

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département de Sciences de la Matière



Projet de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du diplôme de Master
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie Macromoléculaire
Thème

Synthèse et Réactivité des arylidènemalononitriles

Présenté Par :

- 1) Melle ADDOU Nesrine
- 2) Melle AMMAM Khedidja

Devant le jury composé de :

Dr BAILICHE Zohra	MCA	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Présidente
Dr KIBOU Zahira	MCA	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examinatrice
Dr BELHADJ Fatima.....	M C B	Université d'Oran 1	Encadrante
Dr BERRICHI Amina.....	M C A	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Co-Encadrante

Année Universitaire 2020/2021

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

A mon cher papa

A ma chère maman

Qui étaient toujours à mes côtés et qui n'ont jamais cessé de me soutenir de m'encourager :

Simple mots ne me permettront de vous exprimer mes remerciements.

A mon cher mari qui m'a également soutenu.

A mes sœurs Ikram, Rajaa, Imane et Douaa qui je souhaite un avenir plein de réussite.

A mes chères amies Khedidja et Ibtissem qui me tient beaucoup.

A tous mes amis de la promotion durant mes années universitaires de 2016 à maintenant.

(Nesrine)

Dédicace

Je dédie cet humble travail à :

Ma très chère mère : honorable, aimable, tu représentes pour moi le symbole de la source de tendresse et l'exemple de fidélité qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Mon cher papa : une dédicace ne saurait exprimer l'amour, le respect que j'ai toujours eu pour vous, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

« Que dieu les gardes et les protèges »

Mes très chers frères : Abdelkader, Mohamed el Amin, Badredin qui je vous souhaite un avenir plein de succès, la santé et du bonheur.

Mes très chères amies : mes belles avec qui j'ai passé un très bon moment : nesrine et Aziza Soheir ; les mots ne suffisent guère pour exprimer l'amour et l'affection que je porte pour vous, je vous souhaite la réussite et la joie.

Mes très chères amies et collègues : qui j'ai passé avec vous les bons et les mauvais moments d'étude de la chimie durant toutes ces années, je vous souhaite que du succès et de bonheur.

Et à tous ceux qui m'ont aidé et encouragé par amour et sincérité

Et à tous mes amis de la promotion de master chimie macromoléculaire.

(Khedidja)

Remerciement

*Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en chimie Organique (LCSCO) de l'université Abou Bekr Balkaid, Tlemcen, sous la direction de **Monsieur CHOUKCHOU-BRAHAM Noureddine**, Professeur à l'Université de Tlemcen et directeur de Laboratoire de Catalyse et Synthèse en chimie Organique, à qui on exprime nos sincères remerciements pour nous avoir accueillie dans son laboratoire et pour ses conseils durant ce travail.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre encadrante Mme « **BELHADJ Fatima** », Maitre de conférences « **B** » à l'Université Oran 1, pour son suivi, son énorme soutien au long de la période de ce travail, sa disponibilité immédiate à tous moment, ses précieuses conseils, sa gentillesse, ses encouragements et la grande bienveillance avec la quelle à diriger ce travail.*

*Nous exprimons aussi nos remerciements à notre co-encadrante Mme « **BERRICHI Amina** » Maitre de conférences « **A** » à l'Université d'Ain Temouchent pour ses conseils.*

*Nos sincères remerciements vont au Mme « **BAILICHE Zohra** » Maitre de conférences « **A** » à l'Université d'Ain-Temouchent pour avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire de Master.*

*Nos remerciements s'adressent également mes à Mme « **KIBOU Zahira** » Maitre de conférences « **A** » à l'Université d'Ain Temouchent pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*N'oublions pas de remercier tous les membres du laboratoire LCSCO, particulièrement, **Ahmed, Selsabile, Djamila** et **Ibrahim** Pour leurs aides et leurs gentillesse, on a eu beaucoup de plaisir en travaillant avec eux et Melle « **MOKRI Fatima zohra** » ingénieur au laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique à l'Université de Tlemcen pour les analyses IR.*

*N'oublions pas de remercier aussi les ingénieurs de Laboratoire de Chimie à l'université d'Ain Temouchent « **Bahria** » et « **Wahiba** » pour leurs aides et encouragements.*

Enfin, nous remerciant chaleureusement, tous les personne, de près ou de loin qui nous apporté leurs sollicitudes pour terminer ce travail

Sommaire

Introduction générale

I.	Introduction :.....	1
II.	Présentation de sujet :.....	2

Chapitre 01 : partie bibliographique

I.	Introduction :.....	4
II.	Les arylidènemalononitriles :.....	4
a	Synthèse des arylidenemalononitrile décrite en littérature :.....	4
III.	Les 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile et 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile et leurs analogues.....	6
a)	Synthèses des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et ses analogues décrite dans la littérature :.....	8
b)	Synthèses de 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles ses analogues décrites dans la littérature :.....	9
IV.	Conclusion :.....	10
V.	Références.....	11

Chapitre 02 : résultat et discussion

I.	Introduction.....	13
II.	Synthèse des arylidènemalononitriles.....	13
III.	Réactivité des arylidènemalononitriles.....	15
1.	Synthèse de 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues :...	15
a)	Optimisation des conditions réactionnelles.....	15
b)	Application en synthèse.....	17
c)	Mécanisme de formation des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et ses analogues :.....	20
2.	Synthèse de 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues.....	20
a)	Mécanisme de formation des 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues :.....	22
IV.	Conclusion.....	23

Chapitre 03 : partie expérimentale

I.	Matériels et Méthodes :.....	24
II.	Synthèse des arylidènemalononitrile :.....	25
1	Synthèse des arylidènemalononitriles 1-3 à partir du malononitrile.....	25
	2-benzylidènemalononitrile 1.....	25
	2-(3-chlorobenzylidène) malononitrile 2.....	25
	2-(4-Fluorobenzylidène) malononitrile 3 :.....	26
2	Synthèse des arylidènemalononitriles 4-6 à partir du cyanoacétate d'éthyle.....	27
	2-Cyano-3-phénylacrylate d'éthyle 4.....	27
	3-(3-Chlorophényl)-2-cyanoacrylate d'éthyle 5 :.....	28
	2-Cyano-3-(4-fluorophényl) acrylate d'éthyle 6 :.....	28
III.	Synthèse des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile et ses analogues :....	29
	Modes opératoires :.....	29
a)	Méthode A : en utilisant méthanoate de sodium.....	29
b)	Méthode B : en utilisant un catalyseur « CuCO ₃ /CuO ».....	29
	6-amino-4-phényl-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 7 :.....	30
	6-amino-4-(3-chlorophényl)-2-thioxo-1, 2,3, 4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 8:....	30
	6-amino-4-(4-fluorophényl)-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 9 :....	31
	6-amino-2-oxo-4-phenyl-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 10 :.....	32
	6-amino-4-(3-chlorophényl)-2-oxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 11.....	33
	6-amino-4-(4-fluorophényl)-2-oxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 12:.....	33
IV.	Synthèse de 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues.....	34
	4-oxo-6-phényl-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 13 :.....	34
	6-(3-chlorophényl)-4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 14 :....	35
	6-(4-fluorophényl)-4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 15 :.....	36
	2,4-dioxo-6-phenyl-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 16 :.....	36
	6-(4-fluorophényl)-2,4-dioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 17 :.....	37

Conclusion générale

Conclusion générale.....	38
--------------------------	----

Abréviation

Unités :

% : pourcentage

C° : degré Celsius

cm : centimètre

eq : équivalent

g : gramme

h : heure

Hz : Hertz

min : minute

ml : millilitre

mmole : millimole

N : la normalité

Ppm : partie par million

Produits Chimiques:

AcOEt : acétate d'éthyle

Ar : aryle

Bis -Su : Bis-Succinimide

CDCl₃ : chloroforme deutéré

CH₂Cl₂ : dichlorométhane

CH₃ONa : méthanoate de sodium

CHCl₃ : chloroforme ou trichlorométhane

CO : monoxyde de carbone

CO₂ : dioxyde de carbone

CTMAB : cétyltriméthyl bromure d'ammonium

CuCO₃ : carbonate de cuivre

CuO : oxyde de cuivre

DHPMs : 3,4-dihydropyrimidines-2-ones

DIPEAC : diisopropyléthylammonium acétate

DMSO : diméthylsulfoxyde

Et : éthyle

EtOH : éthanol

Fe₃O₄ : tétroxyde de trifer

H₂O : eau

HCl : acide chlorhydrique

K₂CO₂ : carbonate de potassium

Me : méthyle

MeOH : méthanol

NaOEt : éthanoate de sodium

NO₂:dioxyded'azote

Ph: phényle

R: alkyl

SiO₂ : dioxyde de silicium

Techniques :

ATR : réflectance totale atténuée

CCM : chromatographie sur couche mince

IR : Infra Rouge

RM N : résonance magnétique nucléaire

Autres :

Cat : catalyseur

J : constante de couplage

MCRs : les réactions multi-composantes

Pf : point de fusion

Rdt : rendement

Rf : rapport frontale

t.a : température ambiante

U.V : ultra-violet



I. Introduction :

Depuis ces dernières années, la chimie organique est devenue un outil très puissant, aujourd'hui, elle fait partie intégrante de notre quotidien où elle a trouvé place dans l'alimentation, dans la cosmétique ainsi que dans les domaines de la santé.

Malgré que la chimie soit indispensable au développement des sociétés modernes, la synthèse de molécules organiques complexes, produisant de nombreux déchets, permet à la majeure partie de la population de lui attribuer une désagréable image d'une industrie polluante et dangereuse. Pour pallier à cette problématique, divers programmes de recherches, visant à réduire la pollution ont été mise en place telles que : les réactions multi-composants (MCRs)¹, les réactions sans solvant et la catalyse².

La chimie des hétérocycles est un domaine vaste et important de la chimie organique. En effet les composés hétérocycliques azotés, oxygénés et soufrés sont d'une importance fondamentale dans la chimie organique en raison de leur valeur biologique et synthétique intéressante³. Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est d'une part de développer de nouvelles voies de synthèse des arylidènemalononitriles et d'autre part d'étudier leurs réactivités dans le but d'obtenir de nouveaux hétérocycles notamment : les 2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile et 4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile et leurs dérivés analogues de DHPMs (**Figure 1**), en utilisant des conditions opératoires originales, simples, douces et respectueuses de l'environnement.

Figure 1 : Structures générales des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles, des 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et leurs dérivés analogue de DHPMs

II. Présentation de sujet :

Le développement ininterrompu de la chimie hétérocyclique désormais incontournable en synthèse organique, l'hétérocycle forment une classe de composés intéressante pour les chimistes organiciens non seulement en raison de leur abondance et de leur extraordinaire diversité, mais surtout en raison de leur utilité dans le domaine biologique, médicinal, industriel et technologique⁴.

Dans cette optique et dans la continuation de nos travaux de recherche qui visent la conception de nouvelles méthodologies de synthèse de nouveaux composés hétérocycliques originaux et polyfonctionnels⁴⁻⁷, nous nous sommes intéressés à la synthèse et la réactivité des arylidènemalononitriles (**Schéma 1**).

Schéma 1 : Synthèse et Réactivité des arylidènemalononitriles

Le manuscrit proposé se divise en trois chapitres comme suit :

Chapitre 1 : Etude bibliographique

Ce chapitre présente un aperçu bibliographique sur les arylidènemalononitriles, les thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et les 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile ainsi que les différentes méthodes de synthèse décrites en littérature permettant leur obtention.

Chapitre 2 : Synthèse et Réactivité des arylidènemalononitriles

Au cours de ce chapitre on décrit nos stratégies de synthèse conduisant aux motifs arylidènemalononitriles puis nous étudierons leurs réactivités (**Schéma 1**).

Chapitre 3 : Partie expérimentale

Dans ce dernier chapitre on donne les modes opératoires et les analyses spectroscopiques des composés obtenus.

En fin, on termine par une conclusion générale et quelques perspectives.

Références

1. J Zhu, H. Bienaymé, Multicomponent reactions; eds.; Wiley-VCH; Weinheim. **2005**
2. P. Anastas, I. P. Horvath. Chem. Rev. **2007**, 107, 2169
3. F. Belhadj. thèse de Doctorat, **2016**. Université de Tlemcen. Algérie
4. F. Belhadj, Z. Kibou, N. Cheikh, N. Choukchou-Braham, D. Villemin. Tetrahedron Letters. **2015**, 56, 5999
5. A. Medjdoub, F. Belhadj, A. Saidi Merzouk, Y. Baba Hamed, Z. Kibou, N. Choukchou-Braham, H. Merzouk. Chem. Pap. **2020**. 74, 903
6. Z. Kibou, D. Villemin, J-F. Lohier, N. Cheikh, N. Bar, N. Choukchou-Braham. Tetrahedron. **2016**. 72, 1653
7. M. Benabdallah, O. Talhi, F. Nouali, N. Choukchou-Braham, Kh. Bachari, A. M. S. Silva. Curr. Med. Chem. **2018**. 25, 3748



I. Introduction :

Les alcènes sont connus comme étant des précurseurs bidentés très réactifs, ce qui a poussé les chercheurs à travailler sur leurs réactivités. Selon la littérature ces motifs sont considérés comme précurseurs clés pour accéder aux divers hétérocycles biologiquement actifs⁸.

II. Les arylidènemalononitriles :

Les arylidènemalononitriles sont des composés α , β -insaturés de type accepteurs de Michael¹. Ces oléfines sont largement utilisées comme intermédiaires clés en synthèse organique. Ces composés ont trouvé une application majeure en médecine, biologie, et agriculture²⁻³.

a) Synthèse des arylidènemalononitrile décrite en littérature :

La réaction de Knoevenagel¹ est l'une des méthodes les plus importantes et les plus utilisées pour la préparation des alcènes. Elle est définie comme la condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone sur un méthylène activé par la présence de groupement électro-attracteur comme CN, CO₂R, CO, NO₂.

Il existe un nombre considérable de synthèses décrites en littérature pour la préparation des arylidènemalononitriles⁴⁻⁵, nous citons à titre exemple :

En **2001**, Wang et coll⁶. ont décrit la synthèse des arylidènemalononitriles par une condensation Knoevenagel à partir de différents aldéhydes aromatiques, malononitrile ou cyanoacétate d'éthyle en présence de cetyltriméthyl bromure d'ammonium (CTMAB) comme catalyseur dans l'eau à température ambiante pendant 1.5h. Ils ont obtenu 68-96% de rendement (**Schéma 2**).

Schéma 2 : Synthèse de Wang et coll⁶

En **2011**, Pratap et coll⁷. ont proposé la synthèse des arylidènemalononitriles à partir d'une série d'aldéhydes aromatiques et de différents méthylènes actifs catalysée par la levure de boulanger. La réaction est mise sous agitation dans l'éthanol pendant 3-5h. Ils ont obtenu des rendements qui varient entre 67-95% (**Schéma 3**).

Schéma 3 : Synthèse de Pratap et coll⁷

En **2014**, Zhao et coll⁸. Ont préparé les arylidènemalononitriles par une nouvelle voie de synthèse à partir des aldéhydes et du malononitrile ou caynoacétate d'éthyle dans l'eau à température ambiante pendant 120 minutes. Ils ont obtenus 90-94% de rendements (**Schéma 4**).

Schéma 4 : synthèse de X Zhao et coll⁸

En **2016**, Resende Filho et coll⁹.ont publié une nouvelle condensation de Knoevenagel pour la synthèse des arylidènemalononitriles à partir du malononitrile et plusieurs aldéhydes aromatiques en utilisant un nouveau catalyseur Fe₃ O₄ /SiO₂-3N (ou 3N=N1) supporté par des nanoparticules magnétiques. La réaction est chauffée à 75°C dans le toluène pendant 5-45minutes. Les rendements obtenus sont excellents (**Schéma 5**).

Schéma 5 : Synthèse de Resende Filho et coll⁹

Récemment, en **2020**, Hassanzadeh et coll¹⁰. Ont synthétisé les arylidènemalononitriles en faisant réagir les aldéhydes aromatiques et le malononitrile en présence de bis-succinimide dans un mélange eau-éthanol (1 : 1) et en chauffant à 60°C pendant 16-40 minutes. Ils ont obtenu des bons rendements de l'ordre de 76-97% (**Schéma 6**).

Schéma 6 : Synthèse de Hassanzadeh et coll¹⁰

Comme citer auparavant, l'objectif de notre travail est de synthétiser les arylidènemalononitriles et d'étudier leur réactivité dans le but d'obtenir de nouveaux hétérocycles notamment : les 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles, les 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et leurs analogues, il nous a semblé judicieux de présenter un bref aperçu bibliographique sur l'intérêt biologique de ces molécules et quelques synthèses décrites dans la littérature.

III. Les 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles, les 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et leurs analogues

Les pyrimidines appartenant à la famille des dizaines, cette classe de composés est la plus présente dans la nature on peut la trouver dans la thymine, l'uracile et la cytosine¹¹. Elles constituent la structure de base de plusieurs produits naturels tels que : la lathyrine (un acide α -aminé non protéique isolé des graines de *Lathyrus tingitanus*¹²), la varioline B (un alcaloïde provenant de l'éponge *Kirkpatrickia variolosa* présente en Antarctique et qui possède des activités antivirales et cytostatiques intéressantes¹³) ainsi que la vitamine B1 (**Figure 2**).

Figure 2 : Quelques propriétés biologiques des pyrimidines

Les 2-oxo-3,4-dihydropyrimidines (ou 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones) connus sous la notation DHPMs ont été rapportés pour la première fois par le chimiste italien Pietro Biginelli en 1893¹⁴. Ces composés présentent une classe importante de système hétérocyclique qui a eu un intérêt remarquable dans la chimie organique et médicinale¹⁵ car ces composés ont une similarité structurale aux bloqueurs de canaux de calcium de la catégorie des 1,4-dihydropyridines telle la Nifedipine¹⁶. Les DHPMs possèdent une activité antibactérienne¹⁷, anti-inflammatoire¹⁸, antioxydante et antitumorale¹⁹. Ils sont également utilisés dans les traitements cardiaques et contre l'hypertension²⁰ (**Figure 3**).

Figure 3 : Quelques propriétés biologiques des DHPMs et ses analogues

De notre côté, dans notre travail, nous nous sommes intéressés aux 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles, aux 4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et leurs analogues, nous allons décrire dans la partie suivante les synthèses les plus récentes et celles qui sont plus proches de notre travail de mémoire.

a) Synthèses des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et ses analogues décrite dans la littérature :

Plusieurs méthodes de dérivés des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles ont été décrites dans la littérature²¹⁻²² nous citons à titre exemple :

En **2018**, M.S Youssef et coll²³. Ont publié une récente voie de synthèse de 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles. Ils ont mélangé les aldéhydes aromatiques, le malononitrile et thiourée en présence l'éthanolate de sodium. Ils ont obtenus 74-88 % de rendements (**Schéma 7**).

Schéma 7 : Synthèse de Youssef et coll²³

En **2014**, Mohamed Ould M'hamed et coll²⁴. Ont publié une synthèse des dérivés de 2-oxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles avec de très bons rendements en 40 minutes par condensation d'un mélange équimolaire de malononitrile, des aldéhydes et de l'urée sans solvant et à température ambiante (**Schéma 8**).

Schéma 8 : Synthèse de Mohamed Ould M'hamed et coll²⁴

b) Synthèses de 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles ses analogues décrites dans la littérature :

En **2019**, Ramdan et coll²⁵. Ont synthétisé les 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles en utilisant le 1,3-diphényl-1H-pyrazole-4-carboxaldéhyde, cyanoacétate d'éthyle et thiourée en présence de bicarbonate de potassium. La réaction est portée sous reflux dans l'éthanol absolu pendant 12h. Le rendement obtenu est de 68% (**Schéma 9**).

Schéma 9 : Synthèse de Ramdan et coll²⁵

Dans la même année, Jadhav et coll²⁶. Ont préparé des composés à partir des dérivés de benzaldéhyde, cyanoacétate d'éthyle et de l'urée en présence de l'acétate de diisopropyléthylammonium(DIPEAc) comme catalyseur sous agitation à température ambiante pendant 45 minutes. Les rendements obtenus sont excellents (**Schéma 10**).

Schéma 10 : Synthèse de Jadhav et coll²⁶

IV. Conclusion :

En tenant compte des différentes méthodes de synthèses des arylidènemalononitriles, des 2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et des 2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles décrites en littérature et l'intérêt biologique et pharmacologique de ces dérivés, nous décrivons dans le chapitre suivant notre stratégie de synthèse qui implique deux étapes :

- **1^{ère} étape :** Synthèse des arylidènemalononitriles
- **2^{ème} étape :** Etude de la réactivité des arylidènemalononitriles.

V. Références

1. J. I. Borrell, J. Teixidó, B. Martínez-Teipel, B. Serra, J. L. Matallana, M. Costa and X. Batllori, Collection of Czechoslovak chemical communications 1996, 61, 901-909.
2. Augustine, J. K.; Naik, Y. A.; Mandal, A. B.; Chowdappa, N.; Praveen, V. B. J.Org. Chem. 2007,72, 9854-9856.
3. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Visali, B.; Narsaiah, A. V.; Nagaiah, K. Eur. J. Org. Chem.2004,2004, 546-551.
4. Ebitani, K.; Motokura, K.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Kaneda, K. J.Org. Chem.2006,71, 5440-5447.
5. Su, C.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G. Synthesis 2003, (4), 555-559.
6. Ranu, B. C.; Jana, R. Eur. J. Org. Chem 2006, 16, 3767-3770.
7. I .jadhav, G. D. yadav. J. Chem. Sci.2019. 131:79
8. S. Wang, Z. Ren,W. Cao, W. Tong. Synt. Comm.2001.31,673-677.
9. U.R. Pratap, D.V. Jawale, R.A. Waghmare, D. L. Lingampalle. New.J. Chem.2011. 35, 49-51.
10. X-L. Zhao, K-F. Yang, Y-P.Zang, J. Zhu, L-W. Xu. Chinese Chemical Letters. 2014. 25, 1141-1144.

11. J.B.M. de Resende Filho, G.P. Pires, G.M. Gomes de Oliveira Ferreira, E.E.S. Teotonio, J.A. Vale. *Catal.Letters*.2017. 147,167-180.
12. F. Hassanzadeh, N. Daneshvar, F.Shirini, M. Mamaghani. *Research on Chemical Intermediates*. 2020. 46, 4971-4984.
13. T. Phucho, A. Nongpiur, S. Tumtin, R. Nongrum, R. L. Nongkhlaw. *Rasayan. J .Chem*. 2009, 2, 662.
14. R. M. Adlington, J. E. Baldwin, D. Catterick, G. J. Pritchard, *Chem. Commun*, 1997, 18, 1757
15. N. B. Perry, L. Ettouati, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, S. Parkin, H. Hope, *Tetrahedron*, 1994, 50, 3987
16. (a)Biginelli reaction *Ber*. 1891, 24, 1317; (b) P. Biginelli, *Gazz. Chim. ital*. 1889. 19, 212.
17. C. O Kappe ; D Kumar ; R. S. Varma, *synthesis*.1999, 10, 1799
18. O. Alam, SA. Khan, N .Siddiqui, Ahsan W, Verma SP, Gilani SJ, *Eur. J. Med. Chem*. 2010, 11, 5113
19. S.N.Mokale, S.S.Shinde, R.D.Elgire, J.N.Sangshetti, D.B.Shinde, *Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters*. 2010, 20, 4424.
20. S.Chitra, D.Devanathan, K.Pandiarajan, *Eur. J. Med. Chem*. 2010. 45, 367
21. C. M.;Wright, R. J.Chovatiya, N. E. Jameson, D. M. Turner, G. Zhu, S. Werner, D. M. Huryn, J. M. Pipas, B. W. Day, P. Wipfb, J. L. Brodsky, *Bioorg. Med. Chem*. 2008, 16, 3291
22. G. J. Grover, S. Dzwonczyk, D. McMullen, C. S. Nomadinam, P. G. Sleph, S. Moreland, *J. CardiovascPharmacol*.1995, 26, 289.
23. M.M. Ghorab, M.G. El-Gazzar, M.S. Alsaid. *Int. J. Mol. Sci*. 2014.15, 7539-7553.
24. M.S. Mohamed, S. M.A Naglaa Mohamed Ahmed.*Acta Pharm*. 2011. 61, 171–185
25. A.M. Youssef, A.M. Fouda, R.M. Faty. *Chem. Cent. J*.2018.12, 1-14.
26. M. Ould M'hamed, O.K. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2014. 189, 235-241.
27. S.K. Ramadan, E.A. El-Helw, H.A. Sallam. *Heterocycl Comm*.2019. 25,107-115.
28. C.V.Jadhav, A.S. Nipate, A.V. Chate, V. D. Songire, A. P. Patil, Ch. H. Gill. *ACS omega*, 2019. 4, 22313-22324.
29. N.Mehiaoui. Thèse de Doctorat,2020. Université de Tlemcen. Algérie.
30. B.Boukoussa, Z. Kibou, Z.Abid, R.Ouargli, N.Choukhou-Braham, D.Villemin, A.Bengueddach, R. Hamacha. *Chem pap*. 2017, 72,289-299



I. Introduction

Après cette brève étude bibliographique, nous décrivons dans ce le chapitre notre stratégie de synthèse qui implique deux étapes (**Schéma11**):

- **1^{ère} étapes** : Synthèse des arylidènemalononitriles
- **2^{ème} étape** : Etude de la réactivité des arylidènemalononitriles dans le but d'obtenir de nouveaux hétérocycles notamment : les 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles, les 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et leurs analogues.

Schéma 11 : Schéma rétro-synthétique

II. Synthèse des arylidènemalononitriles

Dans cette partie de notre travail, nous avons proposé une méthode simple et facile pour la synthèse des arylidènemalononitriles **1-6** en utilisant les dérivés de benzaldéhyde avec le malononitrile ou cayano acétate d'éthyle. La réaction se fait dans l'eau et à température ambiante pendant 10-30 minutes (**Schéma12**).

Schéma 12 : Synthèse des arylidènemalononitriles **1-6**

Les résultats obtenus sont résumés dans le **Tableau 1** :

Tableau 1 : Résultats de synthèse des arylidènemalononitriles **1-6**

Ar	Produits	Rdt (%)	Pf (°C)	
			Mesurée	rapportée
C ₆ H ₅		90	83	81-84 ⁹
		91	51	84 ²⁹

3-ClC ₆ H ₄		95	157	-
		97	90	90 ²⁹
4-FC ₆ H ₄		93	122	122-124 ¹²
		91	108	108 ²⁹

Les rendements obtenus sont bons et varient selon la réactivité du malononitrile / cyanoacétate d'éthyl vis-à-vis des dérivés du benzaldéhyde.

III. Réactivité des arylidènemalononitriles

Il a été mentionné auparavant que les arylidènemalononitriles forment une classe intéressante de composés pour les chimistes organiciens en raison de leurs diverses applications médicales et industrielles. De plus, ils peuvent servir de point de départ pour des réactions d'hétérocyclisation permettant l'accès à une large variété de systèmes cycliques. Dans ce contexte, nous avons pu synthétiser de nouvelles familles hétérocycles en utilisant les arylidènemalononitriles comme synthon de départ.

II.1. Synthèse de 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues :

Vu la richesse fonctionnelle des arylidènemalononitriles, une nouvelle classe d'hétérocycles : les 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile et ses analogues a été obtenue en condensant l'urée et/ou thiorée sur les arylidènemalononitriles **1-3** synthétisés.

a) Optimisation des conditions réactionnelles

• **Détermination du temps de la réaction**

Le 4-phényl-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile est obtenu par une condensation de 2-benzylidènemalononitrile synthétisé avec de thio-urée dans méthanol en présence de méthanoate de sodium. La réaction est effectuée selon deux différentes conditions (**Schéma 13**) :

- À température ambiante pendant 24h;
- Sous reflux pendant 5h.

Schéma 13: optimisation du temps de la synthèse de 4-phényl-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile

Le temps approprié pour cette réaction a été fixé au vu des résultats obtenus par chromatographie sur couche mince (CCM). En effet, il a été retenu qu'une durée de 3 heures soit suffisante pour que le produit de départ soit totalement consommé.

• **Détermination de la masse de catalyseur**

Le CuCO_3/CuO a été préparé par Dr. Bouhadjar Boukoussa et coll (laboratoire de Chimie des Matériaux, Université d'Oran)³⁰, est testé au tant catalyseur pour la synthèse de 4-phényl-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile, l'efficacité catalytique de ce dernier varie considérablement avec la quantité introduite dans le mélange réactionnel (**Schéma 14**).

Schéma 14 : synthèse de 4-phényl-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile en utilisant CuCO_3/CuO comme catalyseur

Les résultats de cette étude, illustrés dans le **Tableau 2**, montre que le rendement a été amélioré comparé au celui obtenu en l'absence de catalyseur (**entrée 1, Tableau 2**). L'activité catalytique traduite par l'augmentation du rendement avec la quantité en catalyseur jusqu'à un maximum de 96% correspondant à 0,2 mmol. Au-delà de cette quantité, le rendement reste

presque constant (96.07 et 96.5%), ce résultat laisse apparaître que 0,2 mmol soit la quantité suffisante du catalyseur pour obtenir notre produit désiré avec de très bon rendement.

Tableau 2 : Effet de quantité de catalyseur sur le rendement

entrée	Catalyseur (mmol)	Rendement (%)
1	/	78
2	0.10	83
3	0.15	89
4	0.20	96
5	0.25	96
6	0.30	96.5

Au terme de cette étude, il a été démontré que la synthèse de 4-phényl-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile catalysée par CuCO₃/CuO sous reflux de méthanol pendant 3h semble être efficace et prometteuse.

b) Application en synthèse

Après avoir fixé les conditions optimales de la synthèse de 4-phényl-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile, nous avons procédé dans cette partie à leurs applications pour la synthèse des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et ses analogues. Cette série de molécules est obtenue en faisant réagir les arylidènemalononitriles **1-3** avec l'urée ou thiourée sous reflux de méthanol pendant 3h en présence soit de méthanoate de sodium (méthode A) soit le CuCO₃/Cu (méthode B) (**Schéma 15**).

Schéma 15 : Synthèse de 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et ses analogues

Les résultats obtenus pour la synthèse des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et ses analogues rapportés dans le **Tableau 3** :

Tableau 3 : Résultats de synthèse des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et ses analogues

/	Produits	Rdt (%)	Pf (°C)	
			Mesurée	Rapportée
		78% ^A , 85% ^B	150	150-152 ²⁸
		83% ^A , 90% ^B	247	-
		89% ^A , 93% ^B	240	238-240 ²⁵
		81% ^A , 89% ^B	> 260	-
		87% ^A , 93% ^B	> 260	-
		89% ^A , 95% ^B	239	238-240 ²⁶

D'après le tableau 3 on peut noter que :

- Le 3-chlorobenzaldéhyde et le 4-fluorobenzaldéhyde donnent de bons rendements en comparant avec le benzaldéhyde, ceci probablement dû à l'effet électro-attracteur des groupements « Cl » et « F ».
- Le meilleur rendement a été obtenu avec le 4-fluorobenzaldéhyde, ceci peut-être expliqué par la position para est plus réactive que la position méta.

c) Mécanisme de formation des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et ses analogues :

Pour la formation des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et ses analogues, nous avons proposé le mécanisme suivant :

La réaction commence par la formation de l'intermédiaire **I** par une addition 1,4-Michael du groupement « NH₂ » de l'urée ou thiourée sur l'arylidènemalononitrile **A** suivie d'une cyclisation intramoléculaire pour donner l'intermédiaire **VI**, en fin un réarrangement permet d'obtenir les 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et ses analogues attendues (**Schéma 16**).

Schéma 16 : Mécanisme de formation des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et ses analogues

II.2. Synthèse de 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues :

Pour généraliser la méthode et dans le but d'obtenir de nouveaux hétérocycles originaux, nous avons pensé de faire réagir l'urée et thio-urée avec les arylidènemalononitriles **4-6** synthétisés selon les mêmes conditions opératoires utilisées précédemment (**Schéma 17**).

Schéma 17 : Synthèse de 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues

Les résultats obtenus pour la préparation de 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues sont résumés dans le **Tableau 4** :

Tableau 4 : Résultats de synthèse de 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues

/	Produits	Rdt (%)	Pf (°C)	
			Mesurée	Rapportée
		88% ^A , 91% ^B	> 260	259-260 ²⁸
		90% ^A , 95% ^B	245	-
		90% ^A , 97% ^B	216	215-216 ²⁸
		90% ^A , 93% ^B	> 260	298-299 ²⁸
		91% ^A , 95% ^B	> 260	-

Les résultats obtenus pour la synthèse des 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues montrent que les rendements sont excellents. A noter que les meilleurs rendements sont obtenus avec le 3-chlorobenzaldéhyde et le 4-fluorobenzaldéhyde respectivement.

La thio-urée est moins réactive que l'urée, ce résultat peut traduire que dans nos conditions réactionnelles, la thio-urée reste peu performante.

a) Mécanisme de formation des 4-oxo-2-thio-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues :

Nous proposons le mécanisme suivant pour la formation des 4-oxo-2-thio-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues :

En premier lieu, nous avons la formation de l'espèce **I** par une addition 1,4-Michael du groupement « NH₂ » de l'urée ou thiourée sur l'alcène **B**. Cette dernière subit une cyclisation intramoléculaire pour former l'intermédiaire **IV** et après une tautomérie et un réarrangement on obtient les 4-oxo-2-thio-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues désirés (**Schéma 18**).

Schéma 18 : Mécanisme de formation des 4-oxo-2-thio-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons synthétisé avec succès des différents dérivés d'arylidènemalononitriles avec de bons rendements en utilisant des conditions douces et respectueuses de l'environnement.

Ensuite, nous avons étudié la réactivité de ces arylidènemalononitriles vis-à-vis l'urée et thio-urée pour obtenir de nouveaux hétérocycles : les 2-thio-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles, les 4-oxo-2-thio-1, 2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et leurs analogues selon une procédure simple et efficace en utilisant un nouveau catalyseur CuCO₃/Cu.



I. Matériels et Méthodes :

RMN : les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été enregistrés à 400 MHz à l'aide d'un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans DMSO ou CDCl_3 . Les déplacements chimiques (σH) sont donnés en partie par million (ppm) et les constantes de couplages (J) en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : S, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet, massif. Les données spectrales en RMN ^1H sont présentées dans l'ordre : déplacement chimique, nombre du proton, multiplicité, constantes de couplage.

Les spectres d'absorption infrarouge : le principe de la spectroscopie infrarouge (IR) repose sur l'absorption de la lumière par la plupart des molécules dans la région de l'infrarouge de spectre électromagnétique et en convertissant cette absorption en vibration moléculaire. Cette absorption correspond spécifiquement aux liaisons présentes dans la molécule et mesurée en fonction de la longueur d'onde, le résultat est un spectre qui donne les longueurs d'ondes des bandes caractéristiques. Nos produits ont été enregistrés sur un spectrophotomètre PerKin-Elmer Spectrum One équipé d'un accessoire ATR.

Les températures de fusions : C'est la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide sous la pression atmosphérique. Diverses techniques permettent de mesurer cette valeur. Nos produits ont été mesurés sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-250°C ; cet appareil est constitué d'une plaque chauffante avec un gradient de température et d'une échelle de température. La mesure est rapide et précise à plus ou moins un degré Celsius mais ne convient que pour des substances dont la T_f est $<250^\circ\text{C}$.

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

Les solvants et réactifs utilisés : les solvants utilisés ont généralement été : le méthanol, l'acétate d'éthyle, l'hexane, l'acétone, l'éther diéthylique, l'acide chlorhydrique, soit pour le lavage, la filtration et la recristallisation ou pour l'élution de la plaque CCM.

Les réactifs commerciaux sont utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

II. Synthèse des arylidènemalononitrile :

1 Synthèse des arylidènemalononitriles 1-3 à partir du malononitrile

Mode opératoire général : dans un ballon de 25 ml, muni d'un barreau aimanté, sont introduits (10 mmol) d'aldéhyde, (10 mmol ; 0.66 g) de malononitrile et 5 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 min à température ambiante. Le solide obtenu est filtré, puis lavé avec de l'éther diéthylique et l'éthanol pour obtenir l'alcène voulu.

2-benzylidènemalononitrile 1

L'alcène **1** est préparé à partir du benzaldéhyde (10 mmol ; 1,06 g).

Formule brute : C₁₀H₆N₂.

Masse molaire : 154,17 g.mol⁻¹

Rendement : 90 %.

Aspect : solide blanc

Rf = 0,42 (hexane / Acétate d'éthyle : 80/20).

Pf : 83 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 7,35-7,38 (2H, m, Harom); 7,47 (1H, t, Harom) ; 7,85-7,91 (2H, m, Harom); 8,13 (1H, s, C=C-H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 82,88 (C=C); 112,56 (CN); 113,72 (CN); 129,66 (2xCarom); 130,75 (2xCarom); 131,84 (Carom); 134,66 (Carom); 159,98 (C=C).

IR V_{max} cm⁻¹: 1566 (C=C); 2223 (CN).

2-(3-chlorobenzylidène) malononitrile 2

L'alcène **2** est obtenu à partir du 3-chlorabenzaldéhyde (10 mmol ; 1,40 g).

Formule brute : C₁₀H₅ClN₂.

Masse molaire : 188,6 g.mol⁻¹

Rendement : 95 %.

Aspect : solide blanc.

Rf : 0,44 (hexane / Acétate d'éthyle : 80/20).

Pf : 157 °C.

RMN : en cours

IR Vmax cm⁻¹: 1576 (C=C); 2227 (CN).

2-(4-Fluorobenzylidene) malononitrile 3 :

L'alcène **3** est obtenu à partir de la 4-fluorobenzaldéhyde (10 mmol ; 1,24 g).

Formule brute : C₁₀H₅FN₂.

Masse molaire : 172,15 g.mol⁻¹.

Rendement : 93 %.

Aspect : solide blanc.

Rf : 0,38 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

Pf: 122 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 7,13-7,40 (2H, m, Harom); 7,77 (1H, s, C=C-H) ; 7,91-8,04 (2H, m, Harom).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 82,52 (C=C); 113,56 (CN); 117,33 (CN); 127,41 (2xCarom) ; 133,38 (2xCarom) ; 131,47 (Carom); 158,28 (Carom); 167,43 (C=C).

IR Vmax cm⁻¹: 1583 (C=C); 2228 (CN).

b) Synthèse des arylidènemalononitriles 4-6 à partir du cyanoacétate d'éthyl

Mode opératoire général : dans un ballon de 25 ml muni d'un aimanté, sont introduit (10 mmol) d'aldéhyde,(10 mmol ; 1.13 g) de cyanoacétate d'éthyle et 5 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min à température ambiante. Le solide obtenu est filtré, puis lavé avec de l'éther diéthylique et l'éthanol pour obtenir l'alcène voulu.

2-Cyano-3-phénylacrylate d'éthyle 4

L'alcène **4** est préparé à partir du benzaldéhyde (10 mmol ; 1,06 g).

Formule brute : C₁₂H₁₁NO₂.

Masse molaire : 201,22 g.mol⁻¹.

Rendement : 91 %.

Aspect : solide blanc.

Rf : 0,31 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

Pf: 51°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 1,62 (3H, t, O-CH₂CH₃); 4,00 (2H, q, CH₂); 7,52-7,66 (2H,m, Harom); 8,01- 8,08 (3H, m, Harom); 8,32 (1H, s, C=C-H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 11,87 (O-CH₂-CH₃); 53,45 (OCH₂-CH₃); 102,29 (C=C(CN)); 115,49 (CN); 129,34-133,46 (6xCarom); 155,21 (C=O); 162,97 (C=C(CN)).

IR Vmax cm⁻¹: 1605 (C=C); 1726 (C=O); 2224 (CN).

3-(3-Chlorophényl)-2-cyanoacrylate d'éthyle 5 :

L'alcène **5** est préparé à partir du 3-chlorobenzaldéhyde (10 mmol ; 1,40 g).

Formule brute : C₁₂H₁₀ClNO₂.

Masse molaire : 235,66 g.mol⁻¹.

Rendement : 97 %.

Aspect : solide blanc.

Rf : 0,37 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

Pf: 90 °C.

RMN ¹H (DMSO) δ_H : 1,33 (3H, t, O-CH₂CH₃); 4,34 (2H, q, CO₂CH₂CH₃); 7,47-8,14 (4H, m, Harom); 8,41 (1H, s, C=C-H).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C : 14,40 (O-CH₂-CH₃); 63,01 (OCH₂-CH₃); 104,86 (C=C(CN)); 115,65 (CN); 128,31-134,20 (6xCarom); 153,86 (C=O); 161,88 (C=C(CN)).

IR Vmax cm⁻¹: 1601(C=C); 1621 (C=O); 2209 (CN).

2-Cyano-3-(4-fluorophényl) acrylate d'éthyle 6 :

L'alcène **6** est préparé à partir du 4-fluorobenzaldéhyde (10 mmol ; 1,24 g).

Formule brute : C₁₂H₁₀FNO₂.

Masse molaire : 219,21 g.mol⁻¹.

Rendement : 91 %.

Aspect : solide blanc.

Rf: 0,34 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

Pf: 108°C.

RMN ¹H (DMSO) δ_H : 1,32 (3H, t, CO₂CH₂CH₃); 4,33 (2H, q, CH₂); 7,44 -7,48 (2H, m, Harom); 8,01-8,17 (2H, m, Harom); 8,41 (1H, s, C=C-H).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C : 14,43 (O-CH₂-CH₃); 62,84 (OCH₂-CH₃); 102,75 (C=C(CN)); 116,01 (CN); 128,56-134,20 (6xCarom); 163,88 (C=O); 166,40 (C=C(CN)).

IR V_{max} cm⁻¹: 1584 (C=C); 1714 (C=O); 2226 (CN).

IL EST NECESSAIRE A NOTER QUE LES ANALYSES RMN SONT REALISES PAR Dr. MEHIAOUI NAOUAL

III. Synthèse des 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile et ses analogues :

Modes opératoires :

a) Méthode A : en utilisant méthanoate de sodium

Dans un ballon de 25 ml muni d'un barreau aimanté, sont introduits (3 mmol ; 0.5g) D'arylidènemalononitrile1-6avec l'urée (3mmol, 0.18g) ou thiourée (3mmol ; 0.23g), (3mmol ; 0.6mmolg) de méthanoat de sodium et 3ml de méthanol. Le mélange réactionnel est porté sous reflux pendant 3 h. Après refroidissement, le mélange est neutralisé par une solution de HCl 0.1 N. le solide obtenu est filtré et lavé avec de l'éthanol.

b) Méthode B : en utilisant un catalyseur « CuCO₃/CuO »

Dans un ballon de 25 ml, muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : (3mmol ; 0.5g) d'arylidènemalononitrile avec l'urée (3mmol, 0.18g) (thiourée (3mmol ; 0.23g)), (0.2 mmol) de CuCO₃/CuO et 3ml de méthanol. Le mélange réactionnel est porté sous reflux pendant 3 h. Après refroidissement, le mélange est neutralisé par une solution de HCl 0.1. le solide obtenu est filtré et lavé avec de l'éthanol.

6-amino-4-phényl-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 7 :

Le produit 7 est préparé selon les deux méthodes A et B en faisant réagir (3mmol, 0.5g) de 2-benzyliènemalononitrile 1 et (3mmol ; 0.23g) de thiourée.

Formule brute : C₁₁H₁₀N₄S

Masse molaire : 230.29 g.mol⁻¹

Rendement : 80%^A, 87%^B

Aspect : solide blanc

Pf : 150

Rf : 0.40 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

RMN : en cours

IR V_{max} cm⁻¹ : 2223 (CN), 1710 (C=O), 3323 (N-H), 1445 (C=C aromatique)

6-amino-4-(3-chlorophényl)-2-thioxo-1, 2,3, 4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 8:

Le produit 8 est préparé selon les deux méthodes A et B en faisant réagir (3mmol, 0.5g) de 2-(3-chlorobenzylidène) malononitrile 2 et (3mmol, 0.23g) de thiourée

Formule brute : C₁₁H₉ClN₄S

Masse molaire : 264.73

Rendement : 89%^A, 93%^B

Aspect : Solide blanc

Pf : 247

Rf : 0.43 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

RMN : en cours

IR v max cm⁻¹ : 2221 (CN), 1722 (C=O), 3244 (N-H), 1448 (C=C aromatique), 890 (C-Cl).

6-amino-4-(4-fluorophényl)-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 9 :

Le produit 9 est préparé selon les deux méthodes A et B en faisant réagir (3mmol, 0.5g) de 2-cyano-3-(4-fluorobenzylidène) malononitrile³ et (3mmol, 0.23) thiourée.

Formule brute : C₁₁H₉F N₄S

Masse molaire : 248.28 g.mol⁻¹

Rendement : 90%^A, 95%^B

Aspect : solide jaune

Pf : 240

Rf : 0.45 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

RM N : en cours

IR v max cm⁻¹ : 2217 (CN), 1635 (C=O), 3390 (N-H), 1480 (C=C aromatique), 1280 (C-F).

6-amino-2-oxo-4-phenyl-1, 2, 3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile 10 :

Le produit 10 est préparé selon les deux méthodes A et B en faisant réagir (3mmol, 0.5g) de 2-benzylidènemalononitrile 1 avec (3mmol, 0.18g) de l'urée.

Formule brute : C₁₁H₁₀N₄O

Masse molaire : 214.22 g.mol⁻¹

Rendement : 85%^A, 90%^B

Aspect :

Pf : > 260

Rf : 0.43 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

RMN ¹H δ : en cours

IR v max cm⁻¹ : 2218 (CN), 1632 (C=O), 3450 (N-H), 1486 (C=C aromatique).

6-amino-4-(3-chlorophenyl)-2-oxo-1, 2, 3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile 11

Le produit 11 est préparé selon les deux méthodes A et B en faisant réagir (3mmol ,0.5g) de 2-(2-chlorobenzylidène) malononitrile² avec (3mmol, 0.18g) de l'urée.

Formule brute : C₁₁H₉ClN₄O

Masse molaire : 248.05 g.mol⁻¹

Rendement : 89%^A, 93%^B

Aspect : solide blanc

Pf : > 260

Rf : 0.45 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

RMN ¹H δ : en cours

IR v max cm⁻¹ : 2221(CN), 1626 (C=O), 3325 (N-H), 1439 (C=C aromatique), 790 (C-Cl).

6-amino-4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1, 2, 3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile 12:

Le produit **12** est préparé selon les deux méthodes A et B en faisant réagir (3mmol, 0.5g) de 2-cyano-3-(4-fluorobenzylidène) malononitrile **3** avec (3mmol, 0.18g) de l'urée.

Formule brute : C₁₁H₉FN₄O

Masse molaire : 232.08 g.mol⁻¹

Rendement : 90%^A, 94%^B

Aspect : solide jaune

Pf : 239

Rf : 0.47 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

RMN ¹H δ : en cours

IR v max cm⁻¹ : 2222 (CN), 1720 (C=O), 3240 (N-H), 1450 (C=C aromatique), 1230 (C-F)

IV. Synthèse de 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine -5-carbonitriles et ses analogues

4-oxo-6-phényl-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 13 :

Le produit **13** est préparé selon les deux méthodes A et B en faisant réagir (3mmol, 0.5g) de 2-cyano-3-phénylacrylate d'éthyle **4** et (3mmol, 0.23g) de thiourée.

Formule brute : C₁₁H₇N₃OS

Masse molaire : 229.26 g.mol⁻¹

Rendement : 90%^A, 95%^B

Aspect : solide blanc

Pf : > 260

Rf : 0.50 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

RMN¹H: en cours

IR V max cm⁻¹ : 2220 (CN), 1730 (C=O), 3246 (N-H), 1441 (C=C aromatique)

6-(3-chlorophényl)-4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 14 :

Le produit **14** est préparé selon les deux méthodes A et B en faisant réagir (3mmol, 0.5g) de 3-(3-chlorophényl)-2-cyanoacrylate d'éthyle **5** et (3mmol, 0.23g) de thiourée.

Formule brute : C₁₁H₆ClN₃OS

Masse molaire : 262.7 g.mol⁻¹

Rendement : 92%^A, 97%^B

Aspect : solide blanc

Pf : 245

Rf : 0.55 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

RMN ¹H : en cours

IR V max cm⁻¹ : 2222 (CN), 1725 (C=O), 3401 (N-H), 1445 (C=C aromatique), 896 (C-Cl).

6-(4-fluorophényl)-4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 15 :

Le produit **15** est préparé selon les deux méthodes A et B en faisant réagir (3mmol, 0.5g) de

2-cyano-3-(4-fluorophényl) acrylate d'éthyle **6** et (3mmol, 0.23g) de thiourée.

Formule brute : C₁₁H₆FN₃OS

Masse molaire : 247.25 g.mol⁻¹

Aspect : solide jaune

Pf : 216

Rf : 0.57 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

RMN ¹H : en cours

IR V max cm⁻¹: 2240 (CN), 1710 (C=O), 3250 (N-H), 1540 (C=C aromatique), 1250 (C-F).

2,4-dioxo-6-phenyl-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 16 :

Le produit **16** est préparé selon les méthodes A et B en faisant réagir (3 mmol, 0.5g) de -cyano-3-phénylacrylate d'éthyle **4** avec (3mmol, 0.18g) de l'urée.

Formule brute : C₁₁H₇N₃O₂

Masse molaire : 213,19 g.mol⁻¹

Rendement : 91%^A, 94%^B

Aspect : solide blanc

Pf : > 260

Rf : 0.57 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

RMN ¹H : en cours

IR V max cm⁻¹ : 2220 (CN), 1732 (C=O), 3256 (N-H), 1480 (C=C aromatique)

6-(4-fluorophényl)-2,4-dioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitrile 17 :

Le produit **17** est préparé selon les deux méthodes A et B en faisant réagir (3mmol, 0.5) de 2-cyano-3-(4-fluorophényl)acrylate d'éthyle **6** avec (3mmol,0.18g) de l'urée.

Formule brute : C₁₁H₆FN₃O₂

Masse molaire : 231.18 g.mol⁻¹

Rendement : 90%^A, 95%^B

Aspect : solide rose

Pf : > 260

Rf : 0.61 (hexane/Acétate d'éthyle : 80/20).

RMN ¹H : en cours

IR V max cm⁻¹ : **IR V max cm⁻¹**: 2220 (CN), 1649 (C=O), 3440 (N-H), 1510 (C=C aromatique), 1245 (C-F).



Conclusion générale

Dans notre travail de mémoire de Master, nous avons comme objectif d'une part de développer de nouvelles voies de synthèse des arylidènemalononitriles et d'autre part d'étudier leur réactivité dans le but d'obtenir de nouveaux hétérocycles d'intérêt biologique.

Dans un premier temps, nous avons développé un protocole simple et efficace pour la synthèse des arylidènemalononitriles qui se fait en une seule étape dans l'eau comme solvant. Ce protocole présente divers avantages y compris des conditions douces, des temps de réaction courts à moyen, d'excellents rendements et un mode opératoire efficace et une simplicité opérationnelle.

Ensuite et dans le but d'étudier la réactivité de ces derniers, nous avons réussi à synthétiser avec de très bons rendements deux nouvelles familles d'hétérocycles : les 2-thio-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles, les 4-oxo-2-thio-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et leurs analogues selon une nouvelle stratégie de synthèse basée sur l'utilisation d'un nouveau catalyseur CuCO_3/Cu .

En perspectives, et à fin d'approfondir et de valoriser ce travail, nous pensons d'utiliser d'autres dérivés de benzaldéhyde pour obtenir de nouveaux motifs et d'étudier la fluorescence moléculaire de nos produits synthétisés. Nous comptons aussi d'effectuer des tests biologiques pour établir l'intérêt biologiques de ces molécules.

ملخص :

الحلقات غير المتجانسة هي الهيكل الأساسي لعدد كبير من المركبات العضوية الطبيعية أو الاصطناعية. في هذا السياق، يمكن تلخيص عملنا إلى جزأين :

- الجزء الأول تمكنا من تحضير أريدينيمالونونتريل باستخدام طريقة سهلة و بسيطة و فعالة.
- الجزء الثاني من هذا العمل هو تحضير 2-ثياوكسو-1,2,3,4-رباعي تيتراهيدرو بيريميديئات-5-كربونيل و 4-أوكسو-2-ثياوكسو-1,2,3,4-تيتراهيدرو بيريميديئات-5-كربونيل و نظائرها من خلال دراسة طريقة تفاعل أريدينيمالونونتريل مع اليوريا و الثيويوريا.

الكلمات المفتاحية : 2-ثيوكسو-1,2,3,4-تيتراهيدرو بيريميديئات-5-كربونيل , 4-أوكسو-2-ثياوكسو-1,2,3,4-تيتراهيدرو بيريميديئات-5-كربونيل

Résumé :

Les hétérocycles constituent l'architecture de base d'un grand nombre de composés organiques naturels ou synthétiques. Dans ce contexte notre travail peut être résumé en deux parties :

- dans la première partie, nous avons pu synthétiser des arylidénemalononitriles avec une méthode facile, simple et efficace.
- la seconde partie du travail, elle consiste à synthétiser 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles et leurs analogues en étudiant la réactivité des arylidénemalononitriles vis-à-vis l'urée et thiourée.

Les mots clés : arylidénemalononitrile, 2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles, 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbonitriles.

Abstract:

Heterocycles are the basic architecture of large number of organic compound natural or synthetic. In this context our work can be summarized in two parts:

- In the first part, we were able to synthesize arylidenemalononitriles with an easy, simple, and efficient method.
- The second part of the work, it consists in synthesizing 2-thioxo-1, 2, 3, 4-tetrapyrimidine-5-carbonitriles and 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3,4-tetrapyrimidine-5-carbonitriles and their analogues by studying the reactivity of the arylidenemalononitriles with urea and thiourea.

Keywords: arylidenemalononitrile, 2-thioxo-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile, 4-oxo-2-thioxo-1, 2, 3, 4-tetrapyrimidine-5-carbonitriles.