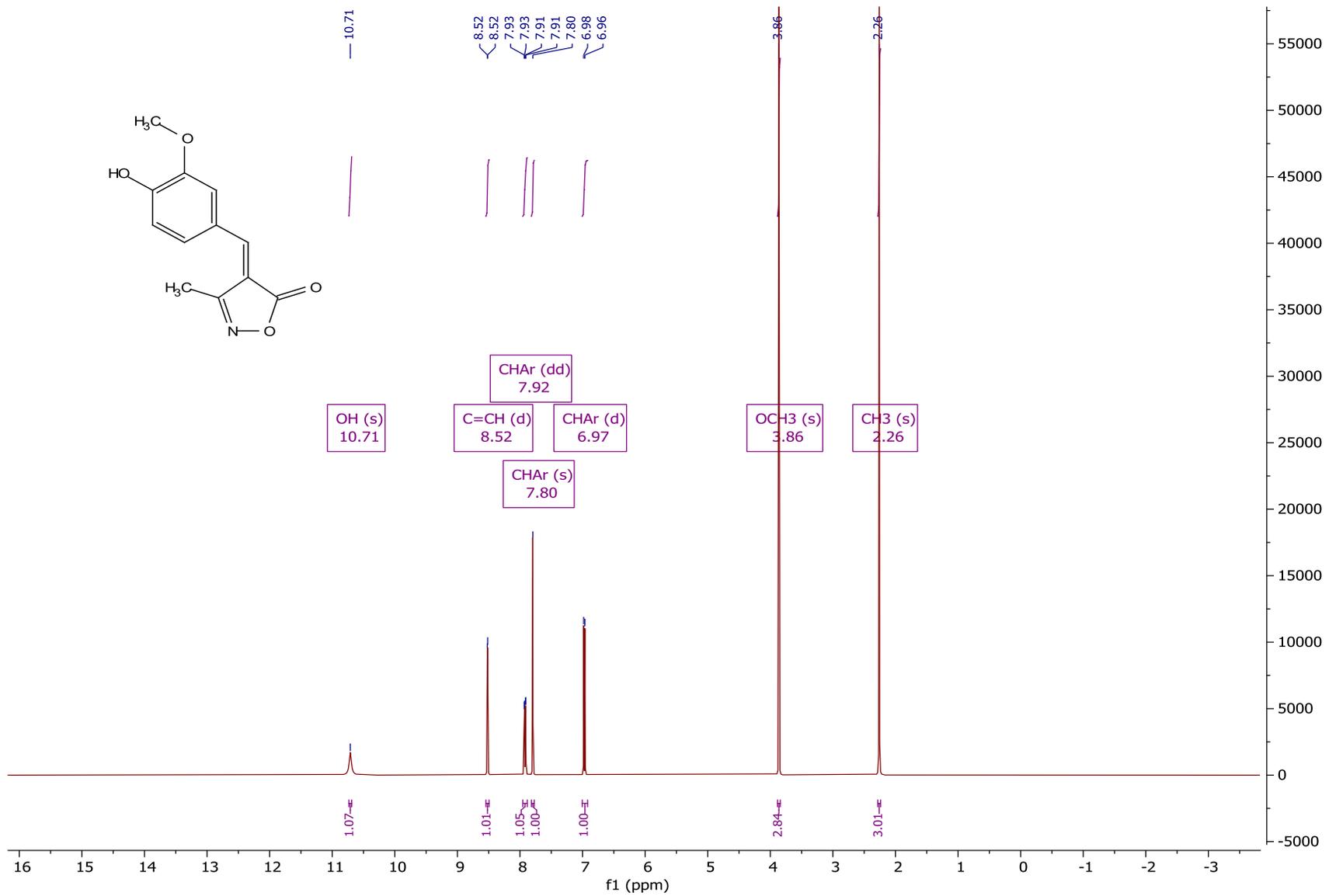


Figure II.6 : Spectres RMN ¹H de produit 4e

Résultats et discussions

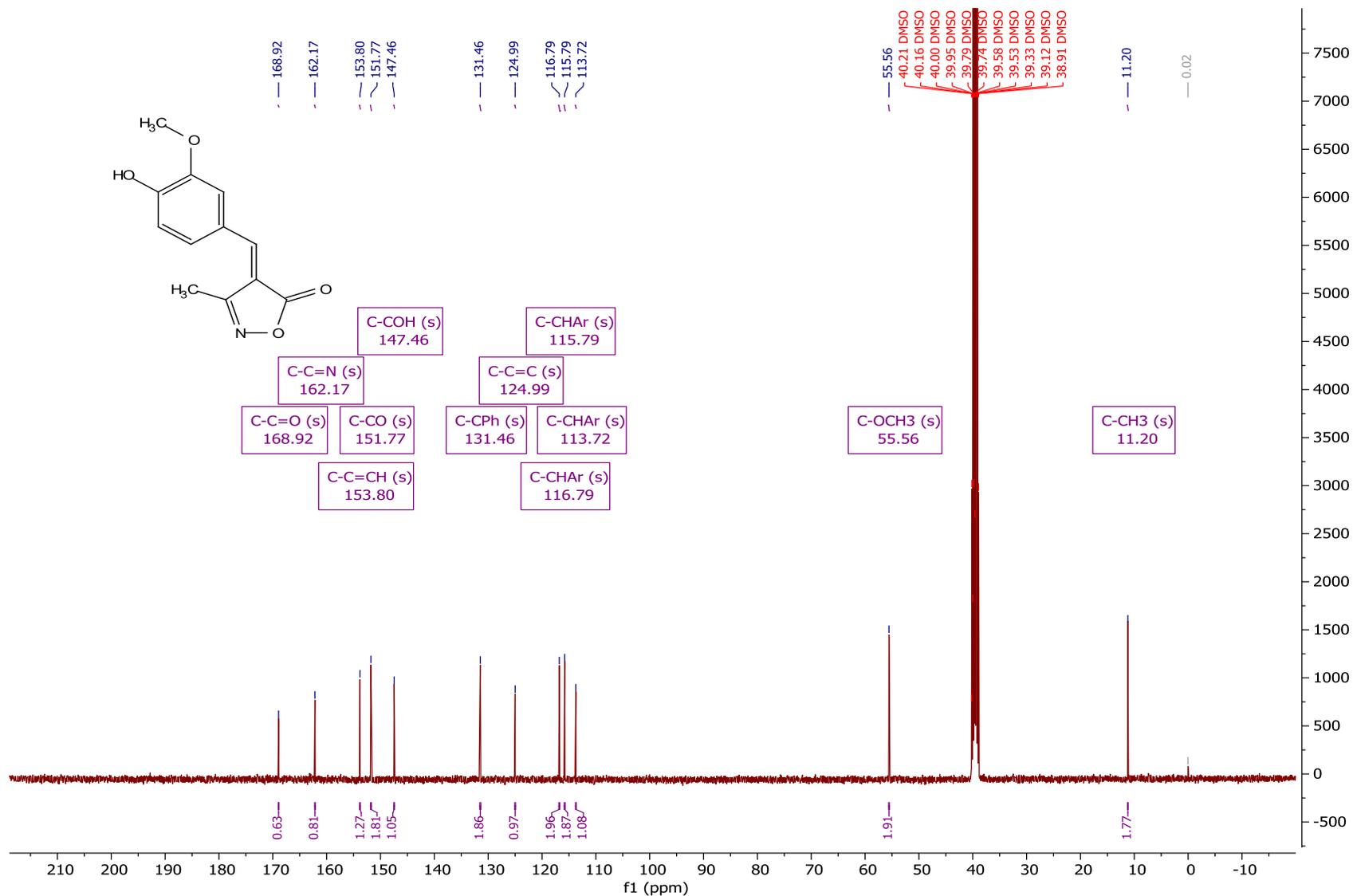


Figure II.7 : Spectres ^{13}C de produit 4e

Résultats et discussions

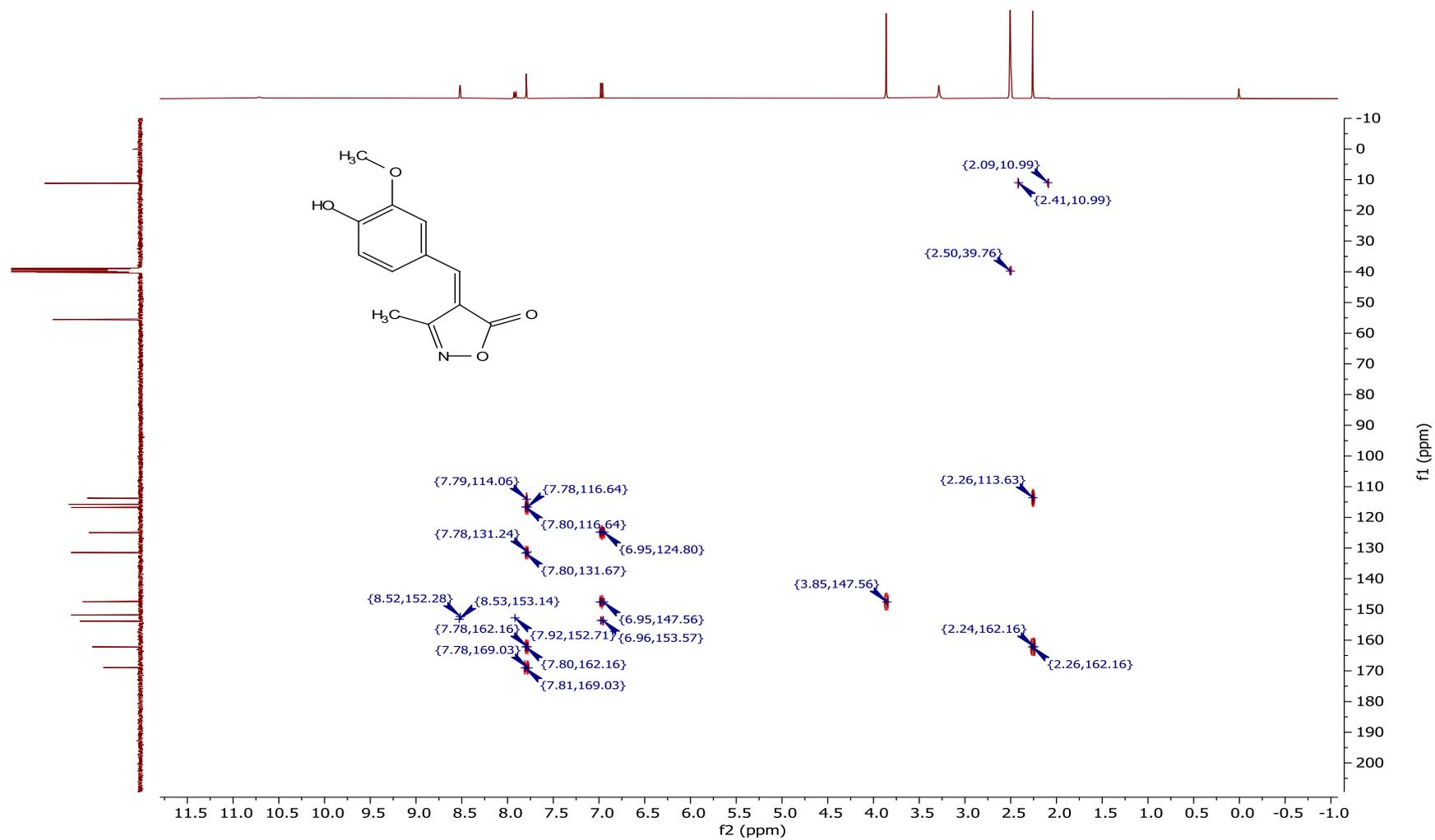


Figure II.8: Spectres RMN 2D (HMBC) de produit **4e**

Résultats et discussions

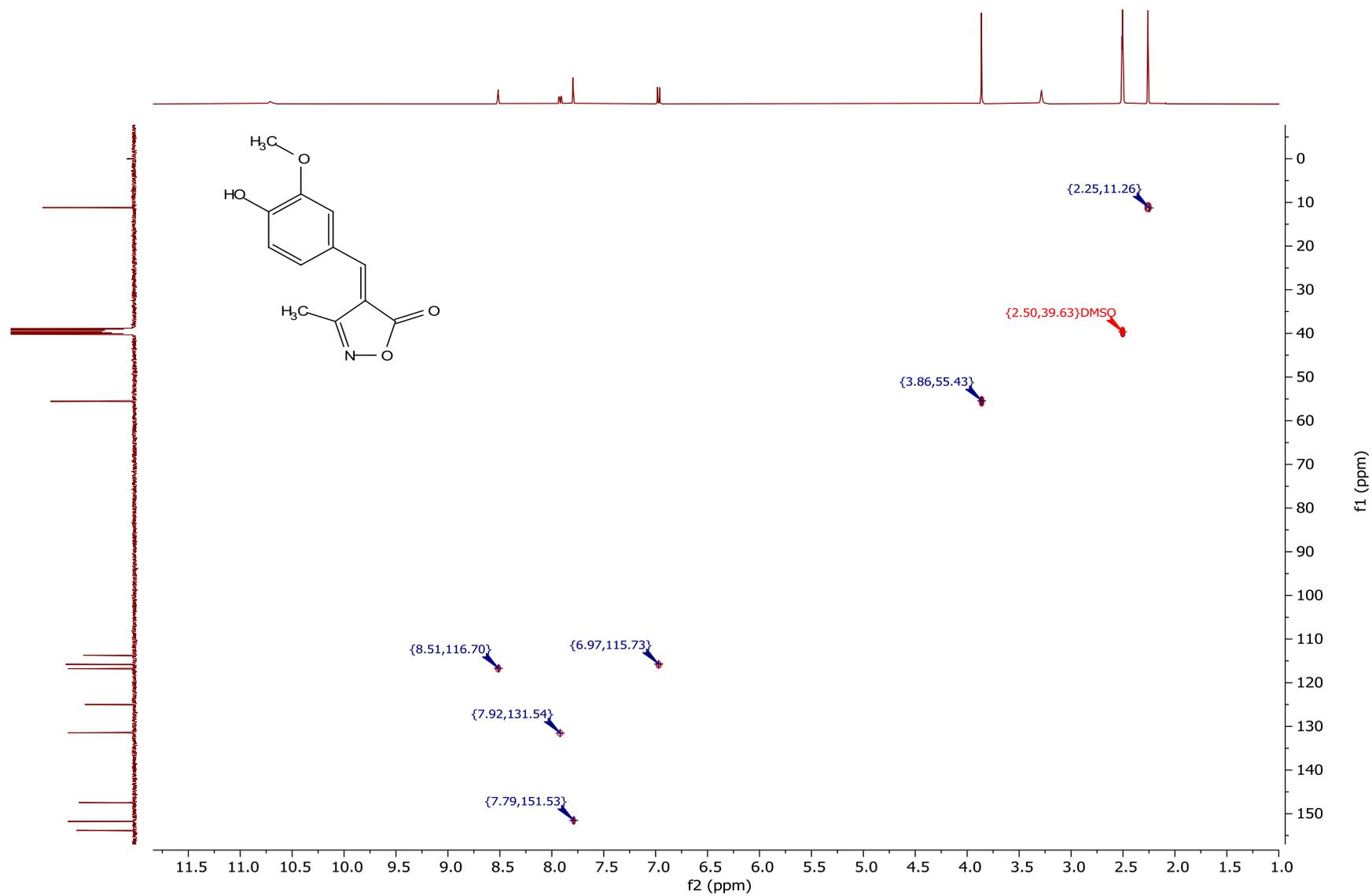


Figure II.9: Spectres RMN 2D (HSQC) de produit 4e

Résultats et discussions

II. 2. La réaction de *Biginelli* en présence des DESs:

En étudiant la littérature existante, on observe que la synthèse des adduits de *Biginelli* nécessite des températures élevées, l'utilisation de solvants et/ou de catalyseurs toxiques tels que les acides de Lewis. Jusqu'à présent, une grande variété de catalyseurs a été utilisée avec une efficacité considérable. Cependant, malgré les nombreuses études sur la réaction de *Biginelli* rapportées dans la littérature, l'utilisation des DESs comme catalyseurs dans la synthèse des DHMPs est peu décrites, en particulier l'utilisation de DESs de type III.

Par conséquent, il est envisagé d'étudier la réaction de *Biginelli*, en utilisant les DESs préalablement préparés. (Schéma II- 3)

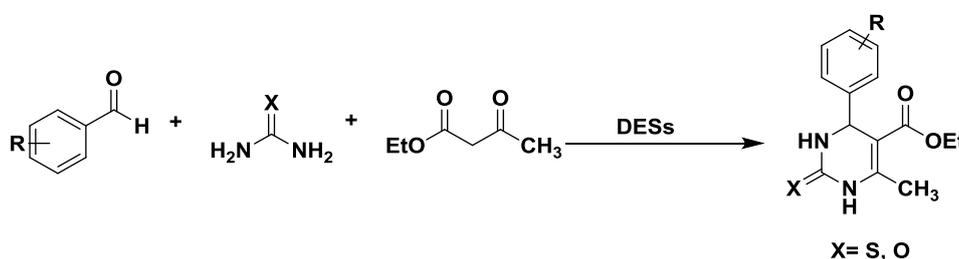


Schéma II-4 : réaction modèle de *Biginelli*

II.2.1 Étude, analyse et détermination de nouvelles conditions de synthèse des DHMPs :

Vue les moyens de caractérisation disponibles, nous avons décidé de mener la réaction de *Biginelli* en premier temps sous des conditions décrite afin de déterminer le maximum des propriétés physico-chimiques du DHMPs.

La réaction modèle est réalisée en mettant en jeu le *para*-nitrobenzaldéhyde (1éq), acétoacétate d'éthyle (1.3éq) et l'urée (1.5éq) dans 1 ml d'éthanol à température de 80°C en présence de 5 gouttes d'acide chlorhydrique concentré. On a pu obtenir le DHMP avec un rendement de 52.7%. (Schéma II-4).

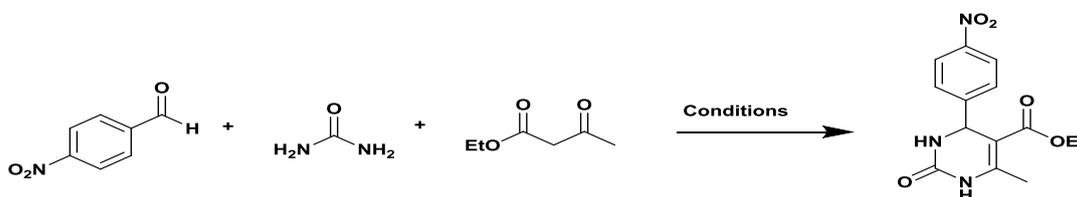


Schéma II-5 : Optimisation des conditions de la réaction modèle de *Biginelli*.

Pour vérifier que la réaction de *Biginelli* est peut être mieux réalisé dans des conditions sans solvant, nous avons utilisé la même quantité de HCl concentré en absence d'éthanol. On a trouvé que le solvant à un effet remarquable sur l'évolution de la réaction et le rendement trouvé 10%.

Résultats et discussions

Ensuite, nous avons voulu tester la réaction de *Biginelli*, en utilisant les DESs préalablement préparé comme catalyseur, la réaction est menée en présence du DESs en quantité catalytique de 20mol% à reflux d'éthanol. On constate que la réaction donne des rendements modérés a bons (64-92%) dans des temps de réaction réduits (19- 37 min) par rapport la même réaction à reflux d'éthanol en présence de HCl qui donne 52% de rendement.

Nous avons par la suite vérifié l'effet d'accepteur de liaison d'hydrogène sur le pouvoir catalytique de DESs sur la réaction de *Biginelli*, ainsi nous avons utilisé la bétaine chlohydrate et le bromure de tétraéthyle ammonium (Tableau II.7, entrée 4, 12), toute en fixant la nature du donneur de liaison hydrogène pour le mélange binaire (acide lactique), les résultats ont montré que le meilleur rendement correspond à la réaction effectuée en présence de (TEAB : AL) (1:1) avec 92%. Cependant, nous avons été surpris par le meilleur rendement observé pour la réaction effectuée en présence de (TEAB : AC) (1:1) (tableau II.7, entrée 9) avec un rendement de 94%. Notant que la réaction, en présence de (TEAB : AC :H₂O) (1 :2 :1) a donné un rendement faible de 65%, malgré le prolongement du temps de réaction (tableau II.7, entrées 8), ceci est dû à la présence de l'eau dans la structure du DES, qui est déconseillé dans les conditions de la réaction de *Biginelli*.

Tableau II.6 : Choix de DESs

N°	Catalyse	Temps (min)	Rendement (%)
1	HCl _{Conc} , EtOH 1 MI	60	52.70
2	HCl _{Conc} , sans solvant	60	10
3	(bet :Ac :H ₂ O) (1:2:1)	19	75.52
4	(BET : AL) (1:1)	22	92.81
5	(BET : AO) (1:1)	23	75.52
6	(BET : sorbitol) (1:1)	25	80.32
7	(BET : sorbitol) (1:3)	30	67.64
8	(TEAB : AC :H ₂ O) (1 :2 :1)	50	65.41
9	(TEAB : AC) (1:1)	14	94.53
10	(TEAB : AO) (1:1)	5	64.42
11	(TEAB : AT) (1:1)	27	79.23
12	(TEAB : AL) (1:1)	9	72.5
13	(TEAB :A ASC) (1:1)	37	67.64
14	(BET : Urée)(1 :3)	37	88.75

Résultats et discussions

Notre choix est porté sur les deux systèmes (TEAB : AC) (1:1) et (bet : Al) (1:1) comme catalyseurs pour la réaction de *Biginelli*.

Ensuite, nous nous sommes intéressés à examiner l'effet de la quantité catalytique sur le rendement des produits, en variant la quantité de 5 à 20 mol% du catalyseur dans l'éthanol à reflux. Les résultats ont montré que la réduction de la quantité catalytique provoque énormément une diminution des rendements en dihydropyrimidinone. Notre choix est porté sur le DESs (TEAB : AC) (1:1), car la quantité catalytique 20 mol% offre 94% de rendement (**tableau II.8**).

Tableau II.7: Effet de la quantité catalytique

N°	Catalyse	Quantité catalytique	Temps (min)	Rendement (%)
1	(Bet :Al) (1:1)	20 mol%	19	92.81
2	(Bet :Al) (1:1)	10 mol%	25	80.81
3	(Bet :Al) (1:1)	5 mol%	20	77.00
4	(TEAB : AC) (1:1)	20 mol%	10	94.79
5	(TEAB : AC) (1:1)	10 mol%	10	84.14
6	(TEAB : AC)(1 :1)	5 mol%	10	79.29

➤ Synthèses des DHPMs dans les conditions optimisées :

Vue les résultats obtenus, nous souhaitons vérifier le pouvoir catalytique offert par le DESs (TEAB : AC) (1:1) dans la synthèse des DHMPs tout en utilisant une variété d'aldéhydes aromatiques et aussi avec la thio-urée (**Schéma II-5**).

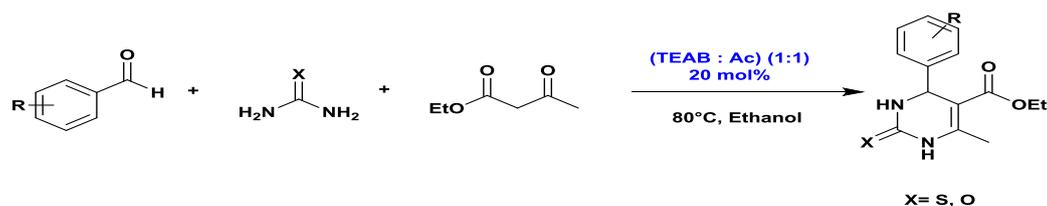
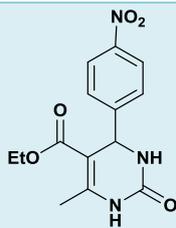
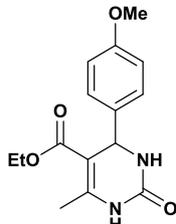
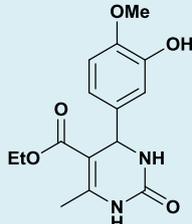
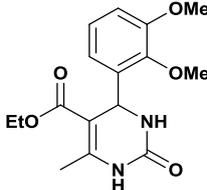
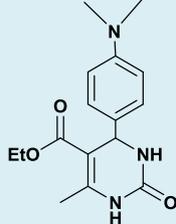


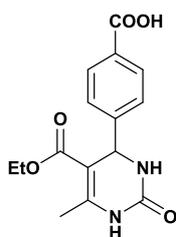
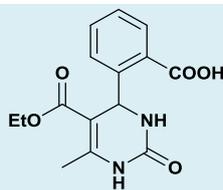
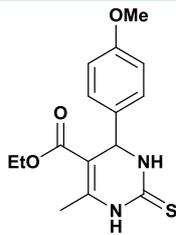
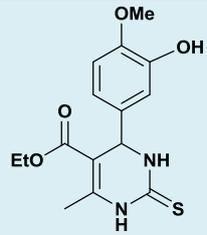
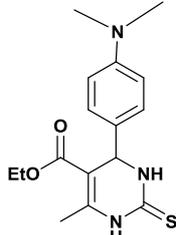
Schéma II-6: Synthèse de DHPMs en présence de DESs (TEAB : Ac) (1:1)

Résultats et discussions

Tableau II.8: Synthèse des DHPMs en présence de (TEAB : AC) (1:1).

Produit	Temps(min)	Rdt%	Tf °C _{the}	Tf °C _{exp}
N° 1 	10	94.79	205-206	200.6-200.9
2 	11	79,29	203-204	202.4-209
3 	90	49,61	—	—
4 	75	84,32		202 .5-203
5 	17	61,94		

Résultats et discussions

6		48	74,28
7		120	54,78
8		90	150-152 65,70
9		90	76,89
10		90	95,28

Mécanisme réactionnel des 3,4-Dihydropyrimidinones en présence (TAEB :AC)(1 :1)

On a proposé un mécanisme de la réaction à trois-composants dans *one pot* pour la synthèse de **3,4-Dihydropyrimidinone**. On estime que, en premier temps, le **DES (TAEB :AC) (1 :1)** forme une **liaison hydrogène** avec l'oxygène de la fonction cétone de l'acétoacétate pour créer un bon site électrophile, suivie par une attaque nucléophile de l'amine primaire de l'urée pour former l'éthyle (E)-3-(carbamoylimino) butanoate. Le **DES** est coordonné encore avec l'oxygène de l'aldéhyde pour augmenter son caractère électrophile pour favoriser la condensation de Knoevenagel (**2**) qui subit une cyclisation intramoléculaire pour donner le produit souhaité (**Schéma II.7**).

Résultats et discussions

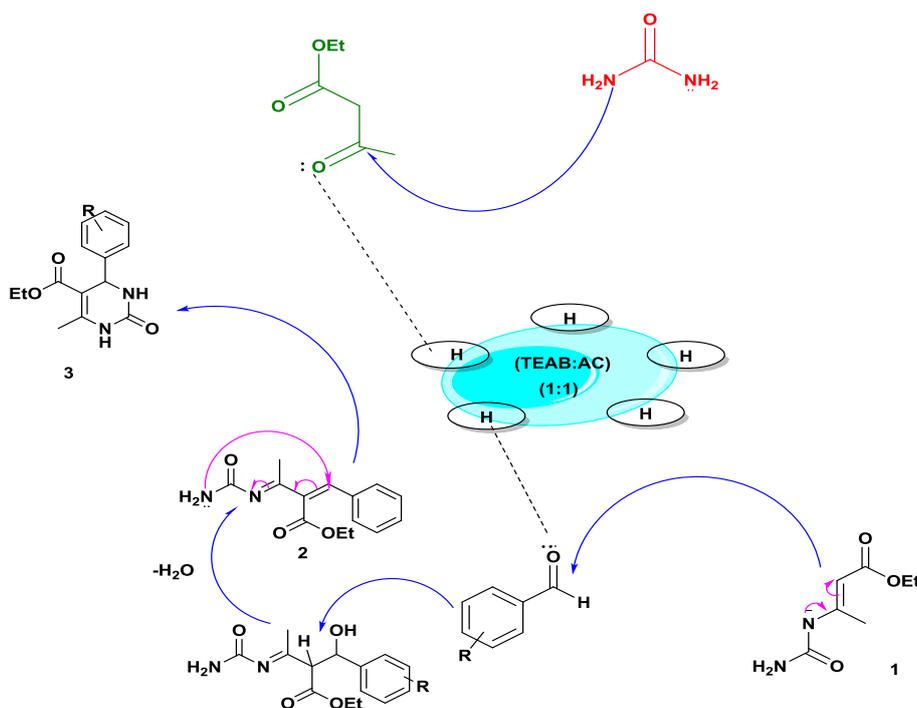


Schéma II.7 : Mécanisme réactionnel des 3,4-Dihydropyrimidinone. catalysée par le DES (TAEB : AC) (1 :1).

II.2.3 Etude spectrale :

Les structures des DHMPs synthétisés sont bien identifiées en IR et RMN (^1H , ^{13}C , DEPT 135, HSQC et HMBC).

En IR les DHMPs sont caractérisés par des bandes caractéristiques des groupements: La bande du groupement carbonyle de l'ester ($\text{C}=\text{O}$) vers 1729 cm^{-1} par contre une autre bande dans la même zone vers 1698 cm^{-1} correspond la vibration du $\text{C}=\text{O}$ de l'urée, la bande a 1290 cm^{-1} correspond au groupe ($\text{C}-\text{O}$), en outre une bande caractéristique de protons aromatique est observée à 2947 cm^{-1} et deux bandes intenses étroites vers 3233 et 3114 cm^{-1} correspond les deux $\text{N}-\text{H}$

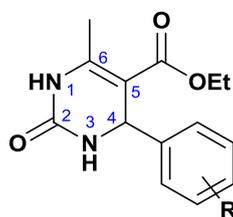


Schéma II.8 : Structure des DHMPs

En RMN ^1H , les dérivés du DHPMs sont caractérisés par la disparition du pic relative au proton de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons caractéristiques du noyau 3,4-Dihydropyrimidinone.

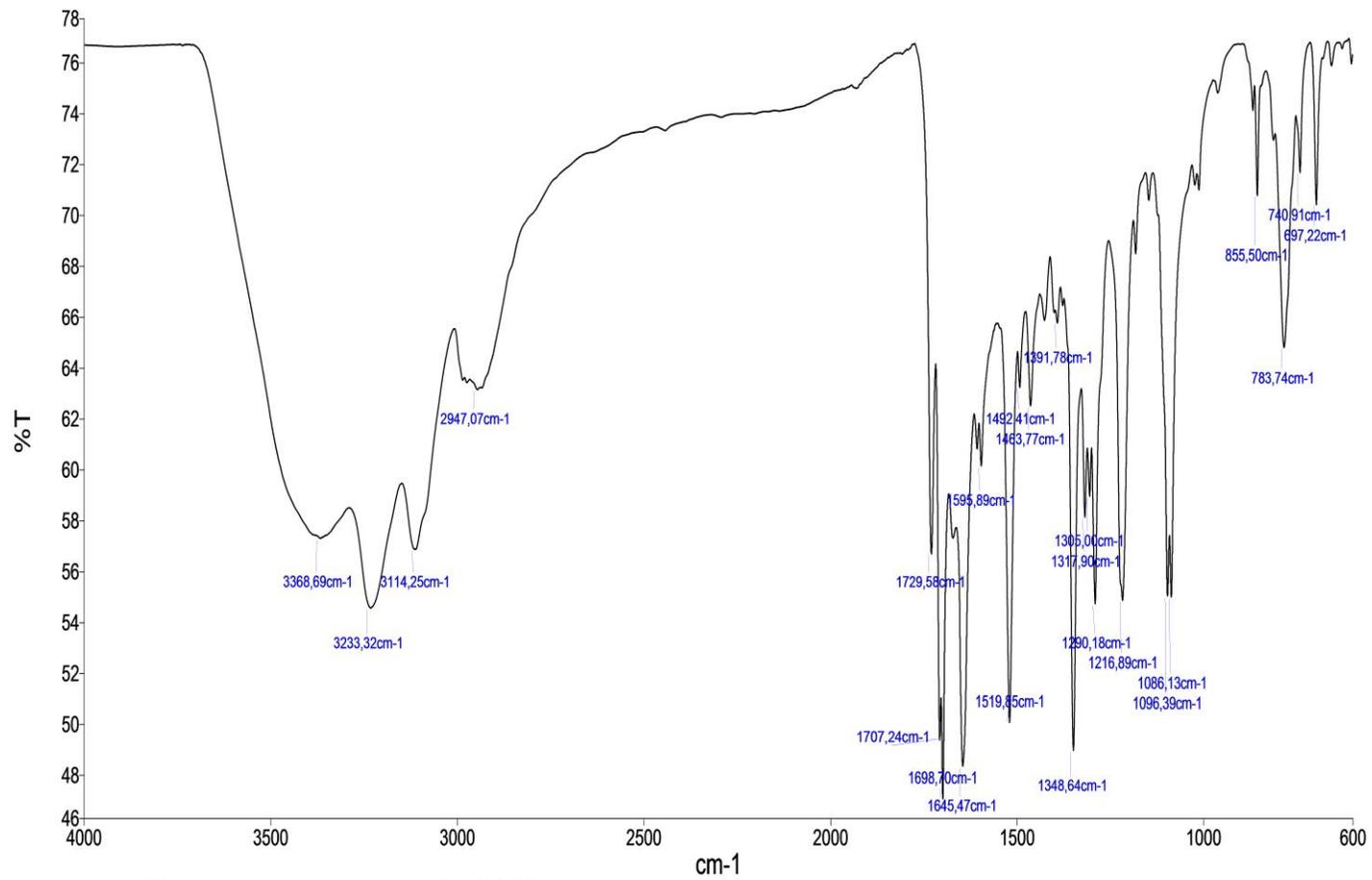
Résultats et discussions

Le proton C₄-H résonne dans la zone de 5-5.3 ppm sous forme d'un doublet avec un J_3 compris entre 2.9 et 3.5 Hz, ce doublet est dû au couplage avec H-N₃. Les deux protons H-N₁ et H-N₃ sort respectivement dans la zone de 9 et 8 ppm dont la multiplicité est observé comme suit : le proton H-N₁ résonne sous forme de singulet et H-N₃ sous forme de doublet. Dans le produit (2) où il y'a de couplage 1,4 entre ces derniers, on constate que le proton H-N₁ résonne sous forme de doublet avec J_4 de 2 Hz et le proton H-N₃ résonne sous forme de doublet de doublet dd avec $J_4=2$ Hz et $J_3=3.5$ Hz. Ce type de couplage est confirmé avec un nombre de scan allant jusqu'à 128 scan pour le dérivé (2). Ces attributions des protons portés par les deux atomes d'azote sont confirmées en HMBC par les corrélations 1-3 entre H-N₁ et le carbone de méthyl en C₆ (9.32 -14.51) et aussi la corrélation 1-3 entre H-N₃ et le carbone asymétrique C₄ (7.86 -54.13)

L'apparition des deux signaux sous forme de triplet et quadriplet correspondants respectivement aux protons de la fonction ester éthylique. Un singulet à 2.2 ppm confirme la présence du méthyl C₆-CH₃.

En RMN ¹³C, les structures des DHMPs sont confirmés par l'apparition d'un signal à 165ppm qui correspond le carbone de carbonyle de l'ester, ce dernier est confirmé aussi en HMBC par la corrélation 1-3 (3.98-165.40). Deux autres signaux à 149 et 98 ppm confirment la formation du cycle qui correspond respectivement C₆ et C₅.

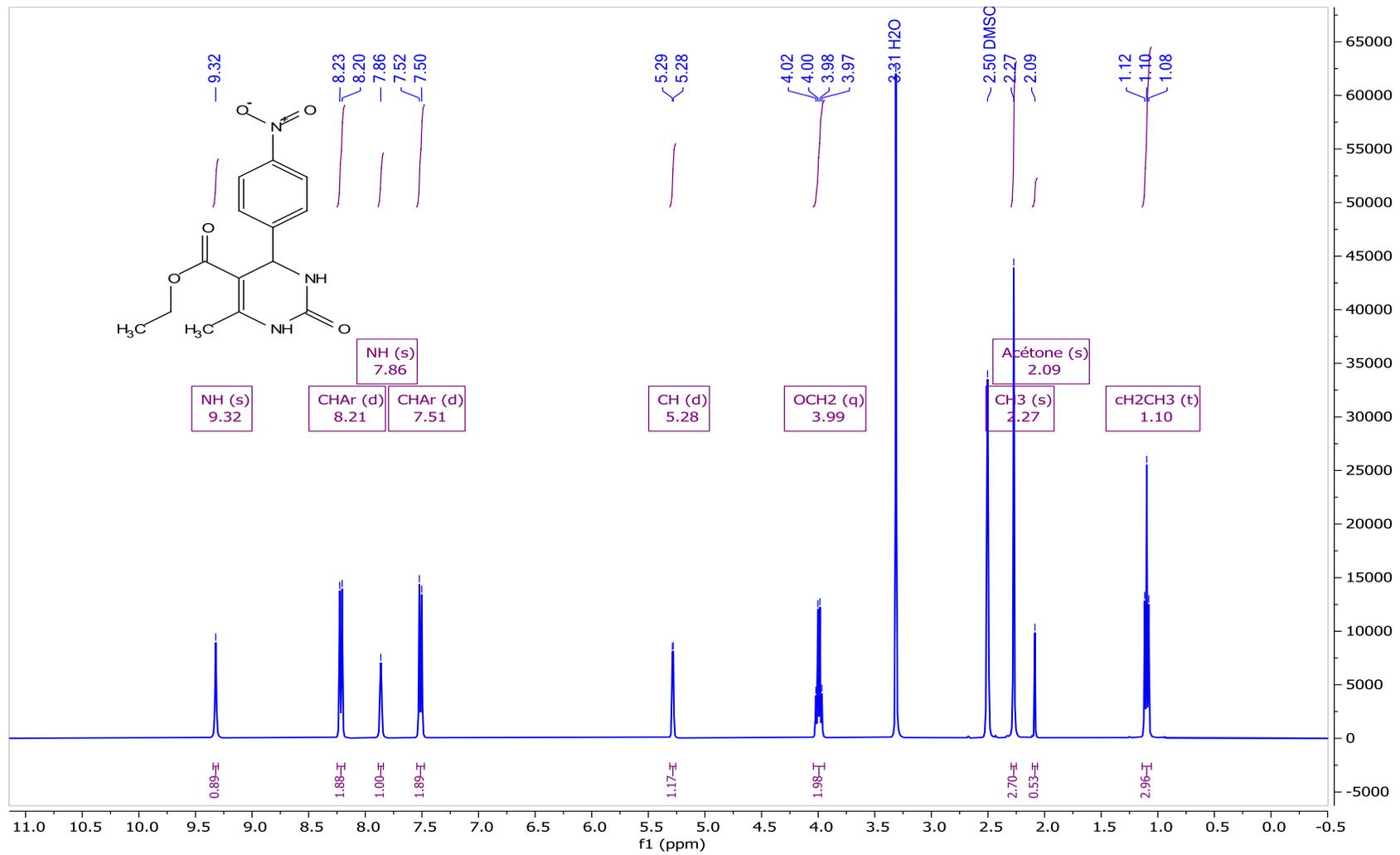
Résultats et discussions



Nom Description
Administrator 593_1 Échantillon 593 Par Administrator Date mercredi, mai 10 2023

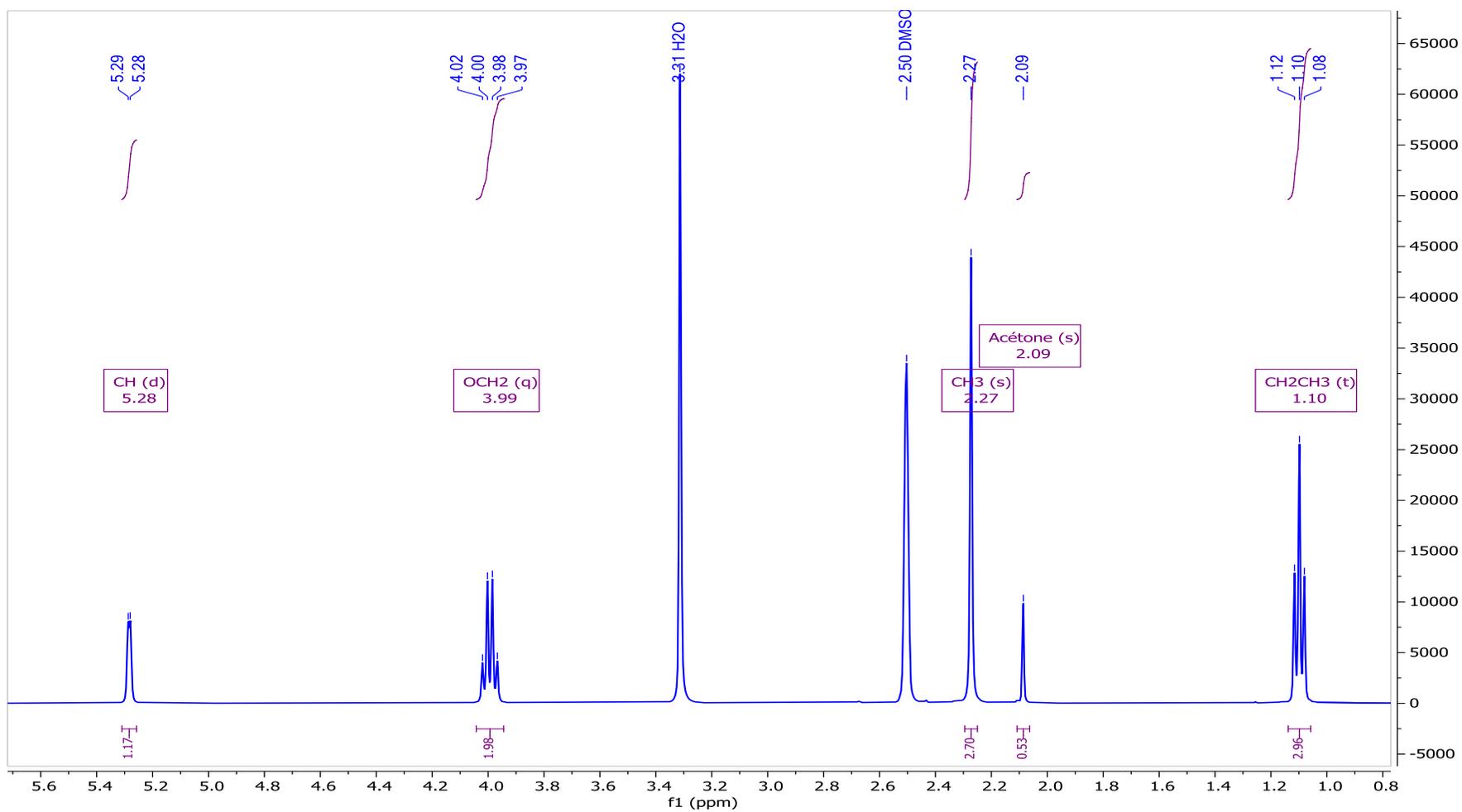
Fuguer II.10: spectre IR de produit (1).

Résultats et discussions



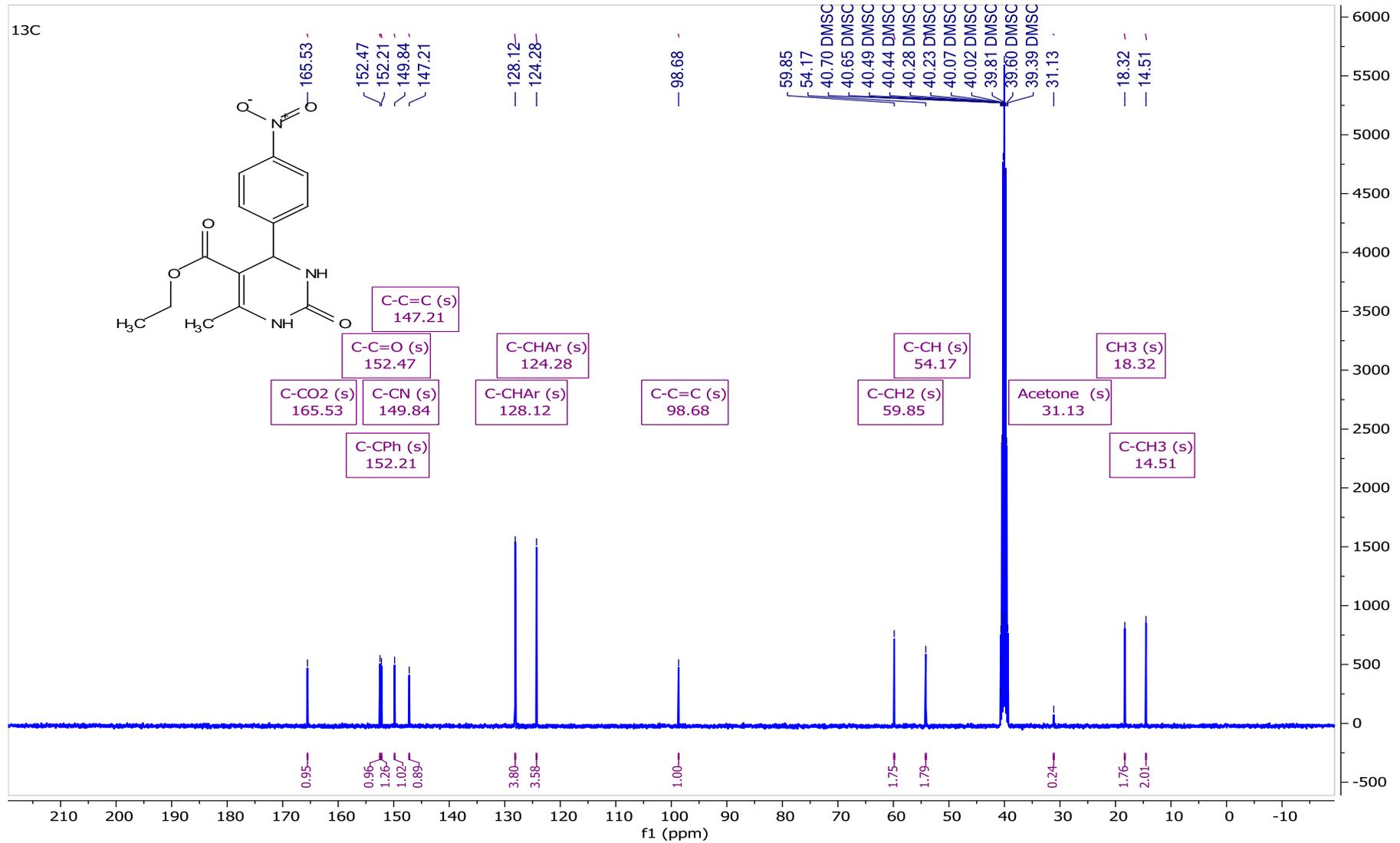
Fuguer II.11 : spectre RMN ^1H de produit (1).

Résultats et discussions



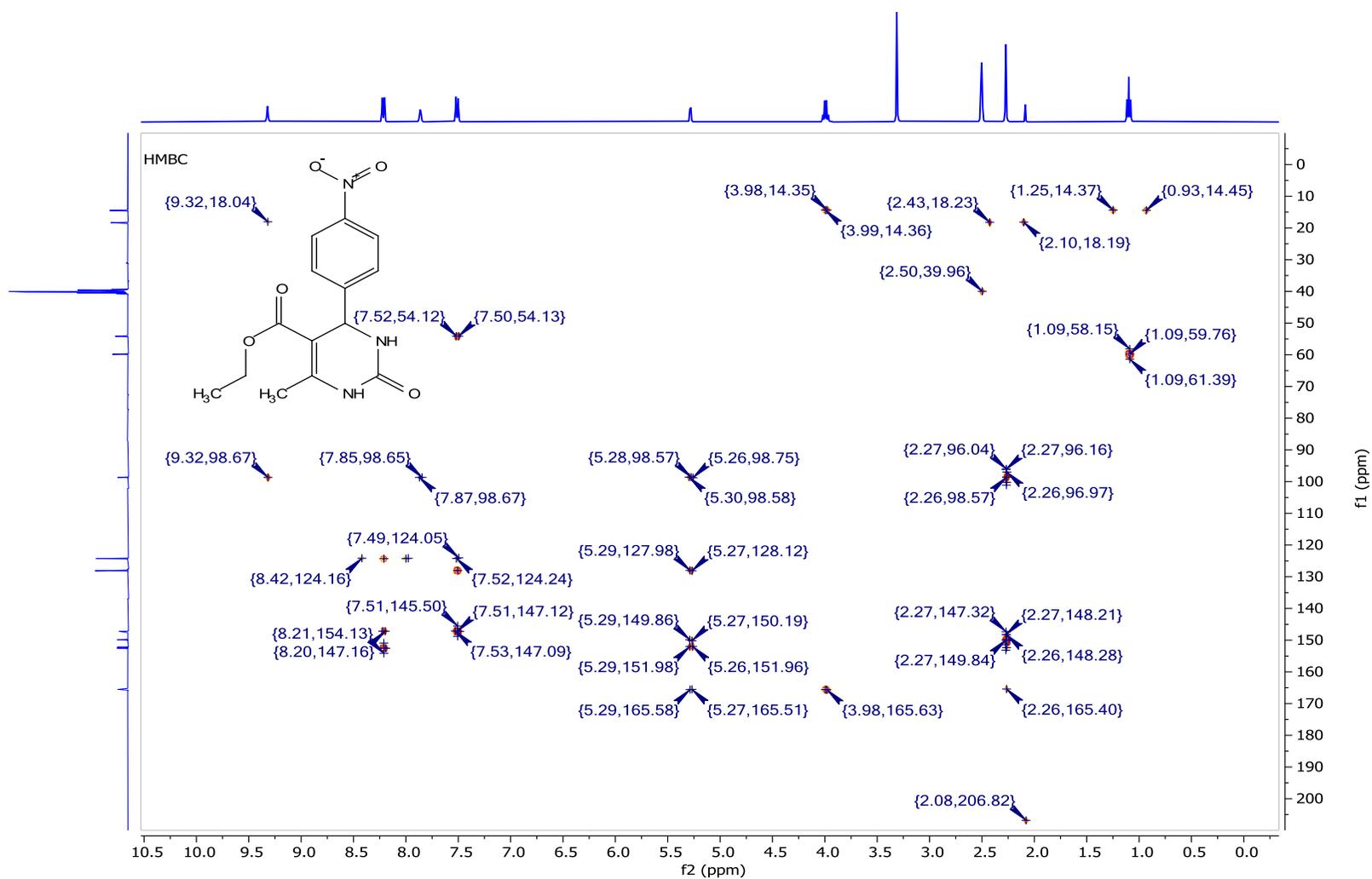
Fuguer II-12 : spectre RMN ^1H de produit (1).

Résultats et discussions



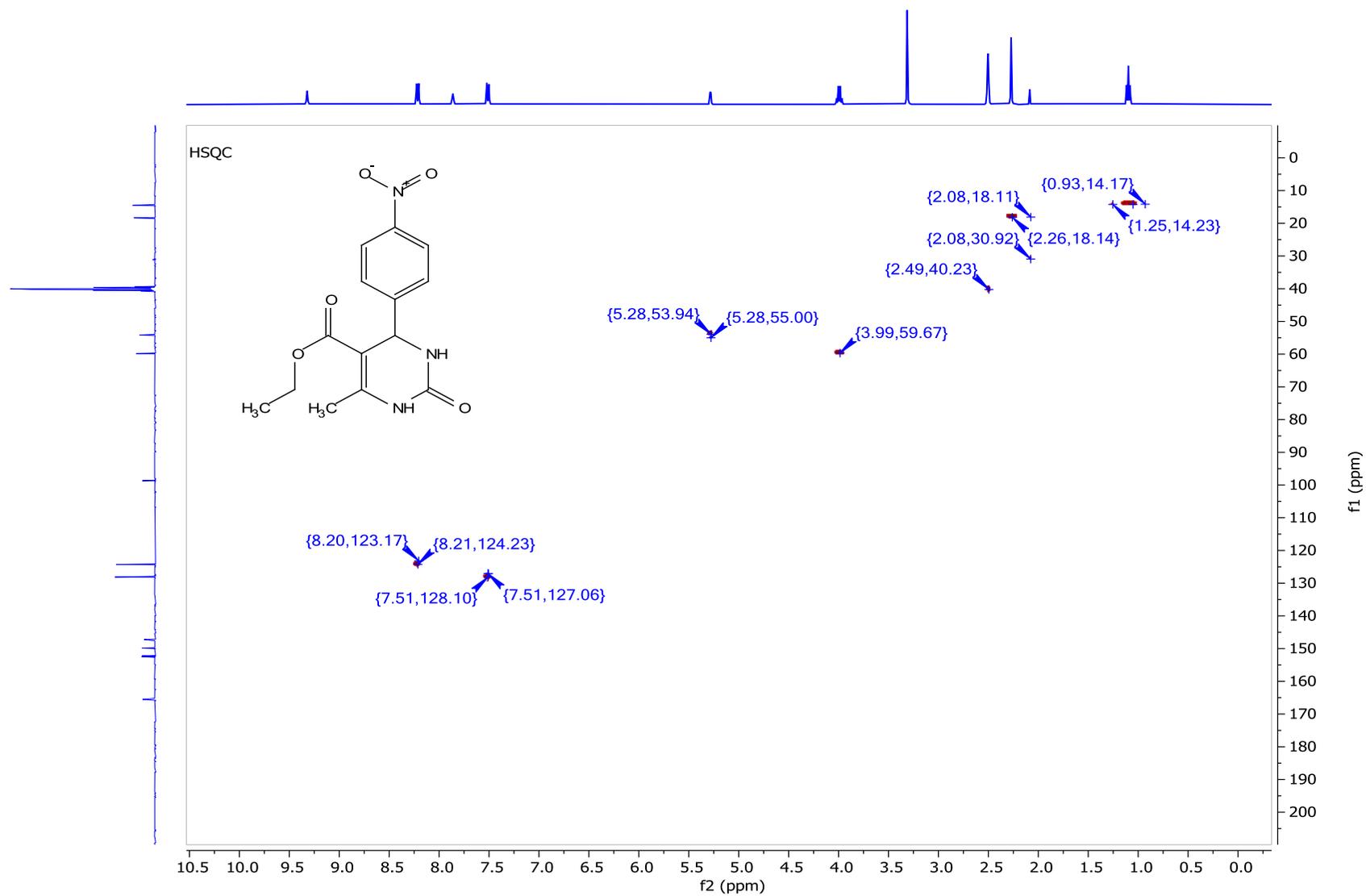
Fuguer II-13 : spectre RMN ¹³C de produit (1).

Résultats et discussions



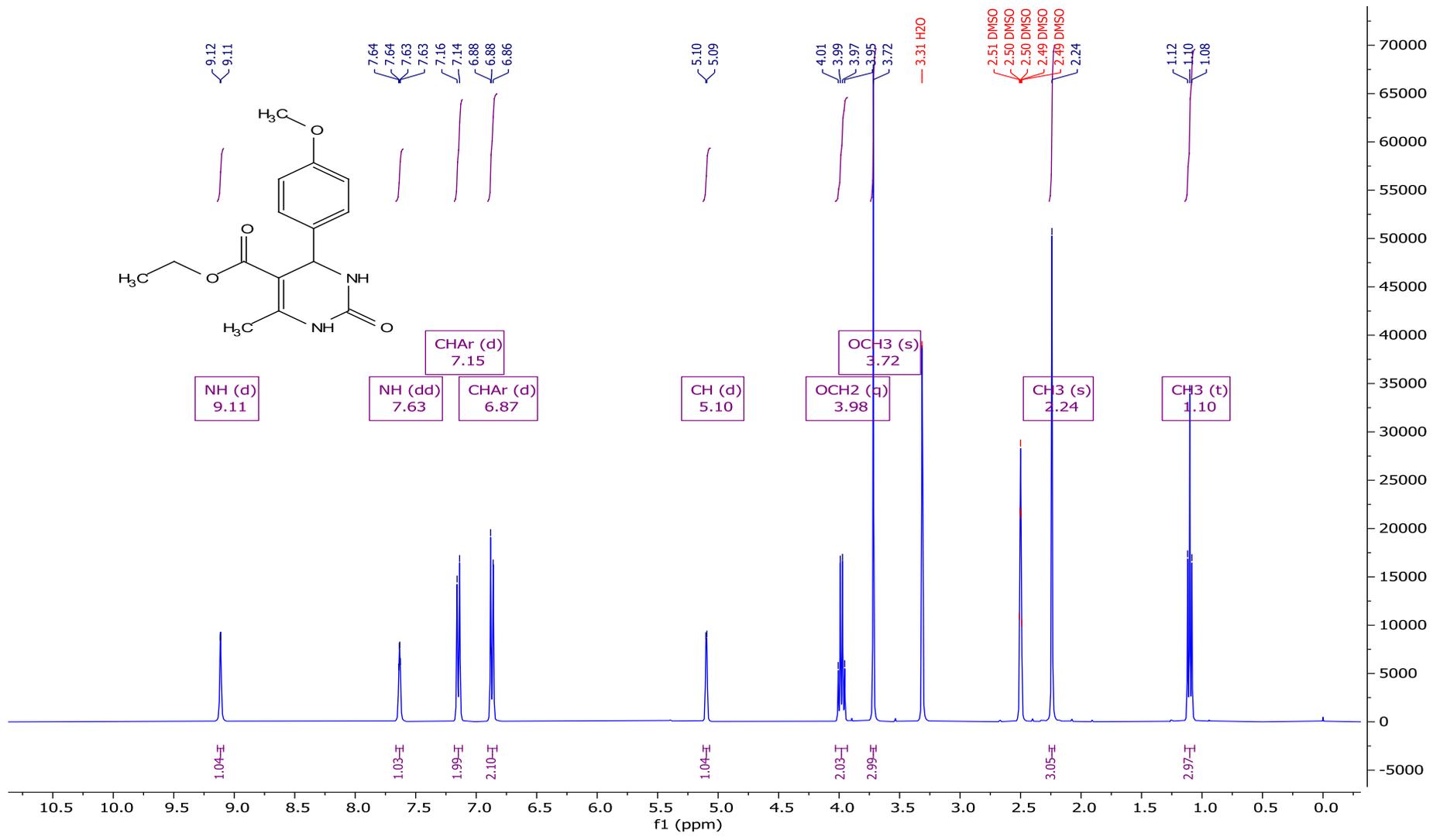
Fuguer II-14: spectre RMN 2D (HMBC) de produit (1).

Résultats et discussions



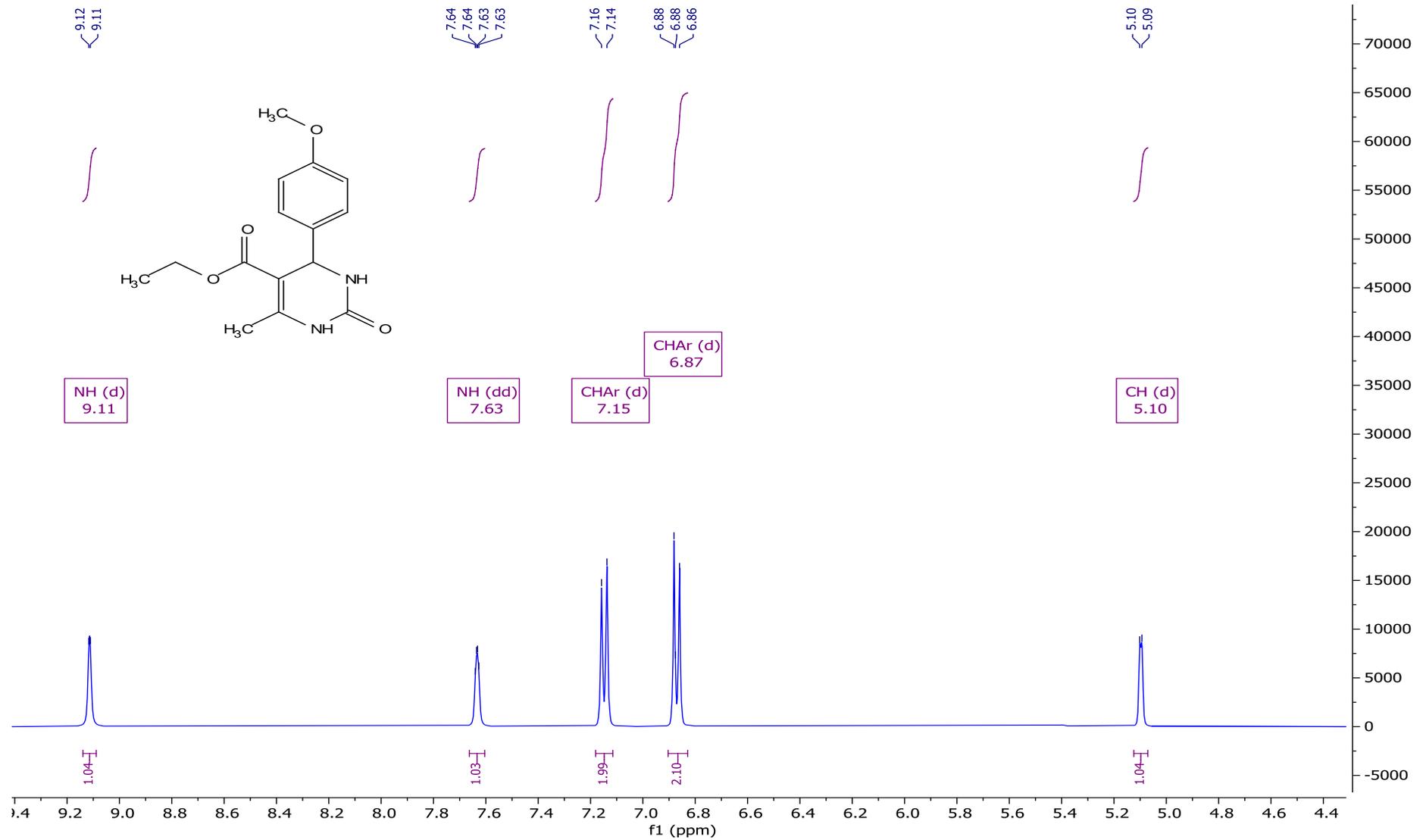
Figuer II-15 : spectre RMN 2D (HSQC) de produit (1)

Résultats et discussions



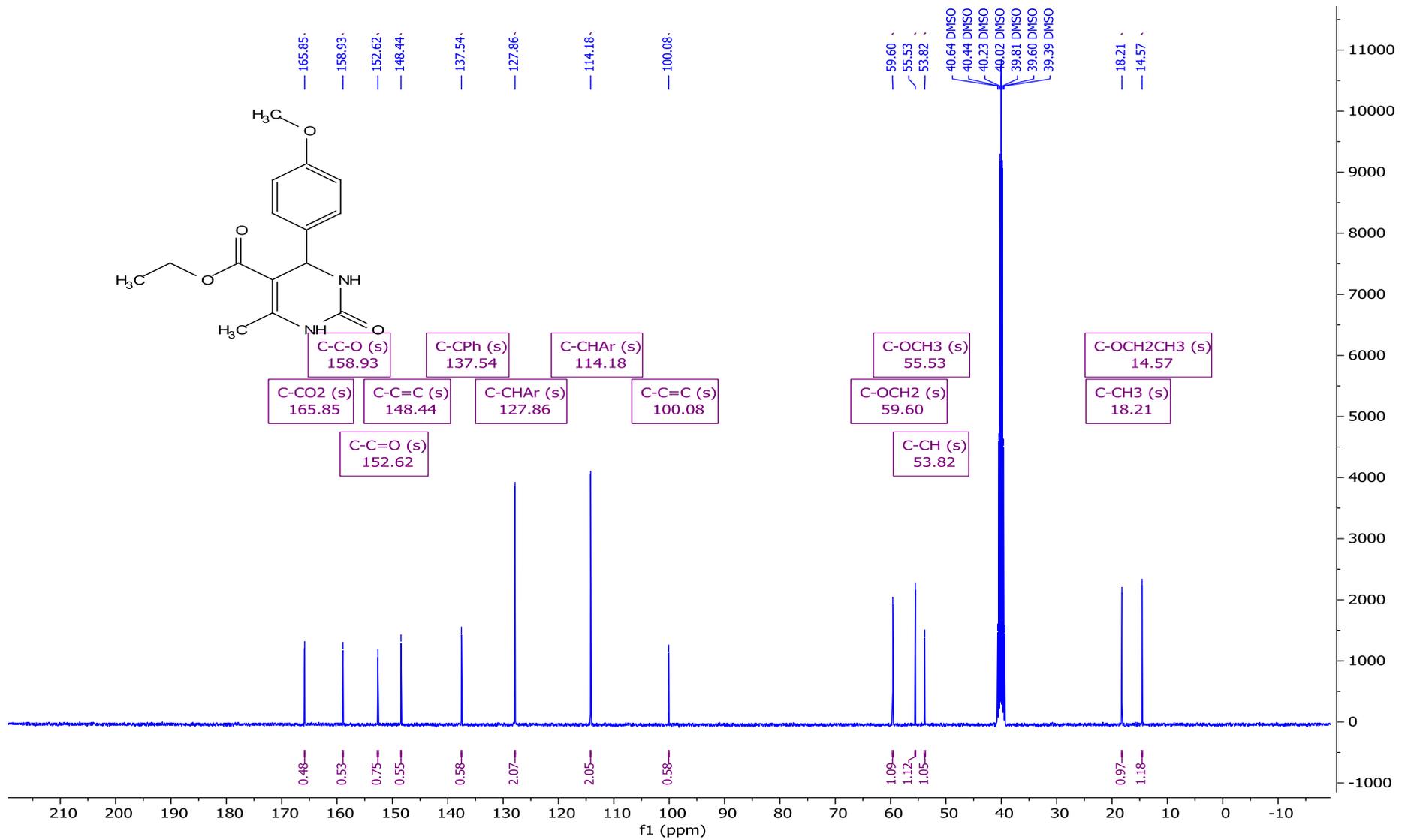
Figuer II-16 : spectre RMN ¹H de produit (2)

Résultats et discussions



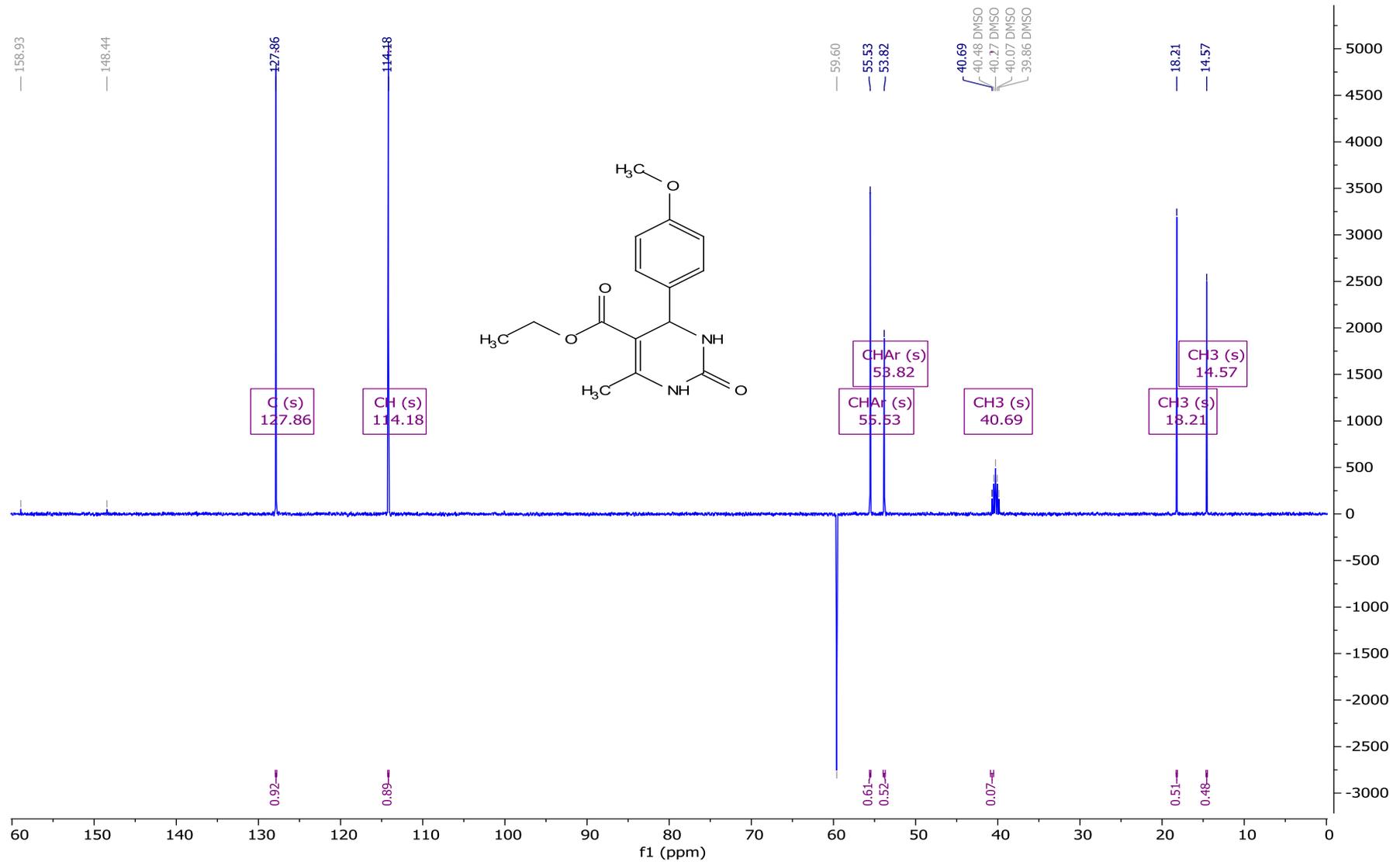
Figuer II-17 : spectre RMN ¹H de produit (2)

Résultats et discussions



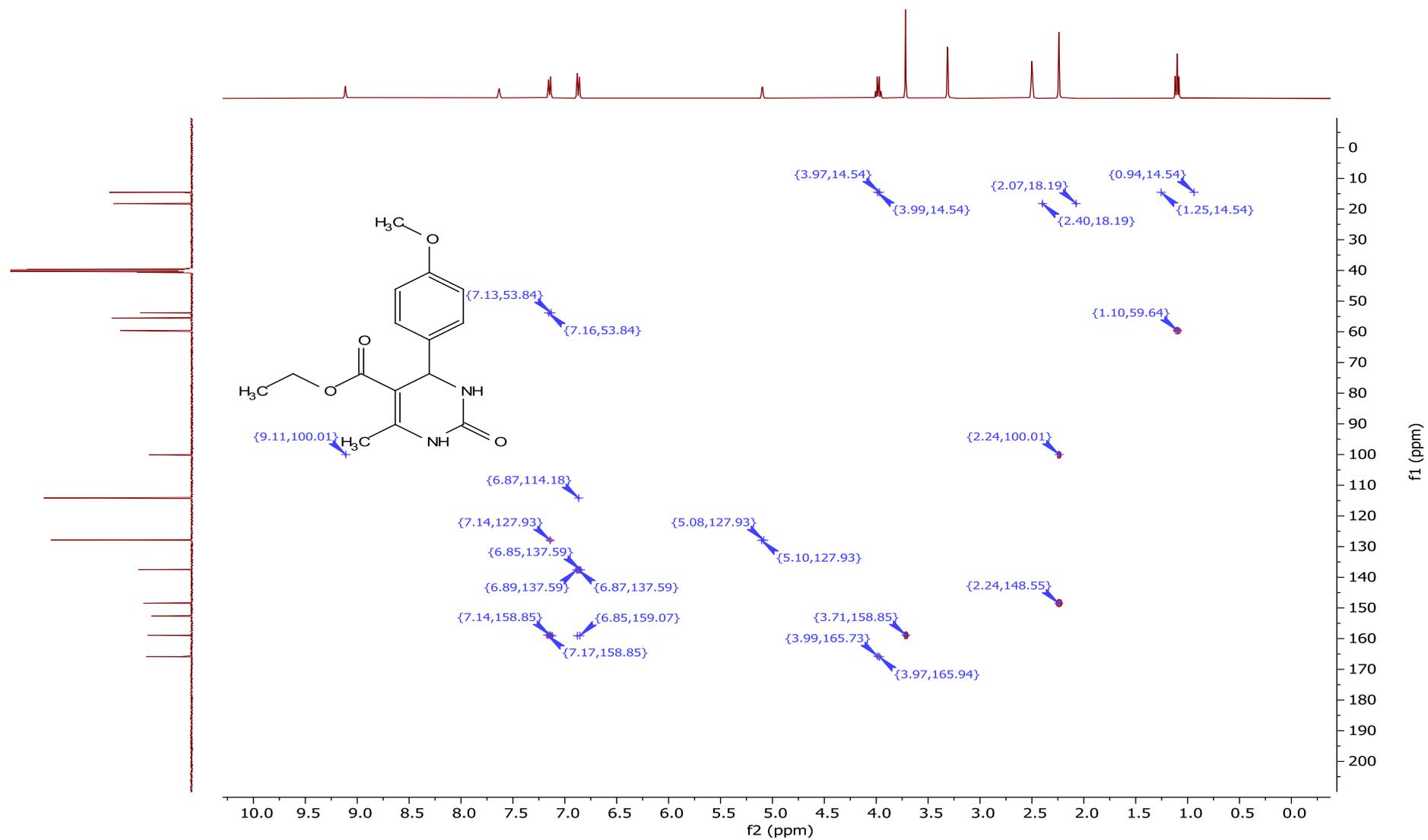
Fuguer II-18: spectre RMN ¹³C de produit (2)

Résultats et discussions



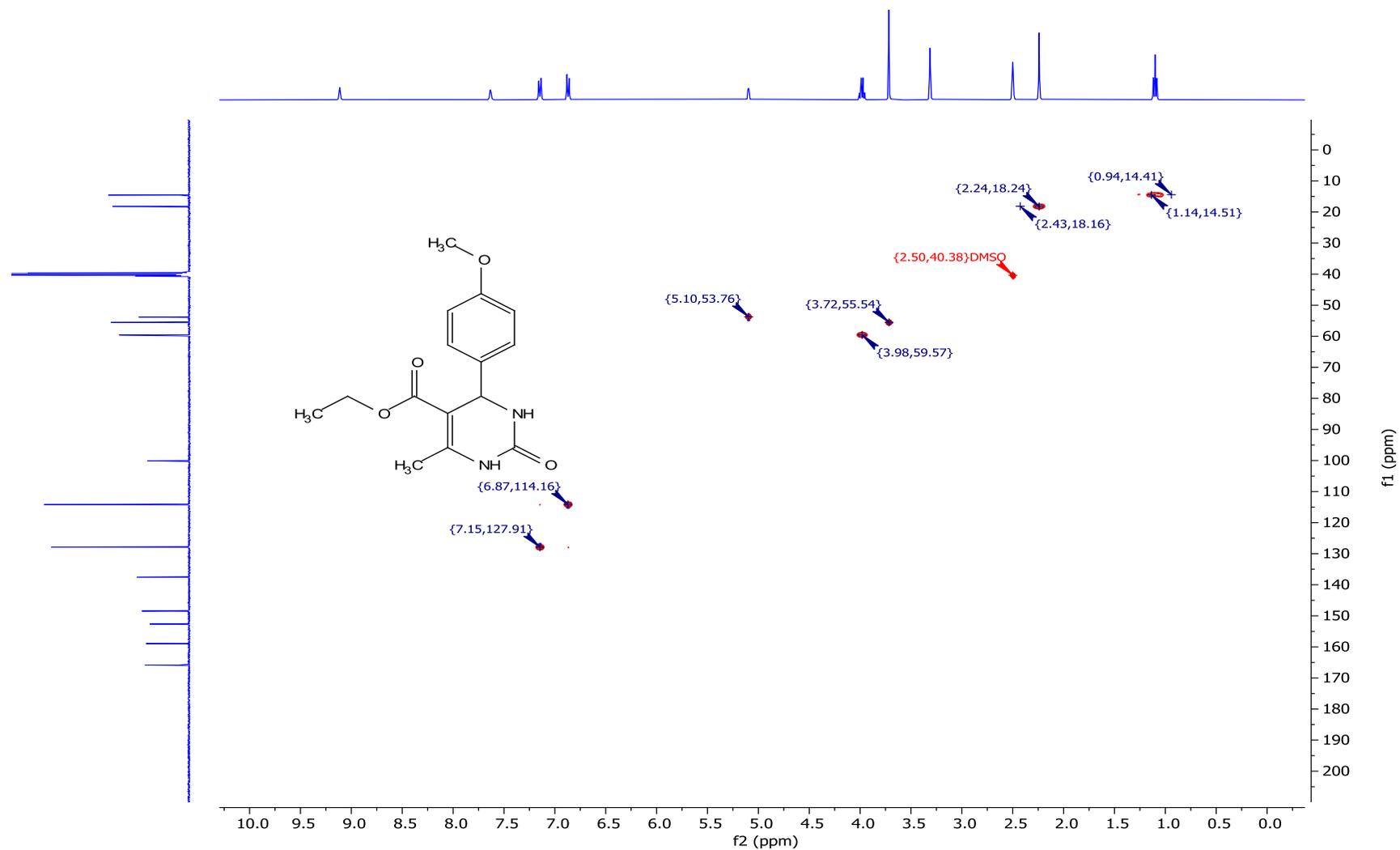
Fuguer II-19: spectre RMN ¹³C DEPT 135 de produit (2)

Résultats et discussions



Fuguer II-20 : spectre RMN HMBC de produit (2)

Résultats et discussions



Figuer II-21 : spectre RMN HSQC de produit (2)

Résultats et discussions

Conclusion

En résumé, l'utilisation des DESs comme solvants de réaction et catalyseurs offre de nombreux avantages, tels que des conditions réactionnelles plus douces, une température plus basse que celle décrite dans la littérature, des rendements plus élevés et une réduction des déchets. Leur compatibilité avec différents types de réactions en fait des outils polyvalents en catalyse, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour le développement de processus chimiques plus efficaces et plus respectueux de l'environnement.

Conclusion générale

Conclusion générale

Le but de ce travail était d'utiliser des solvants eutectiques profonds comme catalyseurs dans des réactions multi-composants pour synthétiser des dihydropyrimidinones et benzylidène isoxazolones. Nous avons d'abord commencé notre étude par une revue bibliographique sur les réactions MCRs ainsi que les deux types d'hétérocycle qui occupent une place appréciable dans le domaine pharmaceutique et médicinal, ainsi que les différentes méthodes de synthèses illustrés dans la littérature, puis nous avons mis le point sur les DESs avec une étude particulière sur leurs utilisations en MCRs comme catalyseurs dans ce milieu réactionnel.

Notre travail est consacré d'une part à la préparation des DESs dérivés de sels d'ammonium quaternaires à savoir de chlorhydrate de betaine et le bromure de tétraéthylammonium. Ensuite, l'étude de l'effet de ces catalyseurs sur les réactions MCRs permettant l'accès aux dihydropyrimidinones et benzylidene isoxazolones, toute en étudiant les différents paramètres pouvant influencer sur le processus catalytique (température, ratio molaire du HBD et quantité catalytique).

Les principaux résultats obtenus révèlent qu'un excellent rendement de 95% DHPMs est enregistré avec une quantité en réactifs des dérivés d'aldéhyde aromatique/acétoacétate d'éthyle/urée : **1/1.3/1.3** éq et en présence d'une quantité de catalyseur de 20mol% de (TEAB : AC) (1:1). Par contre, les bons résultats pour les benzylidène isoxazolones en terme temps de réaction et rendements sont obtenus avec une quantité catalytique de 5mol% de (Bét:AC) (1:2) hydrate dans l'eau comme solvant.

A retenir, que les molécules synthétisées sont identifiées par les méthodes spectroscopiques IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, DEPT 135, HSQC et HMBC.

En conclusion, les DESs sont utilisés avec un grand succès comme catalyseur pour la synthèse des dihydropyrimidinones et benzylidene isoxazolones sous des conditions en accord avec les principes de la chimie verte. Cette procédure offre plusieurs avantages :

- Les DESs est un catalyseur éco-compatible.
- Une synthèse verte (en évitant les solvants organiques toxiques pour le traitement),
- Adéquation avec une variétés d'aldéhydes substitués.
- Réaction effectué dans des conditions simples avec des temps de réaction courts, de meilleurs rendements et un travail facile à mettre en œuvre.

Partie expérimental

Partie expérimentale

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

Les spectres de **RMN** du proton et du carbone ont été enregistrés sur des appareils Bruker **AC 400 MHz**.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au **CDCl₃** et **DMSO_{d-6}** utilisé comme références internes pour la **RMN ¹H** et **¹³C**.

Les spectres sont enregistrés dans le **DMSO** deutéré.

Préparation des DES :

Mode opératoire:

Dans un ballon de 100 ml muni d'un barreau magnétique, on introduit le sel d'ammonium quaternaire (Bétaine et TEAB) 1éq et la quantité correspondante du ratio molaire choisi d'acide organique HBD dans 5ml H₂O, le mélange est abandonné sous agitation à 80 °C pendant 3 heures. Les DES sont récupérés par évaporation sous pression réduite, puis conservés dans les Etuves pendant une durée de 8 à 12 heures afin d'éliminer toute trace d'eau.

Synthèses d'isoxzazolone :

Mode opératoire:

Dans un ballon, nous pesons les produits chimiques a :
1(éq) d'aldéhyde aromatique, 1.2(éq) acétoacétate et 1.2 (éq) d'hydroxylamine avec quantité de catalyseur (5mol%) dans un 0.5 mL H₂O pendant 15 min est suivi la réaction par un CCM jusqu'à la formation de produit final, on ajout l'eau distillé pour éliminé le catalyseur puis filtré le produit.

Synthèse des DHPMs :

Mode opératoire :

Dans un ballon de 100 ml muni d'un barreau magnétique, on introduit 1.0 éq d'un dérivé d'aldéhyde aromatique substituée avec 1.3 éq de l'urée ou thiourée, et 1.3 éq de l'acétoacétate d'éthyle en utilisant comme catalyseur 20mol % du catalyseur (TEAB : AC) (1 :1), sous agitation à 80 C °.

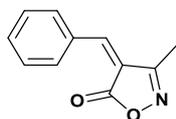
L'évolution de la réaction a été suivie par CCM, et a montré la disparition de l'aldéhyde, et la formation d'un nouveau produit nettement plus polaire que le produit de départ. Le brut réactionnel est recristallisé dans l'éthanol. Un produit sous forme poudre blanche est formé.

Partie expérimental

L'éluant utilisé: (éther de pétrole / acétate d'éthyle: 80/20).

Etude spectrale :

ISOXAZOLONE :



4-benzylidene-3-methylisoxazol-5(4H)-one *4a*

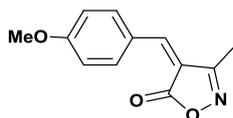
Forme brute : C₁₁ H₉ NO₂

Masse molaire : 187.20 (g/mol)

Aspect: poudre Jeune

Rd%=85.7

R_f= 0.42(DCM).



4-(4-methoxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one. *4b*

IR (KBr) m (cm⁻¹): 3072, 1715, 1589, 1571, 1385, 1211.

1 H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 8.56 – 8.47 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 3.90

(s, 3H), 2.25 (s, 3H). **13 C NMR (101 MHz, DMSO) δ** 169.05, 164.72, 162.67, 158.68, 151.61,

151.22, 137.34, 135.13, 126.27, 115.73, 115.12, 115.01, 56.30, 11.71.

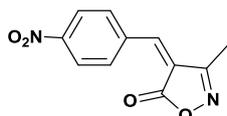
Forme brute : C₁₁ H₉ NO₂

Masse molaire : 187.20 (g/mol)

Aspect: poudre Jeune

Rd%=85.7

R_f= 0.40 (DCM).



3-methyl-4-(4-nitrobenzylidene)isoxazol-5(4H)-one *4c*

Forme brute : C₁₁ H₈ N₂ O₄

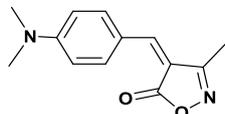
Masse molaire : 232.05 (g/mol)

Partie expérimental

Aspect: poudre Jeune

Rd%=46.71

R_f= 0.39 (DCM).



4-(4-(dimethylamino)-3-methylisoxazol-5(4H)-one *4d*

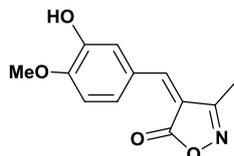
Forme brute : C₁₃ H₁₄ N₂ O₂

Masse molaire :230.11 (g /mol)

Aspect: poudre rouge.

Rd%=83.52

R_f= 0.46(DCM).



4-(3-hydroxy-4-methoxybenzylidene)-3- methylisoxazol-5(4H)-one *4 e *

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.92, 162.17, 153.80, 151.77, 147.46, 131.46, 124.99, 116.79, 115.79, 113.72, 55.56, 40.21, 40.16, 40.00, 39.95, 39.79, 39.74, 39.58, 39.53, 39.33, 39.12, 38.91, 11.20, 0.02.

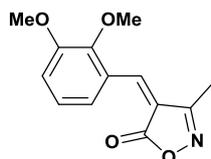
Forme brute : C₁₂ H₁₁ NO₄

Masse molaire : 233.07 (g /mol)

Aspect: poudre Jeune

Rd%=84.87

R_f= 0.35(DCM).



4-(2,3-dimethoxybenzylidene)-3- methylisoxazol-5(4H)-one *4f*

Forme brute: C₁₃ H₁₃ NO₄

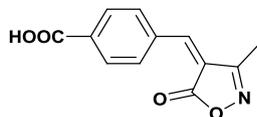
Masse molaire : 247.08 (g /mol)

Partie expérimental

Aspect: poudre orange.

Rd%= 35.12

R_f= 0.825 (CHCl₃).



4-((3-methyl-5-oxoisoxazol-4(5H)-ylidene)methyl)benzoic acid *4g*

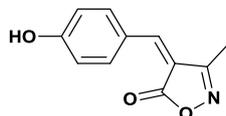
Forme brute : C₁₂ H₉ NO₄

Masse molaire : 231.05 (g/mol)

Aspect: poudre Jeune

Rd%=55.49

R_f= 0.55(CHCl₃)



4-(4-hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one *4h*

Forme brute : C₁₁ H₉ NO₃

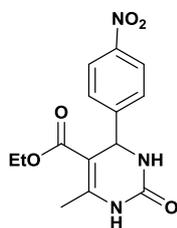
Masse molaire : 203.06 (g/mol)

Aspect: poudre Jeune

Rd%=80.26

R_f= 0.79 (CHCl₃).

DHMPs



Ethyl-6-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate *1*

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (d,

J = 8.4 Hz, 2H), 5.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) : δ 165.53, 152.47, 152.21, 149.84, 147.21, 128.12, 124.28,

Partie expérimental

98.68, 59.85, 54.17, 31.13, 18.32, 14.51.

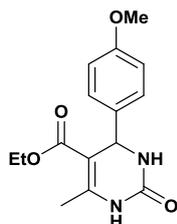
Forme brute : C₁₄ H₁₅ N₃ O₅

Masse molaire : 305.29 (g/mol)

Aspect: poudre blanc.

Rd%=94.79

R_f= 0.60 (hexane /acétoacétate : 50/50).



Ethyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate *2*

1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 3.5, 2.0 Hz, 1H), 7.15

(d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

13 C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.85, 158.93, 152.62, 148.44, 137.54, 127.86, 114.18, 100.08, 59.60, 55.53, 53.82, 18.21, 14.57.

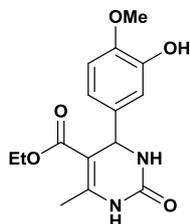
Forme brute : C₁₅ H₁₈ N₂ O₄

Masse molaire : 290.19 (g/mol)

Aspect: poudre blanc.

Rd%=79.29

R_f=0.62 (hexane /acétoacétate :50/50).



Ethyl-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-Carboxylate *3*

Forme brute : C₁₅ H₁₈ N₂ O₅

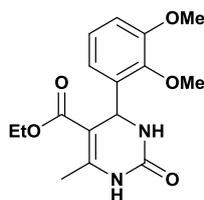
Masse molaire : 306.12 (g/mol)

Aspect: poudre blanc cassée.

Rd%=49,61

Partie expérimental

$R_f=0.62$ (hexane /acétoacétate : 50/50).



Ethyl-4-(2,3-dimethoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate

4

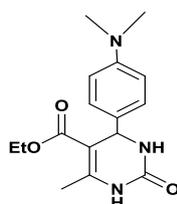
Forme brute : $C_{16}H_{20}N_2O_5$

Masse molaire : 320.14 (g/mol)

Aspect: poudre blanc.

Rd%=84.32

$R_f=0.65$ (hexane /acétoacétate : 50/50).



Ethyl-4-(4-dimethoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate

5

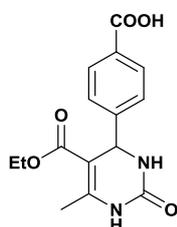
Forme brute : $C_{16}H_{21}N_3O_3$

Masse molaire : 303.16 (g/mol)

Aspect: poudre blanc cassée.

Rd%=61.94

$R_f=0.57$ (hexane /acétoacétate : 50/50).



4-(5-(ethoxycarbonyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate *6*

Forme brute : $C_{15}H_{16}N_2O_5$

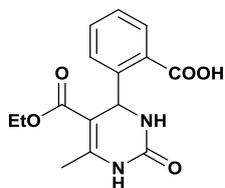
Masse molaire : 304.11 (g/mol)

Aspect: poudre blanc.

Rd%=74.28

Partie expérimental

$R_f = 0.47$ (hexane /acétoacétate : 50/50).



2-(5-(ethoxycarbonyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate *7*

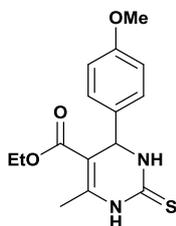
Forme brute : $C_{16}H_{21}N_3O_3$

Masse molaire : 304.11 (g/mol)

Aspect: poudre blanc.

Rd%=54.78

$R_f = 0.50$ (hexane /acétoacétate : 50/50).



Ethyl 4-(4-dimethoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate *8*

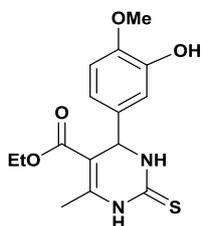
Forme brute : $C_{15}H_{18}N_2O_3S$

Masse molaire : 306.10 (g/mol)

Aspect: poudre blanc.

Rd%=65.70

$R_f = 0.55$ (hexane /acétoacétate : 50/50).



Ethyl-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate *9*

Forme brute : $C_{15}H_{18}N_2O_4S$

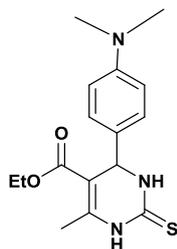
Masse molaire : 322.10 (g/mol)

Aspect: poudre blanc.

Rd%=76.89

Partie expérimental

$R_f = 0.47$ (hexane /acétoacétate :50/50).



Ethyl-4-(4-dimethylamino)phenyl)- 6-methyl-2-thioxo-1, 2, 3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate *10*

Forme brute : C₁₆ H₂₁ N₃ O₂ S

Masse molaire : 319.14 (g /mol)

Aspect: poudre jaune.

Rd%=95.28

$R_f = 0.52$ (hexane /acétoacétate : 50/50).