

SYNTHÈSE DE QUELQUES DÉRIVÉS DE 3,4-DIHYDROPYRIMIDIN-2 (1H)-ONES PORTANT DES FONCTIONS UREE, THIOUREE ET SULFONYLUREE

AICHOUNA Roufida^{1*}, STITI Mohamed-Zakaria², HABILTA Tahir³, BOUHEDJA Mourad⁴,
 HAROUCHE Kamel⁵, and KHELILI Smail⁶

*Laboratoire de Phytochimie et de Pharmacologie, Département de Chimie, Faculté des Sciences
 Exactes et Informatique, Université Mohamed Seddik BenYahia, B.P. 98 OuledAissa, 18000 Jijel,
 Algeria.*

Code CCP 1

Email* : jjjiicho@gmail.com

Introduction & Objectifs

Les composés comportant le noyau 3,4-dihydropyrimidinone sont dotés de propriétés pharmacologiques très intéressantes, touchant plusieurs systèmes biologiques, pouvant les rendre exploitables en thérapie, notamment dans le traitement des maladies cardiovasculaires (bloqueurs des canaux calciques et vasodilatateurs)^[1].

L'objectif de ce travail est la synthèse de nouveaux dérivés de DHPM portant des restes urée, thiourée et sulfonylurée située en position 4 de l'hétérocycle par une modification structurale de DHPMs élaborées récemment^[1]. Cette modification structurale a conduit à une nouvelle série d'analogues comme c'est illustré dans la Figure 1.

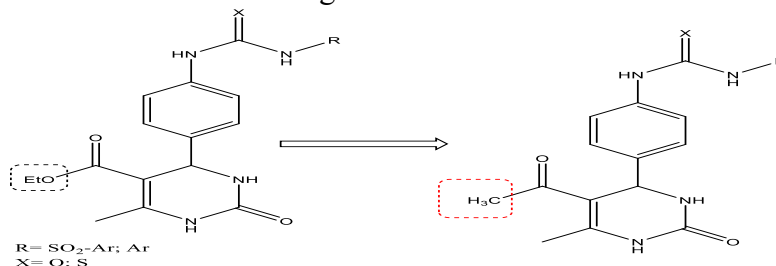


Figure 1 : Pharmacomodulation effectuée pour obtenir de nouveaux dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone.

Méthodologie (Matériel et méthodes)

La confirmation des structures des composés synthétisés a été réalisée en utilisant les méthodes physico-chimiques d'analyse suivantes : la spectrométrie infrarouge, la résonance magnétique nucléaire du proton, la chromatographie sur couche mince, et la mesure du point de fusion.

Les spectres de la ¹HRMN ont été réalisés à 500 MHz sur un appareil (BRUCKER) à température ambiante. Les spectres ont été réalisés en solution dans le DMSO deutéré (DMSO-d₆) à cause de leur meilleure solubilité dans ce solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ) et les constantes de couplage en Hz.

La chromatographie sur couche mince a été effectuée sur des plaques d'aluminium recouvertes de gel de silice (60-F524). Les phases mobiles utilisées sont l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole. La révélation a été réalisée avec une lampe UV à 254 et 365 nm. La CCM a été utilisée pour suivre l'état d'avancement des réactions.



Les points de fusion des produits ont été déterminés avec un appareil BÜCHI B-540 et ne sont pas corrigés.

Résultats et Discussion

Les dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone ont été préparés selon la condensation à composants multiples de Biginelli en mettant en jeu un aldéhyde (1), l'acétylacétone (2) et Urée (3) en présence de 20 % de $(\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O})$ comme catalyseur, dans 10 ml d'acétonitrile à reflux. Le dérivé nitré de la 3,4-dihydropyrimidinone a été obtenu avec de bons rendements (74%) et avec un temps de réaction acceptable (6h).

La réduction du groupe nitro de l'intermédiaire 4, a été effectuée dans l'éthanol à reflux en utilisant le formiate d'ammonium comme source d'hydrogène, nécessaire à la réduction, et 5% de Pd/C (10%) comme catalyseur. L'amine a été obtenue avec un rendement de 67%.

La condensation de l'amine avec un isocyanate, un isothiocyanate ou un sulfonylisocyanate d'aryle dans le THF anhydre à température ambiante. Cette condensation mène aux dérivés DHPMs finaux, portant des restes urée, thiourée et sulfonylurée, avec de bons rendements.

Conclusion

À l'issue de ce travail, nous avons préparé 10 composés finaux et deux intermédiaires réactionnels et les avons caractérisés tous par la RMN du proton, et pour certains par la spectroscopie IR, ainsi que par leurs points de fusion. Ces 10 composés finaux seront soumis à des tests biologiques, notamment comme antagonistes calciques, comme antibactériens et comme antioxydants.

Mots clés: Dihydropyrimidinone, isocyanate, isothiocyanate, sulfonylisocyanate, RMN.

Références bibliographiques

1. Habila, T., Belghobsi, M., Stiti, M. Z., Goffin, E., de Tullio, P., Faury, G., ... & Khelili, S. (2019). Synthesis and vasodilator activity of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones bearing urea, thiourea, and sulfonylurea moieties. *Canadian Journal of Chemistry*, 97(1), 20-28.

