Ministère De L'enseignement Supérieur Et de la Recherche Scientifique

Université Echahid Cheikh Larbi Tebessi -Tébessa-

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département : Sciences de la matière

قسم علوم المادة

MEMOIRE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Chimie

Option : Chimie organique

Utilisation des solvants eutectiques profonds naturels comme catalyseurs efficaces pour la réaction de *Biginelli*

Présenté par :

SOUAHI Bouthaina

Devant le jury :

GOUASMIA Abdelkrim	Pr	Univ Larbi Tebessi-TEBESSA-	Président
CHERAIET Zinelaabidine	MCA	Univ Larbi Tebessi-TEBESSA-	Encadrant
DOUIB Haiet	MCA	Univ Larbi Tebessi-TEBESSA-	Examinateur

Promotion 2024 -2025

Scanné avec CamScanner

Ministère De L'enseignement Supérieur Et de la Recherche Scientifique

Université Echahid Cheikh Larbi Tebessi -Tébessa-

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département : Sciences de la matière

MEMOIRE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Chimie

Option : Chimie organique

Utilisation des solvants eutectiques profonds naturels comme catalyseurs efficaces pour la réaction de *Biginelli*

Présenté par :

SOUAHI Bouthaina

Devant le jury :

GOUASMIA Abdelkrim	Pr	Univ Larbi Tebessi-TEBESSA-	Président
CHERAIET Zinelaabidine	MCA	Univ Larbi Tebessi-TEBESSA-	Encadrant
DOUIB Haiet	MCA	Univ Larbi Tebessi-TEBESSA-	Examinateur

Promotion 2024 -2025

Remerciement

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Chimie des Matériaux Organiques et Hétérochimie, sous la direction de Madame le Dr. BOUGUESSA Sabrina.

Je remercie sincèrement Monsieur CHERAIET Zinelaabidine, enseignant à l'Université Echahid Cheikh Larbi Tebessi, qui a encadré ce travail. Je lui suis profondément reconnaissante pour sa disponibilité, sa gentillesse, sa patience ainsi que la clarté de ses explications, qui m'ont été d'un grand soutien tout au long de ce mémoire. Ses précieux conseils, son soutien constant et sa rigueur scientifique ont grandement contribué à la qualité de ce mémoire. Son encadrement et sa motivation ont été pour moi une source d'inspiration au cours de cette expérience.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements aux membres du jury pour le temps et les compétences qu'ils ont consacrés à l'évaluation de mon travail.
Je remercie Monsieur le Professeur GOUASMIA Abdelkrim, directeur de l'Université Echahid Cheikh Larbi Tebessi, pour avoir accepté de présider le jury de mon mémoire, ainsi que pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et le temps qu'il y a consacré.

Je remercie Madame DOUIB Haiet, enseignante à l'Université Echahid Cheikh Larbi Tebessi, pour avoir accepté le rôle d'examinatrice et pour sa précieuse contribution à l'évaluation de mon mémoire.

Je remercie tout le personnel du Département des Sciences de la Matière de la Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Echahid Cheikh Larbi Tebessi.

Je remercie également mon amie BAHAZ Feriel, doctorante au laboratoire de Chimie des Matériaux Organiques et Hétérochimie, pour sa gentillesse, son amitié, ses conseils et son aide précieuse tout au long de ce travail.

Dédicace

À mon père,

Merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'encourager et de me soutenir.

À ma mère,

Merci pour ton amour, ta patience et ton aide précieuse.

À mes frères,

Merci d'être présents, de m'aider et de me motiver.

À ma sœur,

Merci pour ta douceur, ta présence et ton soutien constant.

À mon fiancé,

Merci pour ta présence et ton soutien tout au long de ce parcours.

À toute ma famille.

RESUME

Dans le cadre d'une recherche orientée vers des approches durables et respectueuses de l'environnement, cette étude s'est intéressée à l'utilisation des solvants eutectiques profonds naturels (NaDESs) comme catalyseurs alternatifs pour la synthèse des adduits de *Biginelli*. Des NaDESs ont été préparés à partir de l'hydrochlorure Betaïne, utilisée comme accepteur de liaison hydrogène (HBA), associée à divers acides carboxyliques naturels tenant le rôle de donneurs de liaison hydrogène (HBD). Les systèmes obtenus ont été caractérisés notamment par spectroscopie infrarouge (IR). Une série d'expériences a été menée en modulant des paramètres clés tels que le *ratio* molaire, la température et la quantité de catalyseur, afin d'optimiser les conditions de réaction. Les résultats obtenus ont mis en évidence le potentiel de certains NaDESs en tant que milieux réactionnels à la fois efficaces, durables et respectueux de l'environnement.

Mots clés : solvants eutectiques profonds naturels, dihydropyrimidinones/thiones, réaction de *Biginelli*

Abstract

As part of a research oriented towards sustainable and environmentally friendly approaches, this study focused on the use of natural deep eutectic solvents (NaDESs) as alternative catalysts for the synthesis of Biginelli adducts. NaDESs were prepared from Betaine Hydrochloride, used as a hydrogen binding acceptor (HBA), combined with various natural carboxylic acids acting as hydrogen binding donors (HBD). The systems obtained were characterized in particular by infrared spectroscopy (IR). A series of experiments was conducted by modulating key parameters such as molar *ratio*, temperature and catalyst quantity in order to optimize reaction conditions. The results obtained have highlighted the potential of some NaDESs as simultaneously efficient, sustainable and environmentally friendly reaction media.

Keywords: natural deep eutectic solvents, dihydropyrimidinones/thiones, *Biginelli* reaction

الملخص

كجزء من البحث الموجه نحو النهج المستدامة والصديقة للبيئة، ركزت هذه الدراسة على استخدام المذيبات الطبيعية العميقة (NaDESs) كمحفزات بديلة لتخليق نواتج تفاعل بيجينيلي. تم تحضير NaDESs من هيدروكلوريد البيتين، المستخدم كمستقبل لربط الهيدروجين (HBA)، جنبًا إلى جنب مع العديد من الأحماض الكربوكسيلية الطبيعية التي تعمل كمانحين لربط الهيدروجين (HBD). وتوصيف الأنظمة التي تم الحصول عليها بشكل خاص بالتحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء (IR). تم إجراء سلسلة من التجارب عن طريق تعديل المعلمات الرئيسية مثل النسبة المولية ودرجة الحرارة وكمية المحفز من أجل تحسين ظروف التفاعل. وقد سلطت النتائج التي تم الحصول عليها الضوء على إمكانات بعض NaDESs باعتبارها وسائط تفاعل فعالة ومستدامة وصديقة للبيئة في نفس الوقت.

الكلمات المفتاحية: المذيبات الطبيعية العميقة سهلة الانصهار، ثنائي هيدروبيريميدينون/ثيونات، تفاعل بيجينيلي

Liste des abréviations

Les unités

%	Pourcentage
C°	Degré Celsius
Cm	Centimètre
eq	Nombre d'équivalents grammes
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
M	Masse moléculaire
min	Minute
mol	Mole
ppm	Partie par million
Rf	Rapport frontal
T	Température
Tf	Température de fusion

Les acides organiques naturels

A.5-sulfosal	Acide 5-sulfosalicylique
A.Asp	Acide Aspartique
A.C	Acide Citrique
A.Gal	Acide Gallique
A. L	Acide Lactique
A.Ox	Acide Oxalique
A.Sal	Acide Salicylique

A.St	Acide Stéarique
A.Suc	Acide Succinique
A.Tar	Acide Tartrique
L-A.Asc	L. Acide Ascorbique
Gly	Glycine

Les autres abréviations

AcOH	Acide acétique
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
Bet	Hydrochlorure de betaine
ChCl	Chlorure de choline
DES	Solvent eutectique profond
DHPM	Dihydropyrimidinone
DMF	Diméthylformamide
EtOH	Ethanol
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
HBA	Accepteur de liaisons hydrogène
HBD	Donneur de liaisons hydrogène
HMBC	Corrélation multiple par liaisons longues hétéronucléaires
HSQC	Corrélation simple entre noyaux hétérogènes
MCRs	Réactions multicomposant
NaDES	Solvent eutectique profond naturel
RMN ^{13}C	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
RMN ^{1}H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton

THF	Tétrahydrofurane
tBuOK	Tert-butoxyde de potassium

Table des matières

N°	Titre	Page
	Introduction générale	1
	CHAPITRE I : Revue bibliographique	
	Partie I : La réaction de *Biginelli*	
I	La chimie verte et ses douze principes	6
II	Les réactions multicomposant (MCRs)	7
II.1	Les avantages de MCRs	8
II.2	Historique des réactions multicomposant	10
III	Réaction de *Biginelli*	11
III.1	La synthèse originale	11
III.2	Les différents composants impliqués dans la réaction de *Biginelli*	12
III.3	Mécanisme de la réaction	15
III.4	Intérêts biologiques des produits de *Biginelli*	19
III.5	Méthodes de synthèse des DHPMs	23
	Partie II : Les solvants eutectiques profonds (DESs et NaDESs) dans la réaction multicomposant	
	Introduction	26
I	Les solvants eutectiques profonds (DESs)	27
I.1	Les types de DESs	29
I.2	Propriétés des DESs	30
I.3	Utilisations des DESs	31
II	Les solvants eutectiques profonds naturels (NaDESs)	32
II.1	Utilisation des NaDES	32

III	Utilisation des DESs dans des réactions multicomposant MCRs	32
	Conclusion	34
	CHAPITRE II : Résultats et discussion	
I	Préparation du NaDESs	36
I.1	Caractérisation des NaDESs	38
II	Optimisation et exploration de nouvelles conditions de synthèse des DHPMs	45
II.1	Synthèse de dérivés de dihydropyrimidinones/thiones en présence de NaDES	51
II.3	Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse de DHPMs	57
II.4	Caractérisation des DHPMs	61
	Conclusion	72
	Conclusion générale	73
	Chapitre III : Partie expérimentale	

Liste des figures

Figure	Titre	Page
	CHAPITRE I : Revue bibliographique	
	Partie I : La réaction de *Biginelli*	
I.1	Les douze principes de la chimie verte.	6
III.1	Quelques structures des aldéhydes utilisés dans la réaction de *Biginelli*.	13
III.2	Quelques structures des dérivés d'urée/thiourée employées dans la réaction de *Biginelli*.	14
III.3	Quelques tructures des dérivés des dicarbonyles utilisées dans la réaction de *Biginelli*.	14
III.4	DHPMs antioxydant.	20
III.5	Les quatre DHPMs les plus puissants antioxydants identifiés par *Gangwar et al.*	20
III.6	DHPMs anti-inflammatoires.	21
III.7	DHPM antibactériens.	21
III.8	DHPMs antivirale.	22
III.9	DHPM inhibiteur des canaux de calcium.	22
	Partie II : Les solvants eutectiques profonds (DESs et NaDESs) dans la réaction multicomposant	
I.1	Propriétés des DESs.	28
I.2	Diagramme de phase caractéristique d'un MEP	29
I.3	Exemples d'HBA et HBD utilisés dans la préparation des solvants eutectiques profonds (DESs).	30
I.4	Applications des DESs.	31
	CHAPITRE II : Résultats et discussion	

I.1	Structures d'hydrochlorure de Betaïne.	39
I.2	Spectre FTIR d'hydrochlorure de Betaïne.	40
I.3	Structure proposée du NaDES (Bet : A. Ox) (1 :1)	41
I.4	Spectre FTIR du NaDES (Bet : A. Ox) (1 :1).	41
I.5	Structure proposée du NaDES (Bet : A. L) (1 :1)	42
I.6	Spectre FTIR du NaDES (Bet : A. L) (1 :1).	42
I.7	Spectres FTIR comparatifs de la Betaïne et des NaDESs (Bet : A. Ox et Bet : A. L).	43
I.8	Spectre RMN ^{1}H de NaDES (Bet :AL).	44
I.9	Spectre RMN ^{13}C de NaDES (Bet :AL).	45
I.1	Structure de perhydropyrimidinone.	59
II.2	Spectre RMN ^{1}H du perhydropyrimidinone (3).	60
II.3	Spectre RMN ^{13}C du perhydropyrimidinone (3)	61
II.4	Spectre IR de produit (**5a**)	62
II.5	Structure de DHPM.	62
II.6	Spectre RMN ^{1}H de produit (**5a**)	64
II.7	Spectre RMN 2D (HMBC) de produit (**5a**)	65
II.8	Spectre RMN ^{13}C de produit (**5a**)	66
II.9	Spectre RMN 2D (HSQC) de produit (**5a**)	67
II.10	Spectre RMN ^{1}H de produit (**4a**)	68
II.11	Spectre RMN 2D (HMBC) de produit (**4a**)	69
II.12	Spectre RMN ^{13}C de produit (**4a**)	70
II.13	Spectre RMN 2D (HSQC) de produit (**4a**)	71

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
	CHAPITRE I : Revue bibliographique	
	Partie I : La réaction de *Biginelli*	
	Partie II : Les solvants eutectiques profonds (DESs et NaDESs) dans la réaction multicomposant	
I.1	Quelques exemples de températures de fusion des accepteurs de liaisons hydrogène (HBA), des donneurs de liaisons hydrogène (HBD) ainsi que des solvants eutectiques profonds (DES) obtenus, d'après *Smith et al.*	28
	CHAPITRE II : Résultats et discussion	
I.1	Les propriétés physicochimiques et le *ratio* molaire des différents DES.	37
II.1	Synthèse de la dihydropyrimidinone à 80 °C.	46
II.2	Optimisation des conditions pour la synthèse de la dihydropyrimidinone.	47
II.3	Influence de la quantité catalytique.	48
II.4	Effet du *ratio* molaire.	49
II.5	Influence de la température	50
II.6	Synthèse de dérivés de DHPMS (ones/thiones).	51

Liste des schémas

Schéma	Titre	Page
	CHAPITRE I : Revue bibliographique	
	Partie I : La réaction de *Biginelli*	
II.1	Principe d'une synthèse classique.	7
II.2	Principe d'une synthèse a trois composants (MCRs).	8
II.3	Les avantages des MCRs.	9
II.4	Historique des principales MCRs découvertes avant 1960.	10
II.5	MCRs utilisant des aldéhydes.	11
III.1	La synthèse classique de *Biginelli.*	12
III.2	Mécanisme proposé par *Folkers et Johnson*.	15
III.3	Mécanisme proposé par *Sweet et J.D. Fissekis*.	16
III.4	Mécanisme proposé par *O. Kappe.*	17
III.5	Mécanisme proposé par *Cepanec.*	17
III.6	Mécanisme proposé par *Harikrishan.*	18
III.7	Mécanisme proposé par *Puripat.*	19
III.8	DHPMs catalysés par AcOH.	23
III.9	DHPMs catalysés par l'acide borique.	23
III.10	DHPMs catalysés par t-BuOK.	24
III.11	DHPMs préparés par microondes.	24
	Partie II : Les solvants eutectiques profonds (DESs et NaDESs) dans la réaction multicomposant	
III.1	Réaction de *Kabachnik-Fields* catalysée par $ChCl/ZnCl_2$.	33

III.2 Synthèse de pyranopyrazole en présence de ChCl/urée (1 :2) comme catalyseur. 34

CHAPITRE II : Résultats et discussion

II.1 Synthèse de DHPMs. 46

II.2 Synthèse de dérivés de DHPMs. 51

II.4 Mécanisme proposé pour la synthèse des DHPM catalysée par le NaDES (Bet : A.L) (1 :1). 58

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

Depuis quelques années, la communauté scientifique a orienté ses recherches vers le développement de méthodes plus respectueuses de l'environnement. Dans ce cadre qu'a émergé la « chimie verte », basée sur des principes fondamentaux tels que la réduction de l'utilisation de substances dangereuses, la limitation des déchets, l'économie d'énergie et l'amélioration de l'efficacité chimique.[1] Cette approche encourage notamment l'utilisation de catalyseurs non toxiques et de solvants éco-compatibles.

Parmi les avancées récentes dans ce domaine, les solvants eutectiques profonds sont de plus en plus utilisés comme alternatives aux liquides ioniques, en raison de leur faible coût, de la diversité, de leurs propriétés et de leur méthode de synthèse simple.[2]

Les solvants eutectiques profonds naturels (NaDES) suscitent un intérêt croissant. Issus de composés biodégradables et renouvelables, ces solvants se distinguent par leur faible impact environnemental,[3] ainsi que par leur capacité à jouer un rôle catalytique. Cette double fonctionnalité les rend particulièrement adaptés aux réactions multicomposant (MCRs), où l'on recherche à la fois efficacité, sélectivité et respect des principes du développement durable.

La réaction de *Biginelli* est une réaction multicomposant largement reconnue, facilite la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/ thiones (DHPMs), ces hétérocycles suscitent un grand intérêt biologique.[4] La synthèse de ces composés nécessite des méthodes qui utilisent des solvants organiques volatils et des catalyseurs acides puissants, des conditions peu compatibles avec les principes de la chimie verte. Il apparaît donc nécessaire de développer des méthodes de synthèse plus durables et écologiquement respectueuses pour l'accès aux DHPMs.

Dans ce travail, nous avons étudié l'utilisation des NaDES comme catalyseurs verts dans la réaction de *Biginelli*. L'objectif est de démontrer que ce type de catalyseurs, à la fois durables et efficaces, permettent de réaliser cette réaction de manière plus respectueuse de l'environnement, tout en maintenant des rendements élevés et en simplifiant les conditions expérimentales.

Ce travail est structuré en trois chapitres principaux.

---

[1] Anastas, Paul, and Nicolas Eghbali. "Green chemistry: principles and practice." *Chemical Society Reviews* 39.1 (**2010**): 301-312.
[2] Płotka-Wasylka, Justyna, et al. "Deep eutectic solvents vs ionic liquids: Similarities and differences." *Microchemical Journal* 159 (**2020**): 105539.
[3] Santana, Ana Pr, et al. "Sustainable synthesis of natural deep eutectic solvents (NADES) by different methods." *Journal of Molecular Liquids* 293 (**2019**): 111452.
[4] Simurova, Nathaliia, and Olena Maiboroda. "Biginelli reaction–an effective method for the synthesis of dihydropyrimidine derivatives (microreview)." *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 53 (**2017**): 413-415.

Le premier chapitre est consacré à une revue bibliographique. Il se divise en deux parties : la première présente la réaction de *Biginelli* et la seconde partie est dédiée aux solvants eutectiques profonds (DESs et NaDESs), en mettant l'accent sur leur rôle croissant dans les réactions multicomposants en tant que catalyseurs verts, compatibles avec les principes de la chimie durable.

Le deuxième chapitre présente les résultats expérimentaux et leur discussion incluant la préparation de plusieurs NaDESs et leur application comme catalyseurs verts dans la réaction de *Biginelli* avec différents dérivés du benzaldéhyde, dans le but d'évaluer l'efficacité et la portée de ces milieux réactionnels éco-compatibles.

Le troisième chapitre est consacré à la partie expérimentale, décrivant les protocoles de synthèse et les méthodes d'analyse utilisées.

On se termine par une conclusion générale, qui récapitule les principaux résultats obtenus.

CHAPITRE I : Revue bibliographique

Partie I :

La réaction de Biginelli

I. La chimie verte et ses douze principes

La chimie verte, également connue sous le nom de chimie durable, est un domaine qui vise à développer des procédés et des produits pour réduire, voire supprimer, l'utilisation et la production de substances toxiques.[5] Le terme 'chimie verte' a été introduit par la communauté scientifique en 1991 par *Paul Anastas*. Actuellement, diverses méthodes respectueuses de l'environnement sont employées pour fin éco-environnementale. Il est important de noter que toute substance chimique a des propriétés dangereuses en raison de leur structure interne (moléculaire) qui peut être altérée.[6]

Les douze principes de la chimie verte, développés par *Paul Anastas* et *John Warner* en 1998. **(Figure I.1)**

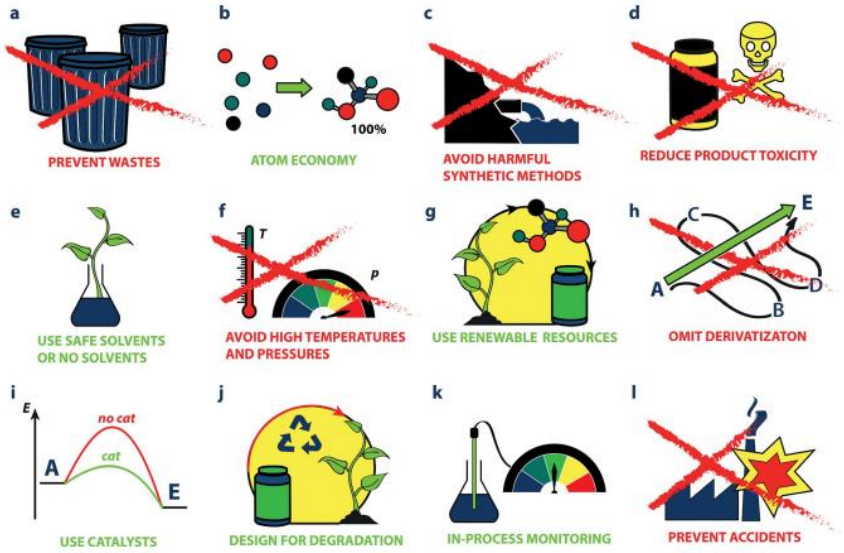


Figure I.1: Les douze principes de la chimie verte. (a) Prévenir les déchets (n° 1), (b) économie d'atomes (n° 2), (c) éviter les méthodes de synthèse dangereuses (n° 3), (d) réduire la toxicité du produit (n° 4), (e) utiliser des solvants sûrs ou ne pas en utiliser (n° 5), (f) éviter les températures et pressions élevées (n° 6), (g) utiliser des ressources renouvelables (n° 7), (h) négliger la dérivation (n° 8), (i) utiliser des catalyseurs (n° 9), (j) concevoir pour la dégradation (n° 10), (k) surveillance en cours de processus (n° 11) et (l) prévenir les accidents (n° 12). Adapté de Wiley.[7]

[5] Mane, S. R., Sanjay K. Bais, and Siddappa Rayappa Nigadi. "Review on green chemistry and catalysis." *Energy* 3.2 (**2023**).
[6] Kharissova, Oxana V., et al. "Greener synthesis of chemical compounds and materials." *Royal Society open science* 6.11 (**2019**): 191378.
[7] Unterlass, Miriam M. "Green synthesis of inorganic–organic hybrid materials: State of the art and future perspectives." *European Journal of Inorganic Chemistry* 2016.8 (**2016**): 1135-1156.

II. Les réactions multicomposant (MCRs)

Les réactions chimiques classiques, souvent désignées sous le terme « séquentielles », s'effectuent en plusieurs étapes successives, comme illustré dans le **Schéma II.1**.

Cette approche nécessite fréquemment l'isolement et la purification des intermédiaires, entraînant une consommation conséquente de solvants, de temps et d'énergie. Pour éviter ces obstacles, les réactions à plusieurs composants réalisées en une seule étape « *one-pot* » se sont révélées être une solution particulièrement efficace.[8]

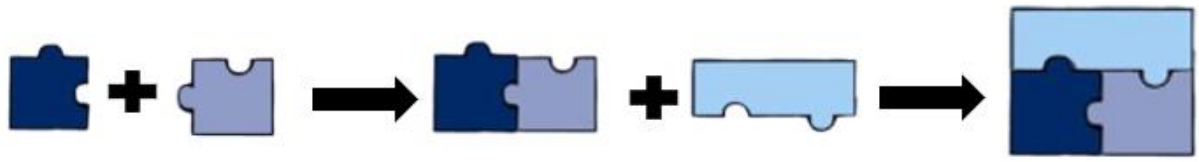


Schéma II.1: Principe d'une synthèse classique.

Les réactions multicomposant (MCRs) désignent des processus où trois ou plusieurs matières premières sont combinées en une seule étape, générant un produit intermédiaire qui renferme la totalité ou la majeure partie des atomes des matières premières employées. Ces méthodes, qui s'effectuent dans un unique réacteur, présentent des bénéfices importants pour la synthèse totale de molécules cibles.[9] Ces techniques représentent une stratégie efficace en chimie organique moderne, surtout adaptée pour surmonter les préoccupations environnementales actuelles. Elles offrent plusieurs avantages, notamment une mise en œuvre facile, ainsi qu'une diminution significative du temps de réaction, de l'utilisation de substances chimiques et des efforts expérimentaux.[10] Ces dernières années, elles se sont imposées comme une stratégie essentielle pour favoriser l'évolution de processus plus durables au sein des communautés synthétiques actuelles et du domaine pharmaceutique. Dans l'intervalle, réduire l'emploi de solvants, de catalyseurs, le temps de réaction, les réactifs et les déchets est indispensable dans le cadre de la chimie verte pour diminuer les coûts et limiter l'impact sur l'environnement.[11]

[8] Khiar, Chahinaz. Etude de réactions multicomposants sur de nouveaux catalyseurs via la réaction *Biginelli* et par voie radicalaire. Diss. Universite Mouloud Mammeri, (**2018**).
[9] Dos Santos, Juliana A., et al. "Multicomponent reactions applied to total synthesis of biologically active molecules: A short review." *Current Topics in Medicinal Chemistry* 23.11 (**2023**): 990-1003.
[10] Flores-Reyes, Julio C., et al. "Pseudo-multicomponent reactions." *RSC advances* 13.24 (**2023**): 16091-16125.
[11] Shen, Xinling, Gang Hong, and Limin Wang. "Recent Advances in Green Multi-Component Reactions for Heterocyclic Compound Construction." *Organic & Biomolecular Chemistry* (**2025**).

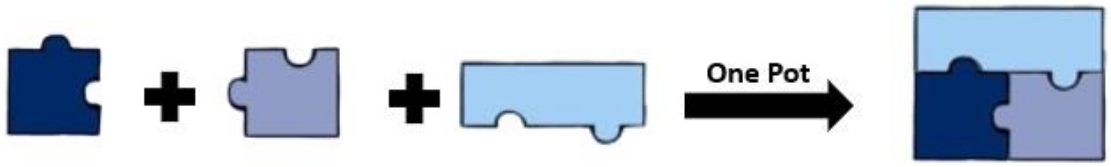


Schéma II.2: Principe d'une synthèse a trois composants (MCRs).

II.1. Les avantages de MCRs

Les réactions multicomposant (MCRs) constituent des instruments fondamentaux dans la chimie organique de synthèse moderne, présentant de nombreux bénéfices notables.

Les réactions à plusieurs composants (MCRs) se distinguent par leur notable efficacité dans la synthèse de molécules complexes. Ces méthodes contribuent à minimiser les phases de purification et à réduire le temps total de la réaction. Cette méthode permet d'obtenir rapidement une large variété de produits à partir d'un nombre limité de réactifs initiaux. Ceci constitue un bénéfice majeur pour la recherche de nouveaux agents thérapeutiques et l'élaboration de structures spécifiques.

En associant aux principes de la chimie verte, les réactions à plusieurs composants (MCRs) s'inscrivent dans une démarche durable en réduisant au minimum la génération de déchets et en facilitant les procédés de synthèse. Comparées aux techniques classiques qui s'appuient sur une ou deux composantes, celles-ci permettent de réduire considérablement le nombre d'étapes nécessaires, tout en offrant souvent des rendements supérieurs.

Dans le domaine de la chimie pharmaceutique, l'emploi grandissant des réactions à plusieurs composants (MCRs) pour la génération de structures hétérocycliques met en évidence leur importance stratégique. Elles proposent des processus efficaces, accessibles et conformes aux objectifs de développement durable. Grâce à leur capacité à générer des composés complexes en une seule étape, les MCRs sont perçus comme une option prometteuse pour des processus pharmaceutiques plus écologiques. Effectivement, elles participent de manière importante à la diminution des déchets produits par les techniques de synthèse conventionnelles.[12]

[12] Mohlala, Reagan Lehlogonolo, Thompho Jason Rashamuse, and Elena Mabel Coyanis. "Highlighting multicomponent reactions as an efficient and facile alternative route in the chemical synthesis of organic-based molecules: a tremendous growth in the past 5 years." *Frontiers in Chemistry* 12 (**2024**): 1469677.

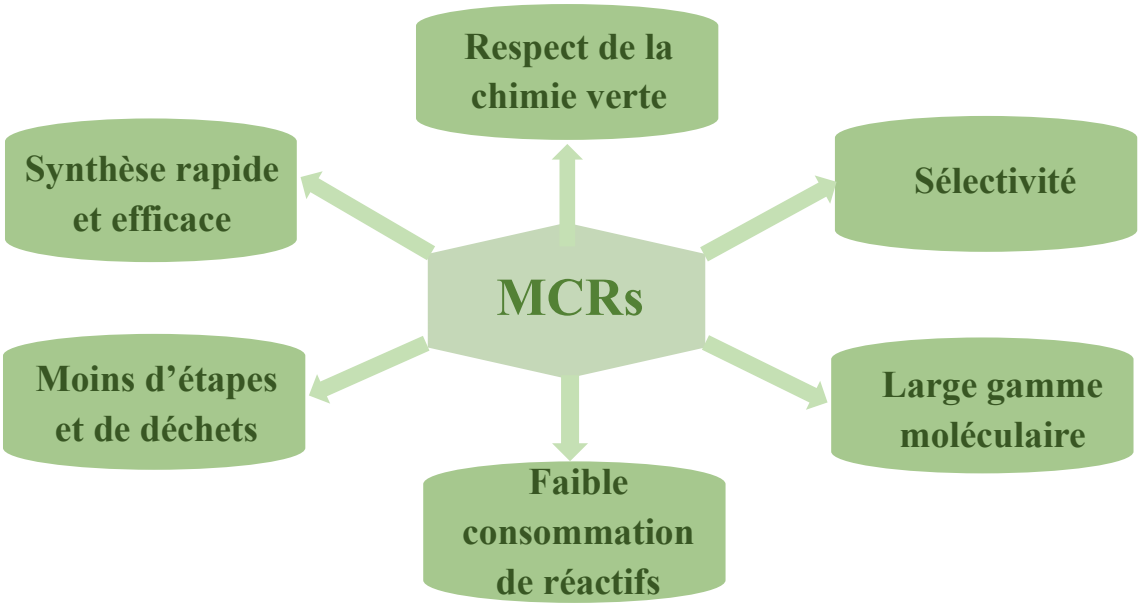


Schéma II.3: Les avantages des MCRs.

II.2. Historique des réactions multicomposant

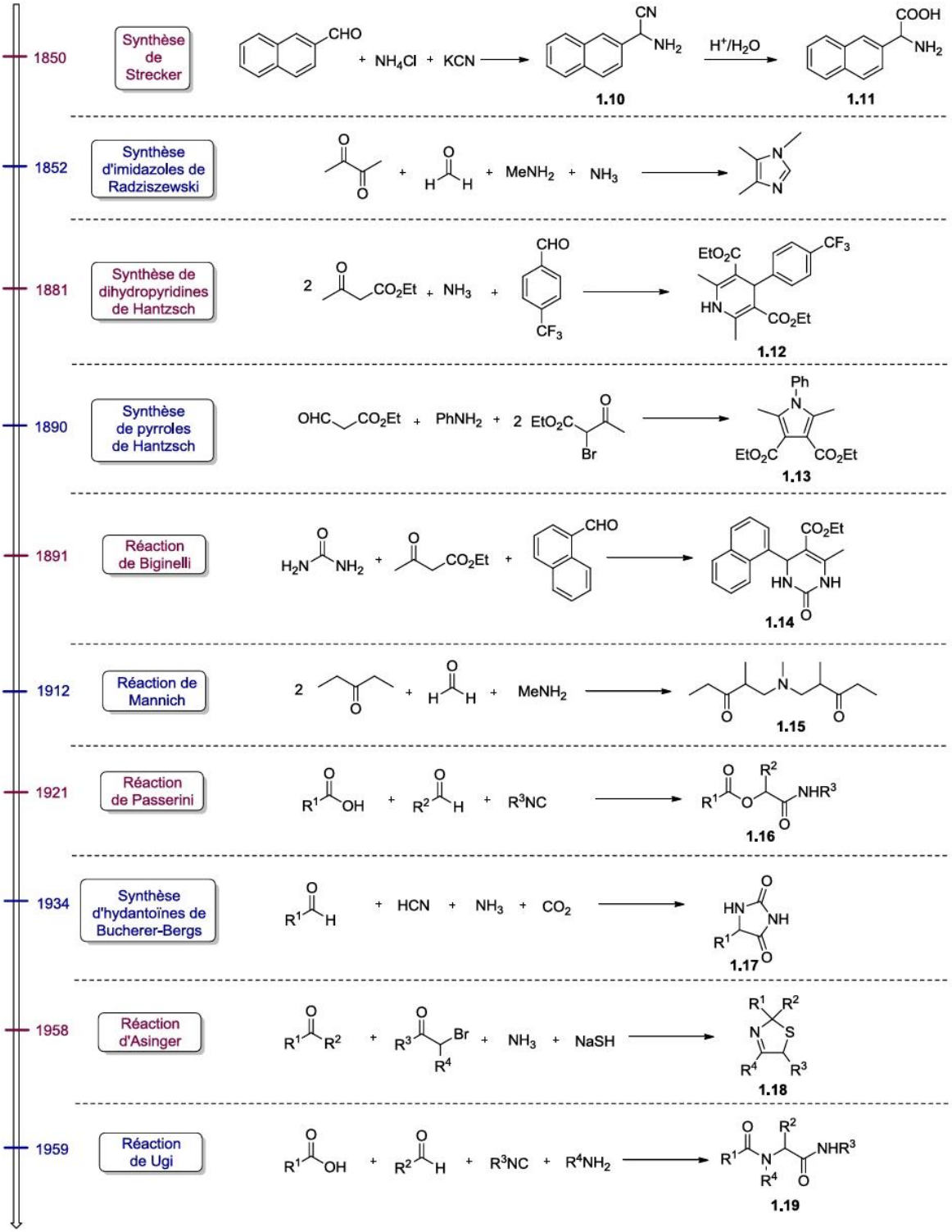


Schéma II.4: Historique des principales MCRs découvertes avant 1960.[13]

[13] BELHANI, Billel. "Synthèse de nouveaux oxazaphosphinanes, sulfamidophosphonates et indénoindoles. Activité anticancéreuse." Diss. Université Badji-Mokhtar-Annaba, (**2018**).

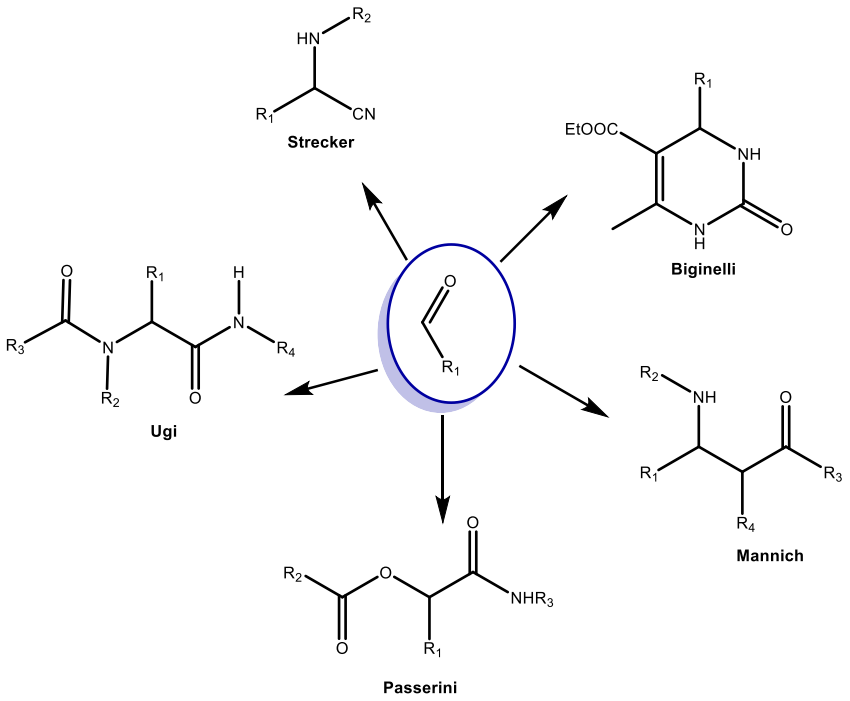


Schéma II.5: MCRs utilisant des aldéhydes. [9]

III. Réaction de Biginelli

Le chimiste Italien *Pietro Biginelli* a découvert la réaction à trois composants entre un aldéhyde aromatique, l'urée et un ester acétoacétique en 1893.[14] Les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs) sont les produits de cette réaction. Depuis sa découverte, cette réaction a attiré de plus en plus d'attention et a été largement mise en œuvre au cours des vingt dernières années.

III.1. La synthèse originale

La réaction classique consiste en une cyclocondensation entre l'acétoacétate d'éthyle (a), le benzaldéhyde (b) et l'urée (c), sous catalyse acide. Réalisée en une seule étape « *one-pot* », elle se déroule sous reflux dans l'éthanol en présence d'acide chlorhydrique en quantité catalytique. Le composé obtenu est la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (d), connue aujourd'hui comme produit de la réaction de *Biginelli*, également appelée condensation ou synthèse de *Biginelli*. Cette méthode souffre néanmoins de faibles rendements et d'un temps de réaction assez long (15 à 20 heures). **(Schéma III.1)**

[14] S. Panda, Siva, Pankaj Khanna, and Leena Khanna. "*Biginelli* reaction: a green perspective." *Current Organic Chemistry* 16.4 (**2012**): 507-520.

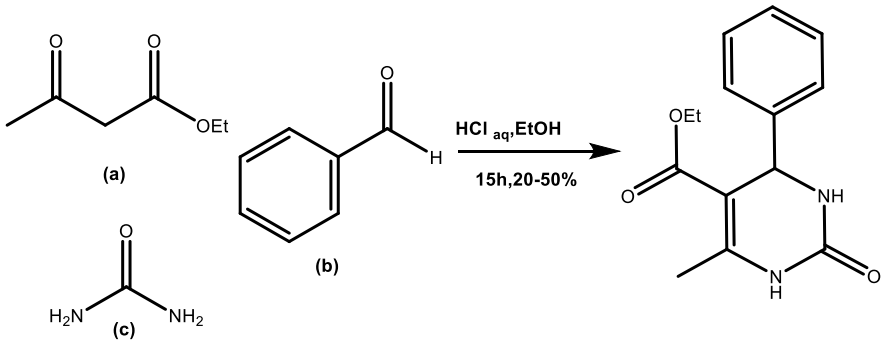


Schéma III.1: La synthèse classique de *Biginelli*.[15]

De nombreuses recherches ont été consacrées à l'optimisation des conditions de réaction dans le but d'accroître les rendements des dihydropyrimidinones (DHPMs). L'effet des solvants et des catalyseurs sur l'efficacité de la réaction de *Biginelli* a été récemment examiné.[16] Une des méthodes inclut l'optimisation des solvants (tels que l'acide acétique, l'acétonitrile, le THF, le DMF, etc.) et le choix de systèmes catalytiques appropriés (Acides organiques et inorganiques, acides de Lewis, liquides ioniques).[17] Pour accélérer la réaction, des essais ont été effectués en utilisant une irradiation par micro-ondes et une irradiation par infrarouge et des ultrasons,[18] cela permet de réduire le temps de réaction à quelques minutes tout en augmentant significativement les rendements.

III.2. Les différents composants impliqués dans la réaction de Biginelli

La cyclocondensation de *Biginelli*, qui fait intervenir un aldéhyde, un β-cétoester et l'urée, offre une portée significative grâce à l'échange des trois éléments de cette réaction. Cela a ouvert la voie à une large gamme de dérivés de la dihydropyrimidinone.[19]

✓ Les aldéhydes

Le choix des aldéhydes dans cette réaction est particulièrement large, en raison de leur grande disponibilité commerciale. Ils vont des aldéhydes aliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques

[15] RAHMANI, Salah-Eddine. "Synthèse et activité de quelques composés hétérocycliques par les réactions de *Biginelli*, *Hantzsch* et Schiff". Diss. Université de mohamed kheider biskra, (**2020**).
[16] Khaskel, Anamika, et al. "Nebivolol nanoparticles: a first catalytic use in *Biginelli* and *Biginelli*-like reactions." *Canadian Journal of Chemistry* 96.12 (**2018**): 1021-1025.
[17] Simurova, Nathaliia, and Olena Maiboroda. "*Biginelli* reaction–an effective method for the synthesis of dihydropyrimidine derivatives (microreview)." *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 53 (**2017**): 413-415.
[18] Li, Ji-Tai, et al. "An efficient synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones catalyzed by NH2SO3H under ultrasound irradiation." *Ultrasonics Sonochemistry* 10.3 (**2003**): 119-122.
[19] GHALEM, Wassima. "Synthèse de molécules d'intérêt biologique: Préparation des dérivés de la 3, 4-dihydropyrimidinone et de la 1, 4-dihydropyridine par des réactions à composants multiples."

simples à des dérivés plus complexes. La **Figure III.1** présente quelques exemples d'aldéhydes déjà utilisés dans cette réaction. [4]

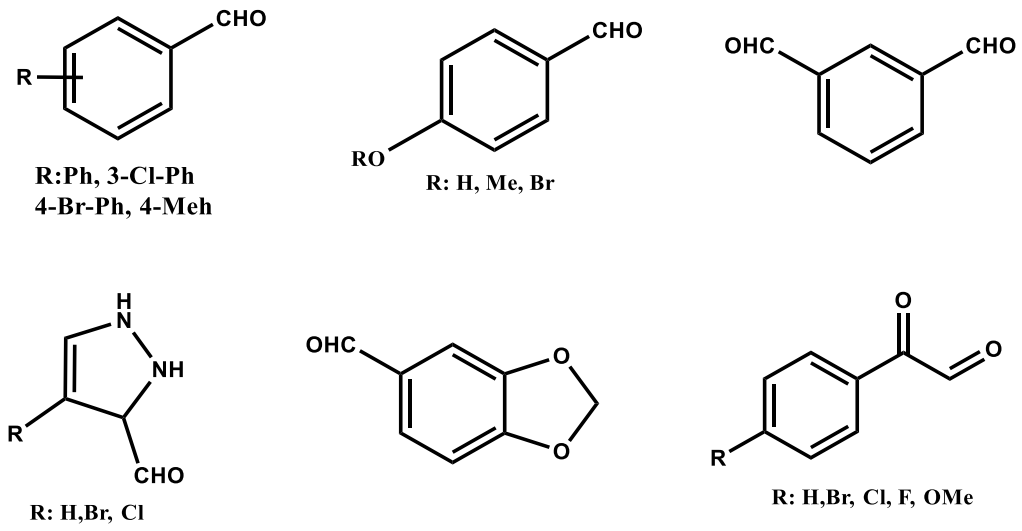


Figure III.1: Quelques structures des aldéhydes utilisés dans la réaction de *Biginelli*.

- ✓ **Les dérivés de l'urée**

Bien que l'urée soit le composé le plus couramment utilisé, les urées monosubstituées par des groupes alkyle donnent également de bons résultats, permettant la synthèse de DHPMs N1-substitués avec des rendements satisfaisants. Les thiourées peuvent être employées selon les mêmes principes, mais leurs réactions sont généralement plus lentes et demandent plus de temps pour atteindre une conversion complète. [15]

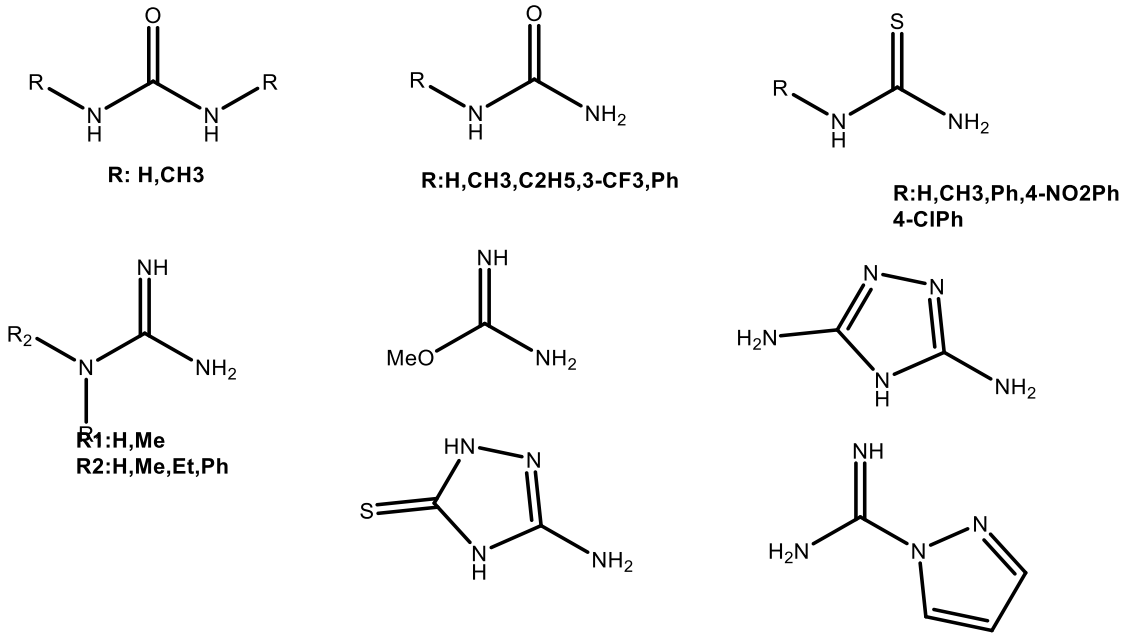


Figure III.2: Quelques structures des dérivés d'urée/thiourée employées dans la réaction de *Biginelli*.

- ✓ **Les composés dérivés des dicarbonyles**

Les β-cétoesters restent les réactifs les plus utilisés dans la réaction de *Biginelli*. Néanmoins, d'autres types de cétones, comme les β-dicétones, peuvent également être employés avec succès.

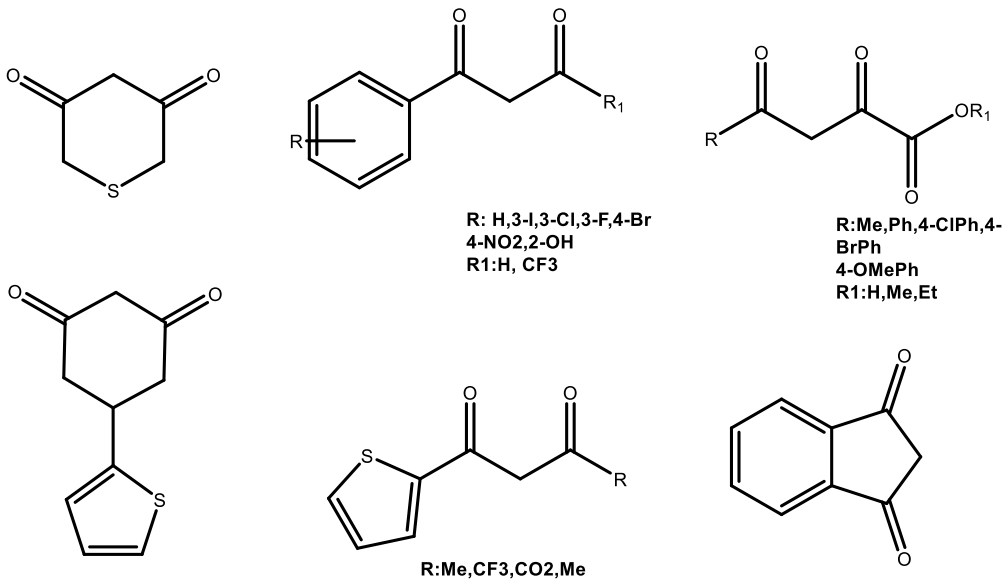


Figure III.3: Quelques tructures des dérivés des dicarbonyles utilisées dans la réaction de *Biginelli*.

III.3. Mécanisme de la réaction de Biginelli

Plusieurs équipes de recherche ont tenté de comprendre le mécanisme de la réaction de *Biginelli*. En 1933, *Folkers et Johnson,*[20] ont été les premiers à proposer une explication. Ils ont suggéré que le benzaldéhyde réagit avec deux molécules d'urée pour former un intermédiaire (A). Ce dernier réagit ensuite avec le β-cétoester pour donner un second intermédiaire, qui se transforme ensuite, en plusieurs étapes, en produit final.

[20] Folkers, Karl, and Treat B. Johnson. "Researches on pyrimidines. CXXXVI. the mechanism of formation of tetrahydropyrimidines by the biginelli reaction1." *Journal of the American Chemical Society* 55.9 (**1933**): 3784-3791.

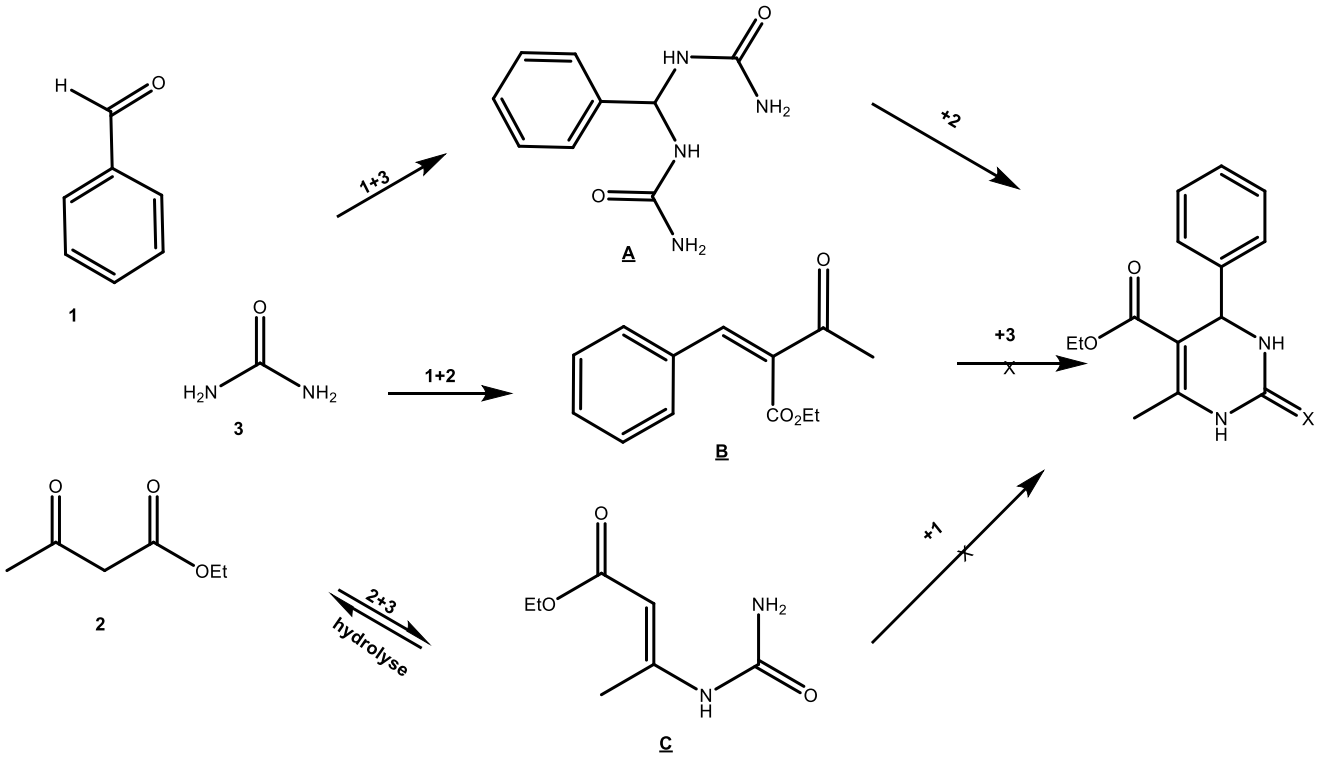


Schéma III.2: Mécanisme proposé par *Folkers et Johnson*.

En 1973, *F.S. Sweet et J.D. Fissekis,*[21] ont suggéré un mécanisme alternatif dans lequel un ion carbénium, formé par une réaction de type *Knoevenagel*, intervient comme intermédiaire. Celui-ci réagit ensuite avec l'urée, suivie d'une cyclisation intramoléculaire menant au produit final de la réaction de *Biginelli*.

[21] Sweet, Frederick, and John D. Fissekis. "Synthesis of 3, 4-dihydro-2 (1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction." *Journal of the American Chemical Society* 95.26 (**1973**): 8741-8749.

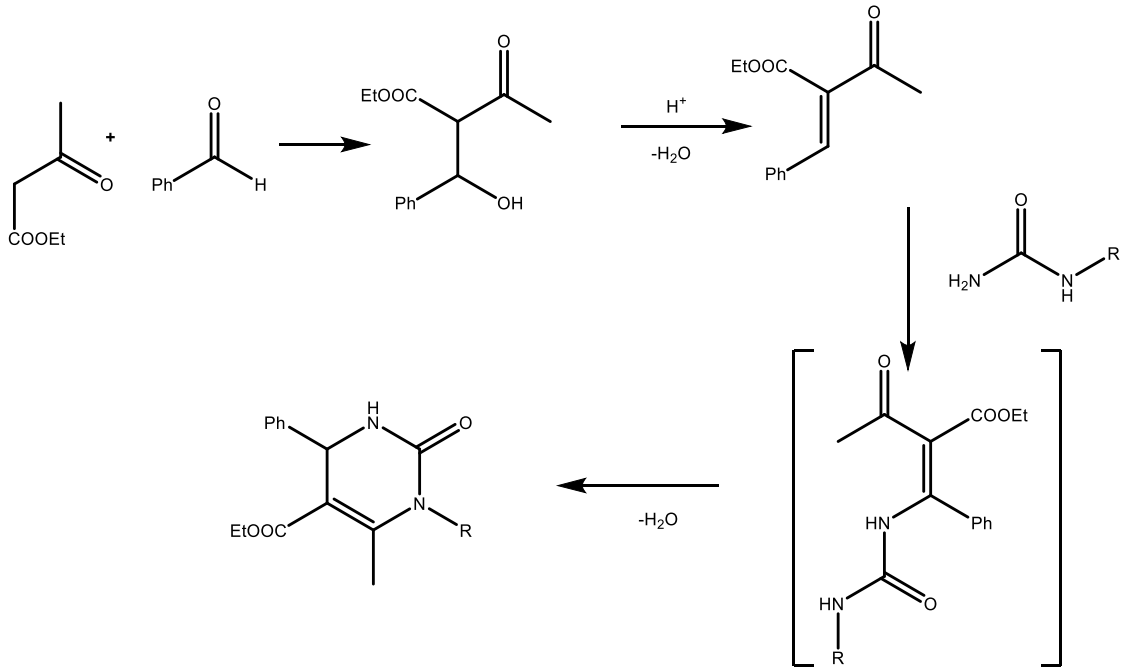


Schéma III.3: Mécanisme proposé par *Sweet et J.D. Fissekis*.

En 1997, *O. Kappe,*[22] a utilisé la spectroscopie RMN $^{1}H/^{13}C$ pour démontrer que la première étape du mécanisme correspond à la formation d'un N-acyliminium (a), issu de la réaction entre l'aldéhyde et l'urée. Le processus débute par l'addition nucléophile de l'urée sur le benzaldéhyde, donnant lieu à un intermédiaire de type N-(1-hydroxybenzyl) urée. Cet intermédiaire réagit ensuite avec l'acétoacétate d'éthyle pour former un composé linéaire (b) qui, par cyclisation suivie d'une déshydratation, mène à la dihydropyrimidinone finale.

[22] Kappe, C. Oliver. "A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an N-Acyliminium ion intermediate1." *The Journal of organic chemistry* 62.21 (**1997**): 7201-7204.

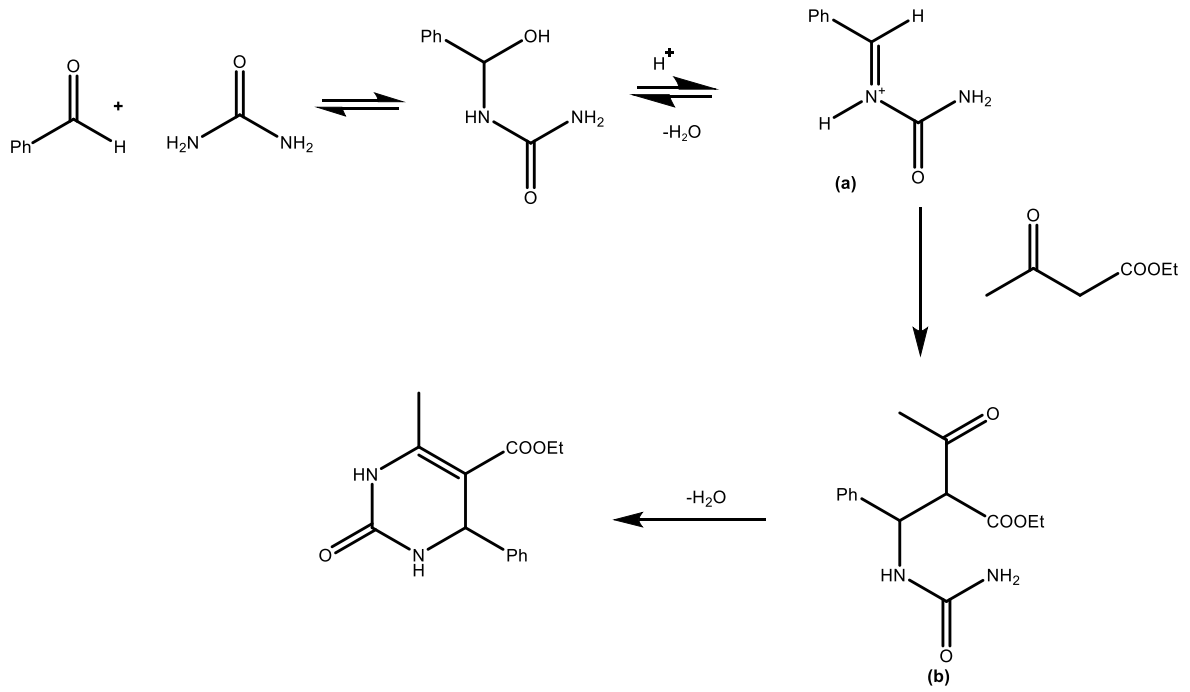


Schéma III.4: Mécanisme proposé par *O. Kappe*.

En 2007, *Cepanec et coll* ,[23]ont proposé une nouvelle interprétation du mécanisme, comprenant la formation d'un intermédiaire ureidocrotonate (a), qui réagit par la suite facilement avec le benzaldéhyde pour donner la dihydropyrimidinone désirée.

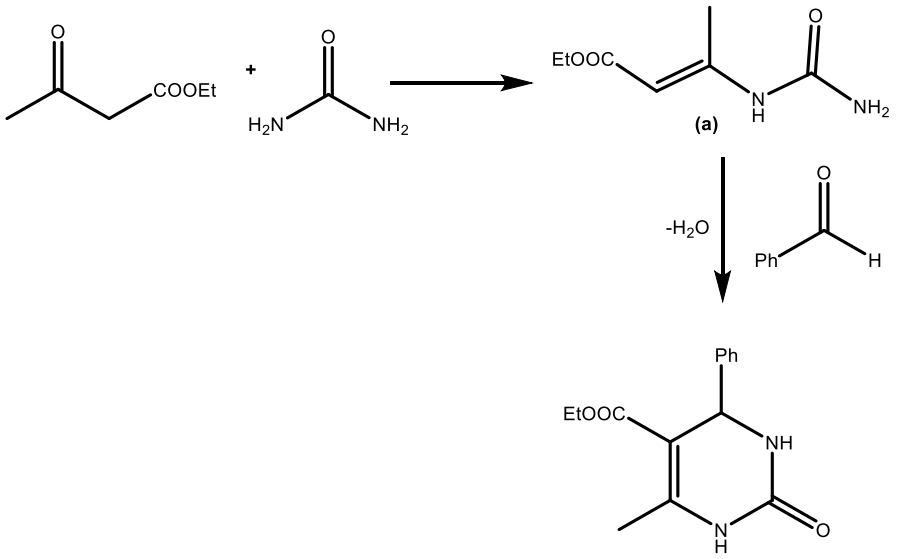


Schéma III.5: Mécanisme proposé par *Cepanec.*

[23] Cepanec, Ivica, et al. "Antimony (III) chloride-catalysed Biginelli reaction: a versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism." *Tetrahedron* 63.48 (**2007**): 11822-11827.

Harikrishan et coll,[24] *et coll*, ont suggéré un mécanisme basé sur une condensation de *Knoevenagel* entre l'aldéhyde et l'urée, menant à l'ionisation du β-cétoester.

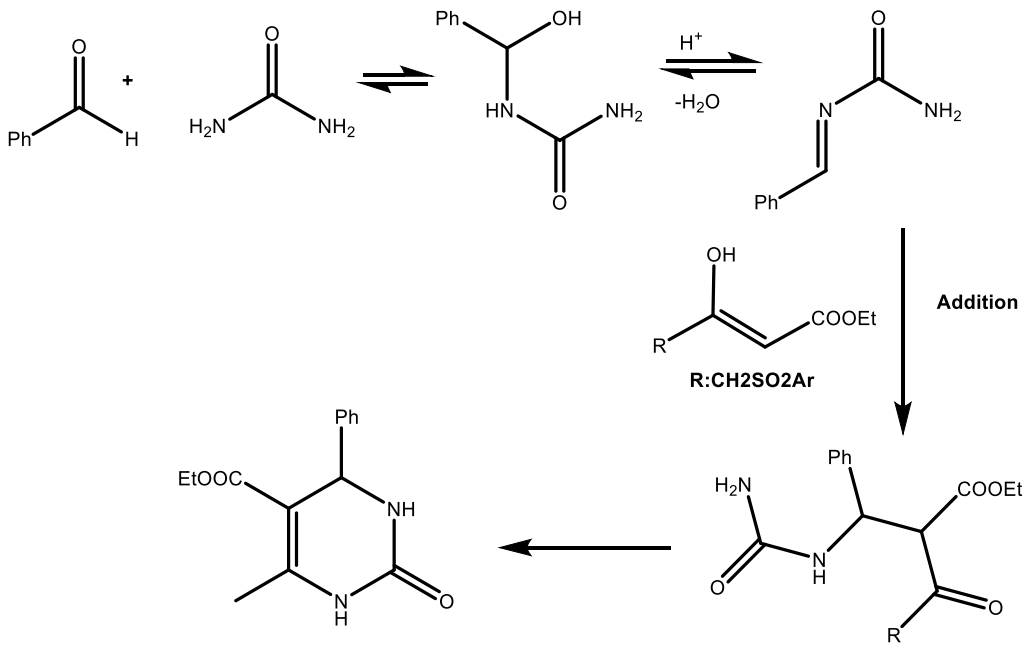


Schéma III.6: Mécanisme proposé par *Harikrishan.*

En 2015, *M. Puripat et coll*,[25] ont approfondiment étudié le mécanisme de la réaction de *Biginelli* à l'aide des calculs DFT. Trois approches principales se sont révélées acceptables pour parvenir à la DHPM parmi toutes les options disponibles. Il semble que parmi les trois voies, seule la voie de l'iminium (a) soit énergétiquement favorable.

[24] Harikrishnan, Palani Sokkan, et al. "A microwave-mediated catalyst-and solvent-free regioselective Biginelli reaction in the synthesis of highly functionalized novel tetrahydropyrimidines." *Tetrahedron Letters* 54.9 (**2013**): 1076-1079.
[25] Puripat, Maneeporn, et al. "The *Biginelli* reaction is a urea-catalyzed organocatalytic multicomponent reaction." *The Journal of organic chemistry* 80.14 (**2015**): 6959-6967.

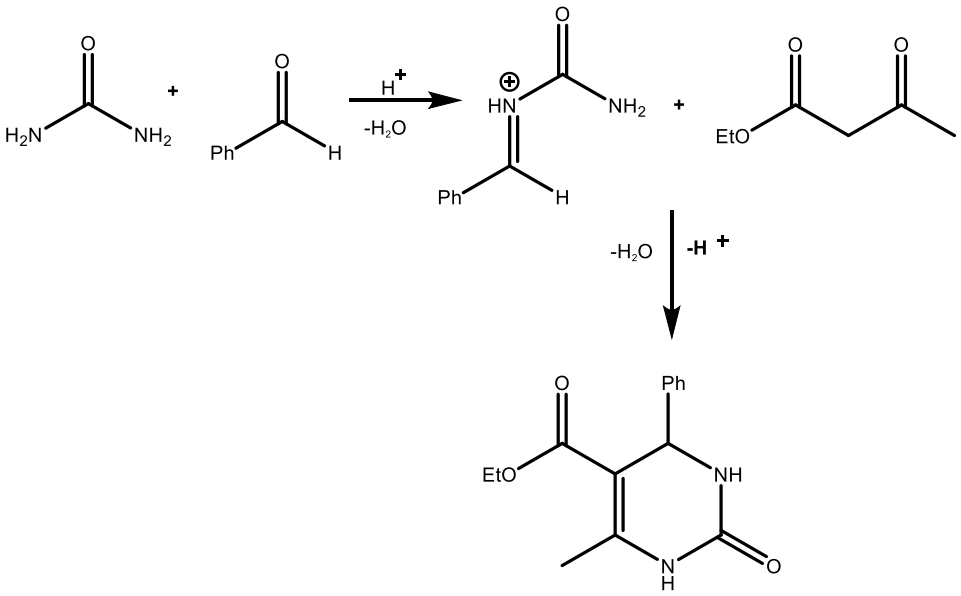


Schéma III.7: Mécanisme proposé par *Puripat.*

III.4. Intérêts biologiques des produits de Biginelli

Les dérivés des dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs), également appelés composés de *Biginelli*, attirent l'intérêt des chercheurs en domaine de découverte de médicaments en raison de leur large gamme d'activités biologiques. L'attrait pour ces composés est en partie dû à leur similitude structurale avec des bases pyrimidiques naturelles telles que la cytosine, la thymine et l'uracile, qui sont essentielles à l'ADN et à l'ARN.[26] Par conséquent, un grand nombre de variantes des DHPMs ont été rapportées pour leurs activités antivirales,[27] antimicrobiennes,[28] anticancéreuses,[29] antihyperglycémiques,[30] antihypertenseurs,[31] et analgésiques.[32]

[26] Kaur, Ramandeep, et al. "Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review." *European journal of medicinal chemistry* 132 (**2017**): 108-134.
[27] Mushtaq, Aqsa, et al. "Recent advances in the synthesis of dihydropyrimidinones via biginelli reaction." *Journal of the Iranian Chemical Society* 21.10 (**2024**): 2565-2586.
[28] Castro Jara, Marisa, et al. "Dihydropyrimidinones against multiresistant bacteria." *Frontiers in Microbiology* 13 (**2022**): 743213.
[29] Mostafa, Amany S., and Khalid B. Selim. "Synthesis and anticancer activity of new dihydropyrimidinone derivatives." *European journal of medicinal chemistry* 156 (**2018**): 304-315.
[30] Channar, Pervaiz Ali, et al. "Synthesis, biochemical characterization and computational investigations of newly synthesized crystal structure of Dihydropyrimidin-2 (1H)-thione." *Results in Chemistry* 7 (**2024**): 101537.
[31] Teleb, Mohamed, et al. "Design, synthesis and pharmacological evaluation of some substituted dihydropyrimidines with L-/T-type calcium channel blocking activities." *Bioorganic chemistry* 83 (**2019**): 354-366.
[32] Teleb, Mohamed, et al. "Synthesis and biological evaluation of novel N3-substituted dihydropyrimidine derivatives as T-type calcium channel blockers and their efficacy as analgesics in mouse models of inflammatory pain." *Bioorganic & medicinal chemistry* 25.6 (**2017**): 1926-1938.

- **Activité antioxydante**

Deux séries de composés **(Figure III.4)**, précédemment identifiés pour leurs propriétés anti-inflammatoires par *Bhalgat et al*., Ont aussi prouvé une activité antioxydante importante, probablement due à la présence de groupements NH, SH et $NHNH_2$.[33]

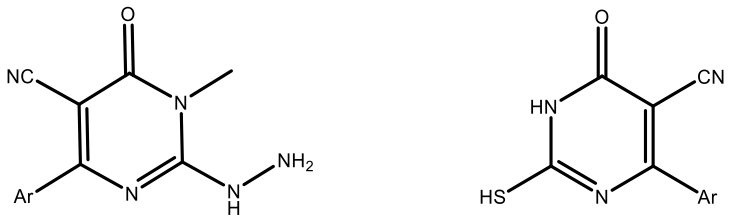


Figure III.4: DHPMs antioxydant.

Dans les travaux de *Gangwar et al,*[34] plusieurs dérivés de DHPM ont été obtenus, et quatre d'entre eux se sont distingués par une forte activité antioxydante.

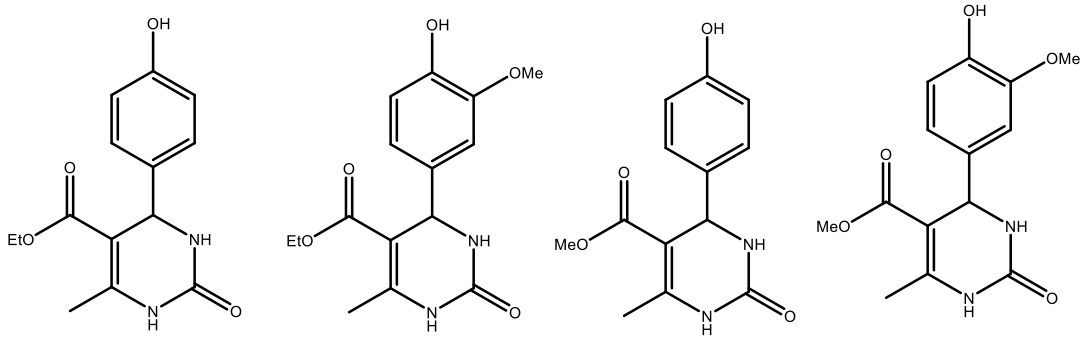


Figure III.5: Les quatre DHPMs les plus puissants antioxydants identifiés par *Gangwar et al.*

- **Activité anti-inflammatoire**

D'après une recherche réalisée par *Mokale et coll*, des dérivés de l'acide 3-(4,6-disubstitué-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl) propanoïque ont été élaborés et examinés pour leur potentiel anti-inflammatoire. La majorité des composés obtenus ont montré une activité significative.[35]

[33] Bhalgat, Chetan M., et al. "Novel pyrimidine and its triazole fused derivatives: Synthesis and investigation of antioxidant and anti-inflammatory activity." *Arabian Journal of Chemistry* 7.6 (**2014**): 986-993.
[34] Gangwar, Nidhi, and Virendra Kumar Kasana. "3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1 H)-one derivatives: organocatalysed microwave assisted synthesis and evaluation of their antioxidant activity." *Medicinal Chemistry Research* 21 (**2012**): 4506-4511.
[35] Mokale, Santosh N., et al. "Synthesis and anti-inflammatory activity of some 3-(4, 6-disubtituted-2-thioxo-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidin-5-yl) propanoic acid derivatives." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 20.15 (**2010**): 4424-4426.

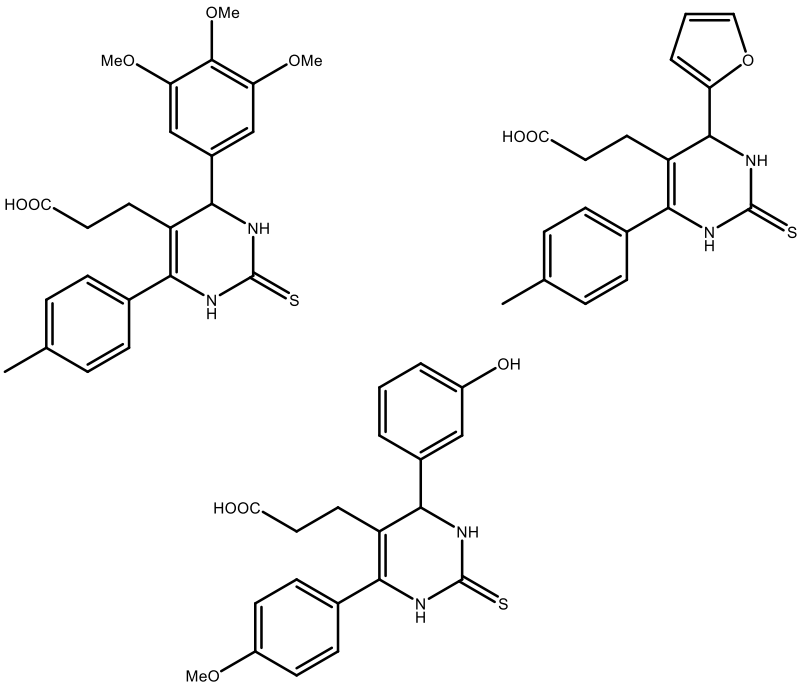


Figure III.6: DHPMs anti-inflammatoires.

- **Activité antibactérienne**

Attri et coll,[36]ont mis au point une gamme de produits dérivés de la réaction de *Biginelli*, qui ont été évalués pour leur activité antimicrobienne contre quatre bactéries pathogènes à l'homme. Tous les produits ont démontré une activité satisfaisante.

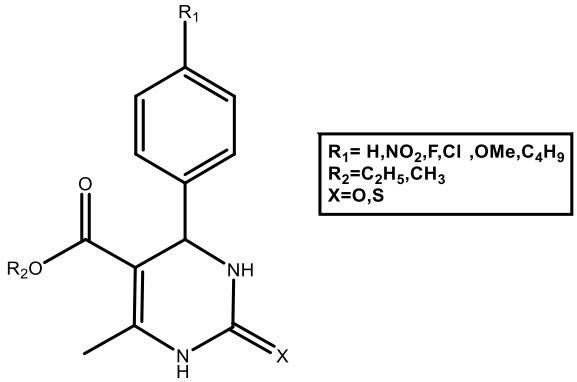


Figure III.7: DHPM antibactériens.

[36] Attri, Pankaj, et al. "Triethylammonium acetate ionic liquid assisted one-pot synthesis of dihydropyrimidinones and evaluation of their antioxidant and antibacterial activities." *Arabian Journal of chemistry* 10.2 (**2017**): 206-214.

- **Activité antivirale**

Kaoukabia et al ont examiné l'efficacité antivirale d'une série de composés hybrides 1,2,3-triazole-dihydropyrimidinone contre le virus de la varicelle-zona (VZV). Quelques composés **(Figure III.8)** ont montré une bonne activité.[37]

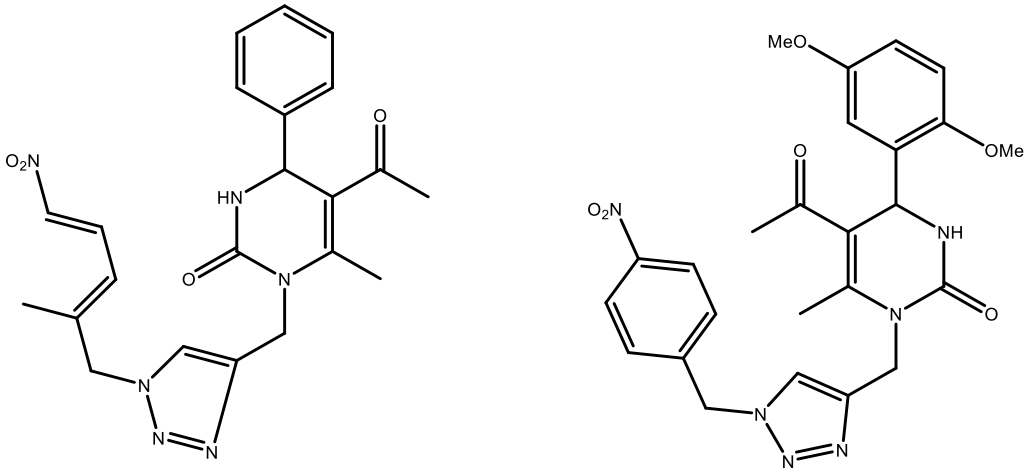


Figure III.8: DHPMs antivirale.

- **Activité inhibitrice des canaux de calcium**

Le produit illustré **(Schéma III.15)** parmi ceux développés par *Jetti et al,*[38] révèle la plus forte action inhibitrice sur les canaux de calcium, surpassant ainsi l'efficacité des autres produits.

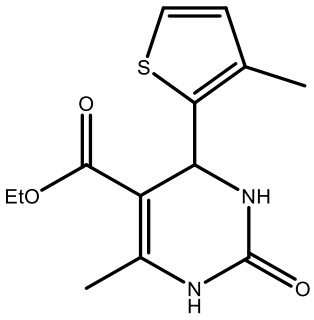


Figure III.9: DHPM inhibiteur des canaux de calcium.

[37] Kaoukabi, Hanane, et al. "Dihydropyrimidinone/1, 2, 3-triazole hybrid molecules: Synthesis and anti-varicella-zoster virus (VZV) evaluation." *European Journal of Medicinal Chemistry* 155 (**2018**): 772-781.
[38] Jetti, Srinivasa Rao, Amitbodh Upadhyaya, and Shubha Jain. "3, 4-Hydropyrimidin-2-(1 H) one derivatives: solid silica-based sulfonic acid catalyzed microwave-assisted synthesis and their biological evaluation as antihypertensive and calcium channel blocking agents." *Medicinal Chemistry Research* 23 (**2014**): 4356-4366.

III.5. Méthodes de synthèse des DHPMs

- **Utilisation des acides de Brønsted**

Une méthode directe et efficace a été établie pour la synthèse, en une seule étape, des 4-aryl-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbamides par une condensation de type *Biginelli*. Cette réaction implique l'utilisation d'acétoacétamide, d'un aldéhyde aromatique et d'urée ou de thiourée dans une solution d'acide acétique, sous reflux, ce qui conduit à la formation de composés finaux avec des rendements significatifs.[39]

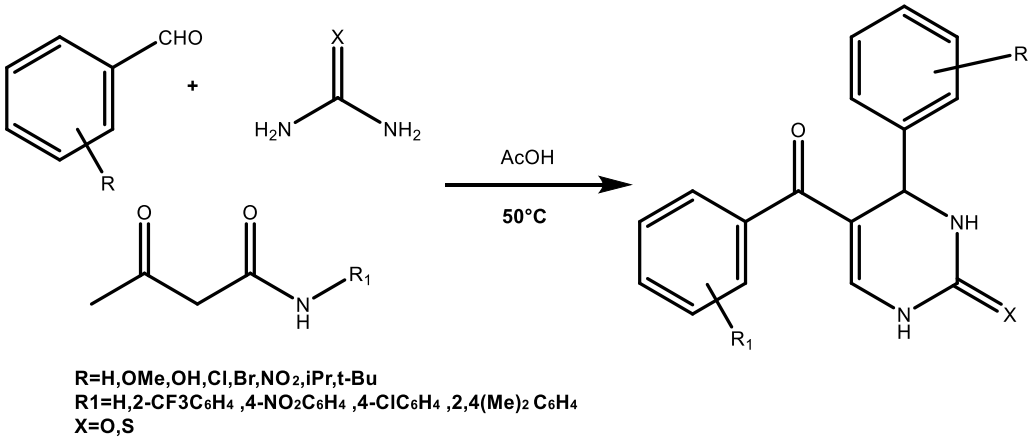


Schéma III.8: DHPMs catalysés par AcOH.

- **Utilisation des acides Lewis**

Des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones ont été obtenues par la réaction d'aldéhydes, de cétoesters et d'urées substitués, en présence d'acide borique utilisé comme catalyseur.[40]

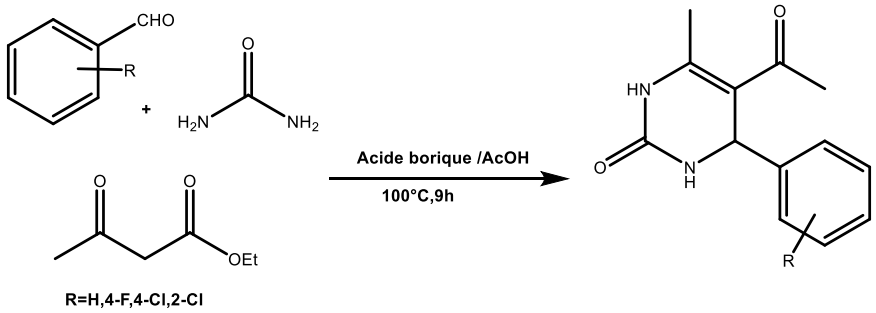


Schéma III.9: DHPMs catalysés par l'acide borique.

[39] Kushnir, O. V., et al. "Synthesis and antioxidant activity of 2-thioxo-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine-5-carbamides." *Pharmaceutical Chemistry Journal* 48 (**2014**): 246-248.
[40] Soumyanarayanan, Uttara, et al. "Monastrol mimic Biginelli dihydropyrimidinone derivatives: synthesis, cytotoxicity screening against HepG2 and HeLa cell lines and molecular modeling study." *Organic and medicinal chemistry letters* 2 (**2012**): 1-11.

- **Utilisation des Catalyseurs basiques**

A. Debache et coll,[41] ont rapporté en 2012 un rendement de 81 % en utilisant le tert-butoxyde de potassium (t-BuOK), un catalyseur de nature basique.

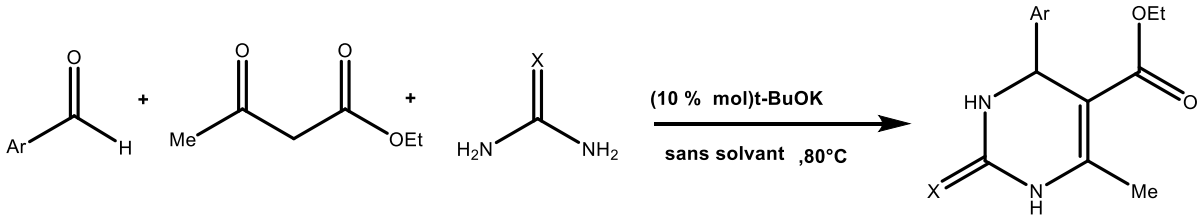


Schéma III.10: DHPMs catalysés par t-BuOK.

- **Utilisation des microondes**

Diverses 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones et 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thiones ont été synthétisées par irradiation micro-ondes via la réaction multicomposant de *Biginelli*, utilisant l'acide acétique en tant que solvant et catalyseur. Cette méthode a permis d'obtenir de bons rendements.[42]

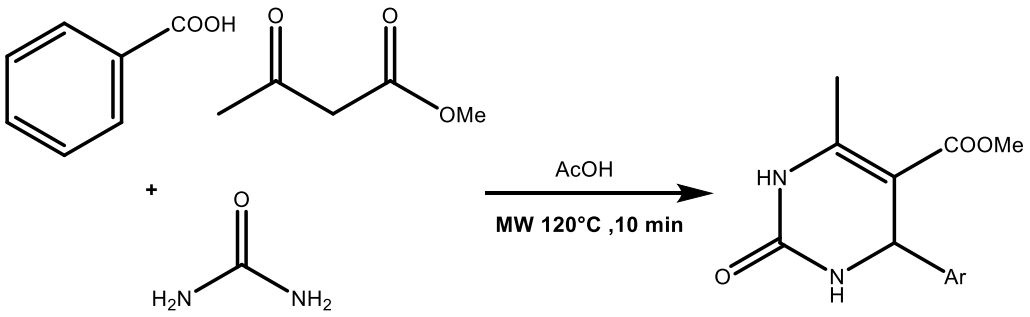


Schéma III.11: DHPMs préparés par microondes.

[41] Debache, Abdelmadjid, et al. "A one-pot multi-component synthesis of dihydropyrimidinone/thione and dihydropyridine derivatives via *Biginelli* and Hantzsch condensations using t-BuOK as a catalyst under solvent-free conditions." *Open Org. Chem*. J 6 (**2012**): 12-20.

[42] Pineiro, Marta, et al. "On the microwave-assisted synthesis and oxidation of *Biginelli* compounds: Comparative study of dihydropyrimidinones and thiones oxidation." *Current Microwave Chemistry* 1.2 (**2014**): 119-134.

Partie II :

Les solvants eutectiques profonds (DESs et NaDESs) dans la réaction multicomposant

Introduction

La dégradation croissante des écosystèmes due aux activités industrielles a renforcé la nécessité de développer des procédés chimiques plus durables. En chimie organique, bien que la synthèse de molécules d'intérêt soit indispensable, elle s'appuie souvent sur des substances toxiques et des procédés énergivores, posant des risques environnementaux et sanitaires. Face à ces enjeux, la chimie verte a émergé comme une alternative durable, promouvant l'utilisation de catalyseurs non toxiques, de réactifs sûrs et de solvants éco-compatibles, dans le but de limiter les déchets et l'impact environnemental des réactions chimiques.

Dans le but de répondre à ces problématiques environnementales, les chercheurs de l'industrie chimique s'orientent progressivement vers l'emploi de solvants d'origine naturelle et issus de ressources renouvelables pour les procédés de synthèse organique.[43]

Les solvants d'origine naturelle font de plus en plus d'adeptes dans l'industrie pour remplacer les solvants classiques. Ces liquides sont majoritairement d'origine biologique et sont en général bénéfiques pour l'environnement. En effet, ils sont souvent peu ou pas toxiques, biodégradables, renouvelables et moins couteux. De plus, en utilisant des solvants verts en synthèse organique, on rentre dans une démarche de chimie verte. C'est le cas par exemple des Deep eutectic solvents (DESs) et plus récemment pour la branche des NaDES (*Natural Deep Eutectic Solvents*) qui apparaissent donc comme des solvants verts de grande importance car performants et nouveaux.

[43] Cvjetko Bubalo, Marina, et al. "Green solvents for green technologies." *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* 90.9 (**2015**): 1631-1639.

I. Les solvants eutectiques profonds (DESs)

Le terme « *Deep Eutectic Solvent* » a été utilisé pour la première fois en 2003 par *Abbott et all*,[44] dans le cadre de recherches visant à créer des mélanges liquides à température ambiante à partir de substances solides ayant un point de fusion élevé. Depuis cette recherche initiale, l'intérêt pour ce genre de solvants a considérablement augmenté tant dans le milieu universitaire qu'industriel, comme le démontre le nombre de publications sur ce sujet au cours des deux dernières décennies.

Un solvant eutectique profond (DES) résulte de l'association de deux ou plusieurs composants solides qui grâce à l'établissement de liaisons hydrogène, forment un mélange eutectique. Ce dernier se caractérise par un point de fusion inférieur à celui de chacun des constituants pris individuellement. À l'inverse, les liquides ioniques classiques sont exclusivement constitués d'ions. Le plus souvent, la préparation des DESs implique le mélange d'un accepteur de liaison hydrogène (HBA) tel qu'un sel d'ammonium, de phosphonium ou les sels de métaux de transitions avec un donneur de liaison hydrogène (HBD), comme les sucres, les polyols, les urées ou les acides carboxyliques d'origine naturelle. Ainsi, ces solvants peuvent être entièrement élaborés à partir de ressources renouvelables.[45]

Les solvants eutectiques profonds (DES) possèdent des propriétés remarquables, notamment une grande stabilité thermique, une pression de vapeur négligeable, une toxicité réduite, une faible volatilité ainsi qu'une biodégradabilité élevée. Ces caractéristiques en font des alternatives prometteuses pour le remplacement de nombreux composés organiques volatils (COV), dont près de 600 sont couramment utilisés en recherche et dans diverses applications industrielles.[46] Ils trouvent des applications dans une large gamme de domaines, notamment en catalyse chimique, en synthèse organique, en extraction, en dissolution, en électrochimie, en biochimie, entre autres. Leur emploi favorise le développement de procédés plus durables, efficaces et respectueux de l'environnement, en limitant l'utilisation de solvants toxiques et en facilitant des réactions plus sélectives et économiquement avantageuses.

[44] Abbott, Andrew P., et al. "Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures." *Chemical communications* 1 (**2003**): 70-71.
[45] Van Osch, D. J. G. P., et al. "ACS Sustainable Chem." *Eng* 7.3 (**2019**): 2933-2942.
[46] Pollet, Pamela, et al. "Solvents for sustainable chemical processes." *Green Chemistry* 16.3 (**2014**): 1034-1055.



Figure I.1: Propriétés des DESs.[47]

Les DES résultent de l'association de deux ou plusieurs composés, dont les interactions spécifiques, principalement de type liaison hydrogène, permettent la formation d'un mélange caractérisé par une température de fusion significativement plus basse que celle de chacun des constituants pris individuellement.[48]

Tableau I.1: Quelques exemples de températures de fusion des accepteurs de liaisons hydrogène (HBA), des donneurs de liaisons hydrogène (HBD) ainsi que des solvants eutectiques profonds (DES) obtenus, d'après *Smith et al*.[49]

HBA	Tf (°C)	HBD	Tf (°C)	Rapport molaire	Tf de DES (°C)
ChCl	303	Urée	134	1 :2	12
ChCl	303	Thiourée	175	1 :2	69
ChCl	303	Acide citrique	149	1 :1	69
ChCl	303	Acide oxalique	190	1 :1	34
ChCl	303	Acide succinique	185	1 :1	71
ZnCl2	293	Urée	134		9

[47] Wu, Junxiong, et al. "Deep eutectic solvents for boosting electrochemical energy storage and conversion: a review and perspective." *Advanced Functional Materials* 31.22 (**2021**): 2011102.
[48] Depoorter, Jérémy. "Utilisation de solvants eutectiques profonds et de dérivés liquides ioniques pour la conception de nouveaux matériaux. " Diss. Université de Lyon, (**2021**).
[49] Smith, Emma L., Andrew P. Abbott, and Karl S. Ryder. "Deep eutectic solvents (DESs) and their applications." *Chemical reviews* 114.21 (**2014**): 11060-11082.

➢ **Notion du point eutectique**

Le terme "eutectique" désigne un mélange de deux composés ou plus, tel que A et B, qui présente, à une composition spécifique, un point de fusion unique correspondant à la température la plus basse du diagramme de phases. Ce point de fusion est nettement inférieur à ceux des composés purs A et B, ce qui témoigne de fortes interactions non covalentes entre les molécules de A et B.[50]

Lorsque le rapport molaire entre le HBA et le HBD est optimal, les liaisons hydrogène qui se forment entre eux réduisent la température de fusion jusqu'à un minimum **(Figure I.2)**. Ce mélange est alors appelé solvant eutectique profond.

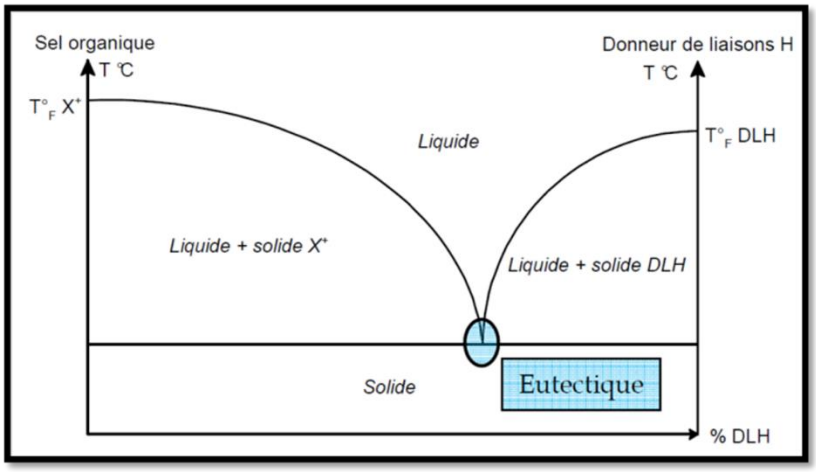


Figure I.2: Diagramme de phase caractéristique d'un MEP.[51]

I.1. Les types de DESs

D'après *Abbott et al*,[50] les solvants eutectiques profonds (DES) peuvent être classés en quatre catégories, en fonction de leur nature chimique :

Type I : Mélanges de sels organiques et métalliques.

Type II : Mélanges de sels organiques et de métaux hydratés.

Type III : Mélanges de sels organiques et de composés possédant un groupement donneur de

[50] Mahi, Mohammed Ridha. "Captage du CO2 par des amines en milieu aqueux et non aqueux (solvant eutectique profond) ". Diss. Université de Lyon; Université Abou Bekr Belkaid (Tlemcen, Algérie), **(2019)**.
[51] Saighi Maroua, Cherayett Lamia. *Application Catalytique des DESs dérivés de sels d'ammonium Dans des réactions multi-composante*. Diss. Université Echahid Chikh Larbi Tebessi-Tebessa, 2023.

liaisons hydrogène.

Type IV : Mélanges de chlorures de métaux et de composés porteurs d'un groupement donneur de liaisons hydrogène.

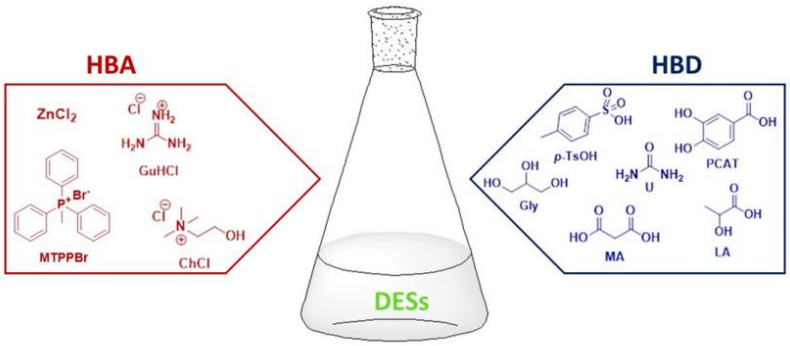


Figure I.3: Exemples d'HBA et HBD utilisés dans la préparation des solvants eutectiques profonds (DESs).[52]

I.1. Propriétés des DESs

✓ Biodégradabilité

La biodégradabilité des solvants eutectiques profonds a été évaluée pour la première fois dans une étude utilisant des mélanges de chlorure de choline avec du glycérol, du glucose et de l'acide oxalique dans des rapports molaire de (1 :1), (1 :2) et (2 :1), via un test de biodégradabilité aérobie. Selon *Radosevic et al.*[53], après 28 jours de test, tous les échantillons de DES ont montré une biodégradabilité supérieure à 60 %, avec des niveaux les plus élevés atteignant 96 % pour le glycérol, 84 % pour le glucose et 68 % pour l'acide oxalique.

✓ Point de fusion

Les études sur les solvants eutectiques profonds se sont principalement intéressées à la détermination de leur point de fusion, un critère essentiel pour leur utilisation. Les DESs dont le point de fusion est inférieur à 50 °C, appelés mélanges à basse température de transition, sont particulièrement recherchés pour leurs propriétés sûres, économiques et leur facilité d'emploi dans le domaine industriel.[54]

[52] Falcini, Chiara, and Gonzalo de Gonzalo. "Deep Eutectic Solvents as Catalysts in the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients and Precursors." *Catalysts* 14.2 (**2024**): 120.
[53] Radošević, Kristina, et al. "Evaluation of toxicity and biodegradability of choline chloride based deep eutectic solvents." *Ecotoxicology and environmental safety* 112 (**2015**): 46-53.
[54] Rodriguez Rodriguez, Nerea, Lieven Machiels, and Koen Binnemans. "p-Toluenesulfonic acid-based deep-eutectic solvents for solubilizing metal oxides." *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* 7.4 (**2019**): 3940-3948.

I.2. Utilisations des DESs

Les solvants eutectiques profonds (DESs) suscitent un intérêt croissant en raison de leurs nombreuses applications potentielles, avec des recherches en développement dans divers domaines.

Les solvants eutectiques profonds (DESs) présentent un fort potentiel en biocatalyse et en chimie organique.[55] Leur utilisation a été explorée dans diverses réactions telles que l'addition de *Michael*,[56] les additions de *Grignard*,[57] la réaction de *Biginelli*,[58]les réactions multicomposant comme celle de *Kabachnik-Fields*.[59] Dans ces transformations, les DESs jouent le rôle de solvant et parfois de catalyseur, démontrant leur efficacité et leur intérêt croissant en tant qu'alternatives durables aux solvants organiques classiques.



Figure I.4: Applications des DESs.[60]

[55] Zhang, Qingguo, et al. "Density, dynamic viscosity, electrical conductivity, electrochemical potential window, and excess properties of ionic liquid N-butyl-pyridinium dicyanamide and binary system with propylene carbonate." *Journal of Molecular Liquids* 249 (**2018**): 1097-1106.
[56] Azizi, Najmedin, Zahra Yadollahy, and Amin Rahimzadeh-Oskooee. "An atom-economic and odorless thia-Michael addition in a deep eutectic solvent." *Tetrahedron Letters* 55.10 (**2014**): 1722-1725.
[57] Vidal, Cristian, et al. "Introducing deep eutectic solvents to polar organometallic chemistry: chemoselective addition of organolithium and grignard reagents to ketones in air." *Angewandte Chemie* 126.23 (**2014**): 6079-6083.
[58] Gore, Sangram, Sundarababu Baskaran, and Burkhard Koenig. "Efficient synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones in low melting tartaric acid–urea mixtures." *Green Chemistry* 13.4 (**2011**): 1009-1013.
[59] Disale, Shamrao T., et al. "Choline chloride· 2ZnCl2 ionic liquid: An efficient and reusable catalyst for the solvent free Kabachnik–Fields reaction." *Tetrahedron Letters* 53.18 (**2012**): 2277-2279.
[60] Satija, Pinky, et al. "Natural Deep Eutectic Solvents (NADES): Manufacture, Characteristics, and Their Significance as Designer Solvents." *ChemistrySelect* 9.22 (**2024**): e202401212.

II. Les solvants eutectiques profonds naturels (NaDESs)

Les solvants eutectiques profonds naturels (NaDESs) représentent une nouvelle classe de solvants formés par le mélange, dans des proportions molaires définies, de composés naturels tels que les sucres, acides organiques, acides aminés, alcools ou bases organiques, naturellement présents en abondance dans les organismes vivants.

Choi et al,[61] ont été les premiers à proposer ce concept, suggérant l'existence d'un troisième milieu liquide dans les organismes vivants, distinct de l'eau et des lipides.

À ce jour, plus de 150 combinaisons de NaDESs ont été proposées par différents chercheurs. Les sucres, polyalcools, acides et bases organiques ainsi que les acides aminés se sont révélés être des constituants efficaces. Leur origine naturelle, principalement issue de métabolites végétaux courants présents dans les fruits et légumes, confère aux NaDESs un avantage notable par rapport aux liquides ioniques et aux DESs classiques, en raison de leur faible toxicité et de leur caractère écologique.[62]

II.1. Utilisation des NaDES

Les NaDESs, considérés comme des alternatives écologiques aux solvants traditionnels, ont été largement utilisés pour l'extraction de phytonutriments tels que les polysaccharides, flavonoïdes, alcaloïdes, saponines, acides phénoliques, huiles volatiles, quinones et autres composés actifs d'origine naturelle. *Khezeli et al*.[63] ont mis au point une méthode de micro-extraction liquide-liquide assistée par ultrasons, utilisant un NaDES à base de ChCl/éthylène glycol (1:2), pour extraire l'acide cinnamique, l'acide caféique et l'acide férulique à partir d'huile de cannelle, avec séparation par centrifugation.

III. Utilisation des DESs dans des réactions multicomposant MCRs

Les solvants eutectiques profonds (DESs) présentent un grand intérêt pour les réactions multicomposants (MCRs), en raison de leur double rôle de solvant réactionnel et parfois de catalyseur. Leur capacité à faciliter la formation de plusieurs liaisons en une seule étape, combinée à leurs avantages écologiques, en fait des outils prometteurs pour une chimie

[61] Choi, Young Hae, et al. "Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology?." *Plant physiology* 156.4 (**2011**): 1701-1705.
[62] Dai, Y. "J. van spronsen, G. witkamp, et al." *Anal. Chim. Acta* 766 (**2013**): 61-68.
[63] Khezeli, Tahere, Ali Daneshfar, and Reza Sahraei. "A green ultrasonic-assisted liquid–liquid microextraction based on deep eutectic solvent for the HPLC-UV determination of ferulic, caffeic and cinnamic acid from olive, almond, sesame and cinnamon oil." *Talanta* 150 (**2016**): 577-585.

organique plus durable. Plusieurs travaux récents ont mis en évidence leur efficacité dans ce type de réactions.

Disale et al.[64] ont rapporté la synthèse de nouveaux dérivés d'α-aminophosphonates par la méthode de *Kabachnik-Fields*, en réalisant une réaction *one-pot* entre un aldéhyde aromatique, une aniline et du diéthylphosphite. Cette transformation a été menée à température ambiante en présence de 15 mol% de ChCl/$ZnCl_2$ comme DES catalytique.

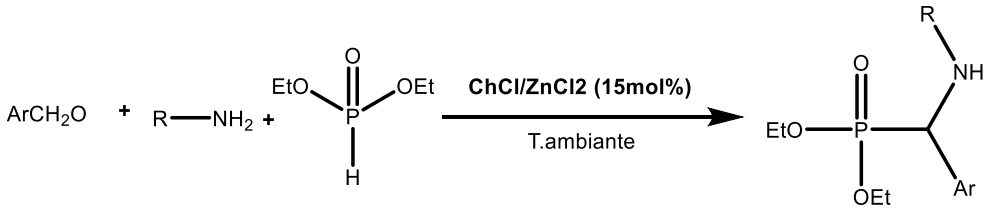


Schéma III.1: Réaction de *Kabachnik-Fields* catalysée par ChCl/$ZnCl_2$.

En 2014, *Rangappa et al.*[65] ont obtenu des rendements élevés (75–95 %) de 4H-pyrano[2,3-c] pyrazoles via une cyclo-condensation à quatre composants entre un aldéhyde aromatique, une hydrazine, du malononitrile et un composé 1,3-dicarbonylé, en présence du DES choline chloride/urée (1 :2) comme catalyseur, à température ambiante en 10 à 30 minutes.

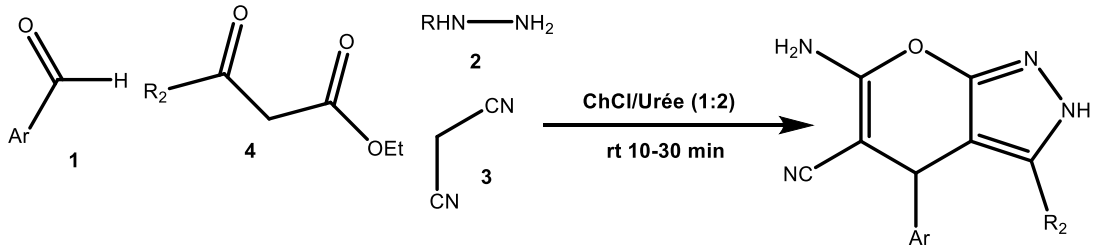


Schéma III.2: Synthèse de pyranopyrazole en présence de ChCl/urée (1 :2) comme catalyseur.

[64] Disale, Shamrao T., et al. "Choline chloride· 2ZnCl2 ionic liquid: An efficient and reusable catalyst for the solvent free Kabachnik–Fields reaction." *Tetrahedron Letters* 53.18 (**2012**): 2277-2279.
[65] Swaroop, Toreshettahally R., et al. "A Catalyst-free Green Protocol for the Synthesis of Pyranopyrazoles Using Room Temperature Ionic Liquid Choline Chloride-urea." *Journal of Heterocyclic Chemistry* 51.6 (**2014**): 1866-1870.

Conclusion

En conclusion, les solvants eutectiques profonds (DESs) et leurs équivalents naturels (NaDES) répondent parfaitement aux exigences de la chimie verte. Ils sont sûrs, non toxiques, biodégradables, non inflammables, faciles à préparer, recyclables et peuvent être ajustés en fonction des besoins. Leur utilisation dans les réactions multicomposants (MCRs) démontre leur efficacité, non seulement comme solvants, mais aussi comme catalyseurs, permettant la formation de plusieurs liaisons en une seule étape tout en réduisant l'impact environnemental. Grâce à cette double fonction, les DESs jouent un rôle clé dans l'optimisation des procédés de synthèse organique durables. En les intégrant dans le développement de nouvelles méthodes respectueuses de l'environnement, la chimie contemporaine s'oriente résolument vers un avenir plus propre et plus responsable.

CHAPITRE II : Résultats et discussion

La recherche en synthèse organique, du point de vue de la durabilité et du respect des grands exigences de la chimie verte, s'intéresse aux alternatives des solvants usuelles, souvent toxiques et peu biodégradables. Cela a conduit à de nombreuses études sur les solvants eutectiques profonds naturels (NaDESs) dont certains, formulés avec des composés biosourcés comme la Betaïne et des acides carboxyliques naturels qui présentent de réelles compétences éco-compatibles pour constituer des milieux réactionnels.

Bien que de nombreux travaux se soient intéressés aux liquides ioniques, il reste peu d'exemples d'utilisation des NaDES comme catalyseurs en synthèse organique, en particulier dans les réactions multicomposant (MCRs). Vu l'importance biologique des adduits de la réaction de *Biginelli* à savoir les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'efficacité des NaDES pour la synthèse des DHPMs.

Une série de catalyseurs de type NaDES de type III a été préparée et testée en modulant des paramètres clés (*ratio* molaire, température, quantité catalytique) dans le but d'identifier les conditions optimales pour une synthèse efficace, rapide et respectueuse de l'environnement.

I. Préparation du NaDESs

Les solvants eutectiques profonds naturels (NaDESs) sont formés par l'association d'un accepteur de liaison hydrogène (HBA) et d'un donneur de liaison hydrogène (HBD).

La bétaïne, également appelée « N-triméthylglycine », est une forme particulière de l'acide aminé glycine. Son nom (bétaïne) vient de la betterave sucrière, où elle a été extraite pour la première fois.[66]

Dans le cadre de cette étude, la Betaïne a été utilisée en tant qu'HBA, tandis que divers acides organiques naturels ont été choisis comme HBD, en utilisant des *ratios* molaires variés.

Les caractéristiques physicochimiques des NaDESs préparés sont récapitulées dans le **Tableau I.1**.

[66] Craig, Stuart AS. "Betaine in human nutrition." *The American journal of clinical nutrition* 80.3 (**2004**): 539-549.

Tableau I.1: Les propriétés physicochimiques et le *ratio* molaire des différents NaDESs.

N°	HBA Tf (°C)	HBD Tf (°C)	NaDES	*Ratio* molaire	Etat physique	Point de fusion observé sur appareil BÜCHI Melting Point B-545 (°C)
1	Betaïne 240-241	Glycine 233	Bet : Gly	(1 :1)	Solide	100
2	Betaïne 240-241	Acide aspartique 270	Bet : A. Asp	(1 :1)	Solide	133
3	Betaïne 240-241	Acide oxalique dihydraté 101-102	Bet : A. Ox	(1 :1)	Solide	70
4	Betaïne 240-241	Acide tartrique 170	Bet : A. Tar	(1 :1)	Solide	78
5	Betaïne 240-241	Acide succinique 184-187	Bet : A. Suc	(1 :1)	Solide	80
6	Betaïne 240-241	L. Acide ascorbique 190-192	Bet : L.A. Asc	(1 :1)	Solide	130
7	Betaïne 240-241	Acide citrique anhydre 153-156	Bet : A.C anhydre	(1 :1)	Pâte	--
				(1 :2)	Pâte	--
8	Betaïne 240-241	Acide citrique monohydrate 135-152	Bet : A.C monohydrate	(1 :1)	Pâte	--
9	Betaïne 240-241	Glycérol 17.8-18.2	Bet : Glycérol	(1 :1)	Pâte	--
10	Betaïne 240-241	Acide lactique 52-54	Bet : A. L	(1 :1)	Pâte	--
				(1 :2)	Pâte	--

11	Betaïne 240-241	Acide salicylique 158-161	Bet : A. Sal	(1 :1)	Solide	70
				(1 :2)	Solide	58
12	Betaïne 240-241	Acide gallique 256-257	Bet : A. Gal	(1 :1)	Solide	109
				(1 :2)	Solide	75
13	Betaïne 240-241	Acide 5-sulfosalicylique 250-255	Bet : A. 5-Sulfosal	(1 :1)	Solide	90
				(1 :2)	Solide	81
14	Betaïne 240-241	Acide stéarique 69-70	Bet : A St	(1 :1)	Solide	60
15	Betaïne 240-241	ZnCl2 290	Bet : ZnCl2	(1 :1)	Pâte	--
16	Betaïne 240-241	A. Lactique 52-54 Glycérol 17.8-18.2	Bet : A.L : Glycérol	(1 :1 :1)	Pâte	--

Ce tableau présente les différents NaDESs préparés à partir de la Betaïne (HBA) et de divers HBD (acides organiques). La majorité des NaDESs sont à l'état solide, avec des points de fusion compris entre 60 et 133 °C, toujours inférieurs à ceux des composants purs ; la Betaïne (240–241 °C) et les HBD, dont les points de fusion varient entre 69 et 270 °C. Cette diminution du point de fusion est due aux faibles interactions entre la Betaïne (HBA) et les donneurs de liaison hydrogène (HBD). Certains mélanges (notamment ceux avec l'acide citrique, le glycérol ou l'acide lactique) forment une pâte, indiquant une possible formation de mélange visqueux stable à température ambiante.

I.1. Caractérisation des NaDESs

- ***IR***

L'hydrochlorure de Betaïne existe sous la forme d'un zwitterion, dont la structure est $(CH_3)_3N^+$-CH_2–COO^-. Toutefois, sous forme d'hydrochlorure, un anion chlorure (Cl^-) se combine à un proton supplémentaire qui se fixe au groupe carboxylate, transformant ainsi le COO^- en COOH neutre. Par conséquent, la molécule possède deux groupes fonctionnels majeurs : un groupe carboxylique (COOH) et une fonction de triméthylammonium ($N^+(CH_3)_3$).

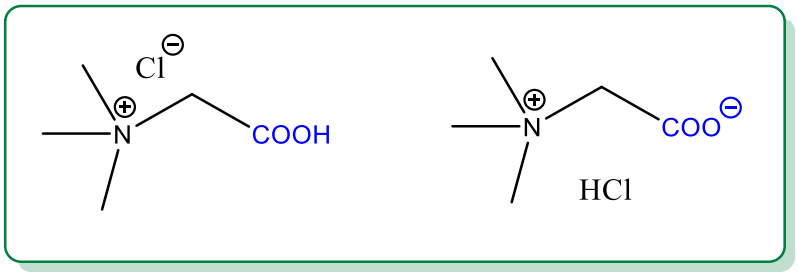


Figure I.1: Structures d'hydrochlorure de Betaïne.

L'analyse du spectre infrarouge de l'hydrochlorure de Betaïne révèle plusieurs bandes caractéristiques :

- Les bandes de faibles intensités situant entre 3020 et 3050 cm^{-1}, sont attribuées aux élongations asymétriques des liaisons C-H des groupes méthyles (νCH, $\nu_{as}CH_3$)
- La bande de moyenne intensité située à 2967 cm^{-1}, est attribuée à l'élongation asymétrique des liaisons C-H du groupe méthylène (νCH, $\nu_{as}CH_2$) et/ou aux élongations symétriques des liaisons C-H des groupes méthyles (νCH, $\nu_{s}CH_3$)
- Une bande très large et intense entre ~3000 et 2500 cm^{-1}, est attribuée aux vibrations d'élongation de la liaison O–H du groupe carboxylique
- Deux bandes bien définies apparaissent entre 1763 et 1725 cm^{-1}, sont associées aux vibrations de la liaison C=O dans deux environnements différents : la bande à 1763.05 cm^{-1} est attribuée à la forme monomérique dans laquelle la liaison C=O, tandis que la bande à 1725.70 cm^{-1} correspond à une forme dimérique.
- Les bandes situées à 1454,5 cm^{-1} et 1403 cm^{-1}, correspondant aux déformations des liaisons C–H des groupes méthyles du groupement triméthylammonium.
- Une bande à 1290 cm^{-1} est associée aux vibrations de déformation de la liaison δOH
- Une bande à 1203 cm^{-1} correspondant à l'élongation de la liaison C–O.
- La bande de moyenne intensité située à 990 cm^{-1}, est attribuée à l'élongation de la liaison νC-N. **(Figure I.2)**

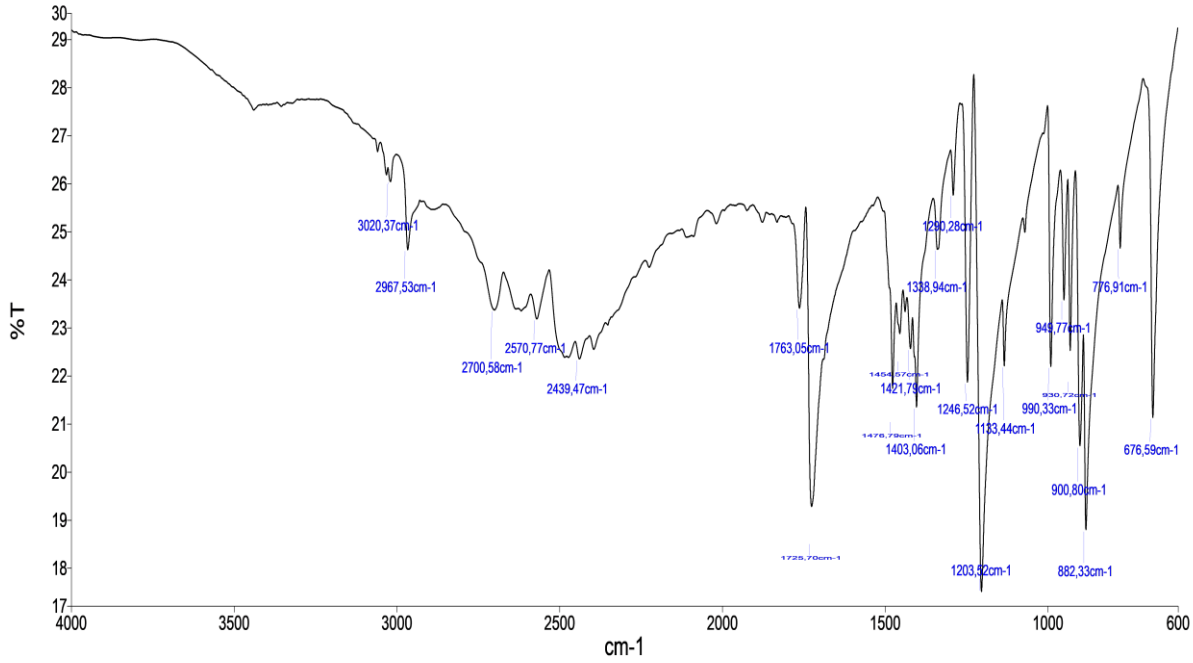


Figure I.2: Spectre FTIR d'hydrochlorure de Betaïne.

L'analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) a été utilisée pour vérifier la formation de liaisons hydrogène dans NaDES et pour obtenir des informations sur les modifications structurelles.

- Le spectre FTIR du NaDES du mélange (1 :1) d'hydrochlorure de Betaïne et d'acide oxalique, indique des changements notables en comparaison avec le spectre d'hydrochlorure de Betaïne seule. (**Figure I.2)**

Une bande intense à 3510 cm^{-1}, démontre des liaisons hydrogène puissantes. Toutes les bandes entre 2500 et 3000 cm^{-1} ont subi un déplacement vers le haut en raison de la diminution de la densité électronique du groupe oxycarbonyle (–COOH) de la Betaïne. De plus, le pic de déformation de la liaison δOH de la Betaïne apparaissant à 1290 cm^{-1} a disparu du spectre (Bet : Acide Oxalique) (1 :1) indiquant une modification structurelle du produit cible. Enfin, la disparition de la bande à 1763,05 cm^{-1} confirme l'implication du groupe C=O dans des liaisons hydrogène, ce qui indique la formation d'un dimère de Bétaïne au sein d'un réseau structuré, typique de NaDES. **(Figure I.4)**

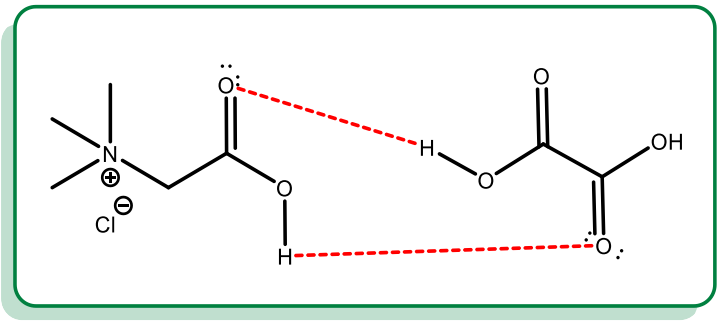


Figure I.3: Structure proposée du NaDES (Bet : A. Ox) (1 :1).

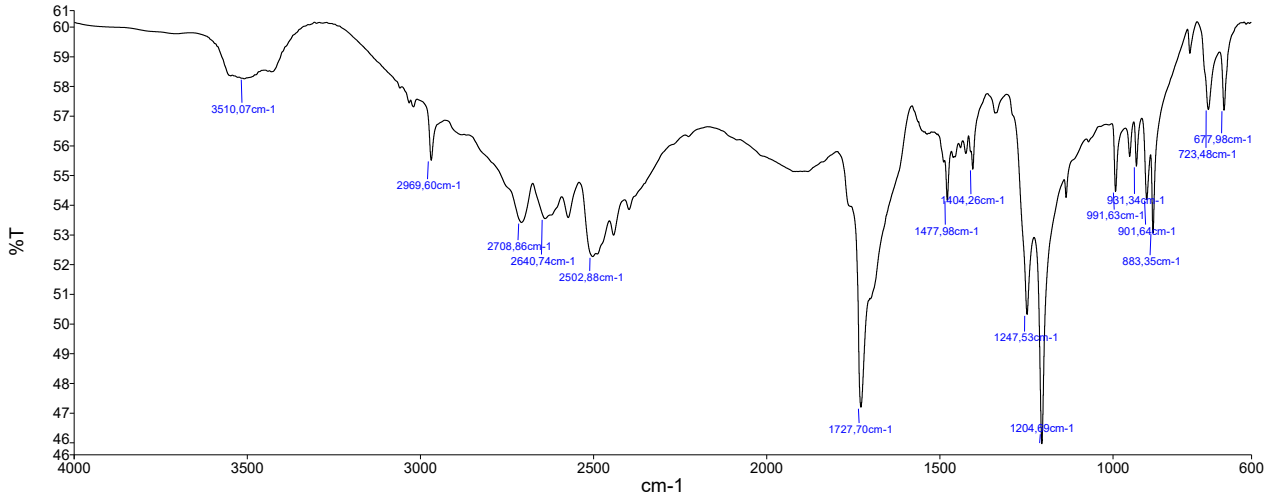


Figure I.4: Spectre FTIR du NaDES (Bet : A. Ox) (1 :1).

- L'analyse comparative des spectres d'hydrochlorure de Betaïne et de la Bet : acide lactique (1 :1) met en évidence plusieurs changements structuraux.

La première observation est l'apparition d'une nouvelle bande d'élongation de la liaison « O-H » établie entre le doublet électronique du carbonyle de la Betaïne et l'hydrogène d'hydroxyle de l'acide lactique. La seconde concerne la reproduction du même phénomène d'hypsochromisme des bandes observées dans le produit Bet-acide oxalique. Ces indices confirment la formation de liaisons hydrogène entre la Betaïne et l'acide lactique. Toutes ces données spectroscopiques sont caractéristiques de la formation de NaDES attendue.

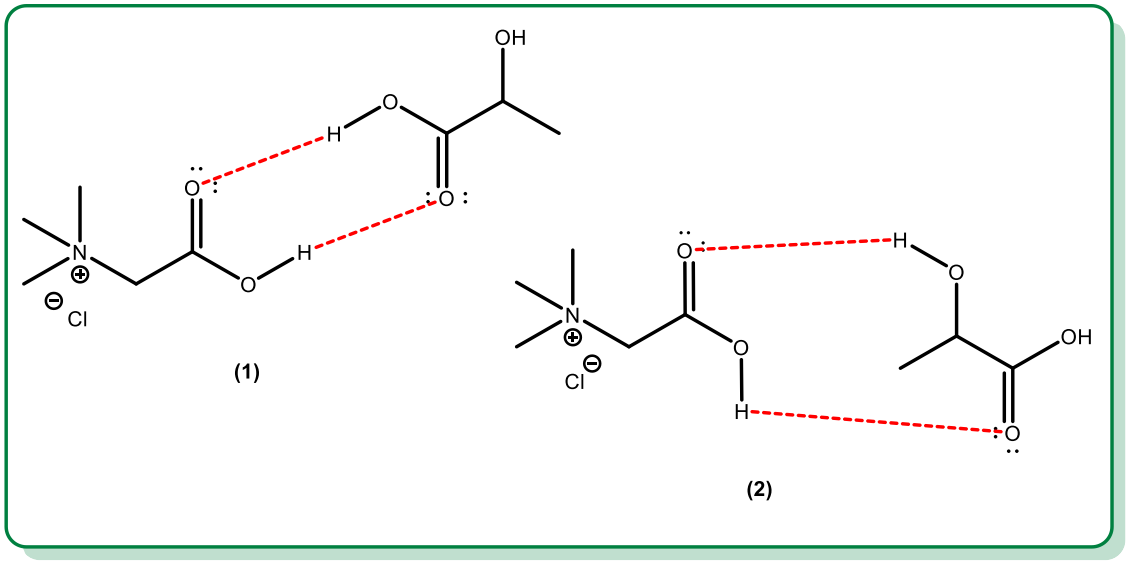


Figure I.5: Structures proposées du NaDES (Bet : A. L) (1 :1).

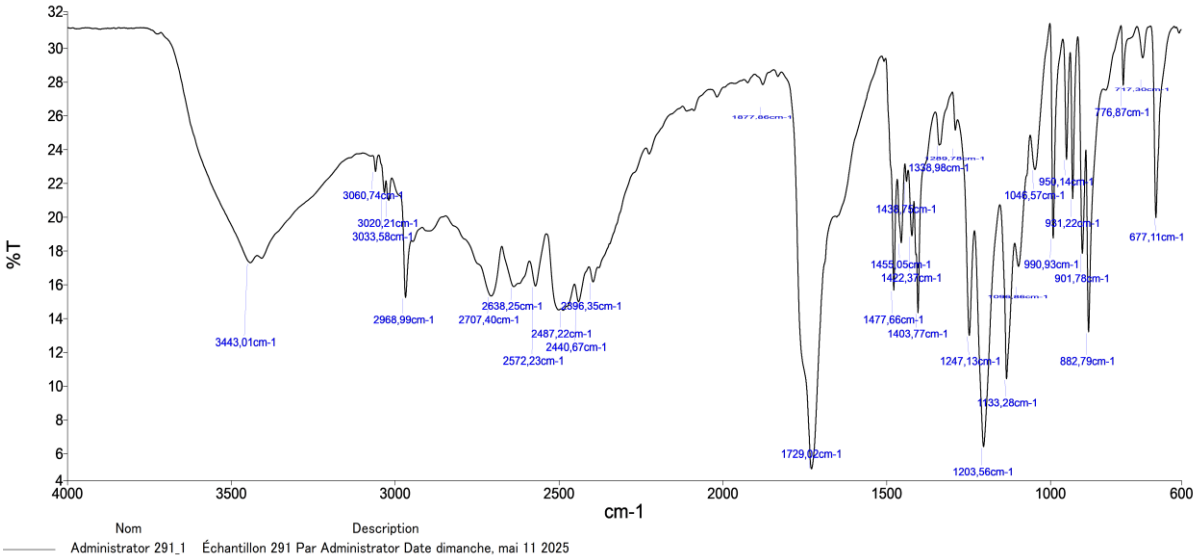


Figure I.6: Spectre FTIR du NaDES (Bet : A. L) (1 :1).

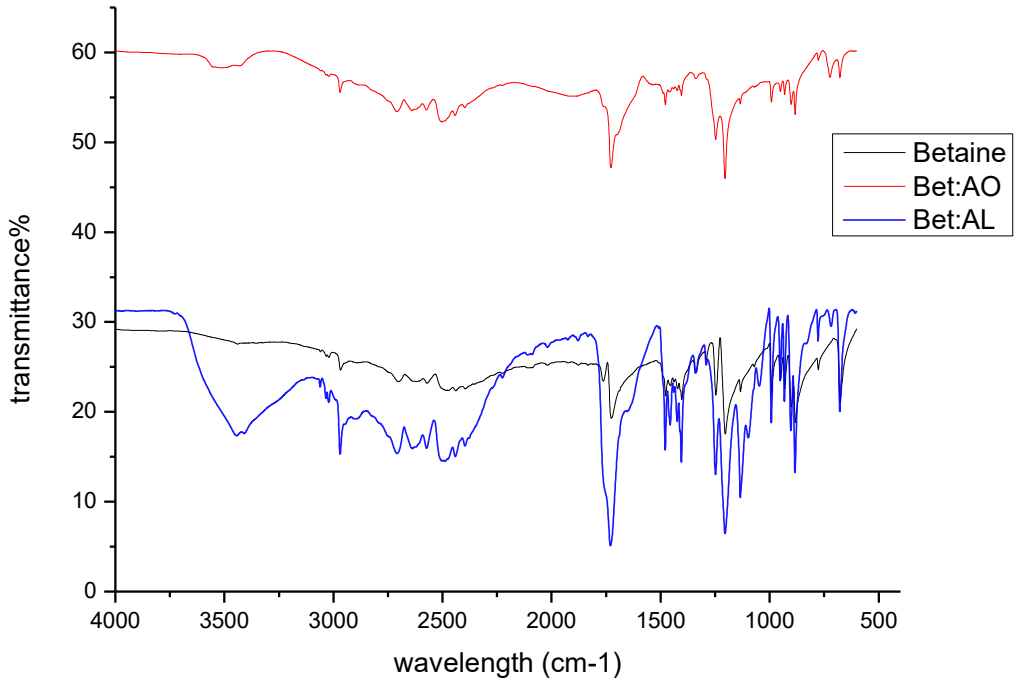


Figure I.7: Spectres FTIR comparatifs de la Betaïne et des NaDESs (Bet : A. Ox et Bet : A. L).

Le spectre montre une comparaison entre la Betaïne seule, le mélange Betaïne–acide oxalique et le mélange Betaïne–acide lactique.
Dans les deux cas, on observe : L'apparition de bandes O–H, des déplacements vers le haut de bandes entre 2500 et 3000 cm^{-1}, ce qui montre une interaction au niveau du groupe carboxylique (–COOH). La disparition du pic à 1763 cm^{-1} correspondant à la forme monomère du groupe C=O.

- ***RMN***

Le spectre **RMN ^{1}H** présenté correspond à un mélange de Betaïne et d'acide lactique. Quatre signaux principaux sont observés. Un *doublet* à **1,36 ppm** est caractéristique du groupe méthyle ($-CH_3$) de l'acide lactique. Un *singulet* à **3,26 ppm** est attribué au groupe triméthylammonium ($N^+(CH_3)_3$) de la Betaïne. Un *singulet* à **4,18 ppm** qui correspond au ($-CH_2-$) de la Betaïne et un *quadruplet* à **4,33 ppm** correspond (-C*H-) de l'acide lactique.

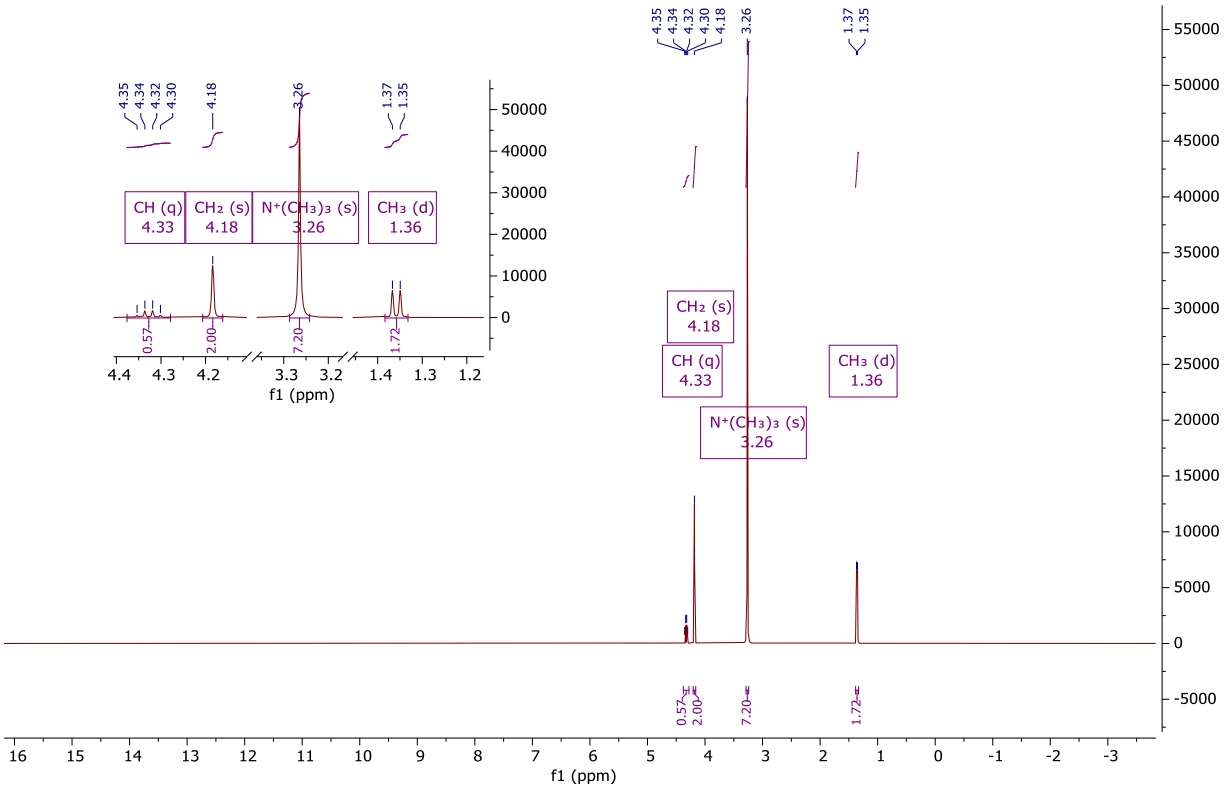


Figure I.8: Spectre RMN ^{1}H de NaDES (Bet :AL).

Le spectre **RMN ^{13}C** du mélange eutectique profond formé entre la Betaïne et l'acide lactique révèle des signaux caractéristiques confirmant la présence des deux composant.

Le signal de **19.37 ppm** est le CH_3 d'acide lactique, le signal **53.93 ppm** est caractéristique de groupements triméthylammonium ($N^+(CH_3)_3$) de la Betaïne, le signal **63.82 ppm** correspond au CH de l'acide lactique et **66.46 ppm** correspond au CH_2 adjacent au groupement triméthylammonium dans la Betaïne. Les signaux **167.11** et **178.54 ppm** correspond à la fonction C=O dans la Betaïne (groupement carboxylate) et dans l'acide lactique (acide carboxylique) respectivement.

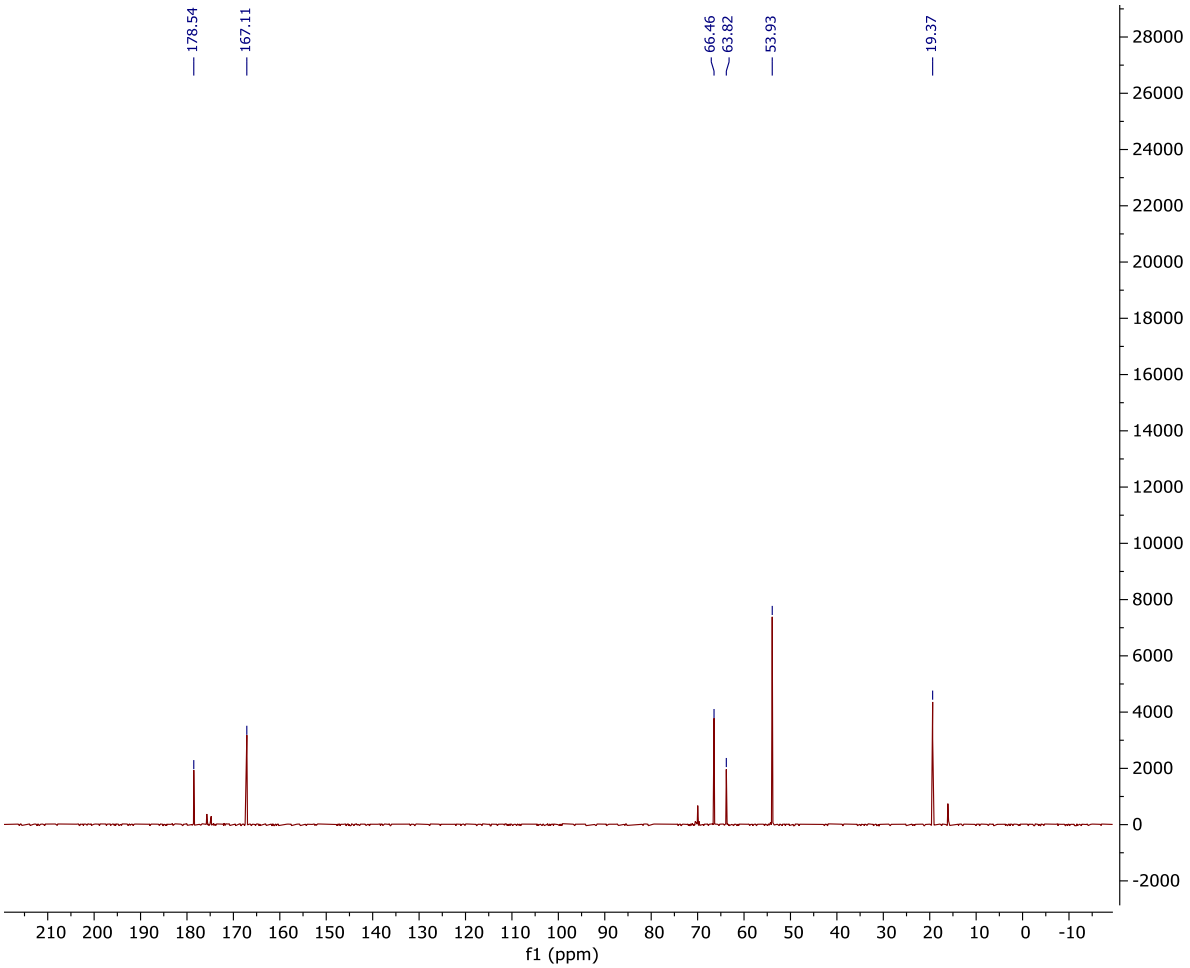


Figure I.9: Spectre RMN ^{13}C de NaDES (Bet :AL).

II. Optimisation et exploration de nouvelles conditions de synthèse des DHPMs

Depuis que *Biginelli* a découvert la synthèse des dihydropyrimidinones (DHPMs) en 1893, plusieurs méthodes de synthèse ont vu le jour. Ces méthodes utilisent généralement divers catalyseurs, y compris les acides de Lewis et d'autres types de catalyseurs. Cependant, de nombreuses approches présentent des inconvénients, comme des rendements limités, des temps de réaction longues et la production de sous-produits en cas d'exposition prolongée à des températures élevées. Par conséquent, améliorer les conditions de synthèse reste essentiel pour accroître l'efficacité des réactions, que ce soit en matière de rendement ou de vitesse. Ainsi, cette étude envisage d'examiner l'efficacité d'une nouvelle classe de catalyseurs, à savoir les solvants eutectiques profonds naturels (NaDESs), pour la production des adduits de *Biginelli*.

Les composés obtenus par la réaction de *Biginelli*, à savoir des dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2-ones/thiones, ont été préparés par une réaction de condensation multicomposant (MCRs). Celle-ci implique l'utilisation de 1 équivalent de benzaldéhyde, 1,5

équivalent d'acétoacétate d'éthyle et 1,5 équivalent d'urée, réalisée dans l'éthanol à reflux. (**Tableau II.1**)

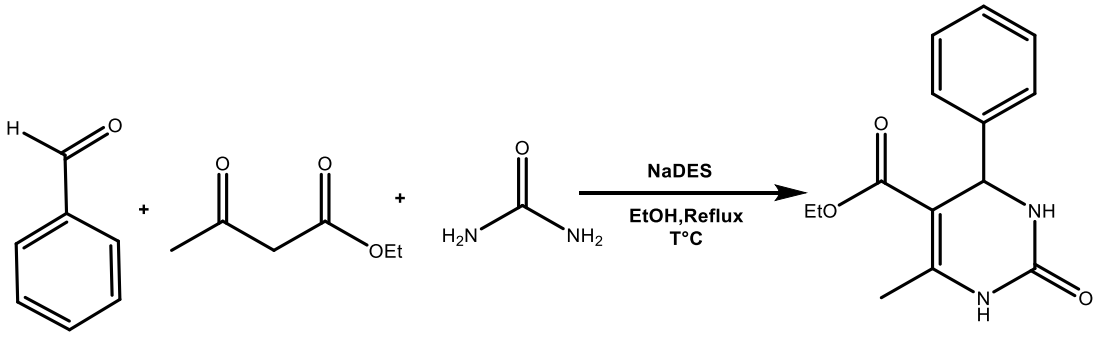


Schéma II.1: Synthèse de DHPMs.

Tableau II.1: Synthèse de la dihydropyrimidinone à 80 °C.

N°	Catalyseur	Quantité catalytique (mol%)	Temps (min)	Rendement (%)
1	--	--	338	40
2	Betaïne	20	30	70
3	A. Citrique anhydre	20	30	59

Ce tableau compare l'évolution de la réaction de *Biginelli* sans catalyseur, puis en présence de l'hydrochlorure de Betaïne seule et de l'acide citrique anhydre. Sans utilisation de catalyseur (**Entrée 1**), la réaction s'avère très lente et peu efficace, avec un rendement très limité à 40% après 338 minutes. Cependant, l'utilisation de la Betaïne (**Entrée 2**) et de l'acide citrique anhydre (**Entrée 3**) améliore le rendement (70 et 59 % respectivement) et réduit considérablement le temps de réaction à seulement 30 minutes. Ce tableau montre l'importance du catalyseur dans la réaction de *Biginelli* en terme temps de réaction et rendement.

- **Choix des DESs**

Cette étude examine l'effet des NaDESs sur la réaction de *Biginelli*. Pour cela, une série de réactions a été réalisés afin de trouver les conditions optimales. Les résultats sont présentés dans **Tableau II.2**.

Tableau II.2: Optimisation des conditions pour la synthèse de la dihydropyrimidinone.

N°	NaDES (1 :1)	Quantité catalytique (mol%)	Température (°C)	Temps (min)	Rendement (%)
1	Bet : Glycine	20	80	10	79
2	Bet : A. Aspartique	20	80	--	30
3	Bet : A. Oxalique dihydraté	20	80	11	**76**
4	Bet : A. Tartrique	20	80	20	**88**
5	Bet : A. Succinique	20	80	69	72
6	Bet : L.A. Ascorbique	20	80	44	72
7	Bet : A. Citrique anhydre	20	80	20	**84**
8	Bet : A. Citrique monohydrate	20	80	40	62
9	Bet : Glycérol	20	80	30	**81**
10	Bet : A. Lactique	20	80	21	**92**
11	Bet : A. Salicylique	20	80	35	**84**
12	Bet : A. Gallique	20	80	40	77
13	Bet : A. 5-Sulfosalicylique	20	80	12	**89**
14	Bet : A Stéarique	20	80	6	**84**
15	Bet : ZnCl2	20	80	70	54
16	Bet : A.L : Glycérol	20	80	12	88

L'effet du catalyseur sur la réaction de *Biginelli* a été évalué, et les résultats figurant dans le **Tableau II.2** mettent en évidence l'efficacité des NaDESs. Leur utilisation a permis d'obtenir de très bons rendements, allant de 72 % à 92 %, tout en réduisant le temps de réaction. Ces résultats confirment le rôle catalytique favorable des NaDESs dans ce type de réaction.

Cependant, certains NaDESs, tels que (Bet : A. Asp), (Bet : A. C monohydrate) et (Bet : $ZnCl_2$) (**Entrée 1, 8 et 15**) ont donné des rendements plus faibles, allant de 45 % à 60 %, avec des temps de réaction plus longs.

Sur la base des résultats obtenus, huit catalyseurs ont été choisis vue le rendement obtenu et le temps de réaction : (Bet : A. Ox dihydraté), (Bet : A. Tar), (Bet : A. C anhydre), (Bet : Glycérol), (Bet : A. L), (Bet : A. Sal), (Bet : A. 5-Sulfosal), et (Bet : A St) (**Entrée 3, 4, 7, 9, 10, 11, 13 et 14**). Ces catalyseurs ont été sélectionnés afin d'étudier l'influence de la quantité catalytique, du *ratio* molaire et de la température sur la réaction.

- **Effet de la quantité catalytique**

L'effet de la quantité de catalyseur a été examiné en utilisant 5 mol%, 10 mol% et 20 mol%, tout en maintenant une température stable de 80°C et un *ratio* molaire de NaDESs (1 :1). (**Tableau II.3**).

Tableau II.3: Influence de la quantité catalytique.

N°	NaDES (1 :1)	Quantité catalytique (mol%)	Temps (min)	Rendement (%)
1	Bet : A. Oxalique dihydraté	20	11	76
		10	12	62
		5	31	74
2	Bet : A. Tartrique	20	20	88
		10	32	89
		5	43	55
3	Bet : A. Citrique anhydre	20	20	84
		10	24	**90**
		5	51	76
4	Bet : Glycérol	20	30	81
		10	25	78
		5	52	60
5	Bet : A. Lactique	20	21	92
		10	23	**96**
		5	67	91
6	Bet : A. Salicylique	20	35	84
		10	14	76
		5	55	**84**
7		20	12	89

	Bet : A. 5-Sulfosalicylique	10	31	**87**
		5	30	71
8	Bet : A Stéarique	20	6	84
		10	68	74
		5	50	71

Comme le montre le **Tableau II.3 (Entrées 3 et 5)**, l'utilisation de 10 mol % a permis d'atteindre des rendements élevés de 90 % et 96 % respectivement., contrairement à 20 mol%. En revanche, la réduction de la quantité de catalyseur conduit à une diminution progressive du rendement, avec des valeurs allant de 55 % à 78 %. Ainsi, le choix s'est orienté vers 10 mol% (**Entrées 3, 5 et 7**) et 5 mol% (**Entrée 6**), en raison de la faible quantité de catalyseur utilisée et du temps de réaction relativement court.

- **Effet du *ratio* molaire de NaDESs**

Tableau II.4: Effet du *ratio* molaire.

N°	**NaDES**	**Temps (min)**		**Rendement (%)**	
		(1 :1)	(1 :2)	(1 :1)	(1 :2)
1	Bet : A. Citrique anhydre 10 mol%	24	22	90	**93**
2	Bet : A. Lactique 10 mol%	23	26	**96**	68
3	Bet : A. Salicylique 10 mol%	14	45	76.09	58
4	Bet : A. 5-Sulfosalicylique 5 mol%	30	24	70.62	49

L'ajustement du *ratio* molaire a entraîné une augmentation du rendement pour **l'entrée 1**. Toutefois, une diminution du rendement a été notée pour **les entrées 2, 3 et 4**. Par conséquent, les conditions optimales retenues sont les suivantes : (Bet : Acide citrique anhydre) (1 :2) (**Entrée 1**) et (Bet : Acide lactique) (1 :1) (**Entrée 2**) avec une quantité catalytique de 10 mol%.

- **Effet de température**

Tableau II.5: Influence de la température

N°	NaDES	*Ratio* molaire	Quantité catalytique (mol%)	Température (°C)	Temps (min)	Rendement (%)
1	Bet : A. Citrique anhydre	(1 :2)	10	80	22	93
				60	19	45
				40	7	63
2	Bet : A. Lactique	(1 :1)	10	80	67	96
				60	41	83
				40	5	21

La température est un facteur crucial qui affecte l'efficacité et le rendement des réactions chimiques. Dans cette étude, son influence a été évaluée en utilisant deux catalyseurs : (Bet : A. C anhydre) (1 :2) et (Bet : A. L) (1 :1), à des températures de 40, 60 et 80°C. Les résultats montrent que l'augmentation de la température influe sur le rendement, bien que cette amélioration varie en fonction du catalyseur utilisé.

Avec le catalyseur (Bet : A. C anhydre) (1 :2) (**Entrée 1**), le rendement maximal de 93 % a été obtenu à 80 °C en 22 minutes. En revanche, une diminution significative du rendement (45 %) a été observée à 60 °C, malgré un temps de réaction comparable (19 minutes). À 40 °C, le rendement a légèrement augmenté pour atteindre 63 % en 7 minutes, ce qui suggère une baisse de l'efficacité du catalyseur à des températures plus basses.

D'autre part, le catalyseur (Bet : A. L) (1 :1) (**Entrée 2**) a montré une meilleure efficacité à toutes les températures testées. À 80°C, un rendement de 96 % a été obtenu, bien que la réaction ait duré 67 minutes. À 60°C, un rendement élevé de 83 % a été aussi atteint en 41 minutes. Ces résultats indiquent que (Bet : A.L) (1 :1) présente une meilleure efficacité, particulièrement à des températures modérées.

II.1. Synthèse de dérivés de dihydropyrimidinones/thiones en présence de NaDES

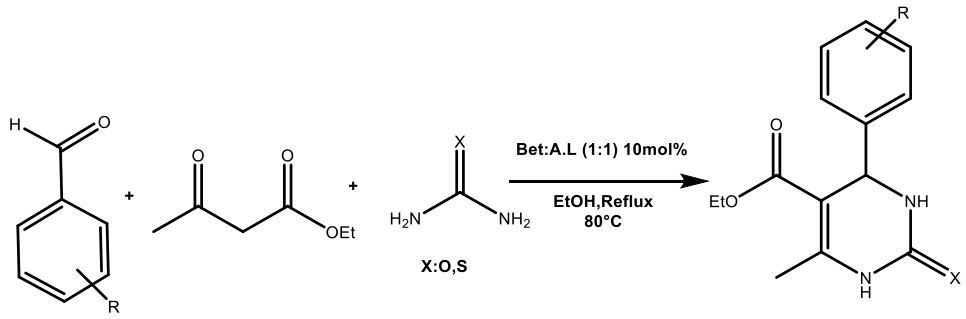
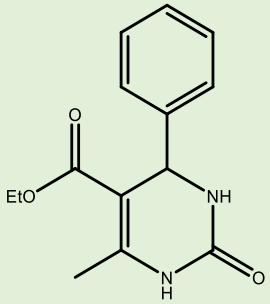
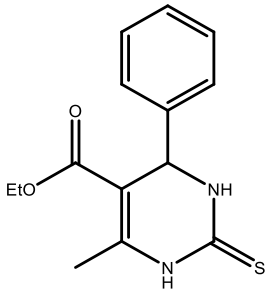
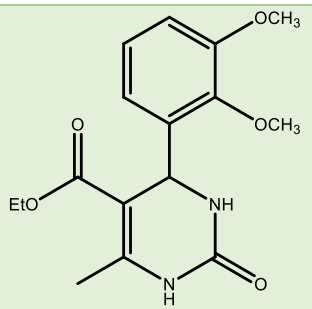
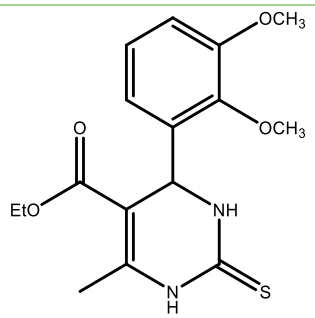
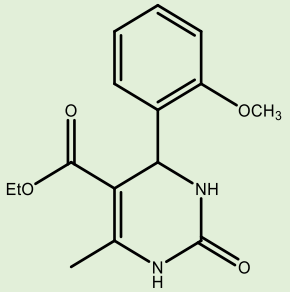
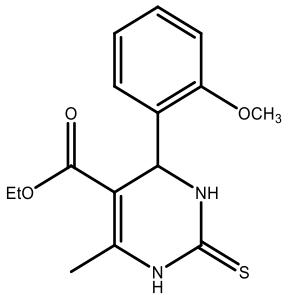
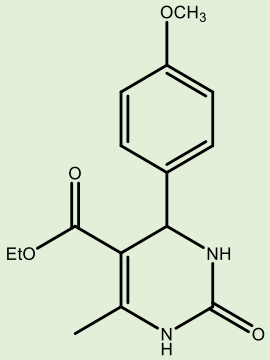
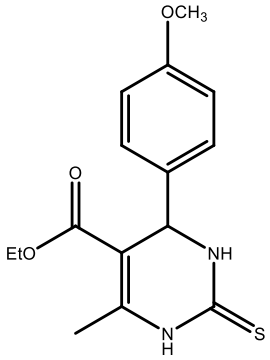


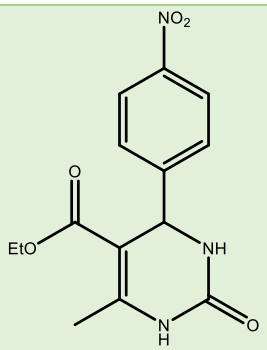
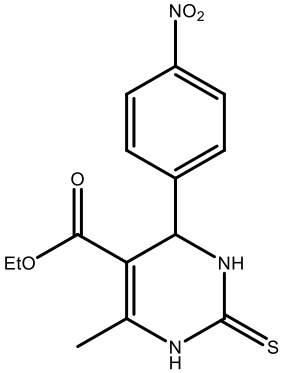
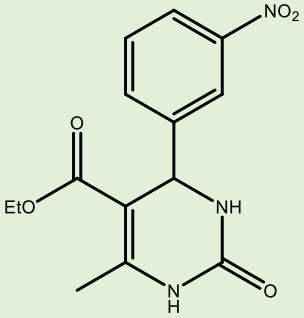
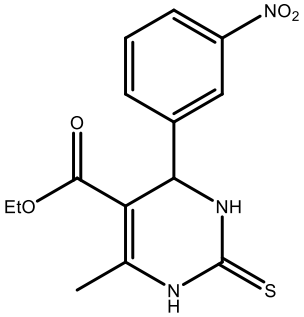
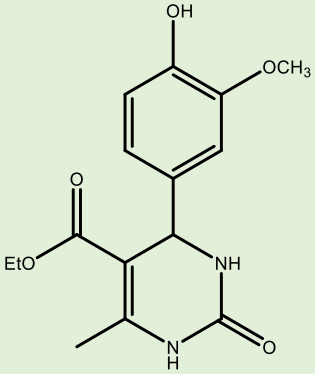
Schéma II.2: Synthèse de dérivés de DHPMs.

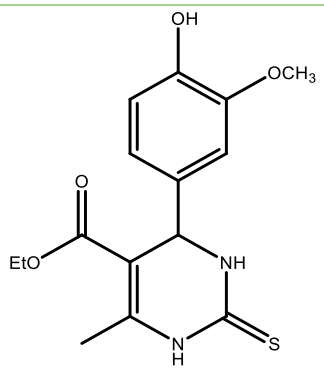
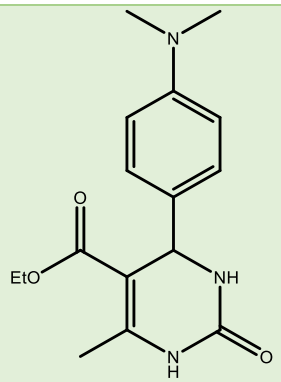
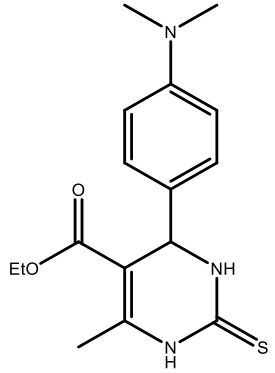
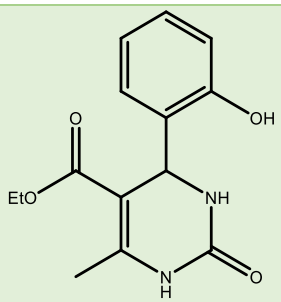
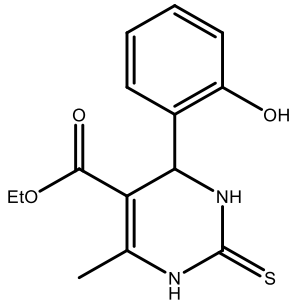
Une série de dihydropyrimidinones/thiones a été préparée en utilisant les conditions optimales obtenues : (Bet : A.L) (1 :1) avec 10mol% à 80°C à partir de dérivés de benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle et urée/thiourée. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau II.6**.

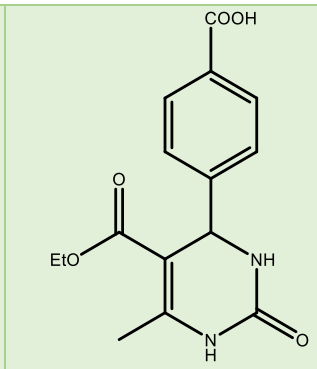
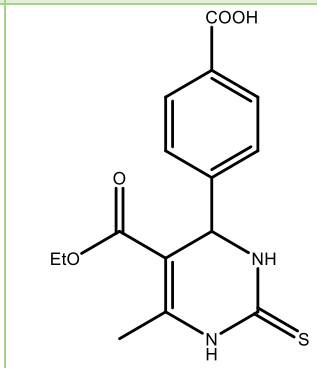
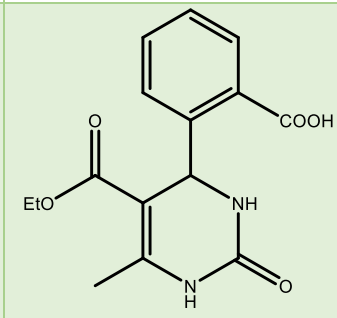
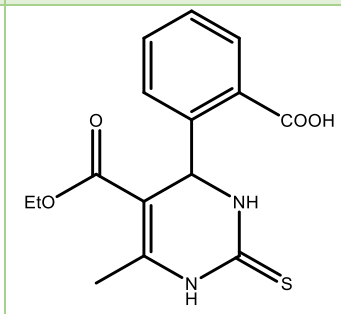
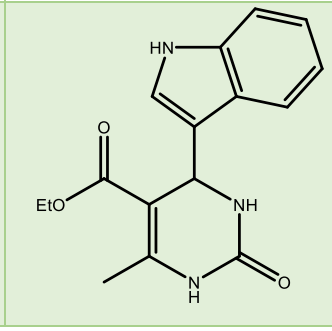
Tableau II.6: Synthèse de dérivés de DHPMs (ones/thiones).

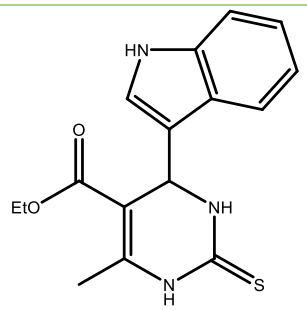
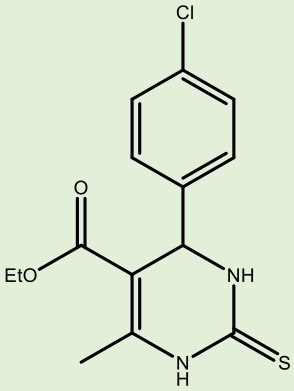
N°	Produit	Temps	Rendement (%)	Tf (°C)
1a		30min	84	210.5
1b		5h	80	202
2a		1h 36min	82	192

2b		6h	86	182
3a		2min	39	266
3b		32min	72	172
4a		29min	78	212
4b		4h	92	154

5a		7h	73	216.7
5b		8h	47	324
6a		4h	75	230
6b		10h	67	140
7a		25min	90	240.3

7b		2h 17min	93	219.5
8a		35min	91	261
8b		1h	77	195
9a		1h 30min	37	226.3
9b		7h	57	239.8

10a		1h	40	305.6
10b		10h	48	250
11a		2min	81	280.4
11b		12h	40	222
12a		9min	81	303

12b		10min	50	229
13a		30	15	Pâte

Dans les conditions optimales ; NaDES à base de la Betaïne et d'acide lactique (1 :1, 10 mol %) à 80 °C, une série de 3,4-dihydropyrimidinones/thiones (DHPMs) a été obtenue à partir de différents Benzaldéhydes substitués avec de l'urée ou de la thiourée. Les rendements, allant jusqu'à 93 %, et les temps de réaction, très variables (de 2 minutes à 10 heures), sont principalement influencés par la nature des substituants présents sur les aldéhydes.

L'étude comparative des rendements en fonction de la position et la nature de substituants de benzaldéhyde, met en évidence une préférence notable pour la position *para*, qui permet d'obtenir les rendements les plus importants, fréquemment supérieurs à 90 %. Par contre, les composés substitués en *ortho* montrent des rendements faibles, peut-être à cause de l'encombrement stérique important autour de carbonyle de l'aldéhyde. Quant aux dérivés *méta*, ils proposent des rendements modérés, indiquant une faible influence électronique et un encombrement limité.

Quand on utilise la thiourée, les temps de réaction sont souvent plus longs. Cela s'explique par la présence du motif thione, ce qui diminue un peu la réactivité par rapport à l'urée. Cependant, ces temps de réaction longues permettent parfois d'obtenir de meilleurs rendements avec la thiourée.

II.3. Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse de DHPMs

Un mécanisme a été proposé pour la réaction multicomposant (*one-pot*) menant à la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2-one/thione, dans un milieu catalysé par un solvant eutectique profond naturel (NaDES) composé de la Betaïne et d'acide lactique (Bet : A.L) (1 :1).

Dans un premier temps, le NaDES forme une liaison hydrogène avec l'oxygène de l'aldéhyde, ce qui provoque une activation électrophile en rendant le groupement carbonyle plus réactif. Cette activation facilite ensuite l'attaque nucléophile de l'urée par son groupe amine. Il en résulte la formation de l'intermédiaire imine **(1),** suivie de l'élimination d'une molécule d'eau.

Parallèlement, l'acétoacétate d'éthyle est également activé par les liaisons hydrogène du NaDES, qui favorisent son énolisation ; l'énolate formé attaque l'intermédiaire imine, conduisant à l'intermédiaire **(2)**. La cyclisation intramoléculaire se produit ensuite par une attaque nucléophile de l'amine primaire de l'urée/thiourée sur le groupement carbonyle de cétone de l'acétoacétate d'éthyle, formant le perhydropyrimidinone **(3)**, suivie d'une β-élimination qui conduit au produit final de *Biginelli* **(4)**.

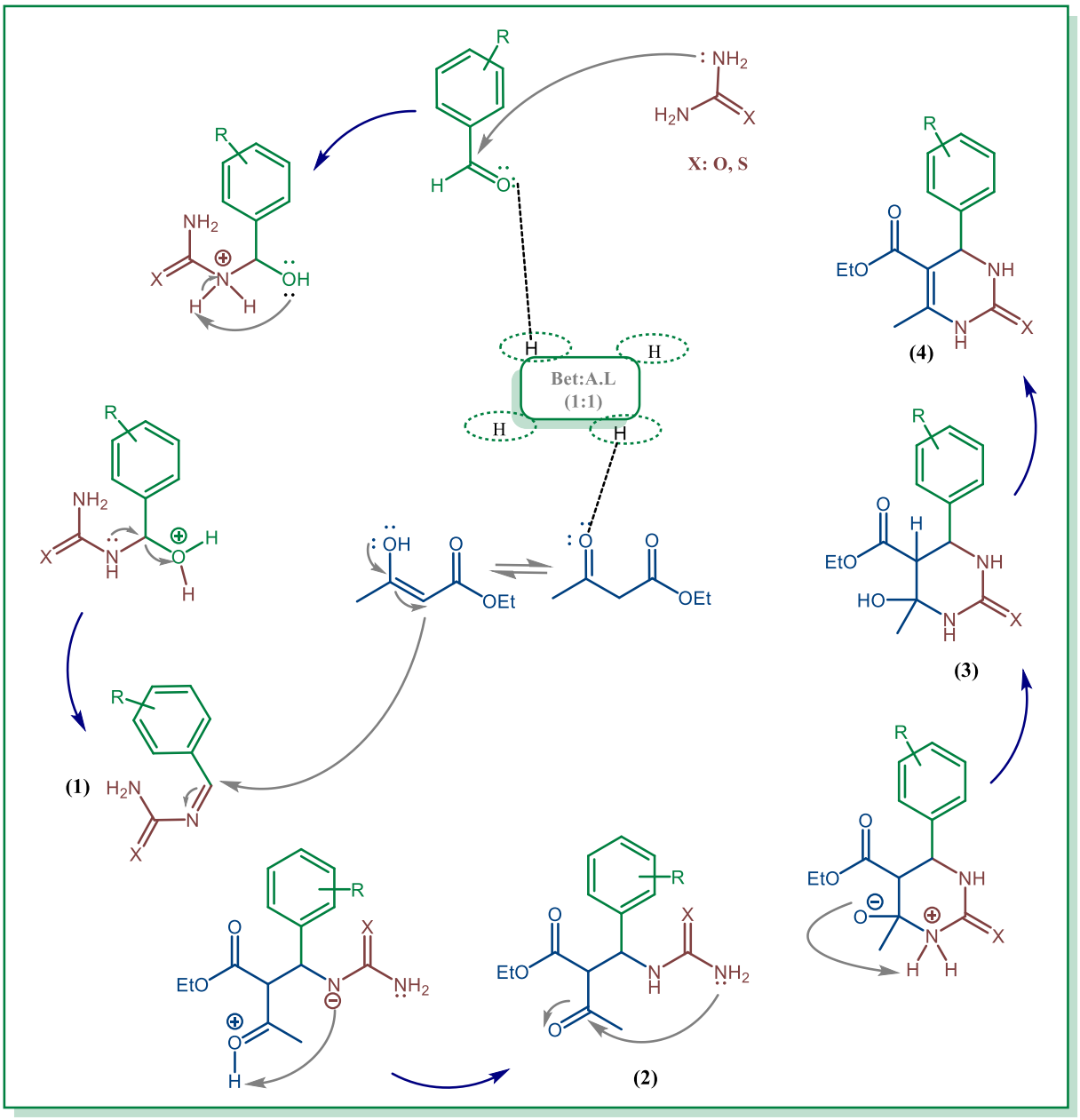


Schéma II.4: Mécanisme proposé pour la synthèse des DHPM catalysée par le NaDES Bet : A.L (1 :1).

Afin de valider le mécanisme réactionnel proposé, le perhydropyrimidinone (3) a été isolé et caractérisé par spectroscopie RMN, permettant de confirmer sa structure.

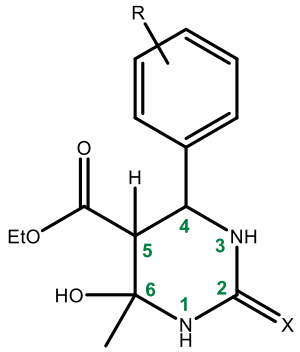


Figure II.1: Structure de perhydropyrimidinone.

- **RMN ^{1}H**

Le spectre RMN du proton met en évidence dix signaux différents. Deux signaux très déblindés, à **8,85 ppm** et **8,56 ppm** avec une constante de couplage *J*= 1,8 Hz, sont caractéristiques de protons NH. Un *multiplet* entre **7,56** et **8,25 ppm** correspond aux quatre protons aromatiques, typiques d'un noyau phényle *para*-substitué. Un proton hydroxyle impliqué dans une liaison hydrogène intramoléculaire provoque un décalage chimique marqué observé sous la forme d'un *singulet* à **6,20 ppm**. Un *doublet* à **4,92 ppm** (*J*= 11,9 Hz) correspond au proton porté par un carbone situé entre un groupement NH et le noyau aromatique. Les deux dq centré à **3,91 ppm**, (*J*= 10,6 ; 7,2 Hz), est caractéristique d'un groupe méthylène (CH_2) appartenant à une fonction ester éthylique, couplé à la fois avec un proton méthine (CH) et un groupement méthyle (CH_3) voisins. Le *doublet* à **2,95 ppm** (*J*= 11,9 Hz) correspond à un proton méthine situé entre la fonction ester et un carbone asymétrique portant un groupement hydroxyle, ce proton est couplé au proton CH adjacent lié au noyau aromatique. Le *singulet* à **1,49 ppm** est attribué au groupement méthyle fixé sur le carbone asymétrique. Enfin, le *triplet* à **0,97 ppm** (*J*= 7,1 Hz) traduit la présence d'un groupe méthyle (CH_3) de l'ester éthylique, couplé avec le groupe (CH_2) adjacent.

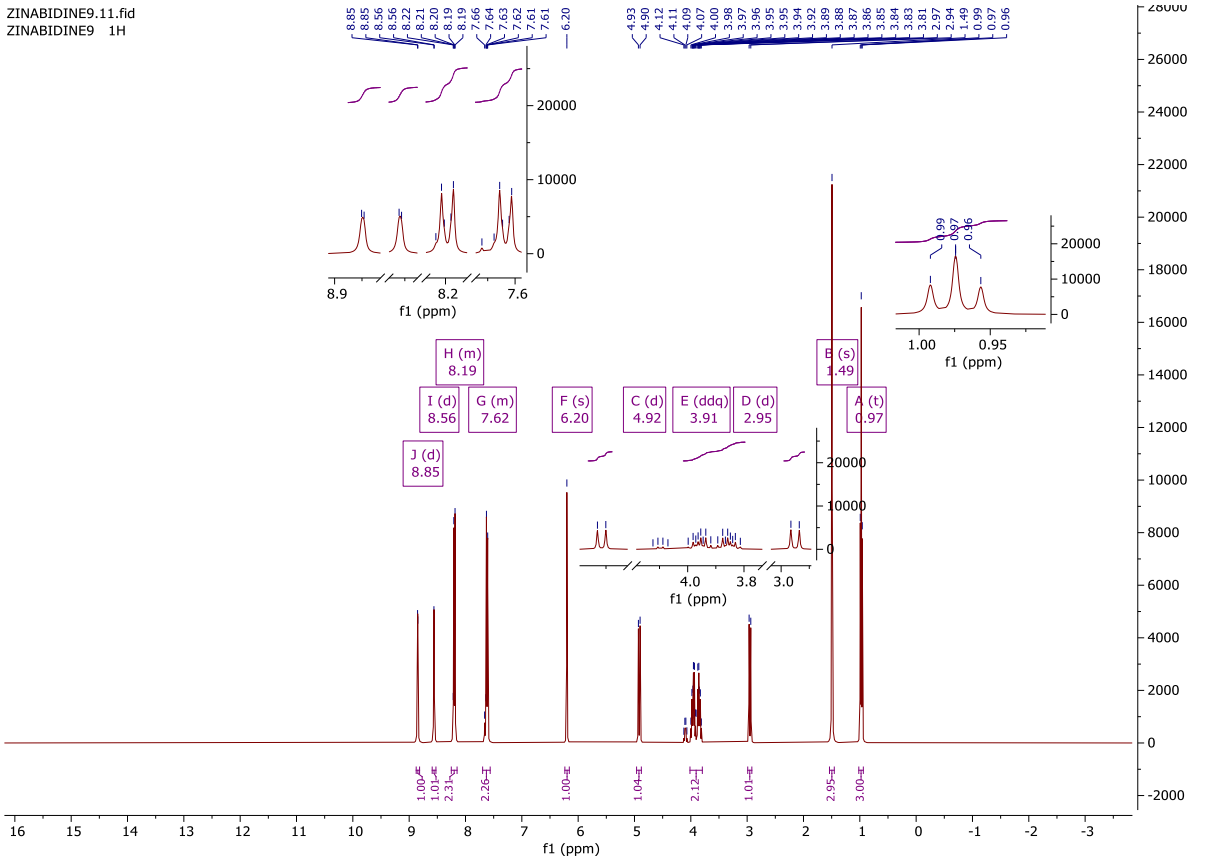


Figure II.2: Spectre RMN ^{1}H du perhydropyrimidinone (3).

- **RMN ^{13}C**

L'analyse du spectre RMN ^{13}C du perhydropyrimidinone (3) met en évidence une distribution caractéristique des signaux, reflétant la diversité des environnements chimiques des atomes de carbone dans la structure. Dans la zone des déplacements chimiques élevés ($\delta \approx$ **170–190 ppm**), le signal à **175,93** ppm est associé au carbone du groupe thiocarbonyle (C=S). Le signal à **168,48 ppm** correspond quant à lui au carbone du groupe ester (C=O). Dans la zone entre **122,72** et **147,68 ppm**, on observe plusieurs pics correspondant aux carbones aromatiques du noyau benzénique substitué. Entre **50** et **80 ppm**, le pic à **78,42 ppm** provient du carbone quaternaire asymétrique C_6, dont le voisinage du groupe OH provoque un décalage chimique notable. Le signal à **60,78 ppm** est attribué au CH_2 lié à l'oxygène dans le groupe ester éthylique (CH_2–O). Deux signaux proches, à **54,53 ppm** et **54,16 ppm**, correspondent à des carbones CH. Enfin, en dessous de **50 ppm**, le pic à **27,08 ppm** est attribué au groupement méthyle (CH_3) porté par le carbone asymétrique, et le pic à **14,30 ppm**, qui correspond au groupement méthyle (CH_3) de l'ester éthylique.

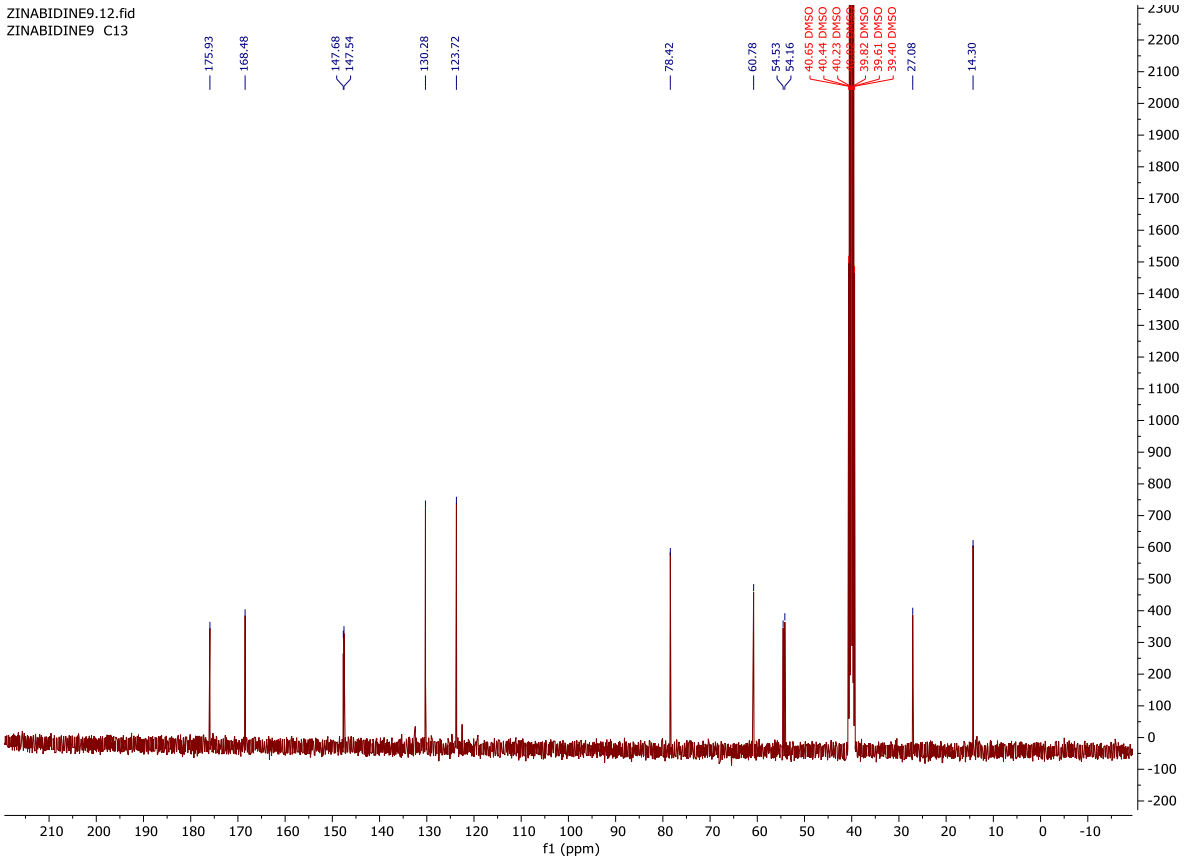


Figure II.3: Spectre RMN ^{13}C du perhydropyrimidinone (3).

II.4. Caractérisation des DHPMs

En **spectroscopie IR**, les DHPMs présentent des bandes caractéristiques des groupements fonctionnels ; la bande du groupement carbonyle de l'ester (C=O) apparaît vers 1729 cm^{-1}, tandis qu'une autre bande dans la même région, vers 1698 cm^{-1}, correspond à la vibration du C=O de l'urée. La bande à 1290 cm^{-1} est attribuée au groupe (C–O). Par ailleurs, une bande caractéristique des protons aromatiques est observée à 2947 cm^{-1}, et deux bandes intenses et étroites vers 3233 et 3114 cm^{-1} correspondent aux deux N–H.

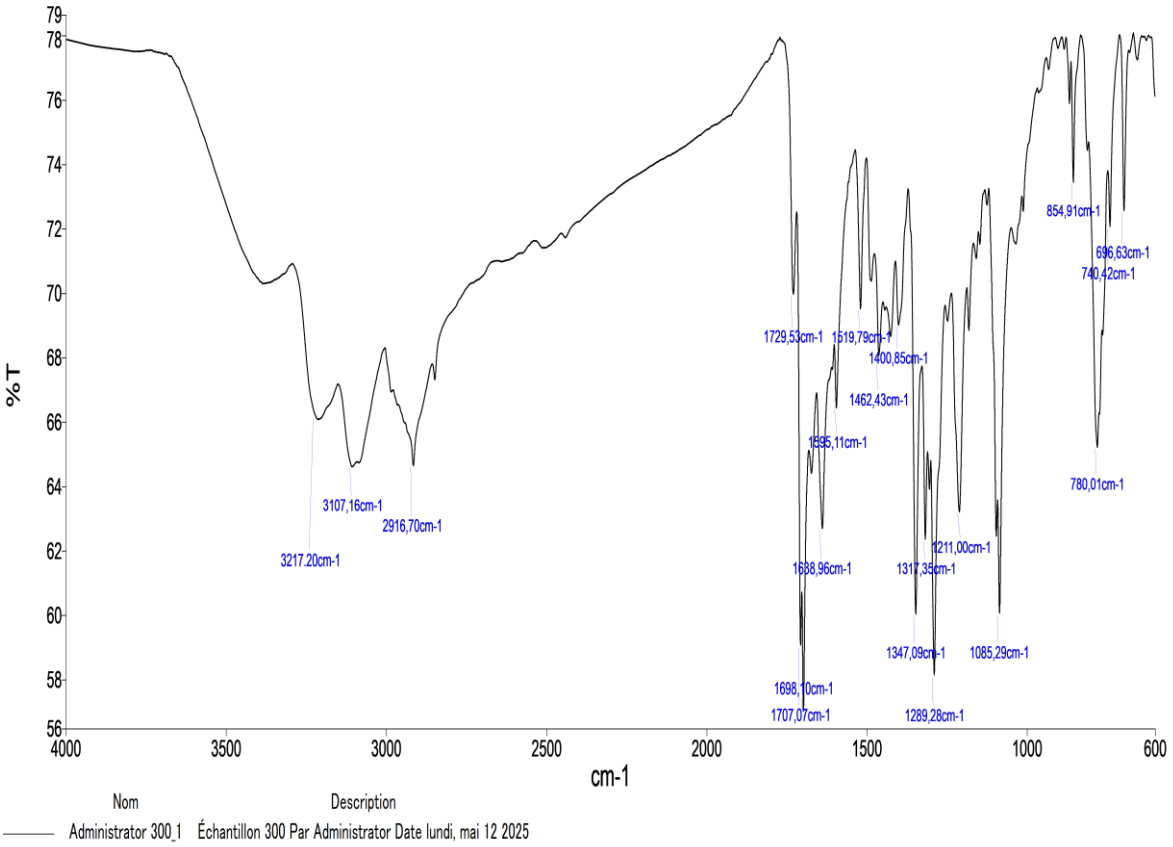


Figure II.4: Spectre IR de produit (**5a**)

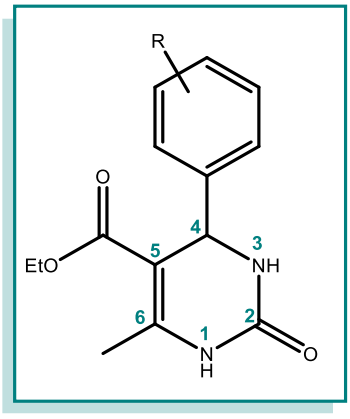


Figure II.5: Structure de DHPM.

En **spectroscopie RMN du proton (¹H)**, les composés dérivés du noyau 3,4-dihydropyrimidinone sont caractérisés par la disparition du signal du proton aldéhydique, généralement observé autour de **9,5–10 ppm**, ce qui confirme la condensation du groupement aldéhyde au sein du cycle hétérocyclique. La formation du cycle conduit à l'apparition d'un *doublet* entre **5,00** et **5,30 ppm**, attribué au proton en position C_4 couplé avec le proton amide porté par l'azote N_3 avec une constante de couplage ^3J comprise entre 2,9 et 3,5 Hz. Les protons

amidiques H-N_1 et H-N_3 apparaissent respectivement aux alentours de **9 ppm** et **7,8 ppm**. Habituellement, le proton H-N_1 résonne sous forme de *singulet*, tandis que H-N_3 donne un *doublet*, en raison de son couplage avec le proton C_4–H. Dans le cas du dérivé (**4a**), un couplage longue distance (^4J) entre H-N_1 et H-N_3. Ainsi, H-N_1 se présente sous forme de *doublet* avec une constante de couplage ^4J= 2 Hz, et H-N_3 sous forme de *doublet* de *doublets* (dd), résultant d'un ^3J= 3,5 Hz avec C_4–H et d'un ^4J= 2 Hz avec H-N_1. Les corrélations observées en HMBC confirment l'attribution des protons H–N_1 et H–N_3. Une corrélation ^3J est observée entre H–N_1 (δ= **9,32 ppm**) et le carbone du groupe méthyle en position C6 (**δ= 14,51 ppm**). Une seconde corrélation ^3J est observée entre H–N_3 (δ= **7,86 ppm**) et le carbone C4 (δ = **54,13 ppm**).

Dans la région comprise entre **7,5** et **8,2 ppm**, des signaux sous forme de *doublet* et de *multiplets* indiquent la présence d'un cycle benzénique monosubstitué. Deux signaux caractéristiques, apparaissant respectivement sous forme de *triplet* et de *quadruplet*, sont observés dans la région des basses valeurs de déplacement chimique. Ils correspondent aux protons du groupement ester éthylique (–CH_2–CH_3). Par ailleurs, un *singulet* à **2,27 ppm** confirme la présence d'un groupement méthyle porté par le carbone en position 6.

Le **spectre RMN du carbone ^{13}C** présente plusieurs signaux caractéristiques. Dans la région comprise entre **110** et **140 ppm**, qui correspondent aux carbones aromatiques sp^2. Les signaux entre **15** et **20 ppm** sont attribués à des groupes méthyles : deux CH_3 portés par le noyau dihydropyrimidinone, un CH_3 lié au carbone C_6, ainsi que le groupe méthyle de la fonction ester éthylique. De plus, un signal aux environs de **58 ppm** est attribué au carbone asymétrique en position C_4. Un autre signal à **165 ppm** correspond au carbone du groupement carbonyle de l'ester, dont la présence est également appuyée par une corrélation (^3J) en HMBC avec le proton de l'ester éthylique (δ= **3,98 ppm**). Enfin, deux signaux à **149** et **98 ppm**, attribués respectivement aux carbones C_6 et C_5, confirment la formation du cycle hétérocyclique dihydropyrimidinone.

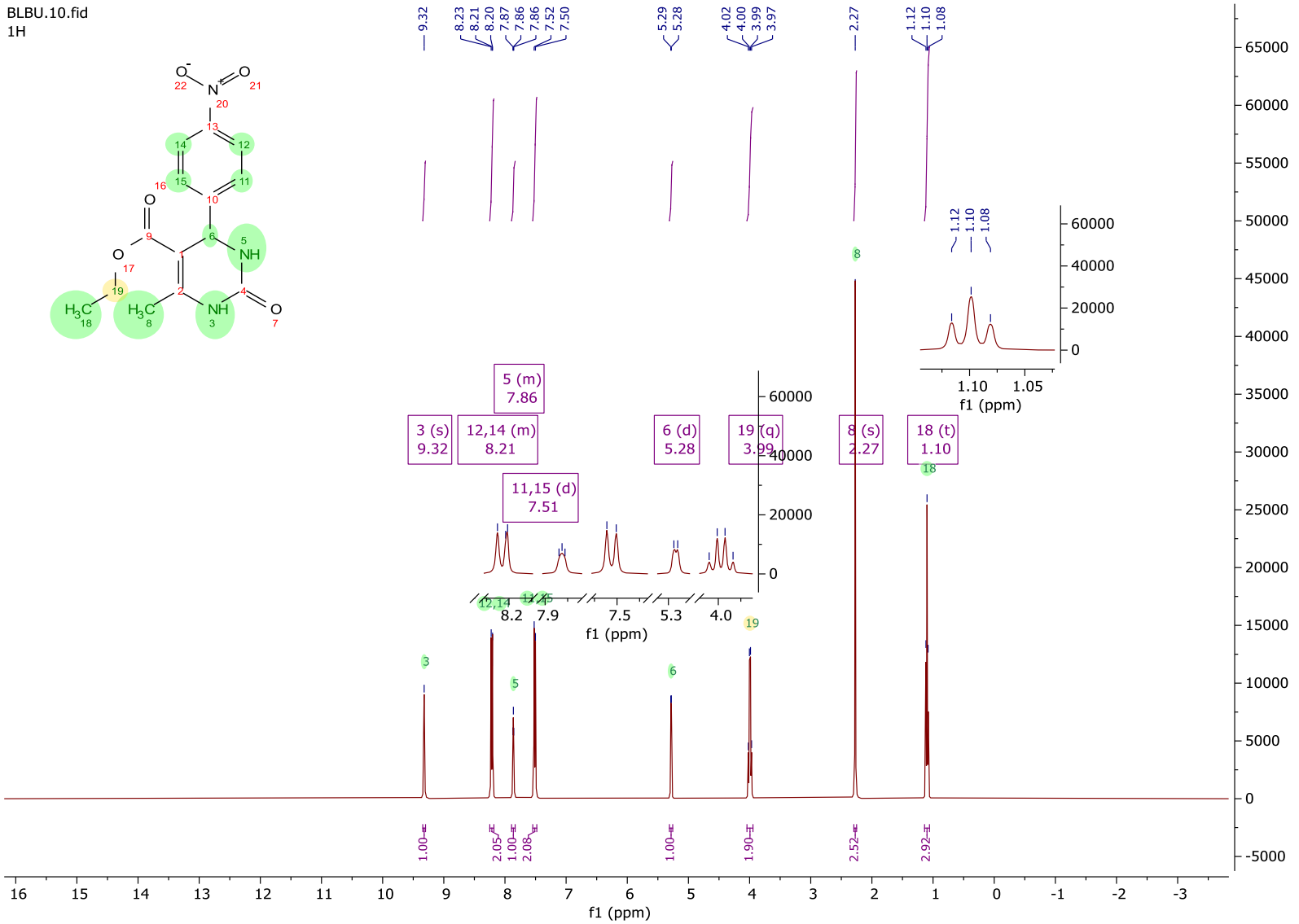


Figure II.6: Spectre RMN ^{1}H de produit (**5a**)

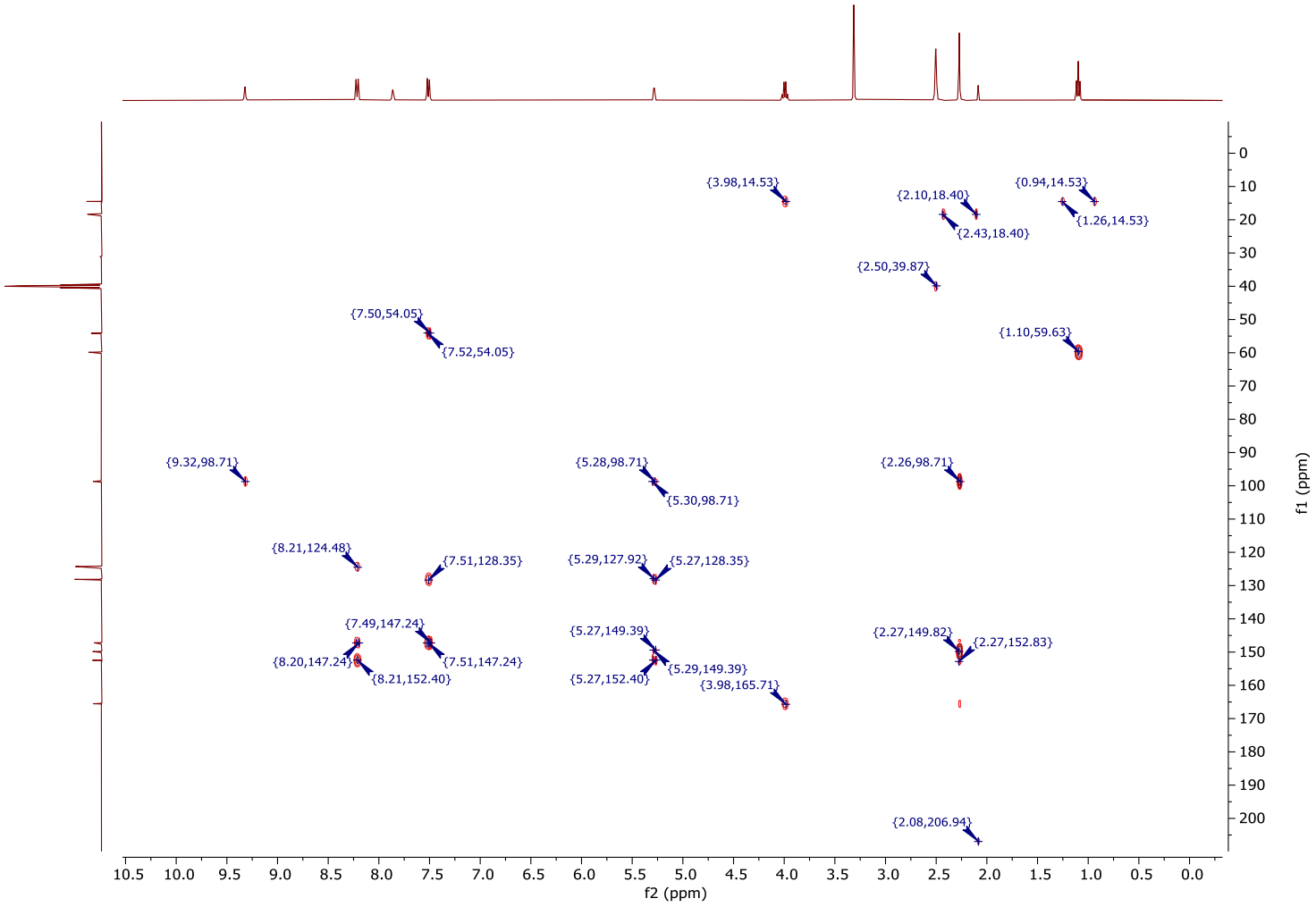


Figure II.7: Spectre RMN 2D (HMBC) de produit (**5a**)

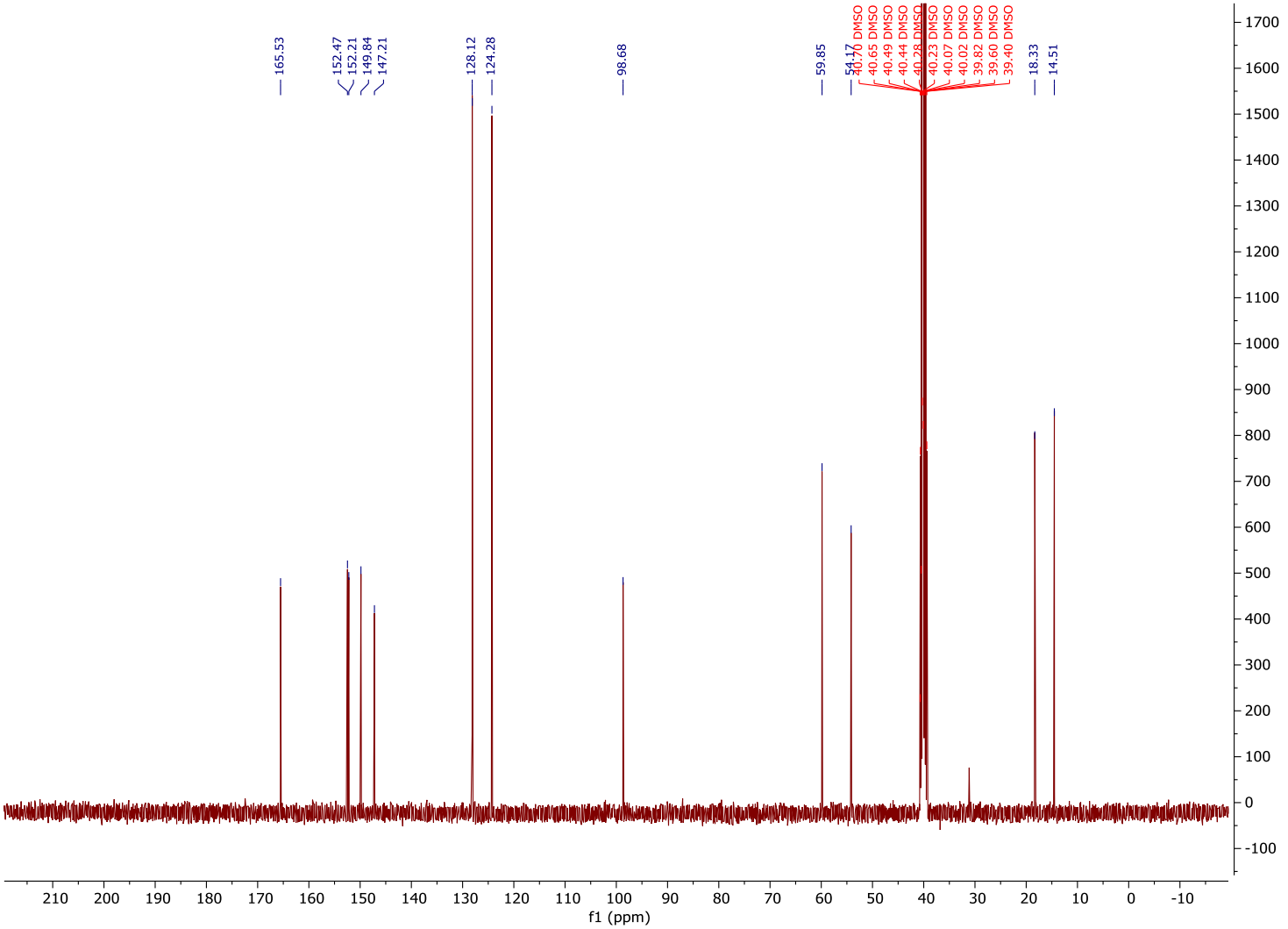


Figure II.8: Spectre RMN ^{13}C de produit (**5a**)

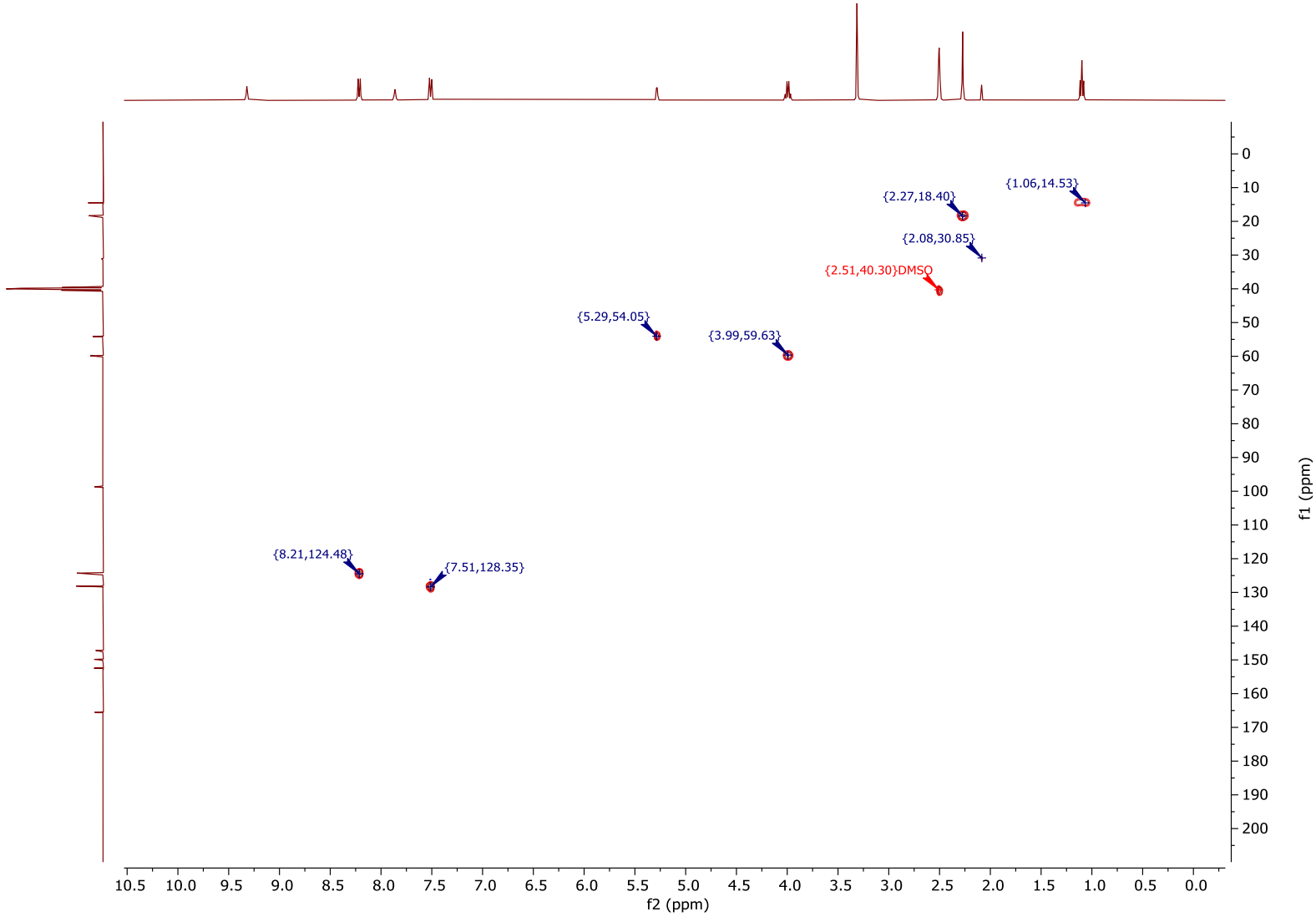


Figure II.9: Spectre RMN 2D (HSQC) de produit (**5a**)

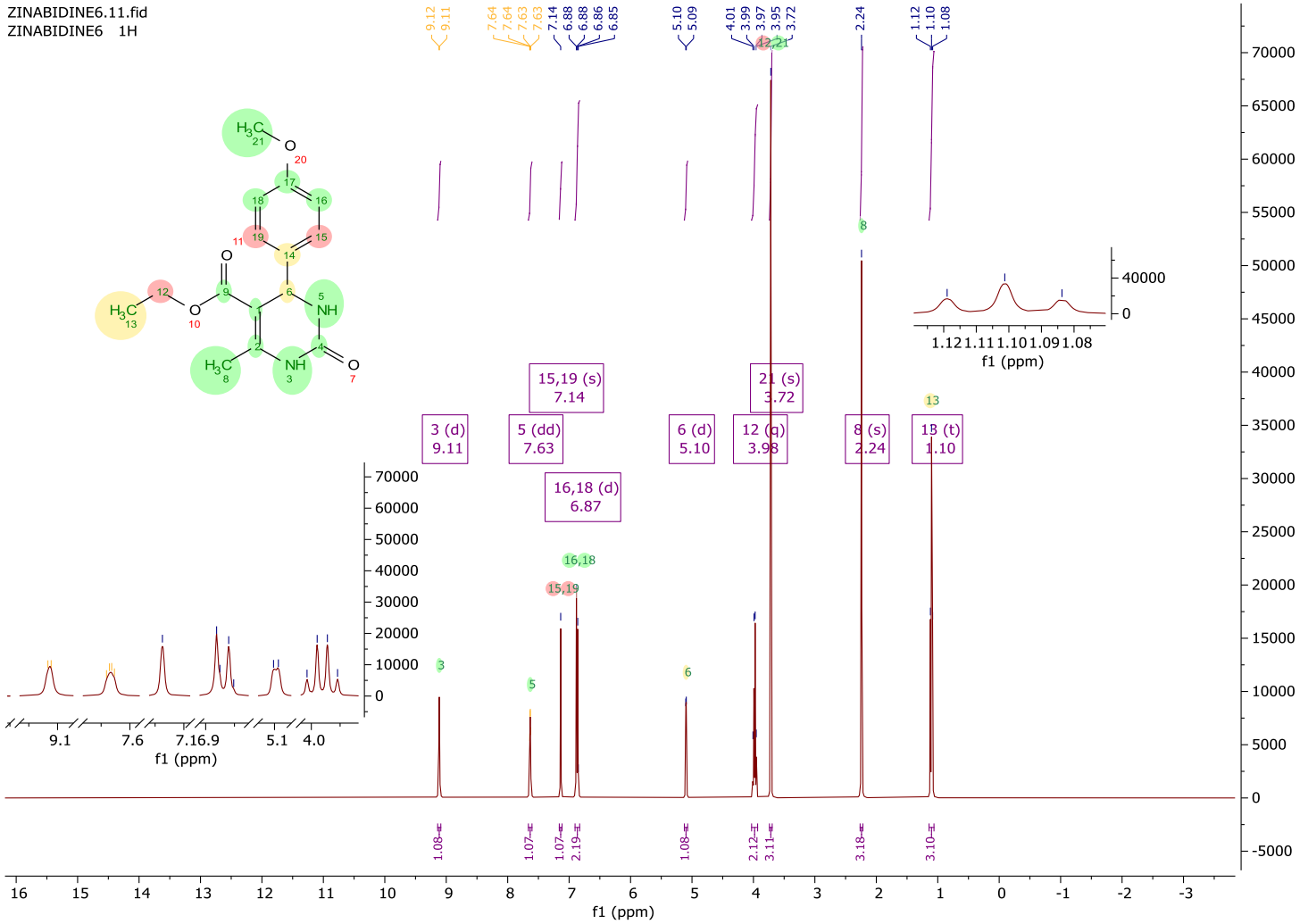


Figure II.10: Spectre RMN ¹H de produit (**4a**)

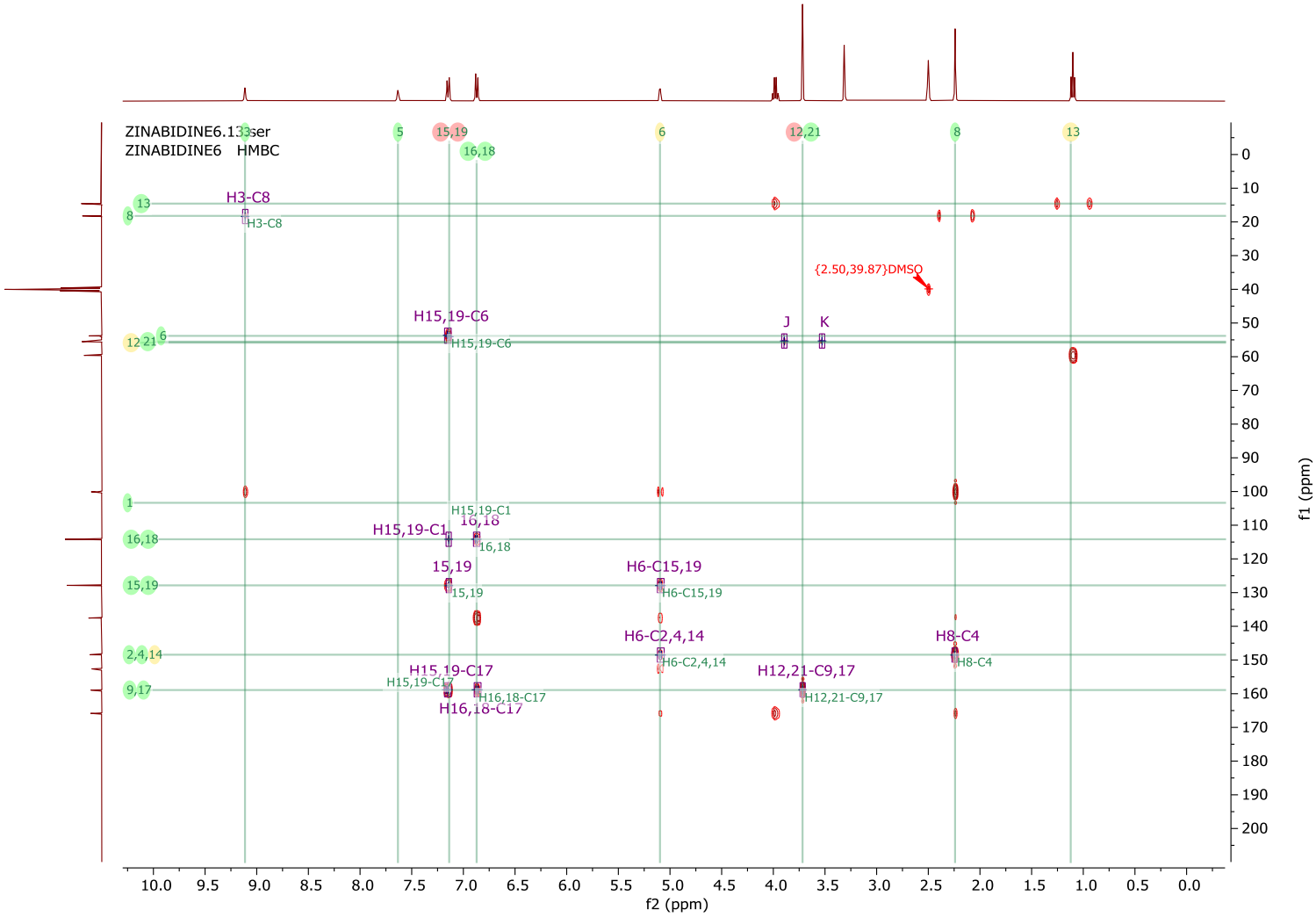


Figure II.11: Spectre RMN 2D (HMBC) de produit (**4a**)

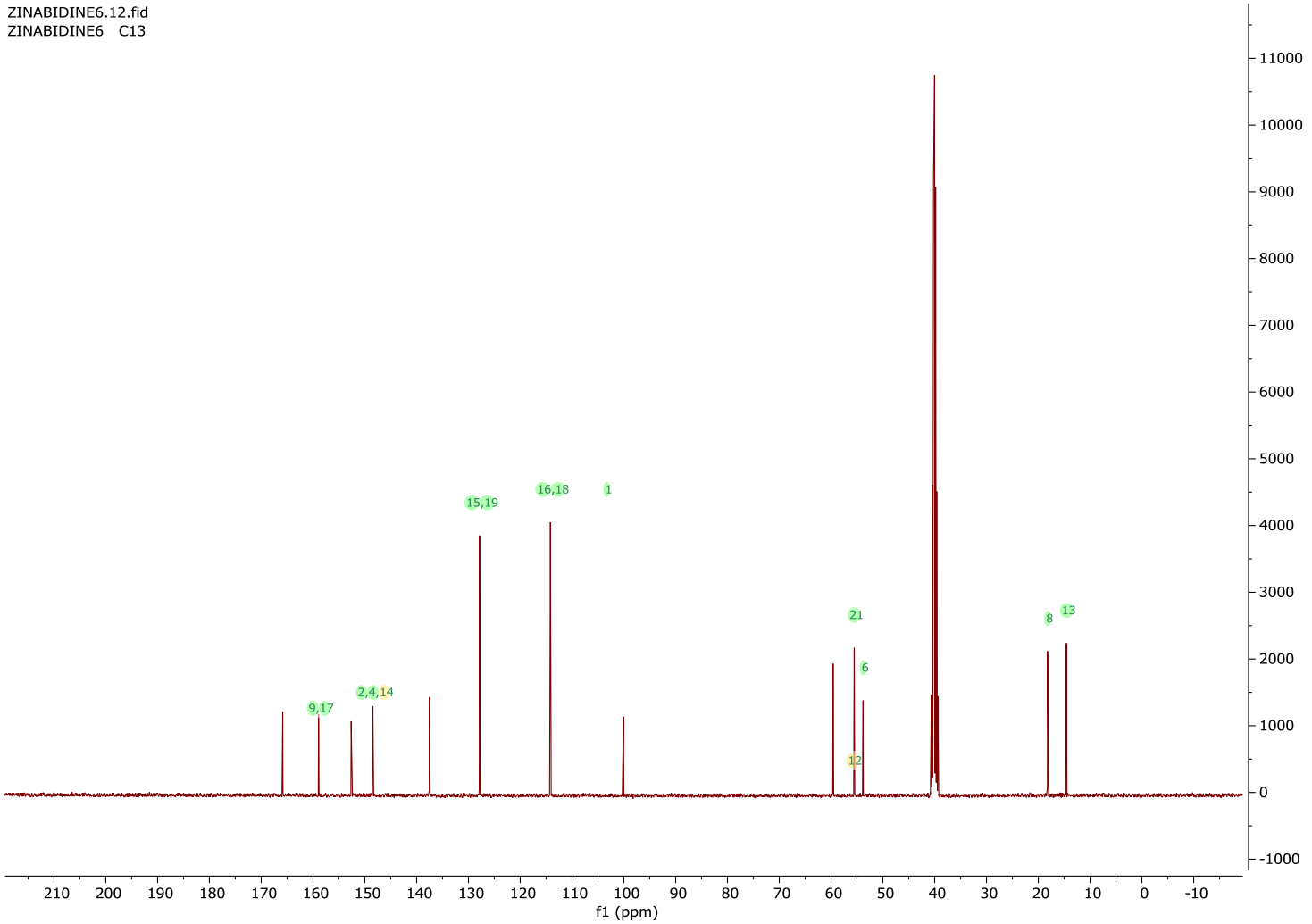


Figure II.12: Spectre RMN ^{13}C de produit (**4a**)

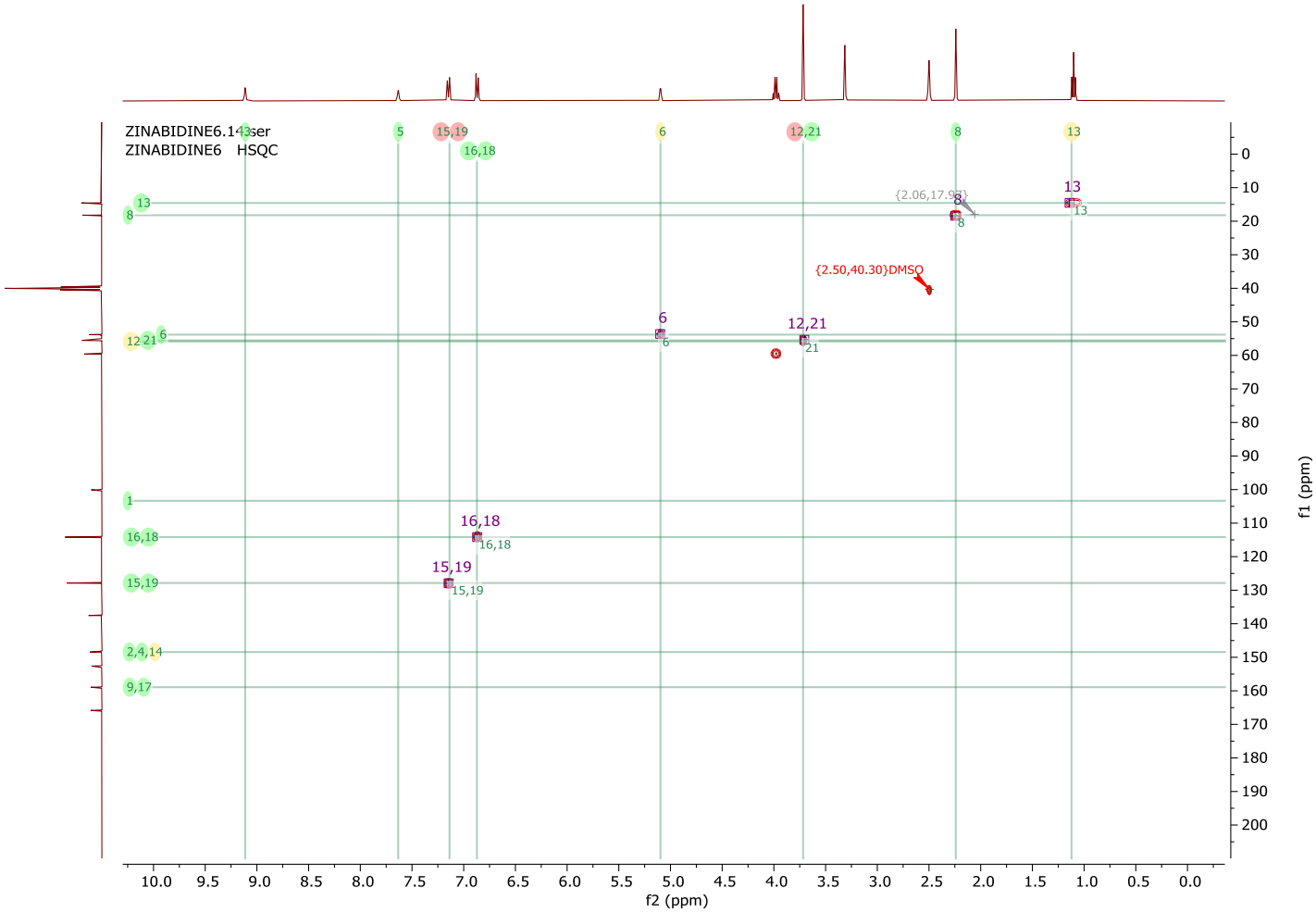


Figure II.13: Spectre RMN 2D (HSQC) de produit (**4a**)

Conclusion

Les solvants eutectiques profonds naturels (NaDESs) ont été préparés et utilisés en tant que catalyseurs dans la réaction multicomposant de *Biginelli*. L'optimisation des conditions a permis d'identifier le système (Bet : A. L) (1 :1), utilisé à 20 mol % et à 80 °C, comme étant le plus efficace en termes de rendement et temps de réaction.

Ensuite, ce catalyseur a été appliqué à une variété de benzaldéhyde substitués en présence d'urée ou de thiourée. Les essais ont permis d'obtenir des rendements modérés à excellents, atteignant jusqu'à **93 %**, avec des temps de réaction courts. Les NaDESs préparés sont identifiées par la méthode spectroscopique IR, et les DHPMs synthétisées sont aussi confirmé par IR, RMN ^{1}H, RMN ^{13}C, HSQC et HMBC.

Ces résultats mettent en évidence l'efficacité et l'intérêt des NaDESs comme catalyseurs écologiques dans la synthèse des dihydropyrimidinones (DHPMs).

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

Ce travail a permis d'explorer en profondeur le potentiel des solvants eutectiques profonds naturels (NaDESs), formulés à partir de la Betaïne et des acides carboxyliques naturels, comme catalyseurs alternatifs dans la synthèse organique, dans une optique de durabilité et de respect de certains principes de la chimie verte. La caractérisation physicochimique rigoureuse, notamment par spectroscopie infrarouge, a confirmé la formation d'interactions hydrogène spécifiques responsables de la diminution significative des points de fusion des NaDESs par rapport aux composés individuels. Cette propriété fondamentale illustre la stabilité et la variabilité structurelle des NaDESs, dont la composition peut être modulée pour répondre aux besoins spécifiques des réactions chimiques.

L'étude s'est concentrée sur l'évaluation de l'efficacité catalytique des NaDES dans la réaction multicomposant de *Biginelli* pour la synthèse de composés biologiquement actifs à savoir les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones (DHPMs). En optimisant les paramètres réactionnels tels que le *ratio* molaire des composants, la température et la quantité de catalyseur, nous avons pu démontrer que certains NaDESs permettent d'obtenir des rendements élevés en conditions douces, avec des temps de réaction réduits. Ces résultats illustrent parfaitement le potentiel des NaDESs à concilier performance et durabilité, répondant ainsi aux enjeux actuels de la chimie moderne.

Par ailleurs, ce travail ouvre la voie à une large gamme d'applications potentielles dans la synthèse organique, en particulier dans l'industrie pharmaceutique où la réduction de l'impact environnemental est une priorité. La capacité des NaDESs a été recyclés et réutilisés pourrait également contribuer à la réduction des coûts et des déchets, bien que des études complémentaires soient nécessaires pour évaluer ces aspects à l'échelle industrielle.

En générale, les NaDESs étudiés dans ce travail représentent une avancée prometteuse vers des procédés chimiques vertes. Leur versatilité, leur efficacité et leur profil environnemental favorable en font des candidats idéaux pour remplacer les solvants conventionnels dans diverses transformations chimiques. Les perspectives futures incluent l'exploration de nouvelles compositions de NaDESs, l'extension à d'autres réactions catalytiques, ainsi que l'intégration de ces systèmes dans des procédés industriels durables, contribuant ainsi à la transition vers une chimie plus respectueuse de notre environnement.

Chapitre III : Partie expérimentale

- ***Appareillage***

Point de fusion : Appareil BÜCHI Melting Point B-545.

Résonance magnétique nucléaire (RMN) : Appareil Bruker-400 MHz.

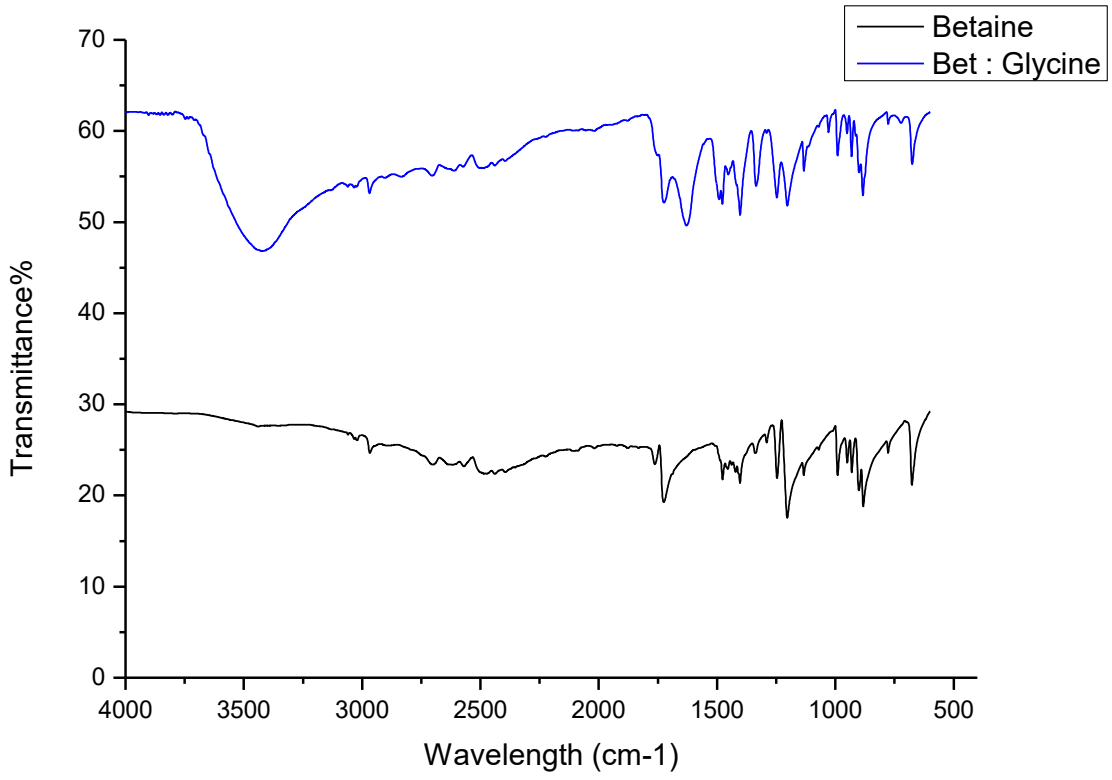
- ***Préparation des NaDESs***

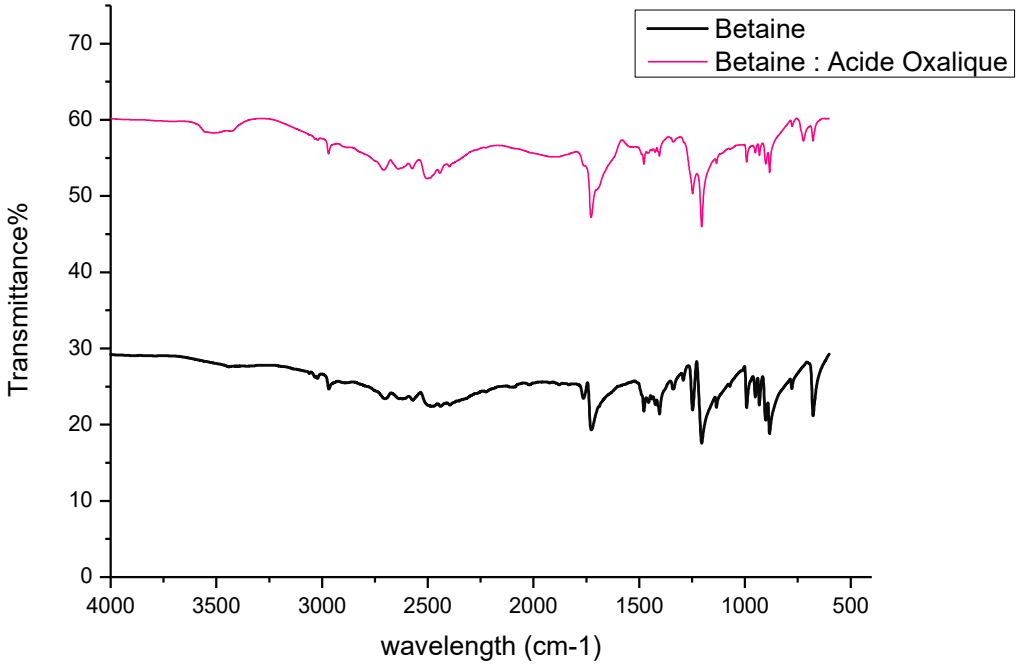
Mode opératoire

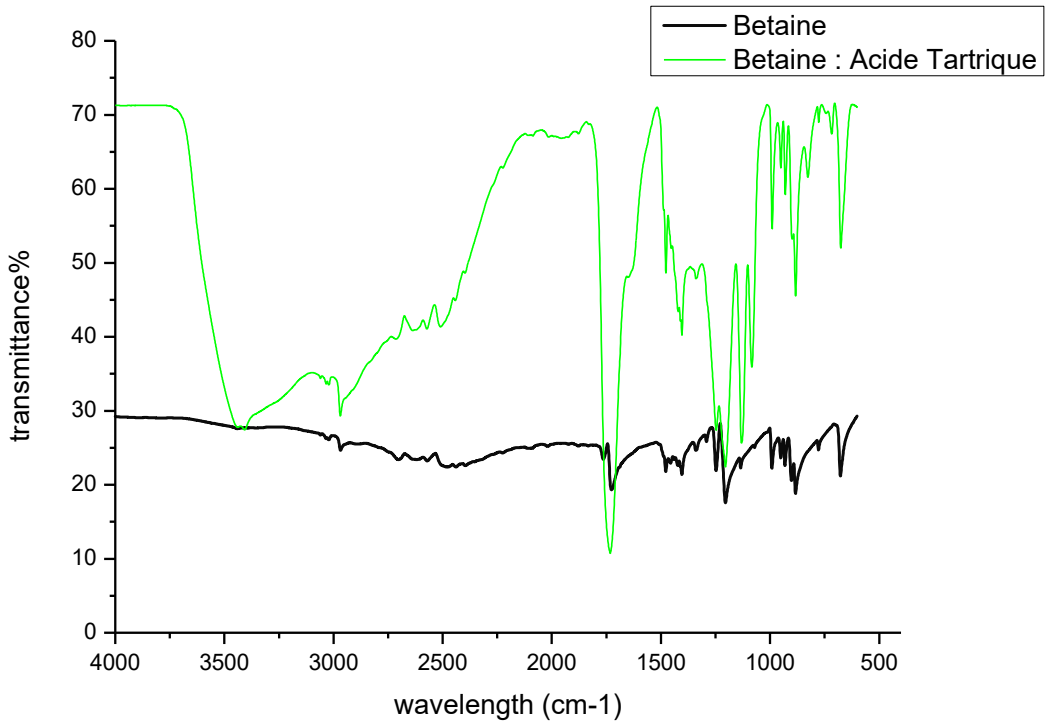
Dans un ballon de 100 mL, on introduit 1 éq d'hydrochlorure de Betaïne ainsi que la quantité correspondante d'acide organique HBD, selon le *ratio* molaire souhaité, dans 5 mL d'eau. Le mélange est abandonné à une agitation à 80 °C pendant 4 heures.

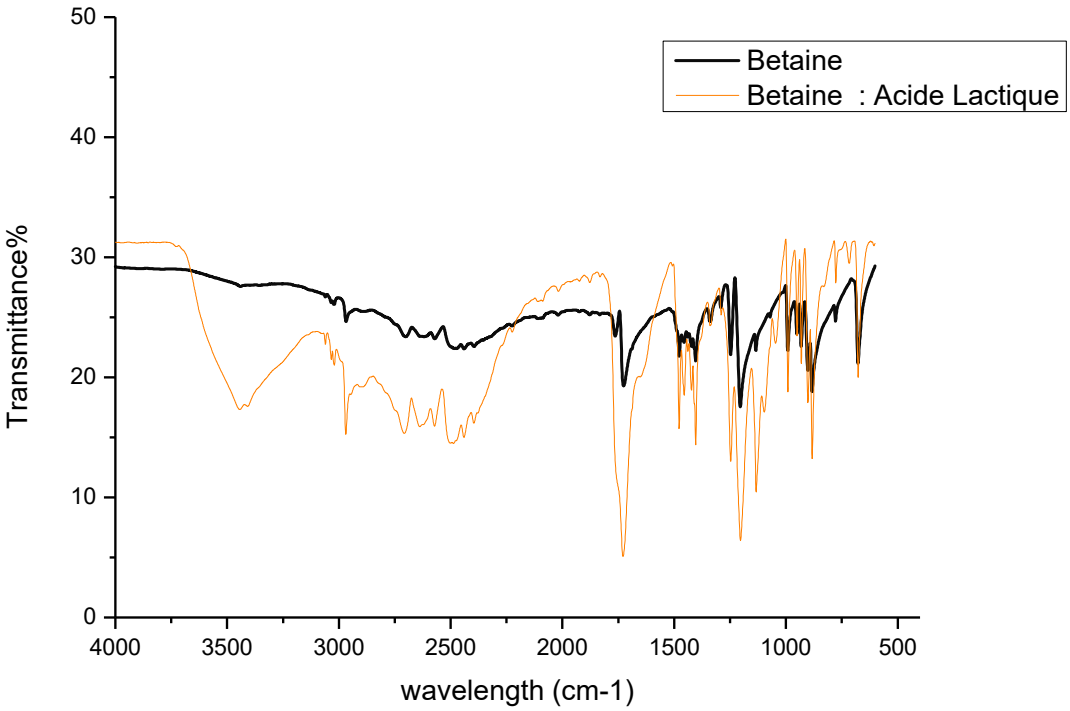
Les solvants eutectiques profonds naturels (NaDES) formés sont ensuite évaporé sous pression réduite, puis séchés pendant 8 à 12 heures afin d'éliminer toute trace d'eau.

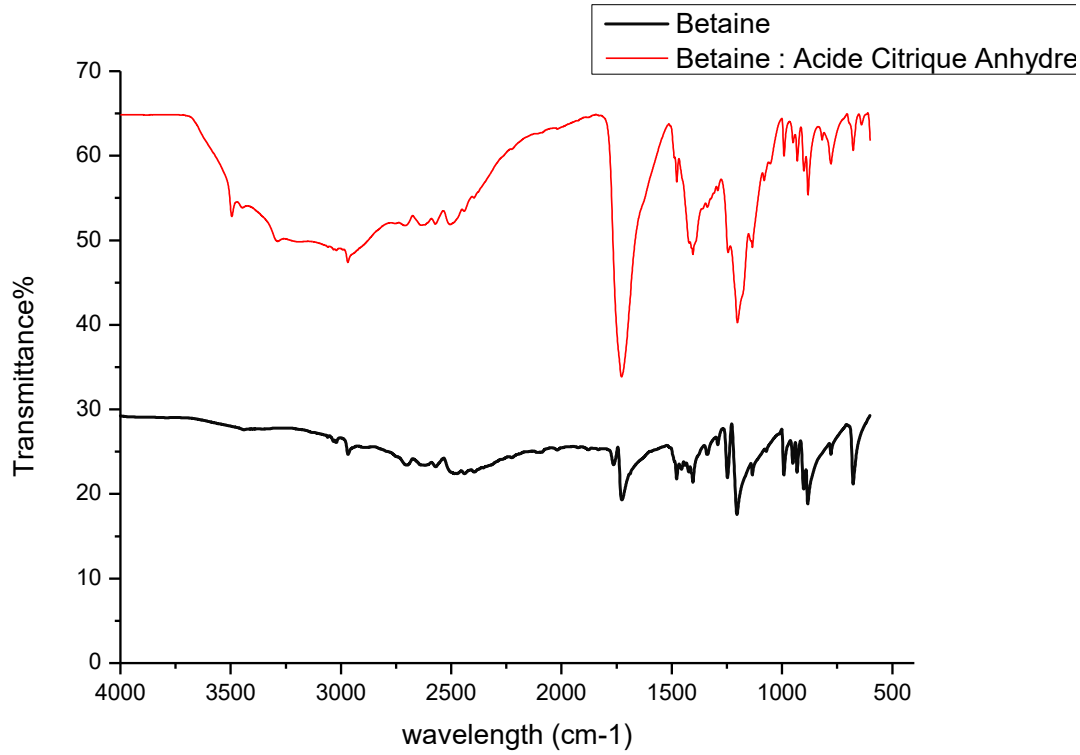
➢ ***Spectres IR des NaDESs préparées***

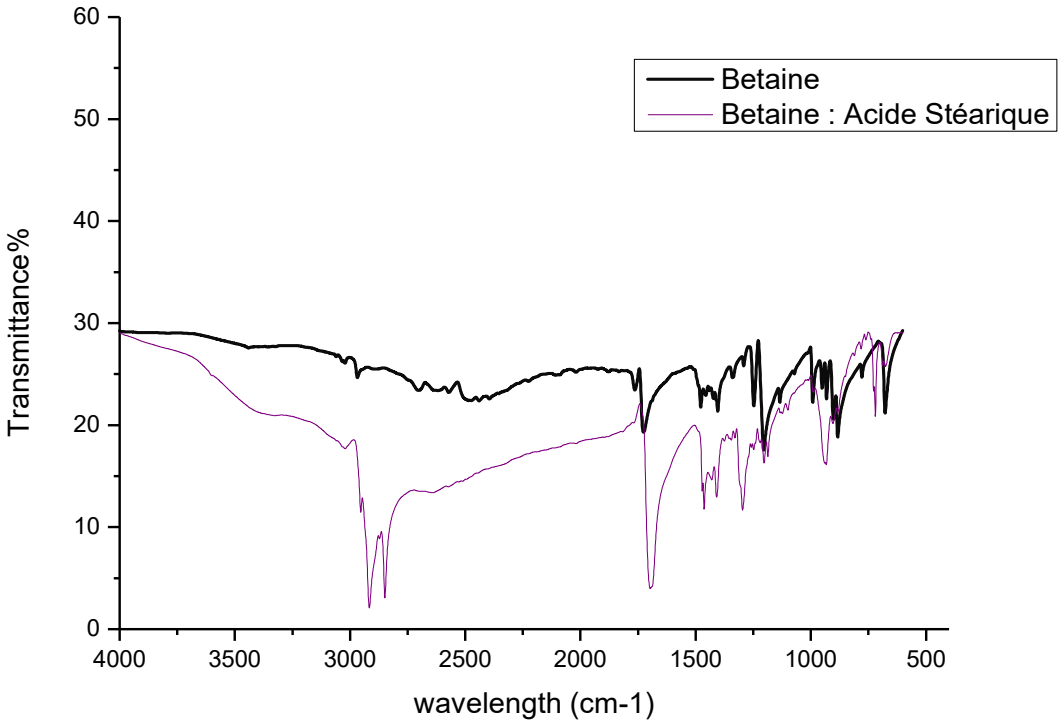


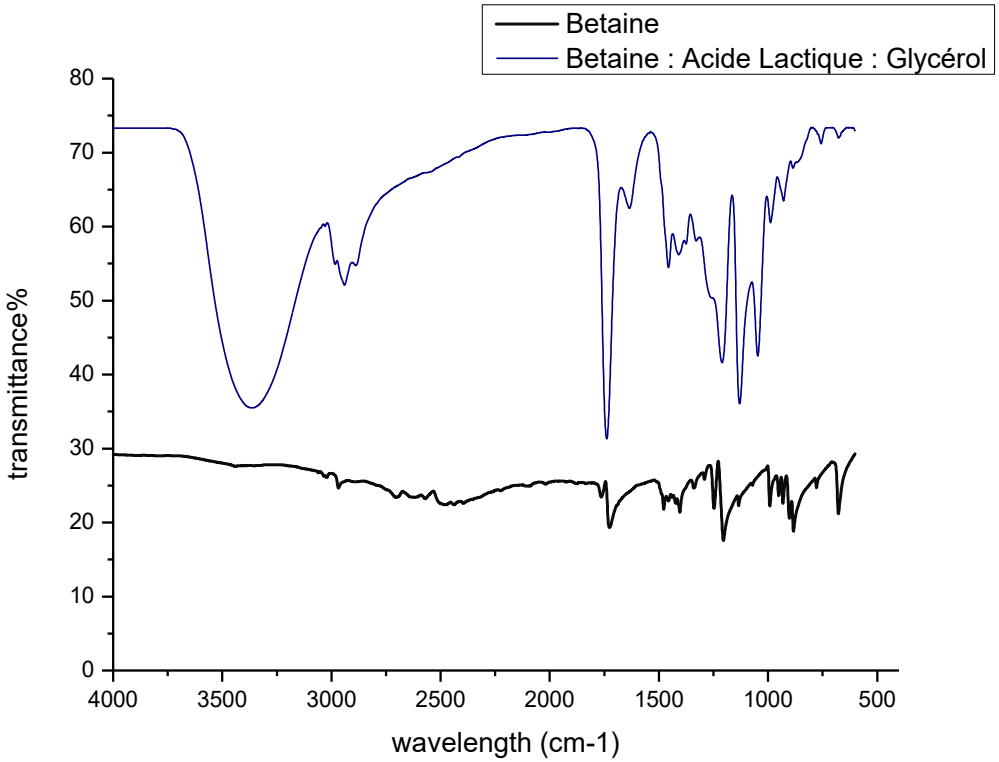

Betaine
Betaine : Acide Oxalique
Transmittance%
wavelength (cm-1)
0
10
20
30
40
50
60
70
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500

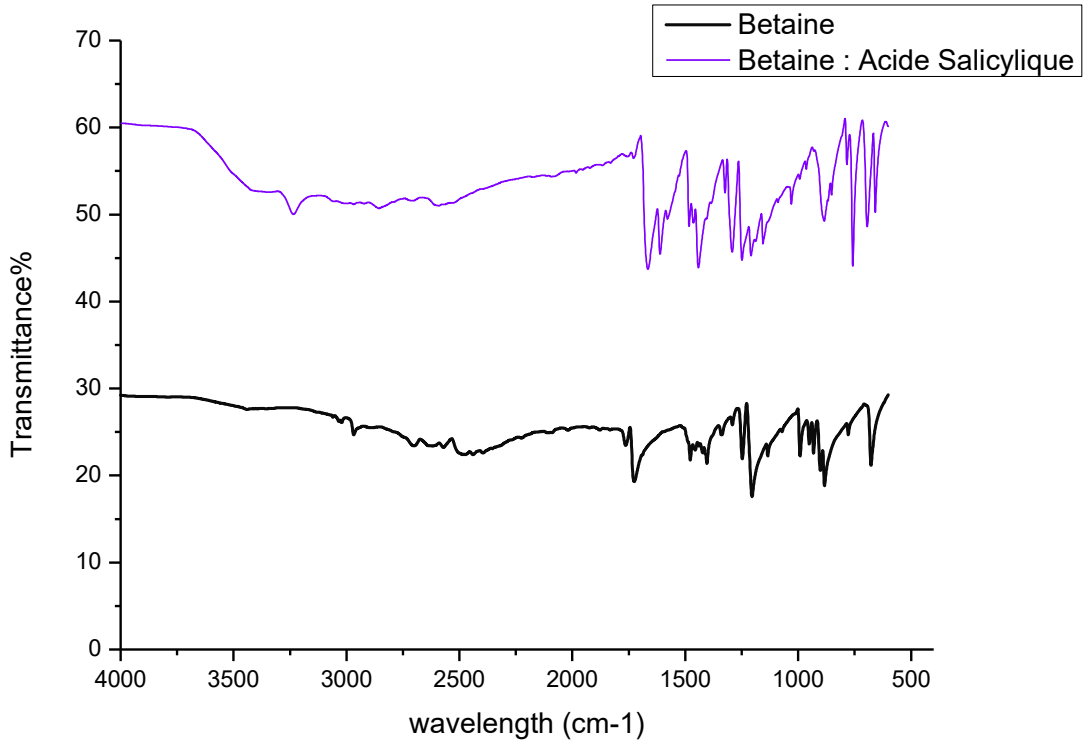

Betaine
Betaine : Acide Tartrique
transmittance%
wavelength (cm-1)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500


Betaine
Betaine : Acide Lactique
Transmittance%
wavelength (cm-1)
50
40
30
20
10
0
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500


Betaine
Betaine : Acide Citrique Anhydre
Transmittance%
wavelength (cm-1)
70
60
50
40
30
20
10
0
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500


Betaine
Betaine : Acide Stéarique
Transmittance%
wavelength (cm-1)
60
50
40
30
20
10
0
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500


Betaine
Betaine : Acide Lactique : Glycérol
transmittance%
wavelength (cm-1)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500



- ***Synthèse des DHPMs***

Mode opératoire

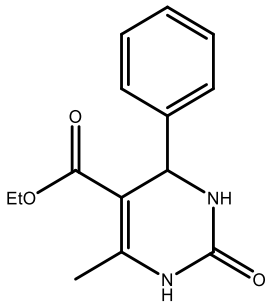
Dans un ballon monocol de 25 mL, on introduit 1 éq d'un dérivé de benzaldéhyde,1,5 éq d'acétoacétate d'éthyle ainsi que 1,5 éq d'urée/ thiourée, en utilisant 20 mol % de NaDES (Bet : A.L) (1 :1) comme catalyseur sous agitation à 80 °C.

L'évolution de la réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), montrant la disparition de l'aldéhyde de départ et l'apparition d'un nouveau composé.

Le brut réactionnel a été lavé avec de l'eau et recristallisé dans l'éthanol, puis a été filtré sous vide pour obtenir la Dihydropyrimidinone/Thiones.

- ***Caractéristiques physicochimiques des DHPMs synthétisés***

ethyl 6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**1a**)



Masse molaire : 260.29 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{16}N_2O_3$

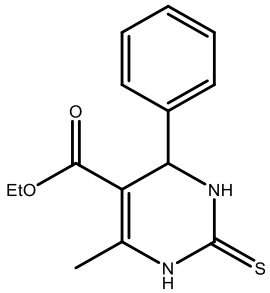
Aspect : Poudre blanche

Tf = 210.5 °C

Rdt =84.35%

Rf = 0.49 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl 6-methyl-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**1b**)



Masse molaire :276.36 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{16}N_2O_2S$

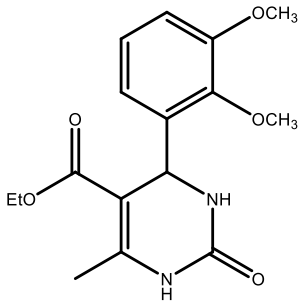
Aspect : Poudre jaune

Tf = 202°C

Rdt =79.97%

Rf = 0.45 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl4-(2,3-dimethoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**2a**)



Masse molaire : 320.35 g/mol

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

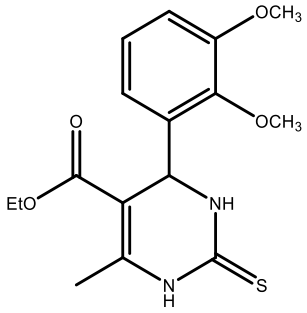
Aspect : Poudre blanche

Tf = 192°C

Rdt = 81.73%

Rf = 0.65 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl 4-(2,3-dimethoxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**2b**)



Masse molaire : 336.41 g/mol

Formule brute : $C_{16}H_{20}N_2O_4S$

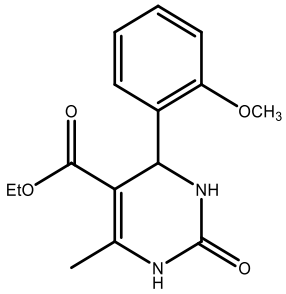
Aspect : Cristaux blanches jaunâtres

Tf = 182°C

Rdt = 86.44%

Rf = 0.62 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

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



Masse molaire : 290.32 g/mol

Formule brute : $C_{15}H_{18}N_2O_4$

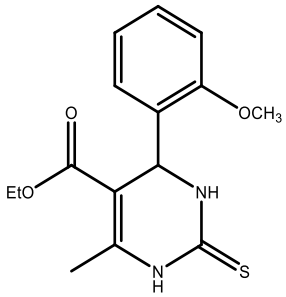
Aspect : Poudre blanche

Tf = 266°C

Rdt = 38.96%

Rf = 0.55 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl4-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**3b**)



Masse molaire : 306.39 g/mol

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

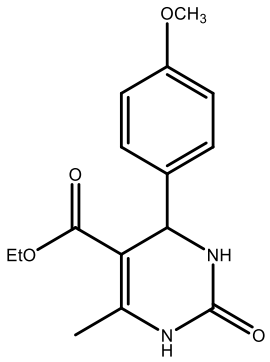
Aspect : Poudre blanche rosée

Tf = 172°C

Rdt = 72.26%

Rf = 0.53 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

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



Masse molaire : 290.32 g/mol

Formule brute : $C_{15}H_{18}N_2O_4$

Aspect : Poudre blanche

Tf = 212°C

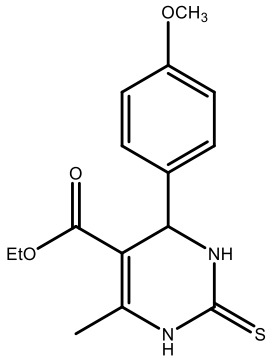
Rdt = 77.5%

Rf = 0.62 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 3.5, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 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, 14.56

ethyl4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**4b**)



Masse molaire : 306.39 g/mol

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

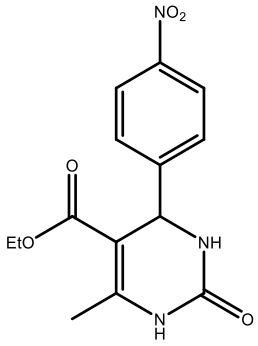
Aspect : Poudre blanche jaunâtre

Tf = 154°C

Rdt = 92.22

Rf = 0.58 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

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



Masse molaire : 305.29 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{15}N_3O_5$

Aspect : Poudre blanche

Tf = 216.7°C

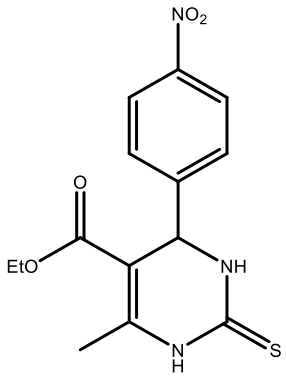
Rdt = 72.95%

Rf = 0.6 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 2H), 8.25 – 8.18 (m, 4H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 5.28 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.27 (s, 5H), 2.09 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 5H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.53, 152.47, 152.21, 149.84, 147.21, 128.12, 124.28, 98.68, 59.85, 54.17, 18.33, 145.51

ethyl 6-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**5b**)



Masse molaire : 321.36 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{15}N_3O_4S$

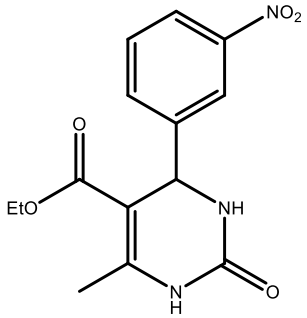
Aspect : Poudre orange

Tf = 324°C

Rdt = 47%

Rf = 0.57 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

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



Masse molaire : 305.29 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{15}N_3O_5$

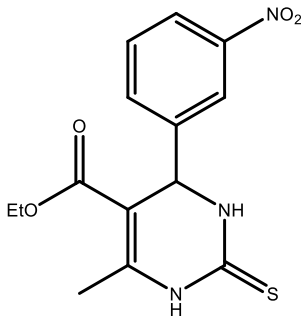
Aspect : Poudre blanche jaunâtre

Tf = 230°C

Rdt = 74.87%

Rf = 0.6 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl 6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**6b**)



Masse molaire : 321.36 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{15}N_3O_4S$

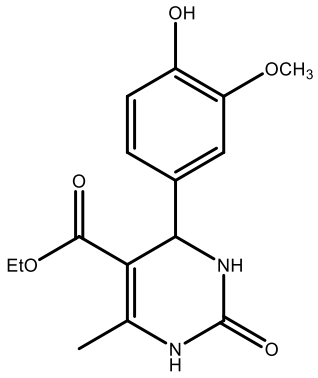
Aspect : Poudre orange pâle

Tf = 140°C

Rdt = 67%

Rf = 0.56 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**7a**)



Masse molaire : 306.32 g/mol

Formule brute : $C_{15}H_{18}N_2O_5$

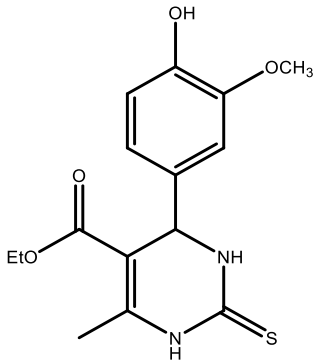
Aspect : Poudre blanche

Tf = 240.3°C

Rdt = 90.4%

Rf = 0.62 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**7b**)



Masse molaire : 322.39 g/mol

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

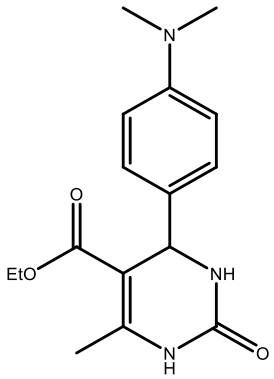
Aspect : Poudre blanc cassé

Tf = 219.5°C

Rdt = 92.99%

Rf = 0.47 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl4-(4-(dimethylamino)phenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**8a**)



Masse molaire : 303.36 g/mol

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

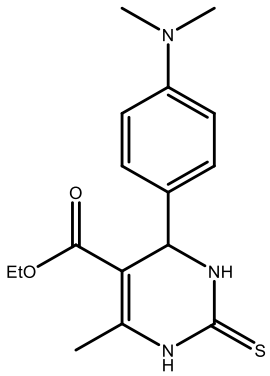
Aspect : Poudre jaune

Tf = 261°C

Rdt = 91.36%

Rf = 0.57 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl4-(4-(dimethylamino)phenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**8b**)



Masse molaire : 319.43 g/mol

Formule brute : $C_{16}H_{21}N_3O_2S$

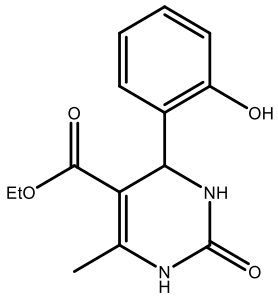
Aspect : Poudre verte sombre

Tf = 195°C

Rdt = 77.34%

Rf = 0.52 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl 4-(2-hydroxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**9a**)



Masse molaire : 276.29 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{16}N_2O_4$

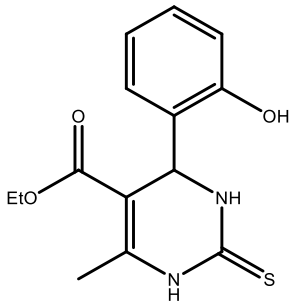
Aspect : Poudre blanche

Tf = 226.3°C

Rdt = 37.13%

Rf = 0.6 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

Ethyl4-(2-hydroxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**9b**)



Masse molaire : 292.36 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{16}N_2O_3S$

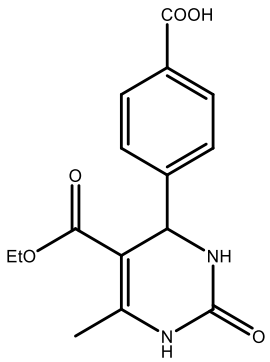
Aspect : Cristaux blancs

Tf = 239.8°C

Rdt = 57%

Rf = 0.55 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

4-(5-(ethoxycarbonyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-yl)benzoic acid (**10a**)



Masse molaire : 304.3 g/mol

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

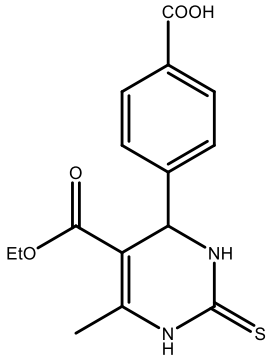
Aspect : Poudre blanche

Tf = 305.6°C

Rdt = 40%

Rf = 0.47 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

4-(5-(ethoxycarbonyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-yl)benzoic acid (**10b**)



Masse molaire : 320.37 g/mol

Formule brute : $C_{15}H_{16}N_2O_4S$

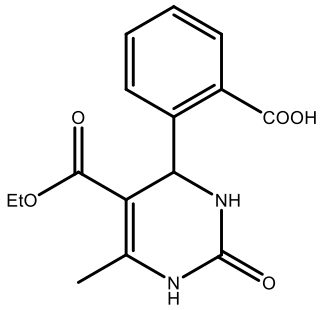
Aspect : Poudre blanche

Tf = 250°C

Rdt = 47.61%

Rf = 0.45 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

2-(5-(ethoxycarbonyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-yl)benzoic acid (**11a**)



Masse molaire : 304.3 g/mol

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

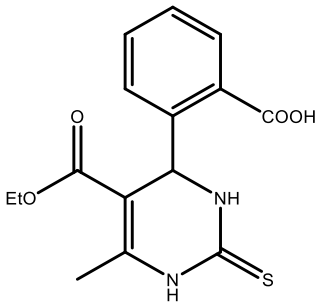
Aspect : Poudre blanche

Tf = 280.4°C

Rdt = 80.55%

Rf = 0.5 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

2-(5-(ethoxycarbonyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-yl)benzoic acid (**11b**)



Masse molaire : 320.37 g/mol

Formule brute : $C_{15}H_{16}N_2O_4S$

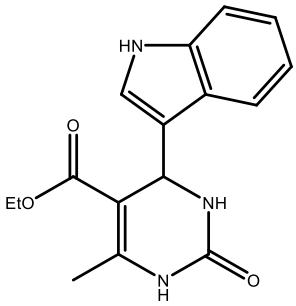
Aspect : Poudre blanche

Tf = 222°C

Rdt = 40%

Rf = 0.44 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl 4-(1H-indol-3-yl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**12a**)



Masse molaire : 299.33 g/mol

Formule brute : $C_{16}H_{17}N_3O_3$

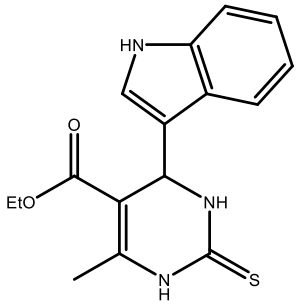
Aspect : Poudre orange pâle

Tf = 303°C

Rdt = 80.55%

Rf = 0.4 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl 4-(1H-indol-3-yl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**12b**)



Masse molaire : 315.4 g/mol

Formule brute : $C_{16}H_{17}N_3O_2S$

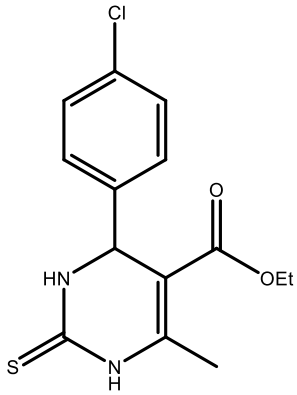
Aspect : Poudre rouge brique

Tf = 229°C

Rdt = 50.34%

Rf = 0.36 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)

ethyl 4-(4-chlorophenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**13a**)



Masse molaire : 310.81 g/mol

Formule brute : $C_{14}H_{15}N_2O_2SCl$

Aspect : Pâte

Tf = **--**

Rdt = 15%

Rf = 0.5 Hexane/Acétate d'éthyle (50 :50)