

Synthèse parallèle basée sur la réaction multicomposants de Biginelli

Une approche de la chimie verte

Xavier Bataille et Erwan Beauvineau

On connaît l'intérêt que portent la recherche et l'industrie à la synthèse parallèle, aux réactions multicomposants ainsi que, dans une moindre mesure, à l'activation micro-ondes. Ces trois aspects sont rassemblés dans le TP décrit ici, qui est destiné à des étudiants de bac + 2/bac + 3.

Mots-clés Synthèse parallèle, chimie combinatoire, criblage, réaction multicomposants, microchimie, activation micro-ondes, chimie verte, RMN 2D, modélisation moléculaire, mécanisme réactionnel, travaux pratiques.

Keywords Parallel synthesis, combinatorial chemistry, screening, multicomponent reaction, microchemistry, microwave activation, green chemistry, 2D NMR, molecular modelling, reaction mechanism.

Nous nous proposons dans cet article de réaliser une synthèse organique traitant des réactions multicomposants (RMC) sous l'aspect synthèse parallèle, et ce de trois manières différentes : l'une utilisant la verrerie et les techniques dites « classiques », une autre utilisant du matériel de microchimie, et enfin la dernière utilisant une activation micro-ondes. Une analyse des produits par RMN (^1H , ^{13}C , COSY) sera complétée par une simulation. Nous avons testé et mis au point ce TP avec des étudiants de 2^e année de BTS-Chimiste [1] et de post-BTS de synthèse organique [2] de l'ENCPB.

Mise en situation : réactions multicomposants et synthèse parallèle

La réaction chimique idéale a un rendement de 100 %. Elle s'effectue en une opération, simple à réaliser, partant de réactifs peu coûteux, disponibles, peu toxiques et le tout se faisant dans le respect de l'environnement. Mais revenons à la réalité : cette réaction n'existe pas, si on excepte la chimie enzymatique, bien que rarement peu coûteuse ! C'est dans ce contexte que se sont développées ces dernières années les réactions domino, cascade et tandem [3-4], ainsi que les réactions multicomposants (RMC). En effet, ces dernières, qui mettent en jeu au moins trois réactifs [5], permettent de synthétiser en une étape (en « one pot ») des molécules souvent complexes à partir de petites structures. Les molécules obtenues sont souvent des alcaloïdes dont certains présentent des activités biologiques tout à fait remarquables. Les RMC sont assez nombreuses et diversifiées ; nous ne pouvons les lister toutes et les plus classiques sont proposées dans le *tableau I*. Celle qui retiendra notre attention ici est la réaction découverte par Pietro Biginelli [6] à la fin du XIX^e siècle (voir *annexe 1**).

Il y a 170 ans, les deux célèbres « chimistes maudits », Auguste Laurent et Charles Gerhardt [7], réalisèrent la première synthèse à trois composants : benzaldéhyde/

ammoniac/acide cyanhydrique (voir *tableau I*). Douze ans après, Adolph Strecker (1822-1871), élève de Liebig, publie la synthèse de l'alanine [8-9]. C'est à la fin du XIX^e siècle que vont être découvertes plusieurs autres RMC, notamment celles d'Arthur Hantzsch (1857-1935) [11], de Karl Mannich (1877-1947) [12] et de Pietro Biginelli. Un point commun à ces réactions : elles impliquent un composé carbonyle, une amine plus ou moins fonctionnalisée et un composé présentant un méthylène actif. Mario Passerini (1891-1962), travaillant comme Biginelli à l'Université de Florence, fut en 1921 l'un des premiers à utiliser un isonitrile [12], composé découvert par Armand Gautier (1837-1920) [13]. Ont été mises au point aussi des RMC à quatre composants, telles les réactions de Bronislaw Radziszewski (1838-1914) [14] et de Bucherer-Bergs [15], permettant de synthétiser respectivement des imidazoles et des hydantoïnes [16]. Puis en 1959, c'est la réaction de Ivar Ugi [17] qui clôt plus ou moins le dernier grand type de RMC par l'utilisation à nouveau des isonitriles [18].

Après être tombées en désuétude au profit d'une chimie plus classique appliquée à la synthèse organique, les RMC vont ressurgir dans l'univers très high-tech de la synthèse parallèle et de la chimie combinatoire. En effet, le développement de la technologie a vu émerger des robots de synthèse, capables à l'aide d'une simple programmation, de préparer, purifier et analyser un grand nombre d'échantillons, rapidement et en limitant les interventions humaines (*figure 1*, page 44).

On connaît la place de plus en plus importante prise par la synthèse parallèle dans la recherche depuis une quinzaine d'années [19]. En deux mots, cette chimie permet de synthétiser en parallèle des familles de molécules aux structures proches, appelées chimiothèques, et de façon plus ou moins aléatoire selon les techniques employées [20]. Ces molécules sont ensuite testées selon des critères variant par leurs applications potentielles (inhibiteur d'enzyme, matériaux aux propriétés données, etc.) [21].

Le recours à la synthèse parallèle implique donc l'utilisation de réactions du même type. Elle vise à fabriquer des structures moléculaires nouvelles, souvent inédites. Dans le cas des applications médicales, ces molécules sont testées *in vitro*, puis éventuellement *in vivo* en cas de succès.

Le principe de la synthèse parallèle (et de la chimie combinatoire) étant de « forcer le destin » en laissant broder le hasard autour d'une structure active déjà connue ou présentant des potentialités (par exemple issue de la modélisation moléculaire, de la chimie *in silico*, du « rational

Tableau I - Exemples de réactions multicomposants (RMC).

1838	Laurent-Gerhardt	Acides aminés	
1850	Strecker	Acides aminés	
1882	Hantzsch	Dihydropyridines	
1882	Radziszewski	Imidazoles	
1890	Hantzsch	Pyrroles	
1891	Biginelli	Dihydropyrimidinones	
1912	Mannich		
1921	Passerini		
1934	Bucherer-Bergs	Hydantoïnes	
1959	Ugi		

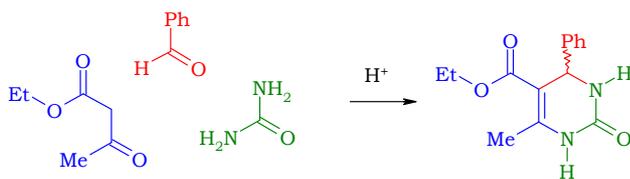


Figure 1 - Automate de synthèse parallèle (ENSCP-CNRS UMR 8151).

drug design », du « docking », de la conception *de novo*, etc.). Lors des synthèses sur automate, il est important de limiter le nombre d'étapes et de s'assurer d'une certaine efficacité. C'est pourquoi les réactions utilisées doivent être sélectives et à haut rendement.

La réaction de Biginelli

Revenons à la réaction de Biginelli. C'est une réaction « one pot » : dans le même ballon, on place au départ tous les réactifs et ceux-ci vont réagir ensemble pour former une dihydropyrimidinone (DHPM) :



Réaction de Biginelli.

Ce type de réaction évite de passer par plusieurs étapes pour obtenir un produit, ce qui minimise le temps de manipulation et les risques de perte de produits lors des étapes intermédiaires [22]. L'attention portée à cette réaction repose sur le fait qu'elle permet la synthèse de molécules d'intérêt biologique [23]. Cette synthèse fait intervenir trois molécules : à l'origine l'urée, le benzaldéhyde et un β -cétoester, le 3-oxobutanoate d'éthyle (ou acétoacétate d'éthyle). Elle est souvent désignée par le sigle **B-3CR**, pour « **B**iginelli, **3** Components **R**eaction » (de même que la réaction de Ugi est une U-4CR).

Grâce à cette réaction, et en changeant seulement certaines chaînes latérales des réactifs de départ, on peut

obtenir plusieurs DHPM. Cette réaction peut être généralisée selon le schéma suivant :

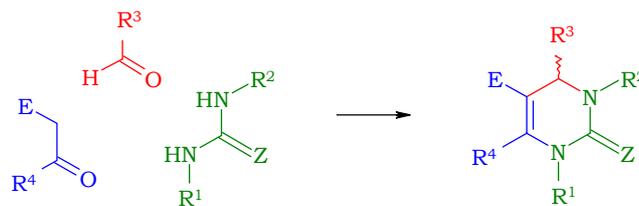


Schéma généralisé de la réaction de Biginelli.

où E représente un groupement attracteur par effet mésomère, Z un atome d'azote, de soufre ou d'oxygène, et R^1 , R^2 , R^3 et R^4 des groupements hydrocarbonés alkyles ou aryles. Cette réaction constitue aujourd'hui une voie d'accès intéressante aux dihydropyrimidines. Elle constitue des étapes clés de synthèses telles celles du monastrol [24] ou de la batzellanide A ou B [25] (figure 2).

Notons que la réaction de Biginelli a été décrite sous activation micro-ondes [26], sonochimique [27], sans solvant [28] ou encore en phase aqueuse [29]. Des synthèses énantiosélectives ont été proposées, mais elles ne seront pas abordées ici [30].

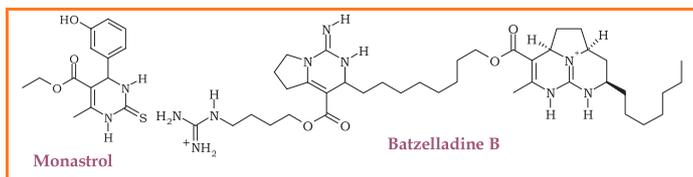
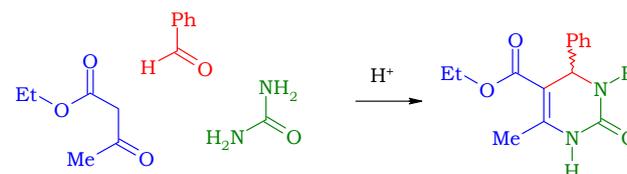


Figure 2 - Structures du monastrol et de la batzellanide B.

Mise en place des séances de TP

Nous sommes partis initialement du protocole proposé par M.S. Holden et D. Crouch dans le *Journal of Chemical Education* [31]. La réaction de Biginelli décrite souvent en milieu acide peut aussi être catalysée par des acides de Lewis [32]. Un certain nombre de catalyseurs peuvent *a priori* convenir tels $ZnCl_2$, $AlCl_3$, etc. La première partie du TP consiste à tester le protocole de trois manières différentes : un tiers des étudiants (soit cinq étudiants) réalise la synthèse classique, un tiers le fait par activation micro-ondes [33] et le troisième tiers en microchimie [34]. Les élèves constatent alors qu'en microchimie ou par activation micro-ondes, le protocole donne de très bons résultats. La deuxième partie du TP consiste à « cribler » les acides de Lewis disponibles. Ne cherchant pas à envisager de production industrielle, nous avons choisi d'effectuer les réactions dans des réacteurs utilisés en microchimie (ballons de 5 mL). De façon à souligner le caractère rapide du criblage, nous avons choisi d'utiliser, dans la mesure du possible, une activation micro-ondes.

Découverte de la réaction et modes opératoires



Nous attirons l'attention sur le fait que certains produits, toxiques, doivent être manipulés dans le cadre strict des consignes de risque et de sécurité. Le four

micro-ondes utilisé est un four domestique (voir la description du matériel en note [35]).

Synthèse classique par activation thermique

Placer dans un ballon de 100 mL : 750 mg (12,5 mmol) d'urée, 1,3 mL (13 mmol) de benzaldéhyde, 2,4 mL (19 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, 5,0 mL d'éthanol et ajouter dix gouttes d'acide chlorhydrique concentré (37 % *m/m*). Homogénéiser puis mettre à reflux pendant 1 h 30. Pendant le chauffage, l'urée se dissout et la solution prend une coloration jaune/verte. Après 30 minutes, la solution change de couleur et devient jaune pâle. Refroidir la suspension avec un bain de glace à environ 0 °C. Il se forme un précipité blanc jaunâtre. Filtrer sur Buchner et laver le solide avec de l'éthanol froid. Peser la masse du produit brut obtenu. Recristalliser dans l'éthanol (~ 20 mL.g⁻¹).

Synthèse micro-ondes

Placer dans un réacteur en Téflon® les mêmes quantités que précédemment et mettre à chauffer sous 1000 W, en 4 x 20 secondes (on peut aussi utiliser un erlenmeyer de 250 mL recouvert d'un entonnoir. **Attention à bien agiter entre chaque chauffage et toujours surveiller l'erenmeyer**). Traiter le brut réactionnel obtenu de la même manière que précédemment et recristalliser. Effectuer un premier chauffage de 10 secondes, puis chauffer par période de 5 secondes jusqu'à dissolution complète. Laisser refroidir puis plonger dans un bain de glace. Filtrer et laver à l'éthanol les cristaux obtenus.

Synthèse version microchimie

Utiliser les mêmes proportions que pour les autres manipulations, mais les quantités devront être divisées par 2 ou par 5 selon le matériel disponible. Effectuer les mêmes traitements que pour les manipulations précédentes.

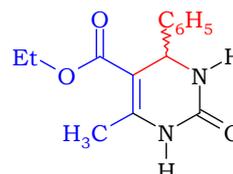
Analyses et résultats

Le produit obtenu peut être analysé en prenant sa température de fusion (la valeur tabulée étant de 206-207 °C). L'analyse du brut et du produit recristallisé peut être faite par chromatographie sur couche mince (CCM, acétate d'éthyle/éther de pétrole : 80/20 (V/V)), par CLHP (colonne Wakosil C18 ; 250*4,6, eau/acétonitrile 30/70, 2,0 mL.min⁻¹, t = 30 °C) et par spectroscopie IR. Les résultats diffèrent assez peu selon la méthode utilisée. Les rendements bruts (ρ_{brut}) obtenus sont compris entre 65 et 85 %. Les rendements de recristallisation sont supérieurs à 80 % [36]. Les températures de fusion obtenues sont comprises entre 200 et 205 °C (ce qui est proche de la valeur tabulée à moins de 2 %). Le produit recristallisé donne un unique pic lors de l'analyse par CLHP. Des analyses ont été effectuées en

IES-SM [37], RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN COSY 2D ¹H-¹H (voir annexes 2 et 3*).

Choix des catalyseurs utilisés ultérieurement

Les catalyseurs suivants ont été utilisés : FeCl₃, ZnCl₂, SnCl₂, CuCl, CuCl₂, CoCl₂, NiCl₂, AlCl₃ et MnCl₂. Le protocole est le même que précédemment en microchimie, avec comme quantités initiales : 300 mg (5 mmol) d'urée, 0,5 mL (5 mmol) de benzaldéhyde, 1,0 mL (5 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, 2,0 mL d'éthanol [38] et 0,5 mmol de catalyseur. La sélection de catalyseurs se fait sur la préparation de la molécule suivante :



Les résultats sont consignés dans le *tableau II*. Les températures de fusion mesurées sont comprises entre 201 et 209 °C. Ces résultats montrent que les réactions se font avec de bons rendements lorsque l'on utilise CuCl₂, AlCl₃ et FeCl₃. Nous garderons ces deux derniers, avec HCl pour la synthèse parallèle qui suit.

Synthèse parallèle avec les catalyseurs sélectionnés

Comme la réaction de Biginelli fait intervenir un aldéhyde, un β-cétoester et de l'urée ou assimilé, nous avons utilisé l'ensemble des produits disponibles au laboratoire, en prenant garde à limiter l'emploi de produits trop toxiques. Les essais sont résumés sur la *figure 3*. Suite aux résultats obtenus précédemment, les trois catalyseurs retenus sont : HCl, AlCl₃ et FeCl₃.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le *tableau III* (p. 47). On constate que certains essais n'ont pas donné de résultats concluants (absence de solide, obtention d'huiles...).

Analyse dans le contexte de la chimie verte

L'environnement est désormais au centre des préoccupations des mondes économique et industriel. La « chimie verte » s'attache avant tout à produire en minimisant les déchets, en réduisant au maximum l'emploi de produits toxiques et en utilisant des réactions rapides et efficaces [42]. Il y a un peu plus de quinze ans, plusieurs chercheurs ont proposé des paramètres permettant de

Tableau II - Criblage des catalyseurs de la réaction de Biginelli.

Essai n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Catalyseur	FeCl ₃ [39]	ZnCl ₂	SnCl ₂	CuCl	CuCl ₂	CoCl ₂	NiCl ₂	AlCl ₃	MnCl ₂
Rendement (%)	70	34	53	50	80	20	45	90	44

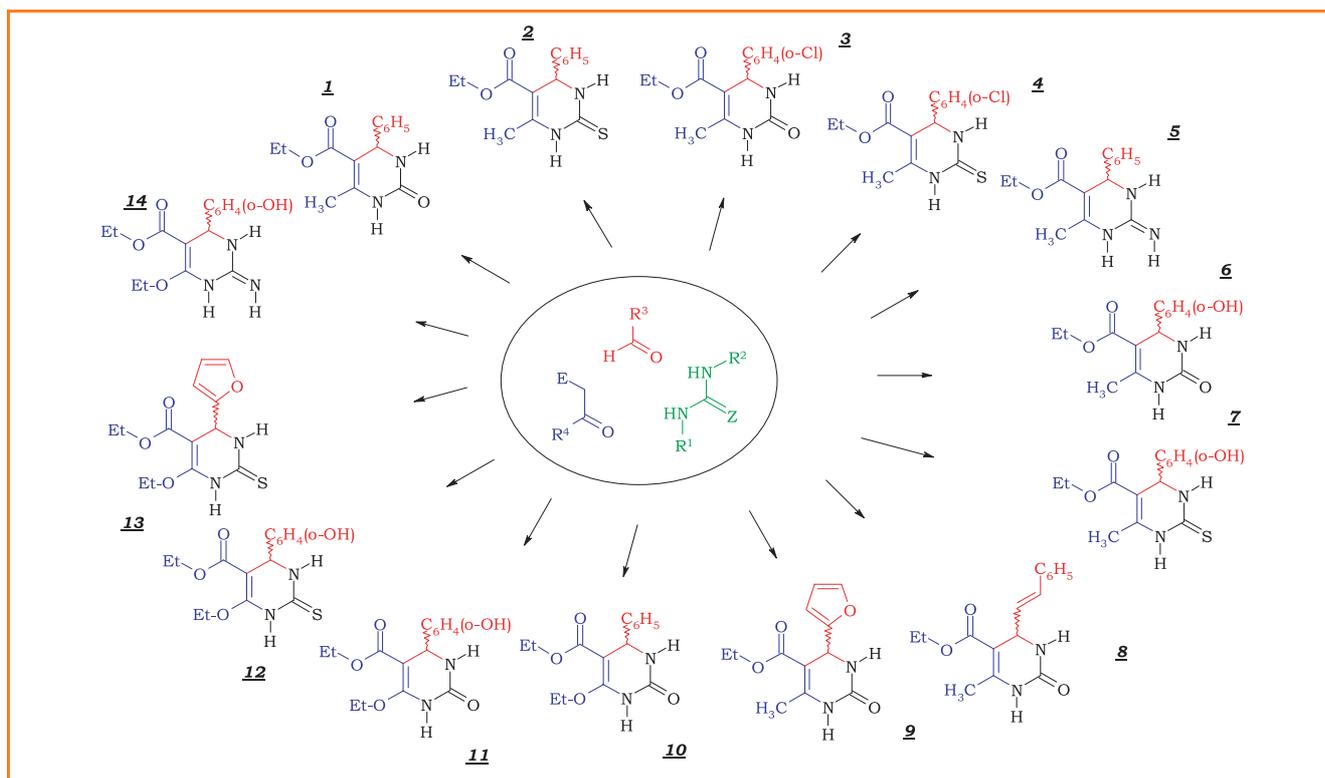


Figure 3 - Plan de travail de la synthèse.

$R^1 = \{H-\}$; $R^2 = \{H-\}$; $R^3 = \{Ph-, (o-Cl)C_6H_4-, (o-OH)C_6H_4-, Ph-CH=CH-, C_4H_4O-\}$; $R^4 = \{CH_3-, EtO-\}$; $E = \{EtOCO-\}$; $Z = \{O; S; NH\}$.

quantifier dans quelle mesure une réaction peut être labellisée « verte » [43]. Nous avons choisi d'appliquer les principaux paramètres rencontrés dans le domaine de la « Green Metric » à l'exemple de la réaction de Biginelli [44].

Nous proposons en *annexe 4** une feuille de calcul [45] paramétrée de façon à effectuer les calculs et générer des graphiques. L'heptagramme de la *figure 4* reprend les valeurs suivantes : économie de carbone (E_C), économie d'atomes (E_{At}), rendement (r), efficacité massique de réaction (EMR), paramètre de récupération de matière (PRM_m), bilan danger et bilan toxicité, une valeur de 1 étant idéalement respectueuse des préceptes de la chimie verte. Le *tableau IV* (page 48) est donné en complément de cette représentation.

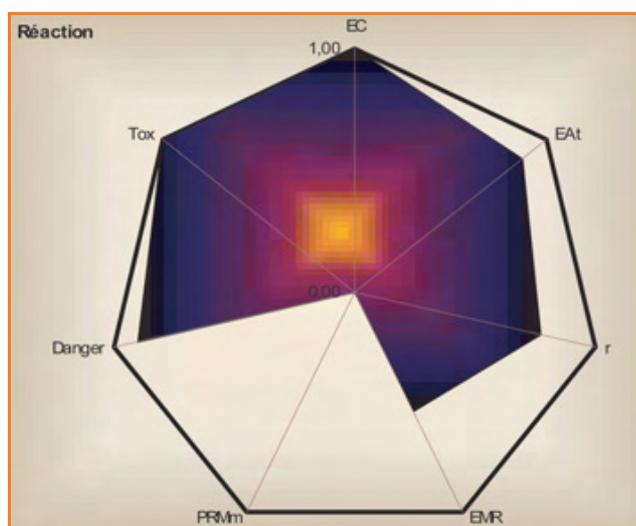


Figure 4 - Heptagramme d'analyse de la réaction de Biginelli.

Pour finir

Les utilisations du four à micro-ondes, objet de la vie quotidienne, et de la verrerie de microchimie, version « miniature » de la verrerie courante, sont toujours très appréciées des étudiants. De plus, ce TP a permis de présenter dans le cadre innovant de la chimie combinatoire, de la synthèse parallèle et du criblage, une réaction fort intéressante. Le plus curieux dans cette condensation de Biginelli (et plus généralement de nombre de RMC) est cette sorte de spontanéité à former le produit, comme si la route était déjà tracée et la structure ciblée, alors que l'enchaînement d'étapes est, mécaniquement, tout à fait considérable. Quand parfois la simple réalisation d'une substitution nucléophile met une nuit à se faire, ici les synthèses de Biginelli sont terminées en trois minutes. L'*annexe 6** est consacrée à l'aspect mécanistique de la réaction de Biginelli, car si cette réaction est aujourd'hui maîtrisée et très utilisée, il n'empêche qu'il n'existe pas de consensus sur le mécanisme réactionnel. Cet aspect est d'ailleurs très intéressant à faire étudier par les étudiants, notamment en les laissant chercher le mécanisme en se basant sur la réactivité des amines, des amides, des composés carbonylés et β -dicarbonylés.

Cette approche « synthèse parallèle » a dans l'ensemble été un succès. Après avoir testé la manipulation, choisi les conditions opératoires, le(s) catalyseur(s), la chimiothèque a été alors constituée. Certains produits ont pu être obtenus, d'autres non, c'était le jeu. Nous gardons de l'effervescence qui régnait dans les laboratoires ces jours là un très bon souvenir et espérons faire profiter, en publiant cet article, à d'autres étudiants de ces moments riches et intenses d'échanges, de recherches et d'enseignements.

Tableau III - Résultats de l'approche parallèle de la réaction de Biginelli.

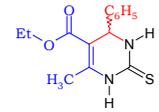
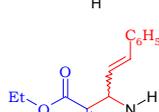
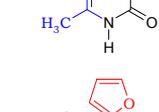
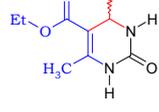
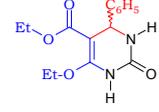
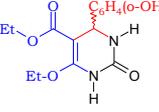
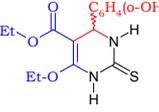
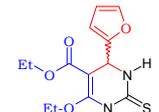
Molécule	Catalyseur	Produit obtenu	T _{fus} (°C)	T _{fus litt.} [40-41]	ρ _{brut} (%)
	AlCl ₃	Cristaux blancs	201-204	202-203	85
	AlCl ₃	Cristaux blancs	206	215-218	25
	HCl	Cristaux blancs	212	215-218	30
	HCl	Cristaux violets	-	-	-
	HCl, AlCl ₃	-	-	-	-
	HCl, AlCl ₃	-	-	201-203	-
	FeCl ₃	Cristaux beiges	220-225	-	15
	AlCl ₃	Cristaux blanc crème	235-246	230-232	12
	HCl, AlCl ₃	-	-	-	-
	AlCl ₃	Cristaux blancs	254-320	-	-
	HCl	Cristaux blancs	242-245	-	-
	HCl	Cristaux blancs	220	-	41
	AlCl ₃	Cristaux blancs	265	-	26
	FeCl ₃	Cristaux blancs	255	-	11
	HCl, AlCl ₃	-	-	-	-
	HCl, AlCl ₃	-	-	-	-

Tableau IV - Bilan de l'analyse (détaillée dans l'annexe 5*) et interprétation.

Facteur environnemental	$E_m = 0,83$	Peu de déchets	$E_m = \frac{\sum_i (m_{\text{déchets}})_i}{m_{\text{produit}}}$
Inverse du facteur stœchiométrique	$1/F_{St} = 1,24$	Réactifs proches de la stœchiométrie	
$n_{\text{réactif min}}/n_{\text{réactif max}}$	1,52		
Économie de carbone	$E_C = 1,00$	Pas de perte d'atomes de carbone	$E_C = \frac{v_{\text{produit}} \cdot n(C)_{\text{produit}}}{\sum_i v_i \cdot (n(C)_{\text{réactifs}})_i}$
Économie d'atomes	$E_{At} = 0,88$	Peu de perte de sous-produit	$E_{At} = \frac{v_{\text{produit}} \cdot M_{\text{produit}}}{\sum_i v_i \cdot (M_{\text{réactifs}})_i}$
Rendement	$\rho = 0,77$	Rendement convenable	
Bilan danger	0,90	Peu de danger	
Bilan tox	1,00	Pas d'utilisation de produits toxiques	
Bilan CMR	1,00	Pas d'utilisation de produits cancérigène, mutagène, reprotoxique (CMR)	
PRMm	0,00	Aucun recyclage	$PRM_m = \frac{\sum_i (m_{\text{recyclé}})_i}{m_{\text{totale}} - \sum_i (m_{\text{réactif}})_i}$
Efficacité massique de réaction	$EMR = 0,55$		$EMR = \frac{m_{\text{produit}}}{\sum_i (m_{\text{réactifs}})_i}$

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Claire Beauvineau qui a aimablement réalisé les spectres de RMN proton/carbone et les spectres CLHP-IES-SM à l'ENSCP, ainsi que Caroline Bazot pour sa patience et sa compétence.

Notes et références

* Nous avons choisi de présenter en annexe certains documents, sur www.lactualitechimique.org, page liée à la présentation de l'article (fichier pdf téléchargeable gratuitement).

- [1] Classe de TS₂C_B, promotion 2007 du BTS-Chimiste de l'ENCPB, Paris.
- [2] Promotion SO14 (2006-2007), post-BTS de synthèse organique, AFTIA CFA-Id2F, ENCPB, Paris.
- [3] a) Tietze L.F., Domino reactions in organic synthesis, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, p. 115 ; b) Tietze L.F., Brasche G., Gericke K.M., *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2006**, partiellement disponible sur <http://books.google.fr>, consulté le 14 nov. 2007 ; c) Nicolaou K.C., Edmonds D.J., Bulger P.G., Cascade reactions in total synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, p. 7134.
- [4] On distingue les réactions domino ou cascade des réactions tandem. Les réactions tandem sont caractérisées par l'existence de deux étapes clés avec formation d'un intermédiaire isolable. Ce sont souvent deux réactions qui se font dans le même milieu, en « one pot », de façon consécutive, séquentielle. Les réactions cascade (ou domino) se font en une étape, sans intermédiaire isolable, et résultent d'une succession de modifications structurales se faisant souvent de façon concertée. Le terme de domino implique une certaine fluidité de la réaction.
- [5] a) Zhu J., Bienaymé H., *Multicomponent Reactions*, **2005**, Wiley-VCH ; b) Simon C., Constantieux T., Rodriguez J., Utilisation of 1,3-dicarbonyl derivatives in multicomponent reactions, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, p. 4957 ; c) Sapi J., Laronze J.-Y., Indole based multicomponent reactions towards functionalized heterocycles, *Arkivoc*, **2004**, vii, p. 208.
- [6] Pietro Biginelli est né à Palazzolo Vercelesse, dans le Piémont, le 25 juillet 1860 et est mort à Rome le 15 janvier 1937. Il était l'assistant de Hugo (Ugo) Schiff (1834-1915) à l'Université de Florence. H. Schiff, élève de Friedrich Wöhler, est connu pour ses travaux sur les imines (les bases de Schiff) et du réactif qui porte son nom. Il s'était réfugié en Italie pour des raisons politiques. a) Biginelli P., *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, 23, p. 360 ; b) Biginelli P., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1891**, 24, p. 1317 et *ibid* p. 2962 ; c) Biginelli P., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, p. 447. Deux de ces textes sont reproduits dans l'annexe 1*.
- [7] a) Laurent A., Gerhardt C.F., *Ann. Chim. Phys.*, **1838**, 66, p. 181 ; b) Laurent A., Gerhardt C.F., Indifferente organische Stoffe. Analysen von Pflanzen und Pflanzentheilen. Ueber einige Stickstoffverbindungen des Benzoyls, *Liebigs Ann. Chem.*, **1838**, 28, p. 265. Ces travaux de Laurent et Gerhardt feront prochainement l'objet d'un article.
- [8] Strecker A., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, p. 27 (texte partiellement reproduit dans l'annexe 1*) et **1854**, 91, p. 349.
- [9] Cette synthèse, en 1850, fait par ailleurs écho à la synthèse de l'urée de Friedrich Wöhler (1828) et aux travaux de Marcellin Berthelot en contribuant à détrôner l'idée de l'existence d'une force vitale. C'est en 1875 qu'Emil Erlenmeyer (1825-1909) étendra cette réaction à l'ensemble des acides aminés.
- [10] Synthèse des dihydropyridines : a) Hantzsch A., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1882**, 215, p. 1 (première page reproduite dans l'annexe 1*) ; b) Hantzsch A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, 23, p. 1474 (texte reproduit dans l'annexe 1). La réaction de Hantzsch est exploitée notamment pour la synthèse de la nifédipine, un antihypertenseur.
- [11] Mannich C., Krosche W., *Arch. Pharm.*, **1912**, 250, p. 647. La réaction de Mannich a servi à une des premières réactions cascade, celle de la tropanone de Robison en 1917 (voir annexe 1*). Pour une revue sur l'utilisation contemporaine de la réaction de Mannich : Arend M., Westermann B., Risch N., Modern variants of the Mannich reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, p. 1044.
- [12] Passerini M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, p. 126 et 181.
- [13] Gautier A., *Ann. Chim. Phys.*, **1869**, 17, p. 103 (premières pages reproduites dans l'annexe 1*).
- [14] Radziszewski B., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1882**, 15, p. 1499.
- [15] Bucherer H.T., Steiner W., *J. Prakt. Chem.*, **1934**, 140, p. 24.
- [16] Voir [34], article Bataille X. et coll., p. 43-44.
- [17] a) Ugi I., Meyr R., *Angew. Chem.*, **1958**, 70, p. 702 ; b) Dömling A., Ugi I., Multicomponent reactions with isocyanides, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, p. 3168.
- [18] On peut également mentionner la réaction de Pétaisis. Voir Zhu J., Bienaymé H., *Multicomponent Reactions*, **2005**, Wiley-VCH, p. 199-223.
- [19] a) Michelet D., Hélène C., La synthèse combinatoire, *Pour la Science*, **1997**, 241, p. 50 ; b) Plunkett M., Ellman J., Chimie combinatoire et nouveaux médicaments, *Pour la Science*, **1997**, 236, p. 72 ; c) Smith M., Les chimistes jouent aux billes, *La Recherche*, **1997**, 298, p. 49.
- [20] Baudelle R., Chimie combinatoire, *Techniques de l'Ingénieur, traité Analyse et Caractérisation*, **2000**, P3270.
- [21] a) Ortholand J.-Y., La chimie combinatoire dans la découverte de nouveaux médicaments, 10 ans d'apprentissage, *L'Act. Chim.*, n° spécial *Quoi de neuf en chimie organique...*, avril-mai **2003**, p. 103 ; b) La chimie combinatoire, *L'Act. Chim.*, n° spécial, sept. **2000**.
- [22] a) Kappe O.C., Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidines synthesis. New tricks from an old dog, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33,

- p. 879 ; b) Kappe O.C., 100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, p. 6937.
- [23] a) Aron Z.D., Overman L.E., The tethered Biginelli condensation in natural product synthesis, *Chem. Comm.*, **2004**, p. 253 ; b) Nicholas G.M., Phillips A.J., Marine natural products: synthetic aspects, *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, *23*, p. 79 ; c) Nilsson B.L., Overman L.E., Concise synthesis of guanidine-containing heterocycles using the Biginelli reaction, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*(20), p. 7706.
- [24] À l'instar des taxoïdes, le *monastrol* est un agent bloquant la division cellulaire par l'inhibition d'une protéine moteur : la kinésine Eg5. Maliga Z., Mitchison T.J., Small-molecule and mutational analysis of allosteric Eg5 inhibition by monastrol, *BMC Chemical Biology*, **2006**, *6*, p. 1.
- [25] a) Franklin A.S., Ly S.K., Mackin G.H., Overman L.E., Shaka A.J., Application of the tethered Biginelli reaction for enantioselective synthesis of batzelladine alkaloids. Absolute configuration of the tricyclic guanidine portion of batzelladine B, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, p. 1512 ; b) Olszewski A., Sato K., Aron Z.D., Cohen F., Harris A., McDougall B.R., Robinson W.E., Overman L.E., Weiss G.A., Guanidine alkaloid analogs as inhibitors of HIV-1 Nef interactions with p53, actin, and p56lck, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2004**, *101*, p. 14079 ; c) Elliott M.C., Long M.S., Studies towards the total synthesis of batzelladine A, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, p. 2003.
- [26] a) Kappe O.C., Dallinger D., Stadler A., Solid- and solution-phase synthesis of bioactive dihydropyrimidines, *Pure Appl. Chem.*, **2004**, *76*(5), p. 1017 ; b) Synthèse d'analogues de Biginelli sous micro-ondes : Liang B., Wang X., Wang J.-X., Du Z., New three-component cyclocondensation reaction: microwave-assisted one-pot synthesis of 5-unsubstituted-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, p. 1981 ; c) Desai B., Dallinger D., Kappe O.C., Microwave-assisted solution phase synthesis of dihydropyrimidine C5 amides and esters, *Tetrahedron*, **2006**, p. 4651.
- [27] Zhidovinova M.S., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Ovchinnikova I.G., Sonochemical synthesis of Biginelli compounds, *J. Russian Chem. Bull. Int. Ed.*, **2003**, *52*, p. 2527.
- [28] Karade H.N., Sathe M., Kaushik M.P., Synthesis of 4-aryl substituted 3,4-dihydropyrimidinones using silica-chloride under solvent free conditions, *Molecules*, **2007**, *12*, p. 1341.
- [29] Polshettiwar V., Varma R.S., Biginelli reaction in aqueous medium: a greener and sustainable approach to substituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones, *Tet. Let.*, **2007**, *48*, p. 7343.
- [30] Chen X.-H., Xu X.-Y., Liu H., Cun L.-F., Gong L.-Z., Highly enantioselective organocatalytic Biginelli reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, p. 14802.
- [31] Holden M.S., Crouch D., The Biginelli reaction, *J. Chem. Ed.*, **2001**, *78*, p. 1104.
- [32] a) Balalaie S., Soleiman-Beigi M., Rominger F., Novel one-pot synthesis of new derivatives of dihydropyrimidinones, unusual multisubstituted imidazoline-2-ones: X-ray crystallography structure, *J. Iranian Chem. Soc.*, **2005**, *2*(4), p. 319 ; b) Capanec I., Litvić M., Filipan-Litvić M., Grünigold I., Antimony(III) chloride-catalysed Biginelli reaction: a versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, p. 11822 ; c) Simon C., Constantieux T., Rodriguez J., Utilisation of 1,3-dicarbonyl derivatives in multicomponent reactions, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, p. 4957 ; d) Adibi H., Samimi H.A., Beygzadeh M., Iron(III) trifluoroacetate and trifluoromethanesulfonate: Recyclable Lewis acid catalysts for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones or their sulfur analogues and 1,4-dihydropyridines via solvent-free Biginelli and Hantzsch condensation protocols, *Catalysis Comm.*, **2007**, *8*, p. 2119 ; e) Kamal A., Krishnaji T., Azhar M.A., Copper(II) tetrafluoroborate as a mild and efficient catalyst for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions, *Catalysis Comm.*, **2007**, *8*, p. 1929 ; f) Russowsky D., Lopes F.A., da Silva V.S.S. et al., Multicomponent Biginelli's synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones promoted by SnCl₂·2H₂O, *J. Braz. Chem. Soc.*, mars-avril **2004**, *15*(2), p. 165.
- [33] Pour plus d'informations : a) Bataille X., Przedpelska E., Ziminska M., Synthèses multi-étapes sous micro-ondes en solvant ou sur support solide en « milieu sec », *L'Act. Chim.*, **2005**, *292*, p. 40 et réf. citées ; b) *Microwaves in Organic Synthesis*, A. Loupy (ed.), 2 vol., **2006**, en particulier le chapitre de Didier Stuergea : Microwave-material interactions and dielectric properties, key ingredients for mastery of chemical microwave Processes, p. 1 ; c) Kappe O.C., Controlled microwave heating in modern organic synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, p. 6250.
- [34] Cheymol N., Hoff M., *La microchimie, Techniques et Expériences*, De Boeck, **1999**. Partiellement disponible sur <http://books.google.fr>, consulté le 14 nov. 2007.
- [35] **Matériel** : les synthèses par activation micro-ondes ont été réalisées dans un four domestique multimode, 2,45 GHz, Samsung M-192 DN, 1 kW. Le spectroscopie FTIR est un Avatar 320 FT-IR de chez Thermo Nicolet. Les analyses de spectrométrie de masse sont effectuées sur un appareil Shimadzu, LCMS-2010 A, équipé d'un détecteur UV à barrette de diodes SPD-M10 A (lampe D2, balayage de 190 à 400 nm), d'un détecteur de masse LCMS-2010 A (ESI) et d'un détecteur à diffusion de lumière ELSA-LT [46]. La colonne utilisée est une colonne analytique Alltech (C₈, phase inverse, l = 53 mm, d.i. = 7 mm). La chromatographie liquide est effectuée avec un débit de 1 mL.min⁻¹, avec pour éluant un gradient eau (eau qualité HPLC + acide formique 0,1 %)/acétonitrile (CH₃CN qualité HPLC + acide formique 0,1 %). Les conditions du gradient sont les suivantes : t = 0-1 min : 30 % en CH₃CN ; t = 1-5 min : passage de 30 à 100 % en CH₃CN ; t = 5-12 min : 100 % en CH₃CN ; t = 12-14,99 min : passage de 100 à 30 % en CH₃CN et t = 14,99-20 min : 30 % en CH₃CN. L'échantillon est dissout dans l'éluant utilisé en début d'analyse. Les spectres RMN sont enregistrés sur un spectromètre Advance DRX Bruker, à 300,13 MHz pour le ¹H et 75,47 MHz pour le ¹³C, découplé du proton. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage sont exprimées en hertz (Hz). Les échantillons ont été dissous dans du DMSO avant d'être analysés.
- [36] Il est important de montrer alors l'intérêt de la synthèse par activation micro-ondes : elle est très simple à mettre en œuvre, ne nécessite pas de montage et est beaucoup plus rapide, mais présente des dangers à savoir maîtriser. Voir [33], article Bataille X. et coll., p. 42-43.
- [37] CLHP-IES-SM : technique couplant une CLHP à un spectromètre de masse avec une source d'ionisation par électrospray (IES).
- [38] Utiliser de l'éthanol à 95 % excepté pour AlCl₃.
- [39] La quantité de catalyseur est ici de 5 % et non de 10 %.
- [40] Tu S. Fang F., Miao C., Jiang H., Feng Y., Shi D., Wang X., One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones using boric acid as catalyst, *Tet. Let.*, **2003**, *44*, p. 6153.
- [41] Karade H.N., Sathe M., Kaushik M.P., Synthesis of 4-aryl substituted 3,4-dihydropyrimidinones using silica-chloride under solvent free conditions, *Molecules*, **2007**, *12*, p. 1343.
- [42] Voir par exemple : Sheldon R.A., Arends I., Hanefeld U., *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, **2007**.
- [43] a) Constable D.J.C., Curzons A.D., Cunnigham V.L., Metrics to "green" chemistry – which are best?, *Green Chem.*, **2002**, *4*, p. 521 ; b) Curzons A.D., Constable D.J.C., Mortimer D.N., Cunnigham V.L., So you think your process is green, how do you know? – Using principles of sustainability to determine what is green – A corporate perspective, *Green Chem.*, **2001**, *3*, p. 1.
- [44] Ce texte est inspiré des travaux de John Andraos publié dans le *Journal of Chemical Education* de juin 2007 : Andraos J., On the use of « Green » Metrics in the undergraduate organic chemistry lecture and lab to assess the mass efficiency of organic reactions, *J. Chem. Ed.*, **2007**, *84*, p. 1004. Les concepts sont rappelés dans l'annexe 5*. Certains de ces paramètres ont été modifiés de façon à en simplifier leur utilisation dans un contexte pédagogique. Voir aussi : Augé J., La chimie au cœur du développement durable, *L'Act. Chim.*, **2007**, *314*, p. 44 et Lattes A., La chimie et le développement durable, *L'Act. Chim.*, **2008**, *325*, p. 19.
- [45] Cette feuille de calcul peut être utilisée dans le cadre de préparation de travaux pratiques mais aussi dans l'enseignement de la synthèse organique. Également disponible sur le site de Ressources Nationales de Chimie (RNChimie) : www.educnet.education.fr/rnchimie/chi_org/xb/Chimieverte.pdf.
- [46] L'analyse faite ici consiste en une séparation en CLHP suivie d'une analyse par spectrométrie de masse (couplage LC-MS) : l'ionisation s'effectue par électrospray (ESI : « electrospray ionization ») puis est détectée par ELSA (« evaporative light scattering detector », méthode qui permet la détection de molécules ne comportant pas de groupements chromophores). L'intérêt de cette détection, par rapport à la détection UV, est que la réponse est proportionnelle à la quantité d'échantillon détecté avec le même coefficient de réponse quel que soit le composé.



X. Bataille



E. Beauveineau

Xavier Bataille (auteur correspondant) et **Erwan Beauveineau** sont professeurs agrégés à l'École Nationale de Chimie, Physique et Biologie (ENCPB, Paris)*. Ils ont reçu conjointement en 2008 le **prix spécial CNRS-division Enseignement-Formation de la SCF** qui couronnait la conception d'un travail expérimental pédagogique illustrant les préceptes d'une chimie soucieuse de l'environnement.

* ENCPB, 11 rue Pirandello, 75013 Paris.
Courriel : xavierbataille@free.fr