

- [23] Lasterra-Sánchez, M. E., Felfer, U., Mayon, P., Roberts, S. M., Thornton, S. R., & Todd, C. J. (1996). Development of the Julia asymmetric epoxidation reaction. Part 1. Application of the oxidation to enones other than chalcones. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (4), 343-348.
- [24] Hua, Y. Z., Han, X. W., Yang, X. C., Song, X., Wang, M. C., & Chang, J. B. (2014). Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation of Pyrrole with Chalcones Catalyzed by a Dinuclear Zinc Catalyst. *The Journal of organic chemistry*, 79(23), 11690-11699.
- [25] Feldman, M., Tanabe, S., Epifano, F., Genovese, S., Curini, M., & Grenier, D. (2011). antibacterial and anti-inflammatory activities of 4-hydroxycordoin: potential Therapeutic benefits. *Journal of natural products*, 74(1), 26-31.
- [26] ElSohly, H. N., Joshi, A. S., Nimrod, A. C., Walker, L. A., & Clark, A. M. (2001). Antifungal chalcones from *Macluratinctoria*. *Plantamedica*, 67(01), 87-89.
- [27] Haraguchi, H., Ishikawa, H., Mizutani, K., Tamura, Y., & Kinoshita, T. (1998). Antioxidative and superoxide scavenging activities of retrochalcones in *Glycyrrhiza inflata*. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 6(3), 339-347.
- [28] Washiyama, M., Sasaki, Y., Hosokawa, T., & Nagumo, S. (2009). Anti-inflammatory constituents of Sappan Lignum. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(5), 941-944.
- [29] Bailly, C., & Vergoten, G. (2020). Mechanistic insights into dimethyl cardamonin-mediated pharmacological effects: A double control of the AMPK-HMGB1 signaling axis. *Life Sciences*, 118601.
- [30] Gueye, R., Pouget, C., Champavier, Y., Buxeraud, J., Duroux, J. L., & Fagnère, C. (2014). Synthetic strategies to 2'-hydroxy-4'-methylsulfonylacetophenone, a key compound for the preparation of flavonoid derivatives. *Comptes Rendus Chimie*, 17(5), 443-449.

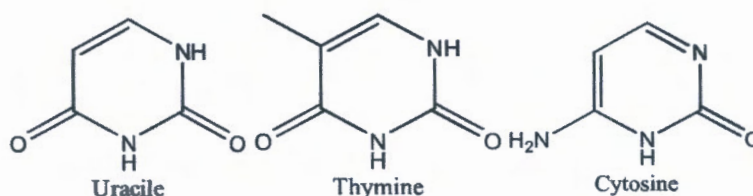
- [31] Victory, P., Borrell, J. I., Vidal-Ferran, A., Seoane, C., & Soto, J. L. (1991). The reaction of malononitrile with chalcone: a controversial chemical process. *Tetrahedron letters*, 32(39), 5375-5378.
- [32] Fathy, N. M., Aly, A. S., Abdel-Motti, F., & Abdel-Megeid, F. M. E. (1988). Some Reactions with 3-(2-Chloro-7-Methylquinolinyl) Chalcone Derivatives. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 35(5), 365-372.
- [33] Kannan, D., Naveen, S., Jagadeesan, G., Lokanath, N. K., & Thennarasu, S. (2019). Ultrasonic Cavitation Facilitates Rapid Synthesis of Trisubstituted Pyrazole Scaffolds through Michael Addition/Domino Cyclization. *ChemistrySelect*, 4(33), 9807-9810.
- [34] Prasad, S., Radhakrishna, V., & Ravi, T. K. (2019). Synthesis, spectroscopic and antibacterial studies of some schiff bases of 4-(4-bromophenyl)-6-(4-chlorophenyl)-2-aminopyrimidine. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 3943-3947.

## *Chapitre II*

### *Les Pyrimidines*

### 1- Introduction :

Les pyrimidines (ou 1,3-diazines) sont des composés hétérocycliques azotés à six chaînons, comportant quatre atomes de carbone et deux atomes d'azote. On trouve généralement les 1,3-diazines se retrouvent dans les bases nucléiques constituant les molécules d'ADN et d'ARN comme la thymine, l'uracile et la cytosine. Ces dérivés peuvent être synthétisés par condensation multi-composants.



**Figure 08** : Les différents dérivés de pyrimidine.

### 2- Préparation des Pyrimidines

Dans les paragraphes suivants, nous examinerons quelques méthodes de préparation des pyrimidines.

#### a- Synthèse naturelle (biosynthèse)

La plupart des organismes vivants sont capables de synthétiser naturellement des pyrimidines. Chez l'homme, la synthèse des pyrimidines se produit dans le cytoplasme des cellules, et plus particulièrement dans les cellules du foie, aussi dans les cellules du cerveau mais dans une moindre mesure. Cette voie de biosynthèse est la cible de nombreux inhibiteurs pharmacologiques (**schéma 19**) [1].

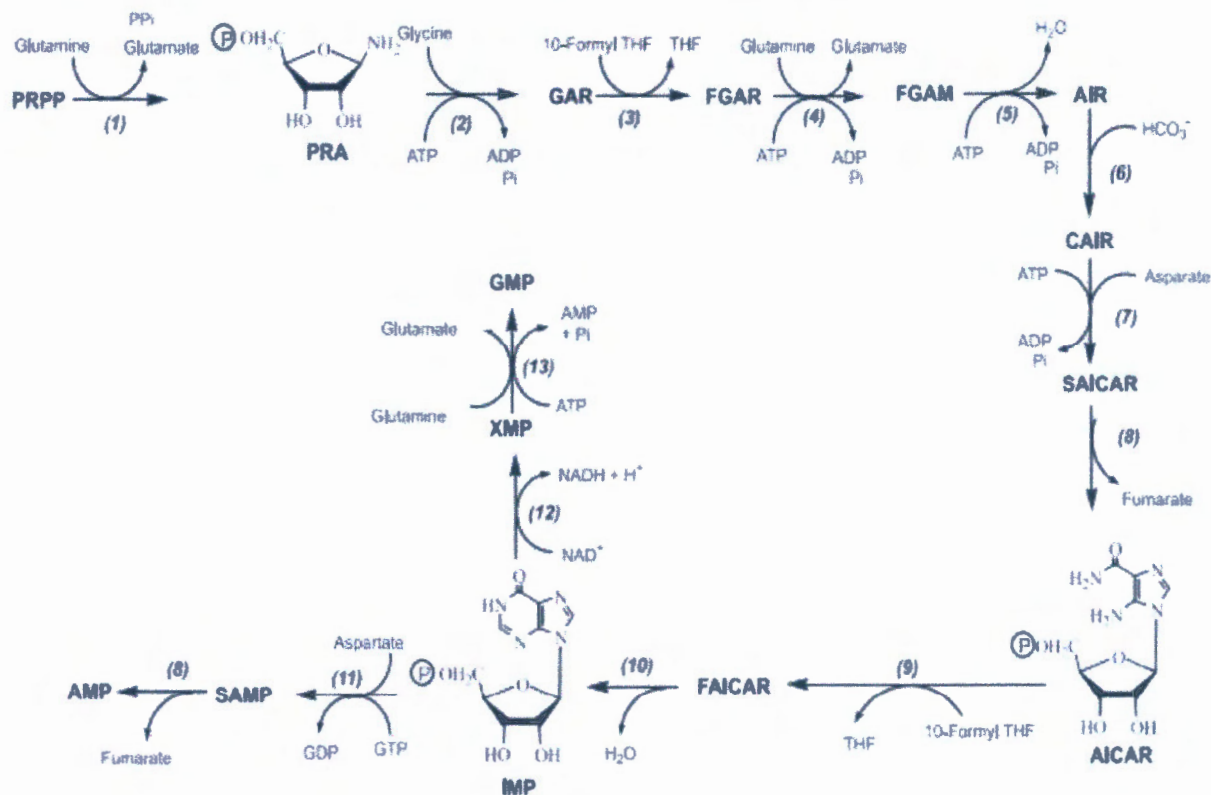


Schéma 19 : Biosynthèse des pyrimidines.

**b- Synthèse chimique des pyrimidines et dérivés**

**1- Réaction de Biginelli :**

En 1893, Pietro Biginelli a rapporté la première synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones (DHPMs) le composé (4), par une réaction à multiples composants en une seule étape, entre un aldéhyde aromatique (1), l'urée (2) avec l'acétoacétate d'éthyle (3) dans un milieu fortement acide dans l'éthanol à reflux, durant plusieurs heures (schéma 20) [2-5].

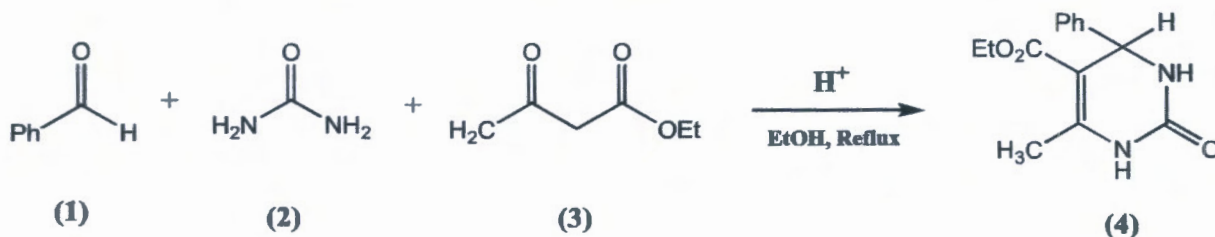


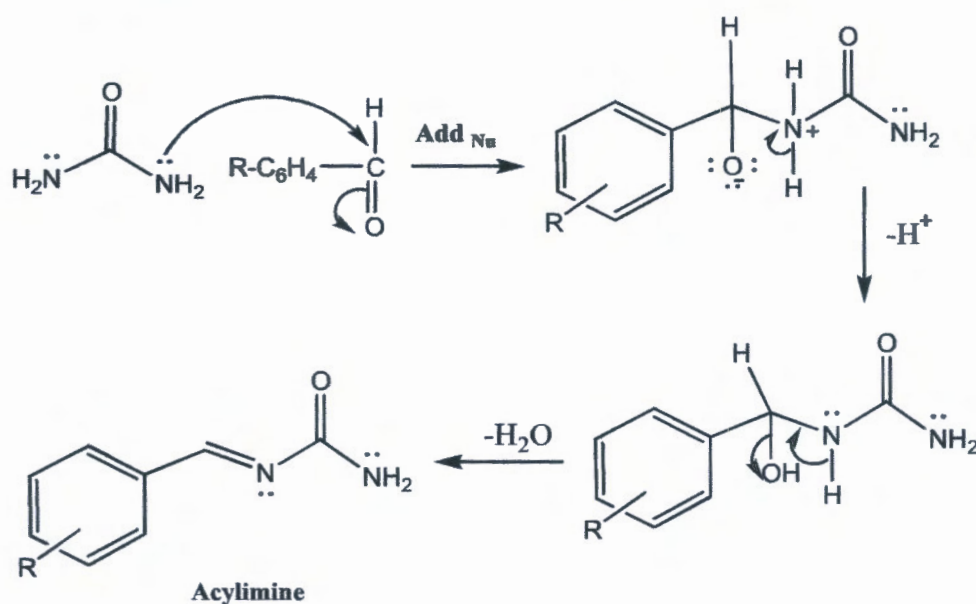
Schéma 20 : Réaction de Biginelli.

**Mécanisme réactionnel :**

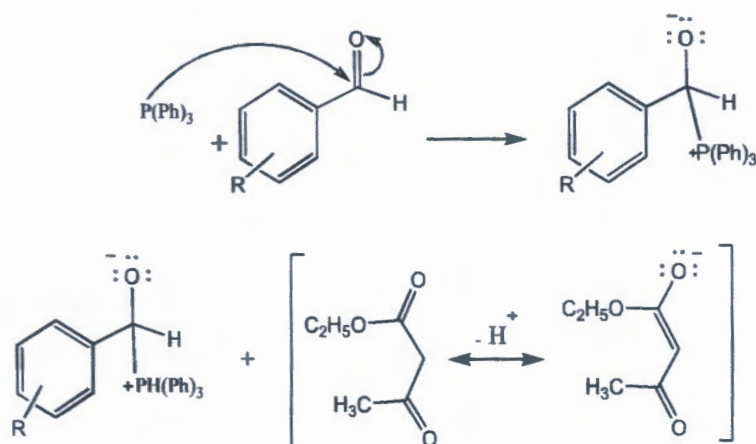
Le mécanisme suggéré pour la réaction de Biginelli - qui est catalysée par la triphénylphosphine - est schématisé ci-dessous en trois étapes (**schéma 21**) [6] :

**Etape 1 : Formation de l'intermédiaire acylimine.**

Cet intermédiaire est formé par une condensation entre l'aldéhyde et l'urée :

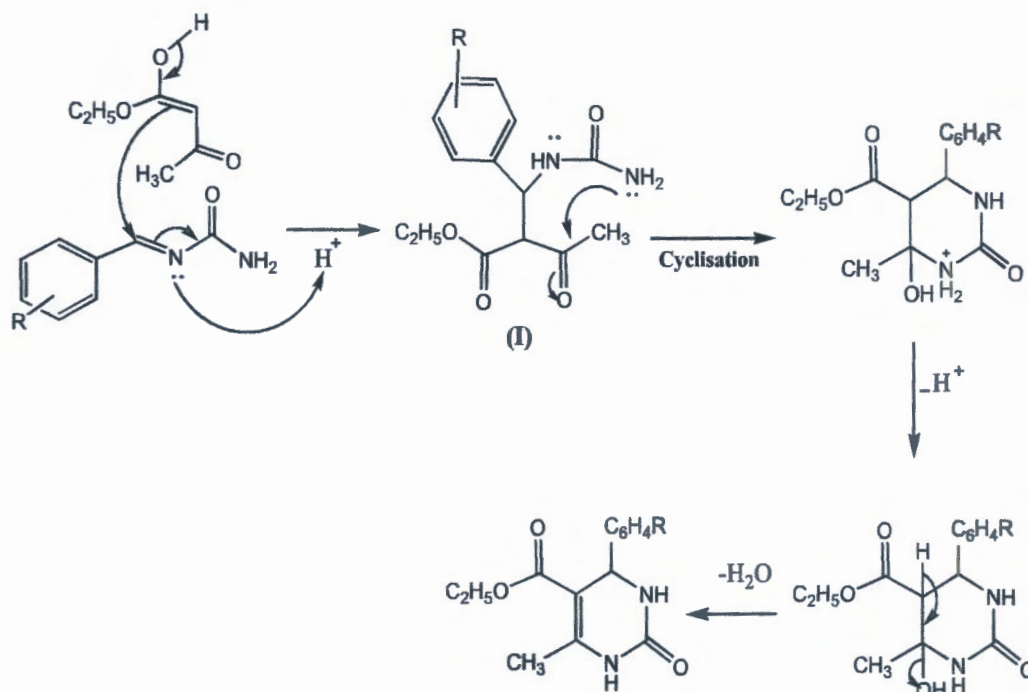
**Etape 2 : Enolisation de l'acétoacétate d'éthyle :**

La triphénylphosphine ( $P(Ph)_3$ ) joue le rôle d'une base de Lewis par interaction avec le carbone électrophile de l'aldéhyde. L'énolate -cétoester peut être formé en condensant l'aldéhyde avec la  $P(Ph)_3$ , qui conduit à la déprotonation du céto-ester.



**Étape 3 : Condensation de l'énol avec l'acylimine.**

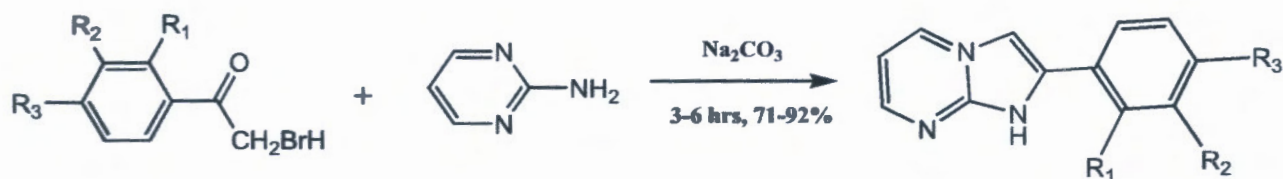
La condensation de l'énol avec l'acylimine donne un intermédiaire (I), qui subit une cyclisation suivie d'une déshydratation pour donner la dihydropyrimidine correspondante.



**Schéma 21** : Mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli.

**2- Synthèse de chichibabine à partir de la pyrimidine :**

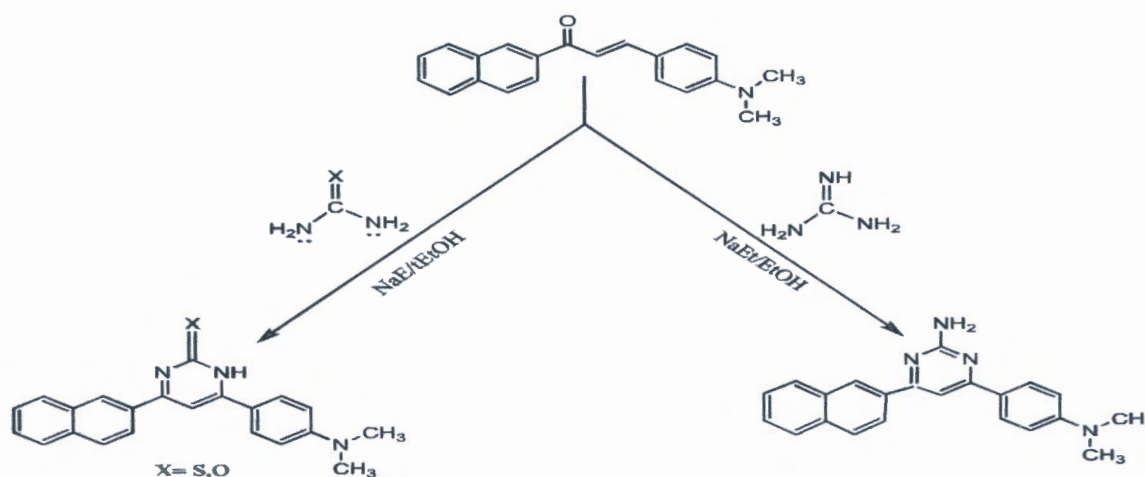
La synthèse des pyrimidines avec la réaction de Chichibabine se déroule dans des solvants ioniques à température ambiante. La pyrimidine synthétisée est récupérée avec un excellent rendement (schéma 22) [7].



**Schéma 22** : Synthèse de chichibabine.

### 3- Synthèse des pyrimidines à partir des chalcones :

La synthèse de dérivés pyrimidiniques à partir des chalcones, ce fait à partir d'une condensation de ces dernières avec l'urée, la thiourée ou avec du chlorhydrate (ou carbonate) de guanidine (schéma 23) [8].

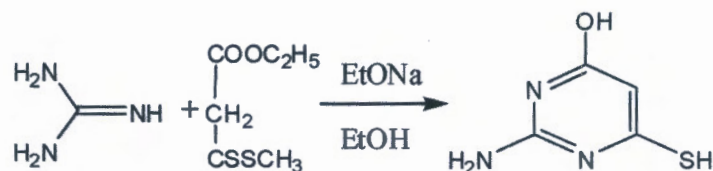


**Schéma 23** : Synthèse de dérivés de pyrimidine à partir d'une chalcone.

### 4- Synthèse des pyrimidines à partir de la condensation de la guanidine avec l'éthoxy carbonyl- dithioacétate de méthyle :

En 1959, Isbecque et Promel,R ont Synthétisé l' amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine à partir de la condensation de l'éthoxy carbonyl dithioacétate de méthyle avec la guanidine, en présence de l'éthylate de sodium dans l'éthanol (schéma 24) [9].

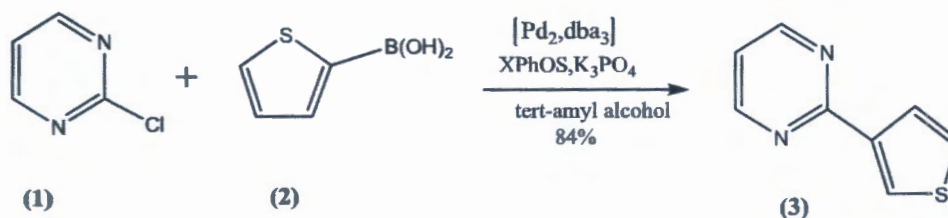




**Schéma 24 :** Synthèse de la pyrimidine à partir de la condensation de la guanidine avec l'éthoxy carbonyl dithioacétate de méthyle.

### 5- Réaction de Suzuki-Miyaura :

Selon le couplage de Suzuki-Miyaura, la synthèse des dérivés pyrimidiniques comme le 2-(thiophen-3'-yl) pyrimidine (3) se fait entre la 2-Chloropyrimidine (1), et l'acide thiophen-3-yl boronic (2), la réaction est catalysée par le tris (dibenzylideneacetone) avec le di -palladium et le di-cyclohexyl-[2',4',6'- tris (propan-2-yl)[1,1'-biphenyl]-2-yl-phosphane, dans un milieu alcoolique tert-amyl (TAA). La réaction est réalisée avec un rendement de 84 % (schéma 25) [10].

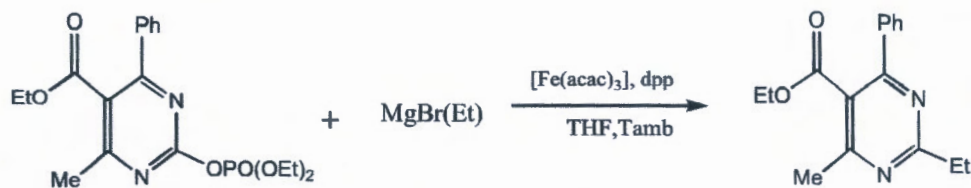


**Schéma 25 :** Synthèse d'un dérivé de pyrimidine par le couplage de Suzuki-Miyaura.

### 6- Réaction de couplage de Kumada :

La réaction de couplage croisée de Kumada est catalysée par le fer, elle se déroule entre le phosphate de pyrimidin-2-yle avec le bromure d'éthylmagnésium, en utilisant le [Fe (acac)<sub>3</sub>]

comme catalyseur, dpp comme ligand, et le THF comme solvant à température ambiante pendant 15 minutes (schéma 26) [11].

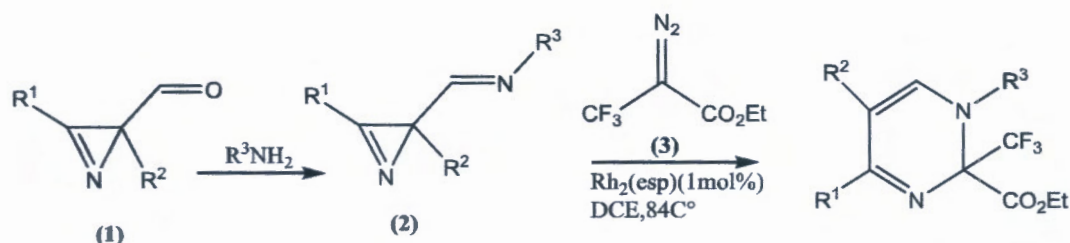


**Schéma 26 :** Réaction de Kumada.

Le rendement de cette réaction varie entre 30 et 80 % selon les conditions opératoires utilisées.

### 7- Synthèse des pyrimidines à partir de l'aldimine

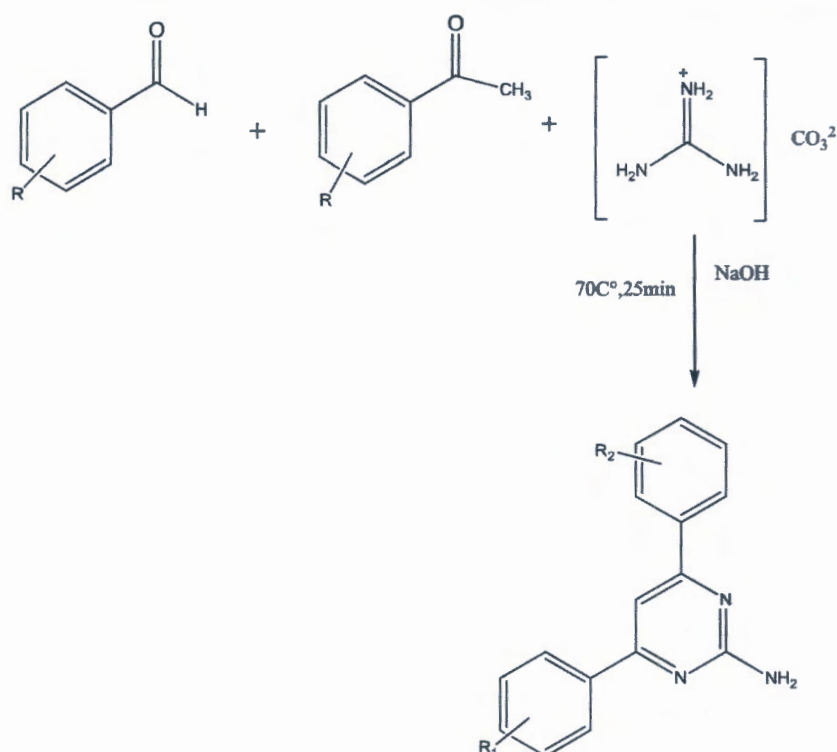
La pyrimidine peut être synthétisée à partir de l'aldimine (2), qui a été préparée par condensation d'aldéhyde (1) avec une amine primaire (R<sup>3</sup>NH<sub>2</sub>) dans le benzène anhydre, puis on ajoute le diazo (3); cette étape est effectuée dans le dichloroéthane (DCE) à reflux en présence du catalyseur Rh<sub>2</sub> (schéma 27) [12].



**Schéma 27 :** Synthèse de la pyrimidine à partir de l'aldimine.

### 8- Synthèse du 2-amino-4,6-diarylpyrimidine à partir du carbonate de guanidine

Le 2-amino-4,6-diarylpyrimidine peut être synthétisé par une réaction à multiples composants, par condensation de l'aldéhyde aromatique avec l'acétophénone et le carbonate de guanidine, en présence de d'hydroxyde de sodium sans solvant (schéma 28) [13].



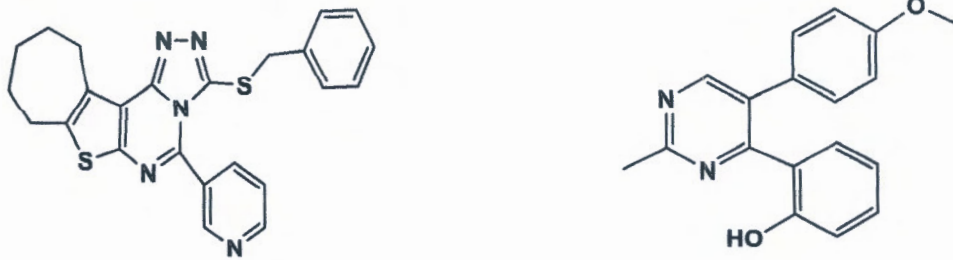
**Schéma 28 :** Synthèse du 2-amino pyrimidine par une réaction à multi-composants.

### 3- Intérêts biologiques des pyrimidines et dérivés

Les pyrimidines et dérivés sont des composés hétérocycliques très utilisées dans l'industrie pharmaceutique. Elles présentent des activités anticancéreuses, anti-tuberculeuses, antibactériennes, antivirales, anti-hypertensives et anti-inflammatoires.

#### a- Activité anticancéreuse :

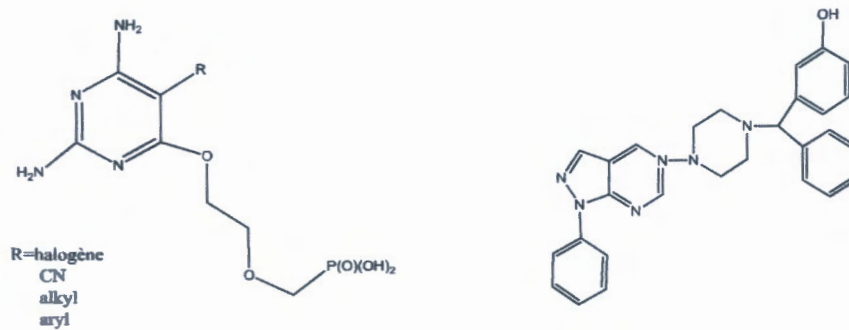
La pyrimidine se trouve en tant que noyau central dans une grande variété de composés chimiques, qui présentent une activité biologique importante, les pyrimidines 2,4-disubstituées et 2,4,6-trisubstituées et les hexa-hydrocyclooctathieno [2,3-d]pyrimidine ont montré une puissante activité anticancéreuse (**figure 09**) [13,14] :



**Figure 09 :** Structure chimiques des dérivés de pyrimidine à activité anticancéreuse.

#### b- Activité antivirale :

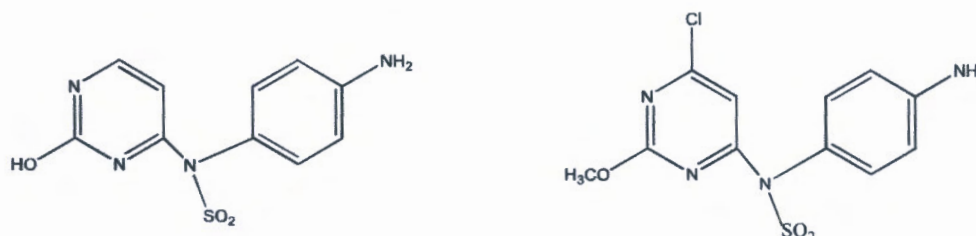
Les dérivés pyrimidiniques nucléosidiques constituent une famille d'inhibiteurs de la réplication virale contre les virus de *l'hépatite B*, *l'herpès simple* et le virus de l'immunodéficience humaine (*VIH*) dans les cellules infectées. Parmi les dérivés de pyrimidines : Le pyrazolo[3,4-d]pyrimidine. Certains dérivés se sont avérés très efficaces pour inhiber la réplication des entérovirus à concentrations nanomolaires (**figure 10**) [15,16] :



**Figure 10 :** Structures chimiques des dérivés de la pyrimidine à activité anti-virale.

**c-Activité antibactérienne :**

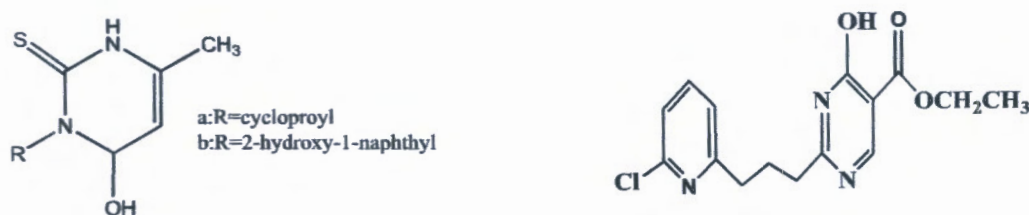
Les dérivés (alcoxy-2-pyrimidyl-4)-N- sulfanilamide synthétisés par condensation des amino-4-pyrimidines avec le chlorure de p-nitrobenzène sulfonyle dans la pyridine, possèdent des activités antimicrobiennes intéressantes (**figure 11**) [17-19].



**Figure 11 :** Structures chimiques des dérivés de la pyrimidine à activité antibactérienne.

**d- Activité anti-inflammatoire et activité analgésique :**

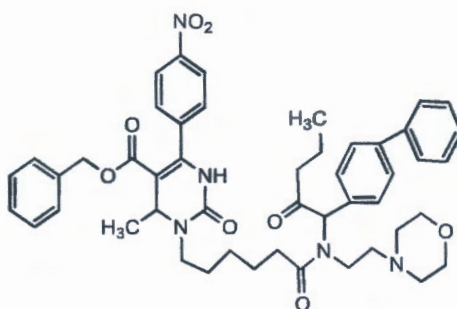
Un grand nombre de dérivés de pyrimidine synthétisés, ont été évalués pour une activités analgésique et anti-inflammatoire, prenons comme exemple Le **3-cyclopropyl-4-hydroxypyrimidin-2-thion (a)** qui a une bonne activité analgésique, le **3-(2hydroxy-1-naphthyl)-4-hydroxypyrimidin-2-thione (b)**, qui a montré une activité anti-inflammatoire importante (**figure 12**) [20-22].



**Figure 12 :** Structure chimiques des dérivés de pyrimidines a activité analgésique et anti-inflammatoire.

**e- Activité antiparasitaire :**

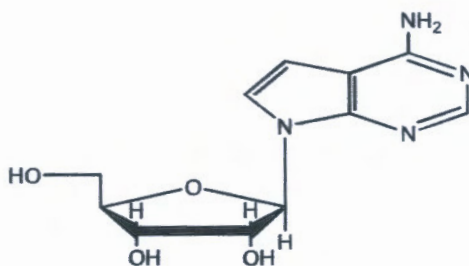
Les dérivés pyrimidone-amide présente une activité antiparasitaire, comme exemple le composé DMT 3024 qui a une activité inhibitrice contre le virus du malaria et du paludisme (**figure 13**) [23].



**Figure 13** : Structure chimique d'un dérivé pyrimidone à activité antiparasitaire.

**f- Activité antibiotique :**

Le Nucléoside tubercidine est un dérivé de pyrrolo [2,3-d] pyrimidine, qui est un produit naturel, ce dérivé pyrimidinique a approuvé une activité antibiotique très importante contre certaines souches bactériennes (**figure 14**) [24].



**Figure 14** : Structure chimique du nucléoside tubercidine.

**g- Activité antifongique :**

Rival, Y., et al ont synthétisé une série de dérivés imidazo [1,2- a] pyrimidines, les composés préparés ont été évalués pour leurs activités antifongiques sur différentes souches de champignons pathogènes pour l'homme (figure 15) [25].



**Figure 15 :** Structure chimique des dérivés de la pyrimidine à activité antifongique.

**Références bibliographiques :**

- [1] Newell, P. C., & Tucker, R. G. (1968). Biosynthesis of the pyrimidine moiety of thiamine. A new route of pyrimidine biosynthesis involving purine intermediates. *Biochemical Journal*, 106(1), 279-287.
- [2] Sabitha, G., Reddy, G. K. K., Reddy, C. S., & Yadav, J. S. (2003). One-pot synthesis of dihydropyrimidinones using iodotrimethylsilane. Facile and new improved protocol for the Biginelli reaction at room temperature. *Synlett*, 2003(06), 0858-0860.
- [3] Fazaeli, R., Tangestaninejad, S., Aliyan, H., & Moghadam, M. (2006). One-pot synthesis of dihydropyrimidinones using facile and reusable polyoxometalate catalysts for the Biginelli reaction. *Applied Catalysis A: General*, 309(1), 44-51.
- [4] Yadav, J. S., Reddy, B. S., Reddy, E. J., & Ramalingam, T. (2000). Microwave-assisted efficient synthesis of dihydro pyrimidines: improved high yielding protocol for the Biginelli reaction. *Journal of Chemical Research*, 2000(7), 354-355.
- [5] Shi, F., Jia, R., Zhang, X., Tu, S., Yan, S., Zhang, Y., ... & Yao, C. (2007). Extension of the Biginelli-Type Reaction: One-Pot Synthesis of Pyrimido-pyrimidines and Spirobi [pyrimidine] s Using Potassium Hydrogen Sulfate as a Catalyst. *Synthesis*, 2007(18), 2782-2790.
- [6] Mansoor, S. S., Shafi, S. S., & Ahmed, S. Z. (2016). An efficient one-pot multicomponent synthesis of 3, 4-dihydropyrimidine-2-(1H)-ones/thiones/imines via a Lewis base catalyzed Biginelli-type reaction under solvent-free conditions. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S846-S851.
- [7] Xu, D., Liu, B., & Zheng, M. (2003). Synthesis of 2-arylimidazo [1, 2-a] pyrimidines by the Chichibabin synthesis in ionic liquids. *Journal of Chemical Research*, 2003(10), 645-647.
- [8] Agarwal, A., Srivastava, K., Puri, S. K., & Chauhan, P. M. (2005). Synthesis of 2, 4, 6-trisubstituted pyrimidines as antimalarial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 13(15), 4645-4650.
- [9] Isbècque, D., Promel, R., Quinaux, R. C., & Martin, R. H. (1959). Synthèse de pyrimidines. Etude de la condensation de l'éthoxycarbonyl-dithioacétate de méthyle avec les amidines. *Helvetica Chimica Acta*, 42(4), 1317-1323.
- [10] Billingsley, K., & Buchwald, S. L. (2007). Highly efficient monophosphine-based catalyst for the palladium-catalyzed suzuki- miyaura reaction of heteroaryl halides and



heteroaryl boronic acids and esters. *Journal of the American Chemical Society*, 129(11), 3358-3366.

[11] Xing, T., Zhang, Z., Da, Y. X., Quan, Z. J., & Wang, X. C. (2015). Iron-Catalyzed Kumada Cross-Coupling Reactions of Pyrimidin-2-yl Phosphates: An Efficient Approach to C2-Functionalized Pyrimidines. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 4(6), 538-544.

[12] Novikov, M. S., Rostovskii, N. V., Koronotov, A. N., Zavyalov, K. V., Zubakin, G. V., Khlebnikov, A. F., & Starova, G. L. (2017). Synthesis of 1, 2-Dihydropyrimidine-2-carboxylates via Regioselective Addition of Rhodium (II) Carbenoids to 2 H-Azirine-2-carbaldimines. *The Journal of organic chemistry*, 82(24), 13396-13404.

[13] Xie, F., Zhao, H., Zhao, L., Lou, L., & Hu, Y. (2009). Synthesis and biological evaluation of novel 2, 4, 5-substituted pyrimidine derivatives for anticancer activity. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(1), 275-278.

[14] Kandeel, M. M., Refaat, H. M., Kassab, A. E., Shahin, I. G., & Abdelghany, T. M. (2015). Synthesis, anticancer activity and effects on cell cycle profile and apoptosis of novel thieno [2, 3-d] pyrimidine and thieno [3,2-e] triazolo [4,3-c] pyrimidine derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 90, 620-632.

[15] Chern, J. H., Shia, K. S., Hsu, T. A., Tai, C. L., Lee, C. C., Lee, Y. C., ... & Shih, S. R. (2004). Design, synthesis, and structure-activity relationships of pyrazolo [3, 4-d] pyrimidines: a novel class of potent enterovirus inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(10), 2519-2525.

[16] Yates, M. K., Chatterjee, P., Flint, M., Arefeayne, Y., Makuc, D., Plavec, J., ... & Seley-Radtke, K. L. (2019). Probing the effects of pyrimidine functional group switches on acyclic fleximer analogues for antiviral activity. *Molecules*, 24(17), 3184.

[17] Nitta, Y., Okui, K., Ito, K., & Togo, M. (1965). Derivees des Pyrimidines. II. Synthese des Alcoxy-2-Pyrimidyl-4)-N1-Sulfanilamides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 13(5), 568-573.

[18] Watkins, S. M., Ghose, D., Blain, J. M., Grote, D. L., Luan, C. H., Clare, M., ... & Hagen, T. J. (2019). Antibacterial activity of 2-amino-4-hydroxypyrimidine-5-carboxylates and binding to *Burkholderia pseudomallei* 2-C-methyl-D-erythritol-2, 4-cyclodiphosphate synthase. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 29(20), 126660.

- [19] Panahi, F., Yousefi, R., Mehraban, M. H., & Khalafi-Nezhad, A. (2013). Synthesis of new pyrimidine-fused derivatives as potent and selective antidiabetic  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Carbohydrate research*, 380, 81-91.
- [20] AbdEl-Azim, M. H., Aziz, M. A., Mouneir, S. M., EL-Faragy, A. F., & Shehab, W. S. (2020). Ecofriendly synthesis of pyrano [2, 3-d] pyrimidine derivatives and related heterocycles with anti-inflammatory activities. *Archiv der Pharmazie*, 353(9), 2000084.
- [21] Atatreh, N., Youssef, A. M., Ghattas, M. A., Al Sorkhy, M., Alrawashdeh, S., Al-Harbi, K. B., ... & Abd-El-Aziz, A. S. (2019). Anti-inflammatory drug approach: Synthesis and biological evaluation of novel pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine compounds. *Bioorganic chemistry*, 86, 393-400.
- [22] Sondhi, S. M., Dinodia, M., Rani, R., Shukla, R., & Raghubir, R. (2009). Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some pyrimidine derivatives.
- [23] Chiang, A. N., Valderramos, J. C., Balachandran, R., Chovatiya, R. J., Mead, B. P., Schneider, C., ... & Brodsky, J. L. (2009). Select pyrimidinones inhibit the propagation of the malarial parasite, Plasmodium falciparum. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(4), 1527-1533.
- [24] Hwang, B. K., Ahn, S. J., & Moon, S. S. (1994). Production, purification, and antifungal activity of the antibiotic nucleoside, tubercidin, produced by Streptomyces violaceoniger. *Canadian journal of botany*, 72(4), 480-485.
- [26] Rival, Y., Grassy, G., Taudou, A., & Ecalle, R. (1991). Antifungal activity in vitro of some imidazo [1, 2-a] pyrimidine derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 26(1), 13-18.

## *Chapitre III*

### *Résultats et Discussion*

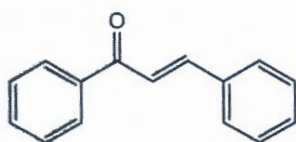
## 1- Résultats

### 1<sup>ère</sup> Synthèse: Synthèse des Chalcones et dérivés

Les Chalcones et leurs dérivés, mentionnés par (P), sont synthétisés par le même mode opératoire déjà décrit.

#### a- Synthèse du Benzylidène acétophénone (P1) :

On fait la condensation de 4,4 ml d'acétophénone (0,0037mole) avec 4,0 ml de benzaldéhyde (0,0037mole), en présence de NaOH (10 %). On a obtenu 6,11 g de Benzylidène acétophénone (P1).



(P<sub>1</sub>)

**Nom systématique:** 1,3-diphénylprop-2-èn-1-one (P1).

**Formule brute:** C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O

**Masse molaire:** 208,26 g/ mole.

**Forme :** poudre.

**Couleur :** jaune.

**Rdt :** 80%

**Rf :** 0,36.

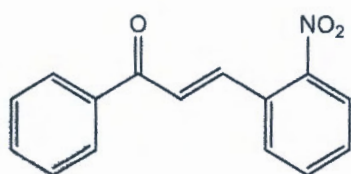
**T<sub>f</sub> :** 58 °C.



**Figure 16 :** Photo prise du produit (P1).

#### b- Synthèse de : 3-(2`-nitrophényl)-1-phénylprop-2-èn-1-one (P2)

A partir de 0,6 g (0,0037 mole) de 2- Nitrobenzaldéhyde et de 4,0 ml (0,0037 mole) d'acétophénone, on a Obtenu : 0 ,267 g de 2- Nitrochalcone (P2).

(P<sub>2</sub>)

**Nom systématique:** 2-nitrochalcone (P<sub>2</sub>).

**Formule brute:** C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.

**Masse molaire:** 253,25 g/ mole.

**Forme:** poudre.

**Couleur:** marron foncé.

**Rdt:** 30%.

**Rf:** 0,4.

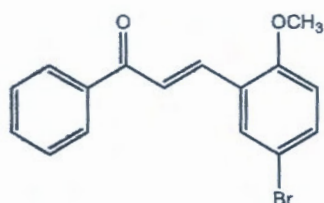
**T<sub>f</sub>:** 114-128 °C.



**Figure 17 :** Photo prise du produit (P<sub>2</sub>).

### c- Synthèse de : 3-(5'-bromo-2-méthoxyphényl)-1-phénylprop-2-èn-1-one (P3)

A partir de 0,52 ml (0,0023 mole) de 5-bromo-2-méthoxy benzaldéhyde, et de 4 ml (0,0037 mole) d'acétophénone on obtient 0,66 g de 2-méthoxy-5-bromo-chalcone (P<sub>3</sub>).

(P<sub>3</sub>)

**Nom systématique:** 3-(5'-bromo-2'-métoxyphényl)-1-phényl prop-2-èn-1-one (P<sub>3</sub>).

**Formule brute :** C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>3</sub>

**Masse molaire :** 317,18 g/ mole.

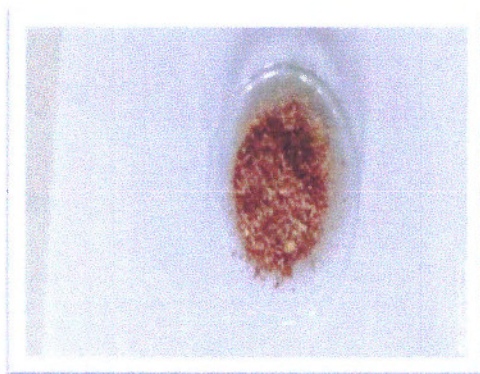
**Forme :** poudre.

**couleur :** caramel.

**Rdt :** 56,30% .

**Rf :** 0,32 .

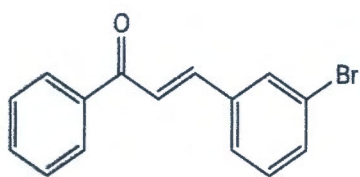
**T<sub>f</sub> :** 105-110 °C .



**Figure 18 :** Photo prise du produit (P3).

**d- Synthèse de 3-(3'-bromophényl)-1-phénylprop-2-èn-1- one (P4)**

A partir de 0,43 ml (0,0037mol) de 3-bromobenzaldéhyde et de 4,0 ml (0,0037 mol) d'acétophénone, on obtient 0,68 g de 3-bromochalcone (P4).



**(P4)**

**Nom systematique:** 3-(3'-bromophényl)-1-phényl prop-2-èn-1- one (P4) .

**Formule brute :** C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrO.

**Masse molaire:** 287,15 g/ mole.

**Forme :** poudre.

**Couleur :** Beige.

**Rdt :** 12 %.

**Rf:** 0,46.

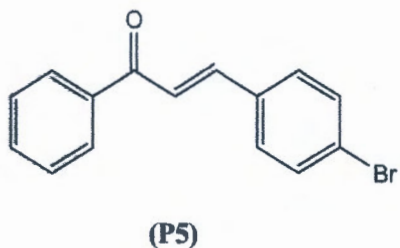
**T<sub>f</sub> :** 198-205 °C.



**Figure 19 :** Photo prise du produit (P4).

**e- Synthèse de 3-(4'-bromophényl)-1-phénylprop-2-èn-1-one (P5)**

A partir du 0,68g (0,0037 mole) de 4-bromobenzaldéhyde et de (0,0037 mol) de 4,0 ml d'acétophénone, on a obtenu 0,168 g de 4-bromochalcone (P5).



**Nom systématique:** 3-(4'-bromophényl)-1-phénylprop-2-èn-1-one (P5):

**Formule brute:** C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrO .

**Masse molaire :** 287,15 g/ mole.

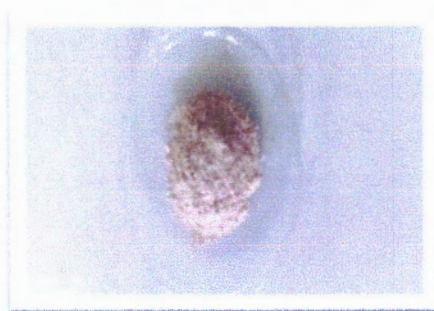
**Forme:** poudre.

**couleur :** marron claire.

**Rdt :** 16 % .

**Rf:** 0,34 .

**T<sub>f</sub>:** 203- 211 °C.



**Figure 20 :** Photo prise du produit (P5).

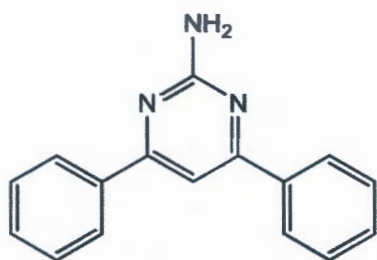
**2<sup>ème</sup> Synthèse : Synthèse d'une pyrimidine aminée****Méthode 1 :**

Dans un ballon de 250 ml, on fait dissoudre des quantités équimolaires de la chalcone (P1) et de la guanidine carbonate dans l'éthanol absolu, puis on ajoute doucement 5ml (NaOH, 40%). On maintient la réaction à reflux pendant 6-7 h.

**Résultat :** cette méthode n'a pas donné de résultat.

**Méthode 2 :**

La méthode est mentionnée dans la page 44, faisant leur condensation entre l'acétophénone, le benzaldéhyde et la guanidine carbonate, on a obtenu :



**Nom systématique:** 4,6-diphényl-2-aminodiazine

**Formule brute:** C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>

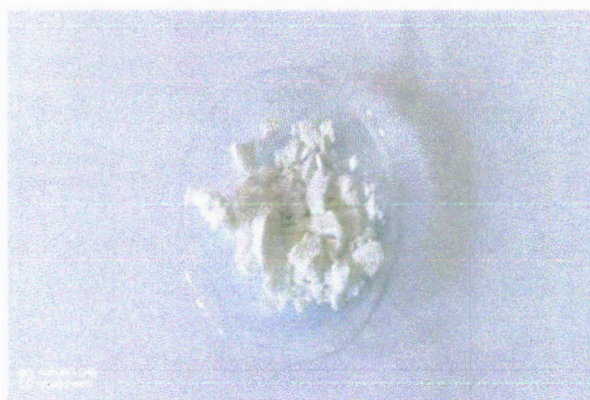
**Masse molaire:** 247,29g / mole

**Forme:** poudre

**Couleur:** blanche

**Rdt :** 43,1%

**T<sub>f</sub> :** 156°C



**Figure 21 :** Photo prise de du 4,6-diphényl-2-amino-pyrimidine.



## 2- Discussion

### 2-1 Synthèse des Chalcones et dérivés :

□ La synthèse des chalcones et leurs dérivés est réalisée dans un milieu basique, par une réaction de condensation appelée condensation de Claisen-Schmidt, selon le schéma réactionnel 2 (page 04- chapitre 1). Selon le mécanisme réactionnel (schéma 3- page4) la condensation débute par une attaque basique de NaOH sur l'hydrogène du groupement méthyle de l'acétophénone, ce qui engendra un nucléophile (carbanion) qui attaquera le carbone du groupement CO du benzaldéhyde, par un mécanisme d'addition nucléophile 1,2. Puis, on présence de l'eau (qui est protique) et par chauffage, la déshydratation sera faite et la chalcone et synthétisée.

□ Certaines réactions n'ont pas marchées, malgré qu'on a suivi le même protocole expérimentale, et même on a refait plusieurs fois, en jouant sur la température, les quantités des réactifs, mais pas de résultat.

□ Pour les hydroxy benzaldéhydes (2 et 4), les réactions n'ont pas marchées aussi, et cela reviens a l'attaque probable de la base sur l'hydrogène de la fonction (-OH) et formation de l'anion énolate au lieu d'avoir une addition nucléophile 1,2 puis une condensation.

### 2-2 Synthèse des pyrimidines :

Pour cette partie de synthèse, on n'a pu faire qu'une seule synthèse, car on n'avons plus de temps.

# *Chapitre IV*

## *Matériels et méthodes*

## I- Matériel et Appareillage

### 1- Introduction

Dans cette partie, nous allons présenter le matériel chimique (produits et solvants) et appareillage utilisés au laboratoire de chimie organique lors de la réalisation de ce mémoire, ainsi que les méthodes de synthèse chimique utilisées pour avoir nos molécules cibles.

### 2- Objectif du travail

Le but de notre travail est de réaliser la synthèse de quelques dérivés de chalcones en première étape, puis synthétiser leurs dérivés pyrimidiques en deuxième étape.

### 3- Matériel utilisé

#### 3-1 Appareillage

##### a- Chromatographie sur couche mince (CCM) :

Les analyses chromatographiques sur couches minces (CCM) ont été effectuées sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice, leurs révélations ont été réalisées avec une lampe UV ( $\lambda=254$  nm ou 365 nm).

##### b- Point de fusion :

Les points de fusion exprimés en degré Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ), sont mesurés par un appareil fusion-mètre : **BUCHI Melting Point B-540**, au niveau du laboratoire de chimie organique (figure).



**Figure 22** : Photo prise du fusion-mètre.

## 3-2 Produits chimiques

Les réactifs et solvants utilisés dans notre travail sont regroupés successivement dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau 01** : Liste des réactifs utilisés.

Réactif	Formule brute	Masse molaire (g /mole)	Etat physique	densité
Benzaldéhyde	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O	106,12	Liquide	1.04
Acétophénone	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O	120,15	Liquide	1.028
2-Nitrobenzaldéhyde	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>3</sub>	151,11	Solide	1.35
3-Bromobenzaldéhyde	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> BrO	185,01	Liquide	1,58
4-Bromobenzaldéhyde	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> BrO	185,01	Solide	1.84
5-Bromo-2-méthoxy benzaldéhyde	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> BrO <sub>2</sub>	215,04	Liquide	1,52
Carbonate de guanidine	C <sub>3</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	180,17	Solide	---

**Tableau 02** : Liste des solvants utilisés.

Solvant	Formule Brute	Masse Molaire
Ethanol	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	46,07
Acétate d'éthyle	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	88,11
Cyclohexane	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	84,15

## II- Synthèse des Molécules cibles

## II-1 Synthèse des Chalcones et dérivés :

La synthèse des chalcones et dérivés est réalisée selon une condensation aldolique entre une cétone et un aldéhyde substitués ou non dans un milieu basique, suivie d'une crotonisation. La réaction est dite : condensation de Claisen-Schmidt.

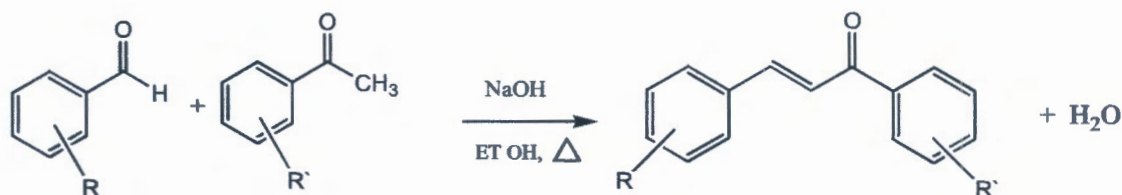
➤ **Protocole général :**

Dans un ballon rodé de 250 ml, on introduit un mélange de composés : (0,037 mole) d'Acétophénone ou dérivés, (0,037 mole) du benzaldéhyde ou dérivés, 20 ml d'éthanol, on agite bien, puis on ajoute goutte à goutte une solution de NaOH à (10%). La réaction est maintenue à reflux (60-70 C°), sous agitation magnétique pendant 4 à 7 heures.

Une fois la réaction est achevée et après refroidissement du mélange réactionnel, on transvase le contenu du ballon dans un bécher placé dans un bain de glace et on le laisse quelques minutes. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec assez d'eau distillée froide pour éliminer les impuretés et les traces de la base. La recristallisation du produit est faite dans l'éthanol. A la fin on filtre, on sèche le produit, on pèse puis on prend le point de fusion.

➤ **Schéma réactionnel :**

Les chalcones et dérivés sont synthétisés selon le schéma réactionnel mentionné ci-dessous :



**Schéma 29** : Réaction générale de synthèse des chalcones et dérivés.

## II-2 Synthèse des Pyrimidines substituées :

La méthode suivie pour synthétiser les di-phényl- 2- amino-pyrimidines est déjà mentionnée dans le chapitre II (méthode 8- page 28).

➤ **Protocol général :**

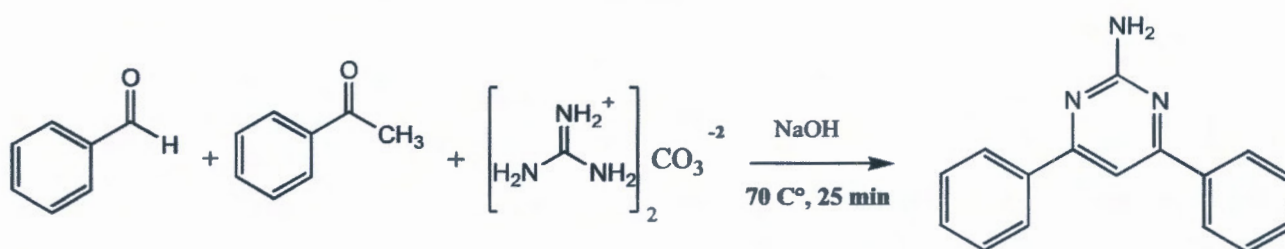
Dans un ballon bicol munit d'un montage à reflux et un agitateur magnétique, on introduit les composés suivants en même temps : l'Acétophénone (2 mmole), le benzaldéhyde (2 mmole), et du carbonate de guanidine (3 mmole), avec 2 mmole de NaOH bien broyé. On laisse le mélange réactionnel sous- vive agitation à 70° C pendant 25 minutes.

Une fois la réaction est terminée, on laisse refroidir le contenu du ballon. Le produit obtenu est filtré, lavé avec de l'eau distillée froide puis séché ; puis recristallisé dans l'éthanol.

A la fin, on pèse le produit et prend son point de fusion.

➤ **Schéma réactionnel :**

Le schéma réactionnel de cette synthèse est le suivant :



**Schéma 30 :** Synthèse de la di-phenyl-2-amino pyrimidine.

Pour cette étape de synthèse, on n'a pu faire qu'une seule synthèse à partir d'une acétophénone, et un benzaldéhyde non substitués condensés avec le carbonate de guanidine en milieu basique.

## *Conclusion et Perspective*

## **Conclusion et Perspectives**

---

Le but de ce travail est de synthétiser quelques dérivés des chalcones, vu leurs importances dans plusieurs domaines et surtout biologique.

La synthèse des chalcones et dérivés est aussi facile et non coûteuse, ce qui nous encourage à visionner cette classe de molécules qui peuvent être aussi des molécules intermédiaires, pour synthétiser d'autres molécules avec d'autres intérêts.

D'autres molécules ont aussi été la cible de notre synthèse, les Pyrimidines, qui sont aussi très importantes dans notre vie, et on peut les synthétiser à partir des chalcones.

La synthèse des chalcones a été effectuée par une réaction de condensation de Claisen-Schmidt, mais malheureusement on n'avait pas d'appareil d'analyse spectrale.

En perspective :

- On souhaite tester l'effet biologique des chalcones et dérivés synthétisés ;
- Synthétiser d'autres molécules à partir des chalcones, non seulement des pyrimidines ;
- Synthétiser des molécules dérivées des pyrimidines, et surtout les pyrimidines aminées.



### ملخص:

الشالكونات هي مركبات عضوية فينولية جد منتشرة في الطبيعة، تملك خصائص بيولوجية متنوعة و مهمة مثل: مضادات للبكتريا، مضاد السرطان، مضاد التأكسد،... إلخ. يتم تخليقها الكميائي عن طريق تكاثف كلين-شميت بين سيتونات و ألديهيدات مستبدلة أو لا في وسط قاعدي. الشالكونات تستعمل أيضا كمركبات وسطية لتصنيع مركبات أخرى مثل البريمدين. في هذا العمل قمنا بتحضير بعض الشالكونات المستبدلة في مرحلة أولى، تم تصنيع البريمدين في المرحلة الثانية ، وتحصلنا عليها بمردودات مختلفة.

الكلمات المفتاحية: الشالكونات، البريمدين، تكاثف كلين-شميت، مركب وسطي، خصائص بيولوجية، تخليق كميائي.

### Résumé :

*Les chalcones sont des composés phénoliques organiques très abondants dans la nature, elles possèdent des propriétés biologiques variées et importantes: antibactériennes, anticancéreuses, anti-oxydantes, anti-tumorales...etc. Elles sont synthétisées par une condensation de claisen-Schmidt entre cétones et aldéhydes substitués ou non en milieu basique. Les chalcones sont utilisées aussi comme précurseurs ou composés intermédiaires pour synthétiser d'autres composés comme les pyrimidines.*

*Dans ce travail nous avons préparé quelques dérivés de chalcones en première étape, puis synthétiser une pyrimidine en deuxième étape avec des rendements variés.*

**Mots clés :** Chalcones, pyrimidines, condensation de claisen-schmidt, précurseurs, composés intermédiaires, propriétés biologiques, synthèse organique .

### Abstract:

*Chalcones are phenolic organic compounds, very abundant in nature, they have varied and important biological proprietiessuch as: anti-bacterial, anti-cancer,antioxidant, antitumor...etc. They are synthetized throwclaisen-schmidt condensation, between ketones and aldehydes substituted or not, in basic medium. Chalcones are also used asprecurseors or intermediates to synthesize of other compounds as pyrimidines .*

*In this work, we prepared some chalcone derivatives in the first step, then a pyrimidine in the second one with varied yields.*

**Key words:** chalcones,pyrimidines, condensation of claisen-schmidt, precursors, intermediates, biologicalproperties, organic synthesis.

