

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MENTOURI- CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

THÈSE

PRÉSENTÉE AU DÉPARTEMENT DE CHIMIE EN VUE
DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT ES SCIENCES

OPTION

SYNTHÈSE ORGANIQUE

THÈME

**DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES VOIES DE LA RÉACTION DE BIGINELLI
ET LA SYNTHÈSE DE NOUVELLES STRUCTURES DU TYPE QUINOLÉINE
DIHYDROPYRIMIDINONE**

Par

BOUMOU D BOUDJEMAA

Devant le jury :

Président :	S. RHOUATI	Prof.	Univ . Mentouri	Constantine
Rapporteur :	A. DEBACHE	Prof.	Univ . Mentouri	Constantine
Examineurs :	N. AOUF	Prof.	Univ. Annaba	Annaba
	D. BELKACEM	Prof.	Univ. Oum Elbouaghi	Oum Elbouaghi
	A. GOUASMIA	Prof.	Univ.Tebessa	Tebessa
	A. BELFAITAH	M.C.	Univ. Mentouri	Constantine

CONSTANTINE, ALGERIE 2008.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué au « *Laboratoire de substances naturelles d'origine végétale et de la synthèse organique* », à l'université Mentouri-Constantine, sous la direction de monsieur **A. DEBACHE**, professeur à l'université Mentouri-Constantine, que je voudrai tout d'abord et spécialement le remercier de m'avoir confié ce projet stimulant. La liberté, qu'il m'a accordée surtout au début de mon engagement, m'a donné sans cesse le goût d'apprendre et d'innover. Je voudrais le remercier avec sincérité de m'avoir permis de m'améliorer continuellement.

Je tiens à remercier le Professeur **S. RHOUATI** avant tout pour sa sagesse, les conseils qu'il m'a prodigués et de m'avoir honoré en acceptant la présidence de ce Jury. Tout comme, je tiens à exprimer mes sincères remerciements à messieurs **N. AOUF**, professeur à l'université d'Annaba, **D. BELKACEM**, professeur à l'université d'Oum Elbouaghi et monsieur **A. GOUASMIA**, professeur à l'université de Tebessa, d'avoir accepté d'examiner ce travail. Je remercie également monsieur **A. BELFAITAH**, Docteur à l'université de Constantine, d'avoir accepté de juger ce travail. Je tiens également à remercier mes collègues de laboratoire pour l'atmosphère dynamique très stimulante qui régnait dans le laboratoire. Les années passées avec vous furent un réel plaisir. Merci **Raouf** pour ton aide à la paillasse, Merci aussi **Malek** pour ta disponibilité et ta gentillesse envers moi, merci **Ali** (RMN) et pour toi aussi **Hamid** (IR) pour le tirage des spectres.

Je remercie chaleureusement monsieur **P. MOSSET**, Professeur à l'école supérieure de Rennes, pour la fourniture de documentation, ses précieux conseils, sa gentillesse et sa disponibilité à chaque besoin manifesté, je vous renouvelle mes remerciements Paul.

Je ne t'ai pas oublié mon cher Ali, le support que tu étais pour moi et tes encouragements dans les moments les plus difficiles que j'ai traversés m'interpellent quelque part pour te présenter mes chaleureux remerciements.

Je tiens à exprimer un remerciement tout à fait spécial à Mme **T. BOUMOU** pour son aide considérable à la paillasse et à la rédaction des publications et de la thèse. Ta complicité dans le travail c'est avérée une source d'inspiration inépuisable, merci beaucoup ma chère.

Avant de conclure je ne pourrai passer sous silence l'immense soutien de toute ma famille Merième, Brahim, Chaima et Raid et à leur tête leur maman et leur encouragement pour terminer ce travail. J'adresse mes remerciement à ma sœur Messaouda, mon frère Messaoud et toute sa famille de Souheila jusqu'à Maya et à ma belle mère et toute sa famille pour leur soutien à l'accomplissement de cette thèse.

En fin je termine mes remerciements à ceux que j'ai de plus cher ma Mère et mon Père à qui je souhaite longue vie.

GENERALITE EXPERIMENTALES

Au cours de ce travail l'appareillage suivant a été utilisé:

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire:

L'appareil utilisé est un Bruker Avance DPX à transformée de Fourier travaillant à 250 MHz pour RMN ^1H et à 62.9 MHz pour RMN ^{13}C du département de chimie, université Mentouri-Constantine.

Les déplacements chimiques sont enregistrés en échelle δ et exprimés en parties par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne.

Les spectres sont enregistrés dans le deutérochloroforme (DMSO) et extrapolés à dilution infinie. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz).

Les abréviations *s*, *d*, *t*, *q*, *dd*, *qd*, *m*, ... signalent respectivement un singulet, un doublet, un triplet, un quadruplet, un doublet dédoublé, un quadruplet dédoublé, un multiplet ou un massif.

Spectrométrie Infra-Rouge :

Spectromètre à transformée de Fourier Shimadzu F IR-8201 PC en utilisant des pastilles en KBr pour les produits solides. Les fréquences d'absorption (ν) sont exprimées en cm^{-1} .

Chromatographie

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été effectuées avec des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F₂₅₄ (épaisseur : 0.2 mm).

Point de fusion

Les points de fusion ont été pris à l'aide d'un banc koffler.

Les solvants

Les solvants de chromatographie et de recristallisation sont utilisés sans purification préalable..

Abréviations

CCM	: Chromatographie sur couche mince
DHPMs	: Dihydropyrimidinones
DHPs	: Dihydropyrimidines
éq.	: équivalent
Et	: Ethyle
IR	: Infra-Rouge
MCRs	: Multi-Component Reactions
Me	: Méthyle
OEt	: Ethoxy
OMe	: Méthoxy
ppm	: partie par million
Rdt	: Rendement
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
TMS	: Tétraméthylsilane
Tfus	: Température de fusion
BMImBF₄	: 1-n-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate
BMImPF₆	: 1-n-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate
OTf	: triflates (trifluoro Méthyl sulfonate)

Préambule.....	1
Introduction générale	2
Bibliographie.....	7

CHAPITRE 1.

REACTIONS A COMPOSANTS MULTIPLES **(MCRS)**

INTRODUCTION.....	10
1- CHRONOLOGIE DES REACTIONS A COMPOSANTS MULTIPLES.....	15
1. 1- Réaction de Strecker.....	15
1. 2- Réaction de Hantzsch.....	17
1. 3- Réaction de Radziszewski.....	19
1. 4- Réaction de Mannich.....	19
1. 5- Réaction de Bucherer-Berg.....	20
1. 6- Réaction de Passerini.....	21
1. 7- Réaction de Ugi.....	23
1. 8- Réaction de Pétasis.....	25
1. 9- Réaction de Yonemitsu.....	28
1. 10- Réaction de Yonemitsu tétra moléculaire.....	30
1. 11- Réaction de Biginelli.....	31
1. 12- Réaction combinées: Réaction à composants multiples - Réaction domino.....	31
Conclusion.....	33
Bibliographie.....	35

CHAPITRE 2

REACTION DE BIGINELLI

2. 1-FORMULATION DE LA REACTION PAR PIETRO BIGINELLI.....	39
2. 2- ETUDE DE LA REACTION CLASSIQUE DE BIGINELLI (1893-1999).....	42
2. 2. 1- Histogramme.....	42
2. 2. 2- Synthèses des DHPMs Benzéniques.....	43
2. 2. 3- Synthèse des DHPMs non benzéniques.....	46
2. 2. 4- Propriétés des produits de Biginelli.....	48
<i>a- Réactivité vis-à-vis des nucléophiles et des électrophiles</i>	48
<i>b- Formes tautomères et réactivité</i>	48
<i>c- Addition électrophile</i>	49
2. 2. 5- DHPMs précurseurs des hétérocycles condensés.....	50
2. 2. 6- Les DHPMs et l'activité pharmacologique.....	51
Conclusion.....	53
2. 3- LA REACTION CONTEMPORAINE DE BIGINELLI (2000 – FIN 2006)	54
2. 3. 1- Histogramme.....	55
2. 3. 2- Intérêts biologiques des produits de Biginelli.....	56
2. 4- LA CHIMIE COMBINATOIRE ET LA REACTION DE BIGINELLI.....	59
2. 4. 1- Librairies de la réaction de Biginelli.....	60
<i>a- Librairie des β-dicétones</i>	60
<i>b- Librairie des dérivés de l'urée</i>	61
<i>c- Librairie des aldéhydes</i>	61
2. 5- MECANISME DE LA REACTION DE BIGINELLI.....	64
2. 5. 1- Le N-N'-benzylidene-bisurée.....	65
2. 5. 2- L'ion carbénium.....	65
2. 5. 3- L'ion N-acyliminium.....	66
2. 5. 4- L'ureidocrotonate.....	67
Conclusion.....	69
Bibliographie.....	71

CHAPITRE3

NOUVELLES VOIES D'ACCES AUX DHPMS ET SYNTHESE DE QUELQUES DERIVES "DHPMS QUINOLEIQUES"

3A/ ETUDE-ANALYSE ET DETERMINATION DE NOUVELLES CONDITIONS DE LA REACTION DE BIGINELLI

3A.LES CATALYSEURS.....	76
3A. 1. 1- Analyse de la catalyse avec les acides protoniques.....	76
3A. 1. 2- La catalyse avec d'autres catalyseurs.....	78
Conclusion.....	79
3A. 1. 3- Etude de la catalyse avec les acides de Lewis.....	79
a- Détermination des éléments à effet catalytique.....	80
b- Classification selon l'anion.....	80
c- Effet de l'anion.....	82
Conclusion.....	82
3A. 1. 4-DETERMINATION DE NOUVEAUX CATALYSEURS.....	83
3A. 1. 5- DETERMINATION DES QUANTITES OPTIMALES DE NOS CATALYSEURS.....	85
Conclusion.....	85
3A. 2- LES SOLVANTS.....	86
3A. 2. 1- Les solvants protiques.....	86
3A. 2. 2- Les solvants aprotiques polaires.....	87
3A. 2. 3- Les solvants apolaires.....	88
3A. 2. 4- Les solvants ioniques ou liquides ioniques.....	88
3A. 2. 5- Réactions sans solvant.....	88
Conclusion.....	88
3A. 2. 6. ETUDE DU SOLVANT AVEC NOS NOUVEAUX CATALYSEURS.....	89
3A. 2. 7- ANALYSE ET COMMENTAIRE DES RESULTATS.....	90
Conclusion.....	93
3A. 3- LES QUANTITES DES REACTIFS	
3A. 3. 1- Etude bibliographique des quantités des réactifs.....	93
3A. 3. 2- DETERMINATION DES QUANTITES DES REACTIFS AVEC NOS CATALYSEURS.....	94
Conclusion.....	94

3A. 4- LA SOURCE DE CHALEUR.	
3A. 4. 1. Etude bibliographique.....	95
3A. 4. 2- SOURCE DE CHALEUR AVEC NOS CATALYSEURS.....	95
CONCLUSION.....	95

3B/ APPLICATION DES NOUVELLES CONDITIONS DANS LA SYNTHÈSE DES DHPMS

3B. 1- PREPARATION DES DIHYDROPYRIMIDINONES.....	96
3B. 1. 1- Avec le nitrate de nickel : $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	96
3B. 1. 2- Avec le nitrate de plomb : $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	97
3B. 2- COMMENTAIRE DES RESULTATS	
3B. 2. 1- Avec le nitrate de nikel $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	99
3B. 2. 2. Avec le nitrate de plomb ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$).....	99
3B. 3- ETUDE DU MECANISME AVEC $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$.....	101
Conclusion.....	102
3B. 4- PREPARATION DE L'ENSEMBLE "QUINO-DHPMS".....	103
Intérêt biologique des produits quinoléiques.....	103
3B. 5- ANALYSE DES DONNEES.....	107
3B. 5. 1- Avec $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	107
3B. 5. 2- Avec le $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	107
Etude spectrale.....	109
Conclusion.....	127
Nouvelle bibliothèque des DHPMs.....	128
Bibliographie.....	131
Conclusion Générale.....	139
Partie expérimentale.....	142
Annexe I: Enregistrements Spectroscopiques.....	172
Annexe II: Bibliothèque des DHPMs synthétisés.....	213
Annexe III: Publication.	

PREAMBULE

Ce mémoire présente le développement de nouvelles voies de la réaction de Biginelli, avec l'utilisation de nouveaux catalyseurs type acide de Lewis en vue d'optimiser le rendement en produits de Biginelli désignés sous l'acronyme de DHPMs.

Pour ce faire, dans un premier temps nous avons procédé à un criblage de toutes les voies de la réaction de Biginelli dégagées par la bibliographie, cela nous a permis de cibler de nouveaux catalyseurs, dont, leurs études se sont avérées très concluantes pour donner naissance à de nouvelles voies inédites pour la préparation des DHPMs.

Dans un deuxième temps nous avons appliqué ces nouvelles voies, sur de nouveaux aldéhydes du type quinoléique, contribuant ainsi à l'enrichissement de la bibliothèque des DHPMs avec de nouveaux produits «quino-dihydropyrimidinones».

**INTRODUCTION
GENERALE**

INTRODUCTION GENERALE

“La nature, ce réservoir inépuisable en produits, alimente les chimistes continuellement en structures, grâce auxquelles ils se ressource d’idées afin d’élaborer de nouvelles molécules exigées par l’être humain, pour s’assurer plus de confort et de longévité”.

C’est dans cet ordre d’idée que s’inscrit l’histoire des dérivés de la quinoléine où tout a commencé dans un temps très lointain avec les habitants de l’Amérique du Sud qui ont utilisé le **quinquina** *Cinchona succirubra* Pavon (**quinquina rouge**) et le *Cinchona calisaya* Weddell (**quinquina jaune**) pour leurs propriétés astringentes et antiseptiques au niveau du cuir chevelu et comme fébrifuge contre la fièvre dû à la malaria.¹

L’attention des chercheurs fût attirée par cette plante, par la guérison de deux personnages célèbres: la comtesse DEL CHINCHON, vice-reine du royaume du Pérou en 1638 et le Dauphin qui devint plus tard LOUIS XIV Roi de France.

La détermination des structures d’alcaloïdes de:

- ❖ La famille de *quinquina* : quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine, cupréine et l’acricine,² dont la première structure déterminée reçue le nom *cinchonine* en hommage à la reine (Cinchona).¹
- ❖ L’*Echinopsine* de l’échinops ritro.³
- ❖ Les *furano-quinoléïnes* extraits des *Rutacées*.³
- ❖ La *dictamine* tirée des racines de *Dictamnus albus*.⁴

a fertilisé l’imagination des chercheurs pour la synthèse de nouvelles molécules analogues à haut potentiel thérapeutique, qui ont fait l’objet d’étude de détermination des principes actifs supérieurs et des modes d’action très ciblés. Cela a donné naissance à une famille de produits quinoléïques très utilisés en médecine humaine comme médicaments à activité anti-inflammatoire,⁵ antiseptique,⁶ anticancéreux⁷ ...etc.

L’intérêt grandissant vis-à-vis des quinoléïques ne cesse de s’affirmer jusqu’à nos jours :

✚ *En thérapeutique humaine*, avec la synthèse de nouvelles molécules actives contre le SIDA⁸ et les maladies du cerveau: Alzheimer, schizophrénie, migraine et anxiété.⁹

✚ *En phytosanitaire* avec des molécules à activité herbicide et fongicide⁸ pour lutter contre les mauvaises herbes et le traitement fongique des fruits et légumes.

Cette effervescence autour des produits quinoléiques a introduit beaucoup de produits utiles dans notre quotidien, faisant de cette classe une véritable librairie qui ne cesse d'attirer l'attention des chercheurs.

Le sujet *dihydropyrimidinique*, contrairement aux dérivés de la quinoléine, est d'origine synthétique. Il a été préparé pour la première fois en 1893 par le chimiste italien Pietro Bivitellin,¹⁰ molécule qui quelques années plus tard reçut une application dans la protection de la laine contre les mites.^{10a} Depuis, plusieurs molécules dérivant du noyau dihydropyrimidinique à intérêt biologique et thérapeutique ont été synthétisées et sont actuellement utilisées comme: anti-inflammatoires,¹¹ inhibiteurs des canaux calciques, agents anti hypertensifs, antagoniste alpha-1 α , antagonistes neuropeptides,¹² anticancéreux,¹³ antisidatiques,¹⁴ ...etc.

La diversification structurale, la facilité d'obtention et le potentiel thérapeutique élevé des dihydropyrimidinones, sont parmi d'autres facteurs, les causes essentielles du développement de la réaction de Biginelli, qui a donné naissance à une librairie de produits importants, désignée sous l'acronyme de «DHPMs».

De nos jours, les DHPMs attirent davantage les chercheurs en vue de synthétiser de nouvelles molécules actives contre les maladies les plus redoutables comme le cancer et le SIDA ...

L'intérêt suscité par ces deux classes de composés (Dihydropyrimidinones et Quinoléines) et leur efficacité dans le domaine thérapeutique (antibactériens, traitement des infections urinaires, traitement de tumeurs et autres.....) nous a exhorté à mener une nouvelle recherche dont les buts recherchés sont :

- L'étude de la réaction de Biginelli en vue de déterminer de nouvelles voies de synthèse des DHPMs (produits de Biginelli).
- L'application de ces nouvelles accès dans la synthèse de produits nouveaux de type "Quino- DHPMs" (**4QD**), un ensemble porteur de deux motifs structuraux potentiellement actifs : *les noyaux quinoléique et dihydropyrimidinique*. Figure-1.

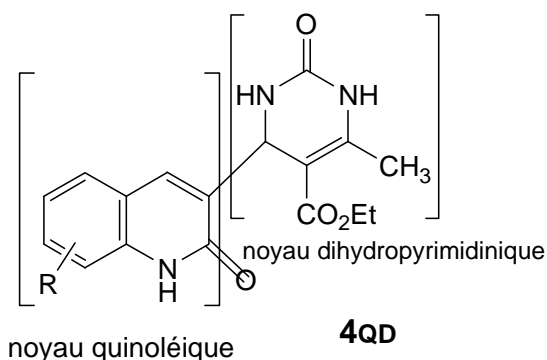


Fig.1

La synthèse d'un tel ensemble a nécessité l'utilisation d'une réaction à composants multiples (MCR) du type Biginelli présentée par le schéma réactionnel suivant (Schéma-1).

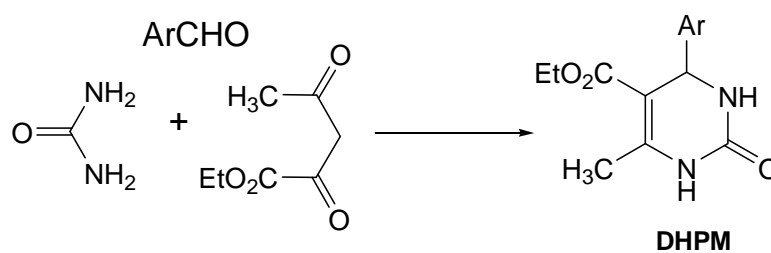


Schéma-1

Pour situer le cadre de notre travail :

- Le premier chapitre sera consacré à l'étude des réactions à composants multiples (MCRs) dans lequel nous développerons les réactions principales d'une façon très lapidaire.

- Le deuxième chapitre portera sur l'étude de la réaction de Biginelli depuis sa formulation en 1893 jusqu'à fin 2006.
- Le troisième chapitre est réparti en deux parties:
 - La première portera sur l'étude, l'analyse et la détermination de nouvelles voies d'accès aux DHPMs.
 - La deuxième sera consacrée à l'application des nouvelles conditions déterminées dans la réaction de Biginelli pour la préparation de DHPMs et quelques dérivés de DHPMS quinoléiques.

Dans chaque chapitre on exposera les données bibliographiques les plus intéressantes, les différentes méthodes de synthèse utilisées pour accéder aux différents types de DHPMs. Le troisième chapitre présentera en outre, les commentaires des résultats auxquels nous sommes parvenus.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1. (a) F. Dorvault, « *L'officine* », 21e édition, éd. Vigot, **1982**, p. 1331 ; (b) B. Thomas, *Chem. Ber.*, **1923**, 33, 68 ; (c) Y. Sun, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 1045.
2. (a) Pelletier et Caventou, *J.P.C.*, (2), **1821**, t. 7, p. 49 ; (b) Ossian Henry et Delondre, *J.P.C.*, (2), **1833**, t. 19, p. 623 ; (c) F. Dorvault, *L'officine*, 21e édition, éd. Vigot, **1982**, p. 1331; (d) B. Thomas, *Chem. K Ber.*, **1923**, 33, 68. (e) Y. Sun, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 1045.
3. (a) M. Greshoff, *Rec. Tr. Ch. P.-B.*, **1900**, t. 19, p. 360,. (b) H. Meyer, *Monatsh.*, **1906**, t. 27, p. 255; (c) E. Spath et Kolbe, *Monatsh.*, **1922**, t. 43, p. 469; (d) G. Klein et F. Schusta, *Osterr. Bot. Z.*, **1930**, 79, 231.
4. G. G. Lyle et L. K. Keefer, *Tetrahedron*, **1961**, 23, 3253.
5. F. Herencia, M. L. Frrandiz, A. Ubeda, I. Guilén, J. N. Dominguez, J. E. Charris, G. M. Lobo, M. J. Alcaraz, *Federation of European Biochemical Societies Letters*, **1999**, 453, 129.
6. (a) *Traité de Pharmacie Chimique, Tom 4*, p. 2489 ; (b) A. Albert, B. Ritchio, *Org. Synth. Coll.*, **1995**, 3, 53. (c) De Oliveira et Pénès, *Soc. Biol.*, **1922**, t. 87, p. 413 ; *B. S. P.*, **1923**, t. 30, p. 58.
7. L. Korrichi, D. Bendjedou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, *J. Egypt, Ger. Soc. Zoll.*, **2003**, 40, 95.
8. M. Baba, *Mol. Pharmacol.*, **1998**, 53, 1097.
9. *Drugs Future* **1987**, 11, 819. (b) *Drugs Future* **1991**, 15, 1152.
10. P. Biginelli, *Gazz. chim. ital.*, **1893**, 23, 360.
11. (a) Y. S. Sadanadam, M. M. Shetty, P.V. Diwan, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 87.
(b) D. Bozing, P. Benko, L. Petocz, M. Szecsey, P. Toempe, G. Gigler, I. Gacsalyi, I. Gyertyan, (EGIS Gyogyszergyar) *Eur. Pat. Appl. EP* **1991**, 409, 233 [Chem.Abstr.**1991**, 114, 247302z]
12. (a) J. Lu, Y. J. Bai, Z. J. Wang, B. Q. Yang, H. R. Ma, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9075; (b) C. O. Kappe, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6937.
(c) K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, J. Schwartz, S. Moreland, A. Hedberg, J. Z. Gougoutas, M. F. Malley, D. M. Floyd, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1510.
13. T. Kato, *Japn. Kokai Tokkyo Koho JP.*, **1984**, 59, 190, 974 (*Chem. Abstr.* **1985**, 102, 132067).
14. (a) A. D. Patil, N.V. Kumar, W. C. Kokke, M. F. Bean, A. J. Freyer, C. De Brosse, S. Mai, A. Truneh, D. J. Faulkner, B. Carte, A. L. Breen, R. P. Hertzberg, R. K. Johnson, J. W. Westley, B. C. Potts, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1182; (b) B. B. Snider, J. Chen, A. D. Patil, A. Freyer, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6977; (c) A. V.Rama Rao, M. Gujar, J. Vasudevan, *J. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 3751.

CHAPITRE 1.

REACTIONS A COMPOSANTS MULTIPLES (MCRS)

CHAPITRE 1.

REACTIONS A COMPOSANTS MULTIPLES (MCRS)

Introduction.

1- Chronologie des réactions à composants multiples (MCRs).

1. 1- Réaction de Strecker.
1. 2- Réaction de Hantzsch.
1. 3- Réaction de Radziszewski.
1. 4- Réaction de Mannich.
1. 5- Réaction de Bucherer-Berg.
1. 6- Réaction de Passerini.
1. 7- Réaction de Ugi.
1. 8- Réaction de Pétasis.
1. 9- Réaction de Yonemitsu.
1. 10- Réaction de Yonemitsu tétra moléculaire.
1. 11- Réaction de Biginelli.
1. 12- Réaction combinées: Réaction à composants multiples- Réaction

domino.

Conclusion.

Bibliographie.

REACTIONS A COMPOSANTS MULTIPLES (MCRS)

De nos jours, avec les moyens de prospection qui s'affinent de plus en plus, on s'aperçoit que la nature nous livre ses secrets à travers des molécules à structures de plus en plus complexes, ayant un potentiel thérapeutique élevé, mais en très faibles quantités, comme le cas de la *spongistatin 1* (Fig.1) dotée d'une activité anti-cancer (type mélanome, pulmonaire et cervicale).

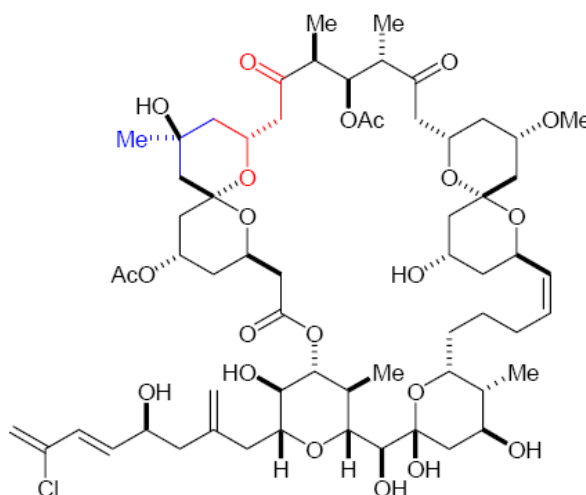


Fig.1.

Spongistatin 1 (altohirtin A)

Cette molécule est extraite de l'éponge marine, mais en des concentrations trop faibles (400 kilos d'éponge fournissent environ 13.8 mg de *spongistatin 1*.¹ se donner à l'exploitation par cette source causerait un désastre écologique, donc pour pouvoir utiliser ce genre de produits, il est impératif de les synthétiser.

Les chimistes de synthèse ont essayé de répondre à cette attente, on peut citer la quintessence comme, R. B. Woodward, G. Stork, A. Eschenmoser, E. J. Corey, B. Sharpless et bien d'autres¹ qui ont proposé d'élégantes voies de synthèse de molécules très complexes tels que :

- l'*Epothilone B*,^{2,3} le *Taxol*,^{4,5} le *Bryostatin*^{6,7} ou la *vitamine B12*.⁸ (Figure 2).

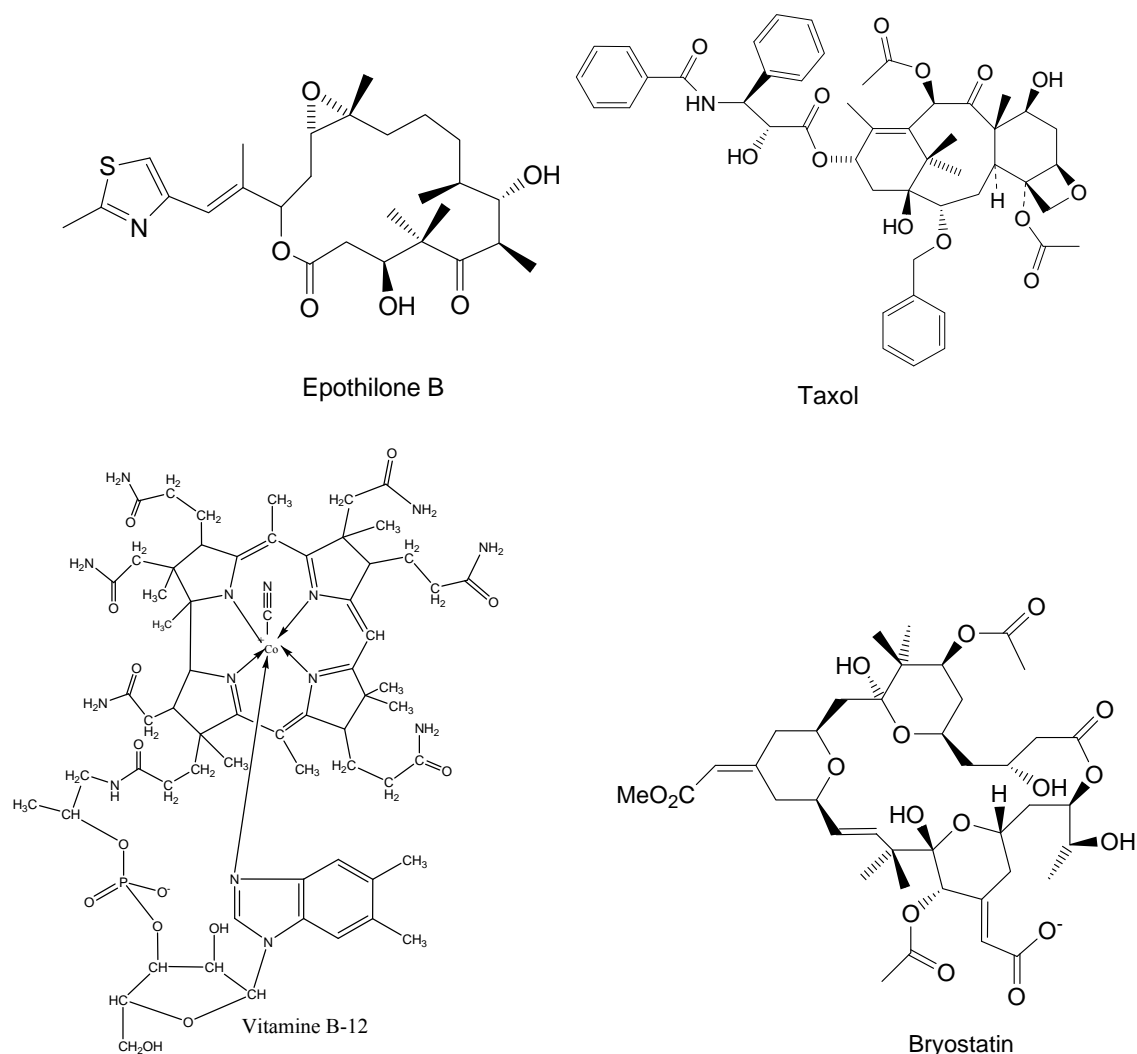


Fig.2.

La synthèse de molécules de très haute complexité était donc possible, mais le nombre d'étapes élevé (exemple : la synthèse de la *vitamine B12* réalisée par Woodward, a nécessité plus de 30 étapes)⁸ et l'utilisation d'étapes à conditions difficiles, ont fait que ces voies sont économiquement défavorables et par conséquent industriellement inacceptables.

Pour parer aux besoins non résolus et en s'inspirant de la nature, qui élabore facilement et merveilleusement des molécules très complexes indispensables à la vie comme l'*ADN* et les *porphyrines*⁹ (Schéma-1), le chimiste a utilisé de nouveaux outils de synthèse

par la combinaison de plusieurs transformations chimiques, avec plusieurs réactifs (MCR) en une seule opération dite "Réaction one pot, one step".

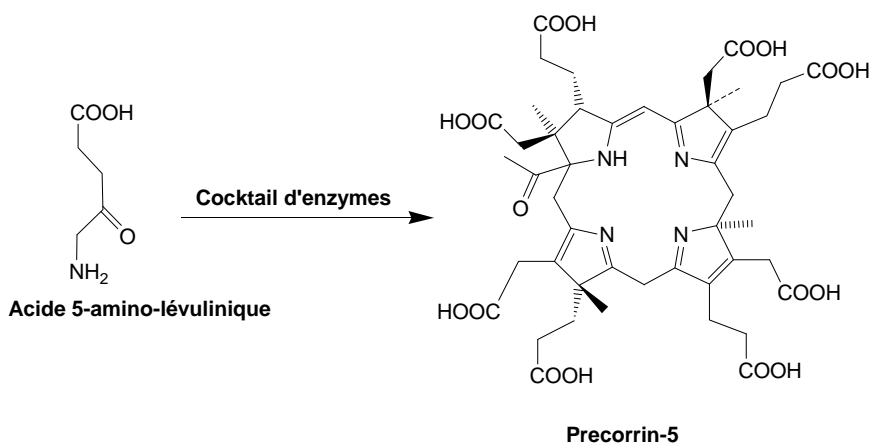


Schéma-1.

Cette méthode s'est révélée géniale pour réduire d'une façon significative le nombre d'étapes d'une synthèse et par conséquent augmenter l'efficacité du schéma synthétique.¹⁰

L'exemple de synthèse de *la tropinone*¹¹ illustre bien l'avantage des MCRs par rapport aux synthèses à réactions multi-étapes. (Schéma-2).

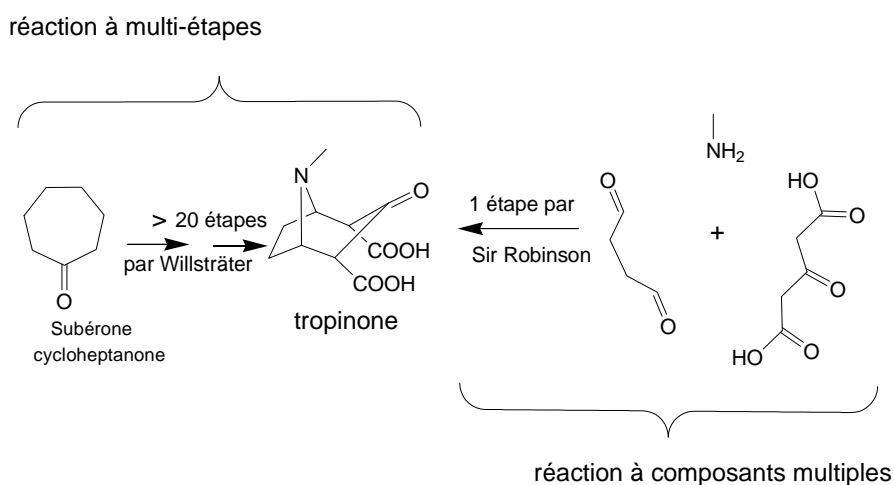


Schéma-2.

Le chimiste, convaincu de l'efficacité de cette nouvelle approche synthétique, s'est mis à l'exploiter dans de larges études pour comprendre les processus biologiques complexes, concevoir de nouveaux concepts prometteurs, découvrir et produire de nouveaux principes actifs ...etc.

Exemples :

- Élaboration de *la pénicilline-N* via un tripeptide.¹² (Schéma-3).

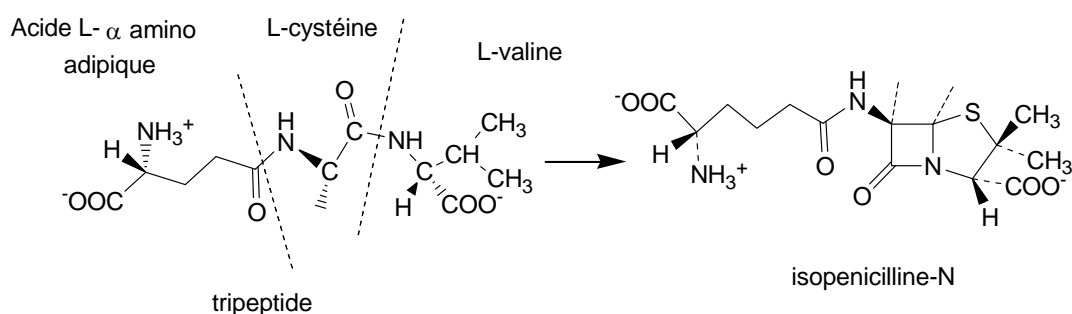
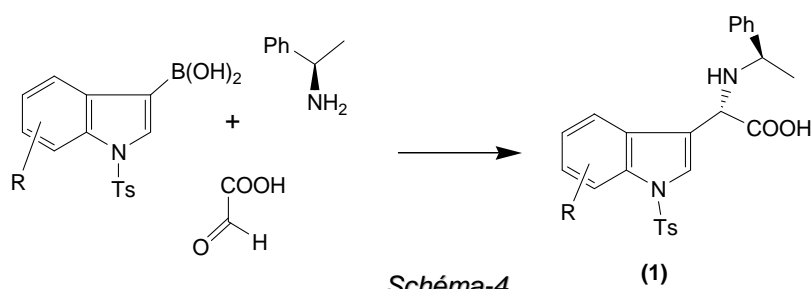


Schéma-3.

- Synthèse des *acides aminés non naturels du type indolique (1)*, par la réaction de Pétasis.¹³ (Schéma-4).



- Synthèse de structures mères "scaffold" (2), (3) et (4) à partir des isocyanides.¹⁴ (Schéma-5).

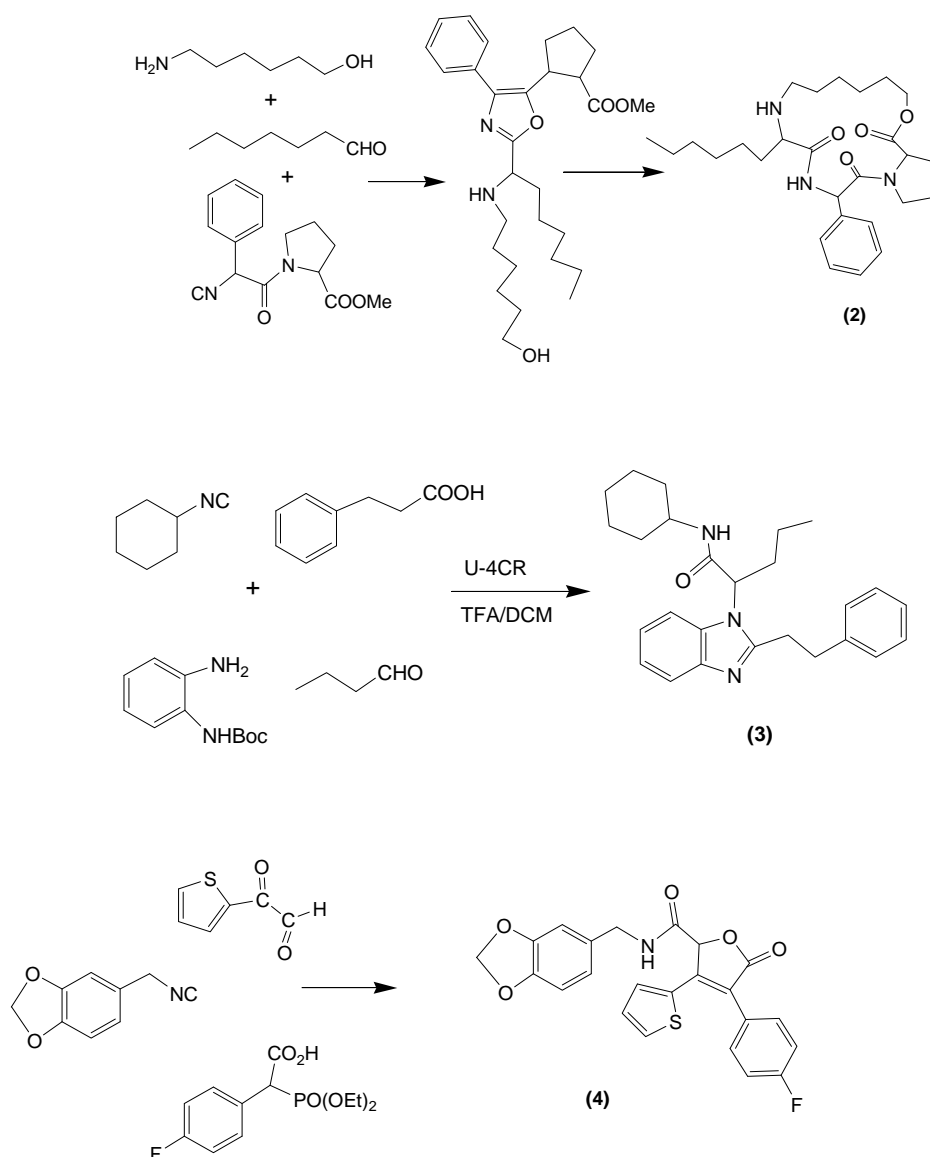


Schéma-5.

Les avantages des réactions à composants multiples (MCRs), comparativement aux méthodes classiques (MCRs): un temps de réaction très court, une bonne qualité des produits et un rendement élevé ; ces facteurs n'ont pas laissé les industriels insensibles, encourageant ainsi les chercheurs à plus d'investigation vis-à-vis des MCRs. Le nombre de publications, de communications et de brevets déposés chaque année dénotent bien le grand intérêt vis-à-vis de cette nouvelle approche dans la synthèse.

1- Chronologie des réactions à composants multiples (MCRs).

Les MCRs sont des voies de préparation dont lesquelles trois réactifs ou plus réagissent entre eux dans un seul réacteur en une seule étape, pour donner une structure contenant les parties essentielles des réactifs utilisés.

1. 1- REACTION DE STRECKER:

La première réaction à composants multiples réalisée au laboratoire, en 1850, par Strecker¹⁵ qui synthétisât un produit portant deux fonctions “cyano–amine géminées”. (Schéma-6).

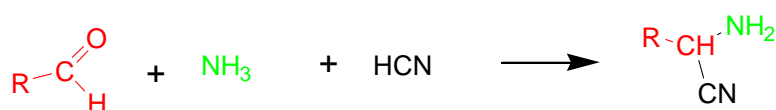


Schéma-6.

Cette réaction occupe actuellement une place assez importante, car elle permet de synthétiser des α -aminonitriles précurseurs immédiats des acides aminés. (Schéma-7).

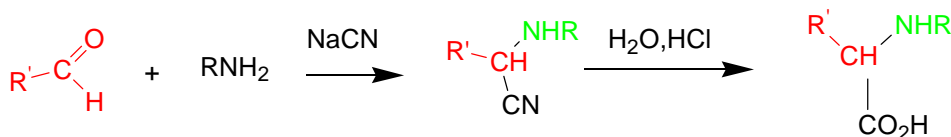


Schéma-7.

Les travaux sur cette réaction sont diversifiés et considérables:

1. 1. 1- Préparation d'un acide aminé de synthèse thiophenique : *acide α -amino-3-thiopheneacetique*.¹⁶ (Schéma-8).

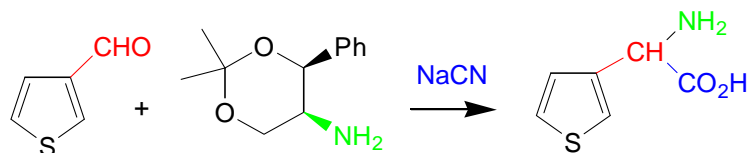


Schéma-8.

1. 1. 2- Préparation des acides *allo-norcoronique* et *allo-coronamique*, acides aminés cyclopropaniques.¹⁷ (Schéma-9).

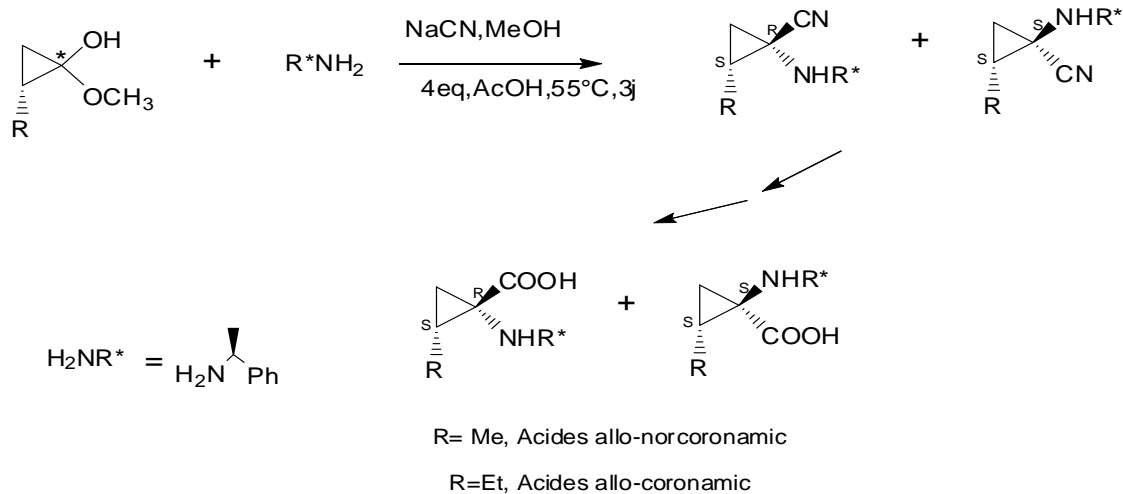


Schéma-9.

Aujourd'hui, grâce à cette réaction, les acides aminés de synthèse sont préparés à la demande. Cette méthode est d'intérêt limité car non énantiosélective. Notre laboratoire utilise cette réaction pour préparer des acides aminés du type quinoléique.¹⁸

1. 2- REACTION DE HANTZSCH:

En 1882, Hantzsch rapporta la synthèse de composés dihydropyridiniques en utilisant l'acétylacétate, un aldéhyde et l'ammoniac pour obtenir la dihydropyridine, oxydée en produit pyridinique.^{18,19} (Schéma-10).

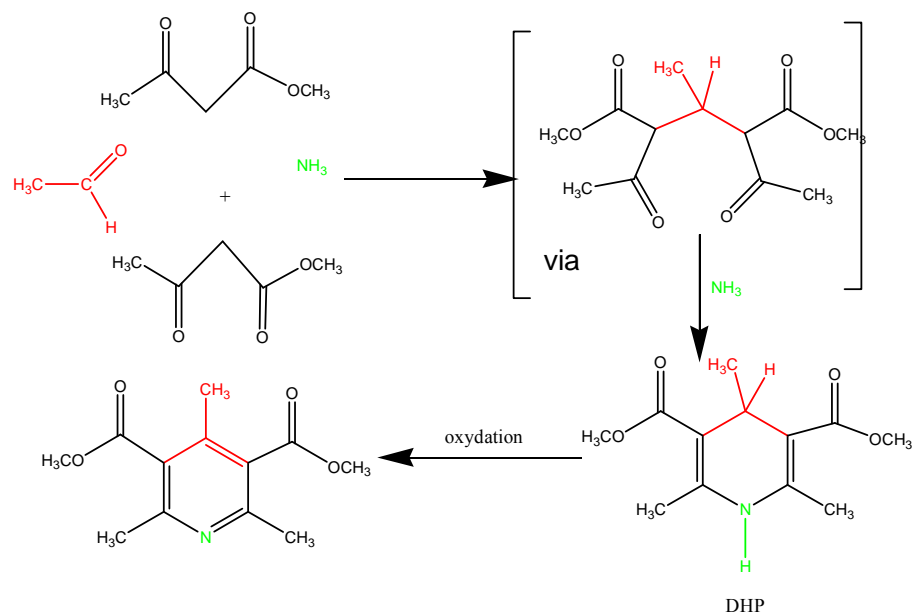


Schéma-10.

Les composés pyridiniques ainsi préparés sont symétriquement substitués par rapport aux positions 1,4. *La nifédipine*²⁰ (inhibiteur calcique) est le chef de fil de cette série. (Schéma-11).

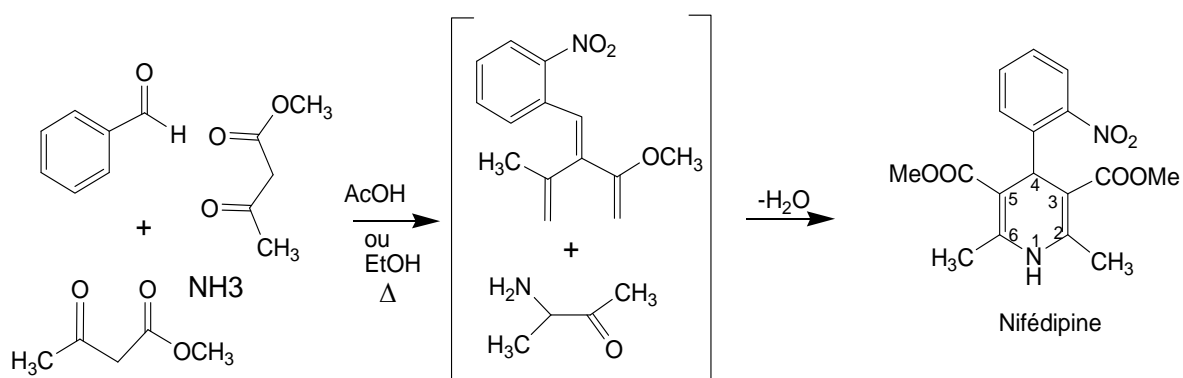


Schéma-11.

L'évolution de la réaction de Hantzsch permet de nos jours la synthèse des dihydropyridines (DHPs) non symétriques, élargissant ainsi le domaine d'application à la synthèse de molécules très complexes tels que les alcaloïdes indoliques.

Exemple :

1. 2. 1- Préparation d'alcaloïde du type indolique (6) via la N-tryptophyl dihydropyridine (5).²¹ (Schéma-12).

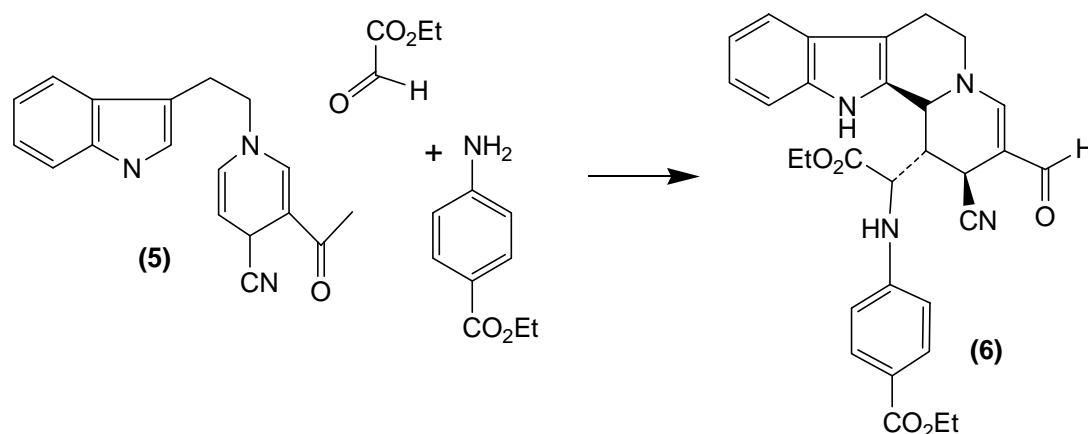


Schéma-12.

1. 2. 2- La deuxième réaction de Hantzsch développée en 1890, permet la préparation des noyaux pyrroliques.²² (Schéma-13).

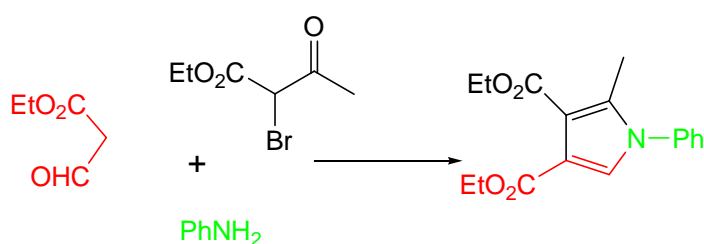


Schéma-13.

Cette réaction n'a pas connu de larges applications par rapport à la synthèse de Paal-Knorr qui donne les dérivés pyrroliques avec un meilleur rendement.²²

1. 3- REACTION DE RADZISZEWSKI:

En 1882, une réaction à 4 composés pour la préparation des produits à noyau *imidazole* fut développée par Radziszewski.²³ (Schéma-14).

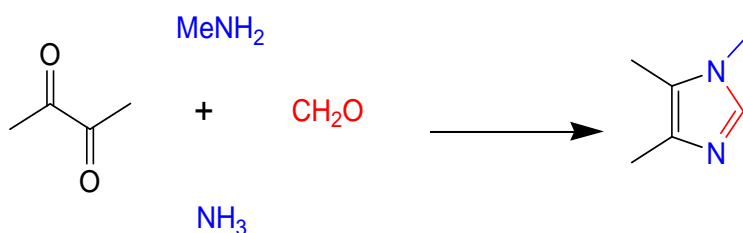


Schéma-14.

1. 4- REACTION DE MANNICH:

En 1912, Mannich réalisa la réaction suivante.^{24,25} (Schéma-15).

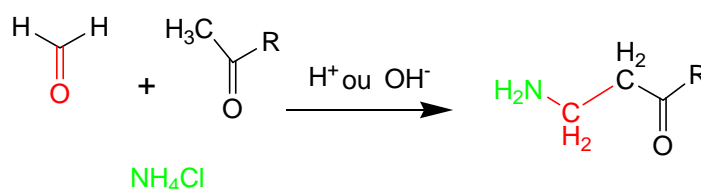
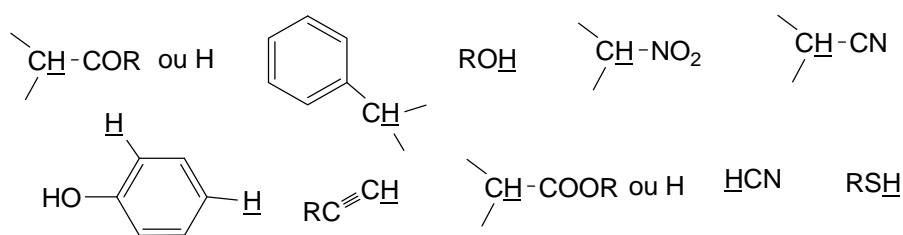


Schéma-15.

La réaction passe par la formation d'une α -hydroxy-amine (NH₂CHOHR), formée par l'action de l'ammoniac (sous forme de sel) sur le formaldéhyde (ou autres), qui réagit avec les produits à hydrogène actif suivants selon une réaction de substitution nucléophile:



De nos jours cette réaction est largement utilisée pour la préparation de produits naturels. Exemples :

1. 4. 1- Synthèse de la *tropinone* réalisée par Sir Robinson en 1917.²⁶ (Schéma-16).



Schéma-16.

1. 4. 2- Synthèse d'alcaloïde complexe type produit **(8)**²⁷ en utilisant la gramine alcaloïde simple de l'indole **(7)** réactif à hydrogène actif. (Schéma17).

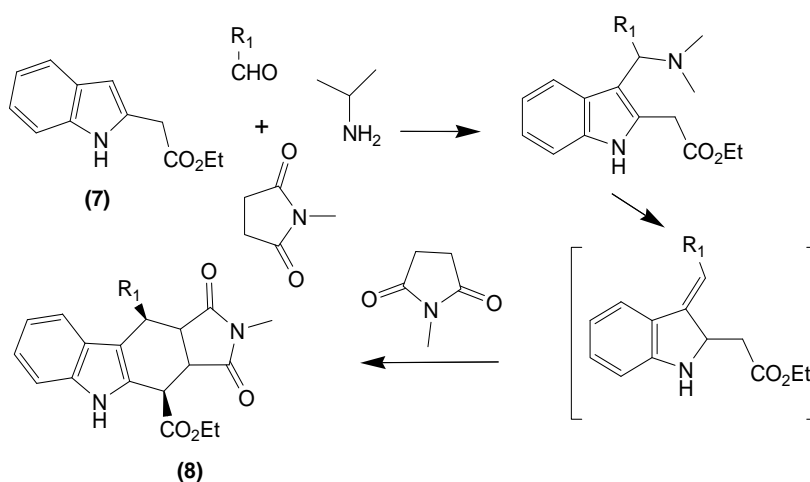


Schéma-17.

1. 5- REACTION DE BUCHERER-BERG:

En 1929, Bucherer et Berg ont synthétisé des dérivés de l'hydantoïne^{28,29} dérivés de l'urée. (Schéma-18). Les uréides de la série des hydantoïnes sont importants en thérapeutique humaine.

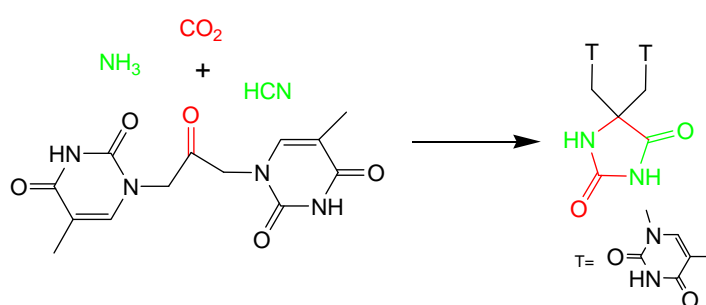


Schéma-18.

1. 6- REACTION DE PASSERINI:

En 1921, Passerini prépara les *carboxamides* en utilisant un dérivé carbonylé, un acide carboxylique et un isonitrile.^{30,31} (Schéma-19).

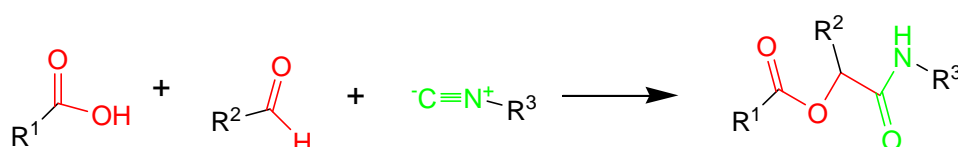


Schéma-19.

Dans cette réaction, l'isonitrile est une entité réactive qui présente un double caractère : nucléophile et électrophile, propriété de recevoir deux réactifs en même temps. (Figure-3).

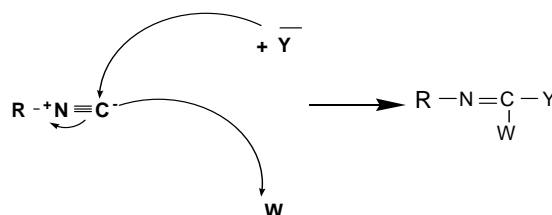


Fig.3

Le mécanisme de la réaction de Passerini prouve bien le double caractère de l'isonitrile.³² (Schéma-20).

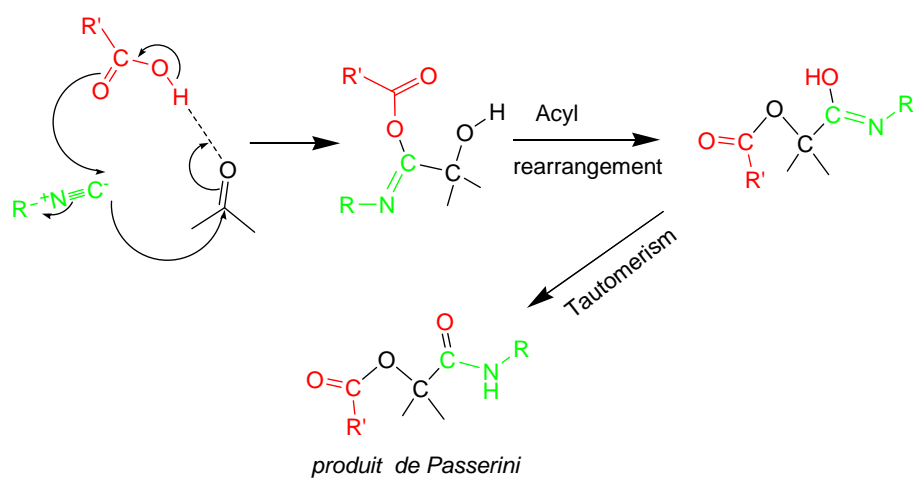
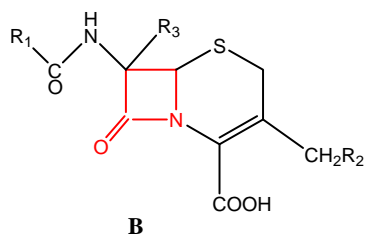


Schéma-20.

Cette réaction est utilisée pour la préparation des composés à liaisons peptidiques d'intérêts biologiques et thérapeutiques comme:

- Les béta-lactamines: dont le cycle β -lactame est indispensable à l'activité des antibiotiques de cette famille³³ (pénicillines, céphalosporines ...etc.) sont synthétisées selon le Schéma-21.

La structure **(B)** (les pénicillines)



la structure **(A)** les céphalosporines.

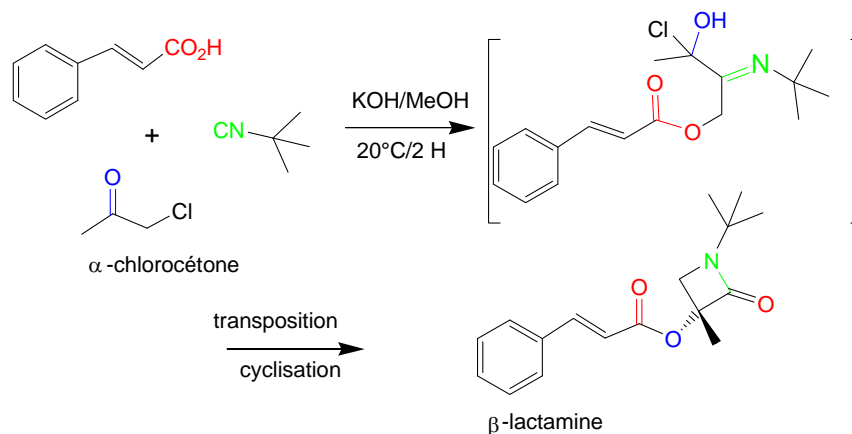
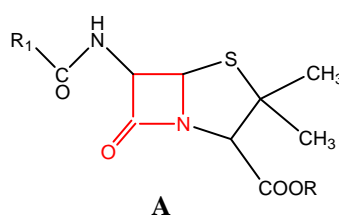


Schéma-21.

- Des beta-lactamines plus élaborées avec un noyau comme le thiazol-1,3 sont synthétisés selon le schéma suivant : (Schéma-22).

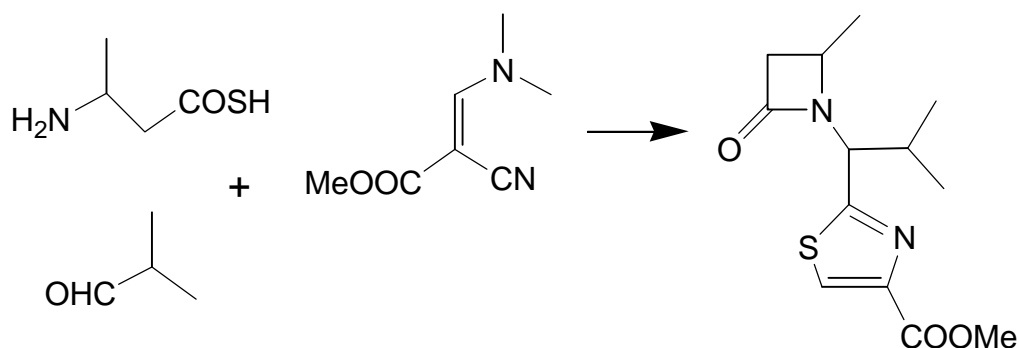


Schéma-22.

1. 7- REACTION DE UGI :

En 1959, par addition d'un réactif supplémentaire sur la réaction de Passérini, Ugi élaborera une nouvelle réaction qui, aujourd'hui, porte son nom.³⁴⁻³⁶ (Schéma-23).

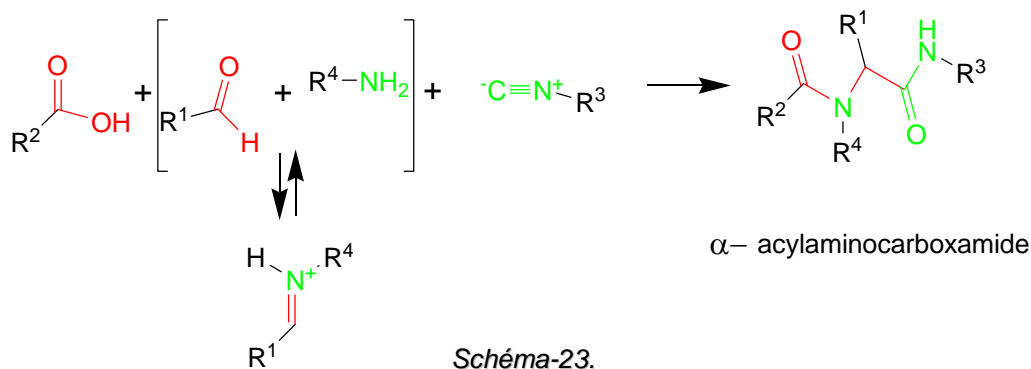
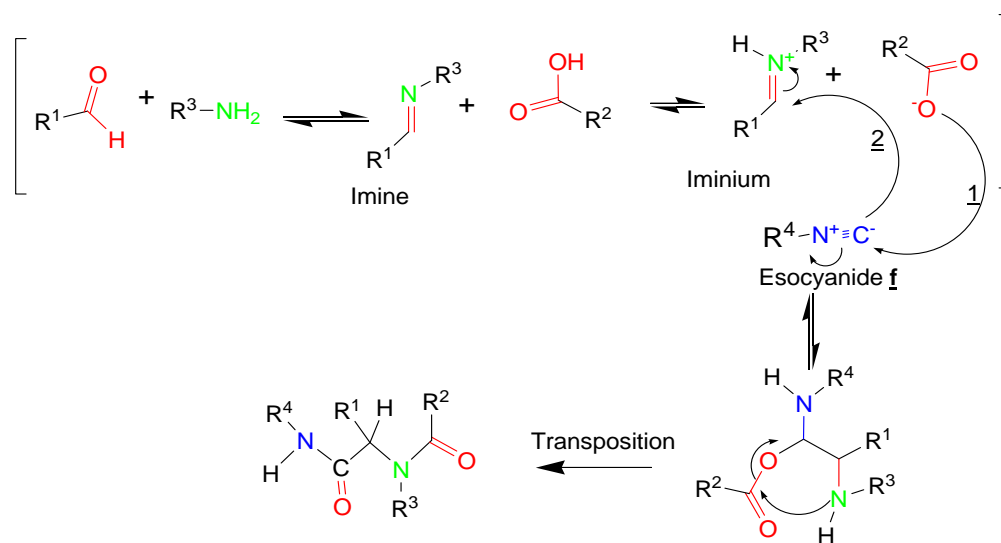


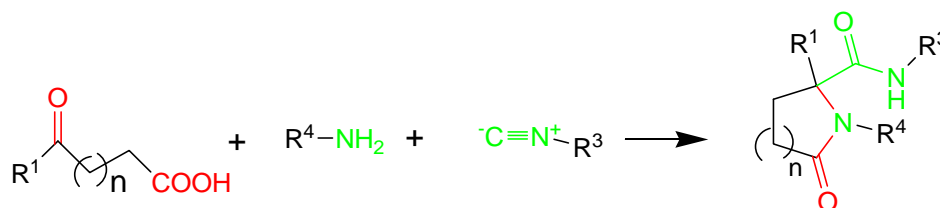
Schéma-23.

La réaction de Ugi passe par un mécanisme analogue à celui de la réaction de Passérini.³⁷ (Schéma-24)

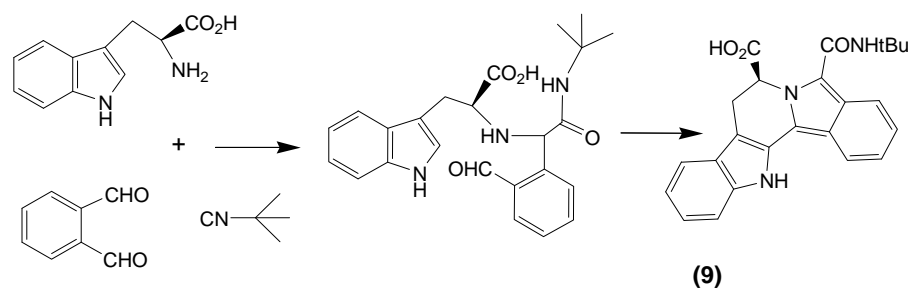


La réaction de Ugi est utilisée dans de larges études pour l'obtention de diverses structures :

- Des lactames.^{38,39} (Schéma-25).



- De structures hétérocycliques complexes du type indoliques^{40,41} produit **9**. (Schéma-26).



1. 8- REACTION DE PETASIS:

Récemment, Pétaisis a redonné un intérêt supplémentaire à la réaction de Mannich. C'est exactement durant les années 90, que fut utilisé l'acide vinyl boronique comme nucléophile dans la réaction de Mannich pour préparer les allylamine stéréochimiquement pures.⁴² (Schéma-27).

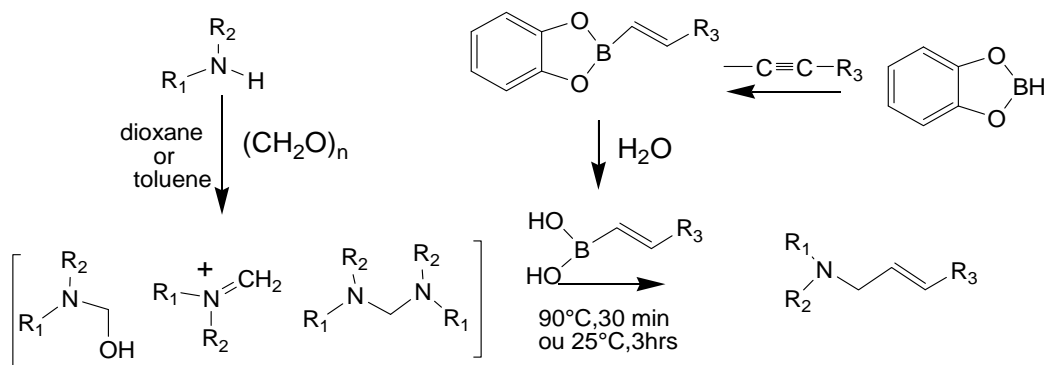


Schéma-27.

Depuis, la réaction de Pétaisis a connu un développement considérable pour devenir un instrument précieux en synthèse organique qui, par la combinaison de trois réactifs : une amine, un alpha dicarbonylé et un dérivé de l'acide boronique permet:

1. 8. 1-. Préparation des pipérazones⁴³ (10, 11). (Schéma-28).

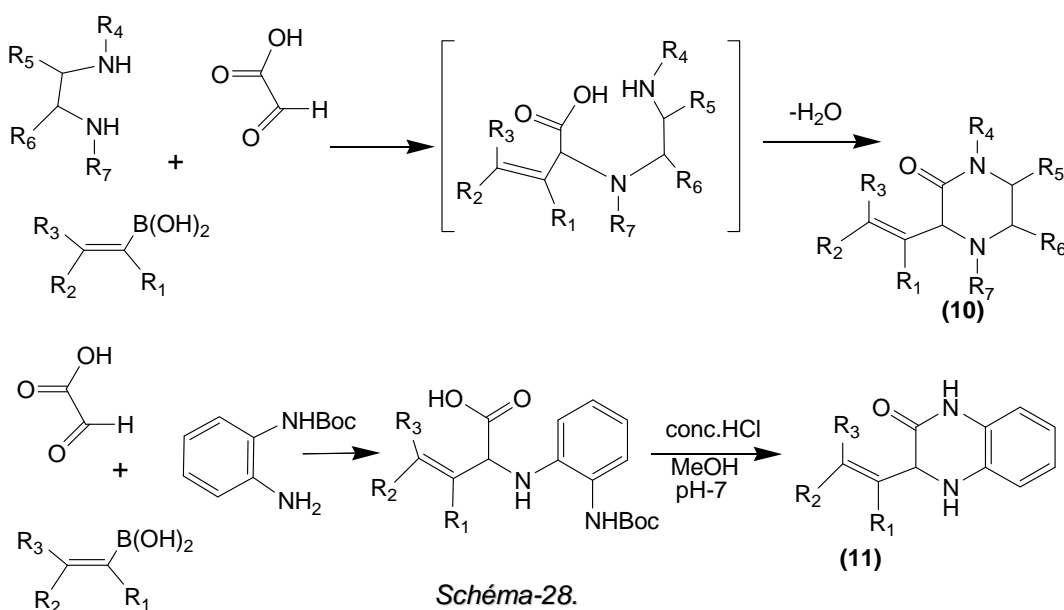


Schéma-28.

1. 8. 2- Préparation des *cytoxazones*,⁴⁴ qui se présentent sous forme dextrogyre et lévogyre. (Schéma-29).

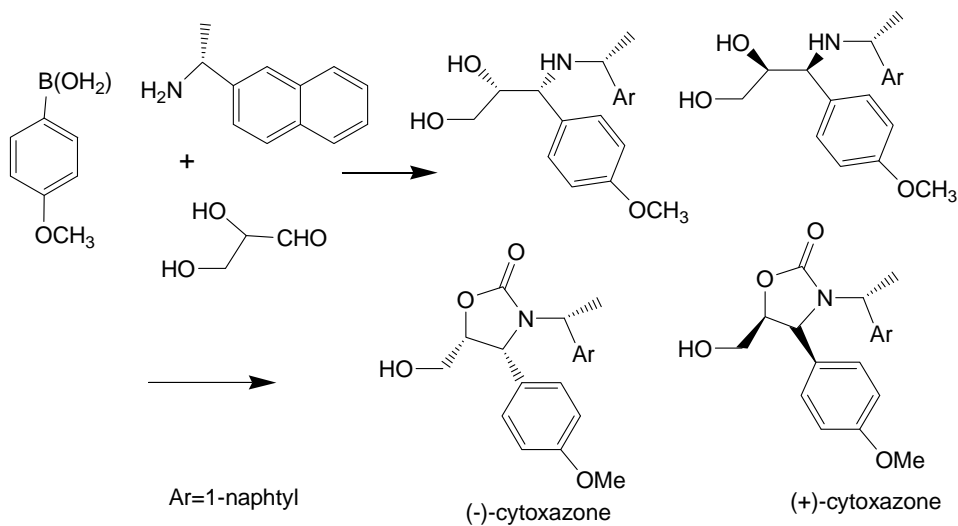


Schéma-29.

1. 8. 3- Préparation de *composés pyrroliques* dérivant de l'arylglycine de structure (12) par réactions diastéréosélectives combinées Pétasis-Mannich.⁴⁴ (Schéma-33).

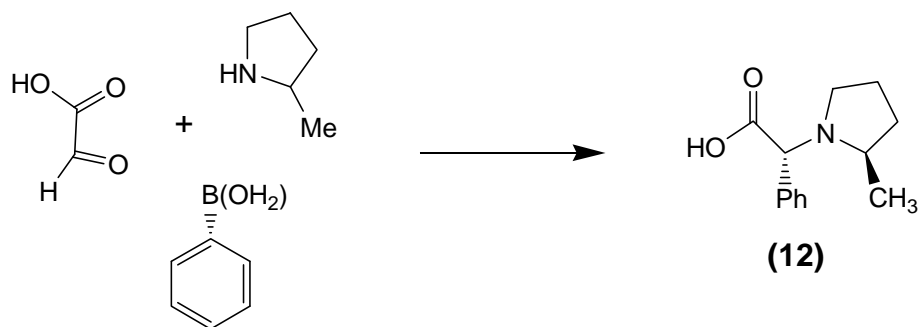
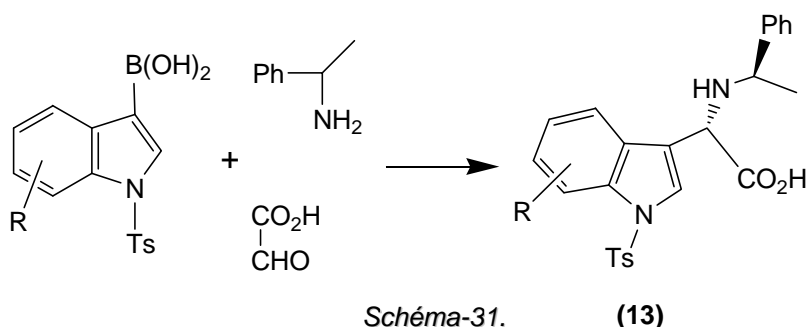
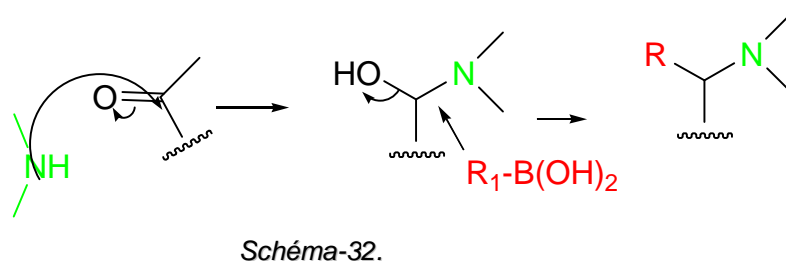


Schéma-30.

1. 8. 4- Préparation d'acide aminé synthétique du type indolique⁴⁵ (produit 13). (Schéma-31).



La réaction passe par une double condensation suivit d'une double substitution par l'acide boronique. (Schéma-32)



1. 9- REACTION DE YONEMITSU:

Cette réaction utilise l'acide de Meldrum (14) : un réactif intéressant en synthèse organique à cause de sa grande acidité, son encombrement qui lui confère une certaine rigidité et sa haute réactivité.⁴⁶ (Figure-4).

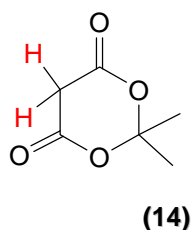
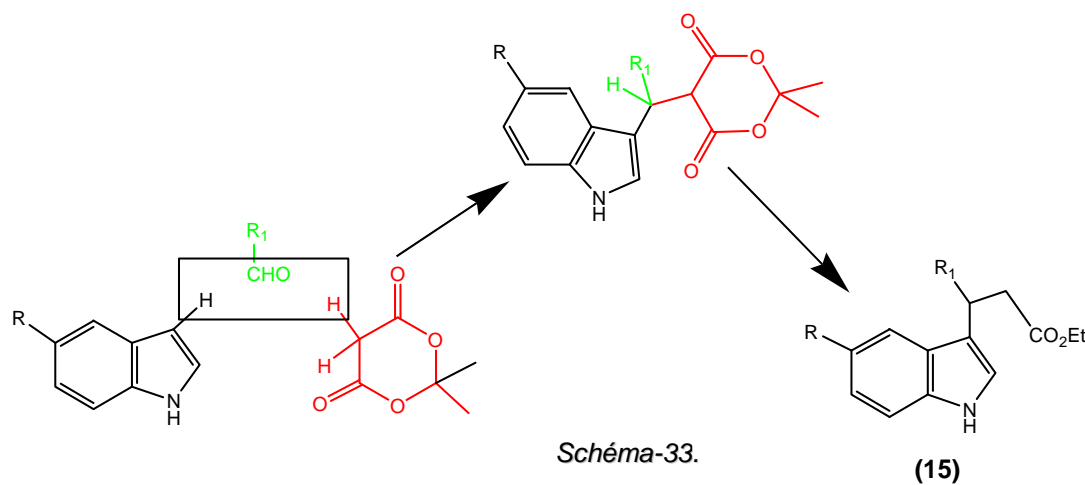
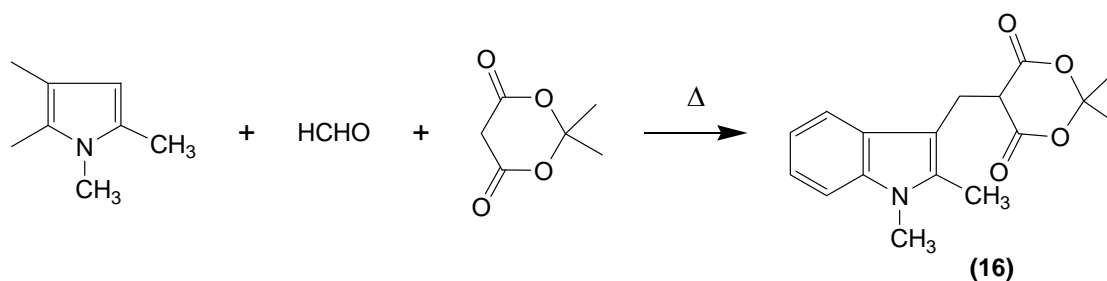


Fig.4.

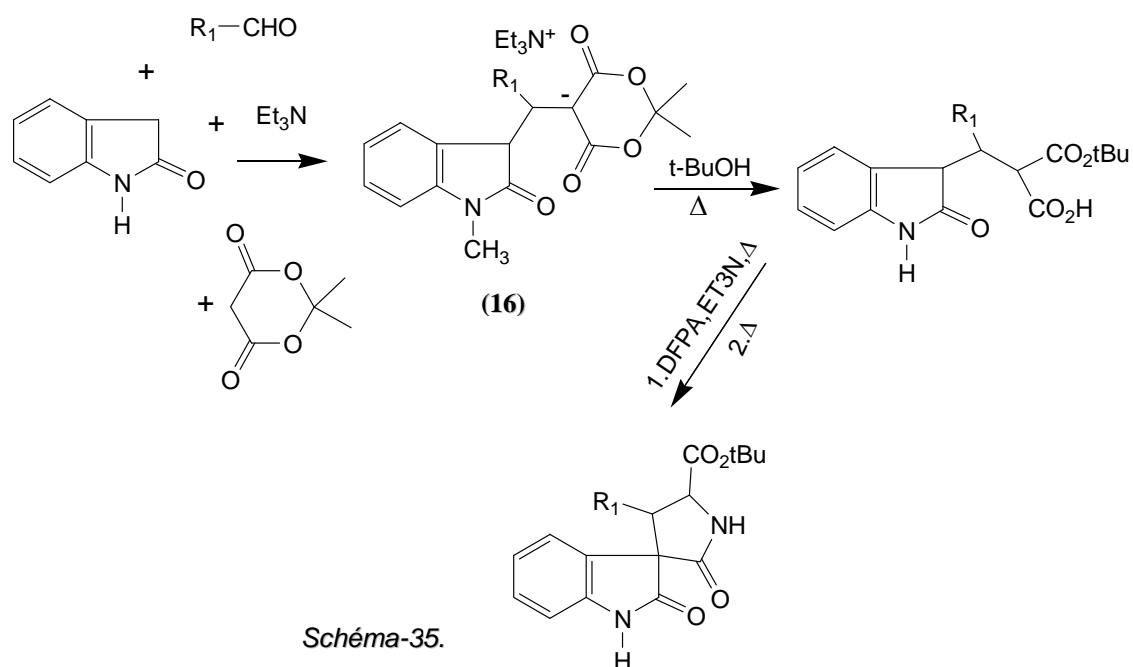
En 1978, Yonemitsu *et coll.* développèrent une nouvelle réaction en utilisant l'acide de Meldrum avec l'indole et des aldéhydes pour préparer des structures indoliques simples (15).⁴⁷ (Schéma-33).



• En 1983, Bailey *et coll.* ont appliqué avec succès la réaction de Yonemitsu à l'indole 2-substitué. Ils ont trouvé que 1,2-diméthylindole réagit avec les aldéhydes et l'acide Meldrum pour donner les produits désirés **16**.⁴⁸ (Schéma-34).

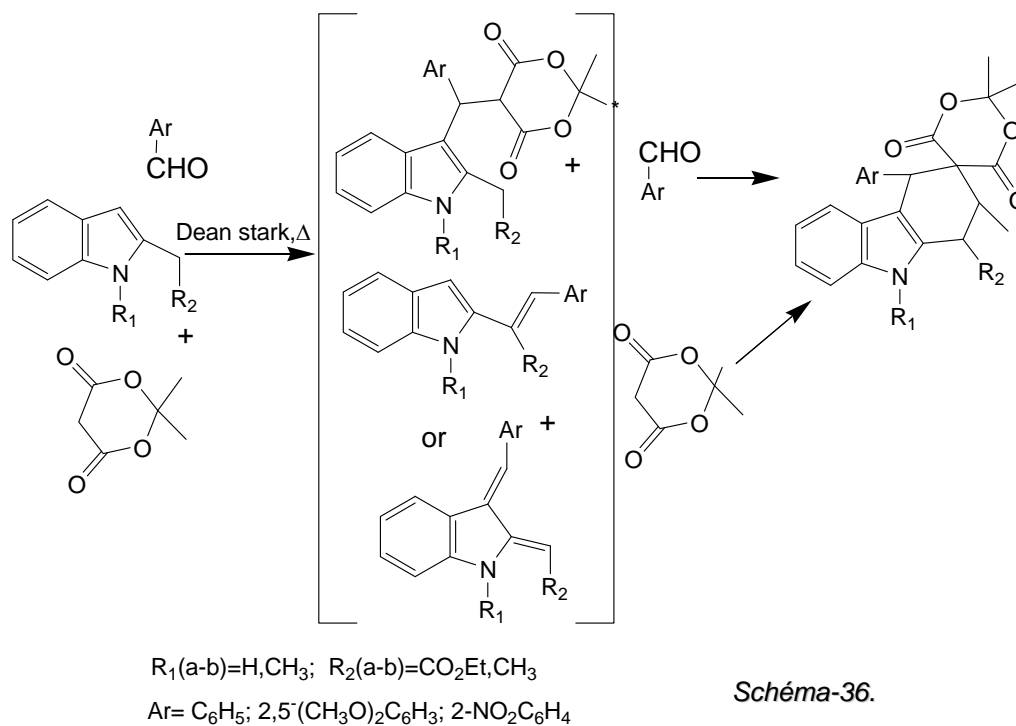


Le composé **16** est un intermédiaire important dans la synthèse des molécules spiro comme les *spiro [pyrrolidinone-indolines]*, qui sont préparés sous forme de sel d'ammonium quaternaire en présence de la triéthylamine.⁴⁹ (Schéma-35).



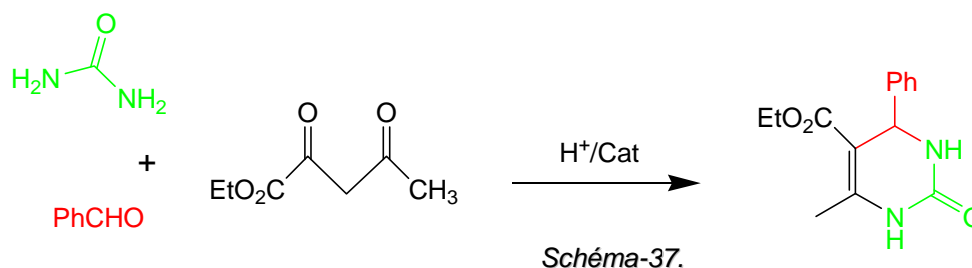
1. 10- REACTION DE YONEMITSU TETRA MOLECULAIRE :

En utilisant l'indole (1.0 éq.) et le benzaldéhyde (2.0 éq.) en présence de l'acide de Meldrum (**15**), la réaction de Yonemitsu évolue selon un mécanisme à quatre réactifs pour donner des dérivés fonctionnalisés du type tétrahydrocarbazole.⁵⁰ (Schéma-36).



1. 11- REACTION DE BIGINELLI:

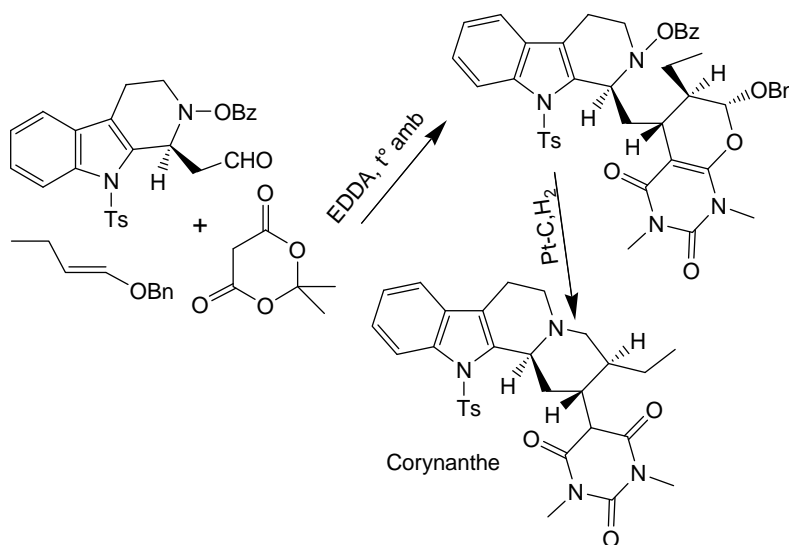
En 1893, Biginelli réalisa la synthèse de nouveaux produits à noyaux dihydropyrimidinique.⁵¹ (Schéma-37).



1. 12- REACTION COMBINEES/

Les réactions domino sont des séries consécutives des réactions organiques intramoléculaires. L'avantage de ces réactions est l'utilisation de plusieurs réactifs qui réagissent ensemble avec plusieurs réactions en cascade, tandem et/ ou domino, en une seule opération. Cette approche de réaction permet de réduire encore plus le nombre d'étapes et d'éviter l'isolation des intermédiaires, supprimant ainsi plusieurs opérations (séparation, purification, séchage ...) et par conséquent, augmenter l'efficacité de la synthèse sur le plan économique et environnemental. Ce concept est parfaitement illustré par la synthèse:

1. 12. 1- Du type *Corynanthe* : alcaloïde indolique par Tietze *et coll.*⁵² (Schéma-38).



Cette synthèse passe par deux réactions successives: une condensation de Knoevenagel suivit d'une réaction hétéro Diels -Alder. (Schéma-39).

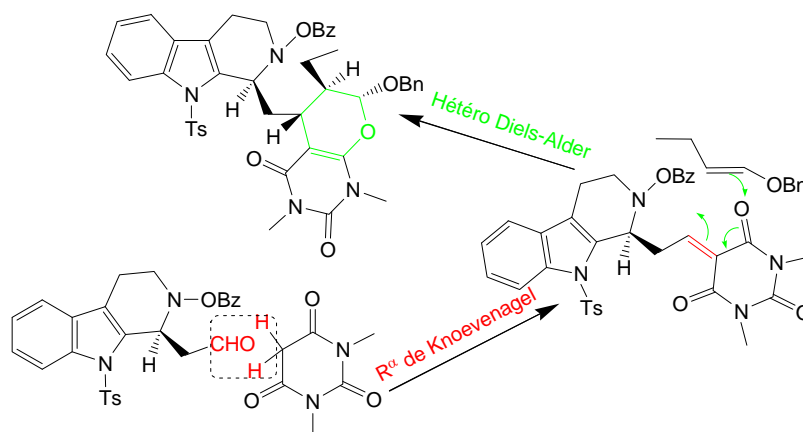


Schéma-39.

Comme on vient de le constater sur les deux exemples cités ci-dessus, la combinaison entre les MCRs et les réactions en cascade, constitue une approche idéale pour la synthèse des systèmes hétéro-carbocycliques.

CONCLUSION:

Nous avons voulu, à travers ce chapitre sur les MCRs, démontrer l'importance de cette famille qui se traduit par l'efficacité et la simplicité avec laquelle des molécules très complexes comme les alcaloïdes, les antibiotiques, les vitamines, ...etc. sont préparées. Ces raisons nous ont guidés dans le choix de la réaction de Biginelli pour élaborer notre système structural.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1. K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*; VCH: Weinheim, **1996**.
2. D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D. S. Su, T. Kamenecka, E. Sorenson, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073.
3. K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 166.
4. K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulyannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630.
5. R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, K. Soekchan, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597.
6. D. Evans, P. H. Carter, E. M. Carreira, J. A. Prunet, A. B. Charrette, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2354.
7. M. Kageyama, T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407.
8. D. Sparfel, *La rétrosynthèse* ; Ellipses **1992**.
9. (a) *Multicomponent Reactions* Edited by Jieping Zhu, Hugues Bienaymé WILEY-VCH **2005**. (b) A. I. Scott, *Synlett* **1994**, 346, 870.
10. P. A. Wender, *Chem.* **1996**, *96*, 1.
11. (a) R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 762.
(b) R. Willstätter-Ber, **1898**, *31*, 1212, 1534, 2498 and 2655.
12. *AFECT, Traité de Chimie Thérapeutique*, Vol. 2, *Médicaments Antibiotiques*, Tec and Doc- Lavoisier, **1992**.
13. N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583.
14. A. Dömling, *Current Opinion in Chemical Biology* **2002**, *6*, 306.
15. A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.
16. (a) B. Arend, N. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096. (b) B. Arend, N. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044.
17. A. Fadel, A. Khesrani, *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 305.
18. A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215,
19. J. A. Joule, G. F. Smith, *Heterocyclic Chemistry, Second Edition* 1972, 1978.
20. *AFECT, Traité de Chimie Thérapeutique*, Vol. 3, *Médicaments du Système Cardio-Vasculaire*, Tec and Doc- Lavoisier, **1992**.
21. R. Lavilla, M. C. Bernabeu, I. Carranco, J. L. Diaz, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 717.
22. (a) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474; (b) J. A. Joule, G. F. Smith, *Heterocyclic Chemistry, sec ed*, VNR (UK); Page 213.
23. B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 1499.
24. (a) C. Mannich, W. Kröschl, *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647; (b) C. Mannich, *Arch. Pharm.* **1917**, *255*, 261; (c) M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791.
25. (a) S. K. Bur. S. F. Martin, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221; (b) S. F. Martin, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895.
26. R. J. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 876.
27. K. Diker, M. Döe de Maindreville, D. Royer, F. Le Provost, J. Lévy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7463.

28. T. Bucherer, H. Barsch, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 151.
29. S. Kubik, R. S. Meisner, J. Rebek, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 36, 6635.
30. M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126.
31. M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181. (c) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, 53, 331.
32. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, WI, Third Edition, **1985**, 870.
33. R. Bossio, C. F. Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2519.
34. I. Ugi, C. Steinbrückner, *DE-B 1*, **1959**, 103, 337.
35. I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.
36. (a) I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 734; (b) I. Ugi, W. Z. Betz, U. Fetzer, K. Offermann, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2814; (c) A. Domling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 563.
37. J. Sapi, J-Y. Laronze. *Arkivoc*, **2004**, (VII) 208.
38. C. Hanusch-Kampa, I. Ugi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2725.
39. G. C. B. Harriman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5591.
40. M. A. Mironov, V.S. Mokrushin, S. S. Maltsev, *Synlett* **2003**, 943.
41. A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3168.
42. N. A. Petasis, A. Goodman, I. A. Zavialov, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16463.
43. N. A. Petasis, Z. D. Patel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9607.
44. K. K. Nanda, B. W. Trotter, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2025.
45. (a) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 445; (b) N. A. Petasis, A. Goodman, I. A. Zavialov, *Tetrahedron*, Vol. 53 (48), **1997**, 16463.
46. B. C. Chen, *Heterocycles* **1991**, 32, 529.
47. (a) Y. Oikawa, H. Hirasawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 20, 1759; (b) Y. Oikawa, H. Hirasawa, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 7437.
48. A. S. Bailey, J. H. Ellis, J. M. Peach, M. L. Pearman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1983**, 1, 2425.
49. F. Cochard, J. Sapi, J-Y. Laronze, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6291.
50. Thèse de doctorat : J. Sapi, J-Y. Laronze UMR CNRS 6013 "Isolement, Structure, Transformations et Synthèse de Substances Naturelles", IFR 53 "Biomolécules", Faculté de Pharmacie, Université de Reims-Champagne-Ardenne, 51 rue Cognacq-Jay, F-51096 Reims Cedex, France.
51. (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360 ; (b) Biginelli reaction [*Ber.* 1891, 24, 1317] ; (c) P. Biginelli, *Gazz. chim. ital.* **1889**, 19, 212.

CHAPITRE 2

REACTION DE BIGINELLI

CHAPITRE 2

RÉACTION DE BIGINELLI

2. 1-FORMULATION DE LA REACTION PAR PIETRO BIGINELLI.

2. 2- LA REACTION CLASSIQUE DE BIGINELLI (1893-1999)

2. 2. 1- Histogramme.

2. 2. 2- Synthèses des DHPMs Benzéniques.

2. 2. 3- Synthèse des DHPMs non benzéniques.

2. 2. 4- Propriétés des produits de Biginelli.

a- Réactivité vis-à-vis des nucléophiles et des électrophiles

b- Formes tautomères et réactivité.

2. 2. 5- DHPMs précurseurs des hétérocycles condensés.

2. 2. 6- Les DHPMs et l'activité pharmacologique.

Conclusion.

2. 3- LA REACTION CONTEMPORAINE DE BIGINELLI (2000 – fin 2006)

2. 3. 1- Histogramme.

2. 3. 2- Intérêts biologiques des produits de Biginelli

2. 4- LA CHIMIE COMBINATOIRE ET LA REACTION DE BIGINELLI.

INTRODUCTION.

2. 4. 1- Librairies de la réaction de Biginelli.

a- Librairie des β -dicétones.

b- Librairie des dérivés de l'urée.

c- Librairie des aldéhydes.

2. 5- MECANISME DE LA REACTION DE BIGINELLI

2. 5. 1- Le N-N'-benzylidene-bisurée.

2. 5. 2- L'ion carbenium.

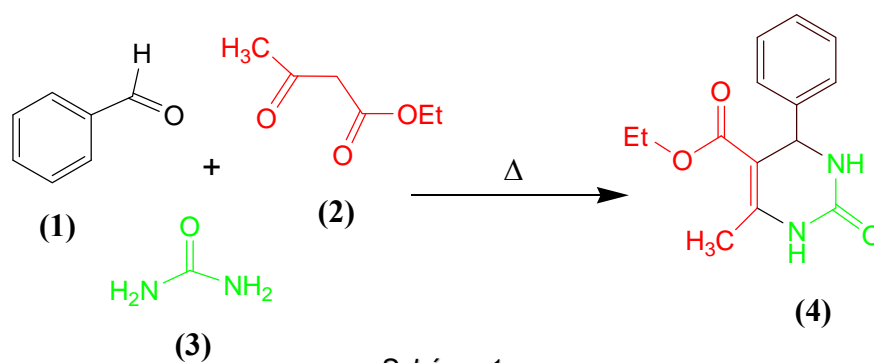
2. 5. 3- L'ion N-acyliminium.

2. 5. 4- L'ureidocrotonate.

Bibliographie

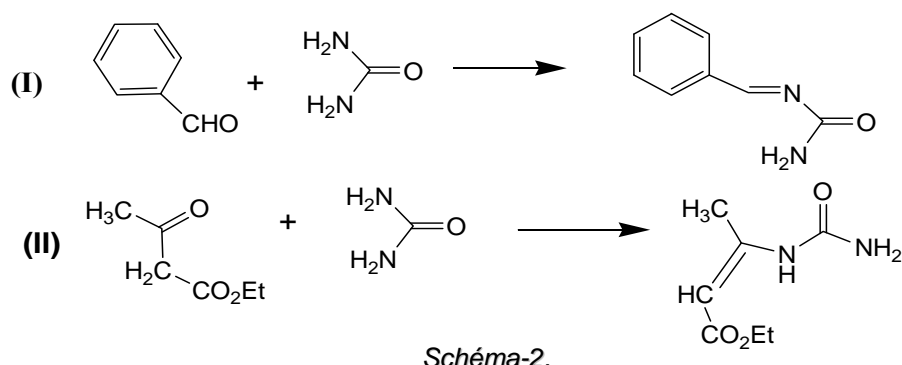
2. 1- FORMULATION DE LA REACTION PAR BIGINELLI.

En 1893, le chimiste italien «Pietro Biginelli», de l'université de Florence, rapporta pour la première fois la préparation d'une nouvelle molécule, le 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-one (**4**), notée DHPM, par condensation de trois réactifs : le benzaldéhyde (**1**), l'acéto-acétate d'éthyle (**2**) et l'urée (**3**), dans l'éthanol comme solvant et l'acide chlorhydrique comme catalyseur.¹ (Schema-1).

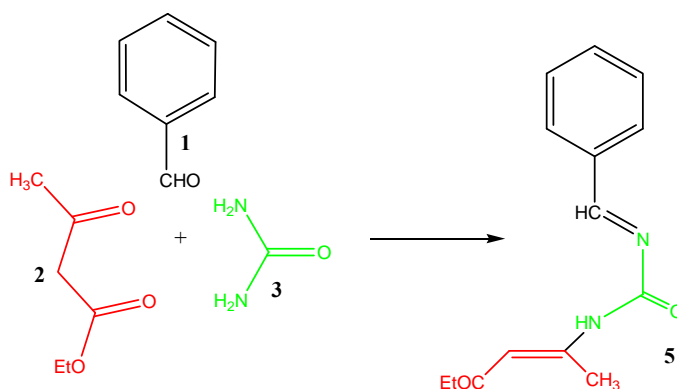


Depuis ce jour, la réaction de Biginelli est devenue un pôle d'attraction important, attirant de plus en plus les chercheurs à plus d'investigations, aboutissant ainsi à la constitution d'une bibliothèque très fournie en produits importants ayant des applications très intéressantes dans divers domaines de notre vie.

Pietro Biginelli, lorsqu'il a commenté ses recherches dans une publication d'une cinquantaine de pages parue dans la revue *Gazz. Chim. Ital* en 1893, déclara que l'idée lui a été inspirée d'un premier travail sur la condensation bimoléculaire de deux réactions indépendantes : urée-aldéhyde (**I**) et urée- β -cétoster (**II**).¹ (Schéma-2).



La combinaison des deux réactions donna une réaction à trois réactifs (benzaldéhyde, urée et acétoacétate d'éthyle) qui se résume à une double condensation de produits carbonylés: l'aldéhyde (1), la β-cétone (2) avec l'urée (3). Le produit obtenu porte la structure des trois réactifs, Biginelli conclut alors que c'est une réaction à composants multiples notée "MCR". (Schéma-3).



Dans un premier temps, P. Biginelli présenta le produit original comme étant une structure acyclique de l'éthyle benzuramido-crotonate (5), alors qu'il s'attendait à un produit semblable à celui obtenu par A. Hantzsch.² (Figure-1).

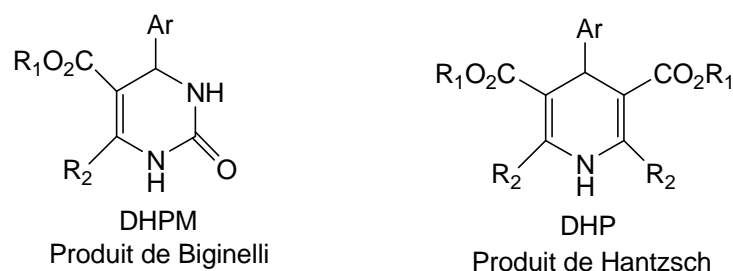
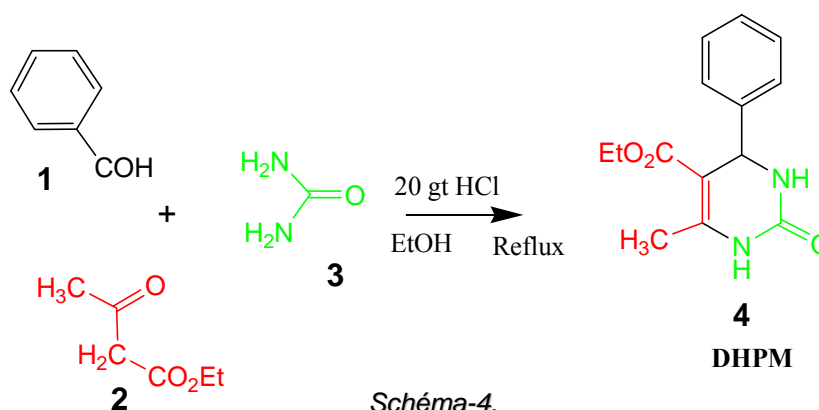


Fig.1.

Une investigation plus poussée lui a permis de déterminer les conditions exactes de la réaction et la structure qui actuellement porte son nom (structure de Biginelli).

(Schéma-4).



Le noyau de la DHPM (4) porte une partie des trois réactifs qui ont contribué dans la réaction, donc c'est une réaction à composants multiples "MCR". Elle est menée dans un seul ballon, c'est une "one pot réaction", en une seule opération donc c'est une "one step réaction". Toutes les conditions d'une MCR sont réunies dans la réaction de Biginelli.

L'activité autour de cette réaction a connu deux périodes distinctes:

- 2. 2- L'évolution de la réaction de Biginelli depuis sa formulation jusqu'à l'année 1999.
- 2. 3- L'activité autour de la réaction de Biginelli depuis 2000 jusqu'à fin 2006.

2. 2- ETUDE DE LA REACTION

CLASSIQUE DE BIGINELLI

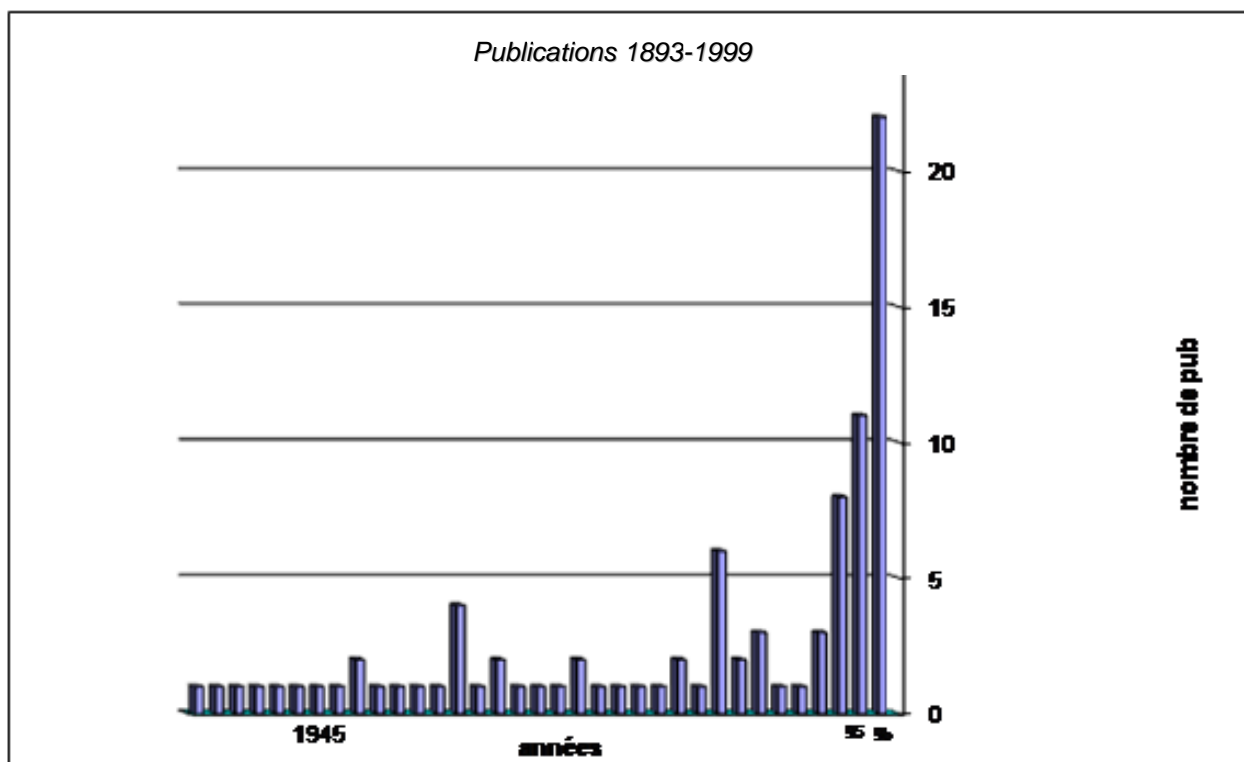
(1893-1999).

Dans cette première partie de ce chapitre, nous donnons une étude qui décrit l'évolution de la réaction de Biginelli depuis sa formulation jusqu'à l'année 1999.

2. 2. 1- HISTOGRAMME.

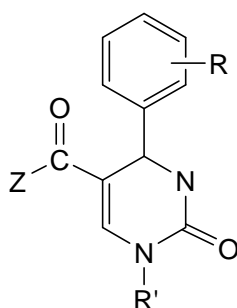
Dès que la réaction de Biginelli fut formulée en 1893 une activité s'est développée autour d'elle que nous représentons par l'histogramme suivant (Histogramme N°1).

Histogramme N° 1. Réaction de Biginelli (1893 à 1999)



La lecture à travers cet histogramme montre une activité scientifique très faible: quelques réactions chaque décennie qui portent essentiellement sur les conditions de la réaction classique de Biginelli dont le but est d'améliorer le rendement et de synthétiser quelques nouveaux produits par la variation des trois réactifs (aldéhyde, urée/ thiourée et le composé 1,3-dicarbonyle et l'étude de la réactivité de quelques produits.

2. 2. 2- SYNTHESES DES " DHPMS " BENZENIQUES.



a-Avec l'urée:

En 1932, K. Folkers *et coll.*^{3,4} sont les premiers à avoir synthétisé de nouveaux dérivés à noyau dihydropyrimidinone, en utilisant les dérivés du benzaldéhyde. Ils ont amélioré le rendement par l'augmentation de la quantité du catalyseur 40 gouttes d' HCl au lieu de 20. (Schéma-5). Les rendements sont réunis dans le tableau suivant. (Tableau-1)

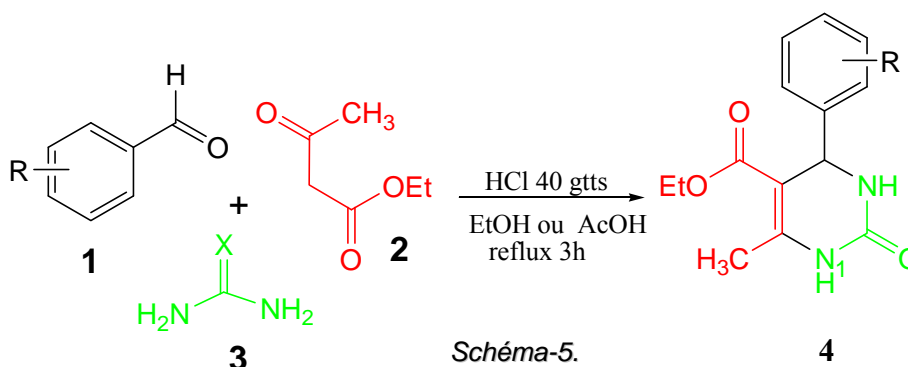


Tableau-1. Rendements des DHPMs en utilisant 40 gouttes d' HCl.

R	H	<i>p</i> -OH	<i>p</i> -OMe	<i>p</i> -NO ₂	<i>m</i> -NO ₂	styryl	<i>o</i> -Et
Rdt %	78.5	66.5	61.29	58.5	56.7	71.5	13.5

Les rendements sont entre moyens et assez bons avec des substituants (OH, OCH₃, NO₂, styryl) en position *mé*ta ou *para* du benzaldéhyde, cependant une chute spectaculaire du rendement est notée lorsque la position *ortho* du benzaldéhyde porte un groupement éthoxy (13.5%)

b-Avec les dérivés de l'urée:

Une année plus tard, la même équipe de Folkers a préparé le 5-carbéthoxy-6-méthyl-4-phényl-2-thio-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine (**4a**) et le 5-carbéthoxy-1,6-diméthyl-4-phényl-2-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine (**4b**) par utilisation de la thiourée et la méthylurée à la place de l'urée.⁴ (Schéma-6).

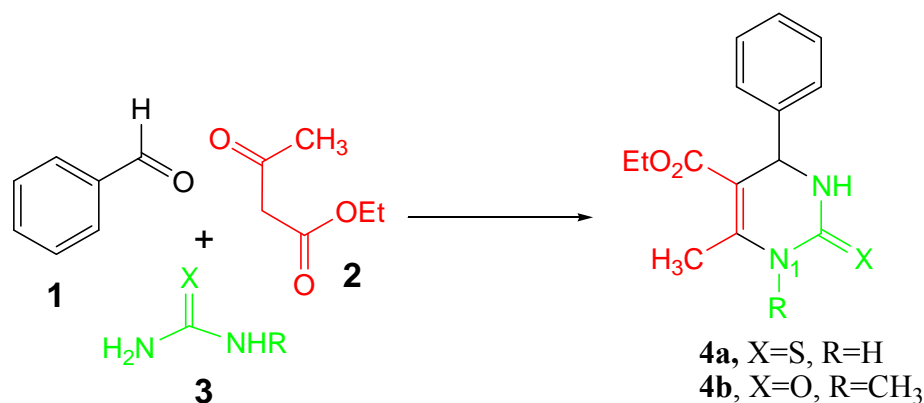
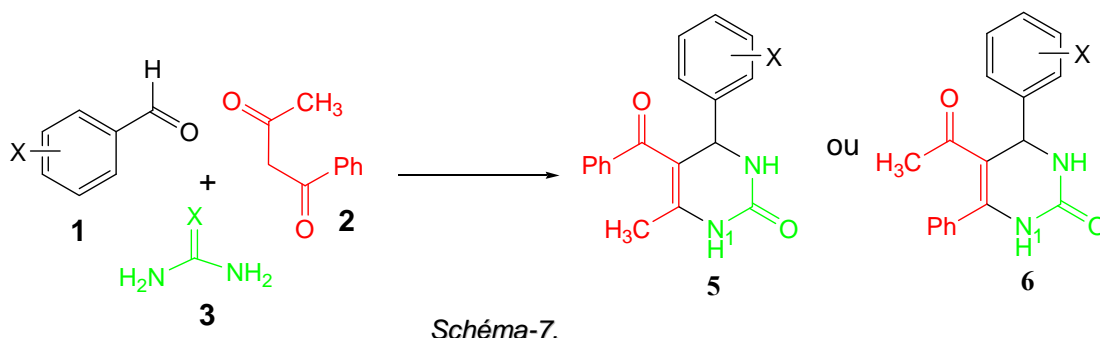


Schéma-6.

- ❖ Remarque : "C'est toujours le produit substitué sur l'azote numéro 1 qui est obtenu".

c-Avec les dérivés de la β -cétotéster:

Chi, Yuoh-Fong *et coll.* utilisèrent la benzoylacétone, ils proposaient les deux structures (5) et (6) car ils n'arrivaient pas à trancher laquelle est celle du produit obtenu.⁵ (Schéma-7).



Les rendements sont rassemblés dans le Tableau-2.

Tableau-2. Rendements des DHPMs avec les dérivés de la β -dicétone.

X	H	4-chloro	3-Hydroxy	4-méthoxy	3-nitro
Rdt	❖				
(%)	❖ 51	68	53	50	42
	❖				

❖ L'équipe de T. Kato, de l'institut pharmaceutique de Sandai (Japon), a préparé une nouvelle classe de produits de Biginelli du type (7) en utilisant l'acétoacétamide à la place de la β -cétotéster en milieu HCl/MeOH.⁶

(Figure-2).

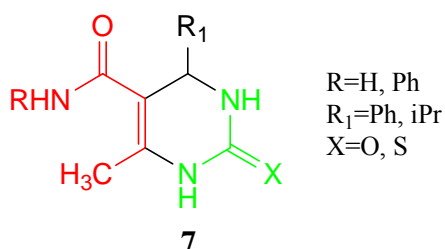


Fig.2.

2. 2. 3- SYNTHESE DES " DHPMs " NON BENZENIQUES.

❖ L. Sastre, *et coll.* sont les premiers à avoir utilisé les pentoses (sucres) sous forme protégée, pour préparer les glycosyldihydropyrimidinones.⁷

(Schéma-8).

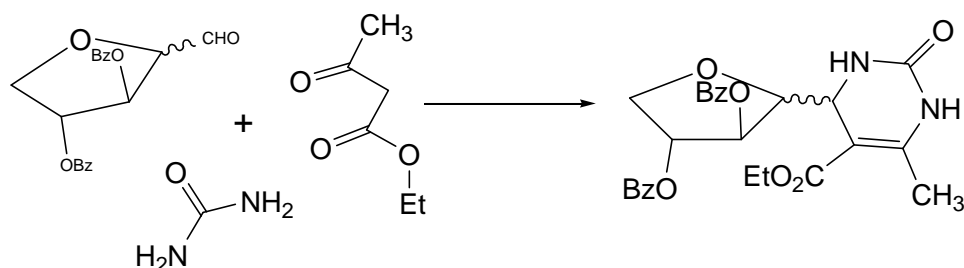


Schéma-8.

Les DHPMs type (C-glycosyltétrahydropyrimidine) sont préparées également par L, Aparicio et son équipe⁸ à partir d'autres sucres tels que: furannose, arabinose erythrose, ...etc. (Figure-3).

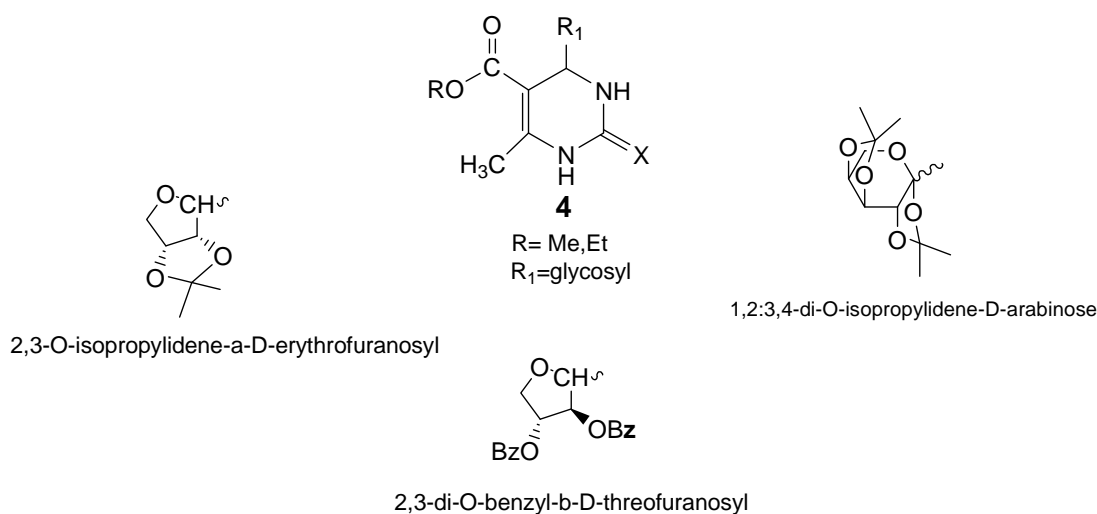


Fig.3.

❖ J. Molina Molina *et coll.*⁹ préparèrent des C- nucléosides du type (8) avec 3,4-di-O-benzoyl-2,5-anhydro-aldehydo-D-ribose. (Figure-4).

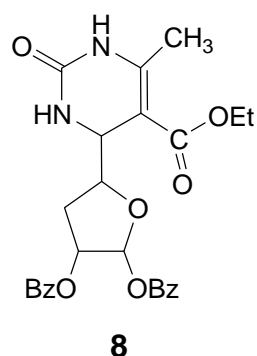
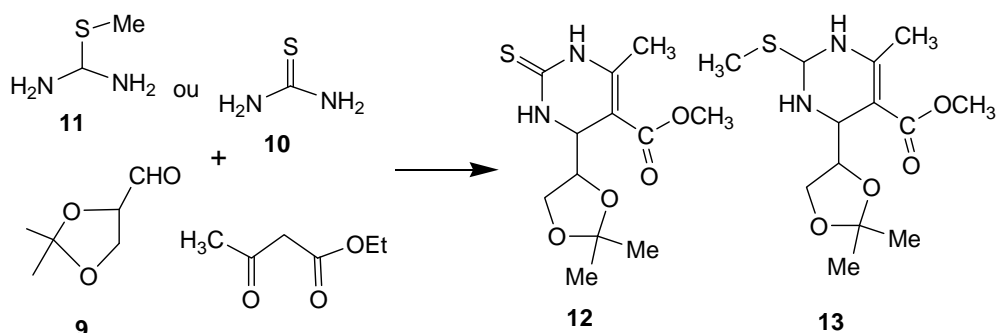


Fig.4.

❖ L'équipe de Valpuesta Fernandez¹⁰ utilisa le 2,3-O-isopropylidène-D-glyceraldehyde (**9**) avec le thiourée (**10**) ou la S-méthyl thiourée (**11**) pour l'obtention des DHPMs du type (**12**) et (**13**) avec les conditions classiques de Biginelli. (Schéma-8).



La même équipe en travaillant avec les dérivés du tétrose : 2,4-O-éthylidène-D-érythrose (**14**) ou son dérivé thréose, a obtenu un mélange constitué d'un dérivé piridinique (**15**) et C-polyhydroxyalkylpyrimidine (**16**).¹¹ (Figure-5).

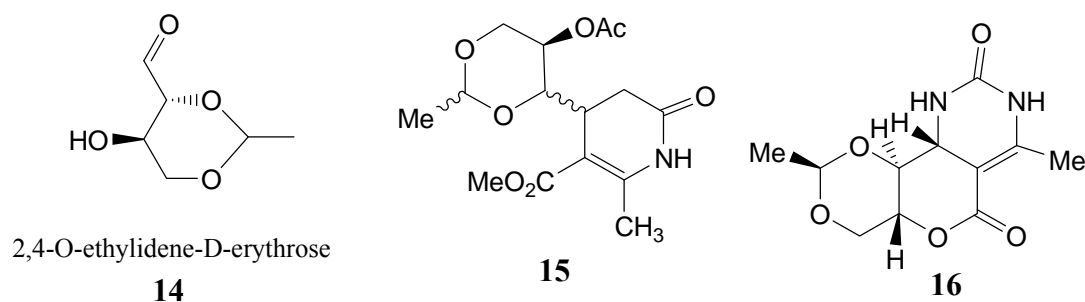


Fig.5.

2. 2. 4- PROPRIETES DES PRODUITS DE BIGINELLI.

La structure de Biginelli est polyfonctionnalisée et par conséquent présente un potentiel de réactivité considérable.

a- Réactivité vis-à-vis des nucléophiles et des électrophiles.

L'équipe de K. Folker étudia la réactivité des DHPMs vis-à-vis de l'addition d'électrophile et de la substitution nucléophile.⁴ (Schéma-9).

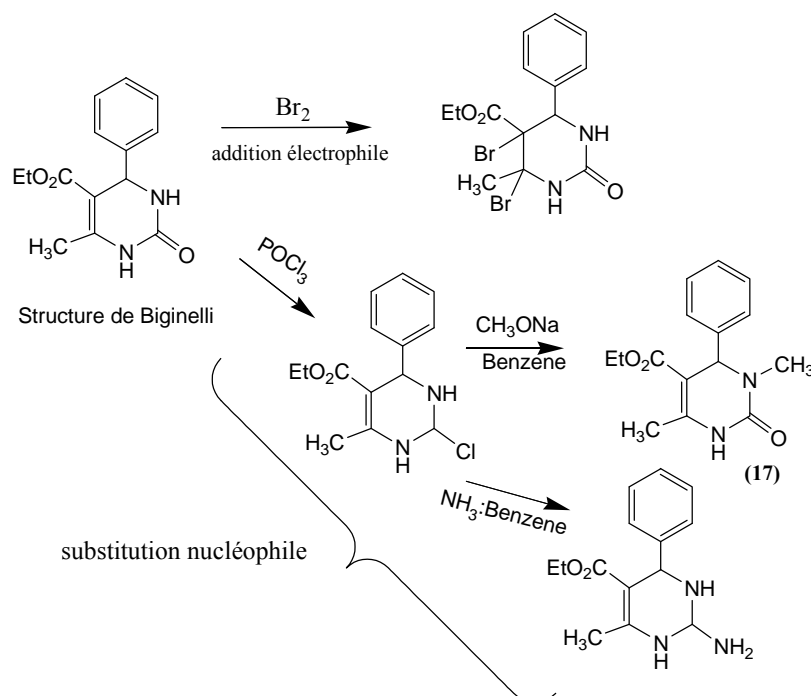
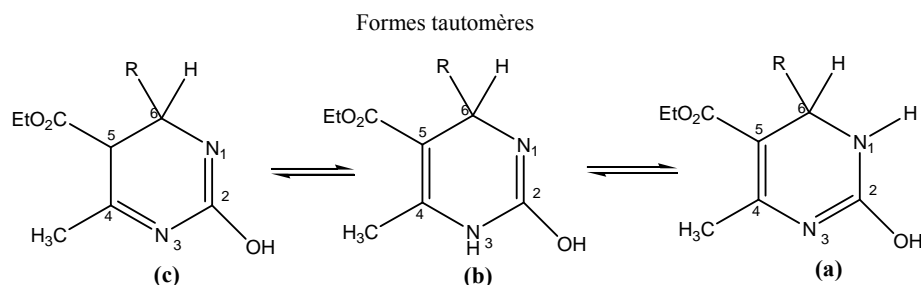


Schéma-9.

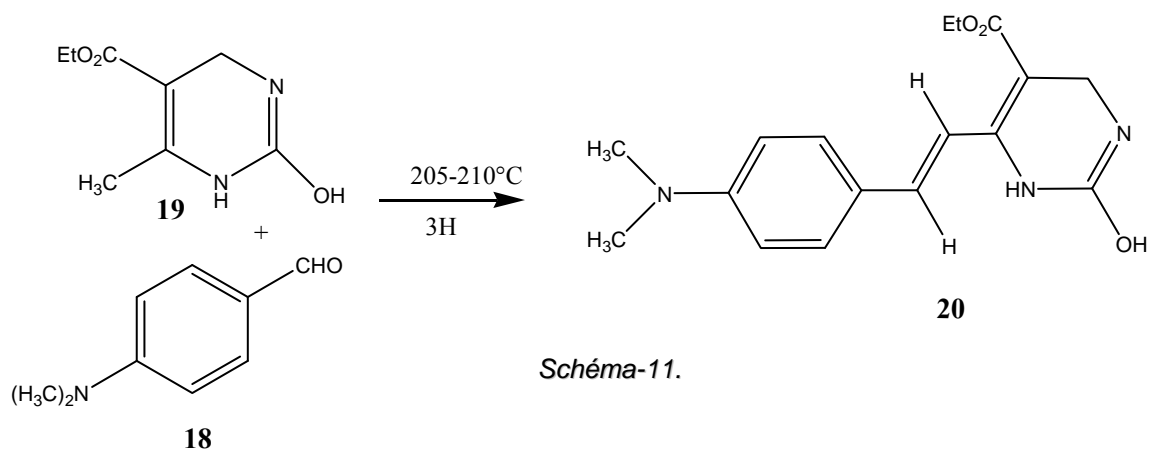
De cette façon, K. Folker a préparé le produit N-méthylé en position 3 (**17**) (Schéma-9) impossible à préparer avec la méthyleurée, résultat confirmé par Sweet en 1973.¹²

b- Formes tautomères et réactivité.

La structure de Biginelli dotée d'un potentiel d'électrons élevé présente diverses formes tautomères que N. Khromov-Borisov, en étudiant la réactivité des produits de Biginelli, les présente en trois (**a**), (**b**) et (**c**)¹³ correspondant respectivement aux dérivés 1,6 ; 3,6 ; et 5, 6-dihydropyrimidine principalement dûs à un déplacement d'hydrogène. (Schéma-10).

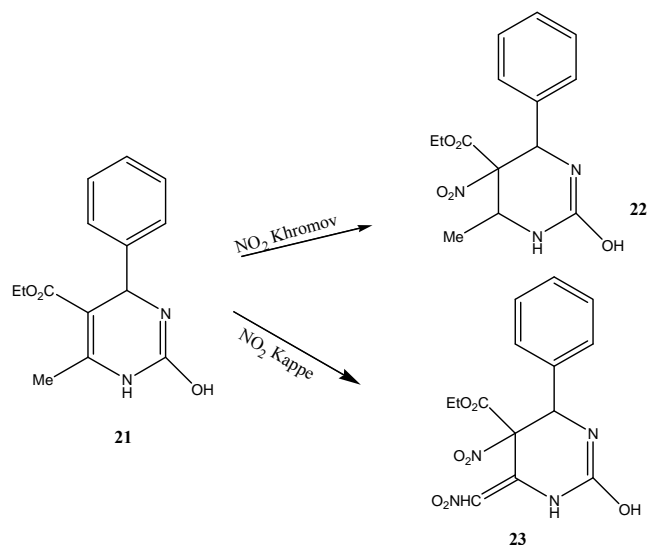


Il démontra également la réactivité du groupement méthyle en position 4 (chaîne latérale). En effet, un mélange du *p*-diméthylaminebenzaldéhyde (**18**) et du composé de Biginelli (**19**), chauffé à 210°C, conduit à un produit solide rouge de formule $C_{17}H_{21}O_3N_3$ correspondant au composé (**20**).¹³ (Schéma 11).



c- L'addition électrophile.

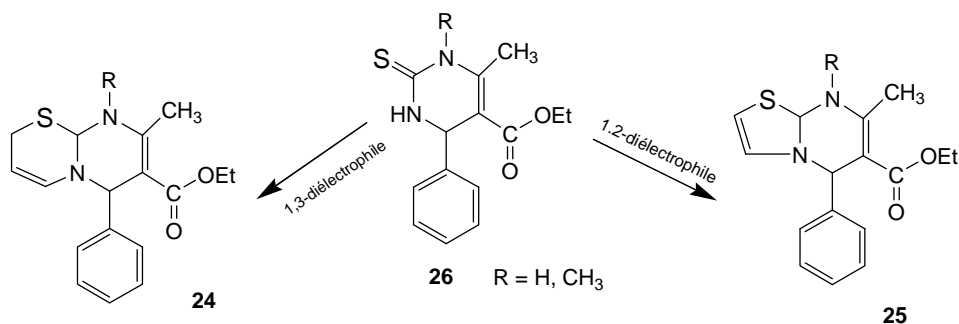
C. Oliver Kappe remarqua que les produits de Biginelli type (**21**) soumis à une réaction de nitration ne donnent pas le produit (**22**), comme il a été décrit par N. Khromov-Borisov *et coll.* en 1952,¹³ mais le 5-nitro-4-(nitrométhylidène) hexahydro-5- pyrimidinecarboxylate d'éthyle (**23**).¹⁴ (Schéma 12).



2. 2. 5- DHPMS PRECURSEURS DES HÉTÉROCYCLES CONDENSÉS.

C. Oliver Kappe *et coll.* préparèrent des hétérocycles condensés :

Le pyrimido-(2, 3-b) thiazine (**24**) et le thiazolo (3,2-a) pyrimidine (**25**) par condensation du produit de Biginelli (**26**) avec des diélectrophiles 1,3 et 1,2 respectivement.¹⁵ (Schéma-13).



En 1991, J. Svetlik *et coll.* en réexaminant la réaction de Biginelli avec l'aldéhyde salicylique (**27**), ils ont obtenu un produit d'une structure polycondensée du type (**28**).¹⁶

Le produit (**29**) n'est pas finalement observé comme rapporté dans les études antérieures.¹⁷ (Schéma-14).

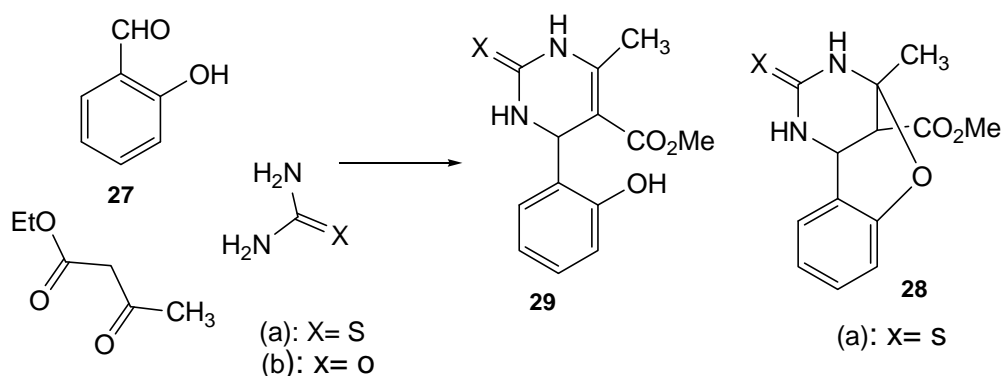


Schéma-14.

En 1994, A. Rehani *et coll.*¹⁸ ont confirmé l'étude de J. Svetlik.¹⁶ Le produit (**28a**) sous l'action d'un dibromoalcane de type $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$, donne le produit (**30**) avec formation d'hétérocycle thiaza à 4, 5 ou 6 chaînons, en fonction de la chaîne du dibromoalcane utilisé. (Schéma-15).

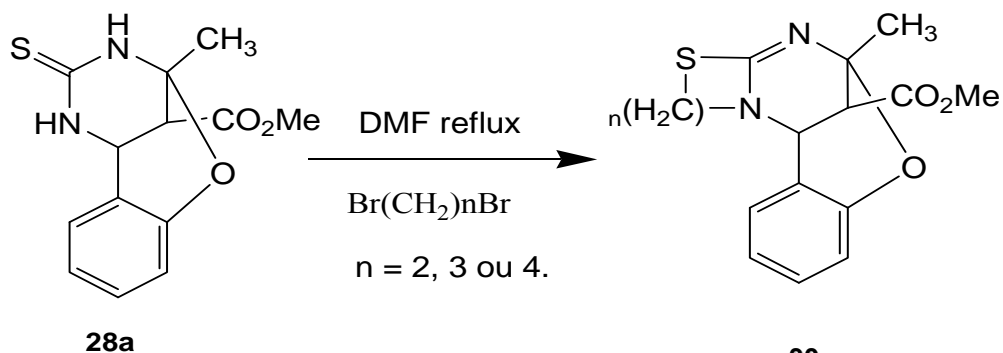


Schéma-15.

2. 2. 6- LES DHPMS ET L'ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE.

Guidés par l'intérêt thérapeutique de cette nouvelle classe (DHPMs), les chercheurs ont synthétisé de nouvelles structures qui ont fait l'objet d'études pharmacologiques.

- ❖ Les premières structures synthétisées avec de nouveaux aldéhydes furent rapportées en 1944 par Mc. Kinstry *et coll.*¹⁹ (Schéma-16). Ils constituent la première librairie des DHPMs. (Tableau 3).

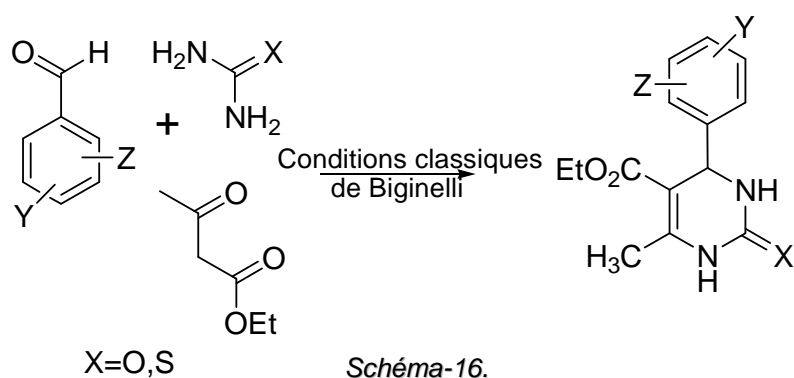


Tableau-3: Première librairie des DHPMs

Y-Z	X	Rdt (%)
2-chlorophényl	O	51
3,4-diéthoxyphényl	O	55
2-hydroxy-5-chlorophényl	O	30
4-diméthylaminophényl	O	65
4-diéthylaminophényl	O	72
3,4-diméthoxyphényl	S	48
3,4-diéthoxyphényl	S	52
4-diméthylaminophényl	S	45

- ❖ La série de produits synthétisés par M. Ertan *et coll.* méthyl 6-méthyl-4-(phényl substitué)-2-thio(oxo)-1, 2, 3, 4- tetrahydropyrimidine -5-carboxylate ont prouvés une activité “inhibition calcique” qui s’est avérée moins importante que la nifédipine.²⁰

G. Ya, Remennikov *et coll.* ont préparé:

- a-** Les nitropyrimidinones (**31**) à partir de l’acétylnitrométhane.

- b-** Le bis ((pyrimidyl phényloxy) alcane) (**32**) à partir d'un aldéhyde *o*-alcoxydibenzaldéhyde (\underline{O} -OHCC₆H₄O(CH₂)_nOC₆H₄CHO, n= 1-4), destiné à une étude de propriété hypertensive.²¹ (Figure-6).

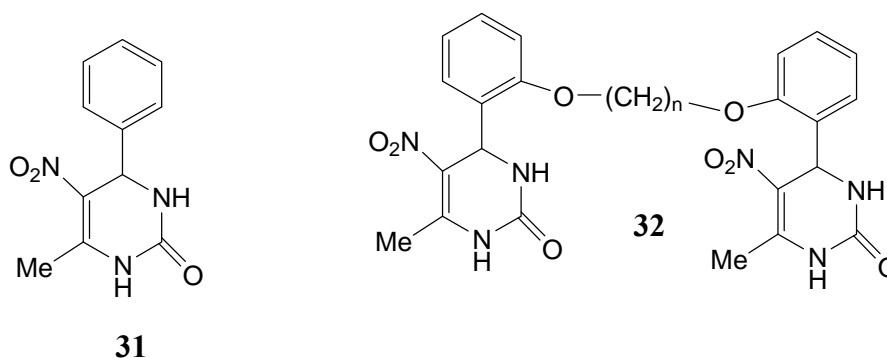


Fig.6.

✓ Conclusion.

Cette première partie a fait l'objet d'une étude de 80 articles sur la réaction de Biginelli, qui nous a permis de remarquer que :

- + *Toutes les nouvelles voies proposées utilisent les conditions classiques que Biginelli a formulées.*
- + *La nouveauté des études menées réside surtout dans la préparation de nouveaux DHPMs par variation d'un des trois réactifs de la réaction dans un but de synthétiser de nouveaux produits destinés à des études biologiques.*
- + *La réaction de Biginelli est demeurée sans intérêt, car les produits de Biginelli jusqu' alors n'ont pas trouvé de débouché, ils sont alors restés sans intérêt pour la recherche.*

2. 3- REACTION DE BIGINELLI CONTEMPORAINE (2000-2006)

Comme nous avons pu le constater sur *l'Histogramme N°1*, à partir de la fin des années 1980 il y'a eu un sursaut qui se traduit par un nombre de publications relativement important par rapport aux années précédentes (une vingtaine de publications en 1999).

L'étude de la bibliographie de cette période a révélé que c'est de la que les produits de Biginelli ont pénétré le domaine médical par un produit utilisé contre l'hypertension artérielle.^{24,25} et qui a concurrencé les produits utilisés jusqu'alors et plus particulièrement la nifédipine (produit de Hantzsch) (Figure-7).

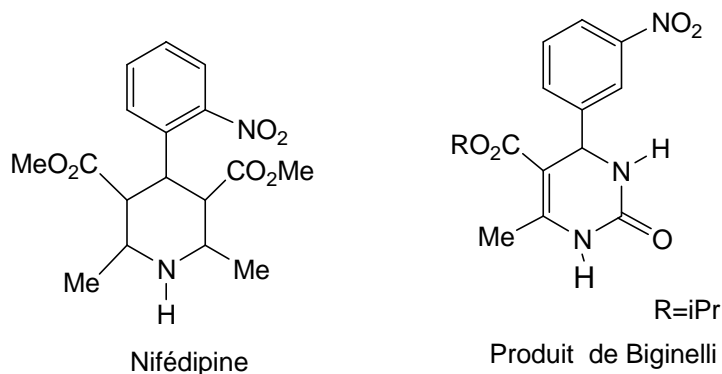
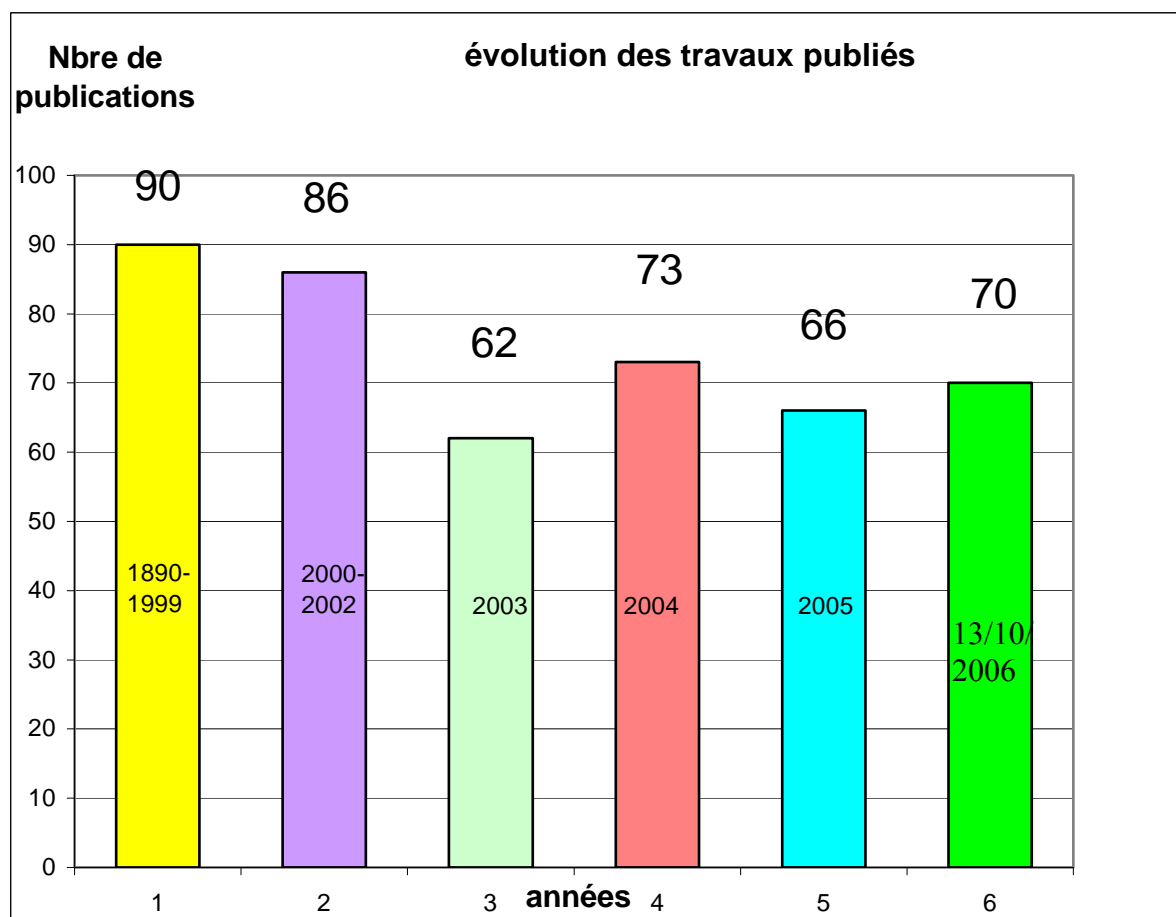


Fig.7.

Cela a exhorté d'avantage les chercheurs pour plus d'investigations autour de la réaction de Biginelli, ce qui a généré une nouvelle période pour la réaction de Biginelli pleine d'activité que nous représentons à travers l'histogramme suivant (Histogramme N°2).

Histogramme N° 2. Réaction de Biginelli (2000 à 2006)



La lecture de l'histogramme, d'allure tout à fait différente que le précédent, de par l'intensité des pics montre que :

- ❖ Durant la période 2000-2002 « *rectangle violet* », il y'a eu presque autant de publications que durant le millénaire passé « *rectangle jaune* ».
- ❖ A partir de 2002, le nombre de travaux publiés chaque année sont entre 60-80, avec une moyenne de **70 publi/ an**.
- ❖ Un total de plus de 500 publications autour de la réaction de Biginelli.
- ❖ Un intérêt de plus en plus grandissant ce qui prouve que les produits de Biginelli sont importants à plus d'un titre.

Cette deuxième période a connu une diversification dans les études de la réaction de Biginelli, qui ont porté sur l'ensemble des facteurs de cette réaction : le catalyseur, le solvant, le chauffage, le procédé, le mécanisme de la réaction ainsi que sur des études structurales et pharmacologiques des DHPMs.

2. 3. 1- INTERET BIOLOGIQUES DES PRODUITS DE BIGINELLI:

Le potentiel thérapeutique de cette classe de produits est considérable: il a donné naissance à une panoplie de produits utilisés quotidiennement que se soit comme: antiviral,²⁴ anti-tumoral,²⁵ antibactérien,²⁶ anti-inflammatoire,²⁷ agents anti hypertensifs,^{22, 23}....etc. ou phytosanitaires, que nous développons à travers ces exemples:

- Le **(R) - SQ 32, 926** et **SQ 32547** pourvus de propriétés biologiques de bloquer l'échange de calcium à travers les canaux cellulaires, ils sont très utilisés dans le traitement des affections cardiaques et contre l'hypertension car ils sont plus puissants et durent plus longtemps que les DHP.²³ (Figure-8).

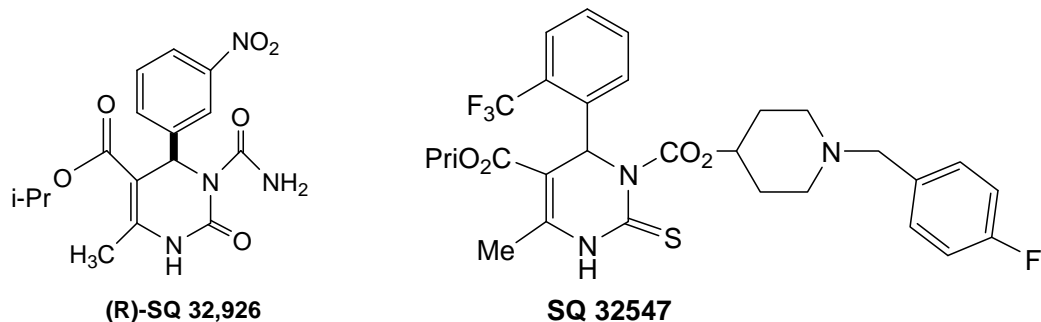


Fig.8.

- **Adrénorécepteur** de structure **(33)**²⁸ enregistré sous le code **[S]-L-771-668**, antagoniste des adrénorécepteurs α_{1A} utilisé également contre les troubles cardiaques et respiratoires. Il est le premier d'une nouvelle classe de récepteurs 1α (Figure-9).

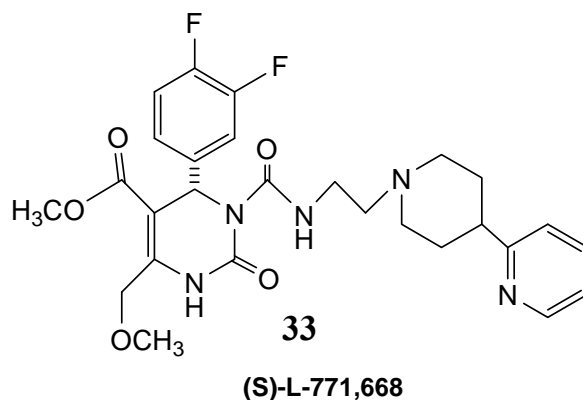


Fig.9.

- *L'antivirale²⁴ de structure (34). (Figure-10).

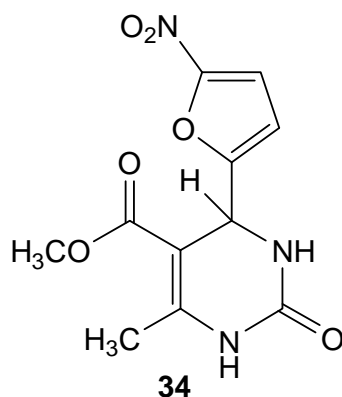


Fig.10.

- Le **Monastrol** : Perméable aux cellules malignes, il se fixe sur les branches bipolaires s'opposant à la division cellulaire empêchant ainsi le développement anarchique de la cellule maligne. Ce qui fait du Monastrol, ayant la structure (35), le chef de file d'une nouvelle classe d'anticancéreux.²⁹ (Figure-11).

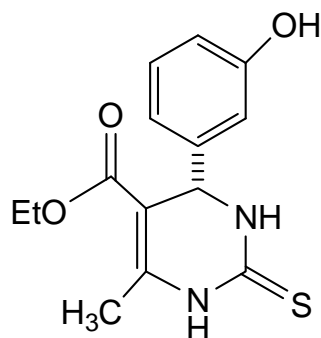
**35 (S)-monastrol**

Fig.11.

- La **Batzelladine** : Un alcaloïde anti-sidaïque de structure **(36)**, extrait d'algues marines et qui a la propriété d'inhiber la liaison entre le virus du SIDA, VIH et les lymphocytes CD-4 et CD-8 responsables du déclenchement de la défense de l'organisme.³⁰ (Figure-12).

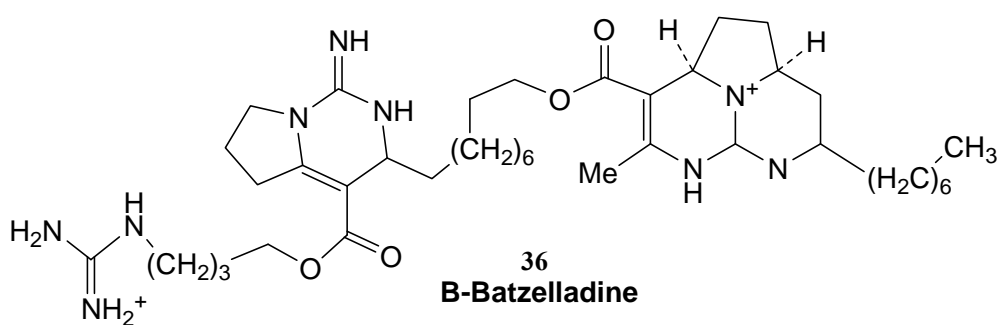


Fig.12.

A travers cette brève étude, nous avons essayé de montrer l'importance des produits de Biginelli dans le domaine thérapeutique qui est très importante et diversifiée et qui est dûe spécialement au noyau DHPM.

2. 4- LA REACTION DE BIGINELLI ET LA CHIMIE COMBINATOIRE

« C'est dans la diversification que réside la beauté de la nature dont la conséquence est la complexité de cet univers pour plus d'occupation auprès de l'être humain ».

Cette complexité est due à la combinaison d'éléments très simples. Exemple le cas des 20 acides aminés naturels qui par combinaison donnent: 400 dipeptides, 8 000 tripeptides, 64 000 000 d'hexapeptides et en principe 10^{400} protéines de masse = 30 KD.

La réaction chimique, qui est également une combinaison de réactifs, pourrait donner beaucoup de produits comme le montre le Schéma-17.

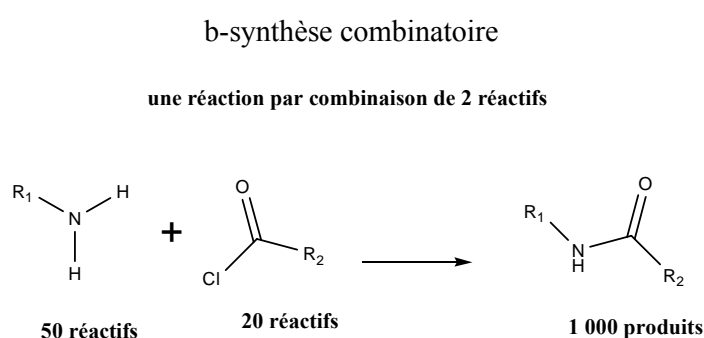
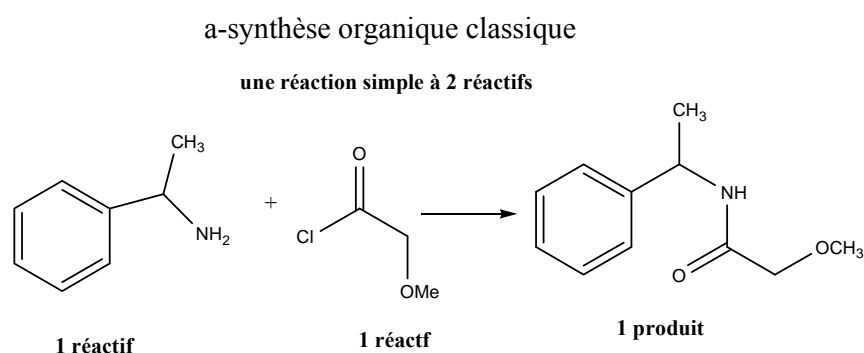


Schéma-17.

Si la réaction est une réaction à composants multiples (MCR), le nombre de combinaison est beaucoup plus important et des bibliothèques bien fournies en produits sont

obtenues comme le montre le cas de la réaction de Ugi. (Schéma-18).

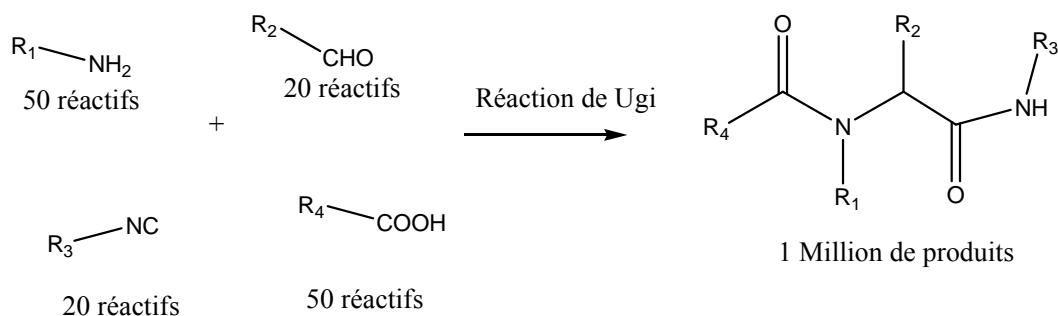


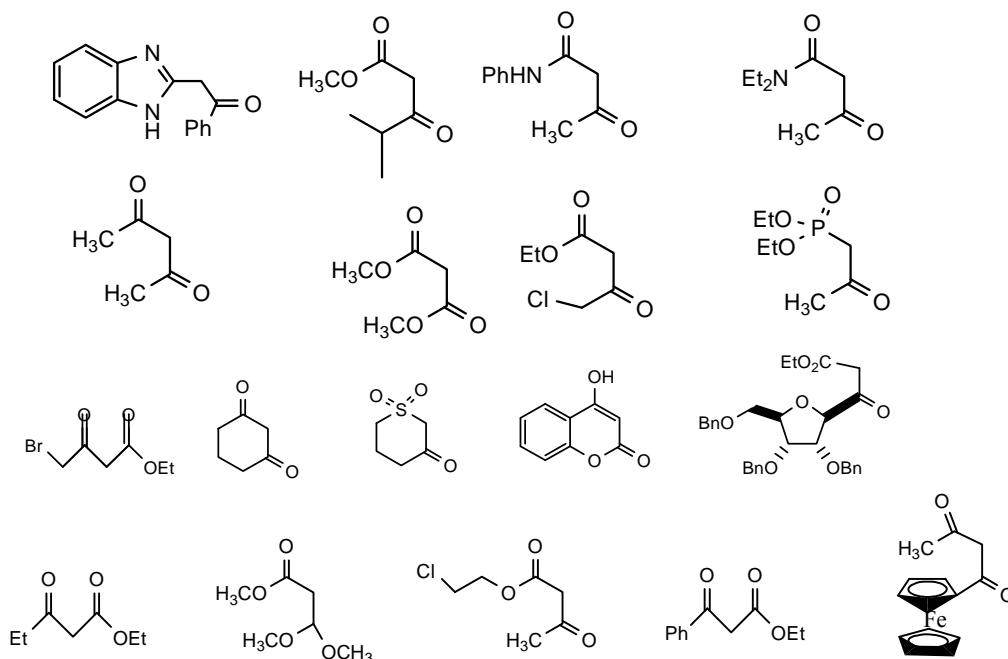
Schéma-18.

La réaction de Biginelli appartient à cette classe de réaction. Pour évaluer le nombre des DHPMs, nous allons déterminer le nombre de réactifs des trois librairies entrant dans la combinaison.

2. 3. 1- LIBRAIRIES DE LA REACTION DE BIGINELLI.



Librairie des composés 1,3-dicarbonyles:

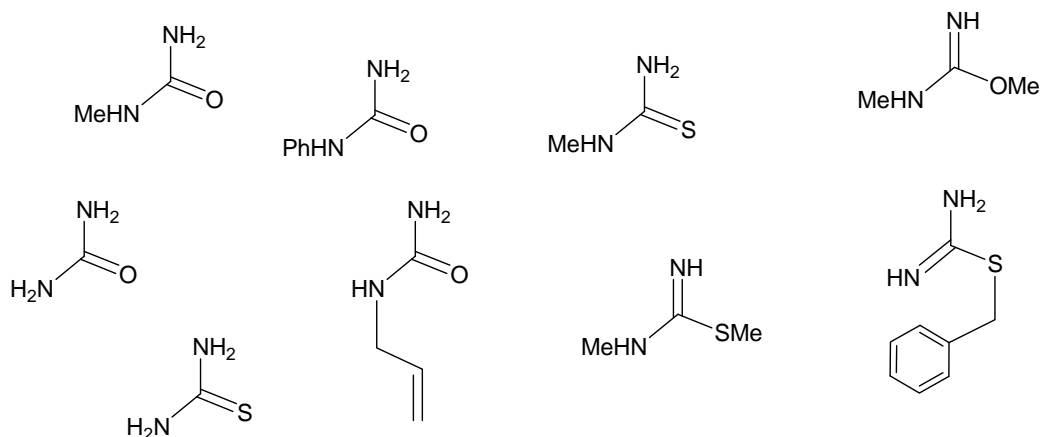


En plus des composés 1,3-dicarbonyles linéaires, les 1,3-dicarbonyles cycliques, β -cétolactame, β -diesters cycliques, β -diamides, les cétones benzocycliques et les β -cétoacides sont aussi utilisés.

« Soit une librairie de 22 composés 1,3-dicarbonyles »



b- Librairie des dérivés de l'urée et thiourée:



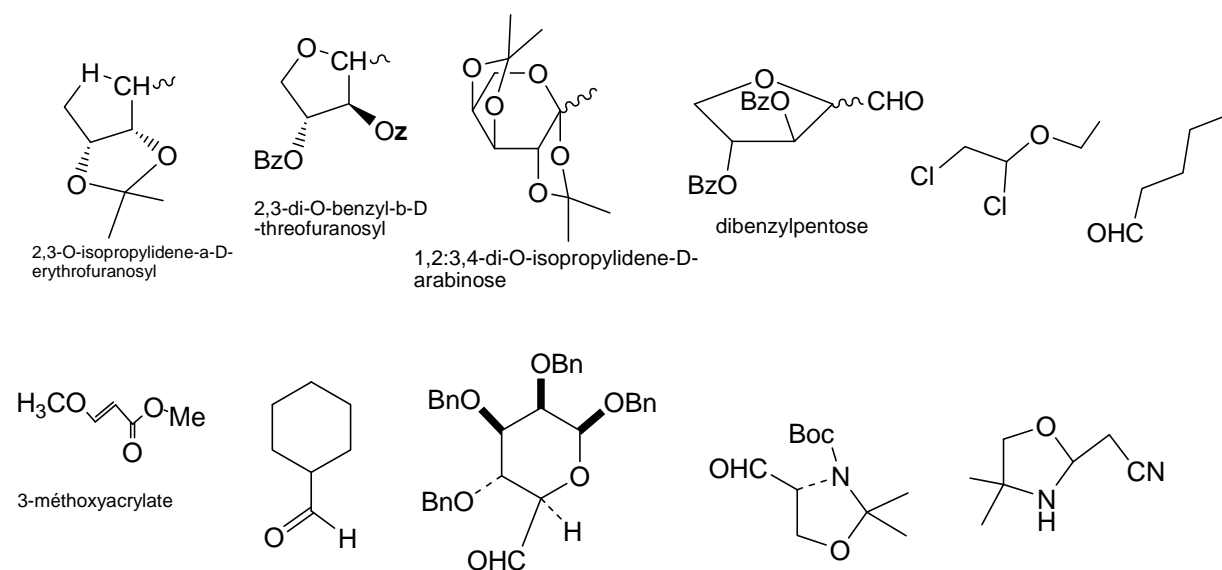
Nous constatons que la réaction a évolué avec l'utilisation d'autres dérivés de l'urée et de la thiourée et nous remarquons que les dérivés disubstitués de l'urée et de la thiourée ne sont pas utilisés car ils ne donnent pas les adduits de Biginelli.

«Soit une librairie de 9 dérivés de la thiourée et de l'urée».



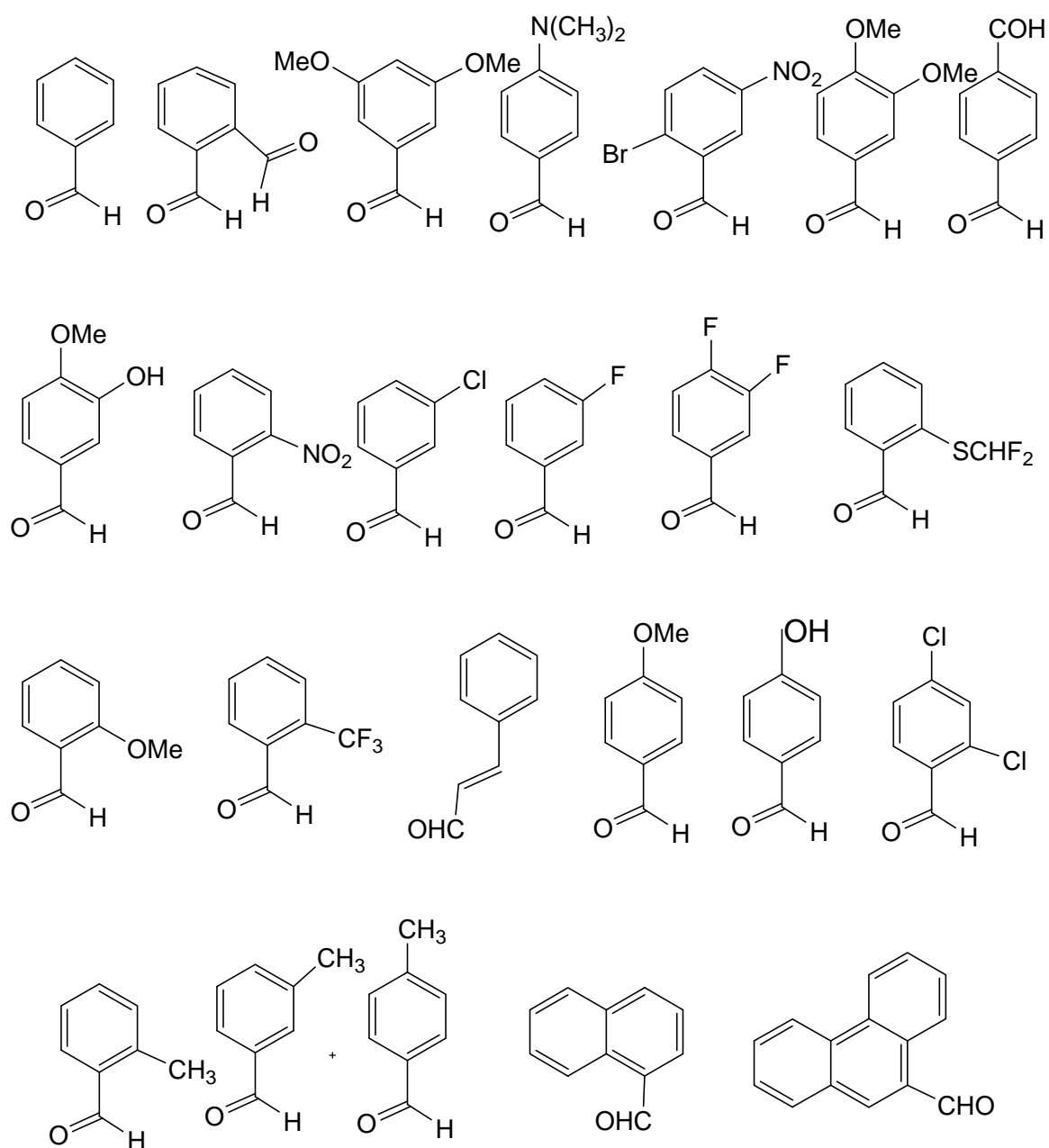
c- Librairie des aldéhydes :

🚦 Les aldéhydes carbocycliques non aromatiques, les acycliques, les sucres et autres :



Les aldéhydes aliphatiques donnent des rendements modérés à moins que des conditions spéciales soient utilisées (protection des aldéhydes par exemple).³¹ Les sucres présentent un intérêt car ils donnent des DHPMs à intérêt biologique.

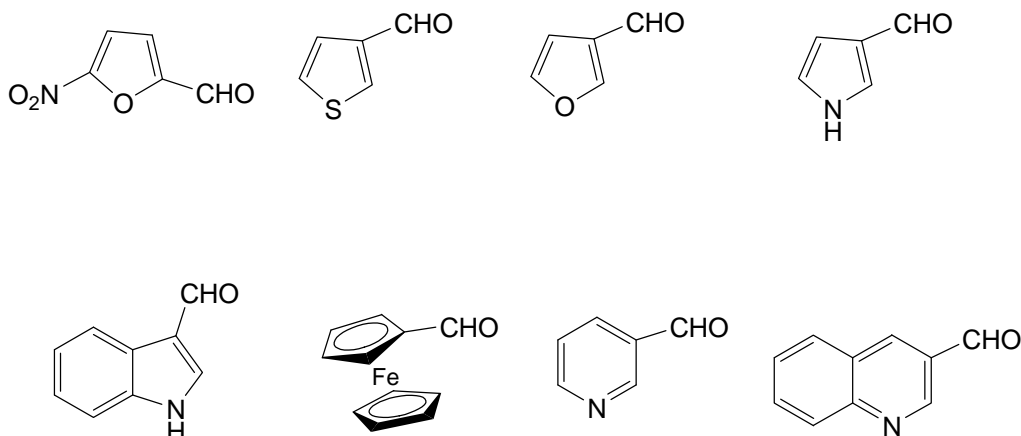
✚ Les aldéhydes carbocycliques aromatiques :



Les aldéhydes aromatiques substitués en *ortho*, *méta* ou *para* avec des groupes électro-donneurs ou électro-attracteurs ou non substitués, donnent de meilleurs rendements par

rapport aux aldéhydes suscités. Mais en général, le rendement est meilleur avec les aldéhydes substitués en *mé*ta ou *para* avec des groupements attracteurs et moins bon avec les aldéhydes *ortho* substitués avec des substituant encombrants.

✚ *c- Les aldéhydes aromatiques hétérocycles:*



Les aldéhydes hétérocycliques dérivant du furanne, thiophène et de la pyridine donnent des rendements acceptables.

« Soit une librairie de 49 aldéhydes »

La combinaison entre trois réactifs, de la réaction de Biginelli des différentes librairies précitées, donne une bibliothèque de plus de 10 000 produits de Biginelli désignés sous l'acronyme des DHPMs.

2. 5- ETUDE DU MECANISME DE LA REACTION DE BIGINELLI.

Jusqu'à ce jour le mécanisme de la réaction de Biginelli reste un sujet controversé : car la réaction pourrait évoluer selon trois produits déterminants :

- ✚ 2. 5. 1- Le N-N'-benzylidene-bisurée du type **(37)** formé par la réaction bimoléculaire de l'urée et le benzaldéhyde.³²
- ✚ 2. 5. 2- L'ion carbenium du type **(38)** formé par la réaction de l'acétoacétate d'éthyle et le Benzaldéhyde.¹³
- ✚ 2. 5. 3- L'ion N-acyliminium du type **(39)** formé par la réaction bimoléculaire de l'urée et le benzaldéhyde.³³
- ✚ 2. 5. 4- L'ureidocrotonate du type **(40)** formé par la réaction bimoléculaire de l'acétoacétate d'éthyle et l'urée.^{32,34}

(Schéma-19).

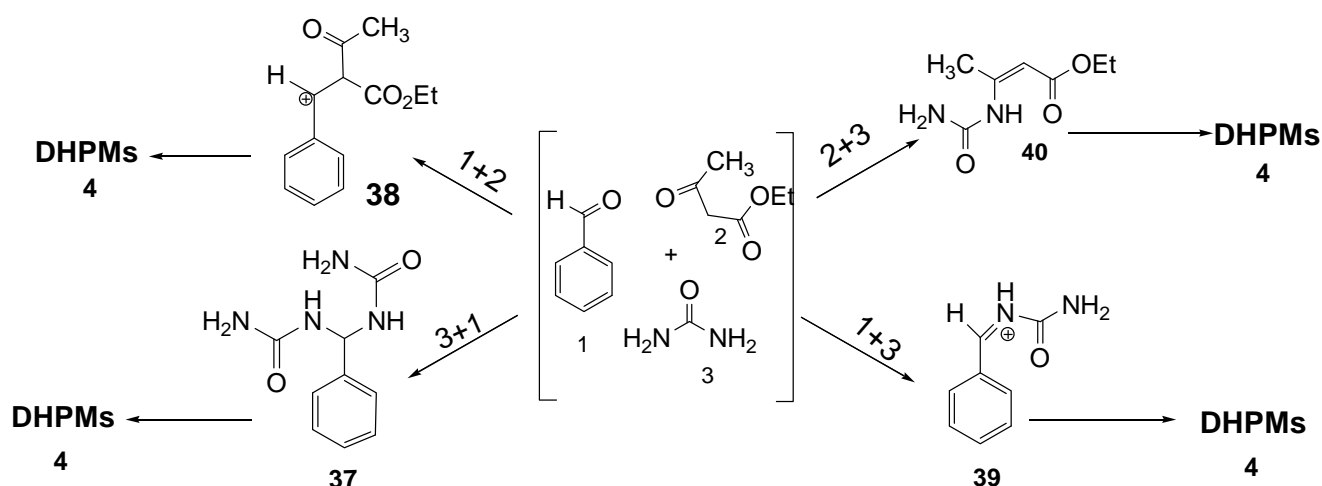
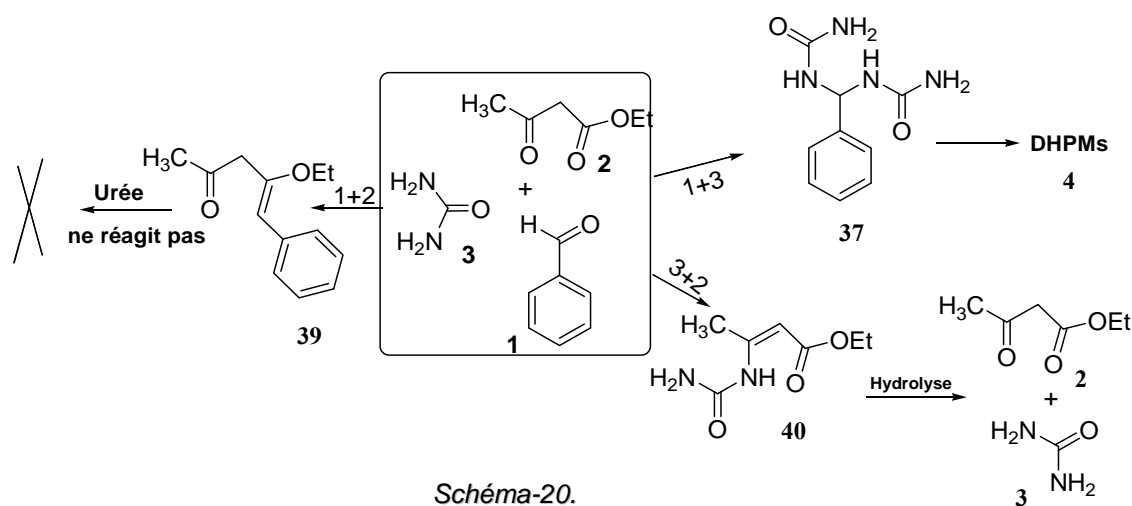


Schéma-19.

2. 5.1- MECANISME PROPOSE PAR FOLKER&JOHNSON

Le premier mécanisme a été formulé par Folker et Johnson en 1933, lorsqu'ils ont étudié les réactions de condensations possibles entre les trois réactifs (1+2 ; 1+3 ; 2+3) dans les conditions classiques (MeOH/H⁺).³² (Schéma-20).



Ils ont déduit que la réaction passe par l'intermédiaire (37) et qu'il est le seul qui pourrait évoluer vers le produit de Biginelli (DHPM). Les deux autres intermédiaires (40) et (39) formés également ne peuvent pas donner le produit de Biginelli car le premier s'hydrolyse facilement en produit de départ et le second ne réagit pas avec l'urée dû à sa grande stabilité dans les conditions de la réaction (Schéma-20).

2. 5. 2- MECANISME PROPOSE PAR SWEET&FISSEKIS

En 1973, Sweet et Fissekis proposèrent un autre mécanisme où l'étape déterminante de la réaction de Biginelli fut la réaction d'aldolisation en milieu acide: La condensation de l'aldéhyde avec l'acétoacétate d'éthyle donne l'aldol (41), qui se déshydrate en milieu acide pour donner un ion carbénium (38) stabilisé par résonance, qui d'une part, se déprotone pour donner (42) et, d'autre part, réagit avec l'urée pour former l'uréide (43) intermédiaire immédiat des DHPMs.¹² (Schéma-21).

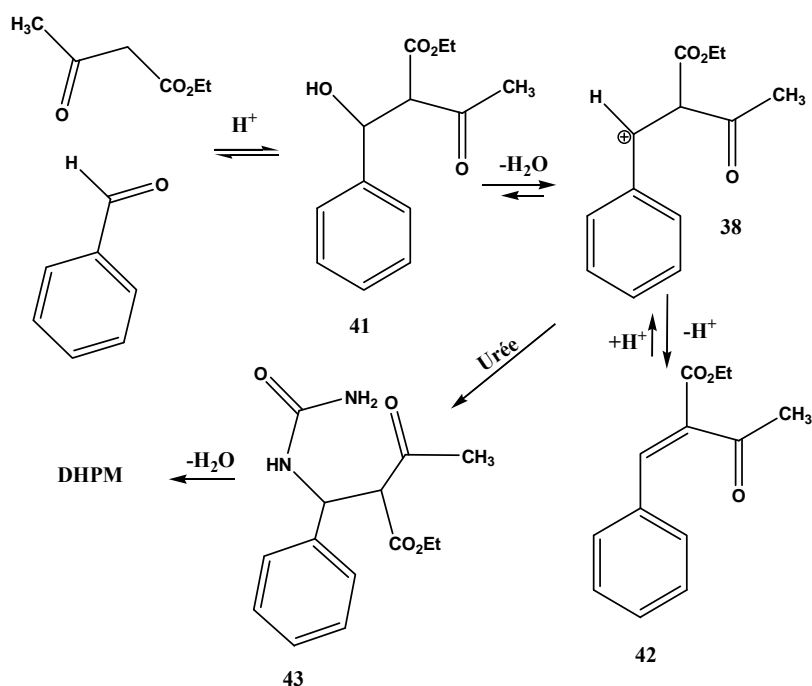


Schéma-21.

2. 5. 3- MECANISME PROPOSE PAR KAPPE

En 1977, Kappe pour trancher entre ces deux mécanismes proposés, décida de mener une étude du mécanisme de la réaction de Biginelli.³³ Pour cela, il fait remarquer:

- Que la réaction d'aldolisation est généralement catalysée par une base et que dans le cas de la catalyse acide, les produits formés sont les carbonyles α - β insaturés du type (42)³⁵ et non pas les β -hydroxycarbonyles (41) comme rapporté par Sweet et Fissekis (Schéma-22).

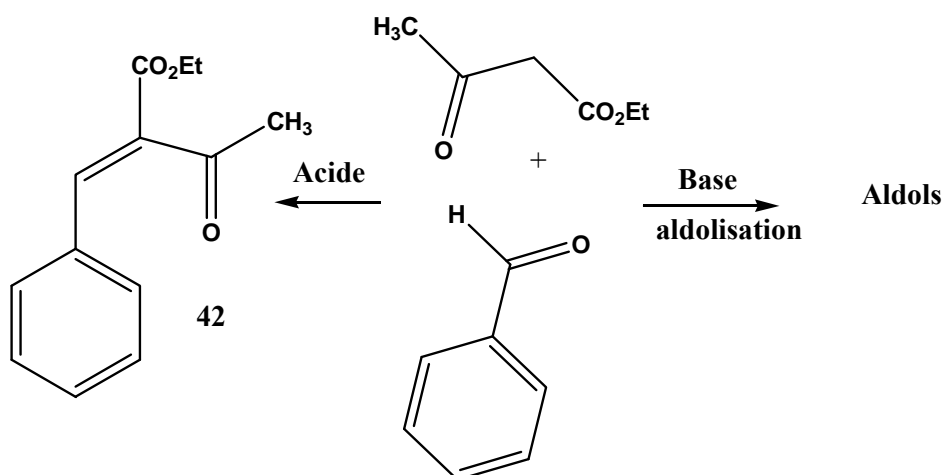


Schéma-22.

- Lorsqu'il a suivi la réaction de l'aldolisation entre l'acétoacétate d'éthyle et l'aldéhyde en milieu H^+/CD_3OH par RMN 1H , ^{13}C à température ambiante, il n'a obtenu aucun produit. Etant donné que la réaction d'aldolisation n'a pas évolué dans des conditions où la réaction de Biginelli évolue très bien, Kappe a écarté le mécanisme passant par le carbénium proposé par Sweet et Fissekis, il opte alors pour le mécanisme proposé par Folker, dont l'étude montre que l'intermédiaire (39) (l'acyl iminium) réagit plus rapidement avec la β -dicétone pour donner la DHPM, qu'avec l'urée pour donner le benzyldènebisurée (37) comme rapporté par Folker et Johnson. Donc l'étape déterminante selon Kappe est la formation de N-acyliminium (39).³³ (Schéma-23).

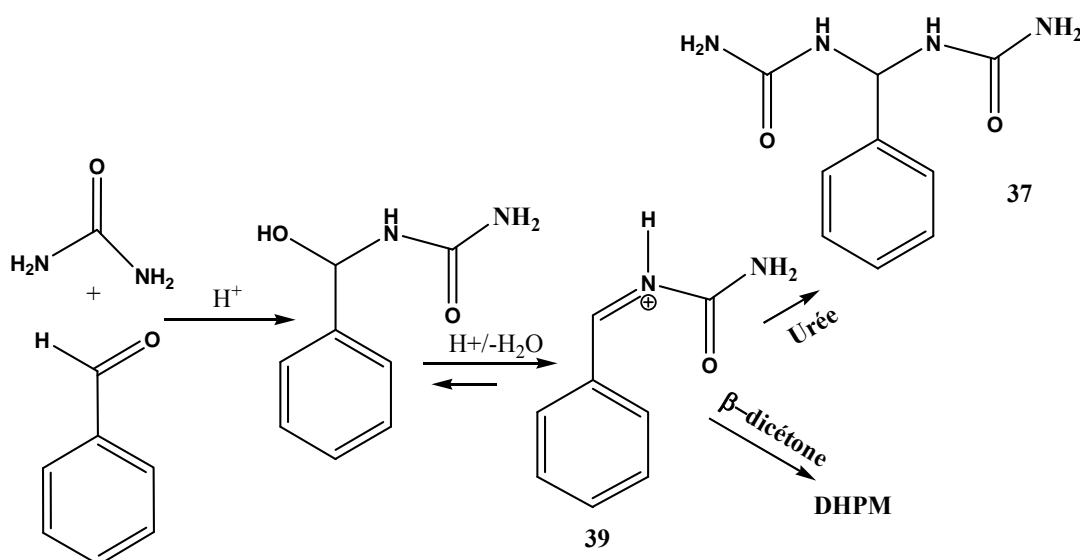


Schéma-23.

Ainsi est né le nouveau mécanisme de Kappe, Folker et Johnson adopté par plusieurs auteurs dans des études postérieures de la réaction de Biginelli.

2. 4. 4- MECANISME PROPOSE PAR IVICA CEPANEC.

Le mécanisme appelé le “ureidocrotonates” a été reconsidéré par Folkers et Johnson³⁴ et réexaminé par Kappe,³³ Mais, il a été abandonné dû à l'hydrolyse facile de ce produit sous les conditions typiques de la réaction de Biginelli (EtOH, HCl). En 2007, Ivica *et coll.* en étudiant un nouveau catalyseur (SbCl₃) ont démontré que la réaction de Biginelli évolue effectivement par l'intermédiaire ureidocrotonate du type (40) qui réagit facilement avec

le benzaldéhyde pour former la DHPM correspondante.³⁴ (Schéma-24).

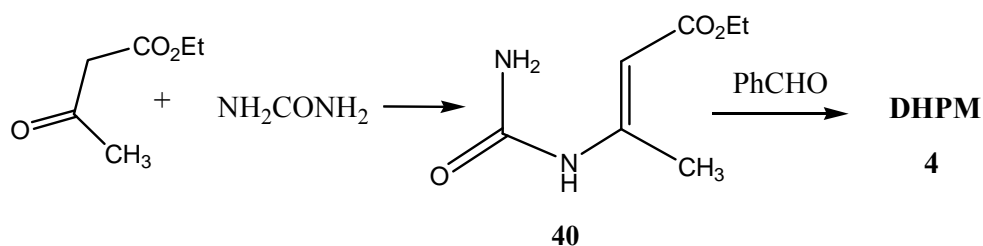


Schéma-24.

Ils ont remarqué que le benzaldéhyde ne réagit ni avec l'urée, pour donner le N-benzylideneuréide (**44**) ou son analogue N, N'-benzylidenebisuréide (**37**), ni avec l'acétoacétate d'éthyle, pour donner le produit de Knoevenagel (**42**) sous les conditions de la réaction (CH₃CN comme solvant à température ambiante-reflux). (Schéma-25).

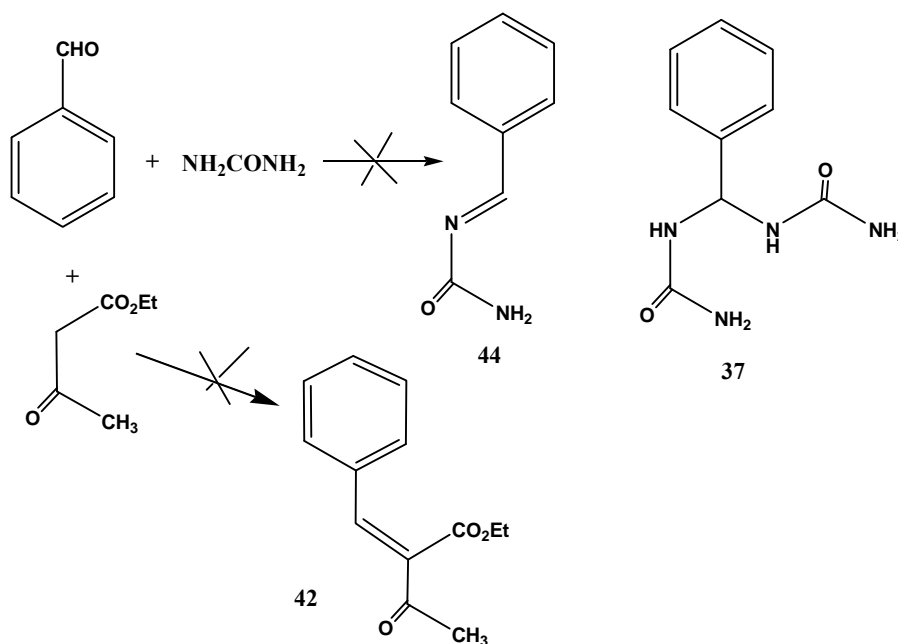


Schéma-25.

Cette étude dévoile que le problème du mécanisme de la réaction reste posé et que c'est uniquement l'expérience qui détermine le mécanisme par lequel évolue la réaction.

CONCLUSION

Cette étude bibliographique nous a permis de suivre l'évolution de la réaction depuis sa première formulation jusqu'à 2006. Durant ce parcours la réaction de Biginelli a connu deux périodes :

- ❖ Une première période sans un grand intérêt vis-à-vis des produits de biginelli, période qui a connu uniquement l'application des conditions classiques formulées par Biginelli pour améliorer le rendement, pour élargir la bibliothèque des DHPMs ou pour étudier le mécanisme.*

- ❖ Une deuxième période d'activité plus intense où les produits de Biginelli sont devenus attrayants et par conséquent tous les facteurs touchant la réaction Biginelli ont fait l'objet d'études afin de synthétiser de nouveaux produits ou d'élaborer de nouvelles conditions de la réaction pour améliorer le rendement.*

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1. (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.
(b) Biginelli reaction [*Ber.* 1891, 24, 1317],
(c) P. Biginelli, *Gazz. chim. ital.* **1889**, 19, 212.
2. A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
3. K. Folkers, H. J. Harwood, Treat B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 3751.
4. K. Folkers, H. J. Harwood, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 2886.
5. Yu-F. Chi, Yu-Liu. Wu, *Huaxue Xuebao*, **1956**, 22, 184.
6. T. Kato, T. Chiba, M. Sasaki, Y. Zasshi, **1981**, 101(2), 182.
7. J. A. Lopez Sastre, J. Molina Molina, *Anales de Quimica*, (1968-1979) (1978), 74(2), 353.
8. F. J. Lopez Aparicio, J. A. Lopez Sastre, J. Molina Molina, F. J. Lopez Herrera, *Anales de Quimica, Serie C : Quimica Organica & Bioquimica*, **1981**, 77(2), 147.
9. J. Molina Molina, J. P. Abad Lorenzo, J. A. Lopez Sastre, *Anales de Quimica, Serie C : Quimica Organica y Bioquimica* **1982**, 78(2), 250.
10. M. Valpuesta Fernandez, F. J. Lopez Herrera, T. Lupion Cobos, *Heterocycles*, **1986**, 24(3), 679.
11. M. Valpuesta Fernandez, F. J. Lopez Herrera, T. Lupion Cobos, *Heterocycles*, **1988**, 27(9), 2133.
12. F. Sweet, J. D. Fissekis, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95(24), 8741.
13. N. V. Khromov-Borisov, A. M. Savchenko, *Zhurnal Obshchei Khimii*, **1952**, 22, 1680.
14. C. O. Kappe, Ulrike G. Wagner, *Heterocycles*, **1989**, 29(4), 761.
15. C. O. Kappe, P. Roschger, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1989**, 26(1), 55.
16. J. Svetlik, V. Hanus, J. Bella, *Journal of Chemical Research, Synopses* **1991**, 1, 4.
17. Chi and Link *Acta. Chimi. Sinica* **1956**, 22, 177.
18. R. Rehani, A. C. Shah, V. P. Arya, Fac. Sci., Maharaja Sayajirao *Indian Journal of Chemistry, Section B: Org. Chem. Including Medicinal Chemistry*, **1994**, 33B (8), 775.
19. Donald W. McKinstry, Elizabeth H. Reading, *Journal of the Franklin Institute*, **1944**, 237, 203.
20. M. Ertan, A. Balkan, S. Sarac, S. Uma, J. F. Renaud, Y. Rolland, *Archiv der Pharmazie* (Weinheim, Germany) **1991**, 324(3), 135.
21. G. Ya. Remennikov, S. S. Shavaran, I. V. Boldyrev, L. K. Kurilenko, B. M. Klebanov, V. P. Kukhar, *IKhimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, **1991**, 25(3), 35.
22. K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, J. Schwartz, S. Moreland, A. Hedberg, J. Z. Gougoutas, M. F. Malley, D. M. Floyd, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1510;
23. (a) G. C. Rovnyak, K. S. Atwal, A. Hedberg, S. D. Kimball, S. Moreland, J. Z. Gougoutas, B. C. O'Reilly, J. Schwartz, M. F. Malley, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3254.
(b) K. S. Atwal, B. N. Swanson, S. E. Unger, D. M. Floyd, S. Moreland, A. Hedberg, B. C. O'Reilly, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806
24. E. W. Hurst, R. Hull, *J. Med. Pharm. Chem.* **1961**, 3, 215.
25. (a) A. Zidermane, G. Duburs, A. Zilber, R. Verpele, J. Uldrikis, K. Kumsars, *Latv. PSR Zinat. Accad. Vestis* **1971**, 77 (Chem. Abstr. **1971**, 75, 47266e).
(b) K. Kumsars, A. Velena, G. Dubrus, J. Uldrikis, A. Zidermane, *Biokhimiya* **1971**, 36, 1201.
26. T. Matsuda, I. Hirao, *Nippon Kagaku Zasshi* **1965**, 86, 1195.

27. (a) Y.S. Sadanadam, M.M. Shetty, P.V. Diwan, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 87.
(b) D. Bozing, P. Benko, L. Petocz, M. Szecsey, P. Toempe, G. Gigler, I. Gacsalyi, I. Gyertyan, (EGIS Gyogyszergyar) *Eur. Pat. Appl. EP* **1991**, 409, 233[*Chem. Abstr.* **1991**, 114, 247302z].
28. (a) D. Nagarathnam, W.C. Wong, S.W. Miao, M.A. Patance, C. Gluchowski, *PCT Int. Appl. WO* 97 17, **1997**, 969.
(b) D.R. Sidler, R.D. Larsen, M. Chartrain, N. Ikemoto, C.M. Roberg, C.S. Taylor, W. Li, G.F. Bills, *PCT Int. WO* 99 07, **1999**, 695.
29. (a) T.M. Mayer, T.M. Kapoor, S.J. Haggarty, R.W. King, S.L. Scheriber, T.J. Mitchison, *Science* **1999**, 286, 971. (b) C.O. Kappe, O.V Shishkin, G. Uray, P. Verdino, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1859
30. A. D. Patil, N. V. Kumar, W. C. Kokke, M. F. Bean, A. J. Freyer, C. Debrossi, S. Mai, A. Truneh, D. J. Faulkner, B. Carte, A. L. Breen. R. P. Hertzberg, R. K. Johnson, J. W. Westley, B. C. M. Potts, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1182.
31. Q. Sun, Y-Q. Wang, Ze-M. Ge, Tie-M. Cheng, R-T. Li, *Synthesis*, **2004**, 7, 1047.
32. K. Folker, T.B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 3784.
33. C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.
34. Ivica Cepanec, M. Litvic', M. Filipan-Litvic', I. Gr€ungold, *Tetrahedron* **2007**, 63, 1822.
35. C. H. Heathcock, *Comprehensive Organic. Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: Oxford; **1991**, Vol. 2, p 133.

CHAPITRE 3

NOUVELLES VOIES D'ACCÈS AUX DHPMS ET SYNTHÈSE DE QUELQUES DERIVÉS 'DHPMS QUINOLÉIQUES'

CHAPITRE 3

NOUVELLES VOIES D'ACCÈS AUX DHPMS ET SYNTHÈSE DE QUELQUES DERIVÉS* “ DHPMS QUINOLÉIQUES ”

3A/ ETUDE-ANALYSE ET DETERMINATION DE NOUVELLES CONDITIONS DE LA REACTION DE BIGINELLI

3A. 1- LES CATALYSEURS.

3A. 1. 1- Analyse bibliographique de la catalyse avec les acides protoniques.

3A. 1. 2- La catalyse avec d'autres catalyseurs

3A. 1. 3- Etude de la catalyse avec les acides de Lewis

3A. 1. 4- DETERMINATION DE NOUVEAUX CATALYSEURS.

3A. 1. 5- DETERMINATION DES QUANTITES OPTIMALES DE NOS CATALYSEURS.

3A. 2- LES SOLVANTS.

3A. 2. 1- Les solvants protiques.

3A. 2. 2- Les solvants aprotiques polaires.

3A. 2. 3- Les solvants ioniques ou liquides ioniques.

3A. 2. 4- Les solvants apolaires.

3A. 2. 5- Réactions sans solvant.

3A. 2. 6- ETUDE DU SOLVANT AVEC NOS NOUVEAUX CATALYSEURS.

3A. 2. 7 - ANALYSE ET COMMENTAIRE DES RESULTATS.

3A. 3- LES QUANTITES DES REACTIFS

3A. 3. 1- Etude bibliographique des quantités des réactifs

3A. 3. 2- DETERMINATION DES QUANTITES DES REACTIFS AVEC NOS CATALYSEURS.

3A. 4- LA SOURCE DE CHALEUR.

3A. 4. 1- Etude bibliographique

3A. 4. 2- SOURCE DE CHALEUR AVEC NOS CATALYSEURS

CONCLUSION.

3B/ APPLICATION DES NOUVELLES CONDITIONS DANS LA SYNTHÈSE DES DHPMS

INTRODUCTION

3B. 1- PREPARATION DES DIHYDROPYRIMIDINONES

3B. 1. 1- Avec le nitrate de nickel : $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

3B. 1. 2- Avec le nitrate de plomb : $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$.

3B. 1. 3- Etude spectrale.

3B. 2- PREPARATION DE L'ENSEMBLE "QUINO-DHPMS".

3B. 2. 1- Intérêts biologiques des produits quinoléiques

3B. 3- ANALYSE DES DONNEES

3B. 3. 1- Avec $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

3B. 3. 2- Avec le $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$

3B. 3. 3- Etude spectrale

CONCLUSION

Bibliographie

3A/ ETUDE-ANALYSE ET DETERMINATION DE NOUVELLES CONDITIONS DE LA REACTION DE BIGINELLI

Les conditions classiques de la réaction de Biginelli (acides protoniques, solvants protiques et chauffage classique) exploitées depuis plus d'un siècle ont montré leur limites: dans le meilleur des cas, le rendement ne dépasse pas 60% avec le benzaldéhyde substitué par des groupements favorables, alors qu'avec les aldéhydes aromatiques substitués avec des groupements défavorables et les aldéhydes aliphatiques le rendement ne dépasse pas 40%.^{1,2}

Dés que les premiers produits à intérêt thérapeutique ont pénétré notre quotidien, l'attrait par cette nouveauté n'a pas laissé les chercheurs insensibles les exhortant ainsi à développer de nouvelles études. Cette dynamique engendrée a donné, à titre d'exemple, pour la seule réaction de condensation de l'acétoacétate d'éthyle, le benzaldéhyde et l'urée plus de 100 modes opératoires différents qui ont portés sur tous les facteurs de la réaction de Biginelli: Catalyseur, solvant, chauffage, réactifs, mécanisme, propriétés, activité, structure...etc.

Ce chapitre portera sur une analyse de chaque paramètre de la réaction afin de déterminer de nouvelles conditions et les situer par rapport à ce qui a été fait et que nous présenterons sous forme d'une mise au point tout à fait originale.

3A. 1- LE CATALYSEUR.

3A. 1. 1- ANALYSE DE LA CATALYSE PAR LES ACIDES PROTONIQUES

La catalyse protonique de la réaction de Biginelli est passée par deux phases :

➤ **La première phase :**

Durant cette première phase, la réaction de Biginelli a connu uniquement l'utilisation des acides protoniques usuels tels que H₂SO₄, HCl...etc. avec les conditions de la réaction classique^{3,5} (Schéma-1). À titre d'exemple nous citons: K. Folkers *et coll.* en synthétisant pour

la première fois de nouvelles DHPMs,^{4,5} Chi, Yuoh-Fong *et coll.* en étudiant l'influence de la variation des quantités des réactifs et du catalyseur,⁶ I. Hirao et son équipe en utilisant un aldéhyde autre que les dérivés du benzaldéhyde comme le nitrofurfural,⁷ F. Swett *et coll.* en suggérant le mécanisme,⁸ T. Kato *et coll.* en employant pour la première fois une β -dicarbonyle du type acéto acétamide,⁹ M. Valpuesta Fernandez en essayant les tétroses pour la première fois,¹⁰ J. Svetlik et son équipe en réexaminant la réaction de Biginelli avec l'aldéhyde salicylique,¹¹ M. Ertan *et coll.* en synthétisant de nouvelles DHPMs destinées pour des études pharmacologiques.^{12,13}

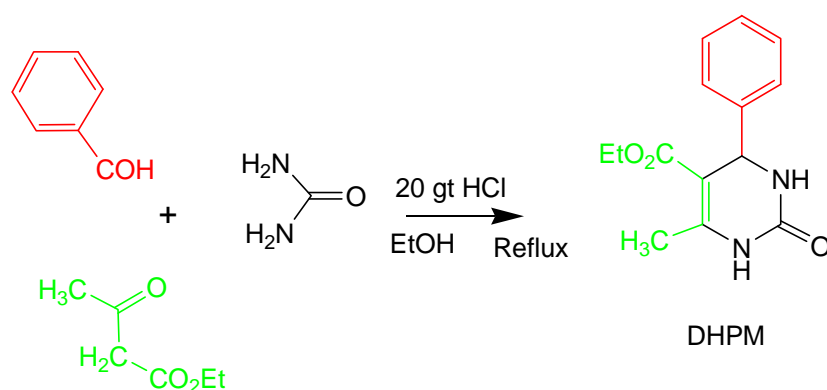
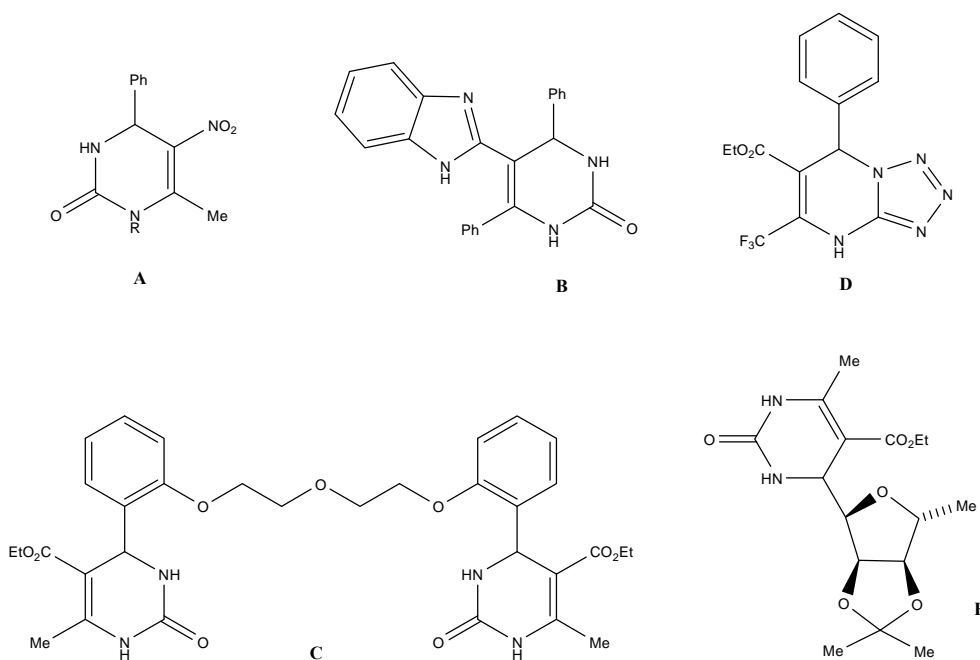


Schéma-1.

➤ **b- La deuxième phase :**

Durant cette phase, la réaction a vu l'utilisation des acides protoniques sous d'autres formes: greffés sur support,^{14,15} en phase solide,¹⁵ ou sous forme de polyacides dans la préparation de nouvelles DHPMs. Citons par exemple : Ya. Remennikov *et coll.* en utilisant le nitro acétone à la place du cétoester pour préparer les DHPMs du type (A),¹⁶ S. Sarac *et coll.*¹⁷ en préparant la quinazoline, Saloutin *et coll.*¹⁸ en essayant de nouveaux composés 1,3-dicarbonyles. H. Namazi, *et coll.*¹⁹ durant l'étude de la position méthylée des DHPMs, Hu. Chun *et coll.*^{20,21} en synthétisant des antagonistes de calcium, I. Dzvinchuk *et coll.*²² en approvisionnant la bibliothèque des DHPMs par de nouveaux produits du type (B), Zhidovinova *et coll.*²³ en synthétisant des podants du type (C) testés pour leur propriétés membranaires, M. V. Pryadeina *et coll.*²⁴ durant la Synthèse des hétérocycles condensés du type (D) et G. V. M. Sharma *et coll.*²⁵ dans la synthèse stéréochimique de glucoconjugué du type (E).



Les rendements obtenus par les réactions citées sont généralement moyens, car la catalyse protonique proposée par ces voies est menée dans un milieu protique (méthanol ou éthanol) défavorable à ce type de catalyse à cause des interactions « solvant-catalyseur » c'est ce qui explique en partie le rendement moyen de la catalyse protonique en milieu protique.

3A. 1. 2- UTILISATION D'AUTRES CATALYSEURS:

D'autres types de catalyseurs, différents des acides protoniques, ont été utilisés dans la réaction de Biginelli comme: les chlorures d'ammonium NH_4Cl ,^{26,27} les acides sulfoniques sous forme de l'acide *p*toluènesulfonique,²⁸⁻³⁰ l'iodure et le chlorure de triméthyle silane TMSI, TMSCl ,³¹⁻³⁵ l'acide borique $\text{B}(\text{OH})_3$,³⁶⁻³⁸ Si-MCM-41 support de FeCl_3 ,^{39,40} bromure de N-butyl-N, N-diméthyl- α -phényléthylammonium,⁴¹ sel d'argent hétéro polyacide $\text{Ag}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$,⁴² un complexe polyaniline-bismoclite,⁴³ l'acide Phosphotungstique,^{44,45} l'acide méthanesulfonique ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$),⁴⁶ l'iode (I_2),^{47,48} la Proline,⁴⁹ l'Amberlyst,⁵⁰ sous-nitrate de Bismuth(Subnitrate),⁵¹ tetrabutylammonium hydrogène sulfate, un acide protique solide,⁵² EPZ10 (ZnCl_2 supporté par l'argile), EPZG (argile support, FeCl_3), EPIC (argile support, acide

polyphosphorique), des catalyseurs solides acides recyclables,⁵³ de nouveaux catalyseurs chiraux de l'ytterbium(Yb),^{54,55} chlorure benzyltriéthylammonium,⁵⁶ chlorure ferrique /tetraéthyl orthosilicate,⁵⁷ n-Bu₂SnO₁₃,⁵⁸ fluor apatite et hydroxyapatite dopé avec un métal halogéné ZnCl₂, CuCl₂ et NiCl₂,^{59,60} alkyl ammonium et les alkyimidazolium perhaloborates, phosphates et aluminates, les sels de tri- et tetraalkylammonium, 1,3-dialkyimidazolium et 1, 2, 3-trialkyimidazolium avec BF₄, PF₆, AlCl₄, et Al₂Cl₇,⁶¹ l'acide Phosphotungstique, un type hétéropolyacide,⁶² le phosphate naturel dopé par les métaux halogénés,⁶³ l'acide Sulphamique (H₂NSO₃H),⁶⁴ un super acide solide (sulfated SnO₂),⁶⁵ le zinc en poudre,⁶⁶ l'acide perfluorocarboxylique,⁶⁷ alun du type KAl (SO₄)₂.12H₂O supporté par le gel de silice (alun-SiO₂),⁶⁸ les zéolites,^{69,70} le polyéthylène glycol lié à l'acide sulfonique PEG-SO₃H,⁷¹ PEG-SO₃H poly éthylène glycol ponté avec l'acide.⁷²

*Cette énumération montre l'évolution de la catalyse acide de la réaction de Biginelli, avec l'utilisation des acides plus élaborés comme : les polyacides, les mélanges d'acides et les acides greffés sur support (argiles, polymères ...etc.) avec lesquels le rendement a été amélioré, mais ils sont de mise en œuvre plus difficile et plus coûteuse que les acides protoniques. Ce que nous avons relevé également avec étonnement durant cette étude, c'est l'utilisation de la **proline** comme catalyseur⁴⁹!?*

3A. 1. 3- ETUDE DE LA CATALYSE PAR LES ACIDES DE LEWIS.

Nous venons de voir à travers les études précédentes que le rendement en produits préparés par la catalyse protonique est relativement moyen alors qu'avec les acides plus élaborés (acides sur support, polyacides, hétéro polyacides, ...) le rendement est meilleur mais la mise en œuvre, les conditions spécifiques et le coût élevé constituent des handicaps pour ce type de catalyse.

La demande quantitative et qualitative en produits de Biginelli a pressé les chercheurs à plus d'investigations dans la catalyse les poussant ainsi à plus d'expérimentation avec de nouveaux produits à caractère acide du type acide de Lewis dont beaucoup se sont avérés dotés d'un potentiel catalytique élevé vis à vis de la réaction de Biginelli.

A travers un criblage des voies données par la littérature nous avons dégagé l'étude suivante :

a- Détermination des éléments à effet catalytique :

Pour donner une vision globale sur tous les éléments à effet catalytique dans les acides de Lewis, nous avons jugé utile de les réunir sur le tableau de Mendeleïev. Cette représentation inédite facilitera, d'une part, la connaissance et la comparaison des propriétés caractéristiques des différents éléments induits dans la catalyse et, d'autre part, aidera à travers une scopie très rapide de déterminer de nouveaux catalyseurs (Tableau 1).

Tableau- 1. Eléments utilisés comme catalyseurs

IA												IIIA IVA VA VIA VIIA 0						
H	IIA											B	Si					
Li																		
Na	Mg	IIIB	IVB	VB	VIB	VIIIB	VIII	IB	IIB	Al	Si							
K	Ca		Ti	V		Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga						
	Sr	Y					Ru				Cd	In	Sn					
		La												Bi				
							Ce										Yb	
								Sm										

A travers ce tableau, nous remarquons que les éléments engagés jusqu'à présent dans les acides de Lewis sont tous dotés de propriétés métalliques à l'exception de trois (**H, B, Si**) dont deux sont des métalloïdes.

b- Classification selon l'anion

L'étude de cette classification est importante à plus d'un titre, comme nous allons le voir.

Chlorures: InCl_3 ,^{73,74} CeCl_3 et InCl_3 /ligand chiral,⁷⁵ $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$,^{74,76}
 BiCl_3 ,⁷⁷ $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,^{78,79} CuCl , CuCl_3 ,⁸⁰ $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,^{74,79,81,82}
 CeCl_3 ,⁸³ SmCl_3 ,⁸⁴ ZnCl_2 ,⁸⁵ $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,⁸⁶ FeCl_3 ,⁸⁷ CdCl_2 ,⁸⁸
 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,^{82,89} $2\text{H}_2\text{O}$,^{82,89} CaCl_2 ,⁹⁰ $\text{TiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,⁹¹ MgCl_2 ,^{82,92} $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$,⁹³
 NiCl_2 ,⁸⁷ TiCl_4 ,⁹⁴ RuCl_3 ,⁹⁵ par combinaison CuCl_2 / Li.⁹⁶ ZnCl_2 , AlCl_3 , GaCl_3 , InCl_3
et FeCl_3 ,⁹⁷ SnCl_2 ,^{98a} VCl_3 ,^{98b} BiCl_3 .⁷⁵

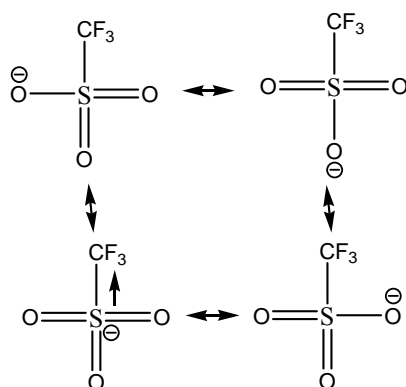
Bromures: InBr_3 ,⁷² MgBr_2 ,^{82,92} LiBr ,⁹⁹ ZnBr_2 .⁸⁵

Iodures: SmI_2 .¹⁰⁰

Fluorures: BF_3 dans Et_2O .¹⁰¹

Nitrates: $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,⁸⁴ $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$,¹⁰² $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O} \cdot \text{TBAF}$,¹⁰³ $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ catalyseur oxydant.¹⁰⁴

Triflates : Les triflates de formule générale $(\text{MCF}_3\text{SO}_3)$ dont l'anion est représenté par OTf, se sont des acides de Lewis très puissants (super acide), car la base conjuguée de ces acides est très stable. Fig.1



différentes formes du triflate

Fig. 1.

Ils sont utilisés comme catalyseurs en synthèse organique sous forme de $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Tb}, \text{Dy}, \text{Ho}, \text{Er}, \text{Tm}, \text{Yb}, \text{Y}$). Les plus utilisés dans la catalyse de la réaction de Biginelli sont : $\text{La}(\text{OTf})_3$ et $\text{Cu}(\text{OTf})_2$,¹⁰⁵ $\text{Sm}(\text{OTf})_3$,¹⁰⁵ $\text{Zn}(\text{OTf})_2$,^{106,107} $\text{Yb}(\text{OTf})_3$,^{105, 108} $\text{In}(\text{OTf})_3$,¹⁰⁹ LiOTf ,^{110,111} $\text{Sr}(\text{OTf})_2$.¹¹²

Perchlorates: LiClO_4 ,¹¹⁰ Ph_3PClO_4 ,¹¹³ Bismuth oxyde perchlorate.¹¹⁴

Acétates: $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,¹¹⁵ $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.¹¹⁶

Sulfates: Le potassium hydrogène sulphate: KHSO_4 ,¹¹⁷ l'aluminium hydrogensulfate $\text{AlH}(\text{SO}_4)_2$,¹¹⁸ le sodium hydrogène sulfate NaHSO_4 adsorbé sur le silicagel,¹¹⁹ un métal de transition du méthanesulfonates,¹²⁰ le zinc méthanesulfonate,¹²¹ le sulfamate de zinc: $\text{Zn}(\text{NH}_2\text{SO}_3)_2$,¹²² le sulfate de cadmium $\text{Cd}(\text{SO}_4)_2$.¹²³

Phosphates: Le potassium hydrogène phosphate KH_2PO_4 .¹²⁴

«Nous constatons à travers cette classification que le cation peut donner plusieurs acides de Lewis en fonction de l'anion auquel il est lié, par exemple : Bi^{3+} avec Cl^- ou NO_3^- ; Cu^{2+} avec OTf ou Cl^- . Ce qui est intéressant de savoir est ce que l'anion influe sur le pouvoir catalytique de l'acide?»

c- Effet de l'anion :

Pour montrer l'effet de l'anion sur la catalyse, nous avons choisi d'une façon tout à fait fortuite les catalyseurs qui dérivent des éléments suivants:

- le **Bismuth** sous forme de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ¹⁰² et BiCl_3 .⁷⁷
- le **lanthanide** sous forme de $\text{La}(\text{OTf})_3$,¹⁰⁵ $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.^{74,76}
 - ✚ Avec le **Bismuth**, nous avons relevé un bon rendement lorsqu'il est lié avec le *nitrate* (79-98%) par rapport à l'iodure et au chlorure (50-95%).
 - ✚ Avec le **Lanthanide** le rendement avec le *triflate* (81-98%) est meilleur par rapport au chlorure (56-96%).

CONCLUSION:

*A travers cette étude que nous l'avons voulue non exhaustive, nous concluons que la réaction de Biginelli est une réaction acido-catalysée, par les acides protoniques, les acides supportés sur polymères et sur argiles, les polyacides et les hétéro-acides ainsi par les acides de Lewis à l'exception de la **proline** qui est un aminoacide?*

Nous avons également relevé plusieurs avantages des acides de Lewis entre autre nous citons: un potentiel catalytique élevé, une mise en œuvre facile et un coût faible. Ces facteurs ont orienté notre choix quant à la détermination de nouveaux catalyseurs du type acide de Lewis.

3A. 1. 4- DÉTERMINATION DE NOUVEAUX CATALYSEURS.

Dans l'étude précédente on a pu constater que l'effet catalytique dépend non seulement de la nature du **cation**, qui est l'élément principal de la catalyse, mais aussi de son **anion**, la synergie des deux effets engendre la catalyse. Les exemples suivants illustrent bien ce phénomène : les **anions triflates** donnent une meilleure catalyse lorsqu'ils sont utilisés avec les **lanthanides** (métaux de transition interne), alors que les **Halogénures** et plus particulièrement les chlorures catalysent mieux la réaction lorsqu'ils sont utilisés avec les **métaux de transition et les alcalino-terreux**.

Les rendements avec les catalyseurs à anions triflates sont meilleurs par rapport aux catalyseurs à anions halogénures, cela est du certainement, non seulement, à la grande stabilité de l'anion triflate donc à sa formation rapide mais aussi à sa meilleure solubilisation due à son caractère organique et par conséquent, le cation libre se donne facilement à l'effet catalytique qui est beaucoup plus prononcé avec les triflates à gros cation (voir fig.1, page 81),

Dans le même ordre d'idée, les anions nitrates qui sont des groupements électro-attracteurs très stables dotés d'un caractère organique plus prononcé que les halogénures, se dissocient plus facilement en milieu organique pour donner un cation libre à effet catalytique plus prononcé.

“Sur la base de ces observations, nous avons orienté notre recherche sur les acides de Lewis à anion nitrate”.

Comme nous étions sur une étude de la réaction de Biginelli avec des aldéhydes quinoléiques catalysée par des catalyseurs de nickel: $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et le $\text{Ni Cp}_2\text{Cl}_2$, nous avons alors procédé à un premier essai le nitrate de Nickel $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Schéma-2).

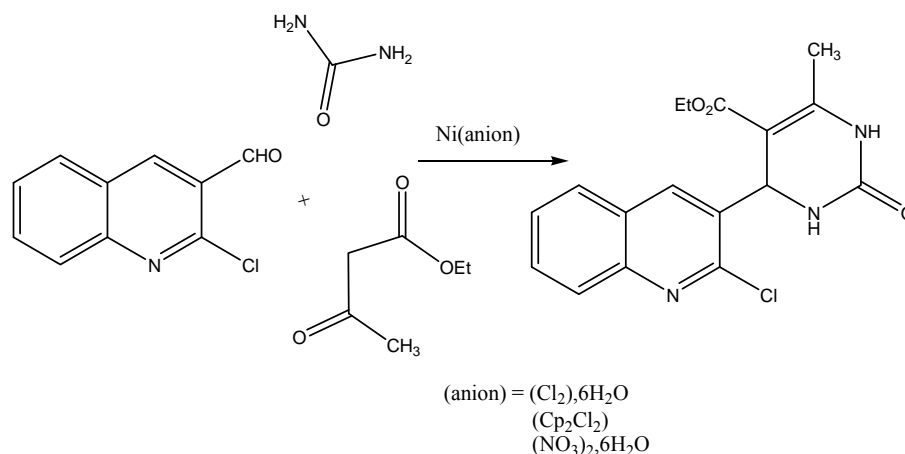


Schéma-2.

Par comparaison avec les premiers catalyseurs : **NiCl₂.6H₂O** et le **Ni Cp₂Cl₂** le nitrate de nickel **Ni(NO₃)₂.6H₂O** a donné le meilleur rendement. Ainsi fut déterminé le nouveau catalyseur dont l'application sera généralisée avec les différentes librairies de réactifs de la réaction de Biginelli.

Le nickel, métal de transition de part sa configuration électronique, donne des produits hydratés comme le **NiCl₂.6H₂O** ; **Ni(NO₃)₂.6H₂O**. Cette eau si elle est bénéfique pour la cristallisation des produits elle ne l'est pas pour la catalyse, car elle solvate le cation inhibant ainsi son effet catalytique : nous avons alors jugé utile de déterminer de nouveaux catalyseurs non hydratés afin d'améliorer le rendement catalytique.

Une scoping rapide du tableau des éléments engagés dans la catalyse (Tableau 1) et plus spécialement la famille des cristallogènes montre que deux éléments seulement (Si, Sn) sont utilisés sous forme d'acide de Lewis. Nous relevons également que le **plomb** n'a jamais fait l'objet d'étude sous n'importe quelle forme dans la catalyse de la réaction de Biginelli.

Dans l'étude antérieure nous avons déjà démontré l'importance de l'anion, notre choix est alors porté sur le nitrate à cause de sa stabilité qui facilite l'ionisation: ainsi fut déterminé le nitrate de Plomb **Pb(NO₃)₂**.

« Cette étude nous a permis de déterminer de nouveaux catalyseurs sur lesquels nous allons mener une étude afin de déterminer les conditions optimales de la réaction de Biginelli. »

3A. 1. 5- DETERMINATION DES QUANTITES**OPTIMALES DE NOS CATALYSEURS.**

La quantité du catalyseur est déterminante dans une réaction chimique ce qui impose une étude afin de déterminer la quantité exacte à effet catalytique maximum.

➤ **Avec les acides protoniques :**

Folker⁴ utilise 40 gouttes au lieu de 20 comme décrit par Biginelli.

➤ **b- Avec les acides de Lewis:**

Les triflates :

M(OTf)₃, M= La, Sm et Yb : la quantité du catalyseur est entre (5 à 10 mol%),⁷¹ lorsque M = Bi la quantité est de (2 mol%),¹²⁵ avec Cu(OTf)₂ (1mol%).¹²⁶

Les halogénures :

InBr₃, InCl₃ (10 mol%),^{127,128} BiCl₃ (12 mol%),¹²⁹ LaCl₃ (50 mol%),¹²⁶ SnCl₂ (20 mol%),¹³⁰ et avec le iodo-triméthylsilane (TMSI) (80 mol%).¹³⁰

➤ **c-Les autres catalyseurs :**

NH₄Cl (40mol%), l'hydrogénosulfate de potassium KHSO₄ (50 mol%)¹³¹ les polyacides –molybdophosphorique (2 mol%)¹³⁰ et les H₃PM₁₂O₄₀ avec M= W, Mo, et H₃SiW₁₂O₄₀ (5 à 8 mol%),¹³² les hétéro-polyacides Ag₃PW₁₂O₄₀ (10 mol%).¹³³

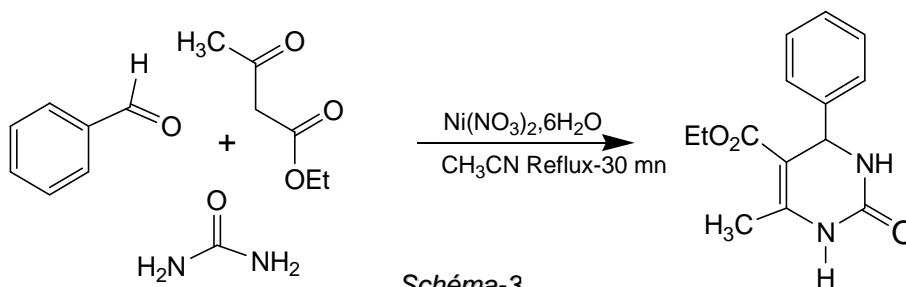
CONCLUSION:

Nous constatons que la quantité du catalyseur utilisée varie d'un catalyseur à un autre : avec les triflates, par exemple, le domaine est de 1 à 10 mol % et avec les halogénures il est de 10 à 80 mol%. Nous n'avons relevé aucune étude de quantité avec les nitrates, nous allons alors procéder à la détermination de la quantité minimale pour un effet catalytique maximum.

➤ **d-Nitrates de nickel Ni(NO₃)₂·6H₂O.**

L'étude est faite sur la réaction la plus simple (benzaldéhyde, urée, acétylacétate

d'éthyle) avec variation de la quantité du catalyseur de 1 à 15 mol%, (Schéma-3).



Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant : (Tableau-2).

Tableau-2. $Rdt = f(\text{Quantité du Catalyseur})$.

Quantité cat. (mol%)	1.00	2.50	5.00	7.00	9.00	10.00	15.00
Rendement (%)	20	40	75	85	95	95	95

L'étude détaillée de la zone de 7 à 9 mol% a donné un rendement maximum à partir de **7.5 mol %**.

➤ e- Nitrates de plomb, $Pb(NO_3)_2$.

Une étude similaire faite avec le nitrate de plomb a donné de meilleurs rendements à partir de **5mol%**.

« Après avoir choisis les catalyseurs et déterminé les quantités catalytiques, nous nous sommes intéressé à la détermination du solvant de la réaction ».

3A. 2- LES SOLVANTS.

Ce liquide, dans lequel la réaction est menée, joue un rôle capital, c'est lui qui détermine la température du reflux, donc de la réaction. Tout comme il solubilise les réactifs et par conséquent la surface de contact et le nombre de collisions entre les réactifs est augmenté.

3A. 2. 1- LES SOLVANTS PROTIQUES.

En plus des solvants MeOH et EtOH très utilisés surtout dans les conditions classiques de la réaction de Biginelli on peut citer:

❖ L'acide acétique.

Utilisé par Folkers en 1932 dans la synthèse de nouvelles DHPMs,¹³⁴ par Yadav, J. S en utilisant les argiles¹³⁵ et par Jauk *et coll.* en synthétisant un « calcium Channel modulator » sous une forme conformationnelle rigide.¹³⁶

❖ L'eau.

Utilisée comme solvant non polluant par Bose *et coll.*, dans le cadre de la Chimie verte, dans une nouvelle approche de la préparation des DHPMs.¹³⁷ Ichiro dans l'utilisation des acides de Lewis du type Métaltriflimide Ni(NTf₂)₂, Cu(NTf₂)₂ et Yb(NTf₂)₃.¹³⁸

Les solvants protiques polaires bons pour la solubilisation des réactifs, mais leur désavantage c'est l'interaction solvant-acide.

3A. 2. 2- LES SOLVANTS APROTIQUES POLAIRES:

Les solvants de cette classe sont les plus utilisés car ils donnent de bons rendements.

❖ Le THF :

Il est un solvant organique à point d'ébullition relativement bas, donc mauvaise activation par chauffage, ce qui demande un temps de réaction plus important. Il est utilisé dans beaucoup de réaction exemples :

- * Wipf en 1995, lorsqu'il a développé, en chimie combinatoire, une nouvelle voie de la condensation de Biginelli avec la résine Wang-GABA (phase solide).¹³⁹
- * Oliver C. Kappe dans une nouvelle voie avec le polyphosphate ester comme médiateur.¹⁴⁰
- * P. P. Baruah *et coll.* en utilisant LiBr pour améliorer le rendement de la synthèse régiosélective des DHPMs.¹⁴¹

❖ L'acétonitrile :

C'est un bon solvant, sa température d'ébullition plus élevée, active mieux la réaction, il est parmi les plus utilisés :

- * S. I. Zayyilov *et coll.* en 1992 dans un nouveau système catalytique triméthylchlorosilane-DMFA.¹⁴²
- * K. Ramalinga *et coll.* en utilisant BiCl₃ comme nouveau catalyseur.¹⁴³
- * A. S. Paraskar *et coll.* en utilisant pour la première fois les triflates de cuivre Cu(OTf)₂ comme catalyseur.¹⁴⁴
- * G. Maiti *et coll.* qui ont utilisé le même catalyseur LiBr,¹⁴⁵ que P. P. Baruah.¹⁴¹

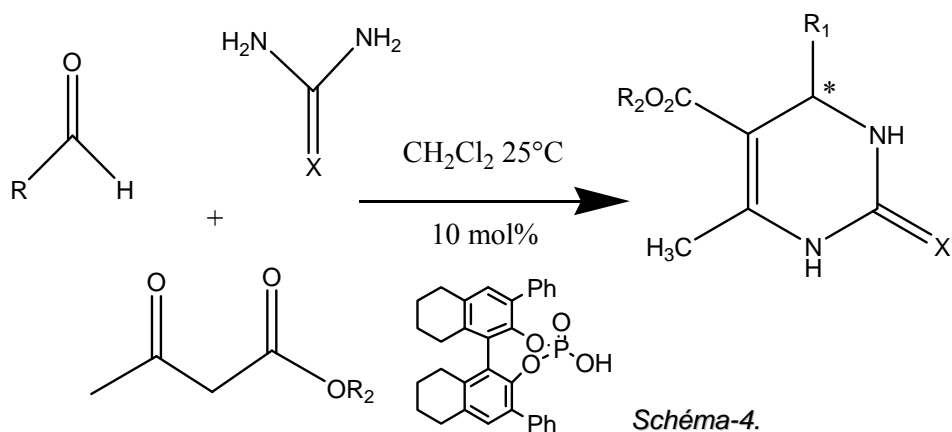
Le dioxanne :

Très peu utilisé certainement à cause de sa basicité.

* Garcia Valverde *et coll.* dans leur synthèse en phase solide (polymère- β kétoester) des DHPMs.¹⁴⁶

3A. 2. 3- LES SOLVANTS APOLAIRES.**❖ Le dichlorométhane:**

Solvant apolaire récemment utilisé dans une synthèse stéréo sélective des DHPMs.¹⁴⁸ (Schéma-4).

**3A. 2. 4- LES SOLVANTS IONIQUES OU LIQUIDES IONIQUES.**

C'est une nouvelle classe de solvants : se sont des sels liquides de phosphonium d'ammonium, ...etc. tels que (BMImBF₄) ou BMImPF₆.¹⁴⁷

3A. 2. 5- REACTIONS SANS SOLVANT :

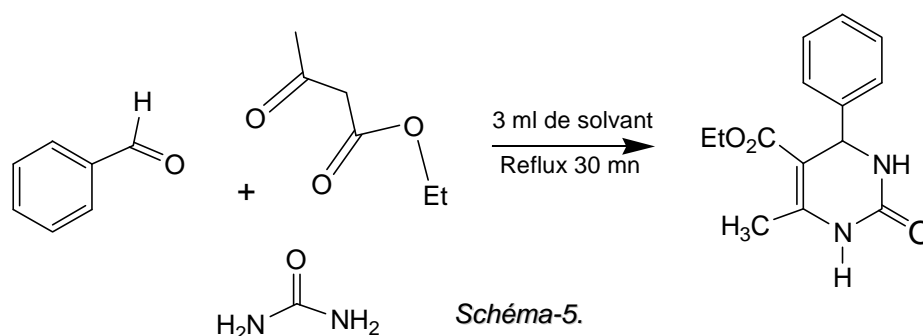
Les réactions sans solvant (réactions en phase solide) sont de plus en plus employées, surtout dans le cadre de la chimie verte. On remarque que maintenant toute étude de réaction est accompagnée d'une étude sans solvant.¹⁴⁹

Conclusion : «*Nous constatons que beaucoup de solvants sont utilisés car ces derniers ont une influence sur le cours de la réaction. Cette étude nous a permis également de déterminer la gamme de solvant qui va faire l'objet d'étude avec nos catalyseurs.*».

3A. 2. 6- ETUDE DU SOLVANT AVEC NOS

NOUVEAUX CATALYSEURS.

Comme nous venons de le constater, le choix du solvant est déterminant pour avoir un bon rendement de la réaction. Pour cela nous avons choisi d'une façon arbitraire la condensation du benzaldéhyde de l'urée et de l'acétylacétate d'éthyle avec le catalyseur $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans différents solvants à reflux pendant 30 minutes (Schéma-5).



Les rendements obtenus sont réunis dans le Tableau-3

A titre de comparaison nous avons réuni sur le même tableau les données bibliographiques de six catalyseurs :

Tableau-3. Comparaison des Rdt des différents catalyseurs avec Rdt $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Solvant	H ₂ O	Ether	EtOH	MeOH	CH ₃ CN	CH ₂ Cl ₂	THF	Toluène	Dioxane	CHCl ₃
Rdt % RuCl ₃	24		62	----	78	46	40	----	----	
Rdt % Yb(OTf) ₃	25	---	---	----	83	22	56	95	----	
Rdt % polyacide	---	---	41	53	92	----	----	----	----	59
Rdt % KAl(SO ₄) ₂ · 12H ₂ O	45		75	----	80	----	----	----	----	
Rdt % SiO ₂ - KAl(SO ₄) ₂ · 12H ₂ O	52		90	----	85	----	----	----	----	
Rdt% Polyaniine- p toluene sulfonate	---	00	---	97	94	----	86	----	----	
Rdt % $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	25	45	68	69	90	4	60	85	60	55

3A. 2. 7- ANALYSE ET COMMENTAIRE

DES RESULTATS.

Les rendements obtenus avec notre catalyseur (nitrate de Nickel) dans les différents solvants montrent que :

1-Avec notre catalyseur :

- ❖ **Avec des solvants apolaires :** comme le toluène (solvant π -donneur) de très faible basicité : le rendement est meilleur comparativement au dichlorométhane qui a un point d'ébullition plus bas et au chloroforme (solvants σ -donneur).
- ❖ **b- Avec les solvants protiques :** comme MeOH, EtOH, H₂O (solvants n-donneur) : le rendement est relativement bon (70 %) avec les alcools mais faible avec l'eau car c'est un solvant minéral de solvation faible vis-à-vis des réactifs organiques de la réaction de Biginelli.
- ❖ **c-Avec les solvants aprotiques polaires :** comme CH₃CN ou le THF (solvants n-donneur) : les rendements sont nettement meilleurs avec l'acétonitrile à cause de son point d'ébullition plus élevé et par conséquent la réaction est mieux activée.

2- Comparaison

L'étude comparative avec les autres catalyseurs (voir Tableau 3) montre que le rendement dans le même solvant diffère d'un catalyseur à un autre.

Dans l'éthanol : le SiO₂-KAl(SO₄)₂ donne un meilleur rendement en produit de Biginelli, alors que les polyacides et le chlorure de ruthénium, dans le même solvant, donnent un mauvais rendement.^{132,150}

Ce résultat, parfois contradictoire d'un catalyseur à un autre dans un même solvant, est dû essentiellement à deux phénomènes:

*Des interactions spécifiques non quantifiées entre le solvant et le catalyseur :

Un solvant basique, certes dissocie mieux le sel, mais de part sa basicité piège le cation l'empêchant ainsi de venir se fixer sur les sites à catalyser, donc, les solvants basiques sont de mauvais solvants vis à vis de la catalyse acide. C'est ce que nous observons avec le dioxane, le THF et l'éther qui donnent un rendement plus faible par rapport à l'acétonitrile.

*Des interactions solvant- réactif :

L'étude réalisée par Dennis *et coll.*¹⁵¹ montre une variation du rendement en fonction de l'aldéhyde. L'étude menée avec deux solvants différents donne les résultats qui sont portés par le tableau suivant. (Tableau-4).

Tableau-4. Rendement = f (solvant)

Réactif	Benzaldéhyde		4-HO- Benz aldéhyde		2-MeO- Benzaldéhyde		Thio-2- furfural		Nitro-3- Benzaldéhyde		Aldéhyde salicylique	
	EtOH	CH ₃ CN	EtOH	CH ₃ CN	EtOH	CH ₃ CN	EtOH	CH ₃ CN	EtOH	CH ₃ CN	EtOH	CH ₃ CN
Rdt %	92	<u>98</u>	95	<u>96</u>	82	<u>98</u>	84	<u>95</u>	<u>93</u>	73	<u>96</u>	63

L'analyse des valeurs montrent:

- Un rendement élevé dans l'éthanol (solvant protique n-donneur) (**96%**) avec l'aldéhyde salicylique et (**93%**) avec le nitro-3 benzaldéhyde par rapport à l'acétonitrile.
- Un rendement élevé dans l'acétonitrile (solvant aprotique n-donneur) avec: le benzaldéhyde (98%) le 4-hydroxybenzaldéhyde (96%), le 2-méthoxybenzaldéhyde (98%) et le 2-thiofurfural (95%) par rapport à l'éthanol.

“Nous constatons à travers cela que le rendement diffère d'un solvant à un autre en fonction des aldéhydes utilisés”.

On note également dans le cas de deux structures isomères:

- Avec le 4-hydroxybenzaldéhyde: les rendements avec les deux solvants 96- 95% sont similaires (Schéma-6).

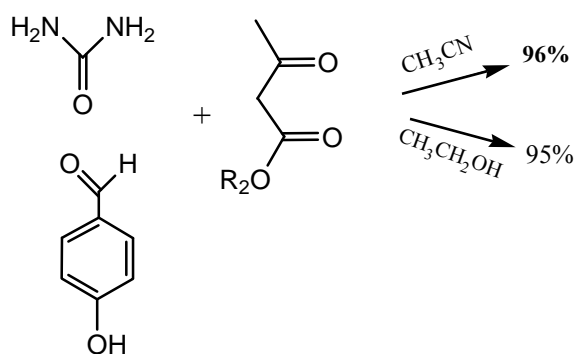


Schéma-6.

- Avec le 2-hydroxybenzaldéhyde (l'aldéhyde salicylique) nous observons une discrimination dans le rendement: 96% avec l'éthanol et 63% avec l'acétonitrile (Schéma-7).

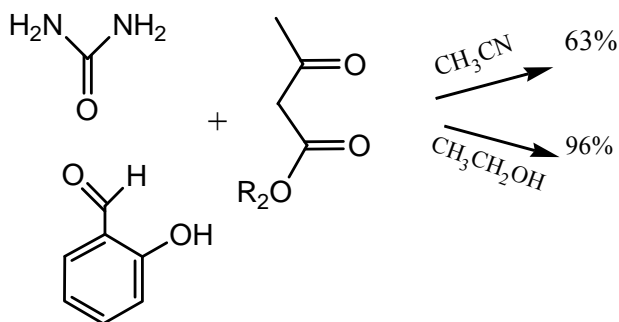


Schéma-7.

Le rendement faible dans l'acétonitrile (63%) est dû à l'absence d'interaction entre le solvant et le groupe OH du salicylaldéhyde dont la conséquence est la désactivation de la fonction aldéhyde. Les interactions entre solvant et réactif sont différentes même entre deux isomères de position ce qui affecte le rendement.

A travers cette étude nous avons démontré l'importance du choix du solvant qui n'est pas facile à faire, car il ya le problème des interactions entre le catalyseur et les différents réactifs de la réaction qui ne sont pas faciles à quantifiées. Donc la meilleure facon pour déterminer le bon solvant de la réaction est *l'expérience*.

CONCLUSION

Notre expérience sur la réaction citée (benzaldéhyde, l'urée, acétylacétate d'éthyle) a montré un meilleur rendement avec l'acétonitrile. Sur la base de cette réaction, nous le considérons comme solvant de référence pour notre catalyseur $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (normalement pour généraliser le choix du solvant il faut mener l'étude avec chaque aldéhyde). Pour le nitrate de plomb $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, nous avons choisi le même solvant.

3A. 3- QUANTITES DES REACTIFS

3A. 3. 1- Etude bibliographique des quantités des réactifs :

La mise en œuvre de conditions opératoires nécessite la connaissance des quantités du réactif à utiliser. La bibliographie révèle plusieurs variantes de rapports stœchiométriques entre les réactifs:

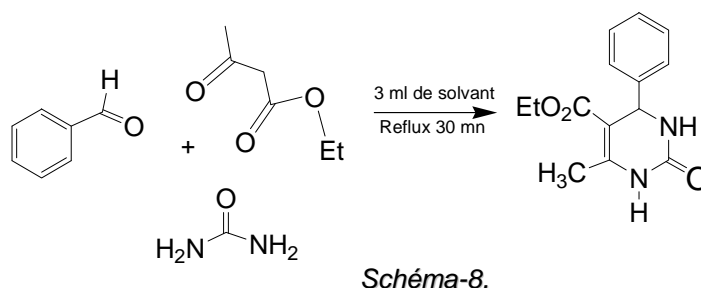
- a- Même nombre d'équivalent des trois réactifs (urée, benzaldéhyde et β -dicétone).¹⁵²
- b- Excès de l'urée dans des proportions allant de 20 à 50 % par rapport à l'aldéhyde.^{152,132}
- c- Excès de l'urée et de la β -dicétone (20%, 50%) par rapport à l'aldéhyde.¹³³

CONCLUSION

L'étude montre que les aldéhydes et les β -dicétones sont souvent utilisés dans le même rapport stœchiométrique alors que la quantité de l'urée est variable.

3A. 3. 1 - ÉTUDE ET DÉTERMINATION DE QUANTITES DES RÉACTIFS AVEC NOS CATALYSEURS.

La réaction de référence pour notre étude est la suivante (Schéma-8) :



✚ a- Avec le Nitrate de nickel: $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$:

Nous avons fait varier la quantité de l'urée de 1.1 à 1.5 équivalents par rapport à l'aldéhyde (Tableau-5)

✚ b- Avec Nitrate de plomb: $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$:

Nous avons effectué la même opération sous les mêmes conditions. Les résultats obtenus de l'étude avec le nitrate de Nickel et le nitrate de Plomb sont rassemblés dans le Tableau-5.

Tableau - 5: Rendement = $f(\text{Quantités de l'urée})$

Urée	1.1 éq.	1.2 éq.	1.3 éq.	1.4 éq.	1.5 éq.
Rdt(%) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$	91.0	93.5	93.6	94.0	94.0
Rdt(%) $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	93.0	94.2	95.0	96.0	96.0

CONCLUSION

D'après les valeurs portées sur le tableau 5, le rendement est optimal à partir de 1.4 équivalent de l'urée par rapport à l'aldéhyde pour les deux catalyseurs.

3A. 4- SOURCE DE CHALEUR:

La réaction de Biginelli est très lente à température ambiante¹⁵³ et par conséquent nécessite une activation par la chaleur dont plusieurs ont été utilisées: le chauffage classique, le chauffage par micro-onde,^{50,87c,154-156} par ultrasons,¹⁵⁷ par irradiation infrarouge¹⁵⁸ et par voie photochimique.¹⁵⁹

3A. 4. 2 - SOURCE DE CHALEUR AVEC NOS CATALYSEURS.

La source de chaleur que nous avons utilisée avec le nitrate de Plomb est le chauffage classique. Tandis que, avec le nitrate de nickel, en plus de l'activation par le chauffage classique, nous avons activé la réaction avec les ultrasons.

CONCLUSION :

Cette étude originale a permis, d'une part, la détermination de deux nouveaux catalyseurs: les nitrates de nickel $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et de plomb $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ et, d'autre part, l'élaboration des conditions optimales de la réaction de Biginelli pour ces nouveaux catalyseurs en vue d'optimiser le rendement en produits de Biginelli et de synthétiser de nouveaux DHPMs à travers les applications suivantes.

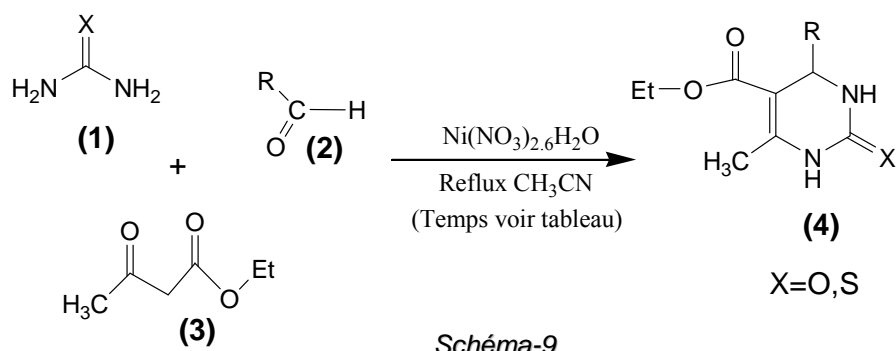
3B/ APPLICATION DE LA NOUVELLE VOIE DANS LA PRÉPARATION DES DHPMS

Après avoir déterminé les conditions optimales de la réaction de Biginelli, nous procédons à leurs applications pour préparer quelques DHPMS avec l'utilisation d'une variété des réactifs de chaque librairie. Pour les aldéhydes nous allons employer des aldéhydes aromatiques carbocycliques et hétérocycliques, pour les composés β -dicarbonyles nous utiliserons l'acétylacétone et l'acétoacétate d'éthyle et enfin pour la troisième librairie nous userons l'urée et la thiourée.

3B. 1- PRÉPARATION DES DIHYDROPYRIMIDINONES

3B. 1. 1- AVEC LE NITRATE DE NICKEL ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$).

Dans le même ballon, le mélange des trois réactifs, l'aldéhyde/ β -dicarbonyles/urée dans les proportions 1/1/ 1.4 molaires respectivement en présence de 7.5 mol% du $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, est porté à reflux dans l'acétonitrile. Le temps de la réaction pour chaque aldéhyde est déterminé suite à une chromatographie sur couche mince (Schéma-9).



Les points de fusion des produits synthétisés trouvés et rapportés par la littérature ainsi que les rendements sont rassemblés dans le Tableau-6.

Tableau-6. DHPMs préparées en utilisant $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseur.

Comp.	R	X	Temps (min)	Rdt. (%)	Tfus (°C) trouvée	Tfus (°C) Reportée
4a	C_6H_5	O	60	94	204-206	203-205 ¹⁶⁰
4d	4-HO- C_6H_4	"	60	86	232-234	228-230 ¹⁶¹
4f	2-Me- C_6H_4	"	120	80	203-205	208-210 ¹⁶²
4g	2-MeO- C_6H_4	"	120	82	257-259	257-259 ¹⁶³
4h	3-Cl- C_6H_4	"	60	65	190-192	190-193 ¹⁶⁴
4i	4-Me- C_6H_4	"	25	70	212-214	215-216 ¹⁶²
4j	4-N(Me_2)- C_6H_4	"	60	70	255-257	257-258 ¹⁶⁴
4k	4-(MeO)- C_6H_4	"	90	89	199-200	200-201 ¹⁶⁵
4l	2,4-Cl ₂ - C_6H_3	"	60	66	247-249	248-250 ¹⁶¹
4o	2-Thienyl	"	150	62	209-211	207-208 ¹⁶⁷
4p	2-Furyl	"	180	91	205-206	205 ¹⁶⁸
4r	3-(CHO)- C_6H_4	"	70	67	+300	+300 ¹⁶¹
4s	C_6H_5	S	60	90	203-205	204-206 ¹⁶⁶
4t	4-(MeO)- C_6H_4	S	78	77	139-140	138-140 ¹⁶⁶
4u	4-Me- C_6H_5	S	80	79	192-194	192-194 ¹⁶²
5	2-(OH)- C_6H_4	O	180	75	201-203	202-203 ¹⁶¹

3B. 1. 2- AVEC LE NITRATE DE PLOMB ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$)

Les trois réactifs aldéhyde/ β -dicarbonyles/urée dans les proportions 1/1/ 1.5 molaire respectivement, avec 5 mol% du $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ sont portés à reflux de l'acétonitrile (Schéma-10).

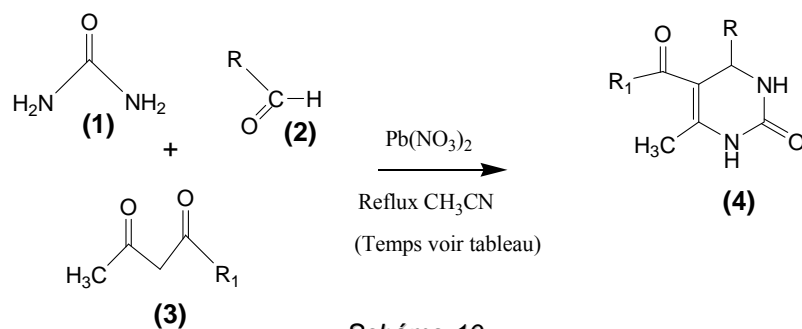


Schéma-10.

Le temps de la réaction, le rendement et le point de fusion de chaque produit sont indiqués dans le tableau 7.

Tableau-7. DHPMs préparés en utilisant $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ comme catalyseur.

comp.	R	R ₁	temp s min	Rdt %	Tfus(°C). trouvé	T fus(°C). reporté
4a	C ₆ H ₅	OEt	30	96	206-207	206-207 ¹⁶⁹
4b	3-Me-C ₆ H ₄	"	10	75	228-230	- -
4c	3-F-C ₆ H ₄	"	140	96	208-210	- -
4d	4-HO-C ₆ H ₄	"	40	70	230-232	228-230 ¹⁶¹
4e	(3-HO,4-MeO)-C ₆ H ₄	"	60	60	186-188	185-187 ¹⁶⁵
4f	2-Me-C ₆ H ₄	"	95	89	202-204	208-210 ¹⁷⁰
4g	2-MeO-C ₆ H ₄	"	30	84	258-259	257-259 ¹⁶³
4h	3-Cl-C ₆ H ₄	"	08	70	190-193	193-195 ¹⁷⁰
4i	4-Me-C ₆ H ₄	"	10	69	213-215	215-216 ¹⁷⁰
4j	4-N(Me) ₂ -C ₆ H ₄	"	180	71	255-256	257-258 ¹⁶⁴
4k	4-MeO-C ₆ H ₄	"	180	89	200-202	200-201 ¹⁶⁵
4l	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	"	60	75	246-247	248-250 ¹⁶¹
4m	3,5-diOMe-C ₆ H ₃	"	60	89	316-318	- -
4n	4-Cl-C ₆ H ₄	"	90	72	212-213	212-213 ¹⁷¹
4p	2-Furyl	"	120	70	205-207	203-205 ¹⁶⁵
4q	3-indolyle	"	90	55	199-201	- -
4v	2-MeO-C ₆ H ₄	Me	60	72	252-254	- -
4w	4-MeO-C ₆ H ₄	"	90	80	182-184	178-180 ¹⁷²
4x	3-Me-C ₆ H ₄	"	22	65	256-258	- -
4y	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	"	15	70	234-236	- -
4z	3,5-diOMe-C ₆ H ₃	"	25	60	196-198	- -
4o'	2-Furyl	"	90	75	227-228	- -
4p'	2-thienyl	"	120	72	223-224	- -

3B. 2- COMMENTAIRE DES RESULTATS :

En général, la réaction de Biginelli marche bien avec les aldéhydes aromatiques monosubstitués quelque soit la nature du groupement. Des bons rendements sont souvent obtenus avec les aldéhydes aromatiques substitués en position *para* ou *mé*ta avec des groupements électrons-attracteurs, alors que les benzaldéhydes substitués en *ortho* avec de gros groupements, le rendement diminue. Les aldéhydes hétéroaromatiques dérivés du thiophène ou du furane, généralement donnent les DHPMs correspondantes avec des rendements acceptables.¹⁷³

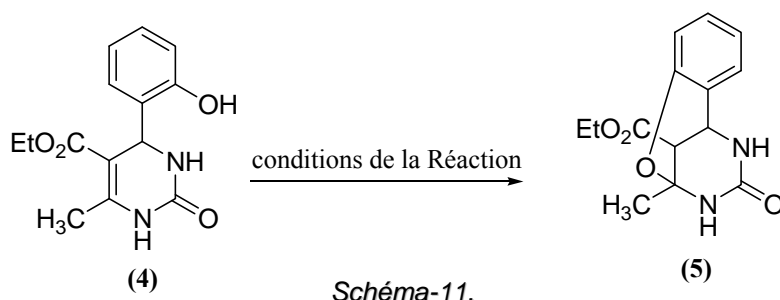
Avec nos catalyseurs, les rendements sont généralement bons pour tous les aldéhydes que nous avons utilisés que se soit le benzaldéhyde et ses dérivés substitués par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs ou bien les aldéhydes hétérocycliques mais avec des petites nuances.

3B. 2. 1- AVEC LE NITRATE DE NIKEL Ni(NO₃)₂. 6H₂O :

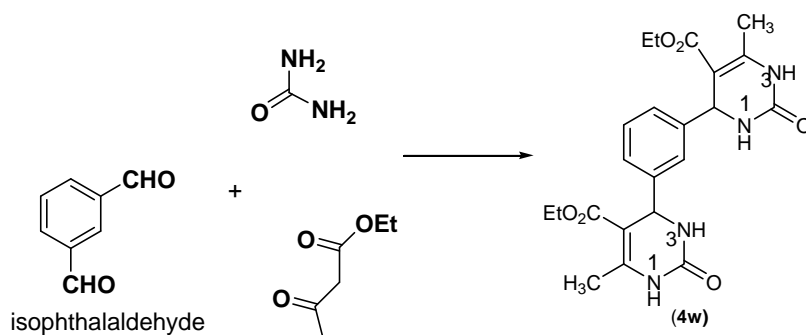
- ❖ Les aldéhydes hétéroaromatiques sensibles à l'acide tel que le thiénylcarbaldéhyde donne un rendement moyen 62% car ces produits donnent des produits secondaires.¹⁷⁴
- ❖ Le 2,4-dichlorobenzaldéhyde et le 3-chlorobenzaldéhyde donnent des rendements moyens 66% et 65% respectivement, ceci est dû probablement à l'effet électro-donneur du chlore qui désactive la fonction carbonyle de l'aldéhyde.

3B. 2. 2_ AVEC LE NITRATE DE PLOMB (Pb(NO₃)₂):

- ❖ Les aldéhydes sensibles à l'acide, contrairement avec le catalyseur Ni(NO₃)₂. 6H₂O, donnent un meilleur rendement tels que le furfural (70%), le thiénylcarbaldéhyde (70%) mais avec l'indolcarbaldéhyde le rendement est juste moyen (55%).
- ❖ Avec le (3-OH,4-OMe) benzaldéhyde, le rendement est moyen 60% probablement à cause de l'effet électro-donneur des groupements qui désactive la fonction carbonyle.
- ❖ Nous remarquons avec le 3-fluorobenzaldéhyde le rendement est très bon 96%.
Avec le 2-hydroxybenzaldéhyde (**salicylaldéhyde**), le produit obtenu est le composé **5** formé par la réaction de Michael du produit de Biginelli **4**.¹⁷⁵
(Schéma-11)



Avec 3-carbalbenzaldéhyde (isophtalaldéhyde) en doublant la quantité des autres réactifs et du catalyseur nous avons obtenu une structure du noyau benzénique avec deux DHPMs (Schéma-12).

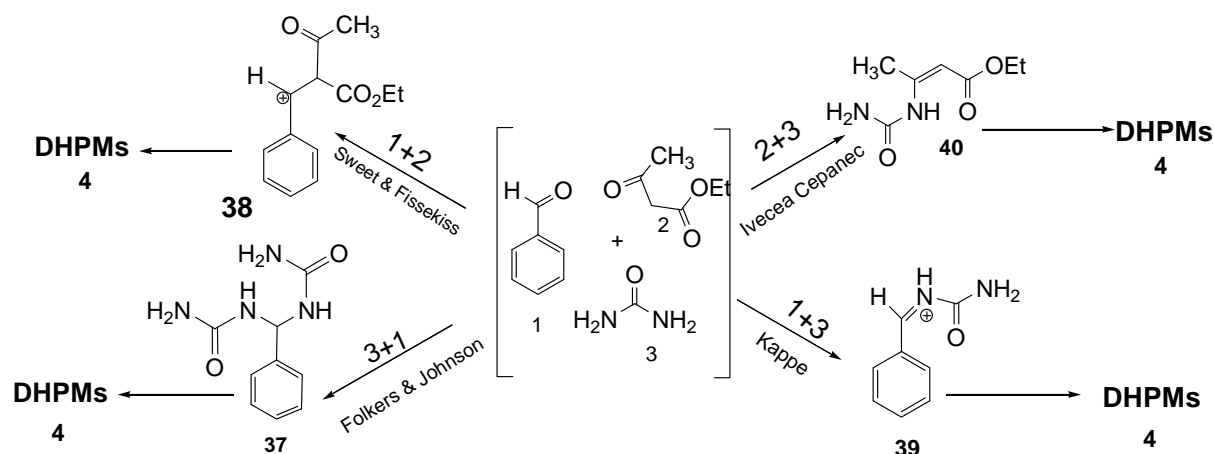


- ✚ La comparaison de rendements entre les deux catalyseurs montre un rendement plus élevé avec $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ pour les produits (4a, 4f, 4g, 4h et 4l) et pour (4d, 4p) avec $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, il est pratiquement le même avec les produits 4i et 4j.
- ✚ La comparaison des temps de réaction : il est plus court avec $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ pour les produits 4a, 4d, 4f, 4g, 4h, 4i, 4m et 4v et pour 4k avec $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, il est le même avec le 2,4-dichlorobenzaldéhyde le temps des réactions sont compris entre 8-180 minutes.
- ✚ La comparaison des résultats avec la méthode traditionnelle de Biginelli (EtOH/HCl, reflux) qui donne pour les produits (4a, 4k, 4h, 4d et 4v) les rendements respectifs (78, 61, 56, 67 et 36%),¹⁷⁶ ils sont largement inférieurs aux rendements obtenus avec nos catalyseurs (Tableaux 6 et 7). De même, les temps de réaction avec nos catalyseurs sont plus courts que les temps de la méthode traditionnelle (18-48h).^{3a}

Tous nos produits ont été identifiés par: points de fusion (Tableaux 6 et 7), RMN ^1H , ^{13}C RMN et infra rouge.

3B. 3- ETUDE DU MECANISME AVEC $Pb(NO_3)_2$

Nous rappelons à travers le schéma suivant les différents mécanismes proposés.



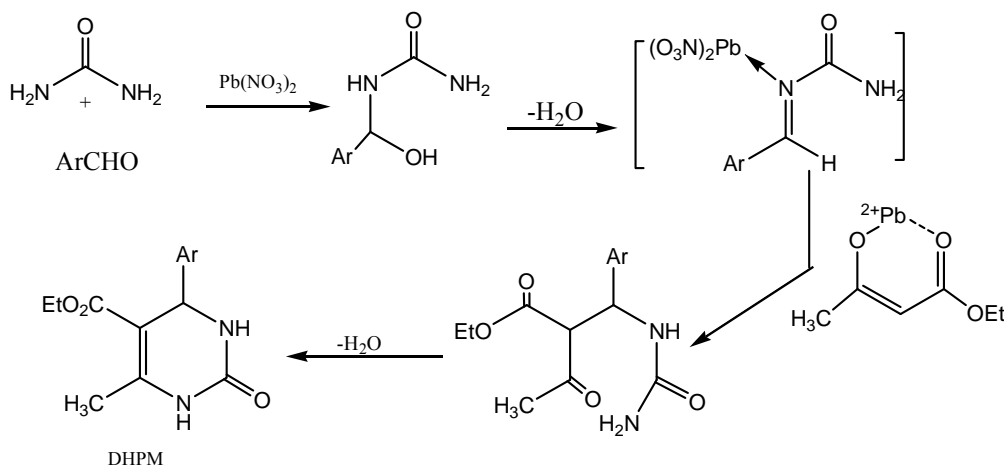
Pour savoir par quel type de mécanisme évolue la réaction de Biginelli avec nos nouveaux catalyseurs, nous avons réalisé les opérations suivantes:

1. Réaction du benzaldéhyde (1) avec l'urée (3) à reflux pendant 20 minutes en présence du catalyseur $Pb(NO_3)_2$.
2. Réaction de l'urée (3) avec l'acétoacétate d'éthyle (2) dans les mêmes conditions.
3. Réaction du benzaldéhyde (1) avec l'acétoacétate d'éthyle (2) dans les mêmes conditions.

CONCLUSION:

Nous avons obtenu avec la première réaction un produit blanc (point de fusion $215^\circ C$) qui évolue vers le produit de Biginelli par l'addition de l'acétoacétate d'éthyle, tandis que les deux autres réactions n'ont donné aucun produit. Nous concluons alors que : sous nos conditions (reflux dans l'acétonitrile, catalyseur $Pb(NO_3)_2$), la réaction de Biginelli n'évolue ni par la formation de l'ion carbénium (réaction 3) ni par l'intermédiaire nommé l'ureidocrotonate (réaction 2) mais par l'intermédiaire formé de la réaction bimoléculaire de l'urée et le benzaldéhyde (réaction 1).

Par cette étude simple nous avons démontré que la réaction avec notre catalyseur évolue selon le mécanisme postulé par Folkers, Johnson et Kappe.³⁶ (Schéma-13).



CONCLUSION:

Nous avons pu constater que la réaction de Biginelli pourrait évoluer selon différents mécanismes. La majorité des auteurs proposent le passage par la formation de l'acyliminium comme démontré par Folkers, Johnson et Kappe. Pour se prononcer avec certitude sur le mécanisme, le mieux serait de le déterminer par l'expérience.

3B.4 - PREPARATION DE L'ENSEMBLE

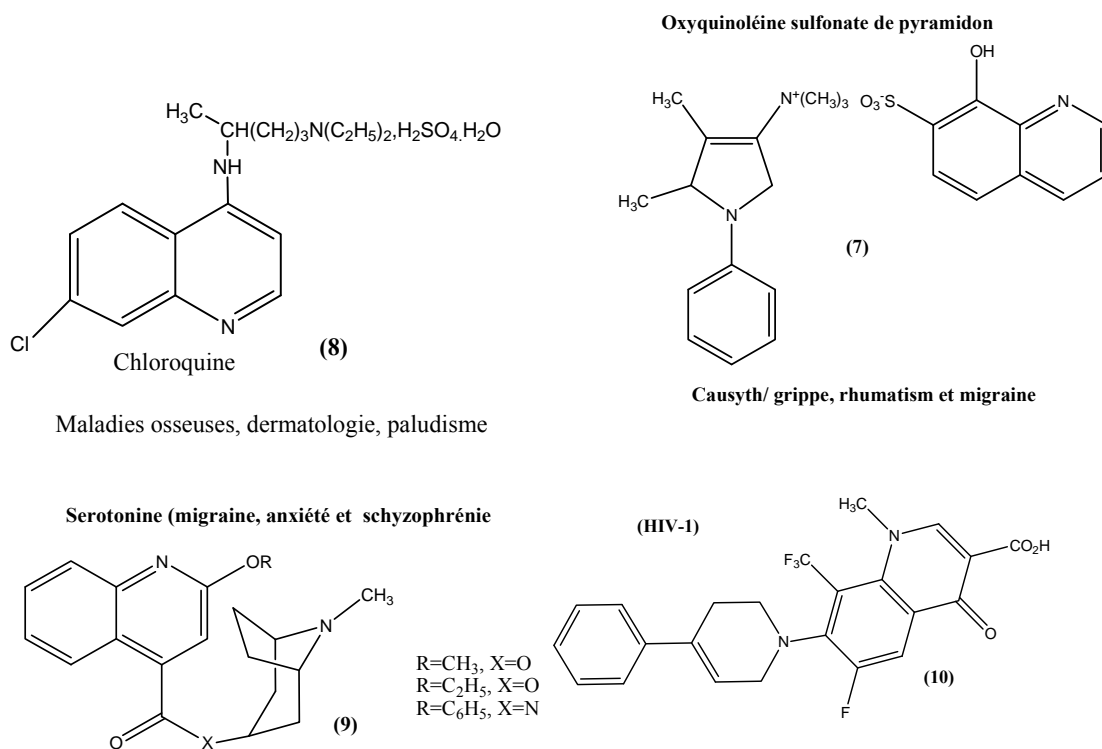
" QUINO-DHPMS ".

Les propriétés thérapeutiques des dihydropyrimidinones connues sous l'acronyme de DHPMs comme nous l'avons vu au chapitre 2 (intérêts biologiques des DHPMs) sont généralement attribuées à la partie réduite de la pyrimidine.

3B.4.1- Intérêts biologiques des produits quinoléiques:

Les noyaux quinoléiques sont également responsables des activités biologiques intéressantes de plusieurs produits utilisés dans divers domaines de notre quotidien: médical, phytosanitaire, colorants, cosmétologie,comme par exemples:

Le *Caussyth*¹⁸¹ (7), La *nivaquine-chloroquine*¹⁸² (8), Les esters d'alkyl oxo Quinoléiques¹⁸³ (9), quinoléine fluorée¹⁸⁴ (10), Amino quinoléines¹⁸⁵ (13), La *glafénine (glifanan)*¹⁸⁶ et La *floctafénine*¹⁸⁷ (14), Le *quinacétol*¹⁸⁸ (15), L'*imazaquine*¹⁸⁹ (16), *jaune de quinoléine*¹⁹⁰ (11, 12). Figure-2.



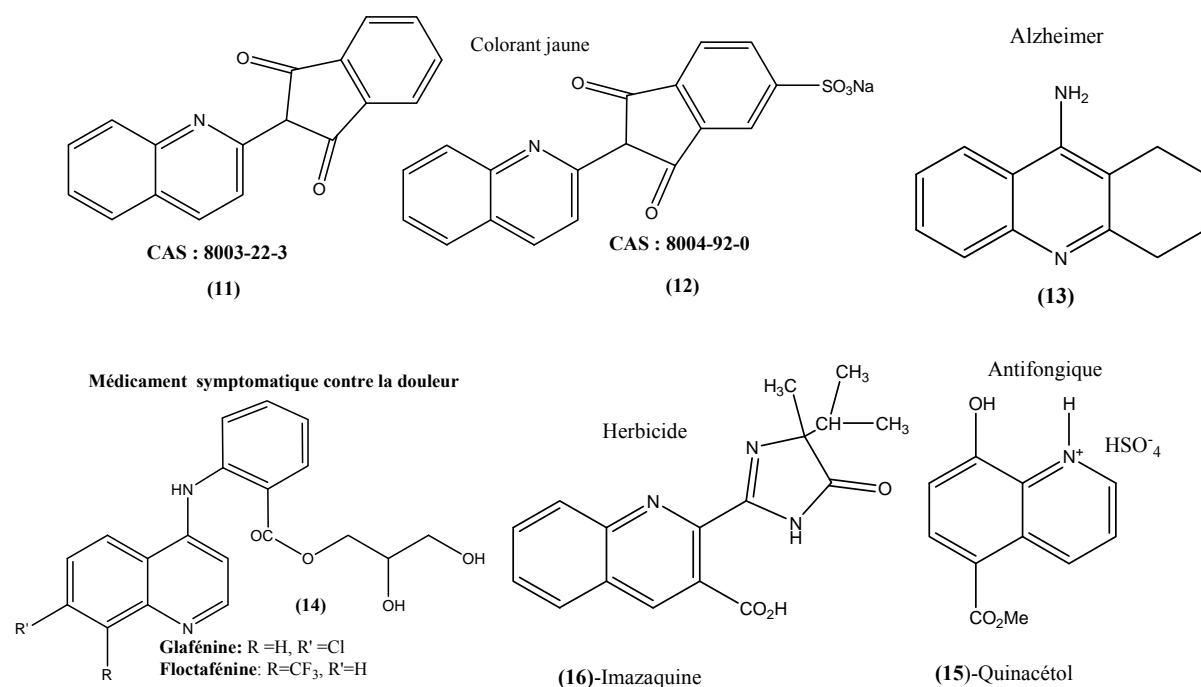


Fig. 2.

Une étude portant sur la détermination de l'activité biologique des dérivés de la quinoléine synthétisés dans notre laboratoire a montré que certaines molécules, substance I et II par exemple, possèdent certaines potentialités immunomodulatrices *in vivo* et qu'ils stimulent les macrophages de la muqueuse ainsi que d'autres cellules telles les lymphocytes.¹⁹¹

Il a été démontré également, que le 2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine (substance I) possède de bonnes propriétés antioxydantes (effet Scavenger > 85% à une concentration de 80 mM),¹⁹² alors que son analogue α , β -insaturé : le 1-phényl [3-(2chloro7-méthylquinolyl)] 2- propen-1-one (substance II) n'en possède pas (Figure 3).

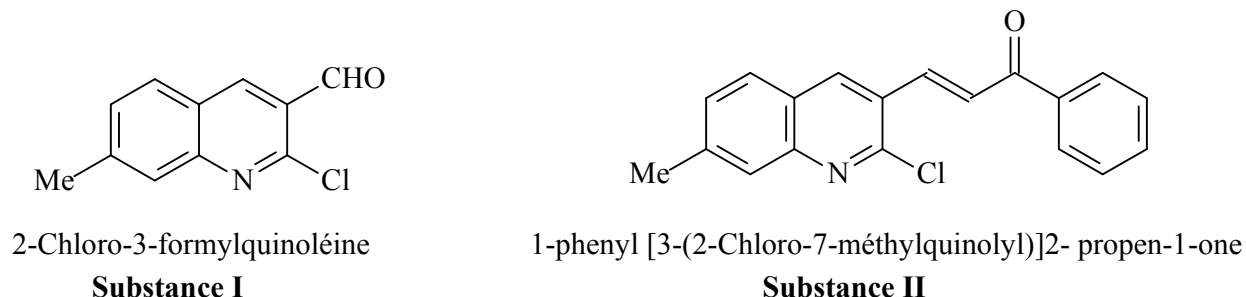


Fig. 3.

L'intérêt suscité par ces deux classes de composés, (DHPMs et Quinoléines), et leur efficacité dans le domaine thérapeutique nous a amené à orienter et à axer nos efforts vers la synthèse de produits nouveaux de type « Quino- DHPMs » (**4QD**) qui pourraient engendrer de nouvelles substances à intérêt thérapeutique extraordinaire par un effet de synergie d'activité des deux noyaux, ou par un cumul d'effets thérapeutiques dû aux deux noyaux (Figure-4).

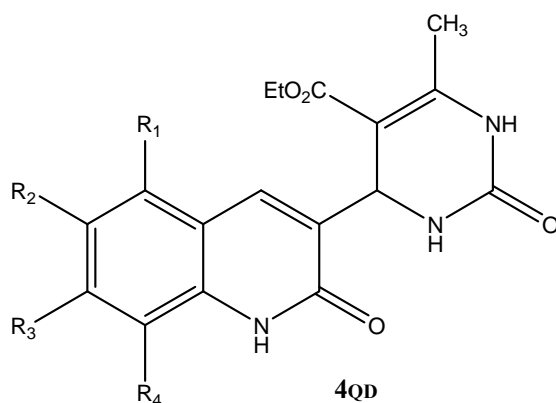
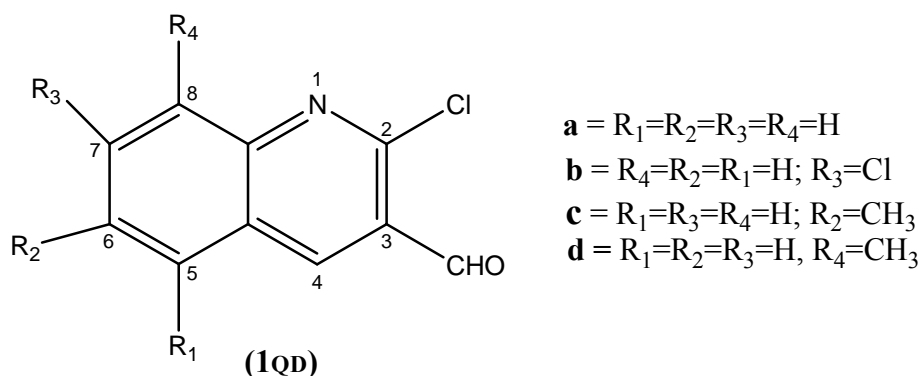


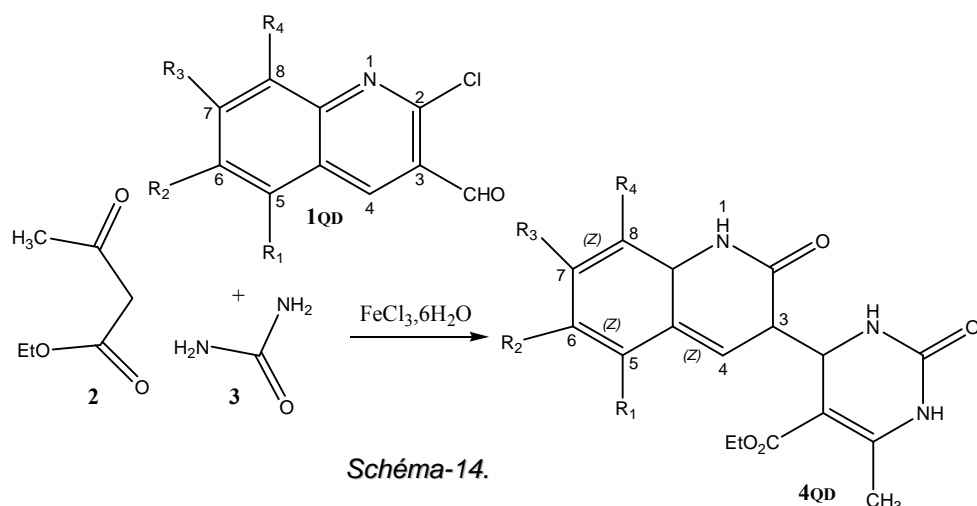
Fig. 4.

Comme notre laboratoire a, depuis quelques années, développé un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique d'hétérocycles originaux et particulièrement aux dérivés de la quinoléine, nous avons utilisé les aldéhydes quinoléiques de type (**1QD**) préparées selon la méthode de Meth-Cohn²⁵ dans la réaction de Biginelli pour préparer l'ensemble: « Quino- DHPMs »



La structure moléculaire des différents aldéhydes quinoléiques préparés est bien mise en évidence par les méthodes spectroscopiques IR et RMN.

Le premier catalyseur que nous avons essayé pour préparer des nouveaux DHPMs (**6**) fut FeCl₃.6H₂O utilisé par J. Lu *et coll.*²⁶ comme catalyseur dans la réaction de Biginelli (Schéma-14).



Ce catalyseur s'est avéré mauvais pour la réaction de Biginelli avec les aldéhydes quinoléiques, car il n'est pas facile à éliminer, d'une part, et il donne un faible rendement en produit (**4QD**), d'autre part ($\leq 20\%$).

L'essai d'un autre catalyseur jamais utilisé le NiCp_2Cl_2 dans ce type de réaction, n'a pas donné également un rendement satisfaisant avec l'aldéhyde simple (35%) en plus c'est un catalyseur très couteux et difficile à synthétiser.

Lorsque les catalyseurs $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et le $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ et les conditions de la réaction de Biginelli furent déterminés, nous les avons appliqués sur les aldéhydes quinoléiques. Les résultats sont réunis dans le tableau suivant.

DHPM	R_1	R_2	R_3	R_4	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$		$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	
					T(h)	Rdt (%)	T (min)	Rdt(%)
4QDa	H	H	H	H	5	60	165	70
4QDb	H	H	Cl	H	5	60	180	65
4QDc	H	CH_3	H	H	5	50	145	70
4QDd	H	H	H	CH_3	5	65	180	72

3B. 5. ANALYSE DES DONNEES

✚ 3B. 5.1- Avec $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$

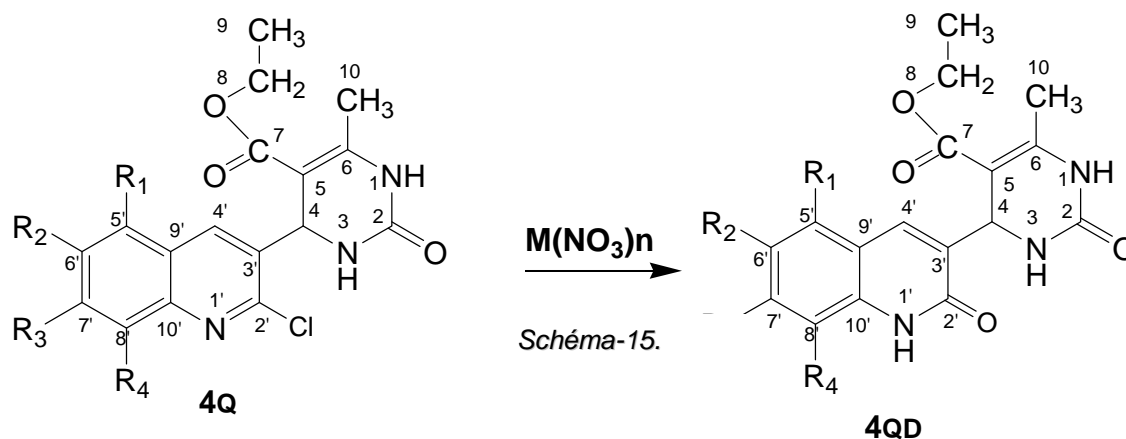
Avec notre nouveau catalyseur le rendement est meilleur comparativement à $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ et $NiCp_2Cl_2$, le temps de la réaction est plus court, mais nous avons rencontré un problème dans la purification des produits à l'exception du produit obtenu avec l'aldéhyde simple.

✚ 3B. 5.1- Avec le $Pb(NO_3)_2$:

Le rendement est meilleur et le temps est plus court par rapport au $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ ce qui est dû probablement à l'effet catalytique plus prononcé de Pb^{2+} dans l'acétonitrile que celui de Ni^{2+} qui est solvate par l'eau.

Pour ce qui est du rendement, nous constatons qu'il est meilleur pour le composé (**4QDd**), comparativement aux autres composés, car la fonction aldéhyde est plus active dû à l'acidité du proton du méthyle porté par le sommet **8**.

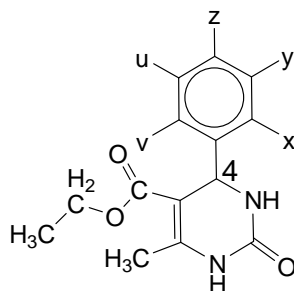
Ces produits ont été identifiés grâce à l'utilisation des méthodes spectroscopiques 1H , ^{13}C RMN et IR et la corrélation 1H , ^{13}C qui nous ont permis d'identifier le produit comme étant une quinolone du type 4QD, alors qu'on s'attendait à des produits du types 4Q, cela est probablement lié au caractère oxydant des nitrates. (schéma-15)



4QDa	$R_1=R_2=R_3=R_4=H$
4QDb	$R_1=R_2=R_4=H, R_3=Cl$
4QDc	$R_1=R_3=R_4=H, R_2=CH_3$
4QDd	$R_1=R_2=R_3=H, R_4=CH_3$

ETUDE SPECTRALE

PREMIÈRE SÉRIE

DHPMs obtenues du benzaldéhyde et ses dérivés /l'urée et l'acétoétate d'éthyle:Tableau 8a. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz):

Comp	N1-H	N3-H	X	Y	Z	U	V	H-C4	OCH ₂ -CH ₃	-CH ₃	-OCH ₂ -CH ₃
4a	9.24, s, 1H.	7.78, s, 1H.	(X=Y=Z=U=V=H), 7.28, m, 5H.					5.14, d, 1H, ³ J=2.87	4.01, q, 2H, ³ J=7.06	2.25, s, 3H.	1.09, t, 3H, ³ J=7.0
4b	9.18, s, 1H.	7.82, s, 1H.	(X=H) 7.01, s, 1H.	(Y=CH ₃) 2.26, s, 3H.	(Z=H) 7.07, d, J=8.48, 1H.	(U=H) 7.24, dd, 1H, ³ J=7.15 ³ J=7.20.	(V=H) 7.08, d, J=7.63, 1H.	5.25, d, 1H, ³ J=3.30.	3.97, q, 2H, ³ J=7.11.	2.28, s, 3H.	1.10, t, 3H, ³ J=7.11
4c	9.31, s, 1H.	7.80, s, 1H.	(X=H) 7.34, m, 1H.	(Y=F)	(Z=U=V=H), 7.00-7.10, m, 3H.			5.20, d, 1H, J= 3.16	4.10, q, 2H, ³ J=7.06.	2.25, s, 3H.	1.15, t, 3H, ³ J=7.06
4d	9.18, s, 1H.	7.79, s, 1H.	(X=H) 6.89, m, 2H	(Y=H) 7.19, m, 2H	(Z=OH) 8.91, s, 1H.	(U=H) 7.19, m, 2H	(V=H) 6.89, m, 2H	5.37, s, 1H.	3.99, q, 2H, ³ J=7.06.	2.41, s, 3H.	1.05, t, 3H, ³ J=7.06.
4e	9.12, d, 1H.	7.61, brs, 1H.	(X=H) 6.69, d, 1H, ⁴ J=2.15	(Y=OH) 8.92, s, 1H.	(Z=OCH ₃) 3.72, s, 3H.	(U=H) 6.77, d, 1H, ³ J=8.32	(V=H) 6.65, dd, 1H, ³ J=8.3, ⁴ J=2.15	5.04, d, 1H, ³ J=3.17	4.30, q, 2H, ³ J=7.04	2.24, s, 3H.	1.12, t, 3H, ³ J=7.06
4f	9.18, s, 1H.	7.82, s, 1H.	(X=CH ₃) 2.40, s, 3H.	(Y= Z= U= V= H) 7.15-7.11, m, 4H.				5.39, s, 1H.	3.97, q, 2H, ³ J=7.06	2.28, s, 3H.	0.98, t, 3H, ³ J= 7.06
4g	9.12, s, 1H.	7.56, s, 1H	(X=OCH ₃) 3.87, s, 3H.	(Y=H) 7.35-7.22, m, 1H.	(Z=U=H) 7.10-7.01, m, 2H.		(V=H) 6.93-6.74 m, 1H.	5.58, s, 1H.	4.04, q, 2H, ³ J=7.04	2.07, s, 3H.	1.06, t, 3H, ³ J= 7.04
4h	9.24, s, 1H.	7.77, s, 1H	(Y=Cl)		(X=Z=U=V=H) 7.36-7.17, m, 4H.			5.14, s, 1H.	3.98 q, 2H, ³ J= 7.0.	2.24, s, 3H.	1.08, t, 3H, ³ J= 7.0
4i	9.15, s, 1H.	7.80, s, 1H.	(X= Y= U=V =H) 7.10, m, 4H.			(Z=CH ₃) 2.33, s, 3H.		5.09, s, 1H.	3.96, q, 2H, ³ J= 7.1	2.23, s, 3H.	1.08, t, 3H, ³ J= 7.1
4j	9.40, s, 1H.	7.77, brs, 1H.	(X= Y= U= V= H) 7.30-7.56, m, 4H.			Z=N(CH ₃) ₂ 2.28, s, 6H		5.65, s, 1H.	3.90, q, 2H, ³ J=7.0	2.20, s, 3H.	1.02, t, 3H, ³ J=7.0
4k	8.95, br s, 1H	7.24, brs, 1H	(X=V=H) 6.78, d, 2H, J=8.7		(Z=OCH ₃) 3.75, s, 3H.	(Y=U=H) 7.18, d, 2H, J=8.7		5.09, d, 1H. J=3.2	3.98, q, 2H, J=7.1	2.24, s, 3H.	1.16, t, 3H, J=7.1
4l	9.38, s, 1H	7.79, brs, 1H	(X=Z=Cl)	(Y=H), 7.58, d, 1H, ⁴ J=2.08	(U=H), 7.42, dd, 1H, ³ J= 8.39, ⁴ J=2.08		(V=H) 7.32, d, 1H, ³ J=8.41	5.66, s, 1H.	3.91, q, 2H, ³ J=8.12	2.30, s, 3H.	1.01, t, 3H, ³ J=8.12
4m	9.25, s, 1H	7.76, s, 1H	(Y= U=OCH ₃) 3.70, s, 6H			(X=Z=V=H) 6.36, m, 3H.		5.10, d, 1H, J=3.22	4.02, q, 2H, ³ J=7.07	2.25, s, 3H.	1.08, t, 3H, ³ J=7.07
4n	9.26, d, 1H, ⁴ J=1.22	6.42, brs, 1H	(X=V=H) 7.25, dd, 2H, ³ J=8.4		(Z=Cl)	(U=Y=H) 7.40, dd, 2H, ³ J=8.4		5.12, d, 1H, ³ J= 3.0	4.00, q, 2H, ³ J=7.07	2.25, s, 3H	1.08, t, 3H, ³ J=7.07

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTERS RMN ¹H (Tableau 8a)

Les spectres RMN ¹H des dérivés des DHPMs sont simples et d'interprétation facile car ils présentent tous la même empreinte d'où l'interprétation générale suivante:

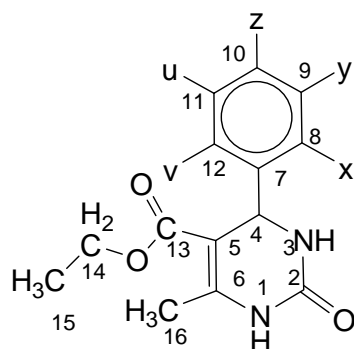
❖ **La partie dihydropyrimidinone est caractérisée par :**

- Le proton C4-H : sort généralement dans la zone (5.04-5.65 ppm) sous forme d'un singulet ou d'un petit doublet (couplage avec N3-H) avec une constante de couplage qui ne dépasse pas 3.3 Hz.
- Les protons portés par les azotes des sommets 1 et 3:
 - * N1-H : sort dans la zone (9.40 -8.95 ppm) sous forme d'un singulet,
 - * N3-H dans la zone (6.42-7.82 ppm) tantôt sous forme d'un singulet, si le proton n'est pas couplé avec le proton porté par C4, tantôt sous forme d'un signal large s'il y'a interaction.

❖ **Les substituants portés par le noyau dihydropyrimidinone.**

- *Le noyau aromatique* (benzène) : ses protons résonnent dans la zone caractéristique (6.36-7.40 ppm), le déplacement dans cette zone est en fonction du substituant porté par le noyau benzénique.
- *Le groupement ester éthylique* (CH₃CH₂-O-) porté par le sommet 5 de la dihydropyrimidinone est caractéristique de cette série.
 - *Le méthylène (O-CH₂-CH₃) sort dans la zone (4.30-3.91ppm) sous forme d'un quadruplet avec une constante de couplage de (7.0 à 8.1Hz)
 - *Le méthyle (O-CH₂-CH₃) sort dans la zone (0.98-1.12 ppm) sous forme d'un triplet avec une constante de couplage (7.0 à 8.1Hz).
- *Le groupe méthyle* porté par le sommet 6 sort dans la zone (2.07-2.41 ppm) sous forme d'un singulet.

(Voir **Tableau 8a** pour chaque produit)

Tableau 8b. RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm):

Comp	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	Sub. arom.
4a	152.6	54.4	99.7	148.8	145.3	126.7	128.8	127.7	128.8	126.7	165.8	59.6	14.5	18.2	----
4b	153.9	54.6	114.8	144.7	148.4	138.0	128.9	127.5	127.5	128.4	165.7	62.0	14.9	17.1	Y=CH ₃ , 24.8
4c	160.6	59.7	113.5	152.4	149.3	122.6	164.5	114.0	148.0	130.9	165.6	99.1	14.5	18.2	Y=F
4d	152.6	55.5	110.1	148.4	136.7	128.1	114.3	158.9	114.3	128.1	168.6	63.7	13.7	15.6	Z=OH
4e	152.7	53.8	100.1	147.3	138.0	112.4	146.7	148.2	114.1	117.3	165.8	59.6	14.5	18.2	Z=OCH ₃ , 56.1
4f	151.6	50.6	93.3	148.4	143.3	134.7	130.1	127.2	126.6	127.2	165.3	59.1	13.9	17.7	X=CH ₃ , 18.7
4g	152.6	49.1	108.2	148.5	120.3	156.6	111.6	129.8	127.1	131.8	165.6	65.1	14.4	14.9	X=OCH ₃ , 55.3
4h	151.9	53.6	98.7	148.9	147.2	126.2	132.9	127.2	130.4	124.9	165.2	59.3	14.0	17.8	Y=Cl
4i	152.2	53.7	99.5	148.1	141.9	126.1	128.8	136.3	128.8	126.1	165.3	59.1	14.1	17.72	Z=CH ₃ , 20.6
4j	152.7	59.5	100.3	148.1	133.0	127.3	112.6	150.2	112.6	127.3	165.9	62.0	14.6	15.3	Z=N(CH ₃) ₂ , 53.7
4k	152.0	53.3	99.5	147.4	136.9	127.1	113.2	158.2	113.2	127.1	165.2	58.6	13.8	17.5	Z=OCH ₃ , 54.6
4l	151.6	51.6	97.9	150.0	141.4	133.0	130.7	133.0	128.4	129.1	165.6	59.6	14.4	18.1	X=Z=Cl
4m	152.7	54.1	104.8	149.0	147.4	99.4	160.9	98.7	160.9	99.4	165.8	59.5	14.6	18.2	Y=U=OCH ₃ , 55.5
4n	151.8	53.3	98.7	147.3	143.7	128.1	128.3	131.7	128.3	128.1	167.2	59.1	13.9	17.7	Z=Cl

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTERS RMN ^{13}C (Tableau 8b)

Les spectres RMN ^{13}C des dérivés des DHPMs présentent pratiquement la même empreinte caractéristique des carbones dans les différents produits:

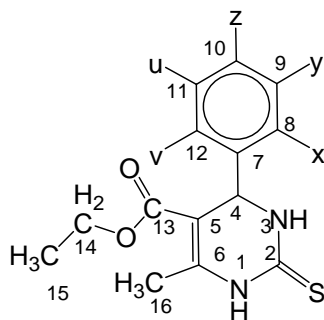
Les carbones du noyau dihydropyrimidinone:

- C2 sort dans la zone (151.6-160.6 ppm) caractéristique au carbone quaternaire porteur de carbonyle;
- C4 sort dans la zone (49.1-59.7 ppm) zone déblindée des carbones tertiaires à cause du cycle et de la double liaison en α ;
- C5 sort dans la zone des quaternaires (93.3-114.8 ppm) déblindé par le cycle, la double liaison et le groupe carboxylate substituant ;
- C6 sort à (144.4-152.4 ppm), carbone quaternaire plus déblindé à cause du cycle, la double liaison et la fonction lactame.

Les substituants:

- *Noyaux aromatiques (carbones de C7 à C12):*
 - Le C7, carbone quaternaire du noyau aromatique, il sort dans la zone (120.3-149.3 ppm) dont les faibles valeurs sont obtenues avec les substituant en ortho : donneur par effet mésomère et attracteur par effet inductif.
 - Les autres carbones résonnent dans la zone (98.7-156.6 ppm, zone bleue): les carbones tertiaires présentent des déplacements plus blindés que les carbones quaternaires porteurs de substituants.
- *le groupe ester ayant les carbones C13, C14, C15:*
 - C13 carbone quaternaire avec carbonyle, sort dans la zone (165.2-168.6 ppm).
 - C14 carbone secondaire -CH₂ lié à l'oxygène, il est déblindé, il sort dans la zone (58.6-65.1 ppm) (exception pour le produit fluoré qui sort à 99.1ppm).
 - C15 carbone primaire, sort dans la zone (13.8-14.9 ppm).
- *Le méthyle :*
 - Le carbone C16 sort dans la zone des carbones primaire (14.85-18.21 ppm).

(Voir **Tableau 8b** pour chaque produit)

DEUXIÈME SÉRIE**DHPMs obtenues du benzaldéhyde et ses dérivés /la thiourée et l'acétoacétate d'éthyle :****Tableau 9a. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz):**

Comp.	N1-H	N3-H	X	Y	Z	U	V	H-C4	OCH ₂ -CH ₃	CH ₃	OCH ₂ -CH ₃
4s	10.33, s, 1H.	9.64, s, 1H.	(X=Y=U=V=H) 7.35-7.19, m, 5H.					5.16, d, 1H, J=3.5.	4.00, q, 2H, J=7.0.	2.28, s, 3H.	1.09, t, 3H, J=7.0.
4t	10.29, s, 1H	9.59, s, 1H	(Z=OCH ₃) 3.71, s, 3H.		(X=Y=U=V=H) 7.14-6.87, m, 4H.			5.10, s, 1H.	3.99, q, 2H, J=7.0.	2.27 s, 3H.	1.09, t, 3H, J=7.0.
4u	10.27, s, 1H.	9.58, s, 1H.	(Z=CH ₃) 2.27, s, 3H		(X=Y=U=V=H) 7.16-7.07, m, 4H.			5.12, s, 1H.	4.00, q, 2H, J=7.0.	2.25, s, 3H.	1.10, t, 3H, J=7.0

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES PROTONS (Tableau 9a)

Cette série, qui dérive de la thiourée, présente les mêmes caractéristiques spectrales qu'avec la série précédente à la seule différence: les protons portés par les azotes N1 et N3 subissent un déplacement chimique vers les champs faibles pour résonner dans les zones (10.27-10.33 ppm) et (9.58-9.64ppm) respectivement.

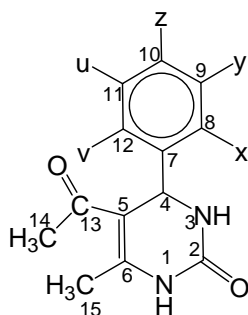
Tableau 9b. RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm):

Comp.	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	Sub. arom.
4s															----
4t	174.2	53.5	101.0	158.7	135.8	127.8	114.0	144.7	114.0	127.8	165.2	59.7	14.0	17.3	Z=OCH ₃ , 55.2
4u	174.2	53.7	101.0	144.9	140.7	126.2	129.0	136.9	129.0	126.2	165.2	59.7	14.0	17.2	Z=CH ₃ , 20.7

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES CARBONES (Tableau 9b)

Le spectre RMN ¹³C de cette série présente la même empreinte que la précédente : à la différence de voir C2 résonner à des champs plus faibles 174.2 ppm à cause de la présence du soufre.

TROISIÈME SÉRIE

DHPMs obtenues du benzaldéhyde et ses dérivés /l'urée et l'acétylacétone :Tableau 10a. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz):

Comp.	N1-H	N3-H	X	Y	Z	U	V	H-C4	COCH ₃	-CH ₃
4v	9.17 s, 1H	7.38 s, 1H	X=OCH ₃ 3.80, s, 3H	(Y=Z=U=V=H) 6.88-7.25, m, 4H				5.50, s, 1H	2.26, s, 3H,	2.02, s, 3H
4w	9.17 s, 1H	7.78 s, 1H	Z=OCH ₃ 2.29, s, 3H	(X=V=H), 6.91-6.85 m, 2H		Y=U=H), 7.19-7.13, m, 2H		5.21, s, 1H	3.74, s, 3H	2.09, s, 3H
4x	9.18 s, 1H	7.82, s, 1H	(X=Z=U=V=H), 7.25-7.10, m, 4H			Y=CH ₃ , 2.30, s, 6H		5.25, s, 1H	2.30, s, 6H	2.15, s, 3H
4y			X=NO ₂			(Y=Z=U=V=H),				
4z	9.22, s, 1H	7.76, s, 1H	Y=U=OCH ₃ 3.71, s, 6H			(X=Z=V=H), 6.49, s, 3H		5.22, d, 1H, ³ J=3.22	2.24, s, 3H,	2.12, s, 3H,

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES PROTONS (Tableau 10a)

Cette série est caractérisée par le groupement cétonique sur le carbone 5

- Le noyau dihydropyrimidinone présente pratiquement la même caractéristique spectrale que celle de la première série qui dérive de l'estér éthylique en position 5.
- Pour les substituants portés par le noyau dihydropyrimidinone nous remarquons :
 - La disparition des pics caractéristiques de l'estér éthylique
 - L'apparition du CH₃ cétonique dans la zone (2.26-3.74ppm) sous forme d'un singulet caractéristique pour cette série.
- Le substituant aromatique de cette série résonne dans le même domaine que celui de la première série.

(Voir **Tableau 10a** pour chaque produit)

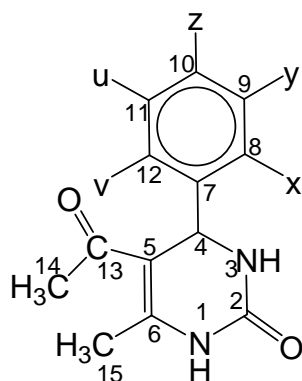


Tableau 10b. RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm):

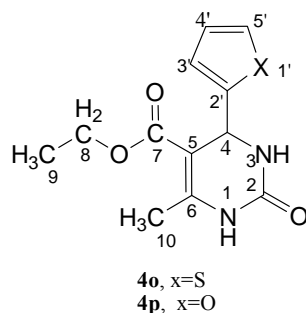
Comp.	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	Sub. arom.
4v	152.6	49.1	108.2	148.6	127.2	156.7	111.7	129.4	120.8	131.5	195.0	30.1	19.1	X=OCH ₃ , 55.8
4w	152.6	53.7	110.1	148.4	136.7	128.1	114.3	158.9	114.3	128.1	195.0	30.6	19.3	Z=OCH ₃ , 55.5
4x	152.5	54.0	110.0	148.0	145.0	130.0	137.5	127.5	129.5	125.0	195.0	30.0	18.5	Y=CH ₃ , 22.0
4y														X=NO ₂
4z	152.6	54.1	109.5	146.7	148.7	105.1	161.0	98.7	161.0	105.1	194.8	30.7	19.3	Y=U=OCH ₃ , 55.5

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES CARBONES ^{13}C (Tableau 10b)

Les spectres RMN ^{13}C de cette série sont caractérisés par :

- *Le noyau dihydropyrimidinone* : il n'y a pratiquement aucune différence caractéristique entre cette série et la première série.
- *Les substituants* :
 - Le groupe cétonique apparaît à 195 ppm pic caractéristique de cette série.
 - le méthyle C15 est déblindé (18.5-19.3ppm) par rapport à la première série (13.8-14.9ppm)
- *Le noyau aromatique* : sort dans la même zone que la première série (98.7- 161.0 ppm).

QUATRIÈME SERIE

DHPMs obtenues des hétéroaromatiques aldéhydes/l'urée et l'acétoate d'éthyle :❖ 2- thiénylcarboxaldéhyde et 2-furylcarboxaldéhyde :Tableau 11a. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz):

Comp.	N1-H	N3-H	C5'-H	C4'-H	C3'-H	H-C4	OCH ₂ -CH ₃	CH ₃	OCH ₂ -CH ₃
4o	9.36, s, 1H.	8.02, d, 1H, ³ J= 1.28.	7.38, dd, 1H, ³ J=4.65 ⁴ J=1.61 .	7.01-6.93, m, 2H.		5.54, dd, 1H, ⁴ J=1.61	4.03-3.94, q, 2H, ³ J=7.09.	2.25, s, 3H	1.12, t, 3H, ³ J=7.09
4p	9.26, s, 1H.	7.77, s, 1H.	7.64, m, 1H.	6.36, m, 1H.	6.11, m, 1H.	5.22, s, 1H.	4.02, q, 2H, ³ J= 7.04.	2.43, s, 3H.	1.09, t, 3H, ³ J=7.04.

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES PROTONS (Tableau 11a)

Ce groupe de la série des hétérocycles pentagonaux type furane et thiophène présente presque la même caractéristique spectrale pour la partie dihydropyrimidinone de celle de la première série. Pour le thiophène la différence réside dans un léger déblindage des protons de N1 et N3.

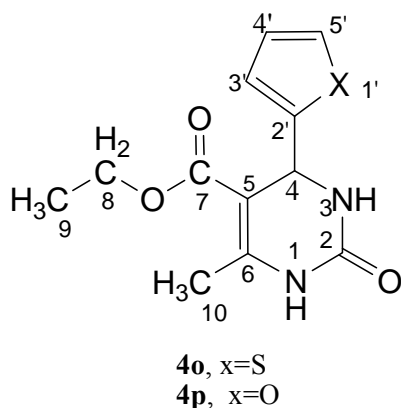
La partie aromatique (furannique et thiénique) est caractéristique pour chaque hétérocycle:

- *Le thiophène:*

- C2' sort à 7.38 ppm sous forme d'un doublet dédoublé avec des constantes de couplage ³J et ⁴J qui sont respectivement 4.65 et 1.61 Hz alors que C4' et C3' sortent sous forme d'un multiplet dans la zone 6.93-7.01 ppm.

- *Le furane :*

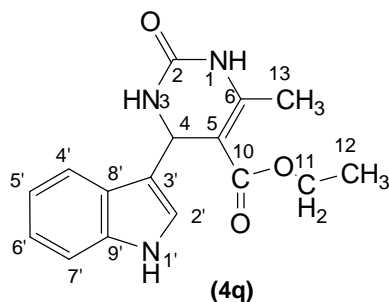
- C5' apparaît à 7.64 pm, C4' à 6.36 ppm et C3' à 6.11 ppm, tous sous forme d'un multiplet.

Tableau 11b. RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , ppm).

Comp.	C2	C4	C5	C6	C2'	C5'	C4'	C3'	C7	C8	C9	C10
4o	151.7	54.3	59.6	149.0	148.7	124.3	127.1	125.3	165.7	110.9	14.1	18.2
4p	152.8	51.3	97.0	150.0	156.2	142.6	110.7	105.7	165.9	58.0	18.1	20.9

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES CARBONES (Tableau 11b)

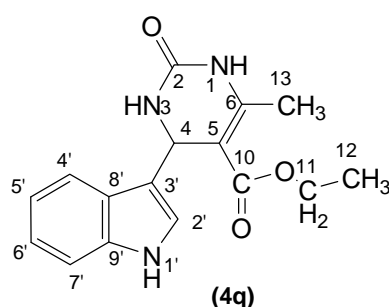
Les spectres RMN ^{13}C : le thiophène et le furanne présentent deux types de carbones aromatiques les carbones quaternaires C5' qui resonnent respectivement à 148.7 et 156.2 ppm et les carbones tertiaire C5', C4', C3' qui sortent pour le thiophène dans la zone (124-127ppm) et pour le furanne dans la zone (142-105 ppm).

❖ 3-indolylcarboxaldéhyde :Tableau 12a. RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz):

Comp.	N1'-H	N1-H	N3-H	C2'-H	C4'-H	C5'-H	C6'-H	C7'-H	H-C4	OCH ₂ -CH ₃	-CH ₃	OCH ₂ -CH ₃
4q	7.89, d, $^3J=2.45$, 1H	11.75, s, 1H	8.90 s, 1H	7.24, m, 1H	8.25, d, $^3J=15.75$, 1H	7.50, m, 1H	7.99, m, 1H	8.12, d, $^3J=15.6$ 21H	5.51, d, $J=1.12$ 1H	4.29, d, $^3J=7.06$ 2H	2.39, s, 3H	1.33, t, $^3J=7.12$, 3H

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES PROTONS (Tableau 12a)

- Le cycle *dihydrppyrimidinone* est caractéristique de la même façon que les spectres de la première série à l'exception d'un déplacement chimique des protons portés par les azotes N₁ et N₃ vers des champs faibles, ils sortent respectivement sous forme de singulet à 11.75 et 8.90 ppm, dû au potentiel électronique élevé du cycle indolique.
- Le proton porté par l'azote indolique sort à 7.89 ppm sous forme d'un doublet à faible constante de couplage (2.45 Hz).
- Les *protons aromatiques* C_{7'}-H et C_{4'}-H sortent respectivement à 8.12 et 8.25 ppm sous forme d'un doublet mais avec une constante de couplage élevée 15.6 Hz, les protons C_{5'}-H et C_{6'}-H sortent sous forme d'un multiplet respectivement à 7.50 et 7.99 ppm, le proton en C_{2'}-H sort sous forme d'un multiplet à 7.24 ppm, avec certainement la présence du chloroforme car l'intégration donne deux protons. Cette distribution est en accord avec la simulation spectrale.

**Tableau 12b. RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm):**

Comp.	C2	C4	C5	C6	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	C8'	C9'	C10	C11	C12	C13
4q	165.1	49.7	106.8	137.2	131.7	106.8	119.8	122.1	120.8	112.3	113.5	124.7	178.4	60.0	14.1	24.9

« Cette attribution reste à prouver avec d'autres analyses RMN comme la HMBC ».

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES CARBONES (Tableau 12b)

Le spectre Carbone du dérivé indolique donne:

- Les *carbones quaternaires* les plus déblindés porteurs de la fonction C=O: C₁₀ et C₂ respectivement à 178.4 et 165.2 ppm.

- Le noyau dihydropyrimidinone avec C5 et C6 qui sortent respectivement à 106.8 et 137.2 ppm et le C4 qui resone à 49.7 ppm.
- Les substituants: l'ester est caractérisé par le C11 et C12 qui sortent respectivement à 60.0 et 14.0 ppm. Le CH₃ porté par le carbone C13 sort à 24.9 ppm.
- Le noyau indolique : les carbones qui résonent à 137.4, 124.71 et 113.51 ppm sont les carbones quaternaires du noyau indolique et les carbones qui sortent à 131.70, 122.43, 120.72, 118.79 et à 112.39 ppm sont les carbones tertiaires du même noyau.

CINQUIÈME SERIE

DHPMs obtenues à partir des hétéroaromatiques aldéhydes/l'urée et l'acétylacétone:

- 2- thiénylcarboxaldéhyde et 2-furylcarboxaldéhyde :

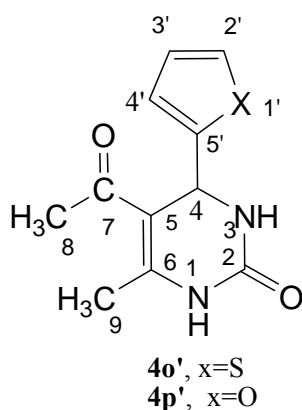
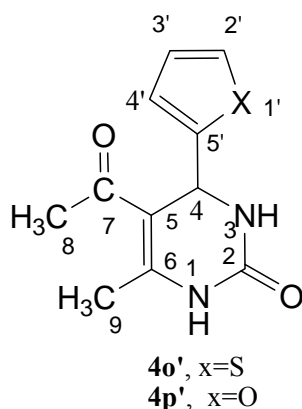


Tableau 13a.RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz):

Comp.	N1-H	N2-H	C2'-H	C3'-H	C4'-H	H-C4	COCH ₃	-CH ₃
4o'	9.36, s, 1H	8.01, d, 1H, J=1.28	7.37, dd, ³ J=4.14, ⁴ J=1.64, 1H	7.01, m, 2H		5.53, d, 1H, J= 3.60	2.27, s, 3H	2.18, s, 3H
4p'	9.27, s, 1H	7.88, d, 1H, J=1.94	7.58, m, 1H	6.36, dd, 1H, J=3.2, J=1.82	6.14, d, 1H, J= 3.20	5.32, d, 1H, J= 3.53	2.25, s, 3H	2.17, s, 3H.

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES PROTONS (Tableau 13a)

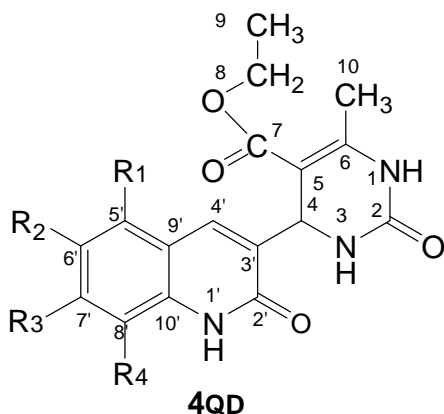
Les spectres protons de ces produits ne diffèrent, de leur homologues acétoacétate d'éthyle, que par la disparition du radical éthoxy, donc de la disparition du quadruplet et du triplet caractéristiques, et l'apparition d'un pic vers 2.25- 227 ppm du groupe acétyle.

**Tableau 13b. RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm):**

Comp.	C2	C4	C5	C6	C5'	C2'	C3'	C4'	C7	C8	C9
4o'	152.7	49.7	110.9	149.0	148.7	124.4	127.2	125.3	194.3	30.6	19.3
4p'	152.9	48.2	106.0	149.3	156.2	142.8	107.6	110.8	194.3	30.4	19.3

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES CARBONES (Tableau 13b)

Ces spectres présentent la même empreinte que leur homologue de la série acétylacétate d'éthyle avec la disparition des pics de l'acétate d'éthyle à 14.0, 60.0 et 165.0 ppm et l'apparition des pics de l'acétyle C7 à 194.3 ppm et C8 dans la zone (30.4 - 30.6 ppm).

SIXIÈME SERIE:L'ensemble "Quino-DHPMs"

4QDa	R1= R2= R3=R4=H
4QDb	R1=R2=R4=H, R3=Cl
4QDc	R1=R3=R4=H, R2=CH ₃
4QDd	R1=R2=R3=H, R4=CH ₃

Tableau 14a. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz):

Comp.	N1'-H	N1-H	N3-H	C4-H	C4'-H	C5'- R1	C6'-R2	C7'- R3	C8'-R4	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	CH ₃
4QDa	11.90, S, 1H	9.21, S, 1H	7.13, s, 1H	5.14, S, 1H	7.57 S, 1H	(R1=H), 7.32, d, ³ J=7.25, 1H	(R2=H), 7.19, dd, ³ J=7.39, ³ J=7.25 1H	(R3=H) 7.49, dd, ³ J=8.30, ³ J=7.25 1H	(R4=H) 7.72, d, ³ J=7.96, 1H	4.00, q, ³ J=6.90, 2H	1.05, t, ³ J=6.90, 3H	2.34, S, 3H
4QDb	12.0, brs, 1H	9.25, S, 1H	7.12,s, 1H	5.35, S, 1H	7.33, S, 1H	(R1=H), 7.19, m, 1H	(R2=H), 7.78, d, ³ J=7.92, 1H	(R3=Cl)	(R4=H) 7.62, S, 1H	3.94, q, ³ J= 6.41, 2H	1.04, m, 3H	2.32, S, 3H
4QDc	11.84, S, 1H	9.23, S, 1H	7.11,s, 1H	5.35, S, 1H	7.50, S, 1H	(R1=H), 7.50, S, 1H	(R2=CH ₃) 2.33, S, 3H	(R3=H), 7.20, d, ³ J=8.54 1H	(R4=H), 7.30, d, ³ J= 7.89, 1H	3.98, q, ³ J= 6.12, 2H	1.05, m, 3H	2.20, S, 3H
4QDd	11.86, S, 1H	9.25, S, 1H	7.13	5.36, s, 1H	7.58, s, 1H	(R1=H) 7.33, brs 1H	(R2=H) 7.14,brs 1H	(R3=H), 7.49, brs 1H	(R4=CH ₃) 2.34, S, 3H	3.99, q, ³ J= 6.18, 2H	1.05, m, 3H,	2.08, S, 3H

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES PROTONS (Tableau 14a)

- Le Noyau dihydropyrimidinone présente la même caractéristique spectrale que dans les autres séries à la différence du glissement vers les champs faibles des protons portés par

les sommets N1'-H, N1-H et N3-H qui sortent respectivement dans les zones (11.84-12.0), (9.21-9.25) et (7.13-7.1) ppm.

- Le proton porté par le carbone 4 (C4-H) sort sous forme d'un singulet dans la zone (5.14-5.35 ppm).
- Les *substituants*: le méthyle du noyau dihydropyrimidione sort vers 2.20 ppm comme dans les autres séries, ainsi que le méthyle du groupe ester qui sort vers 1.0 ppm sous forme de triplet et le méthylène vers 4.0 ppm sous forme de quadruplet.
- Le *noyau quinoléique* : pour pouvoir attribuer les pics, nous avons utilisé la corrélation de signaux ^1H - ^{13}C . Ainsi nous avons déterminé C4'-H qui sort sous forme d'un singulet à 7.57ppm pour la quinoléine simple (**4QDa**), à 7.33 ppm pour le produit **4QDb** et à 7.50 ppm pour **4QDc**.
- Pour la monographie spectrale de chaque produit voir tableau des attributions spectre protons). L'attribution des protons est déterminée grâce à la corrélation proton-carbone¹³.

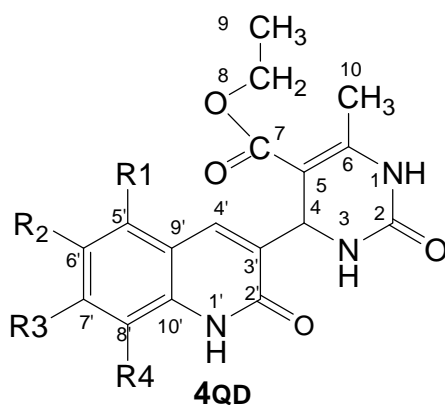


Tableau 14b. RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm):

comp.	C2	C4	C5	C6	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	C8'	C9'	C10'	C7	C8	C9	C10	Subs. arom.
4QDa	152.6	49.4	95.9	150.6	161.6	133.4	134.7	114.7	121.8	130.0	128.0	118.8	138.0	165.6	57.0	14.0	17.8	----
4QDb	152.6	50.0	96.3	150.7	161.6	134.4	135.0	122.5	128.0	137.5	130.5	118.2	139.5	165.6	59.5	14.3	18.5	R4=Cl
4QDc	152.6	48.5	96.0	150.6	161.6	132.0	134.8	128.0	111.0	115.0	112.0	118.0	135.0	165.6	59.5	14.5	18.2	R2=CH3, 22.1

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES CARBONES (Tableau 14b)

Les spectres RMN ^{13}C de cette série sont caractérisés par :

- *Le noyau dihydropyrimidinone*: il ne présente pratiquement aucune différence avec les spectres ^{13}C de la première série.
- *Le groupe ester* ayant les carbones $\underline{\text{C}}7$, $\underline{\text{C}}8$, $\underline{\text{C}}9$:
 - Le $\underline{\text{C}}7$: carbone quaternaire du carbonyle sort à 1650 ppm.
 - Le $\underline{\text{C}}8$: carbone secondaire ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2$) sort dans la zone 57.01 à 59.50 ppm, il est déblindé car il est lié à l'oxygène.
 - Le $\underline{\text{C}}9$: carbone primaire sort vers 14.10 ppm.
- *Le méthyle* ayant le carbone $\underline{\text{C}}10$ sort dans la zone des carbones primaires (17.80-18.50 ppm) déblindé à cause de l'insaturation.

- *Le noyau quinoléique* :
 - Les carbones tertiaires: $\underline{\text{C}}4'$, $\underline{\text{C}}7'$, $\underline{\text{C}}8'$, $\underline{\text{C}}6'$ et $\underline{\text{C}}5'$ sortent dans les zones des aromatiques suivantes: (134.70-135.01ppm), (115-137.5ppm), (112.0-130.5ppm), (111.00-128.01 ppm) et (114.71-128.02 ppm) respectivement.
 - Les carbones quaternaires : $\underline{\text{C}}2'$, $\underline{\text{C}}3'$, $\underline{\text{C}}10'$, $\underline{\text{C}}9'$ sortent dans les zones : 161.6 ppm, (132.0 à 134.4 ppm), (135.01 à 139.50 ppm) et (118.02 à 118.80ppm) respectivement.

Monographie des quinoléines substituées:

Composé (4_{QDc}) : Comparativement au spectre de la quinoléine simple (4_{QDa}), nous avons relevé le pic caractéristique du méthyle en position 6 avec un déplacement chimique de 2.45 ppm en ^1H RMN du proton et de 22.10 ppm en RMN ^{13}C . Ceci est confirmé par la corrélation de signaux (2D).

*Dans la partie aromatique nous avons remarqué:

- Dans le spectre RMN ^1H : La disparition du dd du proton porté par le carbone 6' ($\text{C}6'-\text{H}$) à 7.09 ppm et la transformation du doublet à 7.32 ppm du proton $\text{C}5'-\text{H}$ en un singulet qui résonne avec le proton $\text{C}4'-\text{H}$ à 7.50 ppm. Nous constatons aussi la transformation du dd du proton $\text{C}7'-\text{H}$ à 7.52 ppm en un doublet à 7.20 ppm.

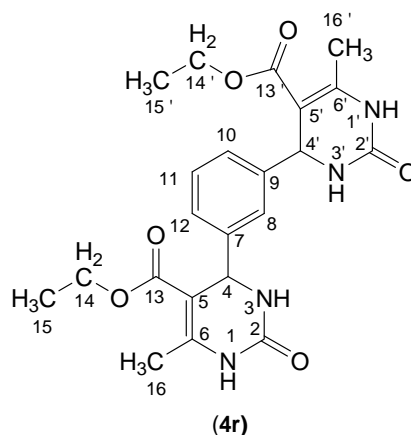
- Dans le spectre RMN¹³C: La disparition du carbone tertiaire C₆ à 112.8 ppm dans le spectre de la quinoléine simple (**4_{QDa}**) et l'apparition d'un carbone quaternaire à 111.01 ppm.

Composé (4_{QDb}) : Comparativement au spectre de la quinoléine simple (**4_{QDa}**), nous avons remarqué:

*Dans la partie aromatique

- Dans le spectre RMN¹H: La disparition du dd à 7.52 ppm du proton C7'-H et la transformation du doublet dédoublé à 7.09 ppm du proton C6'-H en un doublet à 7.78 ppm. Nous constatons aussi la transformation du doublet du proton C8'-H à 7.72 ppm en un singulet à 7.62 ppm.
- Dans le spectre RMN¹³C: La disparition du carbone tertiaire C_{7'} à 121.8 ppm dans le spectre de la quinoléine simple (**4_{QDa}**) et l'apparition d'un carbone quaternaire à 128.01 ppm.

DHPM en utilisant l'isophtaaldéhyde/Urée/acétoacétate d'éthyle :

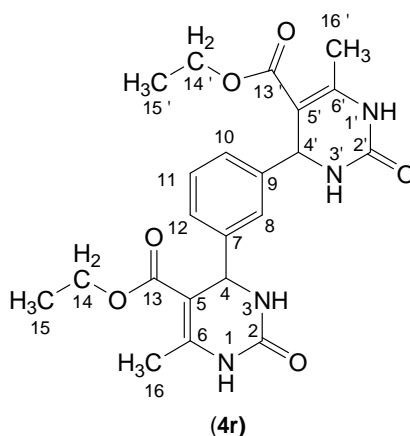


Tamleau 15a.RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz):

Comp.	N1-H	N3-H	H-C8	H-C10,=H-C11= H-C12	C4-H= C4'-H	-OCH ₂ - CH ₃	-CH ₃	OCH ₂ CH ₃
4r	9.17, s, 2H.	7.85, s, 2H.	7.21, m, 1H.	7.15, m, 3H.	5.10, s, 2H	3.98, q, 4H, ³ J = 7.06	2.25, s, 6H.	1.10, t, 6H, ³ J=7.06

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES PROTONS (Tableau 15a)

- La partie *dihydropyrimidinones*: Cette molécule présente deux noyaux dihydropyrimidinones équivalents caractérisés de la même façon que ceux de la première série.
 - Le proton du carbone 4 et 4' à 5.10 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 2H.
 - Les protons portés par les azotes des sommets 1, 1' et 3, 3' sortent respectivement à 9.17 et 7.85 ppm sous forme d'un singulet.
- *Les substituants portés par les noyaux dihydropyrimidinones.*
 - Les protons du noyau aromatique résonnent dans la zone 7.15-7.21 ppm.
 - Les groupements esters portés par les sommets 5 et 5' des deux DHPMs sortent pour le méthylène (-CH₂-CH₃) à 3.98 ppm sous forme d'un quadruplet de constante de couplage de 7.1 Hz et pour le méthyle (CH₂-CH₃) à 1.10 ppm sous forme d'un triplet de constante de couplage 7.06 Hz.
 - Les groupes méthyles portés par les sommets 6 et 6' qui sont caractéristiques sortent à 2.25 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 6H.

**Tableau 15b. RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm):**

Comp.	C2,2'	C4,4'	C5,5'	C6,6'	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13,13'	C14,14'	C15,15'	C16,16'
4r	152.50	54.30	99.60	148.80	145.50	124.50	145.50	125.70	128.90	125.70	165.60	59.50	14.51	18.10

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES CARBONES (Tableau 15b)

Le spectre RMN ^{13}C de ce dérivé présente pratiquement la même empreinte caractéristique pour les carbones des différents produits:

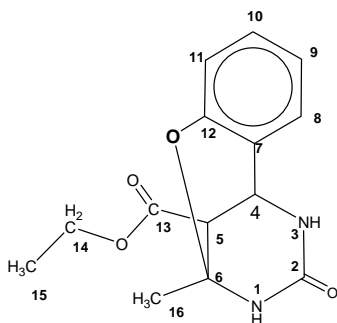
- Les carbones des deux noyaux DHPMs: $\underline{\text{C}}_2, 2'$ sortent ensemble à 156.20 ppm, $\underline{\text{C}}_{4,4'}$ sortent à 51.30 ppm, $\underline{\text{C}}_{5,5'}$ sortent à 97.01 ppm et le $\underline{\text{C}}_{6,6'}$ sortent à 152.80 ppm.
- Les substituants:
 - Pour les carbones du noyau aromatique :
 - *Le $\underline{\text{C}}_7$ et $\underline{\text{C}}_8$ puis ce qu'ils sont quaternaires et équivalents, ils sortent ensemble à 150.01 ppm (champs faible), $\underline{\text{C}}_{10}$ et $\underline{\text{C}}_{12}$ sortent à 105.70 ppm, et le $\underline{\text{C}}_{11}$ sort seul à 142.60 ppm.
 - Le groupe ester:
 - *Les $\underline{\text{C}}_{13,13'}$ carbones quaternaires avec l'oxygène sortent à 165.90 ppm;
 - *Les $\underline{\text{C}}_{14, 14'}$ carbones secondaires ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2$) liés à l'oxygène, ils sont déblindés donc ils sortent à 58.01 ppm.

Le méthyle :

- *Les carbones $\underline{\text{C}}_{16,16'}$ sortent à 20.90 ppm.

Remarque : les carbones des noyaux DHPMs du groupe ester et du groupe méthyle sortent en double densité par rapport aux carbones du noyau aromatique.

Produit obtenu par la réaction de salicylaldehyde/Urée/acétoacétate d'éthyle.



(5)

Tableau 16a. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz):

Comp.	N1-H	N3-H	H aromatique	H-C5	H-C4	OCH ₂ CH ₃	-CH ₃	OCH ₂ CH ₃
5	9.83, br s, 1H	9.12, br s, 1H	7.28-6.62, m, 4H	3.28, d, 1H, J=2.1	4.53, d, 1H, J=2.1	4.15, q, 2H, J=7.0	1.78, s, 3H.	1.22, t, 3H, J=7.0

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES PROTONS (Tableau 16a)

Comparativement au spectre de la DHPM **4a**, nous avons remarqué :

- Pour la RMN ¹H:
 - L'apparition d'un nouveau pic à 3.28 ppm sous forme d'un doublet attribué au proton C5-H et un multiplet qui résonne dans la zone (6.62-7.28 ppm) attribué aux quatre protons aromatiques.
 - L'apparition d'un pic à 4.53 ppm sous forme d'un doublet attribué au proton C4-H.

Tableau 16b. RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm):

Comp.	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16
5	155.10	44.30	61.20	83.60	125.21	129.60	121.10	128.60	116.50	150.50	168.40	48.01	14.30	23.80

INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES CARBONES 13 (Tableau 16b)

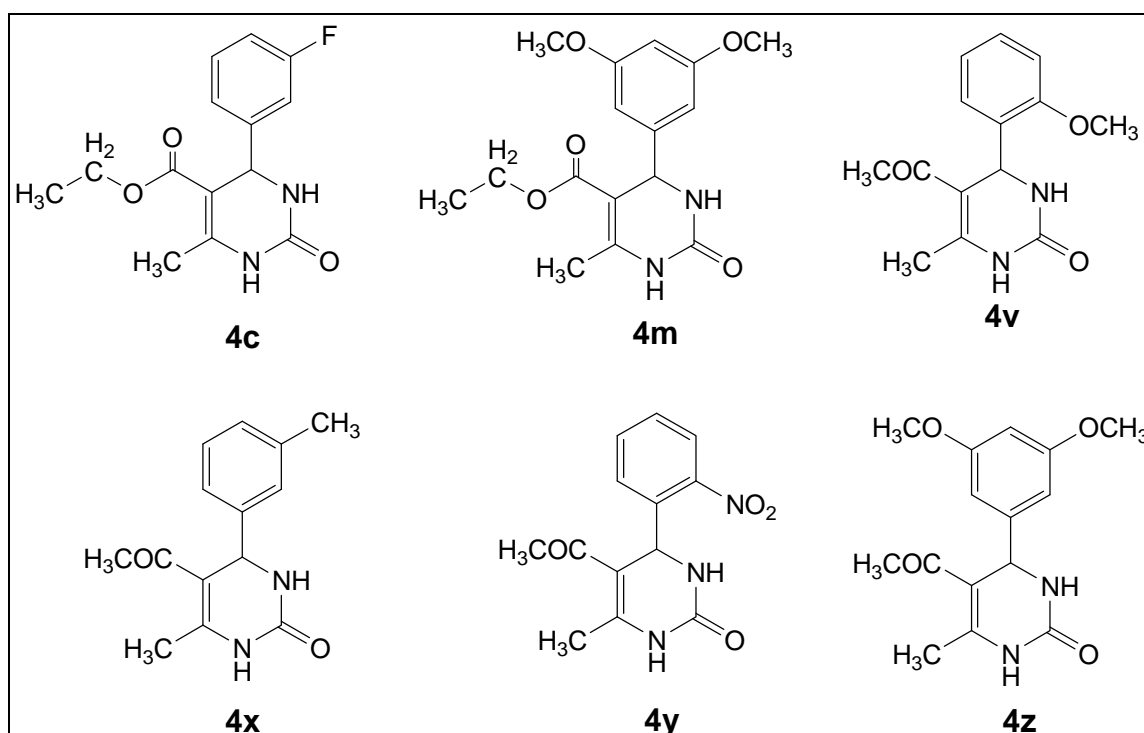
- En RMN C-13:
 - L'apparition d'un carbone quaternaire à 150.50 ppm attribué au C12.
 - Nous avons également remarqué la transformation du carbone quaternaire C6 à 148.8 ppm à un carbone tertiaire à 83.6 ppm.

Conclusion :

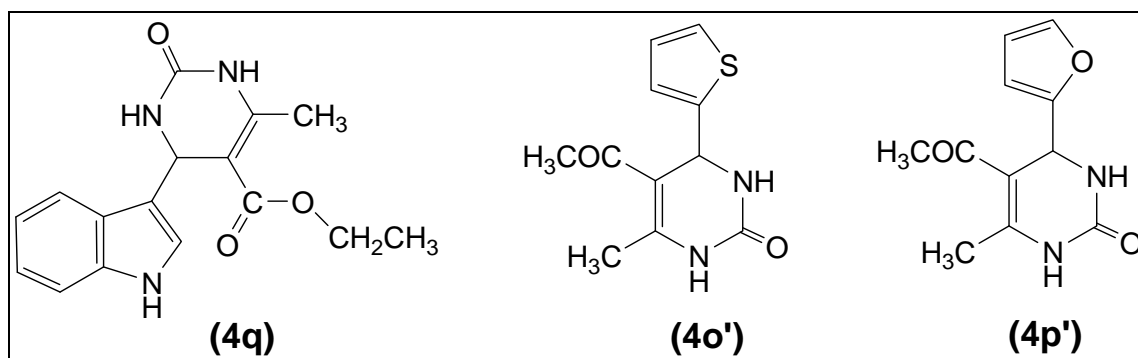
Notre contribution consiste à l'élargissement de la librairie des aldéhydes, par l'introduction des nouveaux aldéhydes aromatiques carbocycliques, hétérocyclique dérivant du thiophène, furane et pour la première fois de l'indole et surtout l'introduction d'une nouvelle classe du type **quinoléique** qui n'a jamais été utilisée au par avant et par conséquent à l'enrichissement de la bibliothèque des dihydropyrimidinones par de nouveaux produits.

NOUVELLE BIBLIOTHEQUE DES DHPMS

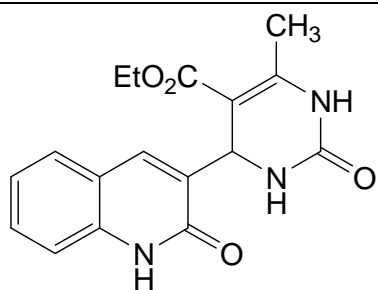
a- Aldéhydes aromatiques benzéniques :



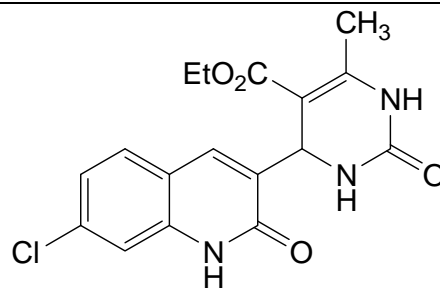
b -Aldéhydes aromatiques hétérocycliques :



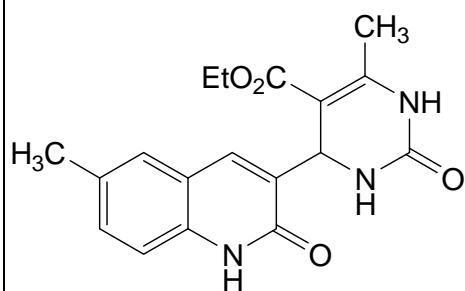
c-Aldéhydes aromatiques quinoléiques



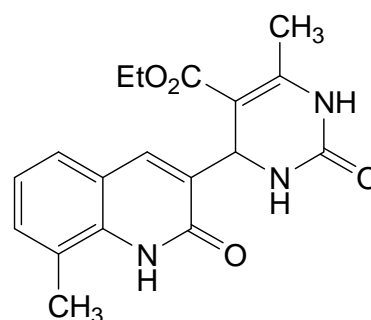
4QDa



4QDb



4QDc



4QDd

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1. (a) K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, B. C. O'Reilly, J. Schwartz, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5898. (b) J. Barluenga, M. Tomas, A. Ballesteros, L. A. Lopez, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4573.
2. J. Barluenga, M. Thomas, A. ballestros, A. lopez, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4573.
3. (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360, (b) C.O. Kappe, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937, (c) C.O. Kappe, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879, (d) P. Wipft, A. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7819, (e) A. Studer, P. Jeger, P. Wipft, D. P. Curran, *J. Org. chem.* **1997**, *62*, 2917.
4. K. Folkers, H. J. Harwood, Treat B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3751.
5. K. Folkers, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2886.
6. (a) Y-F. Chi, Y-L. Wu, *Huaxue Xuebao*, **1956**, *22*, 184.
(b) Y-F. Chi, Y-L. Wu, *Huaxue Xuebao*, **1956**, *22*, 188.
7. I. Hirao, Y. Kato, T. Hujimoto, *Nippon Kagaku Zasshi*, **1964**, *85(1)*, 52.
8. F. Sweet, J. D. Fissekis, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95(24)*, 8741.
9. T. Kato, T. Chiba, M. Sasaki, Pharm. Inst. Tohoku Univ. Sendai, Japan. *Yakugaku Zasshi*, **1981**, *101(2)*, 182.
10. M. Valpuesta Fernandez, F. J. Lopez Herrera, T. Lupion Cobos, Fac. Ciencias, Univ. Malaga, Spain. *Heterocycles* **1988**, *27(9)*, 2133.
11. J. Svetlik, V. Hanus, J. Bella, Inst. Biotechnol., Slovak Tech. Univ., Bratislava, *Czech. J. Chem. Research, Synopses*, **1991**, *1*, 4.
12. M. Ertan, A. Balkan, S. Sarac, S. Uma, J. F. Renaud, Y. Rolland, *Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany)* **1991**, *324(3)*, 135.
13. M. Ertan, A. Balkan, S. Sarac, S. Uma, K. Ruebseman, J. F. Renaud, *Arzneimittel-Forschung*, **1991**, *41(7)*, 725.
14. P. Wipf, A. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7819.
15. M. G. Valverde, D. Dallinger, C. O. Kappe, *Synlett* **2001**, 741.
16. G. Ya. Remennikov, I. V. Boldyrev, N. A. Kapran, L. K. Kurilenko, M. Volgogr, *Inst. Volgograd, Russia. Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii*, **1993**, *3*, 388.
17. S. Sarac, M. Yarim, M. Ertan, F. S. Kilic, K. Erol, *Die Pharmazie*, **2001**, *56(4)*, 298.
18. V. I. Saloutin, Y.V. Burgart, O. G. Kuzueva, C. O. Kappe, O. N. Chupakhin, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *103(1)*, 17.
19. H. Namazi, Y. R. Mirzaei, H. Azamat, *J. Hetero. Chem.* **2001**, *38(5)*, 1051.
20. (a) C. Hu, L. Ding, G. Xing, Y. Xin, S. Wang, Y. Zhongguo, *Huaxue Zazhi*, **2001**, *11(5)*, 255;
21. M. Yarim, S. Sarac, F. S. Kihc, F. K. Erol, *Farmaco*, **2003**, *58(1)*, 17.
22. I. B. Dzvinchuk, T. V. Makitruk, M. O. Lozinskii, *Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, NY, United States) (Translation of Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii)* **2003**, *39(4)*, 455.
23. M. S. Zhidovinova, O. V. Fedorova, G. L. Rusinov, I. G. Ovchinnikova, *Molecular Diversity*, **2003**, *6(3-4)*, 323.
24. M. V. Pryadeina, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin, M. I. Kodess, E. N. Ulomskii, V. L. Rusinov, *Rus. J. Org. Chem. (Translation of Zhurnal Organicheskoi Khimii)* **2004**, *40(6)*, 902.
25. G. V. M. Sharma, K. L. Reddy, P. S. Lakshmi, P. R. Krishna, *J. Hetero. Chem.* **2005**, *42(7)*, 1387.

26. A. Shaabani, A. Bazgir, F. Teimouri, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(4), 857.
27. C. Dai, C. Guo, J. Wang, *Huagong Shikan* **2004**, 18(6), 39-40, 44.
28. T. S. Jin, S. L. Zhang, T. S. Li, *Syn. Commun.* **2002**, 32(12), 1847.
29. S-J. Tu, F. Fang, C-B. Miao, H. Jiang, D-Q. Shi, *Chin. J. Chem.* **2003**, 21(6), 706;
30. S-J. Tu, F. Fang, C-B. Miao, H. Jiang, D-Q. Shi, *Jiegou Huaxue* **2003**, 22, 617.
31. (a) G. Sabitha, G. S. Reddy, K. Kiran, Ch. S. Reddy, J. S. Yadav, *Synlett*, **2003**, 6, 858; (b) S. I. zavyalov, L. B. Kulikova, *Khim.-Farm.Zh.* **1992**, 26, 116.
32. Y. Zhu, Y. Pan, S. Huang, *Synthetic Commun.* **2004**, 34(17), 3167.
33. Y. Zhu, Y. Pan, S. Huang, *Heterocycles* **2005**, 65(1), 133.
34. Y-L. Zhu, S-L. Huang, Y-J. Pan, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 11, 2354.
35. G. Sabitha, K. B. Reddy, R. Srinivas, J. S. Yadav, *Helvetica Chimica Acta*, **2005**, 88(11), 2996.
36. S.Tu, F. Fang, C. Miao, H. Jiang, Y. Feng, D. Shi, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(32), 6153.
37. S-J.Tu, X-T. Zhu, F. Fang, X-J. Zhang, S-L. Zhu, T-J. Li, D-Q. Shi, X-S. Wang, S-J. Ji, *Chin. J. Chem.* **2005**, 23(5), 596.
38. G-P. Hua, S-J. Tu, F. Fang, M-S. Tu, Da-Q. Shi, X-S.Wang, S-J. Ji, *Zhang, Yong Jiegou Huaxue*, **2004**, 23(11), 1295.
39. V. R. Choudhary, V. H. Tillu, V. S. Narkhede, H. B. Borate, R. D. Wakharkar, *Catal. Commun.* **2003**, 4(9), 449.
40. Z-T. Wang, L-W. Xu, C-G. Xia, H-Q. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(42), 7951.
41. K. Rosi Reddy, Ch. Venkateshwar Reddy, M. Mahesh, P. V. K. Raju, N. V. V. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(44), 8173.
42. J. S. Yadav, B.V. S. Reddy, P. Sridhar, J. S. S. Reddy, K. Nagaiah, N. Lingaiah, Saiprasad, Potharaja S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3, 552.
43. B. Gangadasu, S. Palaniappan, Rao, J. Vaidya, *Synlett* **2004**, 7, 1285.
44. (a) M. Mohammadipour Amini, A. Shaabani, A. Bazgir, *Catal. Commun.* **2006**, 7, 843. (b) T-S. Jin, J-C. Xiao, Y-X. Chen, T-S. Li, *Chem. Research* **2004**, 3, 190.
45. M. M. Heravi, F. Derikvand, F. F. Bamoharram, *J. Molecular Catalysis A: Chem.* **2005**, 242(1-2), 173.
46. T-S. Jin, H-X. Wang, C-Y. Xing, X-L. Li, T-S. Li, *Synthetic Commun.* **2004**, 34(16), 3009.
47. K. V. N. S. Srinivas, B. Das, *Synthesis*, **2004**, 13, 2091.
48. R. S. Bhosale, S. V. Bhosale, S. V. B. hosale, T. Wang, P. K. Zubaidha, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(49), 9111.
49. J. S. Yadav, S. P. Kumar, G. Kondaji, R. S. Rao, K. Nagaiah, *Chem. Lett.* **2004**, 33(9), 1168.
50. J. S. Yadav, B.V. S. Reddy, E. J. Reddy, T. Ramalingam, *J. Chem. Res. (S)* **2000**, 354.
51. Y. Thirupathi Reddy, B. Rajitha, P. Narsimha Reddy, B. Sunil Kumar, V. P. G. Rao, *Synthetic Commun.* **2004**, 34(20), 3821.
52. A. Shaabani, A. Bazgir, S. Arab-Ameri, *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2004**, 179(11), 2169.
53. Y-F.Li, L-J. Li, J-T. Li, *Chemistry (Rajkot, India)* **2004**, 1(9), 628. Publisher: Trade Science Inc.
54. Y. Huang, F. Yang, C. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(47), 16386.
55. D. Subhas Bose, M. Sudharshan, S.W. Chavhan, *ARKIVOC* (Gainesville, FL, United States) **2005**, 3, 228.

56. I. Capanec, M. Litvic, A. Bartolincic, M. Lovric, *Tetrahedron* **2005**, 61(17), 4275.
57. C. O. Kappe, S. F. Falsone, *Synlett* **1998**, 7, 718.
58. H. El Badaoui, F. Bazi, R. Tahir, H. B. Lazrek, S. Sebti, *Catalysis Commun.* **2005**, 6(7), 455.
59. H. El Badaoui, F. Bazi, S. Sokori, S. Boulaajaj, H. B. Lazrek, S. Sebti, *Lett. in Org. Chem.* **2005**, 2(6), 561.
60. E. S. Putilova, G. V. Kryshstal, G. M. Zhdankina, N. A. Troitskii, S. G. Zlotin, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41(4), 512.
61. G. Sivaprasad, P.T. Perumal, *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, 42(5), 863.
62. (a) H. Badaoui, F. Bazi, S. Tamani, S. Boulaajaj, M. Zahouily, H. Lazrek, S. Sebti, *Synthetic Commun.* **2005**, 35(19), 2561.
(b) E. Rafiee, H. Jafari, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 16, 2463.
63. S. A. Kotharkar, M. R. Jadhav, R. R. Nagawade, S. S. Bahekar, D. B. Shinde, *Lett. in Org. Chem.* **2005**, 2(7), 662.
64. R. S. Bhosale, A. M. Hashmi, P. K. Zubaidha, M. K. Dongre, *India. Heterocyclic Commun.* **2005**, 11(5), 399.
65. M. S. Shingare, B. R. Madje, S. S. Shindalkar, M. N. Ware, *Chem.* (Rajkot, India) **2005**, 2(3-4), 95.
66. J. Mabry, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **2005**, Volume Date 2006, 47(1), 55.
67. J. Azizian, A. A. Mohammadi, A. R. Karimi, M. R. Mohammadzadeh, *Applied Catalysis, A: General*, **2006**, 300(1), 85.
68. A. Hegedues, Z. Hell, I. Vigh, *Synthetic Commun.* **2006**, 36(1), 129.
69. X. Wang, Z. Quan, F. Wang, M. Wang, Z. Zhang, A. Li, *Synthetic Commun.* **2006**, 36(4), 451.
70. Z-T.Wang, L-W. Xu, C-G. Xia, H-Q. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(8), 1361.
71. Patent application Publication Srinivasan et al. N°. US 2005/0215790 A1 29,09,2005
72. (a) B. C Ranu, A. Hajra, U. Jana, *J. org. chem.* **2000**, 65(19), 6270.
(b) P. Selhi, M. Dabiri, M. A. Zolfigol, M. A. Fard, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2889.
73. (a) N-Y.Fu, Y-F.Yuan, M-L. Pang, Ji-T. Wang, C. Peppe, *J. Organometallic Chem.* **2003**, 672(1-2), 52.
(b) N-Y.Fu, Y-F.Yuan, M-L.Pang, Ji-T. Wang, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **2003**, 24(1), 79; (c) N-Y. Fu, M-L.Pang, Y-F. Yuan, Ji-T. Wang, *Youji Huaxue*, **2003**, 23(10), 1085; (d) M. A. P. Martins, M. V. M. Teixeira, W. Cunico, E. Scapin, R. Mayer, C. M. P. Pereira, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, C. Peppe, Y-F.Yuan, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (49), 8991.
74. J. Lu, Y-J.Bai, Y-H. Guo, Z-J.Wang, H-R. Ma, *Chinese. J. Chem.* **2002**, 20, 681.
75. K. Ramalinga, P. Vijayalakshmi, T. N. B. Kaimal, *Synlett*, **2001**, 6, 863.
76. (a) J. Lu, Y. Bai, Z. Wang, B. Yang, H. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(47), 9075.
(b) W-H. Li, J. Lu, H-R. Ma, *Yingyong Huaxue*, **2001**, 18(7), 566.
77. K. Ramalinga, P. Vijayalakshmi, T. N. B. Kaimal, *Synlett*, **2001**, 6, 863.
78. (a) J. Lu, H-R. Ma, *Synlett*, **2000**, 1, 63; (b) J. Lu, H-R. Ma, W-H. Li, *Youji Huaxue*, **2000**, 20(5), 815; (c) J. Lu, Y. Bai, *Synthesis*, **2002**, 4, 466; (d) J. Lu, F-L. Wang, Fei-Li; Y-J. Bai, W-H. Li, *Youji Huaxue*, **2002**, 22(10), 788; (e) K. Banerjee, A.K. Mitra, *J. Ind. Chem. Soc.* **2003**, 80(1), 51.
79. A. Saini, S. Kumar, S. Sanjay, J.S. Sandhu, *Ind. J. Chem. Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **2004**, 43B (11), 2482
80. E. H. Hu, D. R. Sidler, U.-H. DOLLING, *J. Org. Chem.* **1998**, 718.

81. L. Yang, Y. Guo, J. Lu, Y. Bai, *Huaxue Yanjiu Yu Yingyong*, **2002**, 14(6), 710.
82. S. Kumar, A. Saini, J.S. Sandhu, *Ind. J. Chem. Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **2005**, 44B(4), 762.
83. B. D Subhas, F. Liyakat, Mereyala Hari Babu, *J. org. chem.* **2003**, 68(2), 587.
84. (a) H. Xu, Y-G.Wang, *J. Chem. Research*, Synopses, **2003**, 6, 377.
(b) X. Fan, X. Zhang, Y. Zhang, *J. Chem. Research, S*, **2002**, 9, 436.
85. (a) Abdel-fattah, A. A. Ashraf, *Chem. Synthesis*, **2003**, 15, 2358.
(b) M. A. Pasha, N. R. Swamy, V.P. Jayashankara, *Ind. J. Chem. Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **2005**, 44B(4), 823.
(c) Q. Yu, F. Wei, L. Huang, Z. Fang, W. Ma, *Abstracts of Papers, 230th ACS National Meeting, Washington, DC, United States, Aug. 28-Sept. 2005*, 1, 2005
86. (a) M. Gohain, D. Prajapati, J.S. Sandhu, *Synlett*, **2004**, 2, 235.
(b) K-Y. Lee, K-Y. Ko, *Bulletin of the Korean Chem. Soc.* **2004**, 25(12), 1929.
87. (a) J. Lu, H. R. Ma, W. H. Li, *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, 20, 815
(b) J. Lu, H. R. Ma, W. H. Li, *Synlett*, **2000**, 63.
(c) S. J. Tu, J. F. Zhou, P. J. Cai, H. Wang, J. C. Feng, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 147.
(d) J. Lu, Y. Bai, *Synthesis*, **2002**, 466.
(e) K. BANERJEE, A. K. Mitra, *J. Ind. Chem. Soc.* **2003**, 80, 51.
(d) S. XUE, Y.-C. SHEN, Y.-L. Li, X.-M. SHEN, Q.-X. GUO, *Chinese J. Org. Chem.* **2002**, 20, 385.
88. (a) A.V. Narsaiah, A.K. Basak, K. Nagaiah, *Synthesis*, **2004**, 8, 1253.
(b) B. R. Madje, S.S. Shindalkar, M.S. Shingare, *Ind. J. Hetero. Chem.* **2004**, 14(2), 179.
89. (a) D. Russowsky, F.A. Lopes, Victor S. S. Da Silva, Canto, F. S. Karen D'Oca, G. M. Marcelo, M. N. Godoi, *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15(2), 165.
(b) P. Afzal, V.P. Jayshankara, *Ind. J. Hetero. Chem.* **2005**, 14(3), 261.
90. A. K. Misra, G. Agnihotri, S. K. Madhusudan, *Ind. J. Chem. Section B: Org. Chem. Including Med. Chem.*, **2004**, 43B(9), 2018.
91. S. Kumar, A. Saini, J.S. Sandhu, *Ind. J. Chem. Section B: Org. Chem. Including Medicinal Chemistry*, **2004**, 43B(7), 1485.
92. (a) H. Salehi, Q-X. Guo, *Chin. J. Chem.* **2005**, 23(1), 91.
(b) G-L.Zhang, X-H.Cai, *Syn. Commun.* **2005**, 36(6), 829.
93. M. S. Shingare, B. R. Madje, R. Balaji, S. S. Shindalkar, M. N. Ware, *Chem. (Rajkot, India)* **2005**, 2(5), 158.
94. R. R. Nagawade, S. Kotharkar, A. Sandeep, M. Shinde, *Communications* **2005**, 4, 150.
95. S. K. De, R. A. Gibbs, A. Richard, *Synthesis* **2005**, 11, 1748.
96. A. Manjula, B.V. Rao, P. Neelakantan, *Syn. Commun.* **2004**, 34(14), 2665.
97. (a) V. R. Choudhary, V. H. Tillu, V. S. Narkhede, H. B. Borate, R. D. Wakharkar, *Catal. Commun.* **2003**, 4(9), 449 ; (b) Q. Sun, Y-Q. Wang, Ze-M. Ge, Tie-M. Cheng, R-T. Li, *Synthesis*, **2004**, 7, 1047.
98. (a) D. Russowsky, F. A. Lopes, V. S. S. da Silva, K. F. S. Canto, M. G. Montes D'Oca, M. N. Godoi, *J. Braz. Soc.* **2004**, Vol. 5, N° 2, 165.
(b) G. Sabitha, G. S. Reddy, K. Kiran, K. B. Reddy, K. J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(34), 6497.
99. (a) P. P. Baruah, S. Gadhwal, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Chemistry Lett.* **2002**, 10, 1038; (b) G. Maiti, P. Kundu, C. Guin, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(13), 2757; (c) S. Rudrawar, *Synlett* **2005**, 7, 1197.

100. X. Han, F. Xu, Y. Luo, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 8, 1500.
101. A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(27), 4495.
102. (a) M. M. Khodaei, A. R. Khosropour, M. Beygzadeh, *Synth. Commun.* **2004**, 34(9), 1551; (b) A. R. Khosropour, M. M. Khodaei, M. Beygzadeh, M. Jokar, *Heterocycles*, **2005**, 65(4), 767.
103. M. M. Khodaei, A. R. Khosropour, M. Jowkar, *Synthesis*, **2005**, 8, 1301.
104. M. A. Chari, D. Shobha, T. K. Kumar, P. K. Dubey, *ARKIVOC* (Gainesville, FL, United States) **2005**, 15, 74.
105. (a) Y. Ma, C. Qian, L. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.* **2000**, 65(12), 3864; (b) L. E. Overman, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.* **2001**, 66(9), 3167; (c) R-F. Chen, C-T. Qian, *Chinese. J. Chem.* **2002**, 20(5), 427.
106. (a) A. S. Paraskar, G. K. Dewkar, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(16), 3305; (b) H. Xu, Y-G. Wang, *Chinese. J. Chem.* **2003**, 21(3), 327.
107. (a) H. Xu, Y-G. Wang, *Ind. J. Chem. Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **2003**, 42B(10), 2604; (b) Q. Yu, L. Huang, S. Yao, Z. Fang, W. Ma, Abstracts of Papers, 227th ACS National Meeting, Anaheim, CA, United States, **2004**, 2004, MEDI-323.
108. D. Gong, L. Zhang, C. Yuan, *J. Hetero. Chem.* **2003**, 14(1), 13.
109. (a) P. Shanmugam, G. Annie, P. T. Perumal, *J. Hetero. Chem.* **2003**, 40(5), 879. (b) R. Ghosh, S. Maiti, A. Chakraborty, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2004**, 217(1-2), 47; (c) M. N. Godoi, H. S. Costenaro, E. Kramer, P. S. Machado, M. G. Montes D'Oca, D. Russowsky, *Quim. Nova*, **2005**, 28(6), 1010.
110. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, R. Srinivas, C. Venugopal, T. Ramalingam, *Synthesis*, **2001**, 9, 1341.
111. M. J. Lusch, J. A. Tallarico, *Org. Lett.* **2004**, 6(19), 3237.
112. W. Su, J. Li, Z. Zheng, Y. Shen, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46(36), 6037.
113. P. Shanmugam, P. T. Perumal, *J. Chem. Research, S.*, **2003**, 9, 601.
114. Y. T. Reddy, P. N. Reddy, B. S. Kumar, G. V. P. Rao, B. Rajitha, *In. J. Chem. Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **2005**, 44B(6), 1304.
115. K. Ananda Kumar, M. Kasthuraiah, C. Suresh Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(44), 7873.
116. M. A. Pa Sha, V. P. J. Shankara, *Asian J. Chem.* **2005**, 17(3), 1858.
117. (a) S. Tu, F. Fang, C. Miao, H. Jiang, D. Shi, X. Wang. *Abstracts of Papers, 225th ACS National Meeting, New Orleans, LA, United States, March 23-27, 2003*, 2003; (b) S. Tu, F. Fang, S. Zhu, T. Li, X. Zhang, I. Zhuang, *Synlett* **2004**, 3, 537. (c) S. Tu, F. Fang, S. Zhu, T. Li, X. Zhang, Q. Zhuang, *J. Hetero. Chem.* **2004**, 41(2), 253.
118. M. M. Khodaei, P. Salehi, M. A. Zolfigol, S. Sirouszadeh, *Polish J. Chem.* **2004**, 78(3), 385.
119. M. J. Lusch, J. A. Tallarico, *Org. Lett.* **2004**, 6(19), 3237.
120. M. Wang, Z-C. Wang, Z-L. Sun, H. Jiang, *Transition Metal Chem.* (Dordrecht, Netherlands) **2005**, 30(7), 792.
121. M. Wang, H. Jiang, Z. Wang, *J. Chem. Research*, **2005**, 11, 691.
122. (a) M. Zhang, Y-Q. Li, M-Y. Zhou, *Chinese. J. Chem.* **2006**, 24(2), 282. (b) M. Zhang, Y-Q. Li, *Syn. Commun.* **2006**, 36(7), 835.
123. S. Tu, F. Fang, C. Miao, H. Jiang, D. Shi, X. Wang, *J. Chem. Research, S.* **2003**, 9, 544.
124. F. Fang, H. Jiang, T-J. Li, S-L. Zhu, X-J. Zhang, *Xuzhou Shifan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban*, **2003**, 21(2), 75.

125. R. Varala, M. Mujahid Alam, S. R. Adapa, *Synlett* **2003**, No 1, 67.
126. A. S. Paraskar, G. K. Dewar, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3305.
127. Brindaban C, Rannu *et al.* *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6270;.
128. N-Y. fu, Y-F. Yuan Z. Cao, S-W. Wang, J-T. Wang, C. Peppe, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4801.
129. K. Ramalinga, P. Vijayalakshmi, T. N. B. Kaimal, *Synlett* **2001**, No 6, 863.
130. M. M. Hera *et al.* *Catal. Commun.* **2006**, 7, 373.
131. Shujiang Tu *et al.* *Synlett* **2004**, 3, 537.
132. Ezzat Rafiee, Hadi jafari, *Biorganic & medecinal chemistry lett.* **2006**, 16, 2463.
133. Ghillus Yadav *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 552.
134. (a) M. Kidwai, S. Saxena, R. Mohan, R. Venkataramanan, *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1*, **2002**, 16, 1845; (b) K. Folkers, H. J. Harwood, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 3751.
135. J. S. Yadav, B.V. Reddy, S. Reddy, E. Jagan, T. Ramalingam, *J. Chem. Research, S.* **2000**, 7, 354.
136. B. Jauk, T. Pernat, C.O. Kappe, *Molecules* [Electronic Publication] **2000**, 5(3), 227.
137. D. S. Bose, F. Liyakat, H. B. Mereyala, *J. Org. Chem.* **2003**, 68(2), 587.
138. S. Ichiro, S. Yuko, T. Kei, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7861.
139. P. Wipf, Cunningham, April. Dep. Chem., Univ. Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(43), 7819.
140. C.O. Kappe, S.F. Falsone, *Synlett* **1998**, 7, 718.
141. P.P. Baruah, S. Gadhwal, D. Prajapati, J.S. Sandhu, *Chemistry Lett.* **2002**, 10, 1038.
142. S.I.Zavyalov, L.B. Kulikova, *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1992**, 26(7-8), 116.
143. K. Ramalinga, P. Vijayalakshmi, T. N. B. Kaimal, *Synlett* **2001**, 6, 863.
144. A. S. Paraskar, G. K. Dewkar, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(16), 3305.
145. G. Maiti, P. Kundu, C. Guin, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(13), 2757.
146. V.M. Garcia D. Dallinger, C.O. Kappe, *Synlett* **2001**, 6, 741.
147. J. Peng, Y. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5917.
148. Xiao-Hua Chen, Xiao-Ying Xu, Hua Liu, Lin-Feng Cun, and Liu-Zhu Gong *J. Am. Chem. Soc.*; **2006**; 128(46), 14802.
149. (a) B.C. Ranu, A. Hajra, S.S. Dey, *Organic Process Research & Development* **2002**, 6(6), 817; (b) M. Kidwai, S. Saxena, R. Mohan, R. Venkataramanan, *J. Chem Soc., Perkin Transactions 1*, **2002**, 16, 1845 ; (d) Y. Ma, Ch. Qian, L. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.* **2000**, 65(12), 3864; (e) D. Subhas Bose, Madapa Sudharshan, Sanjay W. Chavhan. *ARKIVOC*, **2005** (iii) 228; (f) Deyanira Angeles-Beltrán 1, Leticia Lomas-Romero 2, Victor H. Lara-Corona 2, Eduardo González-Zamora 2 and Guillermo Negrón-Silva 1, *Molecules* **2006**, 11, 731.
150. (a) Ezzat Rafiee, Famaïda. Shahbazi. *J. Mol. Catal. A :chemical*, **2006**, 250, 57. (b) S.K. De, R.A. Gibbs, *Synthesis*, **2005**, 11, 1748.
151. D. Russowsky, F.A. Lopes, S. Da, S.S. Victor, K.F.S.Canto, M.G. D'Oca, M. Godoi, N. Marla, *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15(2), 165.
152. Patent application Publication Srinivasan *et coll.* N°. US 2005/0215790 A1 29, 09, **2005**.
153. M. Kidawi, S. Saxena, R. Mohan, R. Venkaramanan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **2002**, 1, 1845.

154. (a) K. Banerjee, A. K. Mitra, *J. Ind. Chem. Soc.* **2003**, *80*, 51; (d) S. Xue, Y.-C. Shen, Y.-L. Li, X.-M. Shen, Q.-X. Guo, *Chinese, J. Org. Chem.* **2002**, *20*, 385.
155. (b) M. Kidawi, P. Sapra, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1639; (c) V. R. Choudhary, V. H. Tillu, V. S. Narkhede, H. B. Borate, R. D. Wakharkar, *Catal. Commun.* **2003**, *4*, 449 ;
156. (d) S.J. Tu, F. Fang, C-B. Miao, H. Jiang, D-Q. Shi, *Chin. J. Chem.* **2003**, *21(6)*, 706. (e) S.J. Tu, F. Fang, C-B. Miao, H. Jiang, D-Q. Shi, *Jiegou Huaxue* **2003**, *22*, 617. (f) C.O. Kappe, D. Kumar, R.S. Varma, *Synthesis* **1999**, 1799. *Elem.* **2003**, *44*, 6153; (g) R. Gupta, A.K. Gupta, S. Paul, P.L. Kachroo, *Indian J. Chem.* **1995**, *34B*, 151.
157. (a) J-T. Li, J-F. Han, J-H. Yang, T-S. LI, *Ultrasonics Sonochemistry* **2003**, *10*, 119. (b) J. S. Yadav, B.V. S. Reddy, K. B. Reddy, K. S. Raj, R. Prasad, *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **2001**, *1*, 1939.
158. M. Salomom, R. Osnaya, L. Gomez, G. Arroyo, F. Delgado, R. Miranda, *Rev. Socied. Quim. Mexico* **2001**, *45*, 206.
159. N. Foroghifar, A. Mobinikhaldi, H. Fathinjadirandehi, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Rilet.*
160. (a) C. O. Kappe, D. Kumar, R. S. Varma, *Synthesis*, **1999**, *10*, 1799. (b) J. S. Yadav, B.V.S. Reddy, E. J. Reddy, T. Ramalingam, *J. Chem. Res., (s)* **2000**, 354.
161. M. M. Heravi, K. Bakhtiari, F. Z. Bamoharram, *Catal. Commu.* **2006**, *7*, 373.
162. N-Y. Fu, Y-F. Yuan, Z. Cao, S-W. Wang, J-T. Wang, C. Peppe, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801.
163. C. Jiang, Qi Dong You, *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 647.
164. J. Lu, Y. Bay, *Synthesis*, **2002**, 466.
165. S. TU, F. Fang, S. L. Zhu, T. X. Zhang, Q. Zhuang, *Synlett* **2004**, 53.
166. M. M. Amini. A. Shaabani, A. Bazgir, *Catal. commun.* **2006**, *7*, 843.
167. J. S. Yadav, V. Basi, S. Reddy, R. Srinivas, C. Venugopal, T. Ramalingam, *Synthesis*, **2001**, *9*, 1341.
168. J. Svetlik, V. Hanus, J. Bella, *J. Chem. Research*, (S) **1991**, 4.
169. G. Salitha, G. S. K. Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6497.
170. Y. Yu, D. Liu, C. Liu, G. Lu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3508.
171. F. L. Zump, M. Flüß, K. Schmitz, A. Lender, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1421.
172. Y. Ma, C. T. Qian, L. M. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864.
173. *Multicomponent reactions*. Edited by Jieping Zhu, Hugues Bienaymé, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, weinheim, **2005**.
174. J. S. Yadav, B.V. S. Reddy, R. Srinivas, C. Venugopal, T. Ramalingam, *Synthesis*, **2001**, *No 29*, 1341.
175. J. Svetlik, V. Hanus, J. Bella, *J. Chem. Res. (S)* **1991**, *1*, 4
176. (a)K. Folkers, H. J. Harwood, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3751 (b) J. Lu, H. Ma, *Synlett.*, **2000**, 63.
181. *Traité de pharmacie chimique*, Tome 4, 4e éd. p. 2495.
182. *Traité de pharmacie chimique*, Tome 4, 4e éd. p. 2504.
183. H. Hayashi, Y. Miwa, I. Miki, S. Ichikawa, N. Yodam, A. Ishim, F. Suzuki, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 4893.
184. E ; De Clercq, *Mol. Pharmacol.*, **2000**, *57*, 833
185. (a) *Drugs Future*, **1987**, *11*, 819; (b) *Drugs Future*, **1991**, *15*, 1152.

186. (a) F. Dorvault, « *L'officine* », 21e édition, **1982**, p.312 ;
(b) A. Lespagnol, *Chimie des médicaments*, tome 1, p. 244.
187. F. Dorvault, « *L'officine* », 21e édition, **1982**, p.709.
188. C. R. Worthing, « *The pesticide manual* », 8^eéd., British crop protection council, BCPC, U.K, **1987**, p. 405.
189. R. A. Katritzky, W. C. Rees, E. F.V. Scriven, «*Comprehensive heterocyclic chemistry*», 1^e éd., **1994**, Vol 5, p. 294
190. S. D. Barton, W. D. Ollis, “*Coprehensive organic chemistry, the synthesis and reaction of organic compounds*”, 1e éd. Lst, **1979**, Vol.4, p.180.
191. K. Laalaoui, «*Thèse de Doctorat d'état*», Université Mentouri-Constantine, **2003**.
192. L. Korrichi, D. Bendjedou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, *J. Egypt, Ger. Soc. Zoll.*, **2003**, 40, 95.

CONCLUSION

GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Le chimiste est confronté à des molécules, sous forme de structures très complexes, livrées par la nature en des concentrations trop faibles mais qui sont très importantes, car elles sont dotées d'un potentiel thérapeutique élevé.

Pour pouvoir utiliser ce genre de molécules, il est impératif pour le chimiste de les synthétiser. La réaction à composants multiples (**MCRs**) constitue un excellent outil de synthèse pour répondre à cette attente. Cela nous a exhortés à mener une étude sur une de ces réactions importantes « **la réaction de Biginelli** » que nous avons développée comme suite:

- Dans l'introduction générale : nous avons évoqué, d'une part, l'importance des produits à noyau quinoléique et, d'autre part, les produits à noyau dihydropyrimidinone pour mettre en exergue notre thème qui a consisté à réunir les deux noyaux sur la même molécule par de nouvelles voies de la réaction de Biginelli.
- Dans le premier chapitre , nous avons dégagé une chronologie des MCRs à travers des exemples de chaque réaction à composants multiples pour faire ressortir, enfin, celle qui a répondu à notre stratégie « la réaction de Biginelli »
- Dans le deuxième chapitre : nous avons développé une étude à travers la bibliographie de la réaction de Biginelli.
- Dans un troisième chapitre que nous avons scindé en plusieurs parties :

1°) La première partie : présentée sous forme d'une mise au point, tout à fait originale, a porté sur une étude et une analyse de tous les facteurs de la réaction (catalyseur, solvant, réactifs, chauffage...) pour en déduire et déterminer nos nouvelles conditions pour la réaction de Biginelli.

2°) La deuxième partie a porté sur l'application des nouvelles conditions déterminées, d'une part, sur des réactifs déjà utilisés afin de comparer les performances de nos nouvelles voies par rapport à ce qui a été fait et, d'autre part, pour enrichir la bibliothèque des dihydropyrimidinones en utilisant de nouveaux réactifs. Tout comme, nous avons démontré par quel mécanisme a évolué la réaction de Biginelli avec un de nos catalyseurs.

- Enfin, la dernière partie a porté sur l'étude et l'analyse de toutes les DHPMs synthétisées et sur leur méthode de préparation.

Ce travail a fait l'objet :

1) D'une publication dans le journal « *E-Journal of chemistry* » sous le titre "***An efficient and reusable catalyst for one pot three component synthesis of substituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H) ones***"

2) d'autres publications en cours d'études auprès des référés d'autres journaux.

PARTIE

EXPERIMENTALE

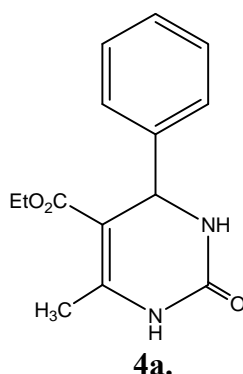
SYNTHESE DES DIHYDROPYRIMIDINONES (DHPMS)

MODE OPERATOIRE GENERAL:

Dans un ballon de 50 ml, un mélange de l'aldéhyde (2.5 mmol), β -cétoster (2.5 mmol), l'urée/thiourée (3.4 mmol) et une quantité catalytique du catalyseur est chauffé à reflux dans 3-5 ml de l'acétonitrile sous agitation magnétique pendant le temps approprié indiqué dans le tableau correspondant pour chaque catalyseur (Tableaux 1 et 2). L'évolution de la réaction est suivie par CCM.

Le mélange réactionnel, refroidit à température ambiante, est versé sur la glace (30 g) et agité pendant 5-10 minutes. Le solide formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4a)



A partir de 0.25 ml du benzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **4a**.

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement(%) 4a	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	96	206-207
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10mol%	94	203-205

Solide incolore.

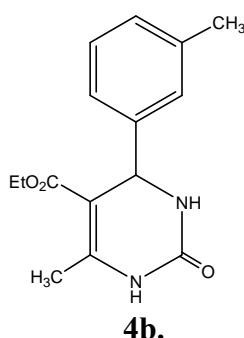
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, *J* Hz): 9.24 (s, 1H, N₁-H); 7.78 (s, 1H, N₃-H), 7.28 (m, 5H, C₆H₅), 5.14 (s, 1H, *J*=2.87Hz, CH), 4.01 (q, *J* = 7.06 Hz, 2H, OCH₂CH₃),

2.25 (s, 3H, CH_3), **1.09** (t, $J=7.06$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 165.8, 152.6, 148.8, 145.3, 128.8, 127.7, 126.7, 99.7, 59.6, 54.4, 18.2, 14.5

IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}): 3242, 3117, 2980, 1721, 1637, 1522, 1462, 1288, 1092, 770.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3-méthylphényl) 6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4b)



A partir de 0.28 ml de 3-méthylbenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur on obtient le produit **4b**.

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4b	Tfus. (°C)
$Pb(NO_3)_2$	5 mol%	75	228-230
$Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	---	--	---

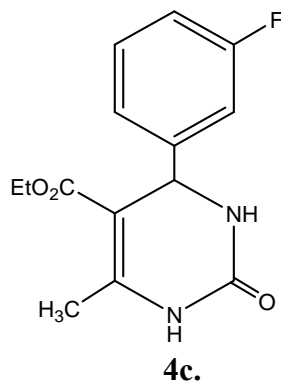
Solide blanc.

RMN 1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): **9.18** (s, 1H, N_1-H), **7.82** (s, 1H, N_3-H), **7.24** (dd, 1H, $J=7.15$, $J=7.20$ Hz, CH_{arom}),

7.08 (d, 1H, $J=7.63$ Hz, CH_{arom}), **7.07** (d, 1H, $J=8.48$ Hz, CH_{arom}) **7.01**(s, 1H, CH_{arom}), **5.25** (d, 1H, $J=3.30$ Hz, CH), **3.97** (q, $J=7.11$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), **2.28** (s, 3H, $Ph-CH_3$), **2.26** (s, 3H, CH_3), **1.10** (t, $J=7.11$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 165.7, 153.9, 148.4, 144.7, 138.0, 128.9, 128.4, 127.5, 114.8, 62.0, 54.6, 24.8, 17.1, 14.9.

IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}): 3252, 3117, 2980, 2880, 1725, 1639, 1520, 1472, 1285, 1072, 775.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3-fluorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4c)

A partir de 0.26 ml de 3-fluorobenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur on obtient le produit (4c).

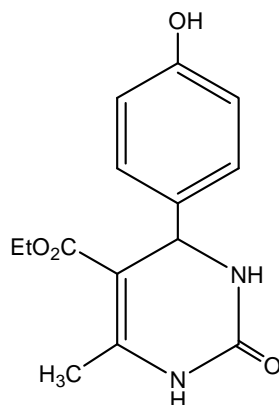
catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%)	Tfus. (°C)
		4c	
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	96	208-210
Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	---	--	---

Solide blanc.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 9.31 (s, 1H, N₁-H), 7.80 (s, 1H, N₃-H), 7.34-7.00 (m, 4H, C₆H₄), 5.20 (d, 1H, J=3.16Hz, CH), 4.10 (q, J= 7.06 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.15 (t, J= 7.06 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 165.6, 164.5, 160.6, 152.4, 149.3, 148.0, 130.9, 122.6, 114.0, 113.5, 99.1, 59.7, 18.2, 14.5.

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3348, 3228, 2935, 2815, 1721, 1637, 1522, 1462, 1400, 1288, 1092, 1000, 770.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-hydroxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one:
(4d)**4d.**

A partir de 0.30g de 4-hydroxybenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur on obtient le produit (**4d**).

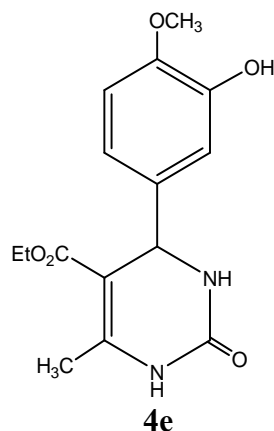
Catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement(%)	Tfus. (°C)
		4d	
Pb(NO ₃) ₂	5 mol%	89	230-232
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10 mol%)	86	232-234

Solide incolore.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 9.18 (s, 1H, OH), 7.79 (s, 1H, N1-H), 8.91 (s, 1H, OH), 7.79 (s, 1H, N3-H), 7.19-6.89 (m, 4H, C₆H₄), 5.37 (s, 1H, CH), 3.99 (q, J=7.06 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 1.05 (t, J=7.06 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 168.5, 158.9, 152.6, 148.4, 136.7, 128.1, 114.3, 110.1, 63.7, 55.5, 15.6, 13.7

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3520, 3230, 3150, 1705, 1690.

5-Ethoxycarbonyl-6-méthyl-4-(3-hydroxy-4-méthoxy)-phényl)-3,4-dihydropirimidin-2(1H)-one: (4e).

A partir de 0.38g de 3-hydroxy-4-méthoxybenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **4e**.

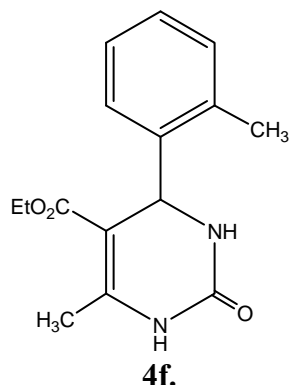
catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4e	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	60	186-188
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	-----	---	---

Solide blanc cassé.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : **9.12** (s, 1H, OH), **8.92** (s, 1H, N₁-H), **7.61** (brs, 1H, N₃-H), **6.77** (d, 1H, J=8.32Hz, CH_{arom}), **6.69** (d, 1H, J=2.15Hz, CH_{arom}), **6.65** (dd, 1H, J=8.30Hz, J=2.15Hz, Hz, CH_{arom}), **5.04** (d, z=3.171H, CH), **4.30** (q, J=7.06 Hz, 2H, OCH₂CH₃) **3.72** (s, 3H, OCH₃), **2.24** (s, 3H, CH₃), **1.12** (t, J=7.06 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 165.8, 152.7, 148.2, 147.3, 146.7, 138.0, 117.3, 114.1, 112.4, 100.1, 59.6, 56.1, 53.8, 18.2, 14.5

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3242, 3117, 2980, 2906, 1728, 1639, 1532, 1460, 1278, 1092, 767.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(2-méthylphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4f)

A partir de 0.29 ml de 2-méthylbenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **4f**.

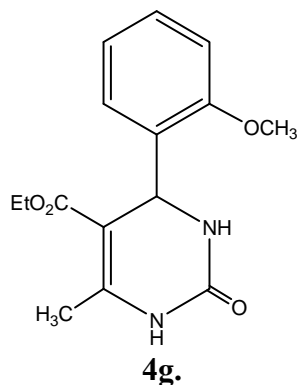
catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4f	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	89	202-204
Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10mol%	80	203-205

Solide blanc

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz) : 9.18 (s, 1H, N₁-H), 7.82 (s, 1H, N₃-H), 7.15-7.11 (m, 4H, C₆H₄), 5.39 (s, 1H, CH), 3.97 (q, J=7.06 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.40 (s, 3H, C₆H₄-CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 0.98 (t, J= 7.06 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 165.3, 151.6, 148.4, 143.3, 134.7, 130.1, 127.2, 126.6, 93.3, 59.1, 50.6, 18.7, 17.7, 13.9.

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) : 3248, 3117, 2975, 1722, 1630, 1532, 1462, 1283, 1092, 768.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4g).

A partir de 0.3 ml de 2-méthoxybenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **4g**.

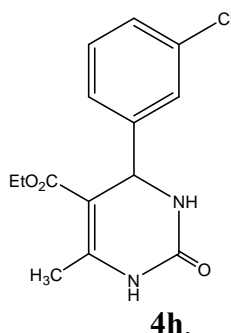
catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%)	Tfus. (°C)
		4g	
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	84	258-259
Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10mol%	82	257-259

Solide blanc.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.12 (s, 1H, N₁-H), 7.56 (s, 1H, N₃-H), 7.35-7.22 (m, 1H, CH_{arom}), 7.10-7.01(m, 2H, CH_{arom}), 6.93-6.74 (m,1H, CH_{arom}), 5.58 (s, 1H, CH), 4.04 (q, J=7.04 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.87(s, 3H, OCH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 1.06 (t, J=7.04 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 165.6, 156.6, 152.6, 148.5, 131.8, 129.8, 127.1, 120.3, 111.6, 108.2, 65.1, 55.3, 49.1, 14.9, 14.4

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3224, 3109, 2928, 2848, 1721, 1677, 1522, 1432, 1274, 759.

4-(3-Chlorophényl)-5-éthoxycarbonyl-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4h)

A partir de 0.28 ml de 3-chlorobenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **4h**.

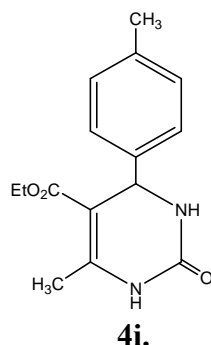
catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4h	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	70	190-193
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10mol%	65	190-192

Solide jaune lumineux.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.24 (s, 1H, N₁-H), 7.77 (s, 1H, N₃-H), 7.36-7.17 (m, 4H, C₆H₄), 5.14 (s, 1H, CH), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃);

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 165.2, 151.9, 148.9, 147.2, 132.9, 130.4, 127.2, 126.2, 124.9, 98.7, 59.3, 53.6, 17.8, 14.0

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3275, 3167, 2990, 1781, 1687, 1572, 1492, 1300, 1192, 778.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-méthylphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one:(4i)

A partir de 0.28 ml de 4-méthylbenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4i**).

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4i	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	69	213-215
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10mol%	70	212-214

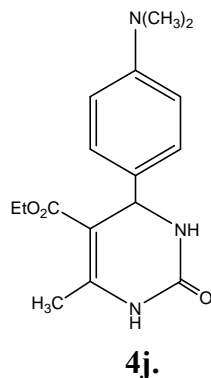
Solide blanc.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.15 (s, 1H, N1-H), 7.80 (s, 1H, N3-H), 7.10 (m, 4H, C₆H₄), 5.09 (s, 1H, CH), 3.96 (q, J=7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.33 (s, 3H, Ph-CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 165.3, 152.2, 148.1, 141.9, 136.3, 128.8, 126.1, 99.5, 59.1, 53.7, 20.6, 17.7, 14.1.

(KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3252, 3117, 2980, 1702, 1647, 1522, 1462, 1228, 1092, 780.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-(diméthylamino)phényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4j)



A partir de 0.37g de 4-(diméthylamino)benzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4j**).

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4j	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	71	255-256
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10mol	70	255-257

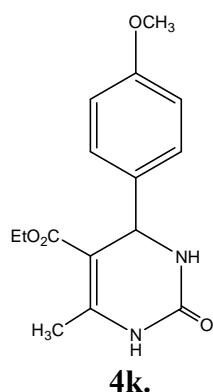
Solide marron claire.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 9.40 (s, 1H, N1- H), 7.77 (brs, 1H, N3- H), 7.30-7.56 (m, 4H, C_6H_4), , 5.56 (s, 1H, CH), 3.90 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H, OCH_2CH_3), 2.28 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.02 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, , OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 165.9, 152.7, 150.2, 148.1, 133.0, 127.3, 112.6, 100.3, 62.0, 59.5, 53.7, 15.3, 14.6.

IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}): 3280, 3185, 2928, 1710.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one:
(4k)



A partir de 0.3 ml de 4-méthoxybenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **4k**.

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4k	Tfus. (°C)
$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	5mol%	89	200-202
$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	10mol%	89	199-200

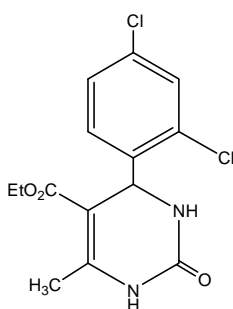
Solide incolore.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 8.95 (s, 1H, N1- H), 7.24 (s, 1H, N3- H), 7.18 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, CH_{arom}), 6.78 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, CH_{arom}), 5.09 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, CH), 3.98 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 165.2, 158.2, 152.0, 147.4, 136.9, 127.1, 113.2, 99.5, 58.6, 54.6, 53.3, 17.5, 13.8.

IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}): 3242, 3109, 2980, 2848, 1721, 1677, 1532, 1472, 1268, 1112, 759.

4-(2,4-Dichlorophényl)-5-éthoxycarbonyl-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one:



(4I)

A partir de 0.44g de 2,4-dichlorobenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **(4I)**.

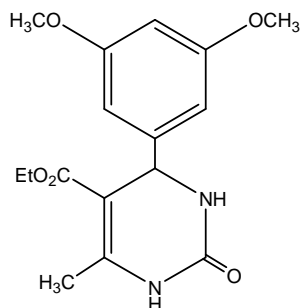
Catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4I	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	77	247-248
Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10mol%	66	247-249

Solide jaune claire.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : **9.38** (s, 1H, N₁-H), **7.79** (brs, 1H, N₃-H), **7.58** (d, 1H, $^4J=2.08\text{Hz}$, CH_{arom.}), **7.42** (dd, 1H, $^3J=8.39\text{Hz}$, $^4J=2.08\text{Hz}$, CH_{arom.}), **7.32** (d, 1H, $^3J=8.41\text{Hz}$, CH_{arom.}), **5.66** (s, 1H, CH), **3.91** (q, 2H, $^3J=8.12\text{Hz}$, OCH₂CH₃), **2.30** (s, 3H, CH₃), **1.01** (t, 3H, $^3J=8.12$, OCH₂CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 165.6, 151.6, 150.0, 141.4, 133.0, 130.7, 129.1, 128.4, 97.9, 59.6, 51.6, 18.1, 14.4.

IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}): 3220, 2968, 1700, 1640, 768.

4-(3,5-Diméthoxyphényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4m)**4m.**

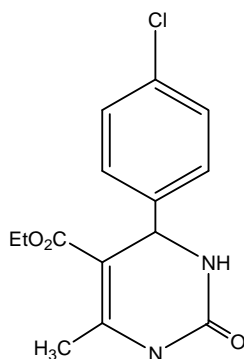
A partir de 0.41g de 3,5-diméthoxybenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4m**).

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%)	Tfus. (°C)
		4m	
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	70	316-318
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	--	--	--

Solide blanc.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.25 (s, 1H, N₁-H), 7.76 (s, 1H, N₃-H), 6.36 (m, 3H, CH_{arom}), 5.10 (d, 1H, J= 3.22 Hz, CH), 4.02 (q, 2H, ³J=7.07Hz, OCH₂CH₃), 3.70 (s, 6H, Ph-(OCH₃)₂), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.08 (t, 3H, ³J=7.07HZ, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 165.8, 160.9, 152.7, 149.8, 147.4, 104.8, 99.4, 98.7, 59.5, 55.5, 54.1, 18.2, 14.6.

4-(4-Chlorophényl)-5-éthoxycarbonyl-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4n)**4n.**

A partir de 0.35 g de 4-chlorobenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4n**).

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%)	Tfus. (°C)
		4n	
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	85	211-214
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	---	--	--

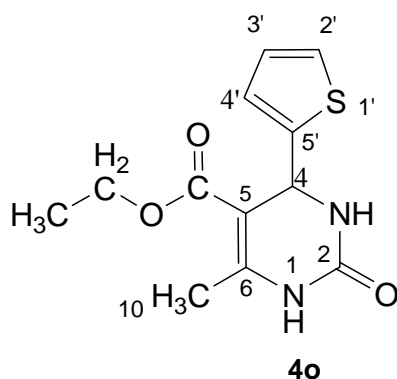
Solide blanc.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.26 (d, J=1.22Hz, 1H, N₁-H), 6.42 (brs, 1H, N₃-H), 7.40(d, J=8.4Hz, 2H, CH_{arom.}), 7.25 (d, J= 8.4Hz, 2H, CH_{arom.}), 5.12 (d, J=3.0Hz, 1H, CH), 4.00 (q, J=7.07 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.08 (t, J=7.07 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 167.2, 151.8, 147.3, 143.7, 131.7, 128.3, 128.1, 98.7, 59.1, 53.3, 17.7, 13.9.

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3233, 3093, 2976, 2933, 1701, 1643.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(2-thiénoyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one:(4o)



A partir de 0.23 ml de 2-thiophènecarboxaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4o**).

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%)	Tfus. (°C)
		4o	
Pb(NO ₃) ₂	--	--	--
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10mol%	62	209-211

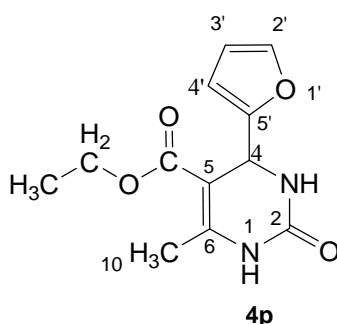
Solide jaune claire.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 9.36 (s, 1H, $\text{N}_1\text{-H}$), 8.02 (d, 1H, $^3J=1.28\text{Hz}$, $\text{N}_3\text{-H}$), 7.38-7.35 (dd, 1H, $^3J=4.65\text{Hz}$, $^4J=1.61\text{Hz}$, $\text{C}_2'\text{H}_{\text{arom}}$), 7.01-6.93 (m, 2H, $\text{C}_3'\text{H}_{\text{arom}}$, $\text{C}_4'\text{H}_{\text{arom}}$), 5.54 (dd, 1H, $^4J=1.61\text{Hz}$, CH), 4.03-3.94 (q, $^3J=7.09\text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3), 1.12 (t, $^3J=7.09\text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 165.7, 151.7, 149.0, 148.7, 127.1, 125.3, 124.3, 110.9, 59.6, 54.3, 18.2, 14.1.

IR (KBr) ($\nu_{\text{max}}\text{ cm}^{-1}$): 3166, 1679, 1635

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(2-Furfuryl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4p)



A partir de 0.22 ml de 2-furaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4p**).

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4p	Tfus. (°C)
$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	5mol%	70	205-207
$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	10mol%	91	205-206

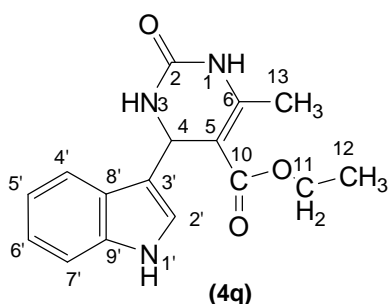
Solide incolore.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 9.26 (s, 1H, $\text{N}_1\text{-H}$), 7.77 (s, 1H, $\text{N}_3\text{-H}$), 7.64 (m, 1H, $\text{C}_2'\text{H}_{\text{arom}}$), 6.36 (m, 1H, $\text{C}_3'\text{H}_{\text{arom}}$), 6.11 (m, 1H, CH_{arom}), 5.22 (s, 1H, CH), 4.02 (q, $J=7.04\text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 1.09 (t, $J=7.04\text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 165.9, 156.2, 152.8, 150.0, 142.6, 110.7, 105.7, 97.0, 58.0, 51.3, 20.9, 18.1

IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}): 3317, 3116, 2925, 1725, 1639, 1431, 1342, 1238, 1087, 761.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3-indolyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4q)



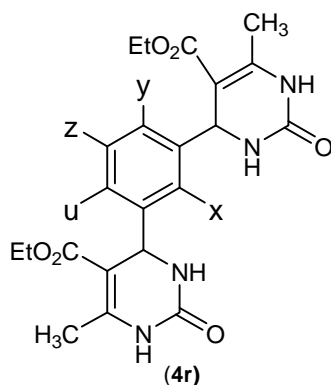
A partir de 0.36g de l'indole-3-carboxaldéhyde, 0.26 ml d'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **(4q)**.

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4q	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	80	199-201
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	----	----	----

Solide jaune orange.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : **11.75** (s, 1H, N1-H), **8.90** (s, 1H, N3-H), **8.25** (d, $^3J=15.75$ Hz, 1H, C4'-H), **8.12** (d, $^3J=15.62$ Hz, 1H, C7'-H), **7.99** (m, 1H, C6'-H), **7.89** (d, $^3J=2.45$ Hz, 1H, N1'-H), **7.50** (m, 1H, C5'-H), **7.24** (m, 1H, C2'-H), **5.51** (d, $J=1.12$ Hz, 1H, C4-H), **4.29** (d, $^3J=7.06$ Hz, 1H, OCH₂-CH₃), **2.39** (s, 1H, -CH₃), **1.33** (t, $^3J=7.12$ Hz, 1H, OCH₂-CH₃).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 178.4, 165.1, 137.2, 131.7, 124.7, 122.1, 120.8, 119.8, 113.5, 112.3, 106.8, 60.0, 49.7, 24.9, 14.1.

5-Ethoxycarbonyl-6-méthyl-[3,4- bis(dihydropyrimidin-2(1H)-one)](4r)

A partir de 0.33g de l'isophthalaldéhyde, 0.64 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.44 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **(4r)**.

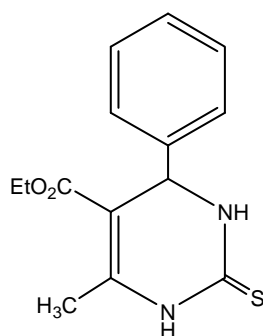
catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4r	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	10mol%	79	316-318
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	20mol%	67	> 300

Solide incolore .

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.26 (s, 1H, N₁-H), 7.77 (s, 1H, N₃-H), 7.64 (m, 1H, C₂-H_{arom}), 6.36 (m, 1H, C₃'-H_{arom}), 6.11 (m, 1H, CH_{arom}), 5.22 (s, 1H, CH), 4.02 (q, J=7.04 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 1.09 (t, J=7.04 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 165.9, 156.2, 152.8, 150.0, 142.6, 110.7, 105.7, 97.0, 58.0, 51.3, 20.9, 18.1

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3317, 3116, 2925, 1725, 1639, 1431, 1342, 1238, 1087, 761.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione: (4s)**4s.**

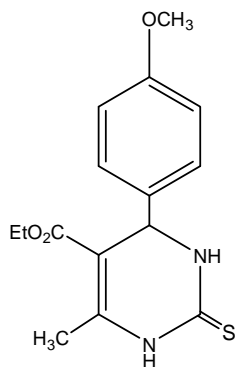
A partir de 0.25 ml du benzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.26 g de la thiourée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (4s).

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%)	Tfus. (°C)
		4s	
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	--	--
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10mol%	90	203-205

Solide jaune.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 10.33 (s, 1H, N₁-H), 9.64 (s, 1H, N₃-H), 7.35-7.19 (m, 5H, C₆H₅), 5.16 (d, 1H, ⁴J=3.5Hz, CH), 4.00 (q, 2H, ³J= 7.0Hz, OCH₂CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 1.09 (t, 3H, ³J=7.0Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 174.2, 165.6, 145.5, 143.9, 129.0, 128.1, 126.8, 101.1, 60.0, 54.5, 17.6, 14.5.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione: (4t)**4t.**

A partir de 0.3 ml de 4-méthoxybenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle, 0.26 g de la thiourée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4t**).

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4t	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	--	---
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10mol%	77	139-140

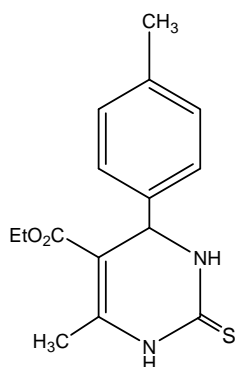
Solide incolore.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 10.29 (s, 1H, N₁-H), 9.59 (s, 1H, N₃-H), 7.14-6.87 (m, 4H, C₆H₄), 5.10 (s, 1H, CH), 3.99 (q, 2H, ³J= 7.0Hz, OCH₂CH₃), 3.71 (s, 3H, Ph-OCH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃), 1.09 (t, 3H, ³J=7.0Hz, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 174.2, 165.2, 158.7, 144.7, 135.8, 127.8, 114.0, 101.0, 59.7, 55.2, 53.5, 17.3, 14.0.

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3250, 1651, 1598, 1561.

5-Ethoxycarbonyl-4-(4-méthylphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione (4u)



4u.

A partir de 0.28 ml de 4-méthylbenzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétoacétate d'éthyle 0.26 g de la thiourée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **4u**.

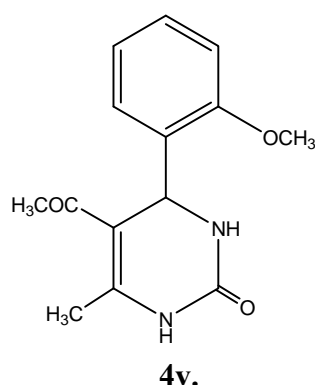
catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4u	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	---	--	---
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10mol%	79	192-194

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 10.27 (s, 1H, $\text{N}_1\text{-H}$), 9.58 (s, 1H, $\text{N}_3\text{-H}$), 7.16-7.07 (m, 4H, C_6H_4), 5.12 (s, 1H, CH), 4.00 (q, 2H, $^3J=7.0\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 2.27 (s, 3H, Ph-CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3), 1.10 (t, 3H, $^3J=7.0\text{Hz}$, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 174.2, 165.2, 144.9, 140.7, 136.9, 129.0, 126.2, 101.0, 59.7, 53.7, 20.7, 17.2, 14.0.

IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}): 3255, 1659, 1562.

5-Acétyl-4-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4v)



A partir de 0.30 ml de 2-méthoxybenzaldéhyde, 0.26 ml de l'acétylacétone, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **4v**.

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4v	Tfus. ($^{\circ}\text{C}$)
$\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$	5mol%	72	252-254
$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	---	---	----

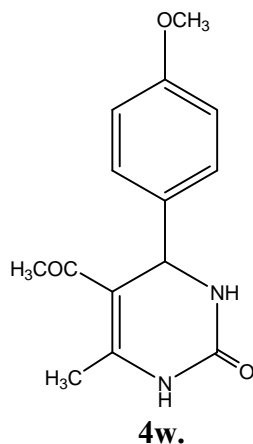
Solide jaune claire.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 9.17 (s, 1H, $\text{N}_1\text{-H}$); 7.38 (s, 1H, $\text{N}_3\text{-H}$), 7.25-6.88 (m, 4H, C_6H_4), 5.50 (s, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, Ph-OCH_3), 2.26 (s, 3H, CH_3), 2.02 (s, 3H, COCH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 195.0, 156.7, 152.6, 148.6, 131.5, 129.4, 127.2, 120.8, 111.7, 108.2, 55.8, 49.1, 30.1, 19.1

IR (KBr) (ν_{\max} cm^{-1}): 3224, 3109, 2929, 2848, 1679, 1602, 1461, 1436, 1384, 1321, 1278, 1092, 759.

5-Acétyle-4-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4w)



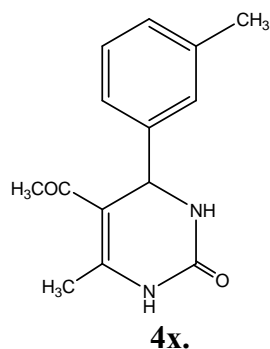
A partir de 0.3 ml de 4-méthoxybenzaldéhyde, 0.26 ml de l'acétylacétone, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **4w**.

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4w	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%		182-183
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10mol%	--	--

Solide jaune.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 9.17 (s, 1H, N1-H), 7.78 (s, 1H, N3-H), 7.19-7.13 (m, 2H, CH_{arom}), 6.91-6.85 (m, 2H, CH_{arom}), 5.21 (s, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, COCH₃), 2.29 (s, 3H, Ph-OCH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 195.0, 158.9, 152.6, 148.4, 136.7, 128.1, 114.3, 110.1, 55.5, 53.7, 30.6, 19.3

5-Acétyl-4-(3-méthylphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4x)

A partir de 0.28 ml de 3-méthylbenzaldéhyde, 0.26 ml de l'acétylacétone, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **4x**.

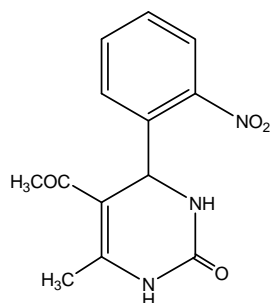
catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%)	Tfus. (°C)
		4x	
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	89	256-258
Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	--	--	--

Solide jaune pâle.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 9.18 (s, 1H, N1-H), 7.82 (s, 1H, N3-H), 7.25-7.10 (m, 4H, C₆H₄), 5.25 (s, 1H, CH), 2.30 (s, 6H, Ph-CH₃, COCH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃);

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 195.0, 152.5, 148.0, 145.0, 137.5, 130.0, 129.5, 127.5, 125.0, 110.0, 54.0, 30.0, 22.0, 18.5;

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3368, 3122, 2931, 2734, 1706, 1595, 1382, 1330, 786.

5-Acétyl-4-(2-nitrophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4y)**4y**

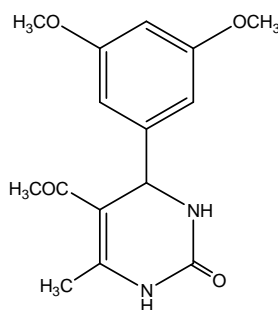
A partir de 0.38 g de 2-nitrobenzaldéhyde, 0.26 ml de l'acétylacétone, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **4y**.

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4y	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	70	234-236
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	--	--	--

Solide brique.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 9.38 (s, 1H, N1-H), 8.13-8.11 (m, 2H, C-H_{arom.}), 7.91 (s, 1H, N3-H), 7.66-7.61 (m, 2H, C-H_{arom.}), 5.29 (s, 1H, CH), 2.26 (s, 3H, COCH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 196.5, 156.8, 147.0, 145.0, 137.5, 137.0, 134.4, 128.0, 127.4, 123.4, 115.4, 39.1, 22.6, 17.3.

5-Acétyl-4-(3,5-diméthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4z)**4z.**

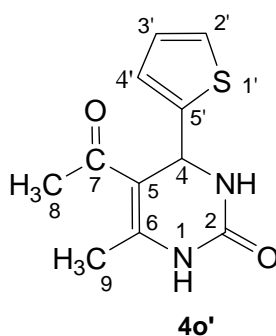
A partir de 0.41 g de 3,5-diméthoxybenzaldéhyde, 0.26 ml de l'acétylacétone, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit **4z**.

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%)	Tfus. (°C)
		4z	
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	60	196-198
Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	--	--	--

Solide jaune.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.22 (s, 1H, N₁-H), 7.76 (s, 1H, N₃-H), 6.49 (s, 3H, CH_{arom}), 5.22 (d, ³J=3.22Hz, 1H, CH), 3.71 (s, 6H, OCH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 194.8, 161.0, 152.6, 148.7, 146.7, 109.5, 105.1, 98.7, 55.5, 54.1, 30.7, 19.3.

5-Acétyl-6-méthyl-4-(2-thiénovyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one:(4o')**4o'**

A partir de 0.23 ml de 2-thiophèncarboxaldéhyde, 0.26 ml d'acétylacétone, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4o'**).

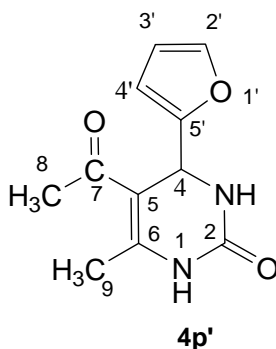
catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4o'	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	72	223-224
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	----	----	----

Solide orange.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.36 (s, 1H, N₁-H), 8.01 (d, 1H, ³J= 1.28Hz, N₃-H), 7.37 (dd, 1H, ³J= 4.14Hz, ⁴J=1.64Hz, C_{2'}H_{arom}), 7.01 (m, 2H, C_{3'}H_{arom}, C_{4'}H_{arom}), 5.53 (dd, 1H, J=3.60Hz, CH), 2.27(s, 3H, COCH₃), 2.18 (t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 194.3, 152.7, 149.0, 148.7, 127.2, 125.3, 124.4, 110.9, 49.7, 30.6, 19.3.

5-Acétyl-4-(2-Furfuryl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4p')



10

A partir de 0.22 ml de 2-furaldéhyde, 0.26 ml d'acétylacétone, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4p'**).

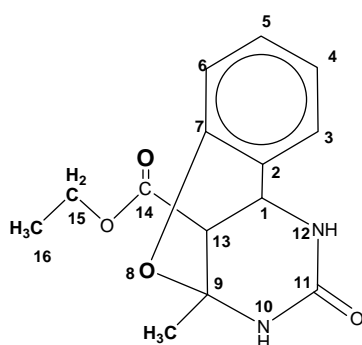
catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4p'	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	75	227-228
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	----	----	----

Solide orange pale.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 9.27 (s, 1H, N₁-H), 7.88 (s, 1H, N₃-H), 7.58 (m, 1H, C₂'H_{arom}), 6.36 (dd, $J=1.82\text{Hz}$, $J=1.82\text{Hz}$, 1H, C₃'H_{arom}), 6.14 (d, $J=3.20\text{Hz}$, 1H, C₄'H_{arom}), 5.32 (d, $J=3.53\text{Hz}$, 1H, CH), 2.25 (s, 3H, COCH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 194.3, 156.2, 152.9, 149.3, 142.8, 110.8, 107.6, 106.0, 48.2, 30.4, 19.3.

14-Ethoxycarbonyl-9-méthyl-11-oxo-8-oxa-10,12-diazatricyclo[7.3.1.0]trideca-2,4,6-triene (5)



5.

A partir de 0.22 ml de 2-salicyaldéhyde, 0.26 ml d'acétylacétone, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (5).

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%)	Tfus. (°C)
		5	
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	---	---
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10mol%	75	201-203°

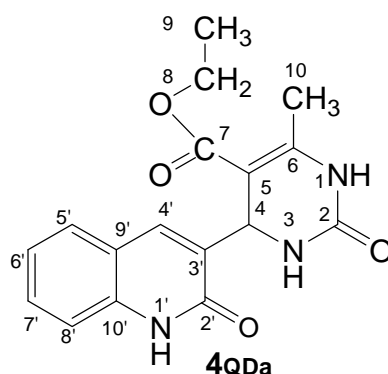
Solide blanc.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 9.83 (s, 1H, N₁₀-H), 9.12 (br s, 1H, N₁₂-H), 7.28-6.62 (m, 4H, C₆H₄), 4.53 (d, $J = 2.97$ Hz, 1H, C₁-H), 4.15 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH₂CH₃) 3.28 (d, $J = 2.97$ Hz, 1H, C₁₃-H), 1.78 (s, 3H, CH₃), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168.4, 155.1, 150.5, 129.6, 128.6, 125.2, 121.1, 116.5, 83.6, 61.2, 48.0, 44.3, 23.8, 14.3.

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3220, 3085, 1745, 1690, 1210.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-[8-méthyl-2-quinolone-3-yl]-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one



A partir de 0.6g de 2-chloro-3-formylquinoléine, 0.4 ml d'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4QDa**).

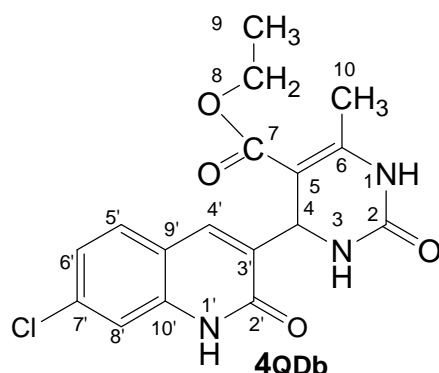
catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) 4QDa	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	70	---
Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10mol%	60	----

Solide marron.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 11.90 (S, 1H N1'-H), 9.21 (S, 1H, N1-H), 9.21 (S, 1H, N3-H), 7.72 (d, ³J=7.96 Hz, 1H, C8'-H), 7.57 (s, 1H, C4'-H), 7.52 (dd, ³J=8.30 Hz, ³J=7.25 Hz, 1H C7'-H), 7.32 (d, ³J=7.25 Hz, 1H, C5'-H), 7.09 (dd, ³J=7.37 Hz, ³J=7.25 Hz, 1H, C6'-H), 5.14 (s, 1H, C4-H), 4.00 (q, ³J=6.90, 2H, OCH₂CH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃), 1.05 (t, ³J=6.90 Hz, 3H, OCH₂CH₃),

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 165.6, 161.6, 152.6, 150.6, 138.0, 134.7, 133.4, 130.0, 128.0, 121.8, 118.8, 114.7, 95.9, 57.0, 49.4, 17.8, 14.0.

4-(2,7-Dichloroquinoléine)-5-éthoxycarbonyl-6-méthyl--3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one:



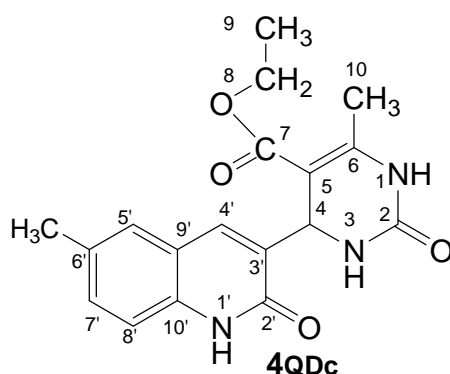
A partir de 0.57g de 2,7-dichloro-3-formylquinoléine, 0.4 ml d'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4QDc**).

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) (4QDc)	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	65	---
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10mol%	60	----

Solide brique.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 12.20 (brs, 1H N1'-H), 9.25 (s, 1H, N1-H), 9.25 (s, 1H, N3-H), 7.78 (d, ³J=7.92 Hz, 1H, C6'-H), 7.62 (s, 1H, C8'-H), 7.33 (s, 1H, C4'-H), 7.19 (m, 1H, C5'-H), 5.35 (s, 1H, C4-H), 3.94 (q, ³J=6.41 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.04 (m, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 165.58, 161.64, 152.60, 150.67, 139.45, 137.50, 134.93, 133.43, 130.45, 128.02, 122.52, 118.22, 96.28, 59.54, 49.93, 18.50, 14.34.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-[6-méthyl-2-quinolone-3-yl]-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

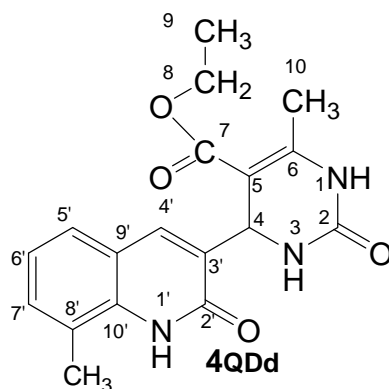
A partir de 0.51g de 6-méthyl-3-formylquinoléine, 0.4 ml d'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4QDc**).

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) (4QDc)	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	70	---
Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	10mol%	50	----

Solide brique.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 11.84 (s, 1H N1'-H), 9.23 (s, 1H, N1-H), 9.23 (s, 1H, N3-H), 7.20 (d, ³J=8.54 Hz, 1H, C7'-H), 7.30 (d, ³J=7.89 Hz, 1H, C8'-H), 7.50 (s, 1H, C4'-H), 7.50 (s, 1H, C5'-H), 3.98 (q, ³J=6.12 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.33 (s, 3H, C6'-CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 1.05 (m, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 165.64, 161.64, 152.60, 150.57, 135.00, 134.80, 132.00, 128.00, 118.00, 115.00, 112.00, 111.00, 96.00, 59.50, 48.50, 22.10, 18.20, 14.50.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-[8-méthyl-2-quinolone-3-yl]-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

A partir de 0.51g de 8-méthyl-3-formylquinoléine, 0.4 ml d'acétoacétate d'éthyle, 0.22 g de l'urée et une quantité catalytique du catalyseur, on obtient le produit (**4QDd**).

catalyseur	Qté/catalyseur	Rendement (%) (4QDd)	Tfus. (°C)
Pb(NO ₃) ₂	5mol%	72	---
Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10mol%	65	----

Solide brique.

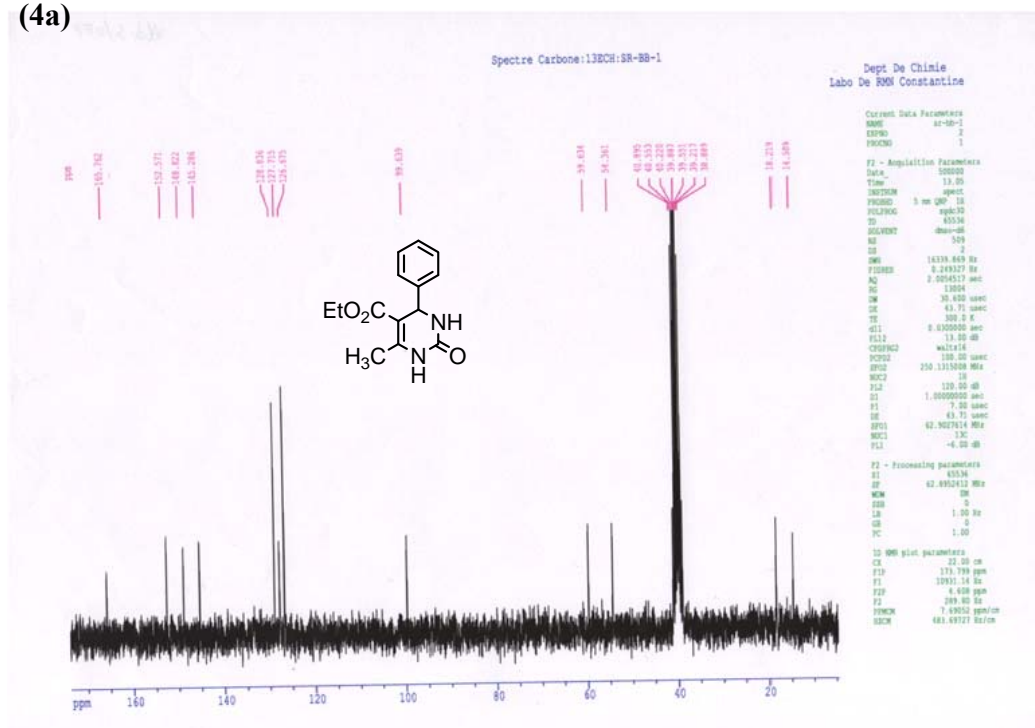
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 11.86, (s, 1H N1'-H), 9.25 (s, 1H, N1-H), 7.13 (s, 1H, N3-H), 7.58, s, 1H (s, 1H, C4'-H), 7.49, brs 1H, C7'-H), **7.33** (brs, 1H, C5'-H), 7.14, brs 1H, 1H, C6'-H), **3.99** (q, ³J=6.18 Hz, 2H, OCH₂CH₃), **2.34** (s, 3H, C8'-CH₃), **2.08** (s, 3H, CH₃), **1.05** (m, 3H, OCH₂CH₃).

ANNEXE I

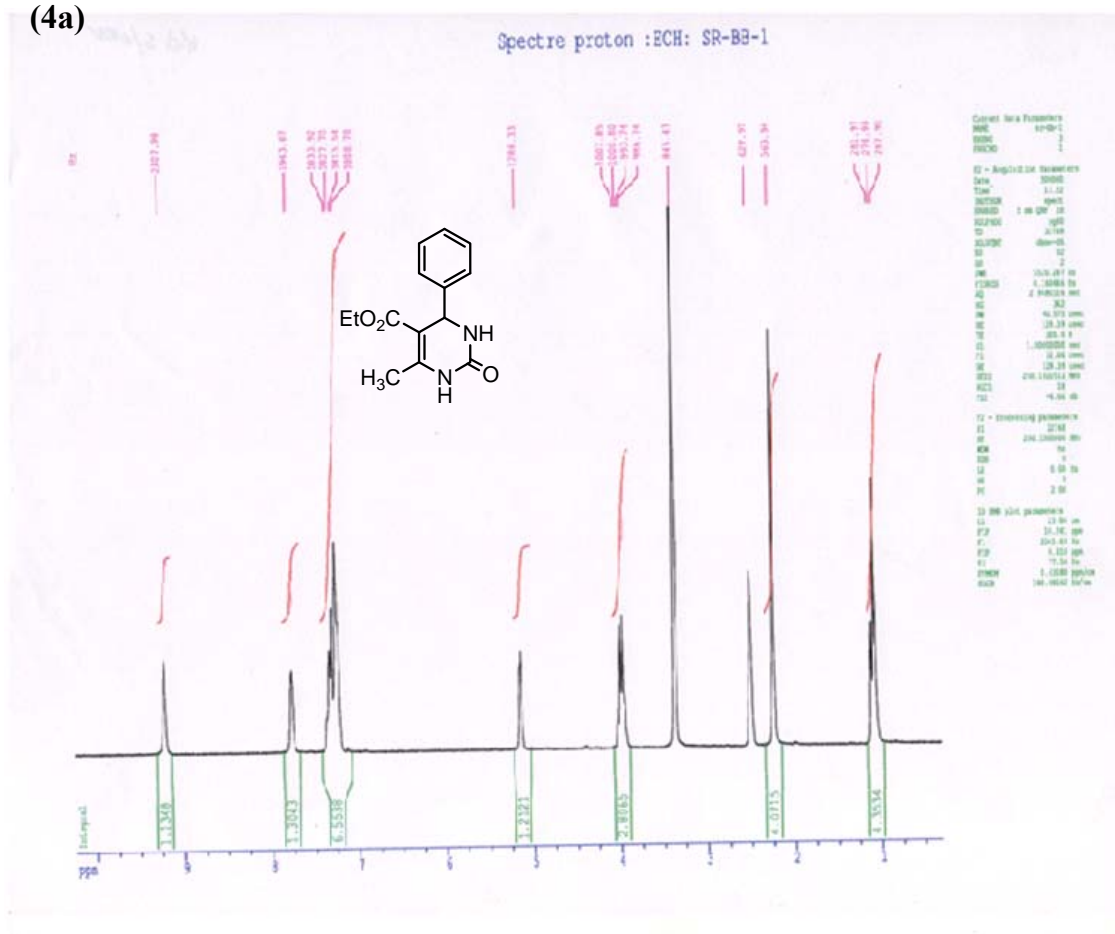
ENREGISTREMENTS SPECTROSCOPIQUES.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

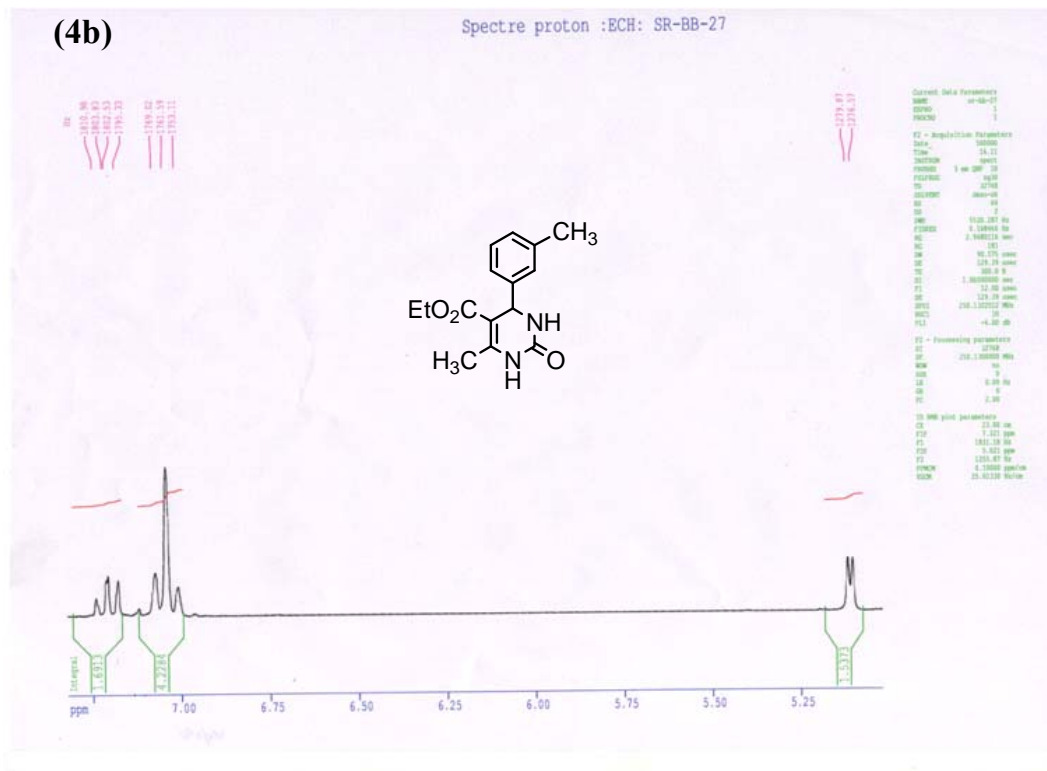
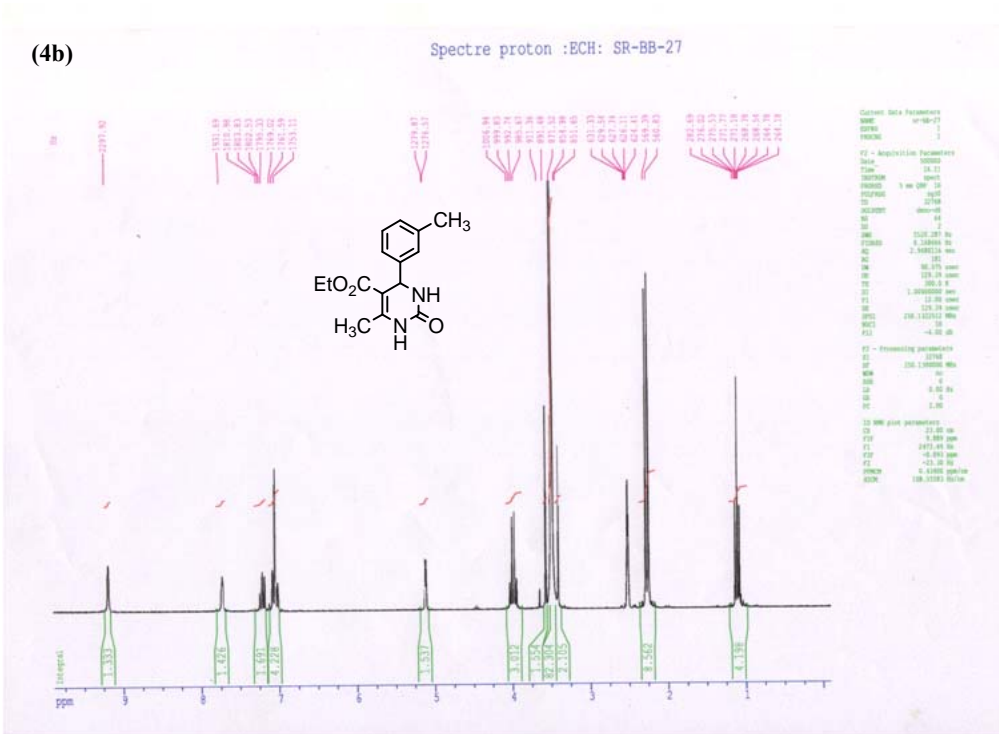
(4a)

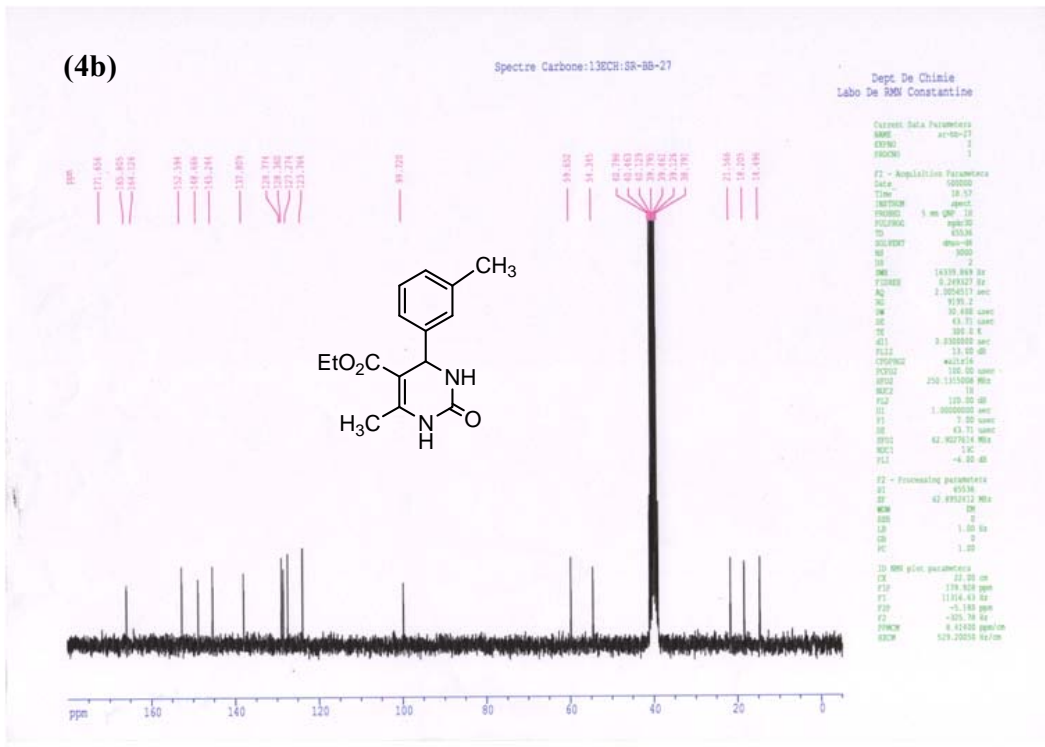


(4a)

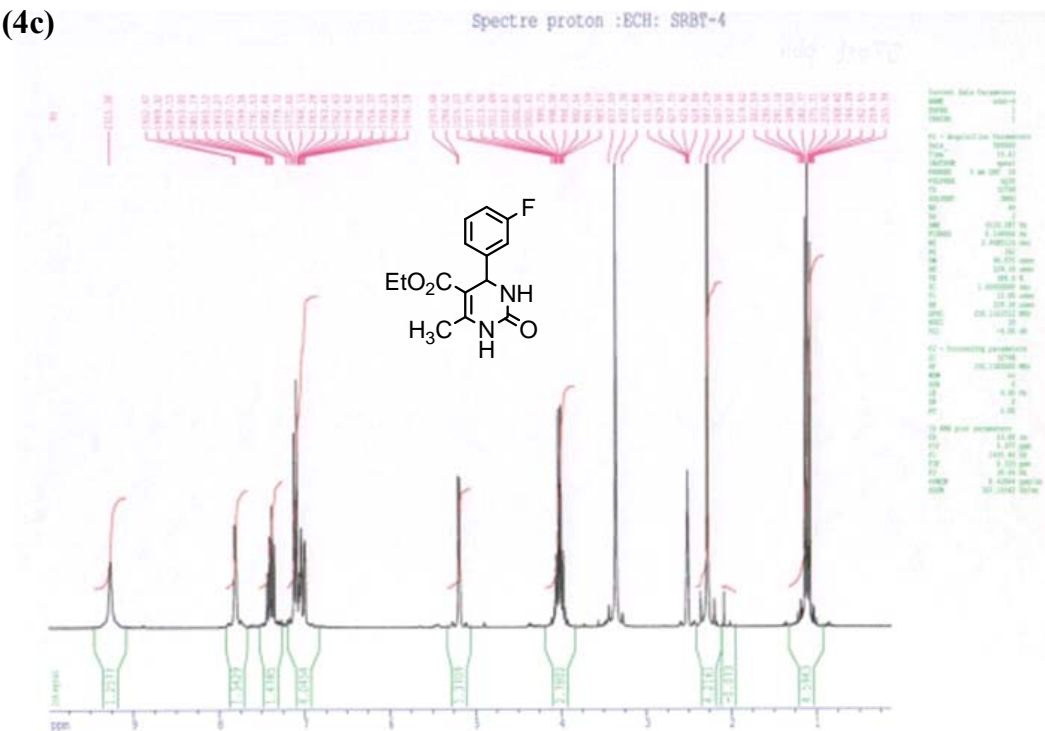


5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(3-méthylphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

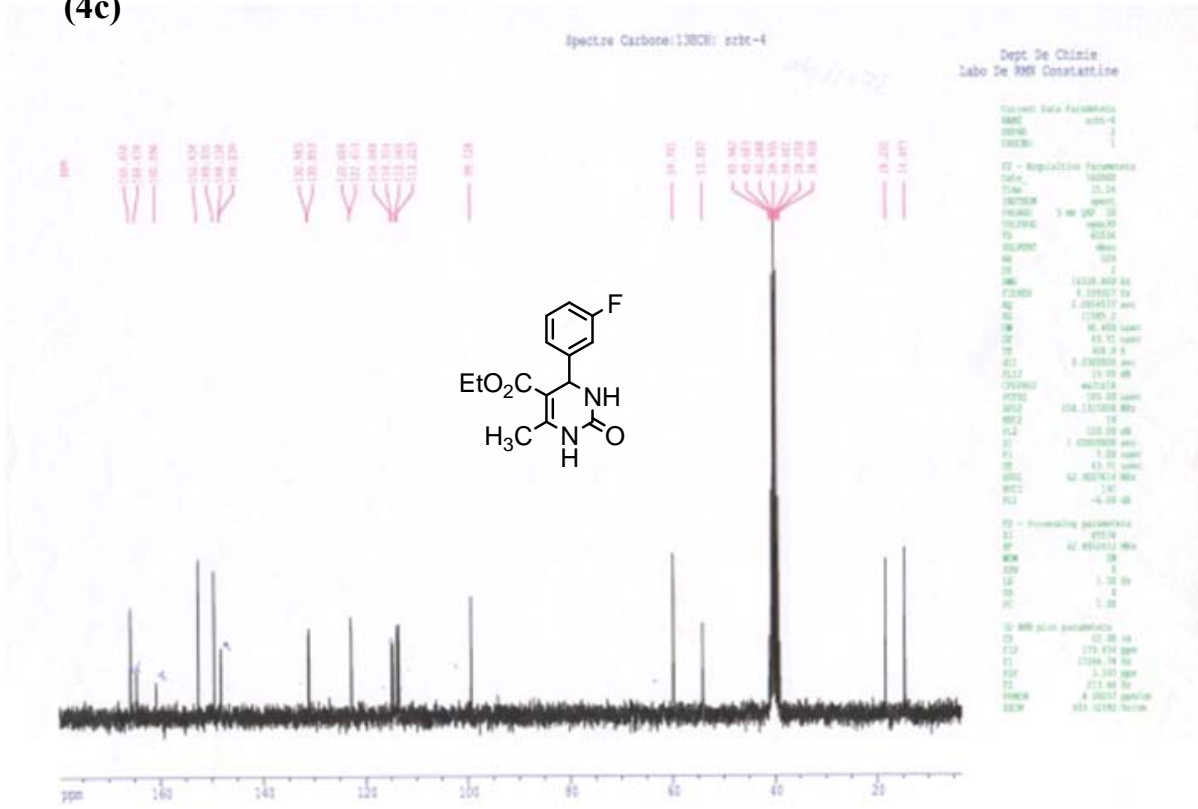




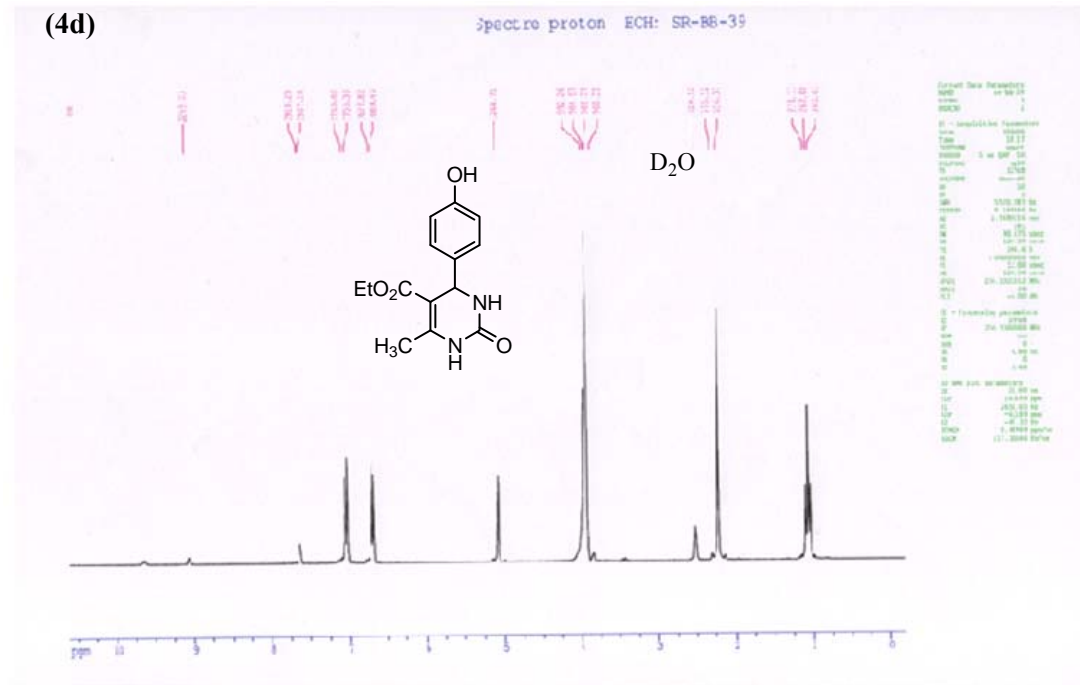
**5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3-fluorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one
(4c)**



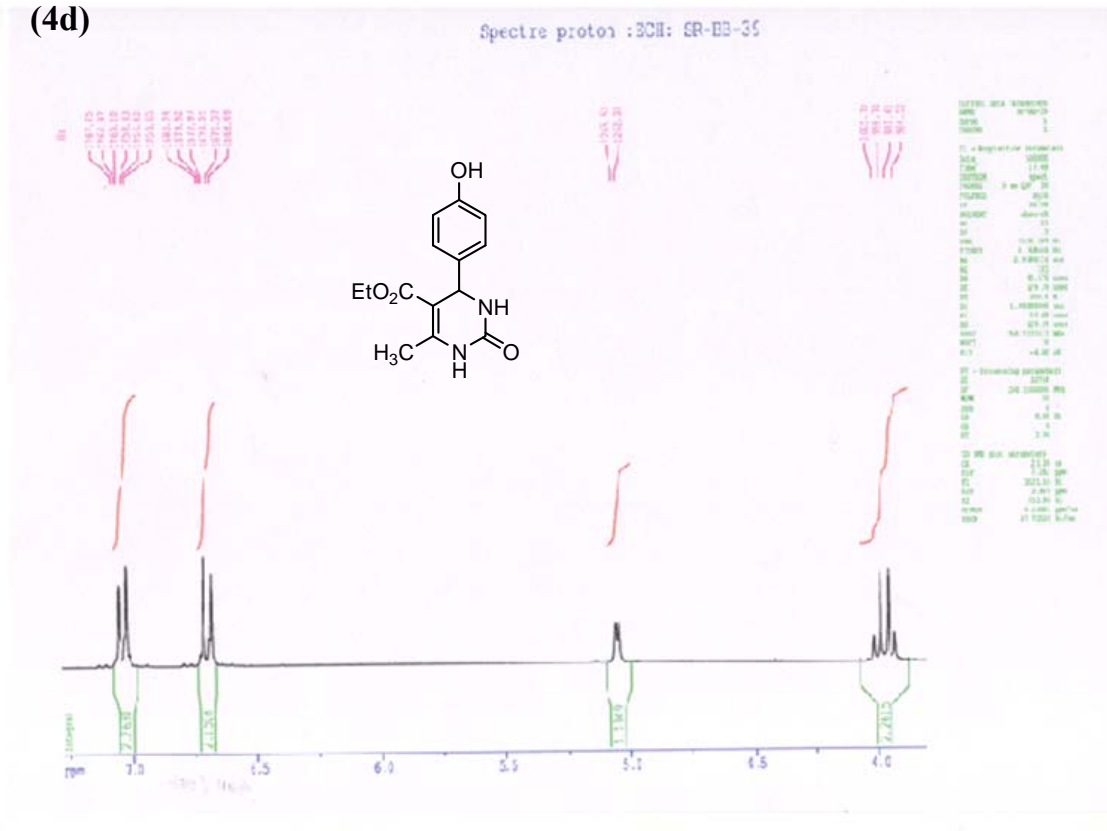
(4c)



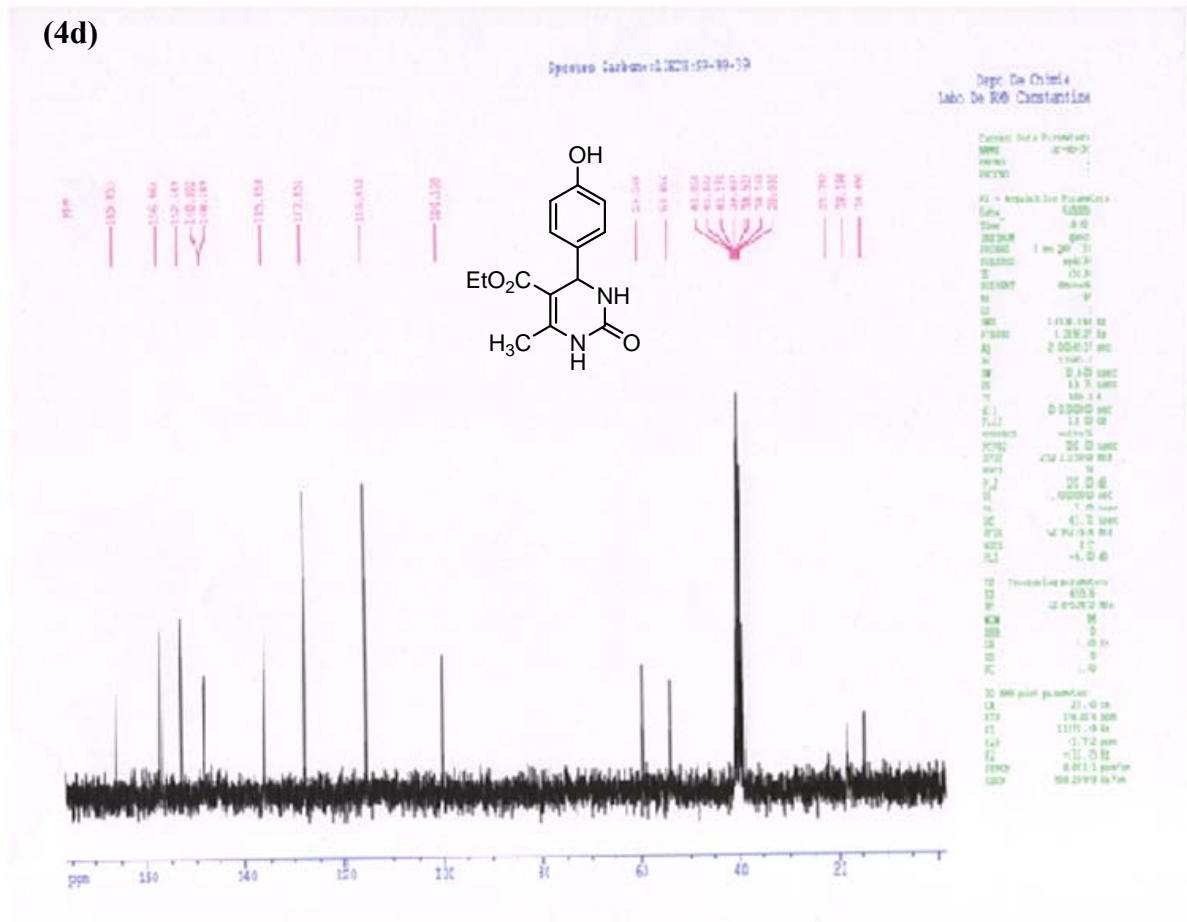
5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-hydroxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one



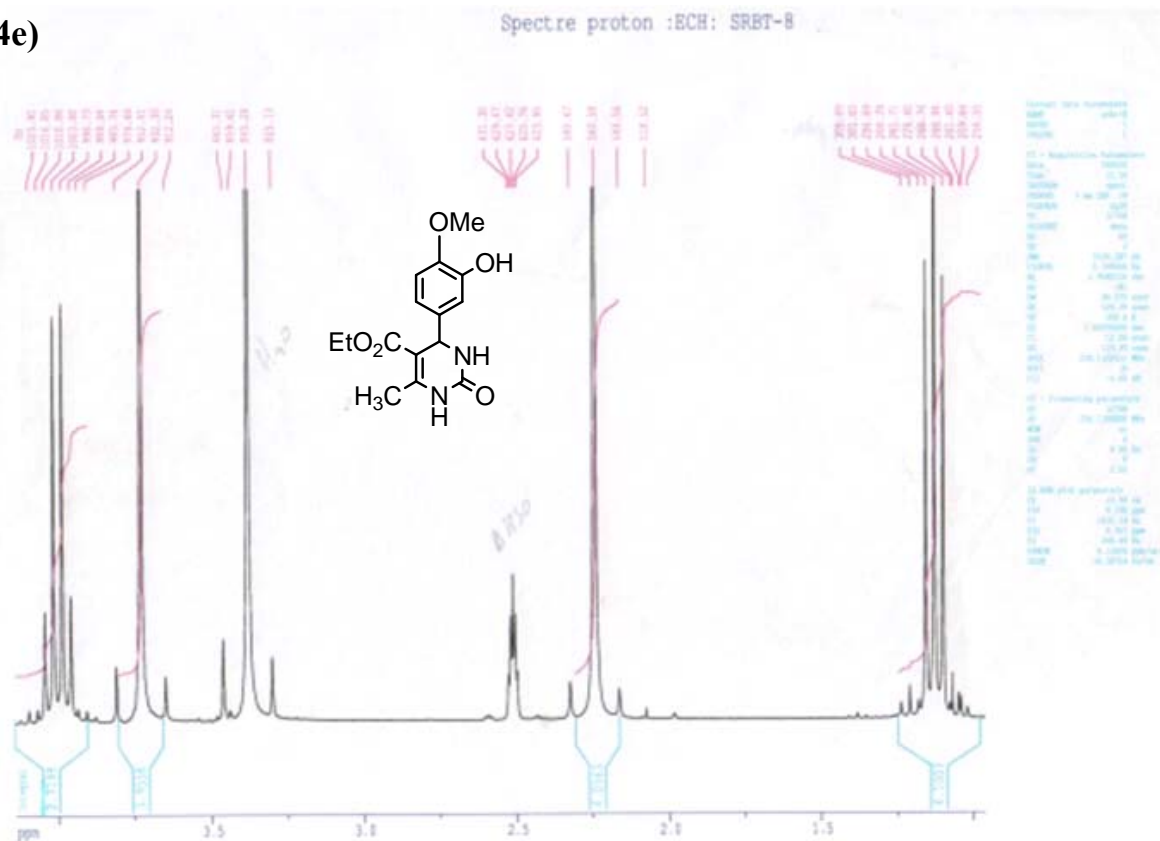
(4d)



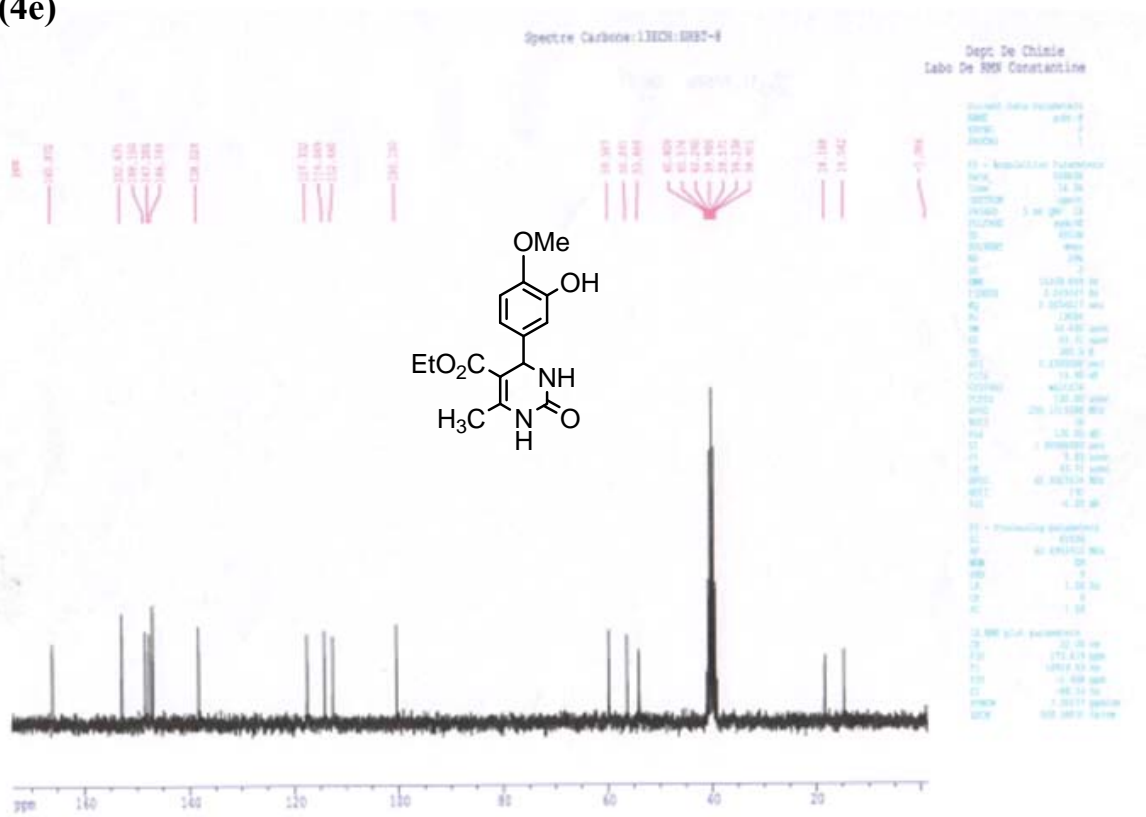
(4d)



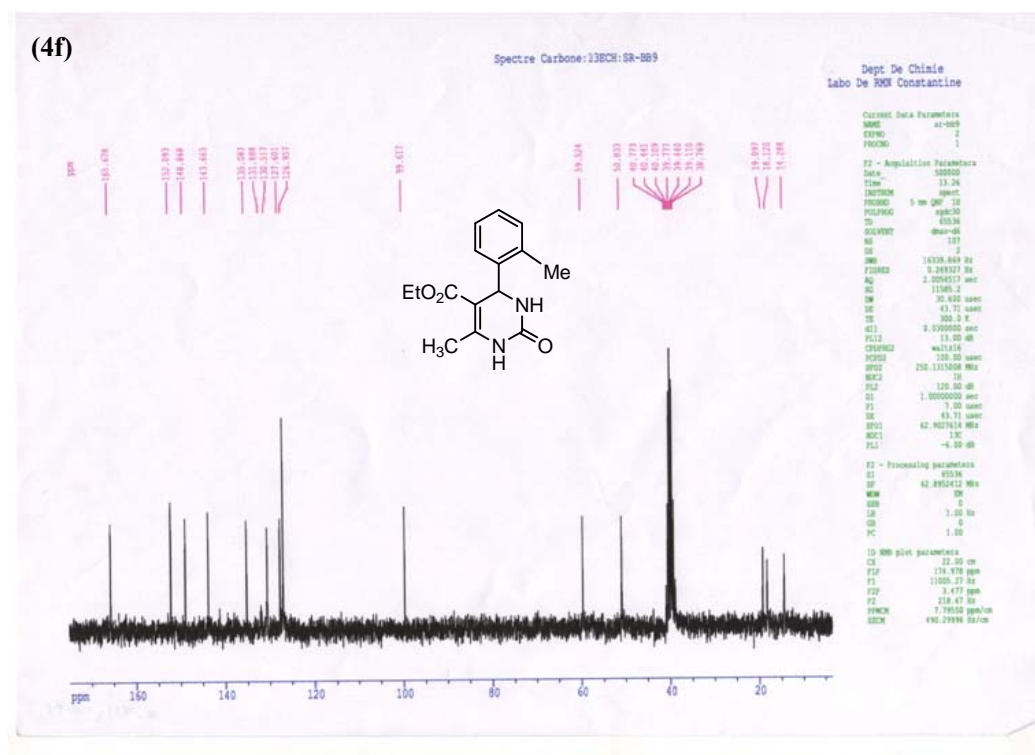
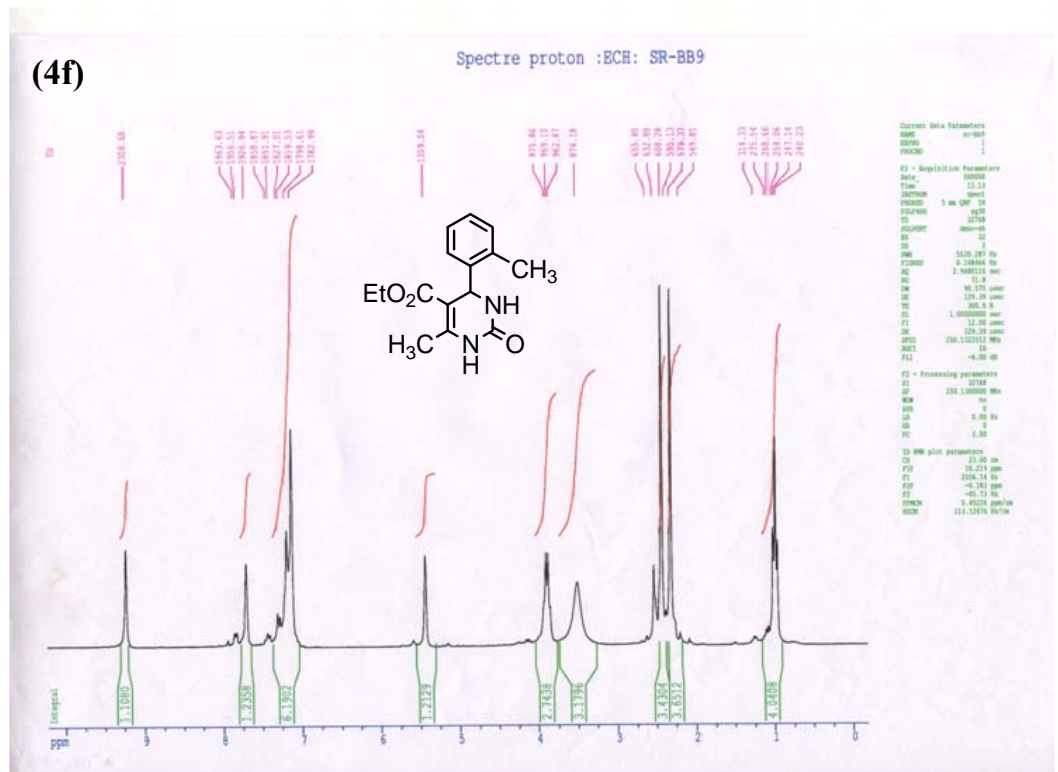
(4e)



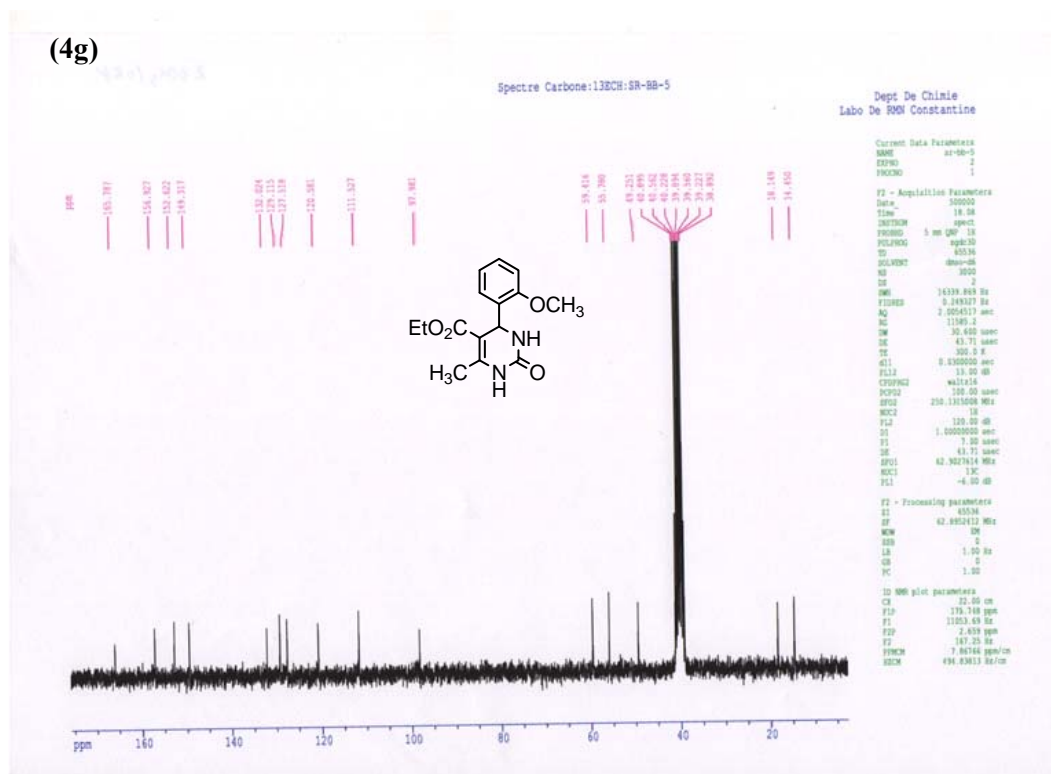
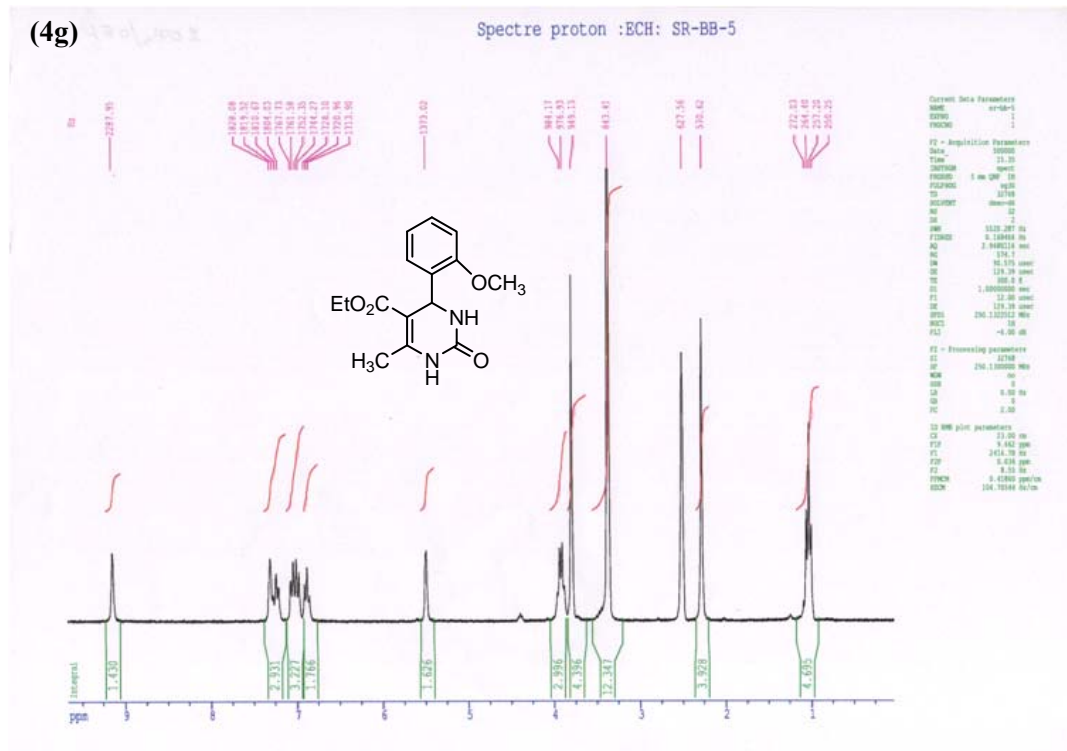
(4e)



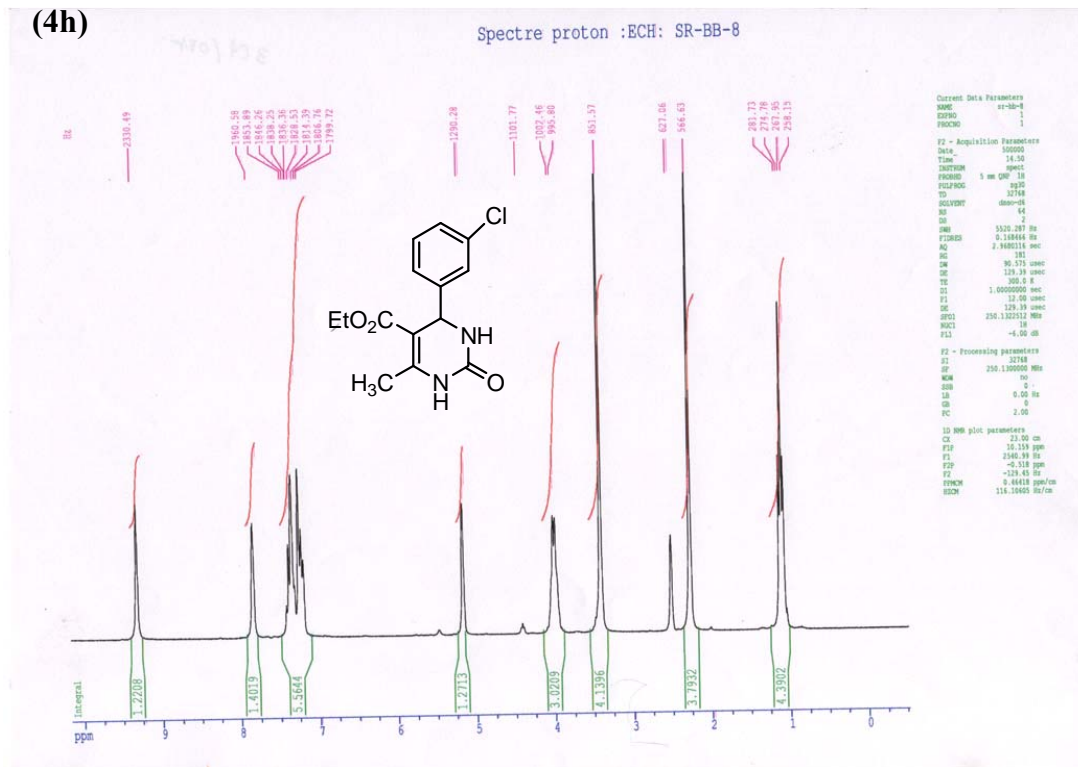
5-(Ethoxycarbonyl)-4-(2-méthylphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one



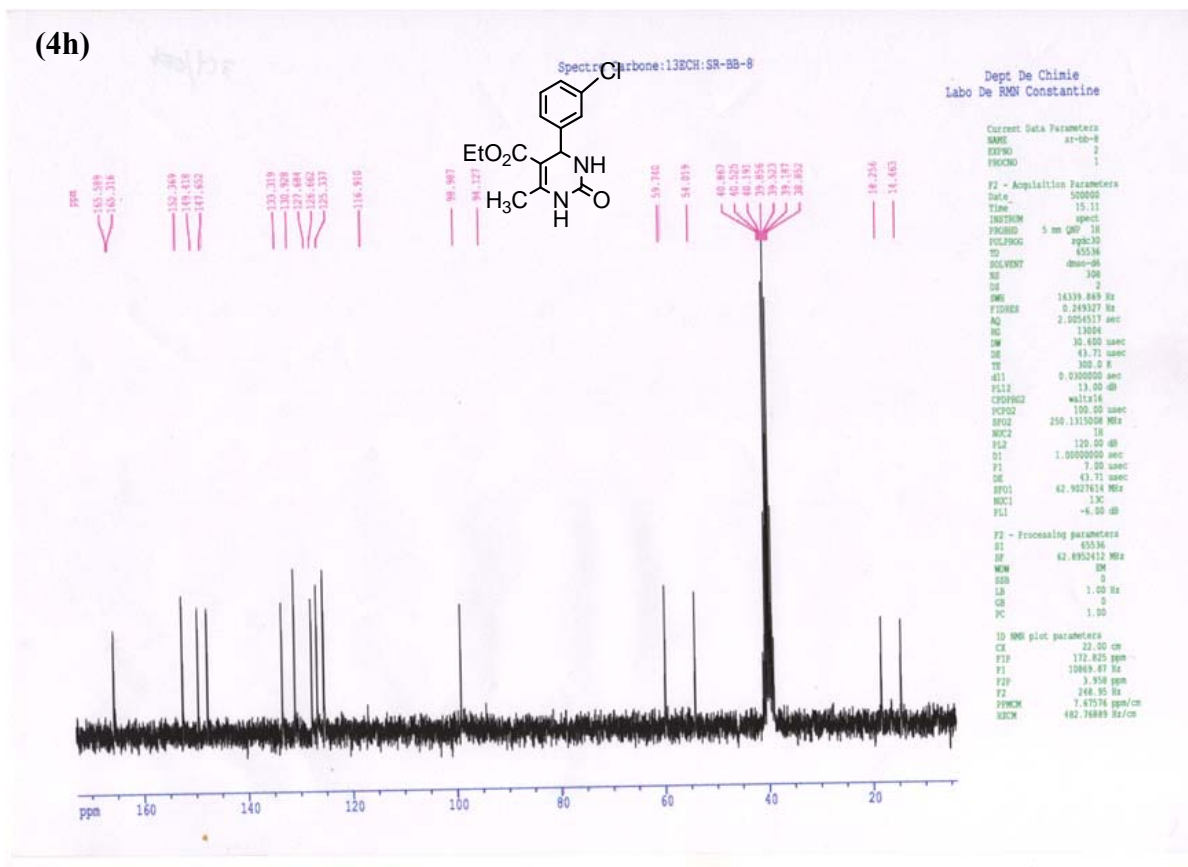
5-(Ethoxycarbonyl)-4-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one



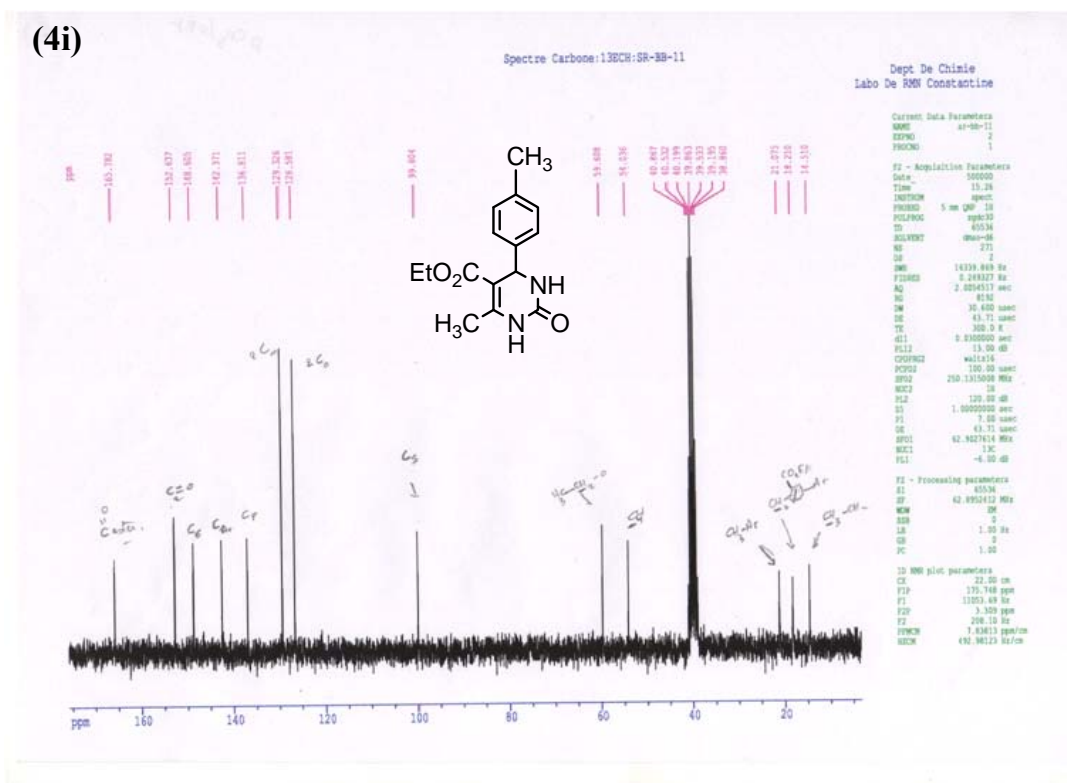
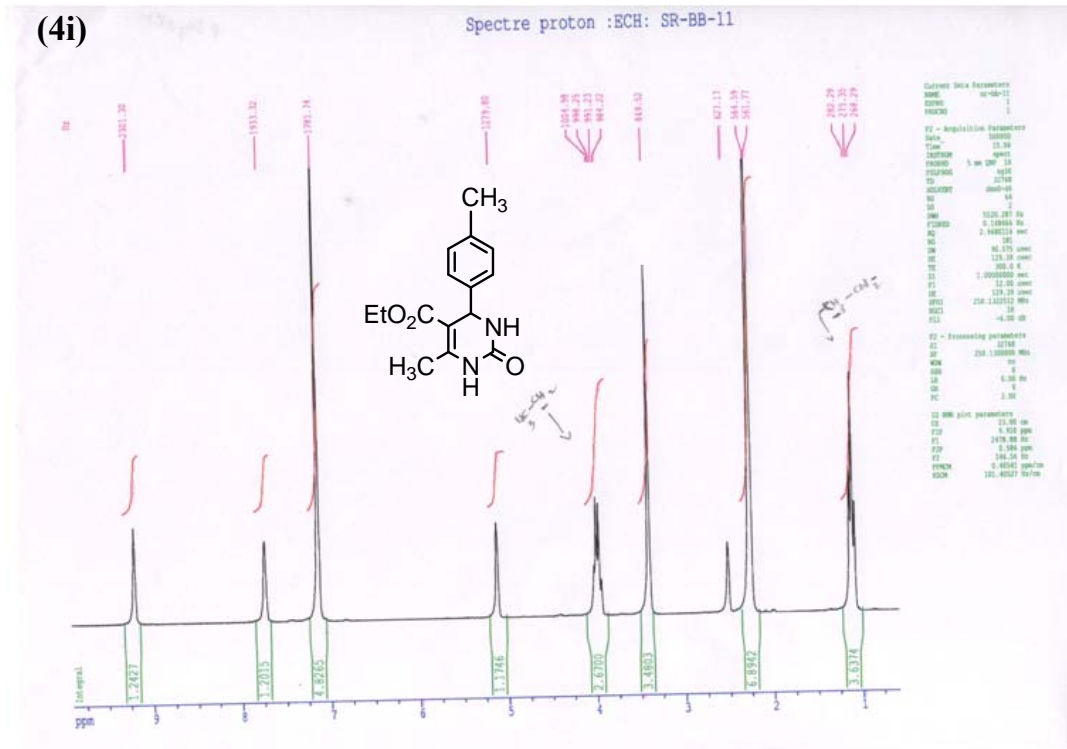
5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3-chlorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4h)



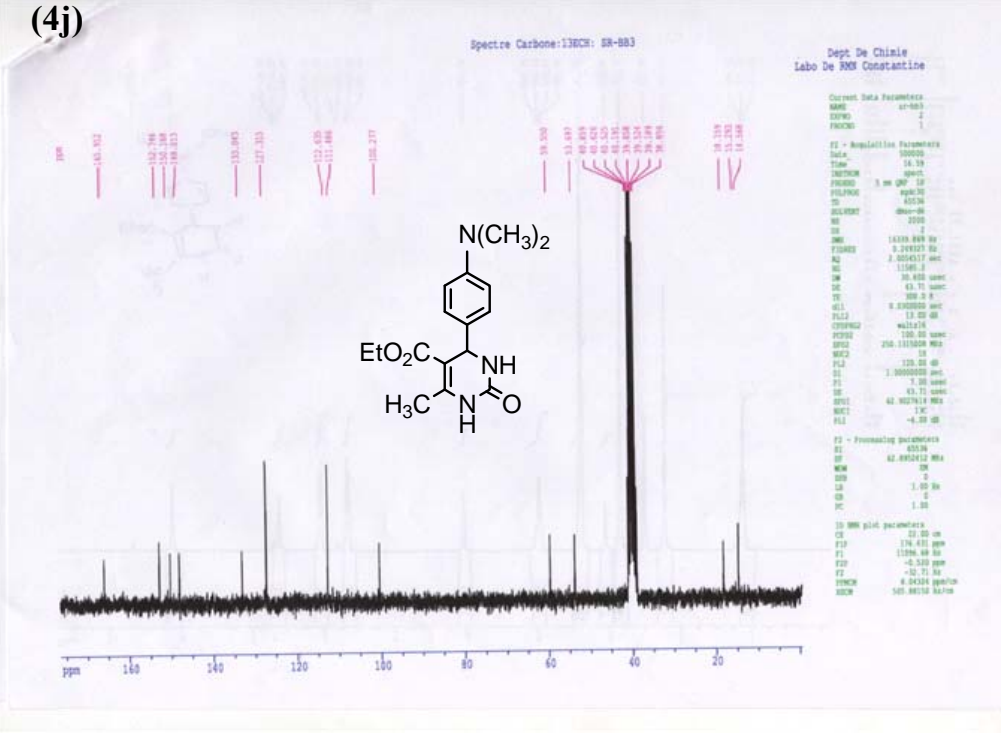
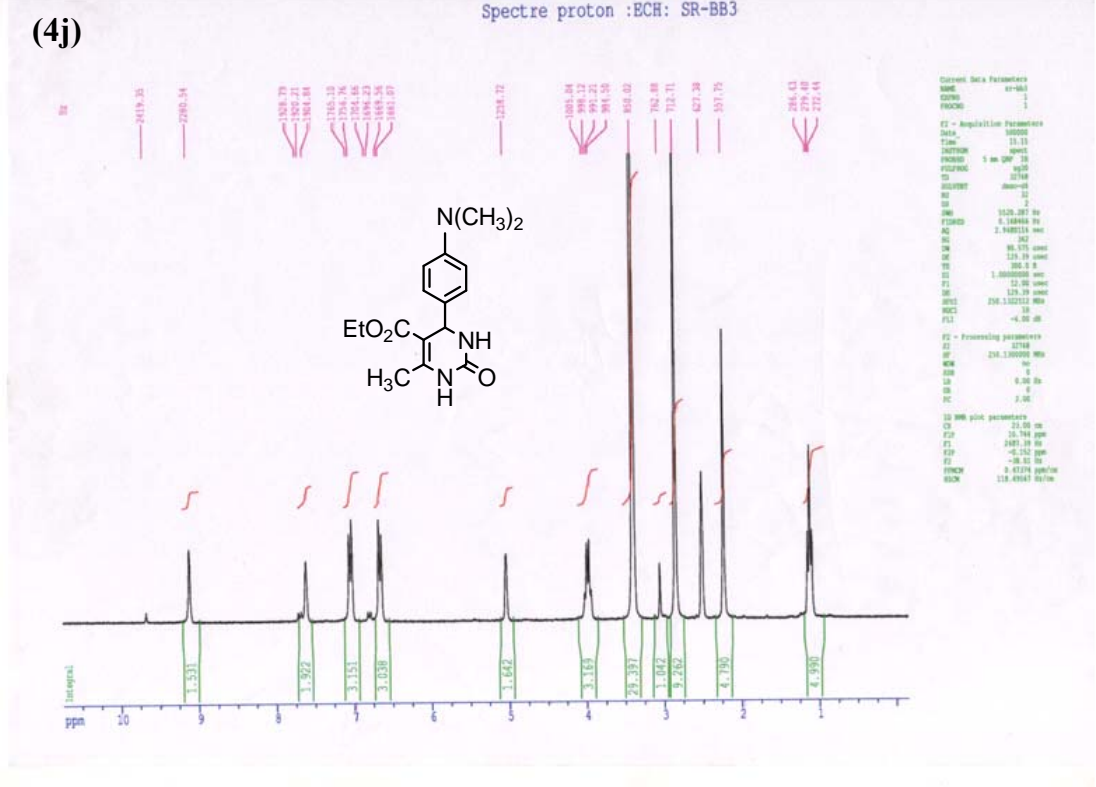
(4h)



5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-méthylphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-one

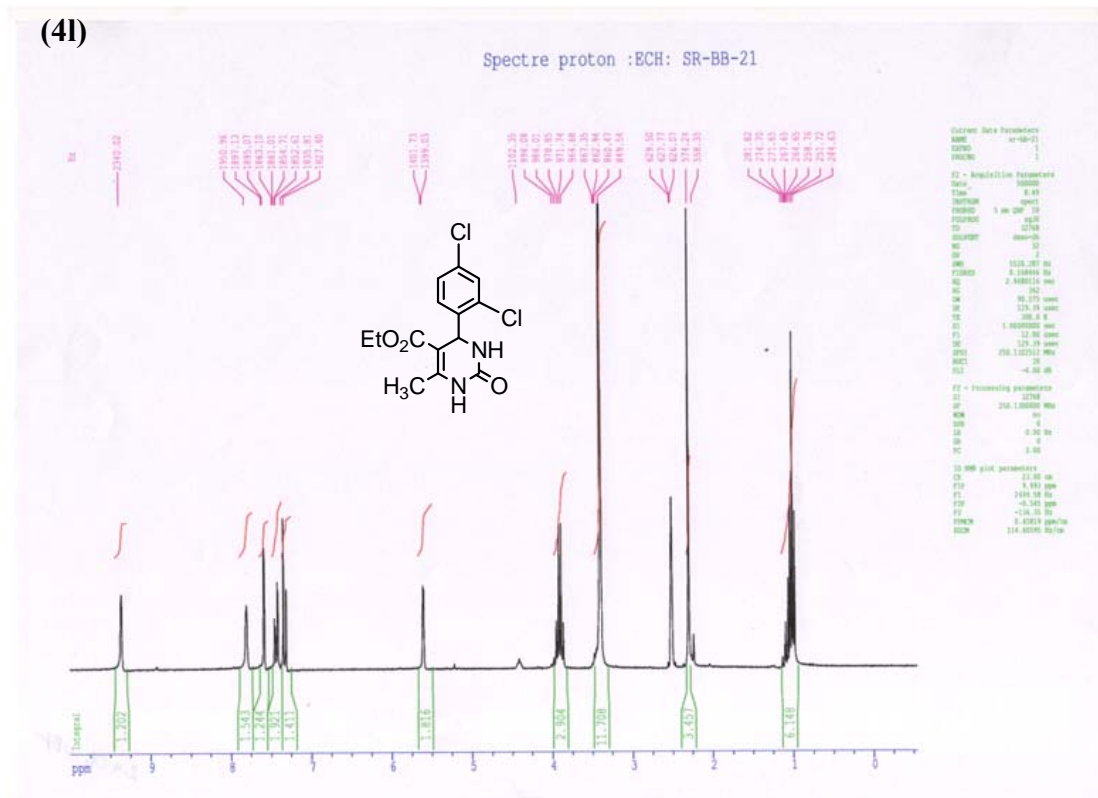


4-[(4-N,N-Diméthylamino)phényl]-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-one.

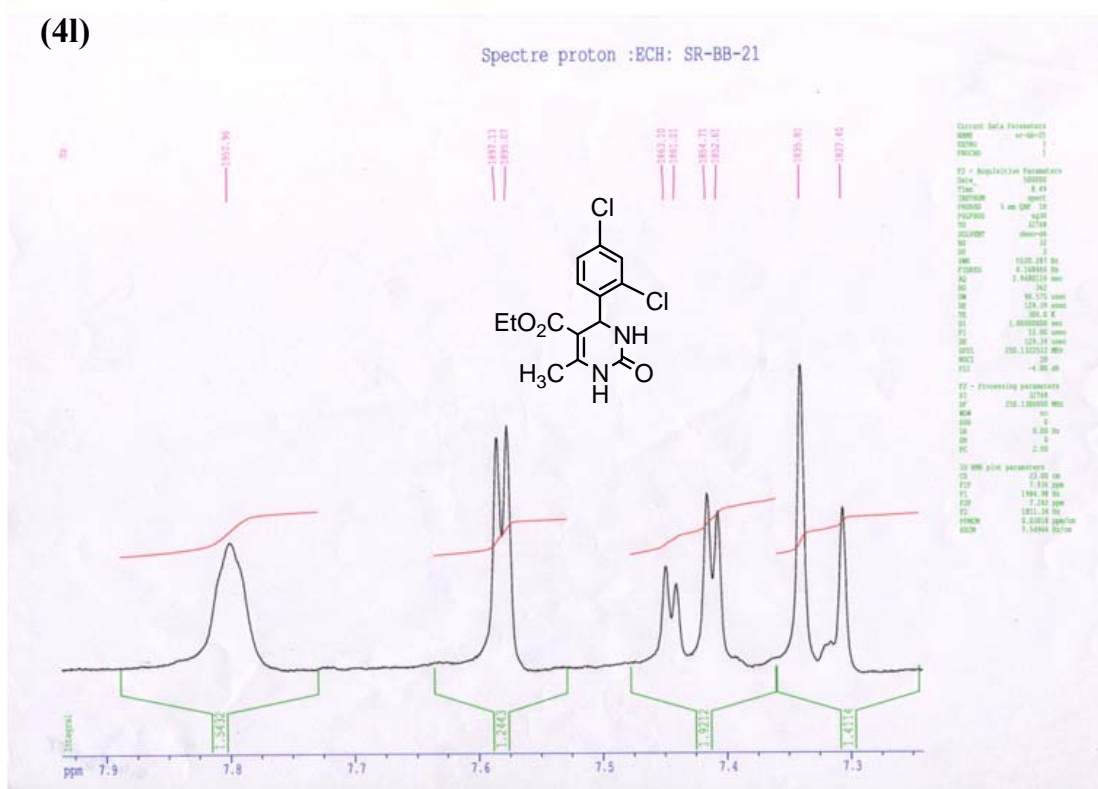


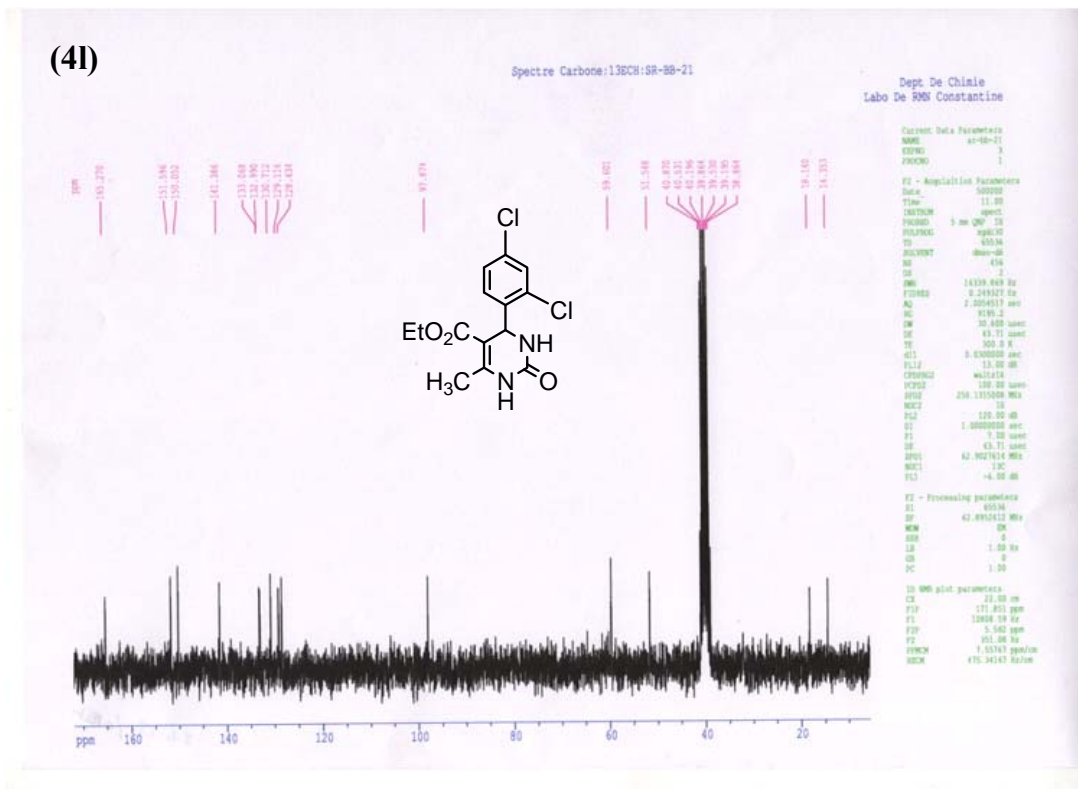
4-(2,4-Dichlorophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

(41)

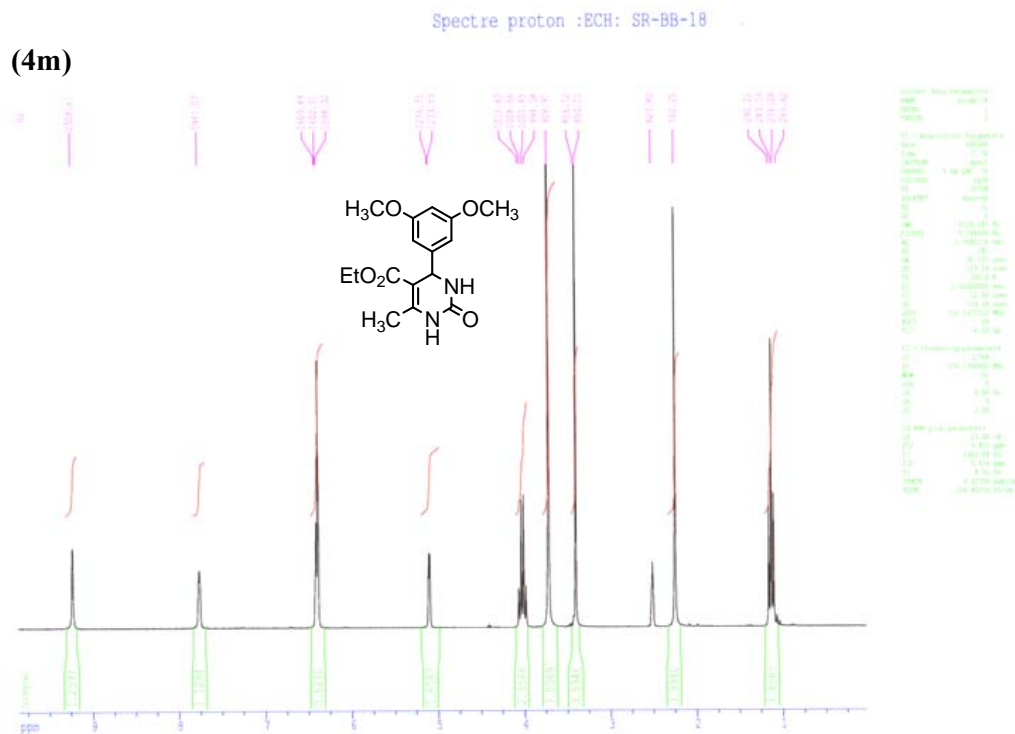


(41)

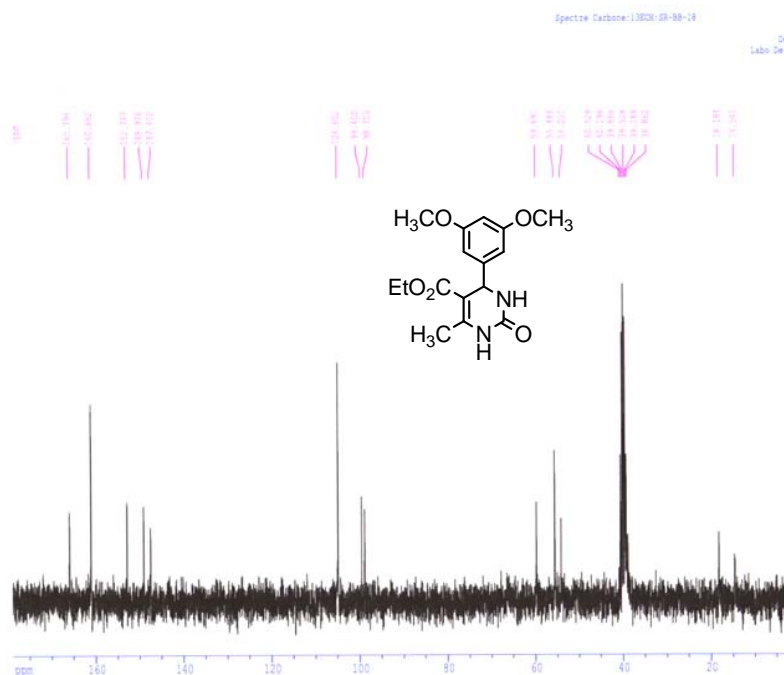




4-(3,5-Diméthoxyphényl)-5-(éthoxycarbonyl)--6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.



(4m)

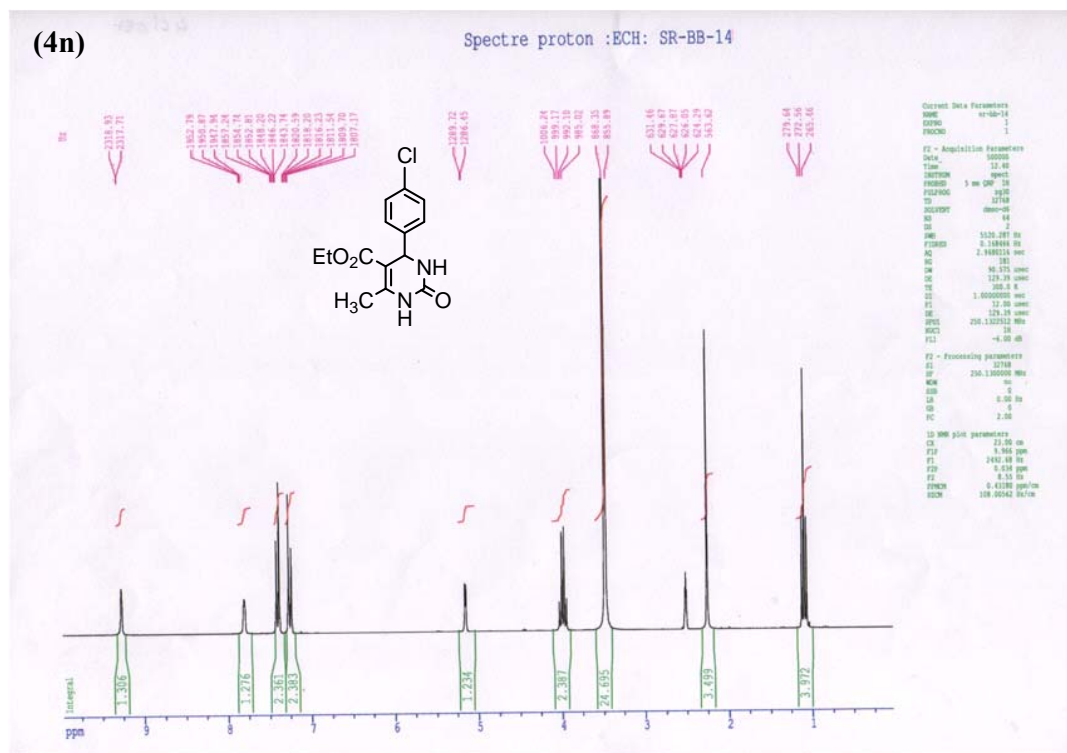


Dépt. De Chimie
Labo De RMN Constantine

Current Data Parameters
NAME: srbb14
EXPNO: 2
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ : 200908
Time : 11.18
INSTRUM : spect
PROBHD : 5 mm QNP 1H
PULPROG : zgpg30
TD : 65536
SOLVENT : dmso-d6
AQ : 2.84
RG : 328.1
SM : 1638.8
SI : 32768
OR : 1.4
DWDW : 0.2
DE : 11.2500000
TE : 300.2
F2 - Processing parameters
SI : 32768
SF : 125.7613000 MHz
WDW : EM
SSB : 0
LB : 3.000000
GB : 0
PC : 1.00
DT : 0.156250
AQ : 4.000000 MHz
RG : 328.1
SI : 1638.8
WDW : EM
SSB : 0
LB : 3.000000
GB : 0
PC : 1.00
DT : 0.156250
AQ : 4.000000 MHz

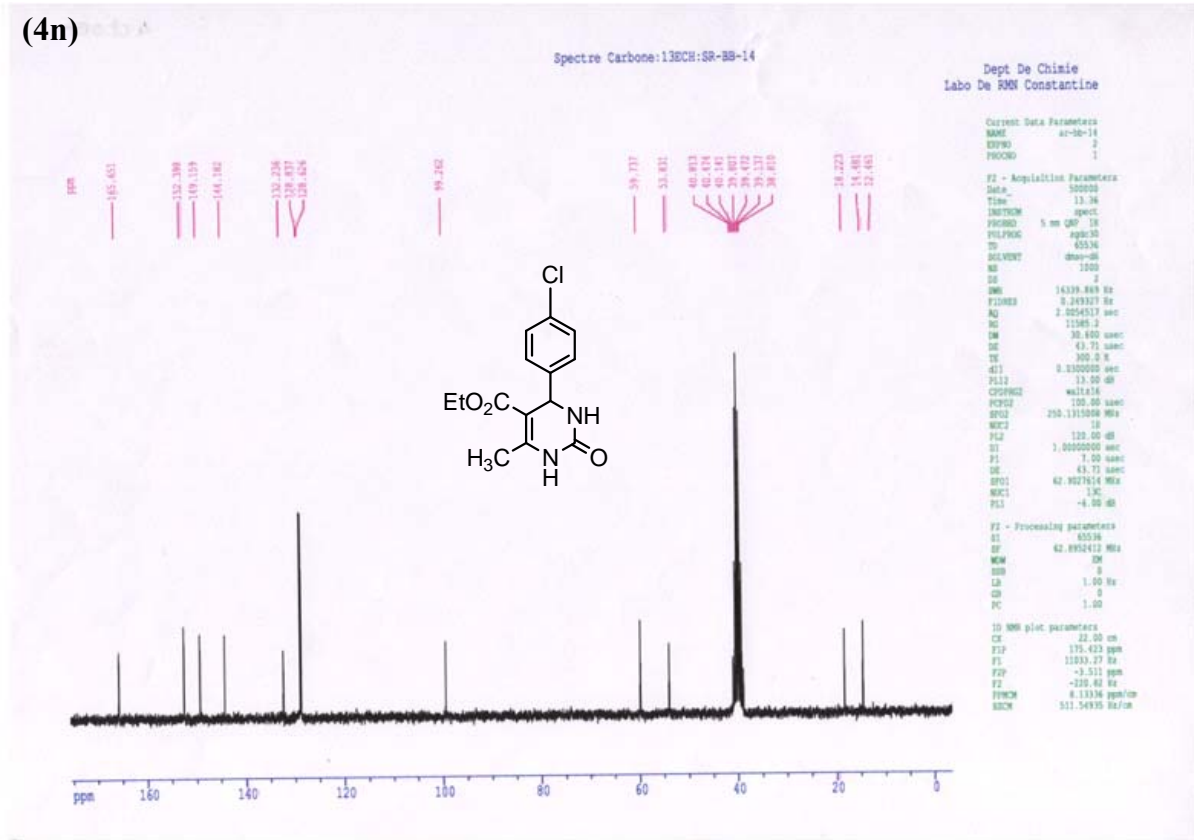
4-(4-Chlorophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one



Current Data Parameters
NAME: srbb14
EXPNO: 1
PROCNO: 1

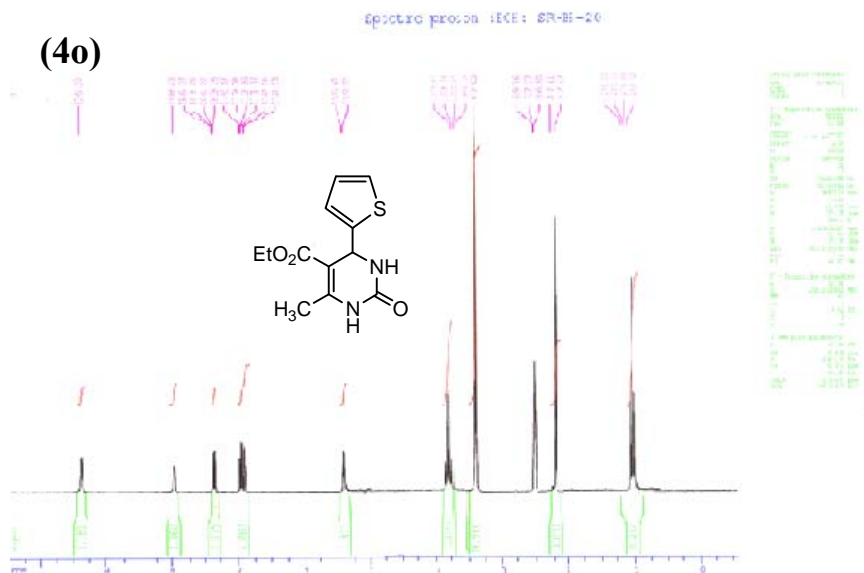
F2 - Acquisition Parameters
Date_ : 200908
Time : 12.40
INSTRUM : spect
PROBHD : 5 mm QNP 1H
PULPROG : zgpg30
TD : 32768
SOLVENT : dmso-d6
AQ : 2.84
RG : 328.1
SM : 1638.8
SI : 32768
OR : 1.4
DWDW : 0.2
DE : 11.2500000
TE : 300.2
F2 - Processing parameters
SI : 32768
SF : 125.7613000 MHz
WDW : EM
SSB : 0
LB : 3.000000
GB : 0
PC : 1.00
DT : 0.156250
AQ : 4.000000 MHz

(4n)

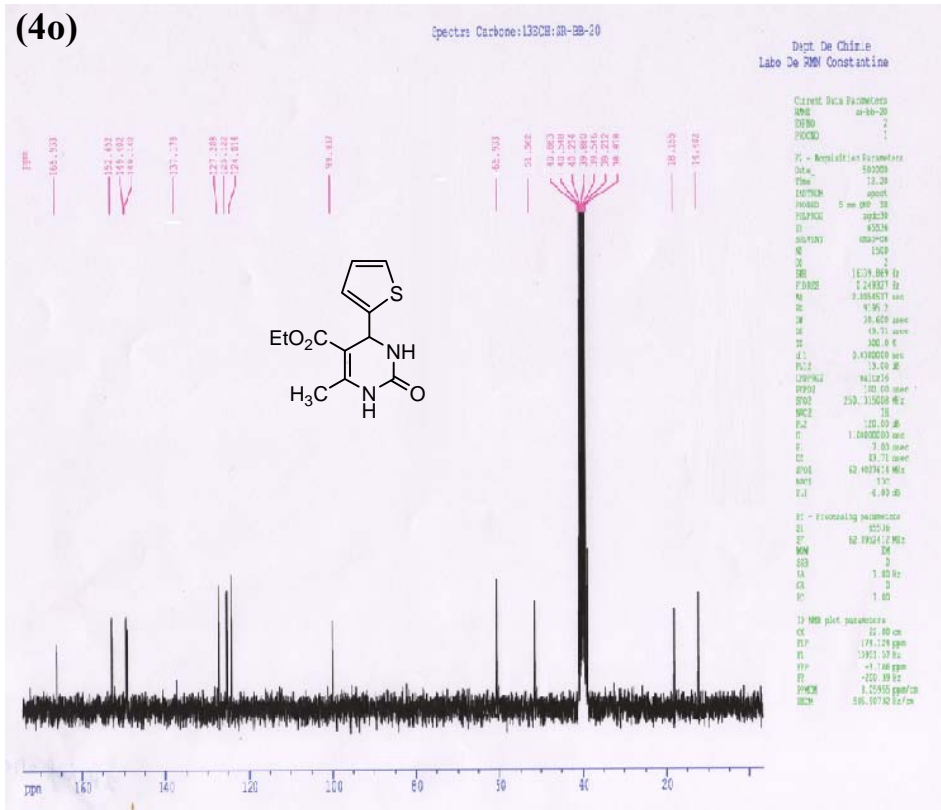


5-Ethoxycarbonyl-6-méthyl-4-(2-thiénoyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

(4o)

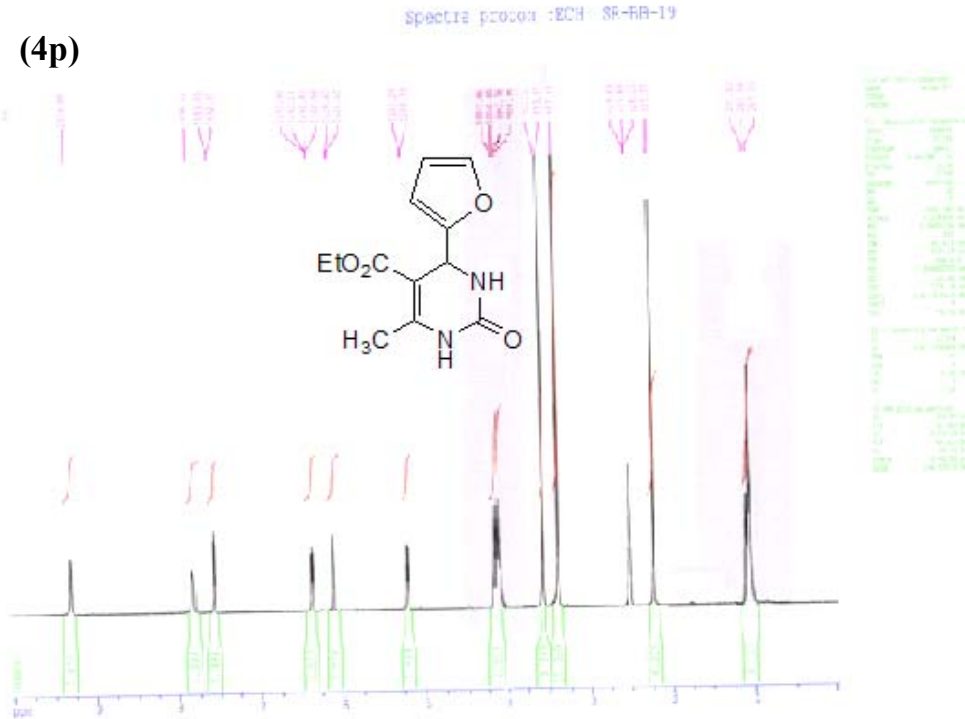


(4o)

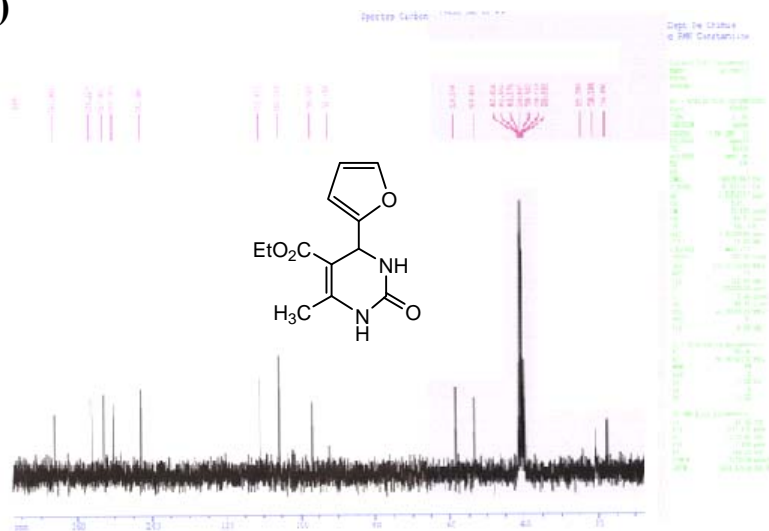


5-Ethoxycarbonyl-4-(2-furyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

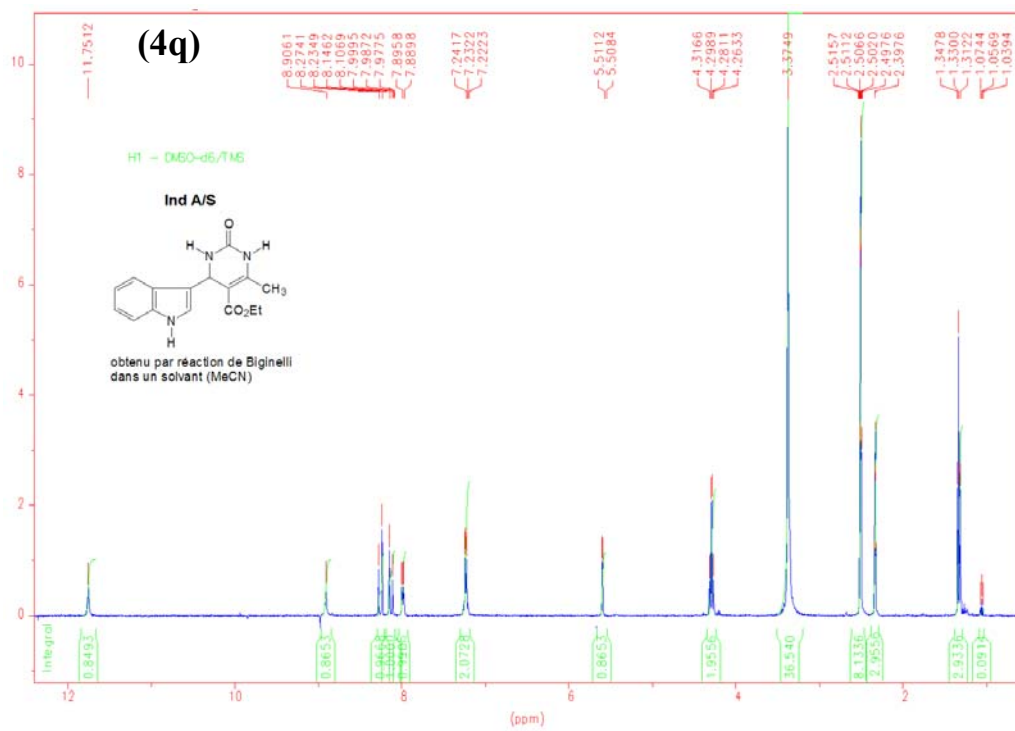
(4p)

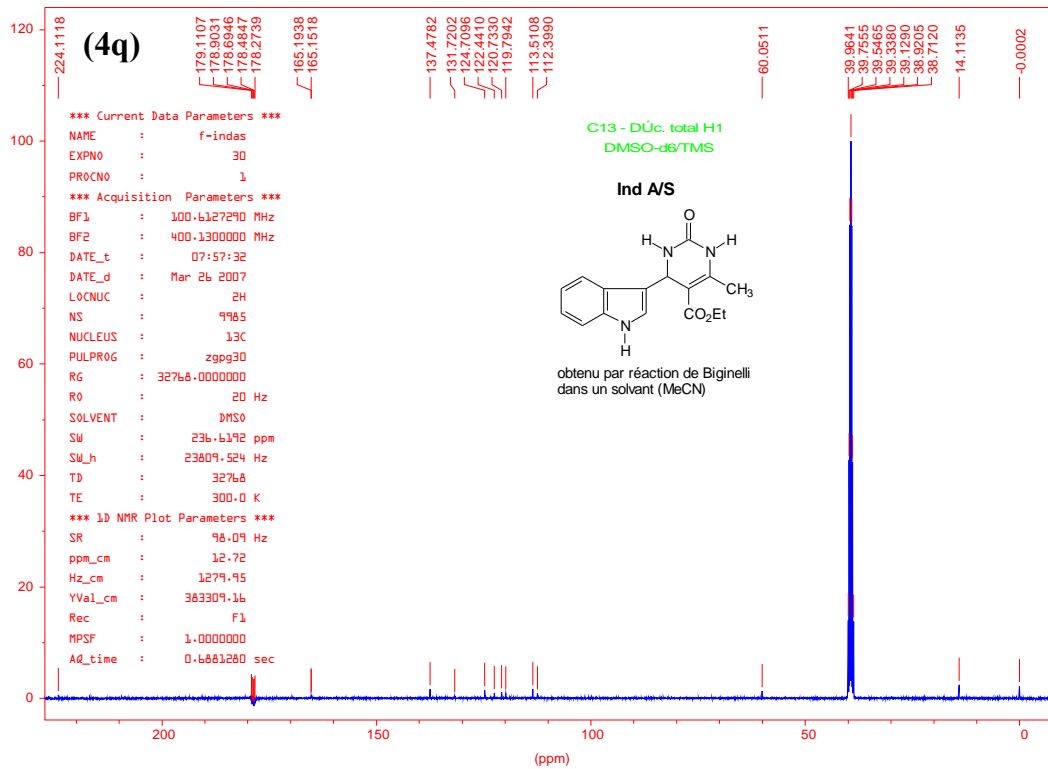
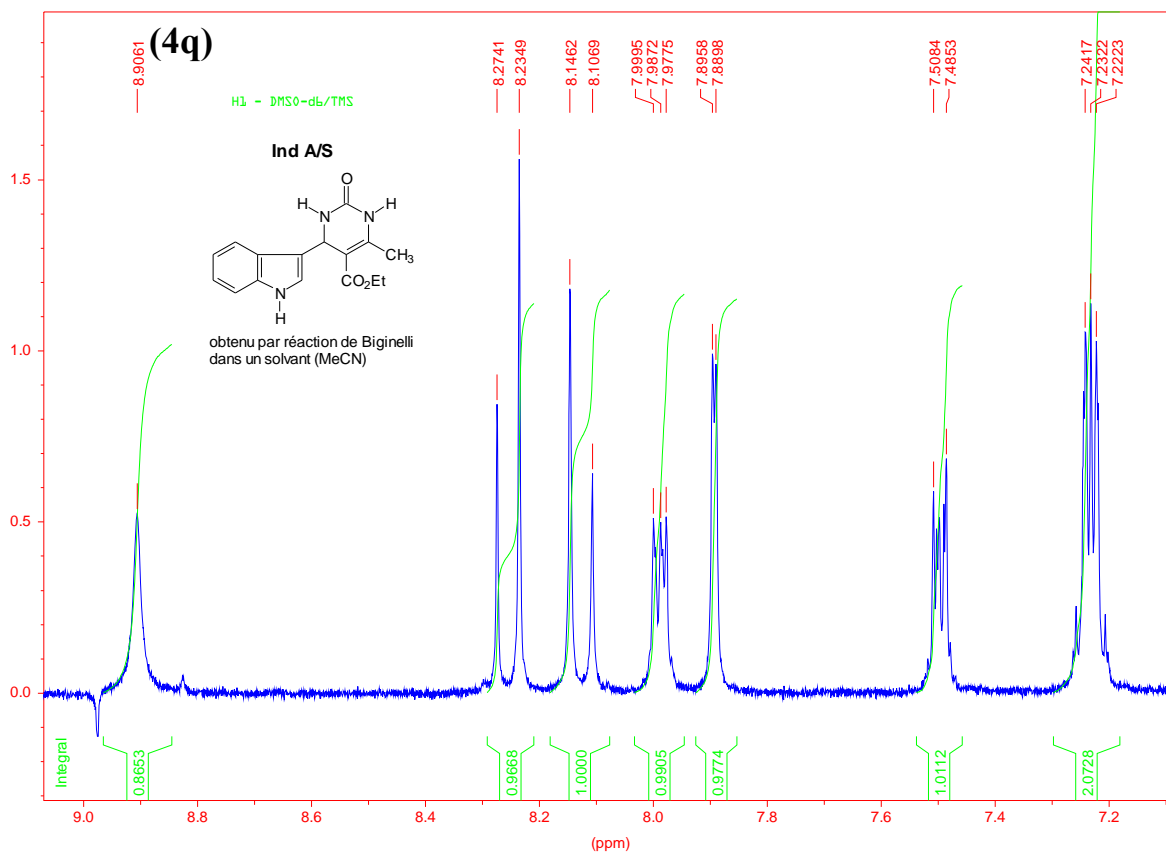


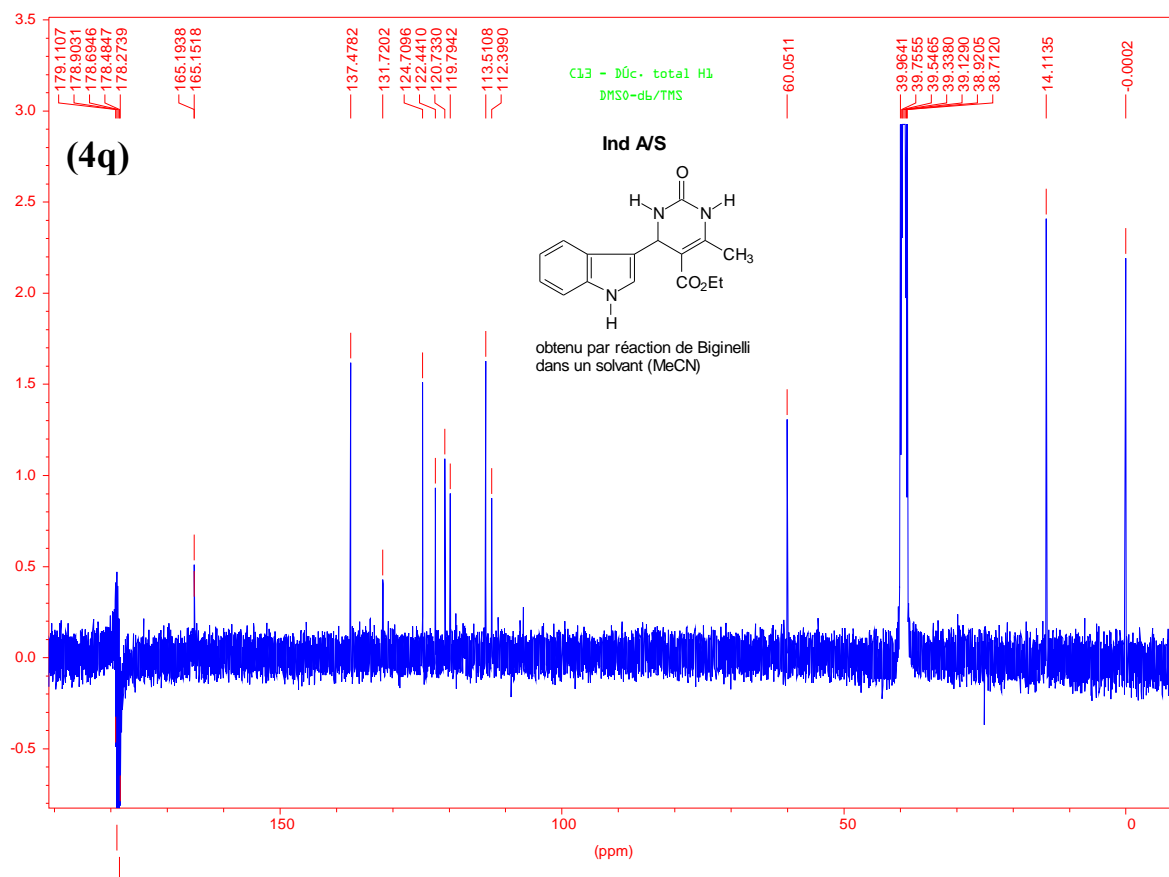
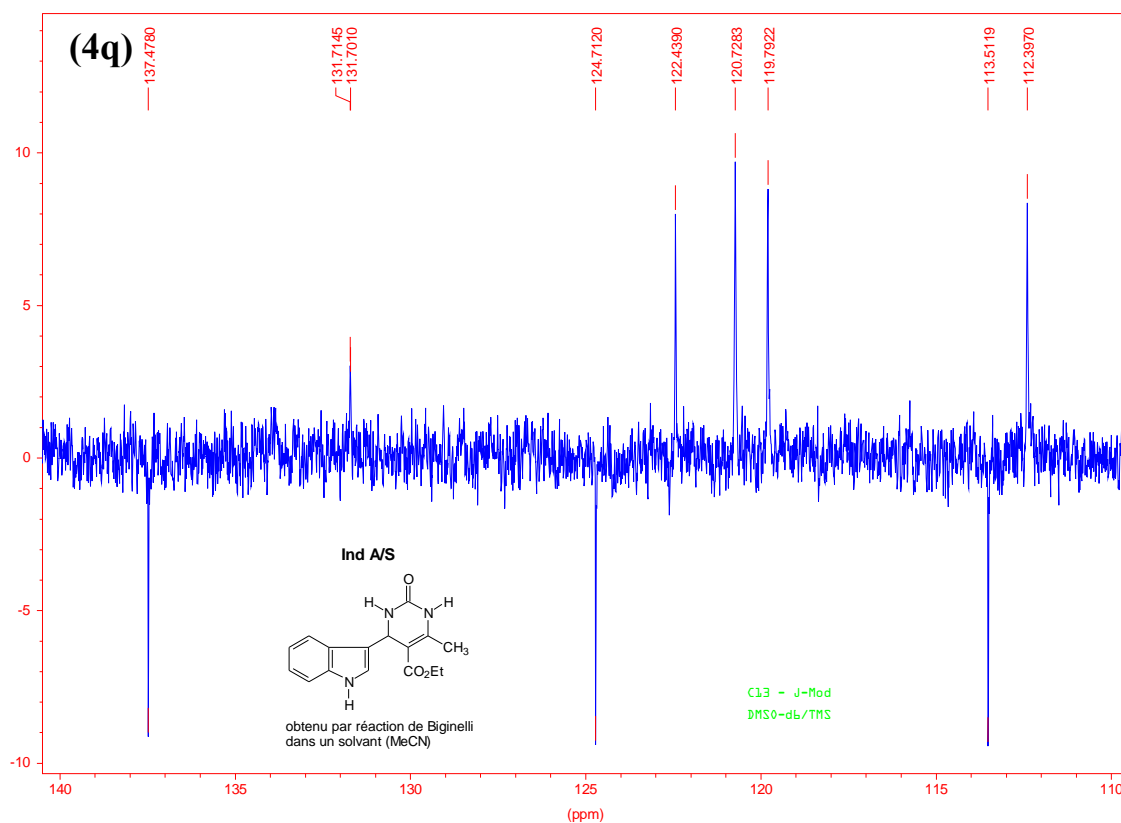
(4p)

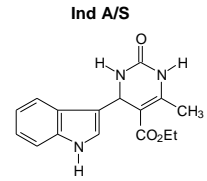
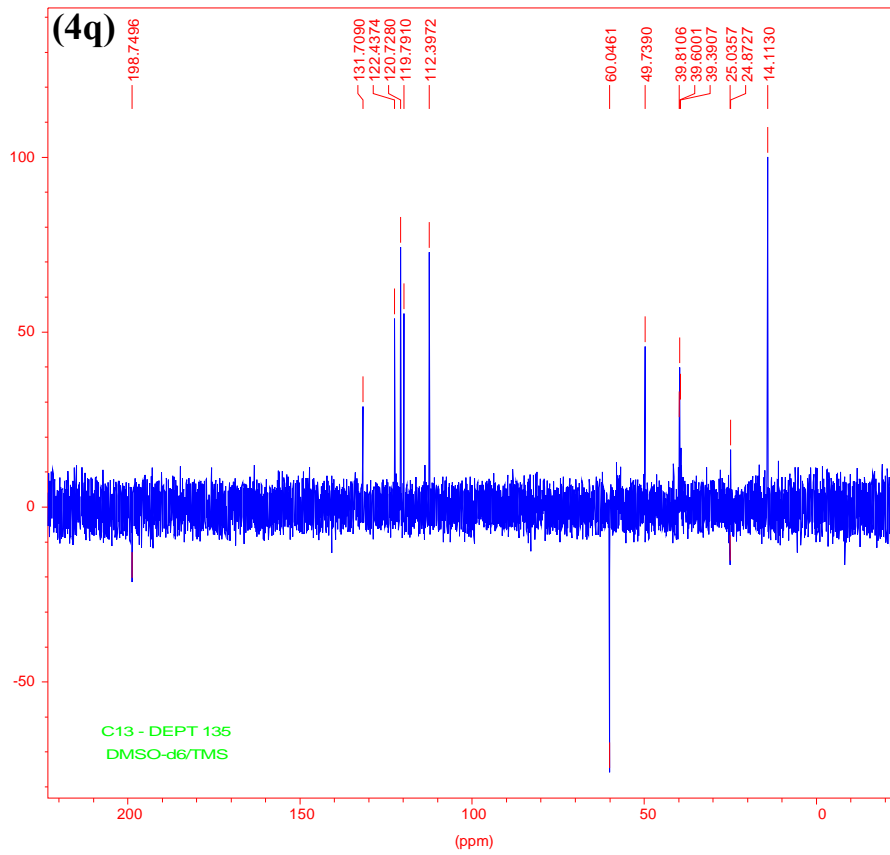


5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3-indolyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.





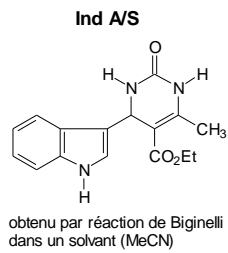
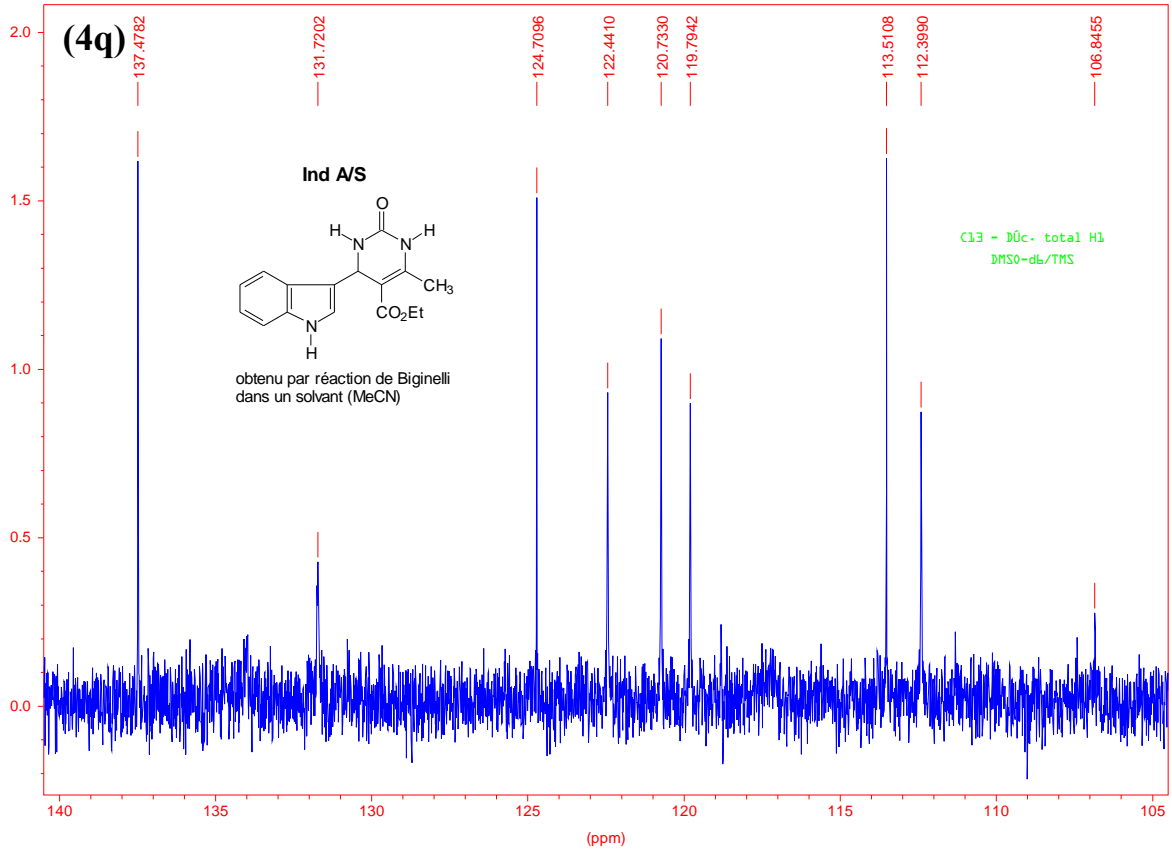


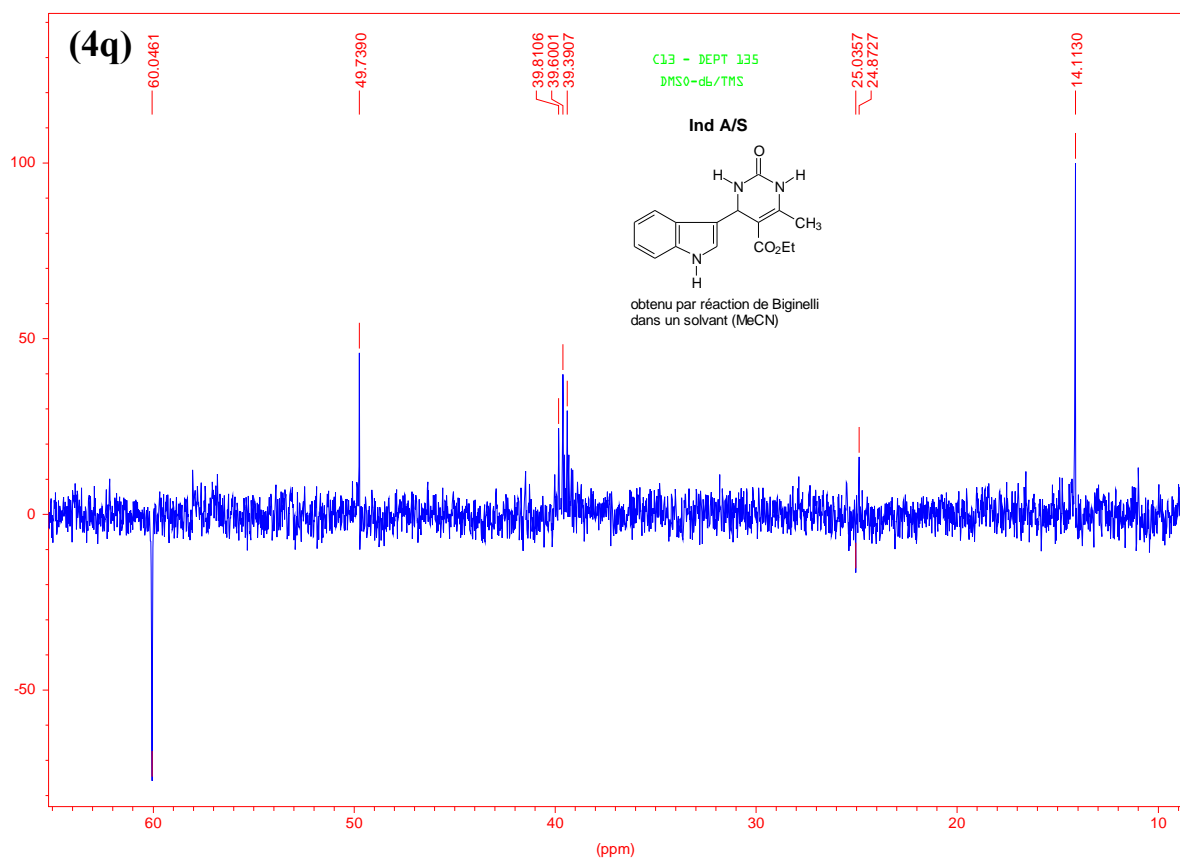


```

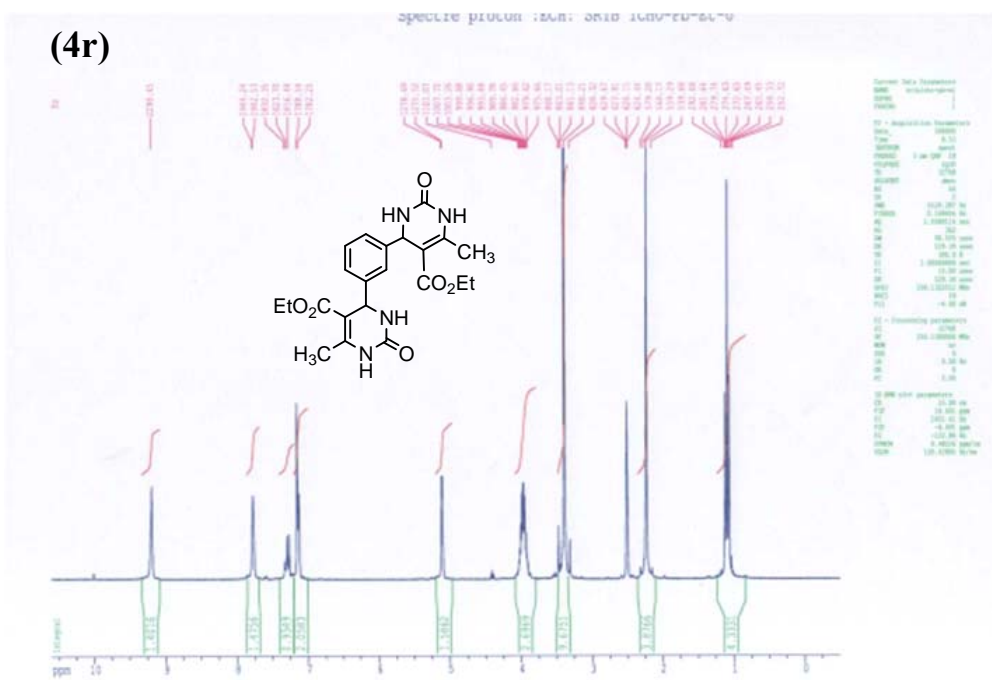
*** Current Data Parameters ***
NAME      : f-indas
EXPNO     : 24
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1       : 100.6127290 MHz
BF2       : 400.1300000 MHz
DATE_t    : 00:45:21
DATE_d    : Mar 19 2007
LOCNUC    : 2H
NS        : 2048
NUCLEUS   : 13C
PULPROG   : dept135
RG        : 16384.0000000
RO        : 20 Hz
SOLVENT   : DMSO
SW        : 248.4527 ppm
SW_h      : 25000.000 Hz
TD        : 65536
TE        : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SR        : 98.49 Hz
ppm_cm    : 13.36
Hz_cm     : 1343.94
YVal_cm   : 881.48
Rec       : F1
MPSF     : 1.0000000
AQ_time   : 1.3107200 sec

```





4,4'[-Benzyl-1,3-bis (5-éthoxycarbonyl-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one)].

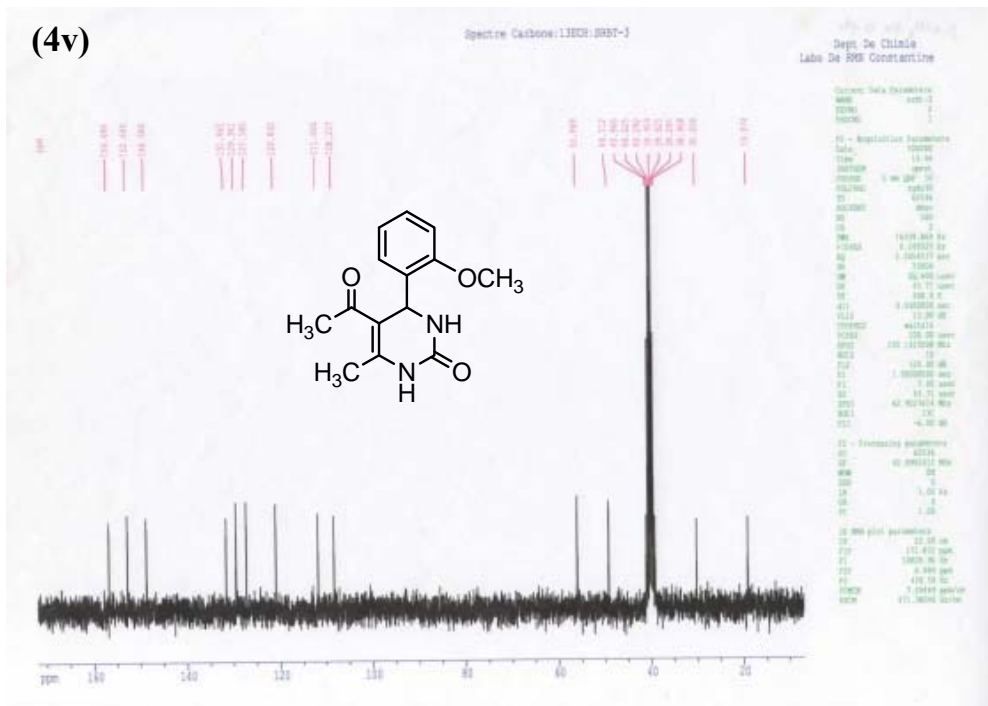


5-Acétyle-4-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

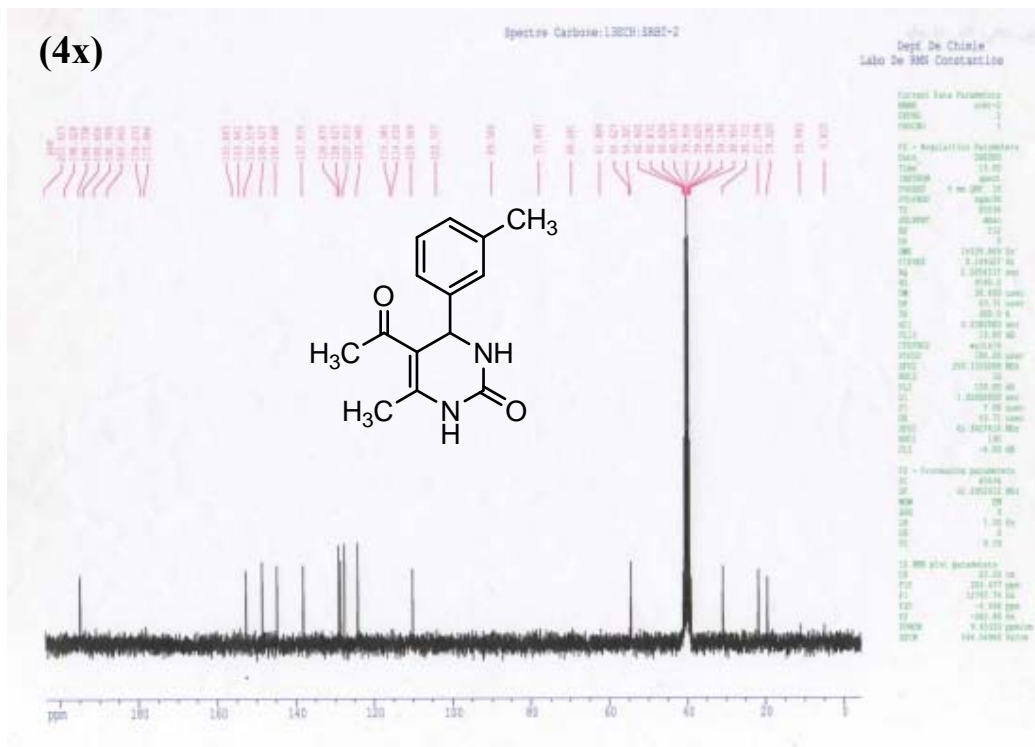
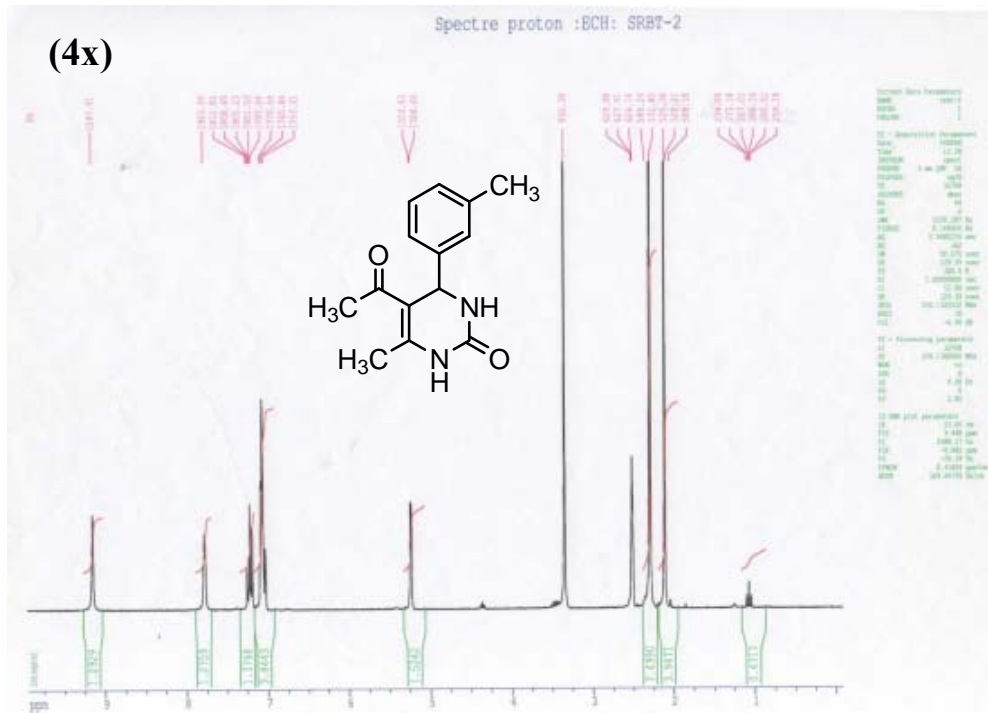
(4v)



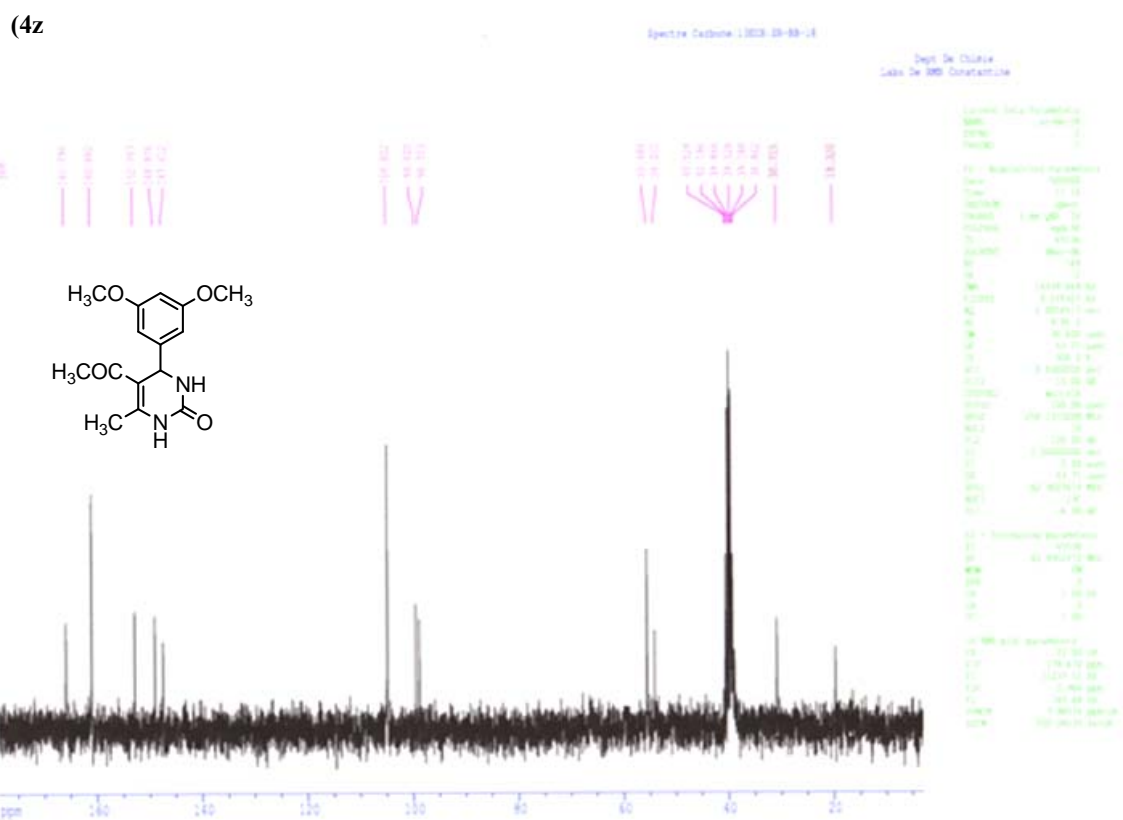
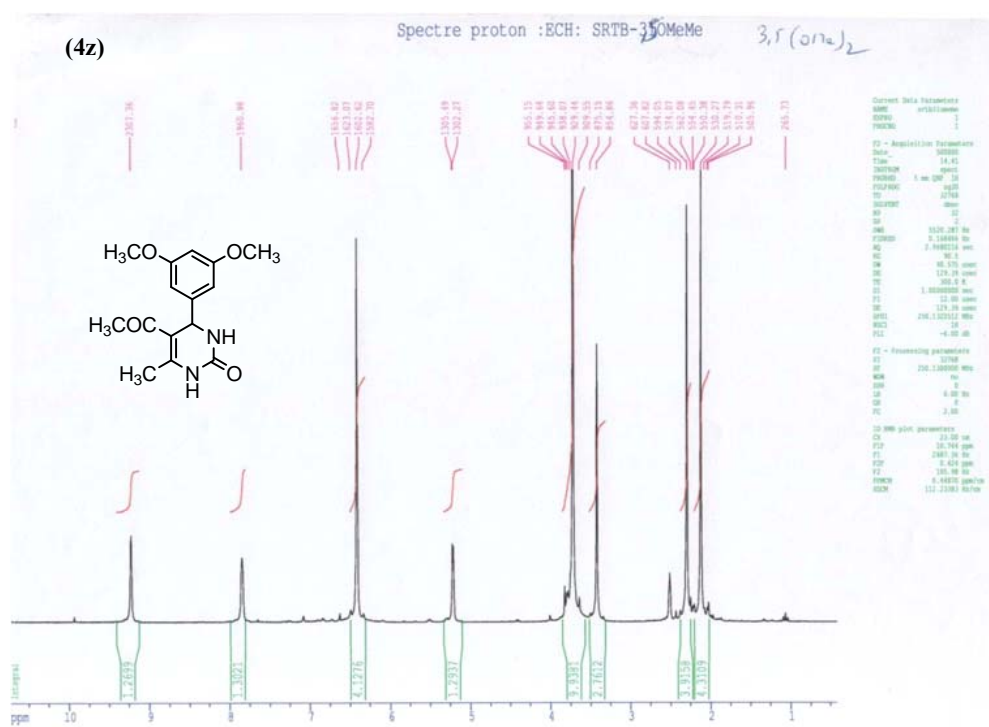
(4v)



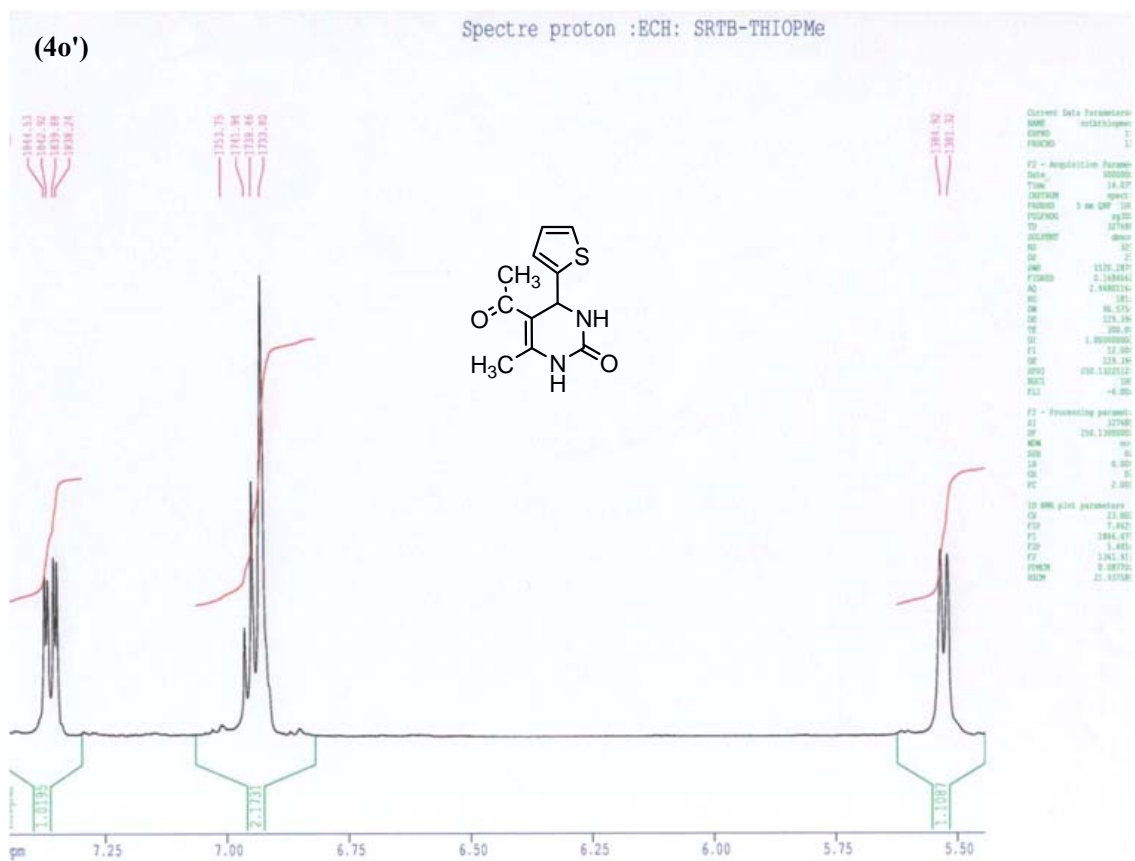
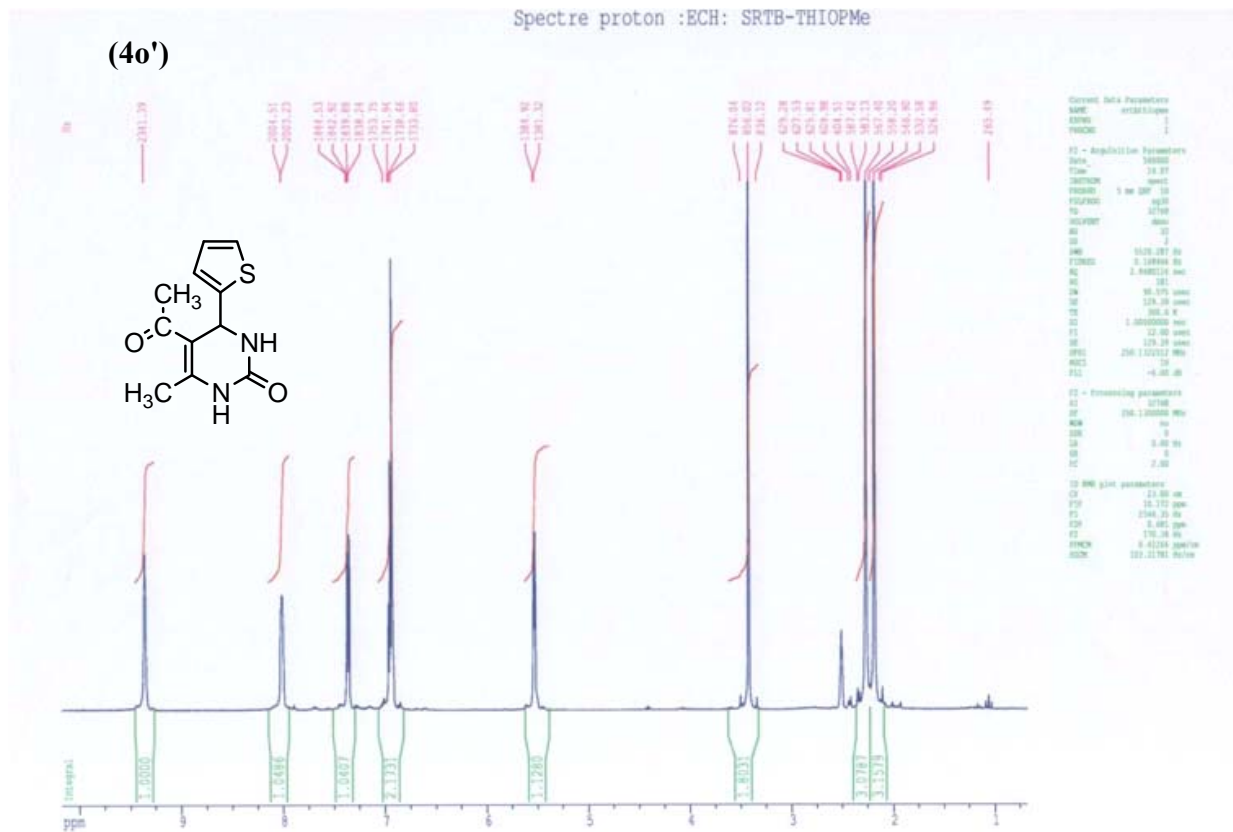
5-Acetyl-4-(3-méthylphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.



5-Acetyl-4-(3,5-diméthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.



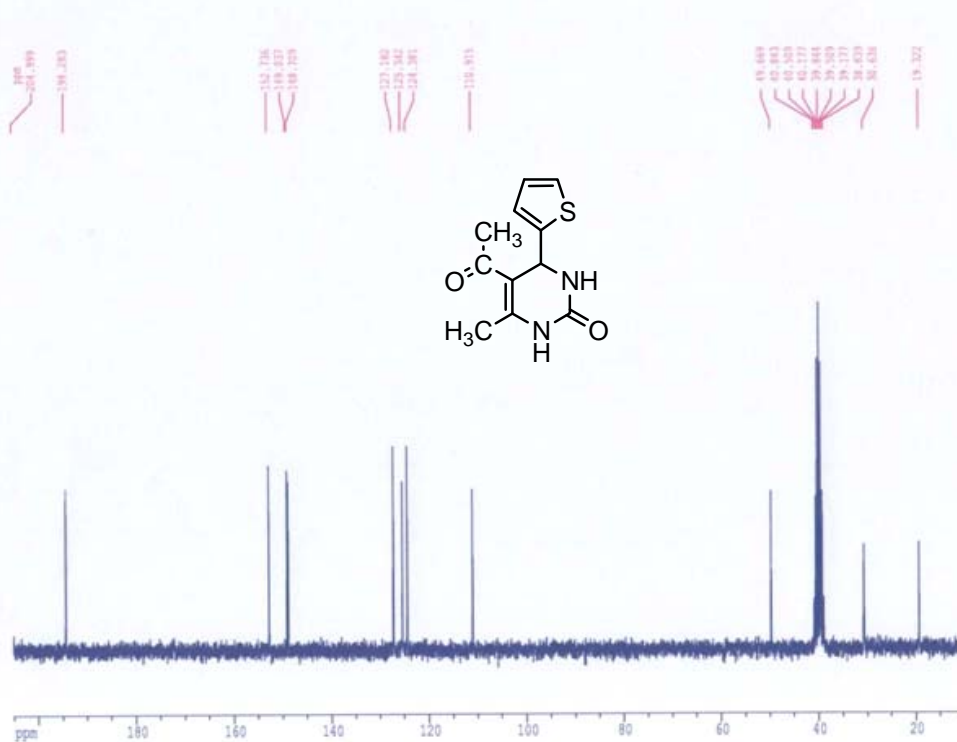
5-Acétyle-6-méthyl-4-(2-thiénoyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4o')



(4o')

Spectre Carbone:13ECH:artb-thiogMe

Dept. De Chimie
Labo De RMN Constantine



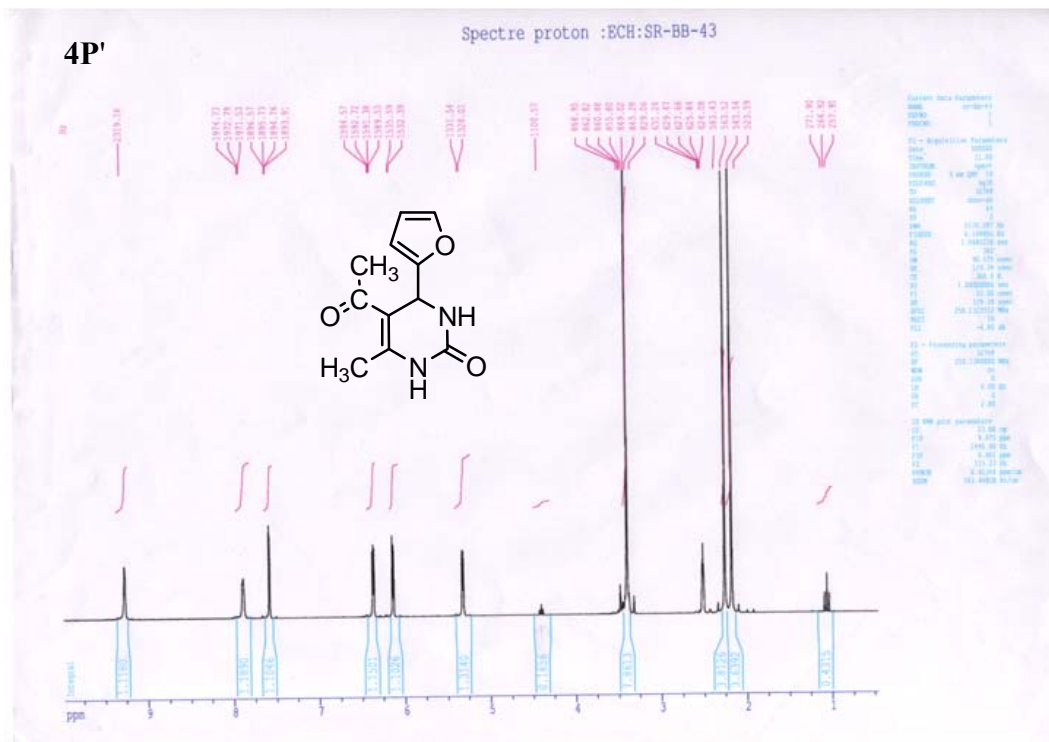
Current Data Parameters	
NAME	artbthiogme
EXPNO	2
F2ACQ	1

F2 - Acquisition Parameters	
Date_	200808
Time	14.27
INSTRUM	spec
PROBHD	5 mm QNP 1H
PULPROG	zgpg30
TD	65536
SOLVENT	Meu
NS	713
DS	2
SWH	14339.869 Hz
FIDRES	0.24827 Hz
AQ	2.5004513 sec
RG	9135.2
IN	30.600 usec
SI	43.71 usec
TE	300.2 K
DELTA	0.000000 sec
FLD2	13.00 dB
CPDPRG2	waltz16
NUC1	13C 99.98 usec
NUC2	13C 99.98 usec
NUC3	13C 99.98 usec
NUC4	13C 99.98 usec
NUC5	13C 99.98 usec
NUC6	13C 99.98 usec
NUC7	13C 99.98 usec
NUC8	13C 99.98 usec
NUC9	13C 99.98 usec
NUC10	13C 99.98 usec
NUC11	13C 99.98 usec
NUC12	13C 99.98 usec
NUC13	13C 99.98 usec
NUC14	13C 99.98 usec
NUC15	13C 99.98 usec
NUC16	13C 99.98 usec
NUC17	13C 99.98 usec
NUC18	13C 99.98 usec
NUC19	13C 99.98 usec
NUC20	13C 99.98 usec
NUC21	13C 99.98 usec
NUC22	13C 99.98 usec
NUC23	13C 99.98 usec
NUC24	13C 99.98 usec
NUC25	13C 99.98 usec
NUC26	13C 99.98 usec
NUC27	13C 99.98 usec
NUC28	13C 99.98 usec
NUC29	13C 99.98 usec
NUC30	13C 99.98 usec
NUC31	13C 99.98 usec
NUC32	13C 99.98 usec
NUC33	13C 99.98 usec
NUC34	13C 99.98 usec
NUC35	13C 99.98 usec
NUC36	13C 99.98 usec
NUC37	13C 99.98 usec
NUC38	13C 99.98 usec
NUC39	13C 99.98 usec
NUC40	13C 99.98 usec
NUC41	13C 99.98 usec
NUC42	13C 99.98 usec
NUC43	13C 99.98 usec
NUC44	13C 99.98 usec
NUC45	13C 99.98 usec
NUC46	13C 99.98 usec
NUC47	13C 99.98 usec
NUC48	13C 99.98 usec
NUC49	13C 99.98 usec
NUC50	13C 99.98 usec

F2 - Processing parameters	
SI	65536
SF	62.8962413 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	7.00 Hz
GB	0
PC	1.50

1D NMR plot parameters	
CF	22.00 cm
FIP	205.044 ppm
F1	12996.27 Hz
F2	15.870 ppm
F3	403.49 Hz
PRMW	6.42436 ppm/cm
SRCH	505.11440 ppm/cm

5-Acetyl-4-(2-Furfuryl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: (4p')

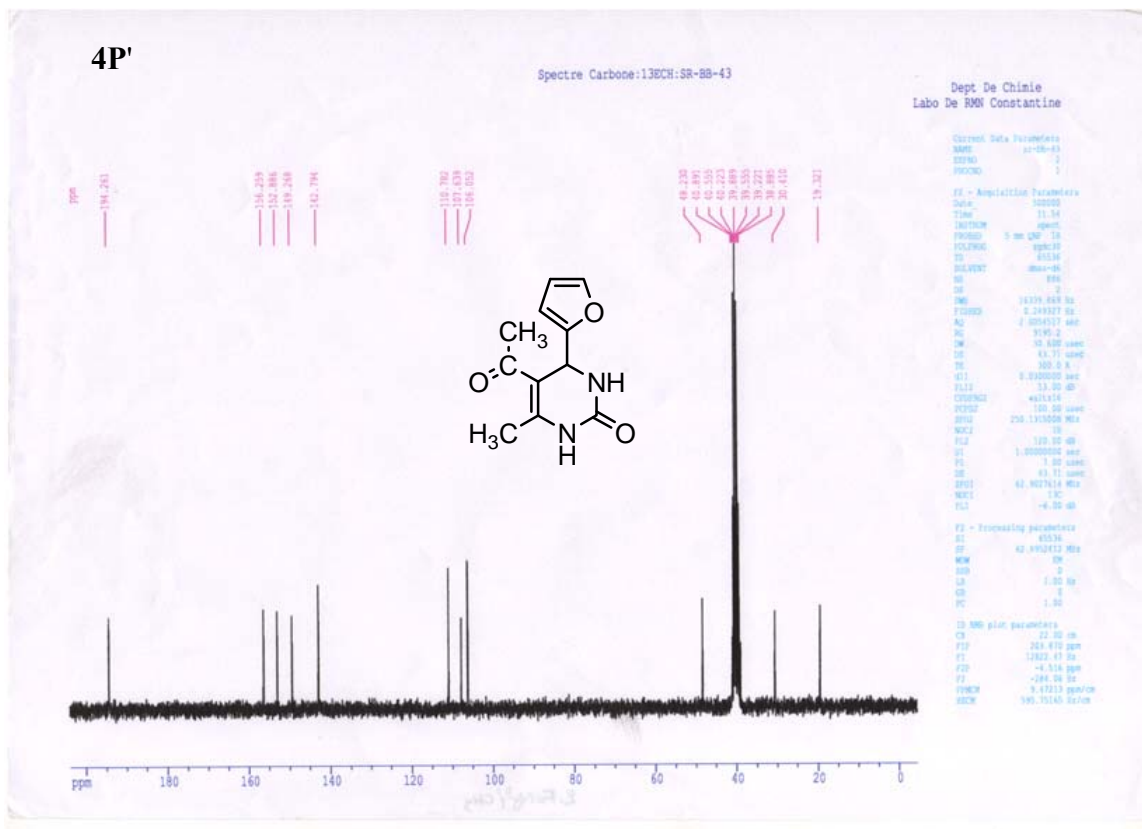
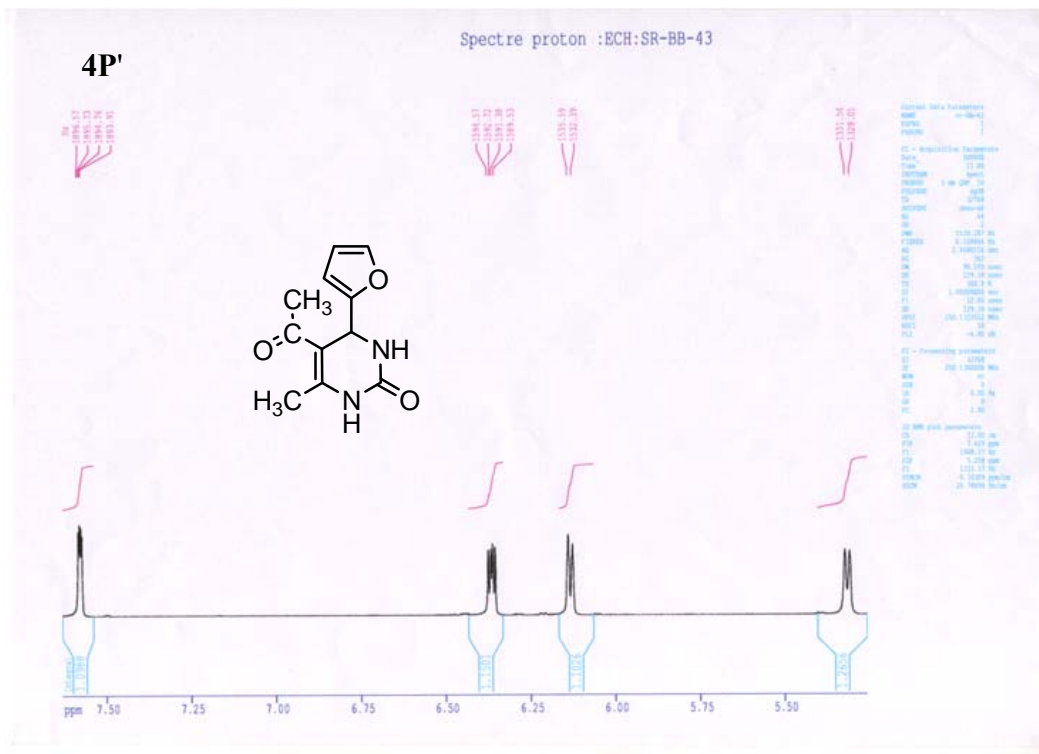


Current Data Parameters	
NAME	artbthiogme
EXPNO	2
F2ACQ	1

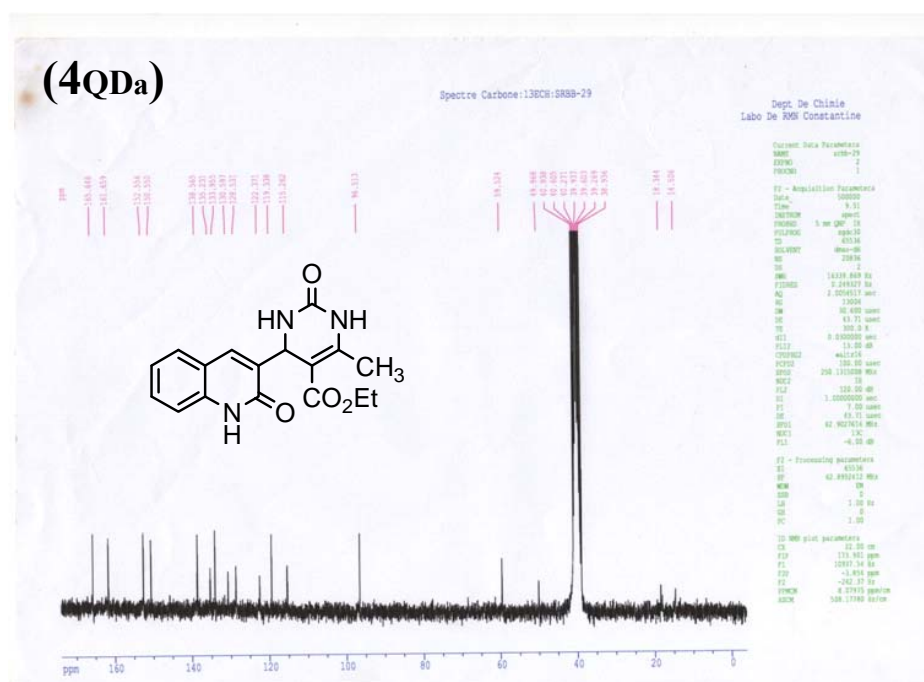
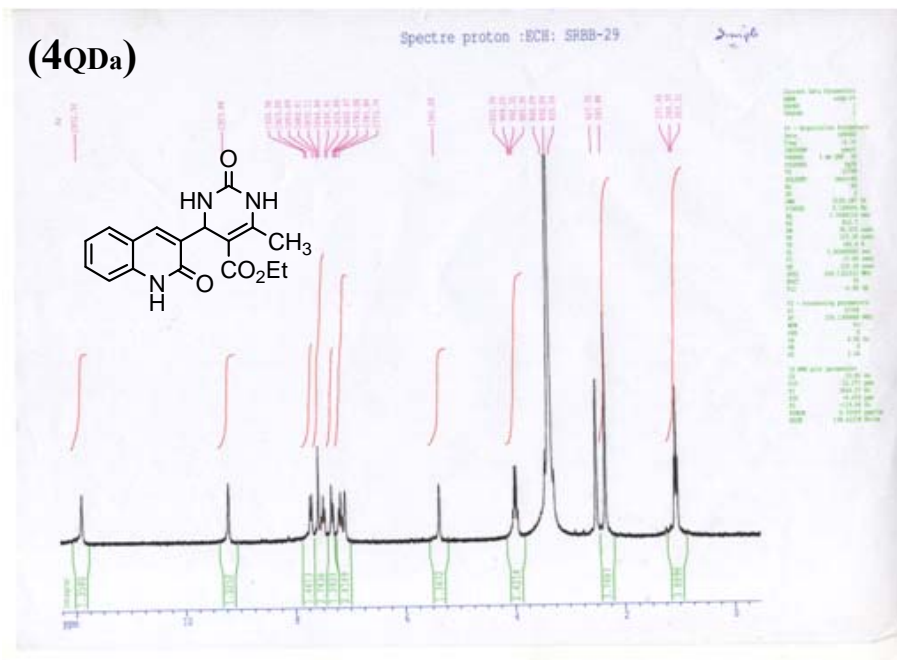
F2 - Acquisition Parameters	
Date_	200808
Time	14.27
INSTRUM	spec
PROBHD	5 mm QNP 1H
PULPROG	zgpg30
TD	65536
SOLVENT	Meu
NS	713
DS	2
SWH	14339.869 Hz
FIDRES	0.24827 Hz
AQ	2.5004513 sec
RG	9135.2
IN	30.600 usec
SI	43.71 usec
TE	300.2 K
DELTA	0.000000 sec
FLD2	13.00 dB
CPDPRG2	waltz16
NUC1	13C 99.98 usec
NUC2	13C 99.98 usec
NUC3	13C 99.98 usec
NUC4	13C 99.98 usec
NUC5	13C 99.98 usec
NUC6	13C 99.98 usec
NUC7	13C 99.98 usec
NUC8	13C 99.98 usec
NUC9	13C 99.98 usec
NUC10	13C 99.98 usec
NUC11	13C 99.98 usec
NUC12	13C 99.98 usec
NUC13	13C 99.98 usec
NUC14	13C 99.98 usec
NUC15	13C 99.98 usec
NUC16	13C 99.98 usec
NUC17	13C 99.98 usec
NUC18	13C 99.98 usec
NUC19	13C 99.98 usec
NUC20	13C 99.98 usec
NUC21	13C 99.98 usec
NUC22	13C 99.98 usec
NUC23	13C 99.98 usec
NUC24	13C 99.98 usec
NUC25	13C 99.98 usec
NUC26	13C 99.98 usec
NUC27	13C 99.98 usec
NUC28	13C 99.98 usec
NUC29	13C 99.98 usec
NUC30	13C 99.98 usec
NUC31	13C 99.98 usec
NUC32	13C 99.98 usec
NUC33	13C 99.98 usec
NUC34	13C 99.98 usec
NUC35	13C 99.98 usec
NUC36	13C 99.98 usec
NUC37	13C 99.98 usec
NUC38	13C 99.98 usec
NUC39	13C 99.98 usec
NUC40	13C 99.98 usec
NUC41	13C 99.98 usec
NUC42	13C 99.98 usec
NUC43	13C 99.98 usec
NUC44	13C 99.98 usec
NUC45	13C 99.98 usec
NUC46	13C 99.98 usec
NUC47	13C 99.98 usec
NUC48	13C 99.98 usec
NUC49	13C 99.98 usec
NUC50	13C 99.98 usec

F2 - Processing parameters	
SI	65536
SF	62.8962413 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	7.00 Hz
GB	0
PC	1.50

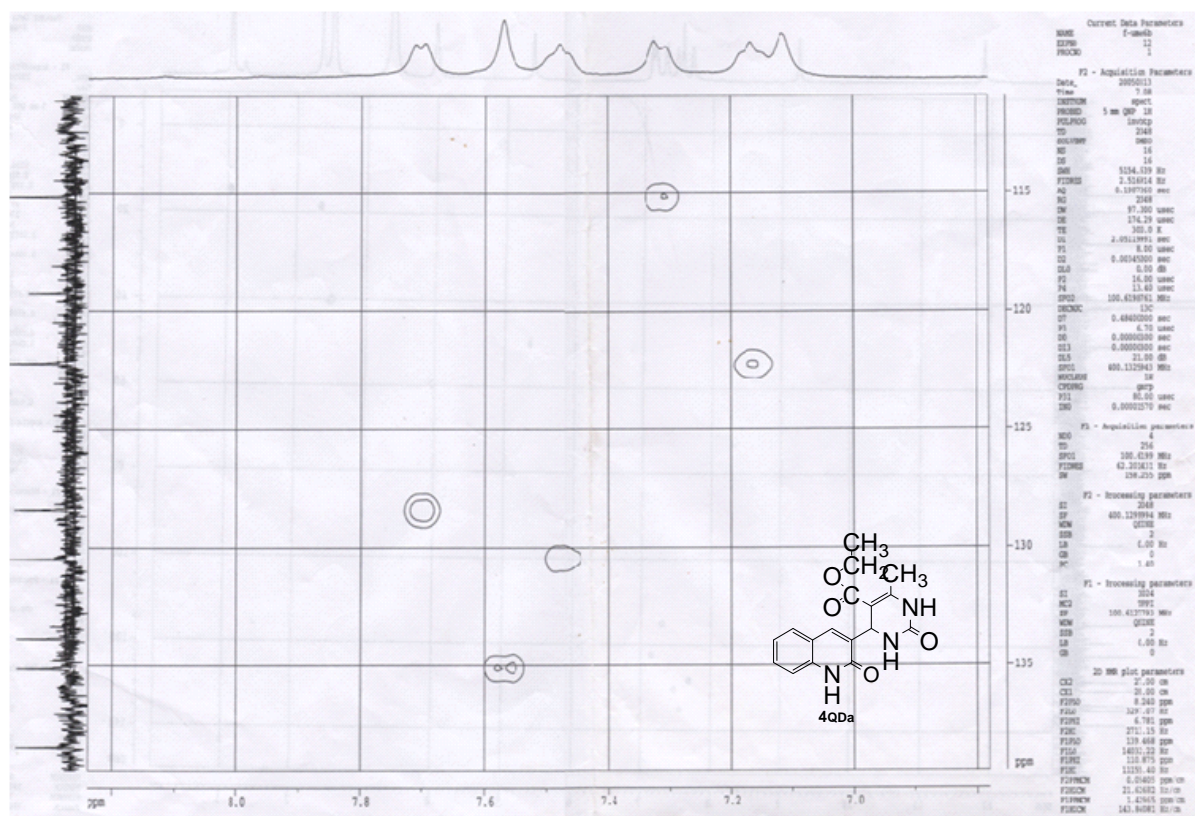
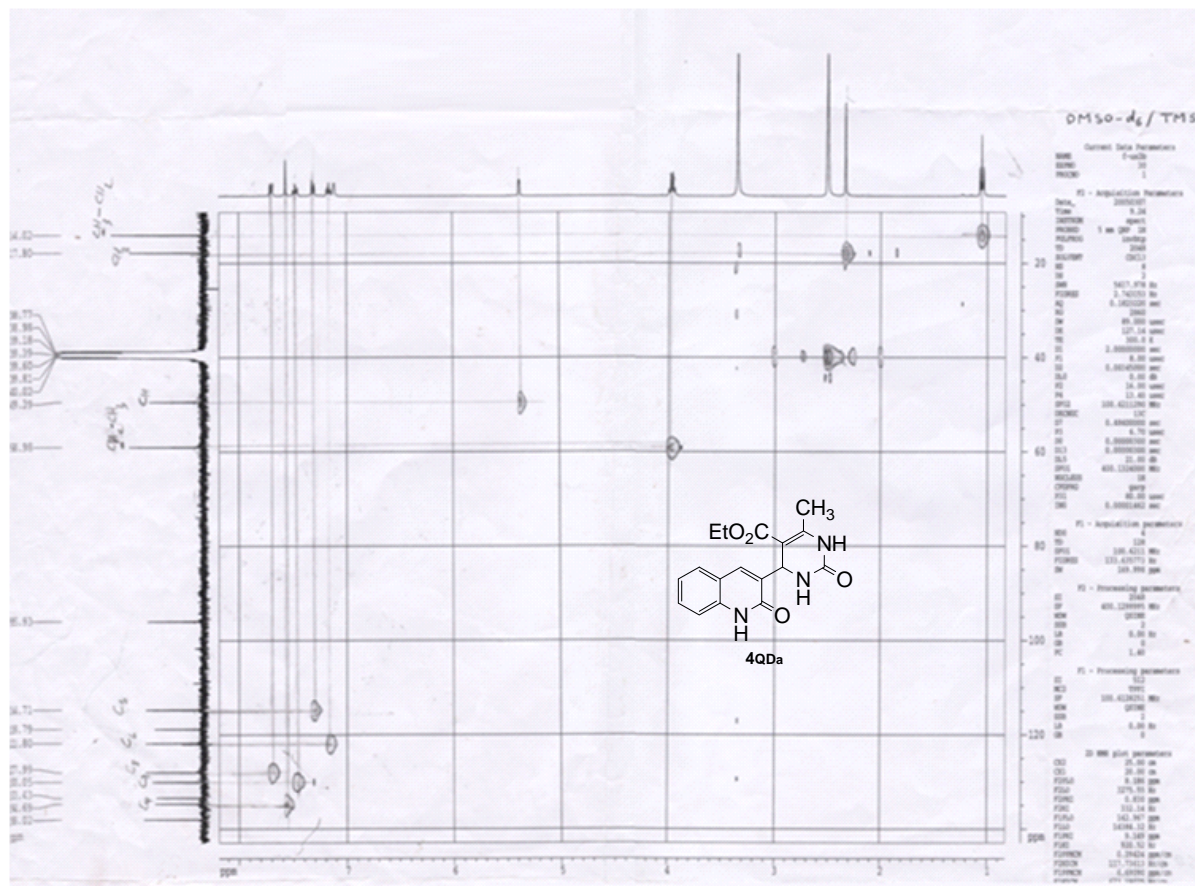
1D NMR plot parameters	
CF	22.00 cm
FIP	205.044 ppm
F1	12996.27 Hz
F2	15.870 ppm
F3	403.49 Hz
PRMW	6.42436 ppm/cm
SRCH	505.11440 ppm/cm



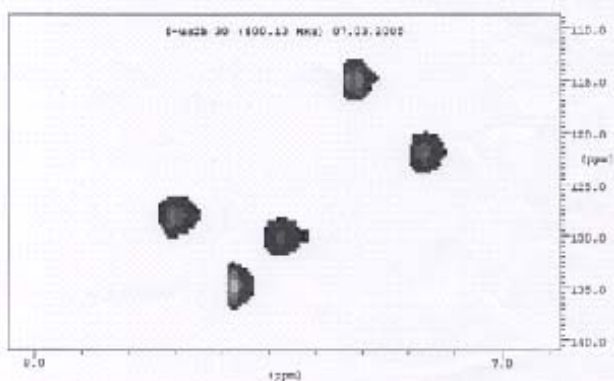
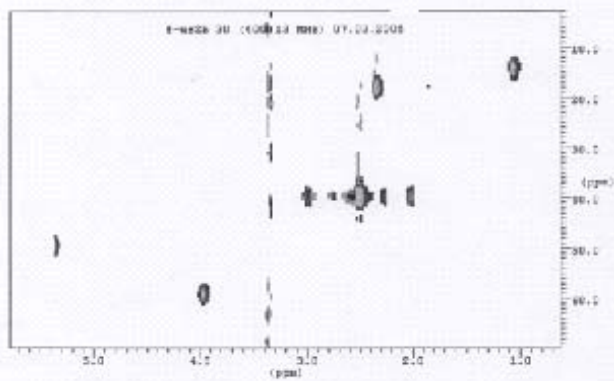
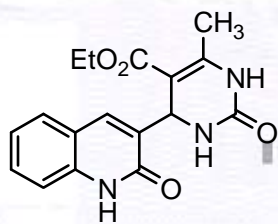
5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-[2-quinolone-3-yl]-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one



Corrélation $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ RMN du produit 4Qda

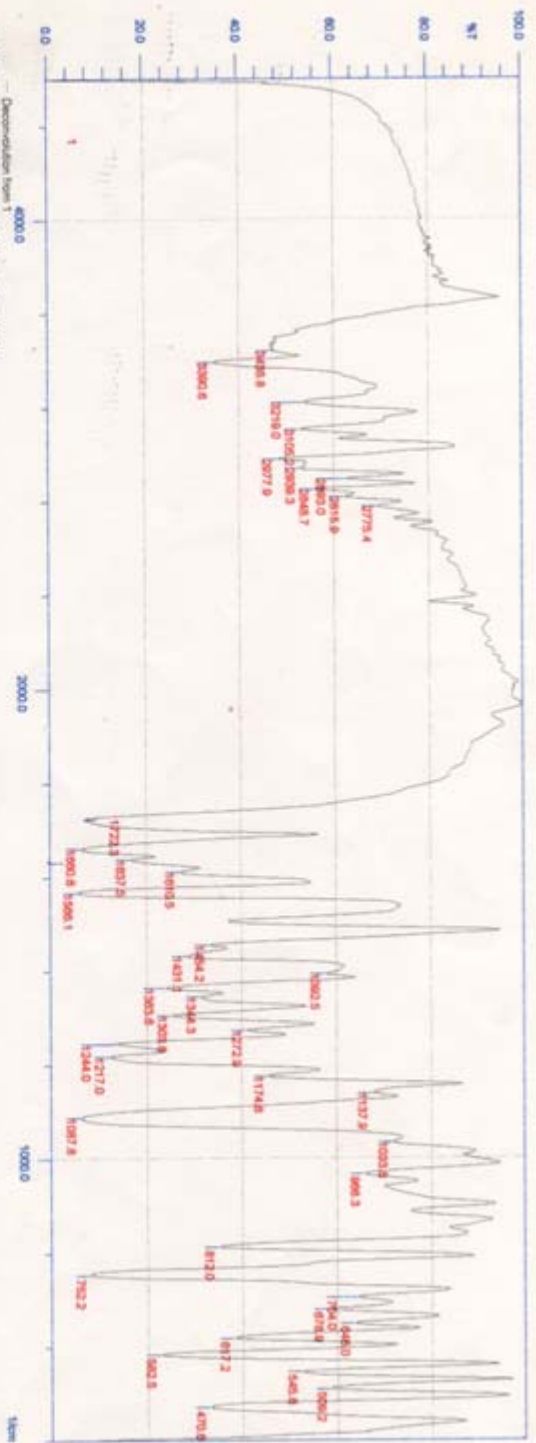


(4QDa)



Peaktable of DECONV_IRS_39 Peaks
Threshold: 80, Noise: 2, No Range Selection

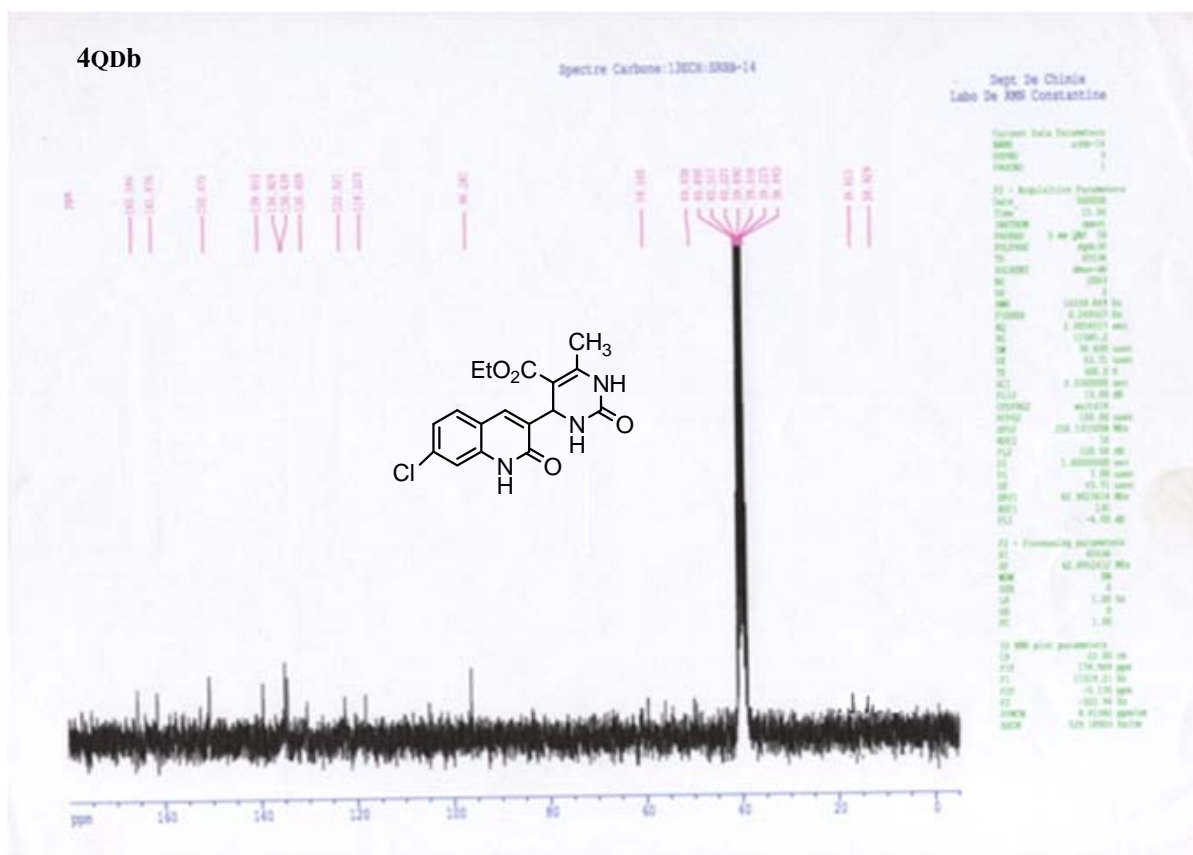
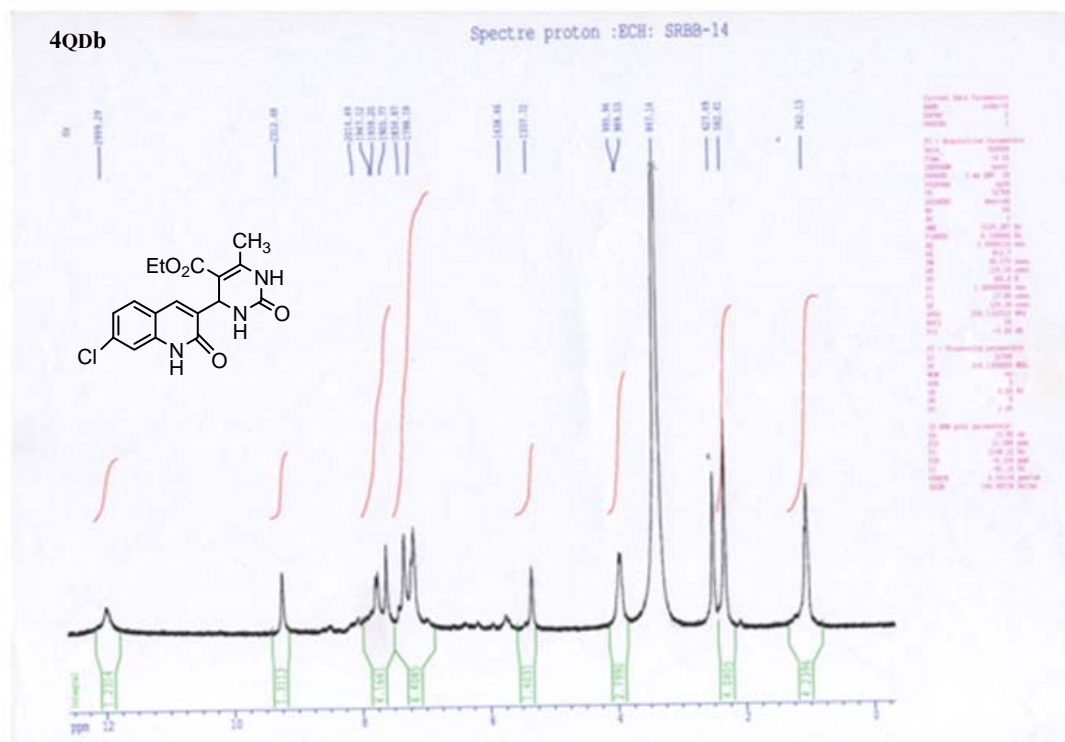
Nr.	Pos. (1/cm)	Inten. (%T)
1	470.6	33.184
2	509.2	58.828
3	545.8	52.608
4	582.5	22.755
5	617.2	38.403
6	648.0	63.784
7	678.9	58.227
8	704.0	64.317
9	752.2	7.982
10	812.0	35.249
11	986.3	66.037
12	1033.8	71.911
13	1087.8	6.131
14	1137.9	67.551
15	1174.6	45.674
16	1217.0	12.144
17	1244.0	13.377
18	1272.9	41.064
19	1303.8	25.413



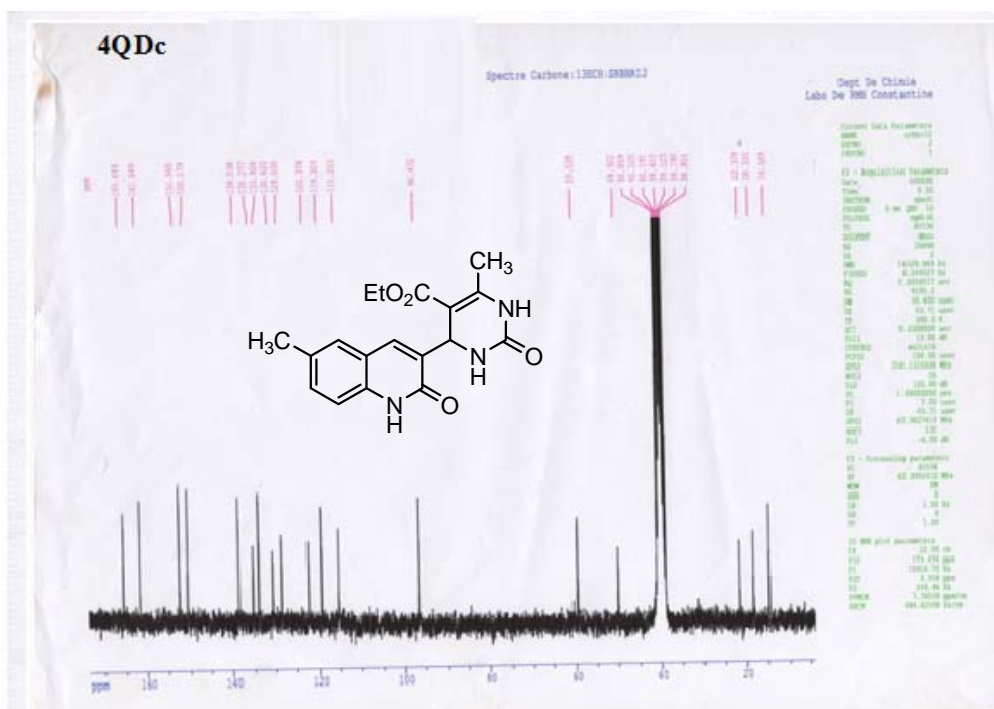
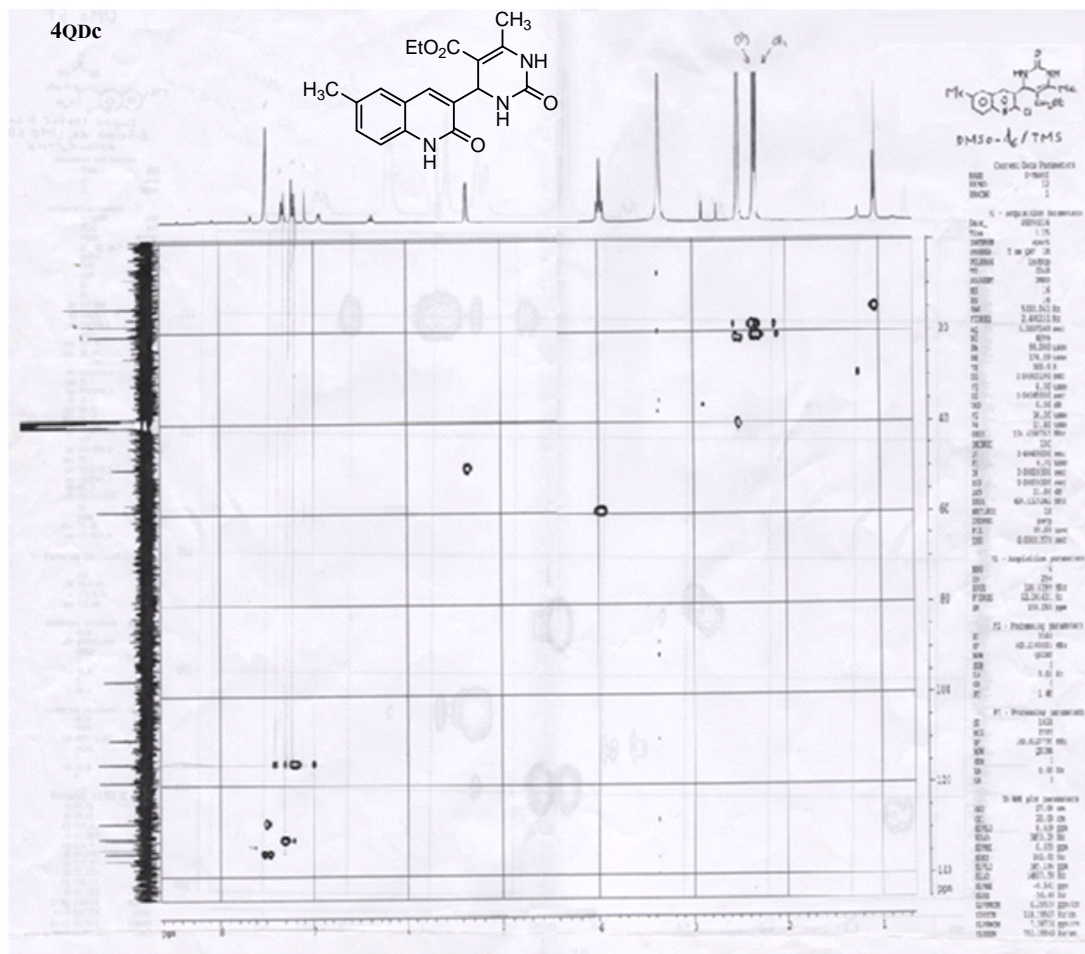
$\text{C}=\text{O}$
 $\text{C}=\text{C}$
 $\text{C}-\text{N}$
 $\text{N}-\text{N}$ - Six-ring cyclic - 1640
 lactone Six - 1670
 $\text{C}-\text{O}$ - 1730-1715
 1640 - 1590

4QDa

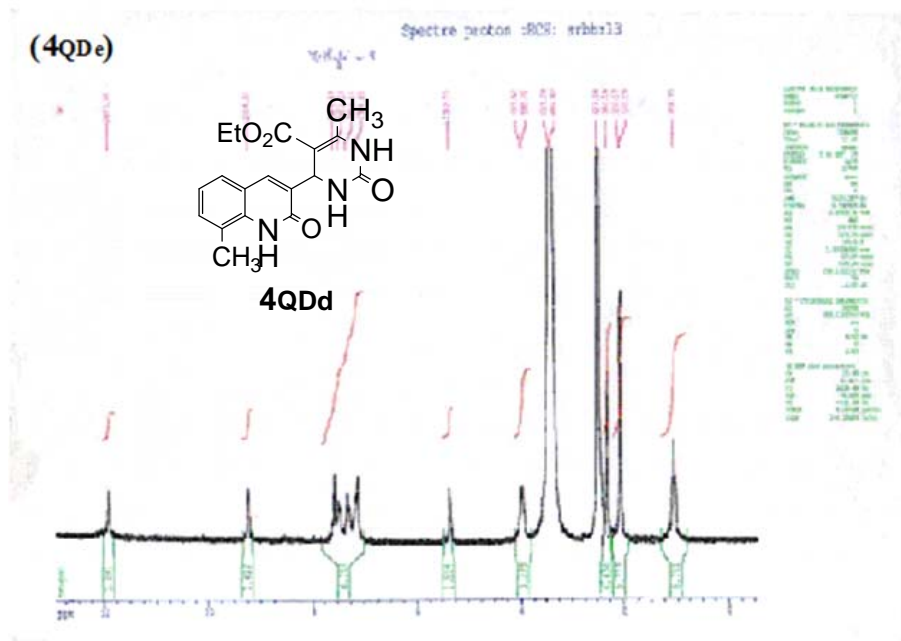
5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-[7-chloro-2-quinolone-3-yl]-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one



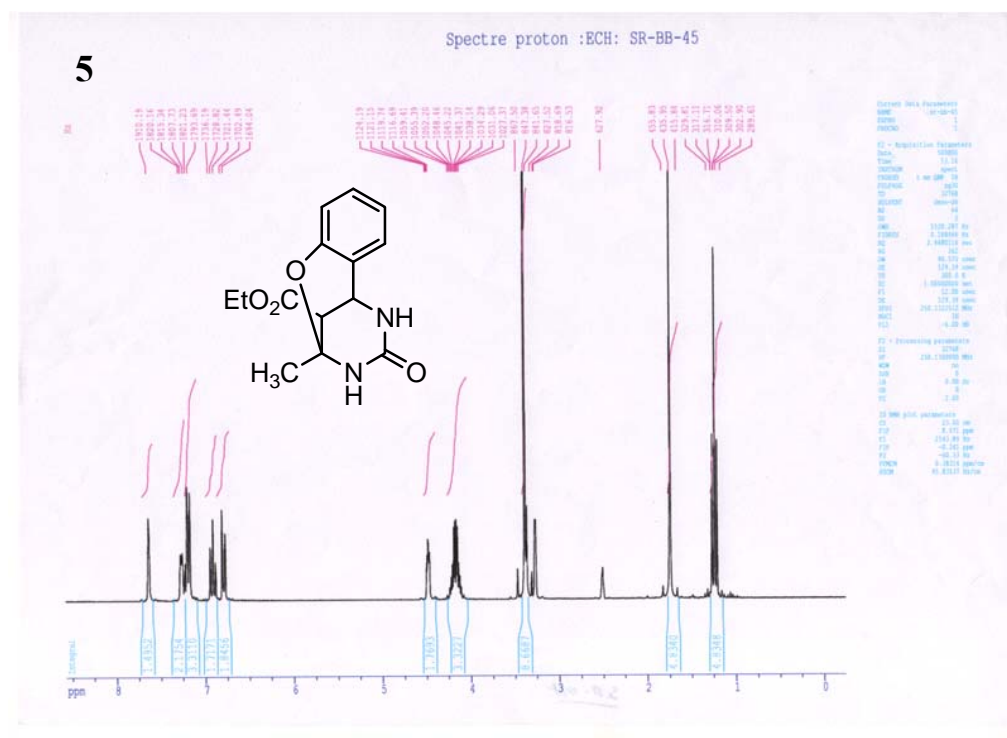
5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-[6-méthyl-2-quinolone-3-yl]-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one



5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-[8-méthyl-2-quinolone-3-yl]-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

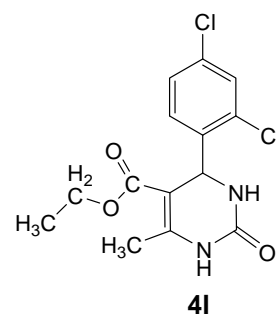
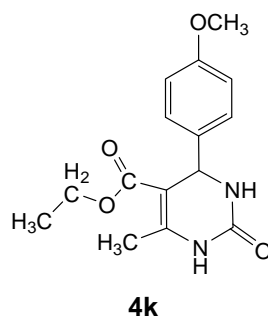
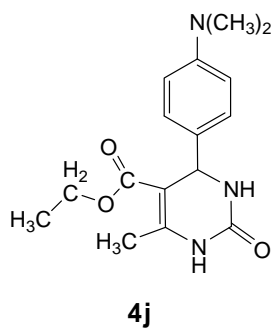
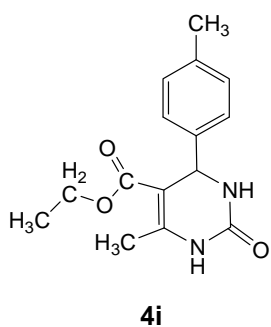
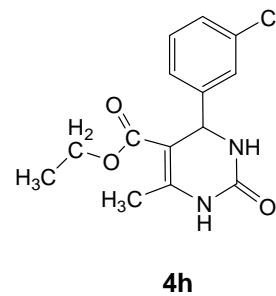
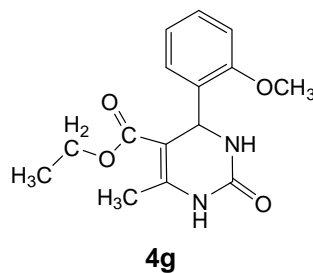
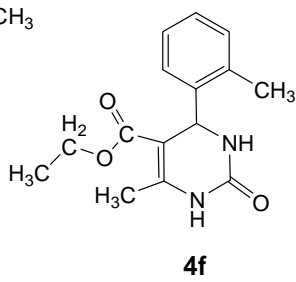
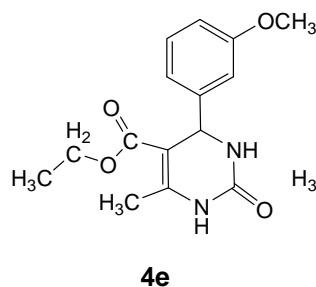
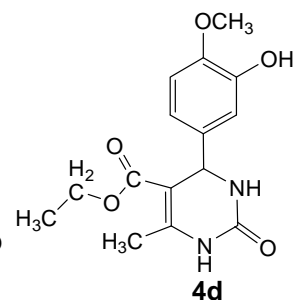
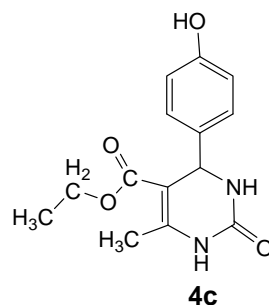
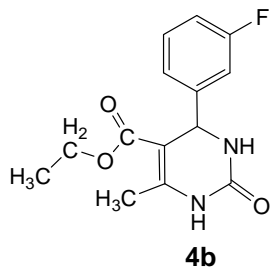
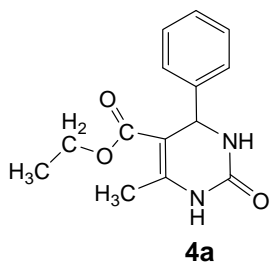


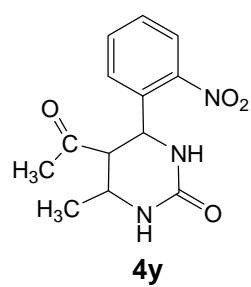
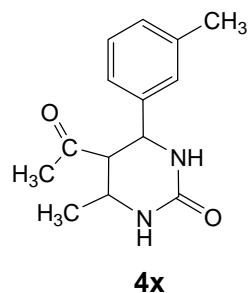
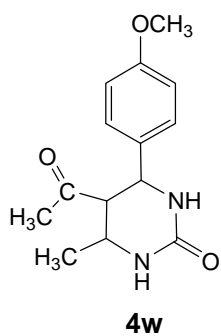
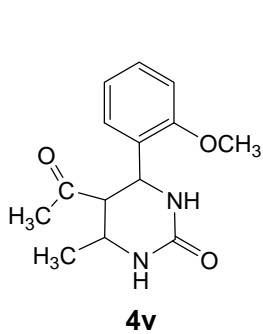
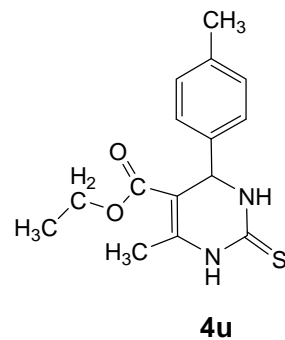
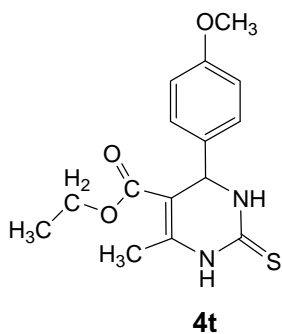
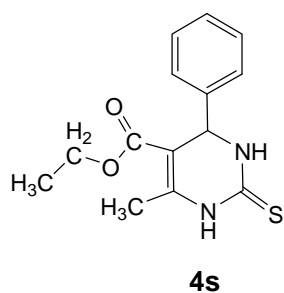
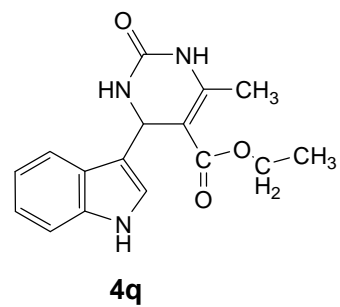
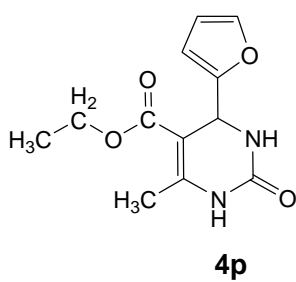
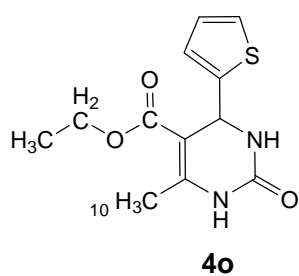
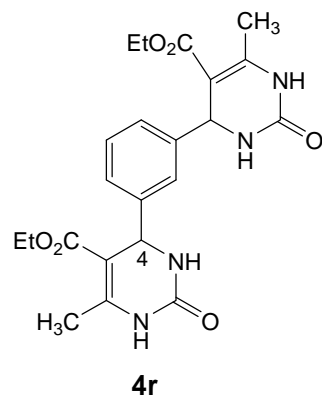
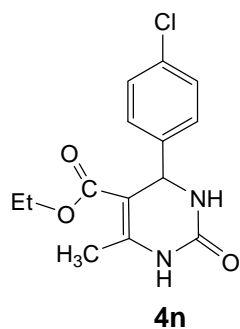
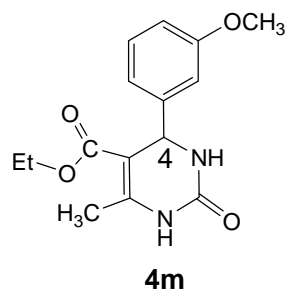
14-Ethoxycarbonyl-9-méthyl-11-oxo-8-oxa-10,12-diazatricyclo[7.3.1.0]trideca-2,4,6-triene (5)

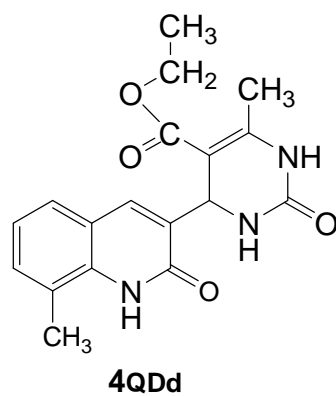
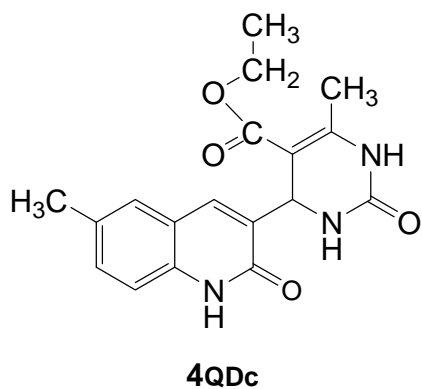
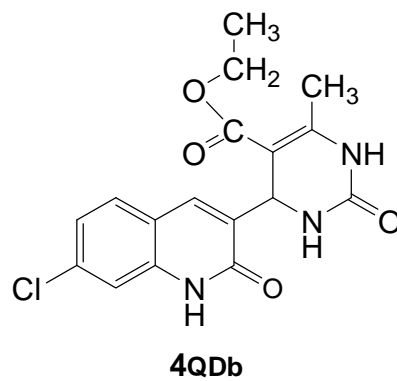
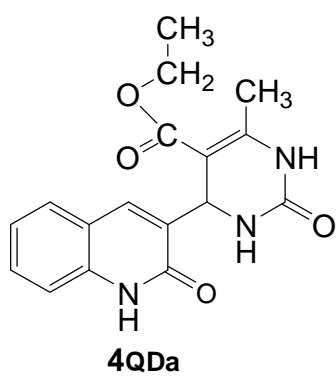
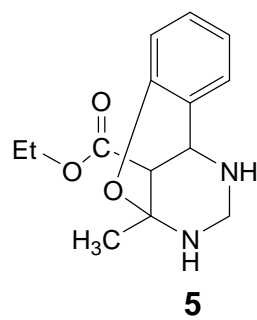
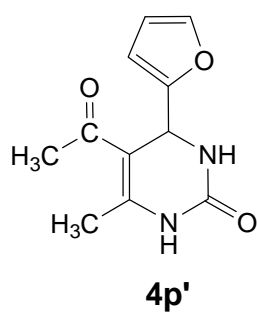
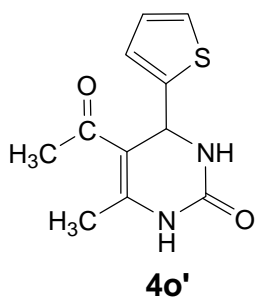
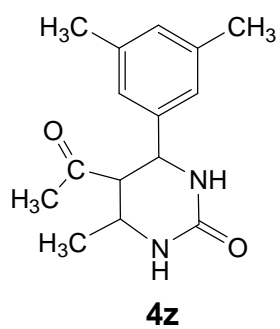


BIBLIOTHEQUE DES DHPMS SYNTHETISES

:







ANNEXE III

PUBLICATION



<http://www.e-journals.net>



ISSN: 0973-4945; CODEN ECJHAO
E-Journal of Chemistry
Vol. 5, No.4, pp.688-695, October 2008

An Efficient and Recycling Catalyst for the One-Pot Three-Component Synthesis of Substituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones

TAOUES BOUMOUD[§], BOUDJEMAA BOUMOUD[§],
SALAH RHOUATI[§], ALI BELFAITAH[§],
ABDELMADJID DEBACHE^{§*} and PAUL MOSSET[#]

[§]Laboratoire des Produits Naturels d'origine Végétale et de Synthèse
Organique. Département de Chimie. Faculté des Sciences.
Université Mentouri de Constantine 25000 Constantine, Algérie.

[#]Sciences Chimiques de Rennes, CNRS UMR 6226, ENSCR,
Avenue du Général Leclerc, 35700 Rennes, France.

ta_boumoud@yahoo.fr; Tel.: (213) 72 38 60 09

Received 3 December 2007; Accepted 1 February 2008

Abstract: The Biginelli one-pot three-component cyclocondensation was applied in this work to prepare 3,4-dihydropyrimidinone and its analogues using the first derivative of lead, Pb(NO₃)₂, as a recycling catalyst, from a diversity of aromatic aldehydes, β-ketoesters and urea. The reaction was carried out in refluxing acetonitrile and afforded the target molecules in good to excellent yields. The method offers several advantages including high yields of the products, short reaction times and easy experimental workup procedure.

Keywords: Biginelli reaction, multi-component reactions (MCRs), Dihydropyrimidinones (DHPMs), Lead(II) nitrate, Scaffold, Leader file.

Introduction

Heterocyclic moiety is an important structure in many bioactive natural products and therapeutic compounds. In view of the increasing interest for the preparation of large heterocyclic compounds libraries and beside the usual multi-step syntheses, multicomponent reactions (MCRs) are becoming increasingly prevalent due to their improved efficiency, simple procedure, one-pot character, quantitative yields of the target molecules and the high and ever increasing number of accessible backbones.

3,4-Dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one (DHPM) first synthesized by the original multi-component one-pot Biginelli reaction¹ in 1893, and its derivatives show a diverse range of therapeutical properties and pharmacological activities² such as antimetabolic³, analgesic⁴, antiviral⁵, anticancer⁶, anti-inflammatory^{2,4,7} and antihypertensive agents⁸. Noteworthy, they have served as integral backbones of several calcium channel modulators⁷. DHPMs were also screened as neuropeptide antagonists⁸, agents in treating anxiety⁹, optic nerve dysfunction¹⁰ and recently as antioxidant agents¹¹. Further, the DHPMs scaffold is contained in a number of natural products including batzelladine alkaloids A and B which are found to inhibit the binding of HIVgp-120-CD4 cells^{12,13}.

Due to the importance of MCRs in combinatorial chemistry and the interesting pharmacological properties associated with DHPMs structures, the Biginelli reaction has received increasing attention and its scope has now extended considerably by variation of all three building blocks, thus, several modified and improved procedures have been reported¹⁴.

Among the diversity of methodologies reported in the literature, special attention has been dedicated to:

-*Lewis acids*, namely, Yb(OTf)₃¹⁵, InCl₃¹⁶, VCl₃¹⁷, CuCl₂·2H₂O¹⁸, LiBr¹⁹, LiClO₄²⁰, RuCl₃²¹, SnCl₂·2H₂O²², BF₃·OEt₂²³, ZrCl₄²⁴, Y(NO₃)₃·6H₂O²⁵, Cu(OTf)₂²⁶, CuI²⁷, InBr₃²⁸, B(OH)₃²⁹, In(OTf)₃³⁰, PhB(OH)₂³¹, Fe(OAc)₃, Fe(OTf)₃³² and HBF₄³³.

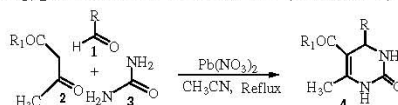
-*Brønsted acids* such as *p*-toluenesulfonic acid³⁴, silica sulphuric acid³⁵, potassium hydrogen sulphate³⁶, formic acid³⁷ and chloroacetic acid³⁸.

-*Heteropoly acids* such as 12-molybdophosphoric acid H₃PMo₁₂O₄₀³⁹ and 11-molybdo-1-vanadophosphoric acid H₄PMo₁₁VO₄₀⁴⁰.

Even bakers' yeast has been used as an efficient catalyst in Biginelli reaction⁴¹.

Moreover, asymmetric syntheses of DHPMs using CeCl₃/InCl₃ or Yb(OTf)₃ as catalysts in the presence of chiral ligands have been reported⁴². These reactions can be carried out in ionic liquids⁴³, under solid or fluorous phase^{44,45}, under microwave with polyphosphate ester⁴⁶ or ultrasound irradiations in the presence of NH₂SO₃H⁴⁷ or Mg(ClO₄)₂⁴⁸.

However, in spite of their potential utility, many of these methods generally require strong acidic conditions, stoichiometric amount of the catalysts, expensive reagents, prolonged reaction times and high temperatures. Thus, to avoid these limitations, we describe in this report an effective and rapid method for the preparation of DHPMs using a new catalytic agent Pb(NO₃)₂ in refluxed acetonitrile, (Scheme 1)



Scheme 1

Experimental

Materials and methods

Melting points were measured using a fine control Electro thermal capillary apparatus and are uncorrected. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a BRUKER AVANCE DPX spectrometer at 250 and 62.9 MHz, respectively. NMR spectra were obtained on solutions in DMSO-*d*₆. Chemical shifts are reported in parts of million (δ ppm) relative to TMS (δ 0.0) as internal standard and coupling constant (*J*) is reported in hertz (Hz). IR spectra were obtained as potassium bromide (KBr) pellets with a Shimadzu FT IR-8201 PC spectrometer.

General procedure

A mixture of aldehyde (1.0 mmol), β -ketoester (1.0 mmol), urea (1.5 mmol) and a catalytic amount of $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (5 mol%) was refluxed in acetonitrile (3 mL) under magnetic stirring for the appropriate time as indicated in Table 1. Upon completion of the reaction, as indicated by TLC, the reaction mixture was cooled to room temperature, poured onto crushed ice and additionally stirred for several minutes.

The resulting solid was filtered under suction, washed with cold ethanol (4 mL) and recrystallized from hot ethanol to afford the pure product. In most cases, the crude product was dried under vacuum pump and shown essentially the same purity as the recrystallized sample. Finally, the aqueous phase was evaporated, and the catalyst $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ was recovered.

All compounds obtained according to this protocol were characterized and identified by their melting points and NMR spectra in comparison to those reported in the literature. The results are summarised in Table 1.

Physical and spectral data for all the compounds

5-Ethoxycarbonyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4a

M.p. 206-207°C, ^1H NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.20 (s, 1H, NH), 7.78 (s, 1H, NH), 7.28 (s, 5H, C_6H_5), 5.14 (s, 1H, CH), 3.97 (q, $J = 7.06$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3), 1.09 (t, $J = 7.06$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 165.7, 152.6, 148.8, 145.3, 128.8, 127.7, 126.7, 106.4, 59.6, 54.4, 18.2, 14.5; IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}) 3242, 3117, 2980, 1721, 1637, 1522, 1462, 1288, 1092, 770.

5-Ethoxycarbonyl-6-methyl-4-(2-methylphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4b

M.p. 202-204°C, ^1H NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.18 (s, 1H, NH), 7.82 (s, 1H, NH), 7.15-7.11 (m, 4H, C_6H_4), 5.39 (s, 1H, CH), 3.97 (q, $J = 7.06$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.40 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 2.28 (s, 3H, CH_3), 0.98 (t, $J = 7.06$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 165.3, 151.6, 148.4, 143.3, 134.7, 130.1, 127.2, 126.6, 93.3, 59.1, 50.6, 18.7, 17.7, 13.9; IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}) 3248, 3117, 2975, 1722, 1630, 1532, 1462, 1283, 1092, 768.

5-Ethoxycarbonyl-4-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4c

M.p. 258-259°C, ^1H NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.12 (s, 1H, NH), 7.56 (s, 1H, NH), 7.33-7.24 (m, 1H, CH_{arom}), 7.07-7.01 (m, 2H, CH_{arom}), 6.93-6.57 (m, 1H, CH_{arom}), 5.58 (s, 1H, CH), 4.04 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 1.06 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 165.6, 156.6, 152.6, 148.5, 131.8, 129.3, 127.1, 120.3, 111.0, 108.2, 65.0, 55.2, 49.1, 14.8, 14.3; IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}) 3224, 3109, 2928, 2848, 1721, 1677, 1522, 1432, 1274, 759.

5-Ethoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4d

M.p. 186-188°C, ^1H NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 9.12 (s, 1H, OH), 8.92 (s, 1H, NH), 7.61 (s, 1H, NH), 6.77-6.65 (m, 3H, C_6H_3), 5.04 (s, 1H, CH), 4.05 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 1.12 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H, OCH_2CH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 165.8, 152.7, 148.2, 147.3, 146.7, 138.0, 117.3, 114.1, 112.4, 100.1, 59.6, 56.1, 53.8, 18.2, 14.5; IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}) 3242, 3117, 2980, 2906, 1728, 1639, 1532, 1460, 1278, 1092, 767.

5-Ethoxycarbonyl-4-(3-methylphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4e

M.p. 228-230°C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.18 (s, 1H, NH), 7.82 (s, 1H, NH), 7.12-7.00 (m, 1H, CH_{arom}), 5.25 (s, 1H, CH), 3.97 (q, *J* = 7.06 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.30 (s, 3H, C₆H₄-CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 1.09 (t, *J* = 7.06 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 165.6, 153.9, 148.4, 144.6, 137.9, 128.9, 128.4, 127.4, 123.9, 114.8, 62.0, 54.6, 24.8, 17.1, 14.9; IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) 3252, 3117, 2980, 2880, 1725, 1639, 1520, 1472, 1285, 1072, 775.

5-Ethoxycarbonyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4f

M.p. 200-202°C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.17 (s, 1H, NH), 7.68 (s, 1H, NH), 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{arom}), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{arom}), 5.07 (s, 1H, CH), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 165.2, 158.2, 152.0, 147.4, 136.9, 127.1, 113.2, 99.5, 58.6, 54.6, 53.3, 17.5, 13.8; IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) 3242, 3109, 2980, 2848, 1721, 1677, 1532, 1472, 1268, 1112, 759.

4-(3-Chlorophenyl)-5-ethoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4g

M.p. 190-193°C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.24 (s, 1H, NH), 7.77 (s, 1H, NH), 7.36-7.17 (m, 4H, C₆H₄), 5.14 (s, 1H, CH), 3.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 165.2, 151.9, 148.9, 147.2, 132.9, 130.4, 127.2, 126.2, 124.9, 98.7, 59.3, 53.6, 17.8, 14.0; IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) 3275, 3167, 2990, 1781, 1687, 1572, 1492, 1300, 1192, 778.

5-Ethoxycarbonyl-6-methyl-4-(4-methylphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4h

M.p. 213-215°C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.15 (s, 1H, NH), 7.80 (s, 1H, NH), 7.10 (s, 4H, C₆H₄), 5.09 (s, 1H, CH), 3.96 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.33 (s, 3H, C₆H₄-CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 165.3, 152.2, 148.1, 141.9, 136.3, 128.8, 126.1, 99.5, 59.1, 53.7, 20.6, 17.7, 14.1; IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) 3252, 3117, 2980, 1702, 1647, 1522, 1462, 1228, 1092, 780.

5-Ethoxycarbonyl-4-(3-fluorophenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4i

M.p. 208-210°C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.31 (s, 1H, NH), 7.80 (s, 1H, NH), 7.34-7.10 (m, 4H, C₆H₄), 5.20 (s, 1H, CH), 4.10 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 165.6, 164.5, 160.6, 152.4, 149.3, 148.0, 130.9, 122.6, 114.0, 113.5, 99.1, 59.7, 18.2, 14.5; IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) 3348, 3228, 2935, 2815, 1721, 1637, 1522, 1462, 1400, 1288, 1092, 1000, 770.

5-Ethoxycarbonyl-4-(4-hydroxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4j

M.p. 228-230 °C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.18, (s, 1H, OH), 8.91 (s, 1H, NH), 7.79 (s, 1H, NH), 7.19-6.89 (m, 4H, C₆H₄), 5.37 (s, 1H, CH), 3.99 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 1.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 168.5, 158.9, 152.5, 148.3, 136.7, 128.1, 114.3, 110.1, 63.7, 55.5, 15.6, 13.7.

5-Ethoxycarbonyl-4-(2-furyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4k

M.p. 205-206°C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.26 (s, 1H, NH), 7.77 (s, 1H, NH), 7.64 (s, 1H, CH_{arom}), 6.36 (s, 1H, CH_{arom}), 6.11 (s, 1H, CH_{arom}), 5.22 (s, 1H, CH), 4.02 (q, *J* = 7.04 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 1.09 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 165.9, 156.2, 152.8, 150.0, 142.6, 110.7, 105.7, 97.0, 58.0, 51.3, 20.9, 18.1; IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) 3317, 3116, 2925, 1725, 1639, 1431, 1342, 1238, 1087, 761.

5-Acetyl-4-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4l

M.p. 252-254°C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm)= 9.17 (s, 1H, NH), 7.38 (s, 1H, NH), 6.88-7.25 (m, 4H, C₆H₄), 5.50 (s, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.26 (s, 3H, COCH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm)= 195.0, 156.7, 152.6, 148.6, 131.5, 129.4, 127.2, 120.8, 111.7, 108.2, 55.8, 49.1, 30.1, 19.1; IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) 3224, 3109, 2929, 2848, 1679, 1602, 1461, 1436, 1384, 1321, 1278, 1092, 759.

5-Acetyl-6-methyl-4-(3-methylphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4m

M.p. 256-258°C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm)= 9.18 (s, 1H, NH), 7.82 (s, 1H, NH), 7.25-7.10 (m, 4H, C₆H₄), 5.25 (s, 1H, CH), 2.30 (s, 6H, C₆H₄-CH₃, COCH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 195.0, 152.5, 148.0, 145.0, 137.5, 130.0, 129.5, 127.5, 125.0, 110.0, 54.0, 30.0, 22.0, 18.5; IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) 3368, 3122, 2931, 2734, 1706, 1595, 1382, 1330, 786.

5-Acetyl-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4n

M.p. 235-237°C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm)= 9.38 (s, 1H, NH), 8.13-8.11 (m, 2H, CH_{arom}), 7.91 (s, 1H, NH), 7.66-7.61 (m, 2H, CH_{arom}), 5.29 (s, 1H, CH), 2.26 (s, 3H, COCH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm)= 196.5, 156.8, 147.0, 137.5, 137.0, 134.4, 128.0, 127.4, 123.4, 115.4, 39.1, 22.6, 17.3.

5-Acetyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4o

M.p. 182-183 °C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm)= 9.17 (s, 1H, NH), 7.78 (s, 1H, NH), 7.19-7.13 (m, 2H, CH_{arom}), 6.91-6.85 (m, 2H, CH_{arom}), 5.21 (s, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, COCH₃), 2.29 (s, 3H, OCH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 195.0, 158.9, 152.6, 148.4, 136.7, 128.1, 114.3, 110.1, 55.5, 53.7, 30.6, 19.3.

5-Acetyl-6-methyl-4-(2-thienyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: 4p

M.p. 223-224°C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.36 (s, 1H, NH), 8.01 (d, 1H, NH), 7.37-7.35 (m, 1H, CH_{arom}), 7.01-6.93 (m, 2H, CH_{arom}), 5.54 (d, 1H, CH), 2.35 (s, 3H, COCH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 194.3, 152.7, 149.0, 148.7, 127.2, 125.3, 124.4, 110.9, 49.6, 30.6, 19.3.

Results and Discussion

We would like to disclose here our preliminary results using the inexpensive, easily available and recovered catalyst, Pb(NO₃)₂ for the preparation of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones.

It is noted that this catalyst is the first derivative of lead employed to promote the Biginelli reaction. Therefore, it will be the leader file of other lead derivatives which have never been the subject of investigation up to now.

In order to improve yields, some experimentation with respect to the molar ratio of reactants and the nature of the solvent were examined. The best results to produce good to excellent yields (70-96%) of dihydropyrimidinone **4**, were achieved on using a 1/1.5/1 molar ratio of aldehyde **1**, urea **2** and 1,3-dicarbonyl compound **3** in the presence of 5 mol% of Pb(NO₃)₂ in one-pot condensation employing refluxing CH₃CN (Scheme 1). The results are summarized in Table 1. Apparently, under these conditions, the nature of the substituent in the aromatic moiety does not affect significantly the yield of the reactions. As can be seen from data in Table 1, in all cases studied, the three-component reaction with both aromatic aldehydes carrying either electron-donating or electron-withdrawing substituents, heteroaromatic aldehydes and even alkyl-substituted aromatic aldehydes, proceeded smoothly giving the corresponding dihydropyrimidinones in high yields.

Further, instead of ethyl acetoacetate, acetyl acetone was used as the 1,3-dicarbonyl compound without loss of efficiency (Table 1, products: *4l-p*).

Table 1. Pb(NO₃)₂ catalysed synthesis of Biginelli 3,4-dihydropyrimidinones.

DHPM 4 ^a	R	R ₁	Time, min	Yield, %		M.P., °C	
				A ^b	B ^c	Found ^d	Reported
4a	C ₆ H ₅	OEt	30	96	78 ⁴⁹	206-207	206-207 ¹⁷
4b	2-Me-C ₆ H ₄	OEt	95	89		202-204	208-210 ³⁸
4c	2-MeO-C ₆ H ₄	OEt	30	84		258-259	257-259 ³⁷
4d	(3-HO, 4-MeO)-C ₆ H ₃	OEt	60	60		186-188	185-187 ³⁶
4 ^e	3-Me-C ₆ H ₄	OEt	10	75		228-230	-
4f	4-MeO-C ₆ H ₄	OEt	180	89	61 ⁴⁹	200-202	200-201 ³⁶
4g	3-Cl-C ₆ H ₄	OEt	08	70	56 ⁵⁰	190-193	193-195 ³⁸
4h	4-Me-C ₆ H ₄	OEt	10	69		213-215	215-216 ³⁸
4i	3-F-C ₆ H ₄	OEt	140	96		208-210	-
4j	4-HO-C ₆ H ₄	OEt	40	70	67 ⁴⁹	230-232	228-230 ³⁹
4k	2-Furyl	OEt	90	70	36 ⁴⁹	205-207	203-205 ³⁶
4l	2-MeO-C ₆ H ₄	Me	60	72		252-254	-
4m	3-Me-C ₆ H ₄	Me	22	70		256-258	-
4n	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me	15	70		234-236	-
4o	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	90	88		182-184	178-180 ¹⁵
4p	2-Thienyl	Me	120	72		223-224	-

^aAll products were characterized by ¹H, ¹³C NMR and IR spectroscopy.

^bMethod A: using our new conditions (cat. Pb(NO₃)₂ in CH₃CN, Reflux).

^cMethod B: Classical Biginelli conditions (cat. HCl in EtOH, reflux 18h)

^dMelting points are uncorrected.

For comparison purposes, yields obtained for **4a**, **4f**, **4g**, **4j** and **4k** using the traditional Biginelli conditions (EtOH/HCl, reflux, method B) are given in Table 1. As can be seen, the present method (PbN(O₃)₂/CH₃CN, reflux, method A) produced higher yields in shorter reaction times than the classical Biginelli method.

Conclusions

In conclusion, we have developed an efficient and simple method for the direct preparation of substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones via the Biginelli reaction using Pb(NO₃)₂ as a recovered catalyst in good yields and short reaction times from readily available starting materials.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the MESRES (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) for financial support.

References

1. Biginelli P, *Gazz Chim Ital.* 1893, **23**, 360.
2. (a) Kappe C O, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 6837; (b) Kappe C O, *Acc Chem Res.*, 2000, **33**, 879.
3. Myer T U, Kappoor T M, Haggarty S J, King R W, Schreiber S I and Mitchison T J, *Science*, 1999, **286**, 971.
4. Sadanadam Y S, Shetty M M and Diwan P V, *Eur. J Med Chem.*, 1992, **27**, 87.

5. Hurst E W and Hull, R, *J Med Pharm Chem.*, 1961, **3**, 215.
6. Kappe C O, Shishkin O V, Uray G and Verdino P, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 1859.
7. (a) Atwal K S, Rovnyak G C, O'Reilly B C and Schwartz J J, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 5898; (b) Kappe C O, Fabian W M F and Semones M A, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 2803.
8. Atwal K S, Rovnyak G C, Schwartz J, Moreland S, Hedberg A, Gougoutas J Z, Malley M F and Floyd D M, *J Med Chem.*, 1990, **33**, 1510.
9. Horovitz Z P (E.R. Squibb, and Sons), *Eur Pat Appl.*, 1990, EP 400, 665 [*Chem. Abstr.*, 1991, **115**, 64793].
10. Crosson C E, Potter D E, Ondetti M A, Floyd D and Aberg G, (Houston Biotechnology, Inc.; Squibb E R, and Sons) *PCT Int. Appl. WO* 1990, **06**,118 [*Chem. Abstr.*,1991, **114**,157224 w].
11. Stefani H A, Oliveira C B, Almeida R B, Pereira C M P, Braga R C, Cella R, Borges V C, Savegnago L and Nogueira C W, *Eur J Chem.*, 2006, **41**, 513.
12. Patil A D, Kumar N V, Kokke W C, Bean M F, Freyer A J, De brosse C, Mai S, Truneh A, Faulkner D J, Carte B, Breen A L, Hertzberg R P, Johnson R K, Westly J W and Potts B C, *J Org Chem.*, 1995, **60**, 1182.
13. Overman L E, Robinowitz M H and Renhowe P A, *J Am Chem Soc.*, 1995, **117**, 2657.
14. (a) Verale R, Alam M M and Adapa S R, *Synlett.*, 2003, 67; (b) Lu J, Bai Y, Wang Z J, Yang B and Ma H, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 9075; (c) Reddy C V, Mahesh M, Raju PV, Babu T and Reddy V V, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 3657; (e) Xia M, Wang Y, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 7703; (f) Jin S T, Wang H X, Xing C Y, Li X L and Li T S, *Synth Commun.*, 2004, **34**, 3009; (g) Ghosh R, Maiti S and Chakraborty A, *J Mol Catal A: Chem.*, 2004, **217**, 47; (h) Zhu Y, Pan Y and Huang S, *Synth Commun.*, 2004, **34**, 3167 and references cited therein.
15. Ma Y, Qian C T, Wang L M and Yang M, *J Org Chem.*, 2000, **65**, 3864.
16. Brindban A and Jana J U, *Org Chem.*, 2000, **65**, 6270.
17. Salitha G, Reddy G S K and Yadav J S, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 6497.
18. Gohain M, Prajapati D and Sandhu J S, *Synlett.*, 2004, 235.
19. Maiti G, Kundu P and Guin C, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 2757.
20. Yadav J S, Reddy B V S, Srinivas R, Venugopal C and Ramalingam T, *Synthesis*, 2001, 1341.
21. SuryaK De and Gibbs A R, *Synthesis*, 2005, **11**, 1748.
22. Russowsky D, Lopes F A, da Silva V S S, Canto K F S, Montes D'Oca M G and Godoi M N, *J Braz Chem Soc.*, 2004, 165.
23. Hu E H, Silder D R and Dolling U H, *J Org Chem.*, 1998, **63**, 3454.
24. Rodríguez- Domínguez J C, Bernardi D and Kirsch G, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 5777.
25. Nandurkar N S, Bhanushalia M J, Bhora M D and Bhanage B M, *J Mol Catal A: Chem*, 2007, **271**, 14.
26. Paraskar A S, Dewkar G K and Sudalai A, *Tetraheron Lett.*, 2003, **44**, 3305.
27. Kalita H R and Phukan P, *Catal Commun.*, 2007, **8**, 179.
28. Fu N, Yuan Y, Cao Z, Wang S, Wang J and Peppe C, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4801.
29. Tu S J, Fang F, Miao C B, Jiang H, Shi D Q and Wang X S, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 6153.
30. Ghosh R, Maiti S and Chakraborty A, *J Mol Cat.*, 2004, **47**, 217.
31. Debache A, Boumoud B, Amimour M, Belfaitah A, Rhouati S and Carboni B, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 5697.

32. Adibi H, Samimi K A and Beygzadeh M, *Catal Commun.*, 2007, **8**, 2119.
33. Chen W Y, Qin S D and Jin J R, *Catal Commun.*, 2007, **8**, 123.
34. Jin T, Zhang S and Li T, *Synth Commun.*, 2002, **32**, 1847.
35. Salehi P, Dabiri M, Zolfigol M A and Fard M A B, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 2889.
36. TU S, Fang F, Zhu S L, Zhang T X and Zhuang Q, *Synlett.*, 2004, 53.
37. Jiang C and Qi Dong You, *Chin Chem Lett.* 2007, **18**, 647.38.
38. Yu Y, Liu D, Liu C and Lu G, *Bioorg Med Chem Lett.*, 2007, **17**, 3508.
39. Heravi M M, Bakhtiari K and Bamoharram F Z, *Catal Commun.*, 2006, **7**, 373.
40. Maradur S P and Gokavi G S, *Catal Commun.*, 2007, **8**, 279.
41. Kumar A and Maurya R A, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 4569.
42. (a) Munoz-Muniz O and Juaristi E, *Arkivoc*, 2003, **9**, 16; (b) Huang Y, Yang F and Zhu C, *J Am Chem Soc.*, 2005, **127**, 16386.
43. Peng J and Den Y g, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 5917.
44. Wipf P and Cunningham A, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7819.
45. Studer A, Jeger P, Wipf P and Curran D P, *J Org Chem.*, 1997, **62**, 2817.
46. Li J T, Han J F, Yang J H and Li T S, *Ultrasonics Sonochemistry*, 2003, **10**, 119.
47. Ranu B C, Hajra A and Jana U, *J Org Chem.*, 2000, **65**, 6270.
48. Lu J, Bai Y, Yang B and Ma H, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 9075.
49. Folkers K, Harwood H J and Johnson T B, *J Am Chem Soc.*, 1932, **54**, 3751.
50. Lu J and Ma H, *Synlett.*, 2000, 63.

بسم الله الرحمن الرحيم

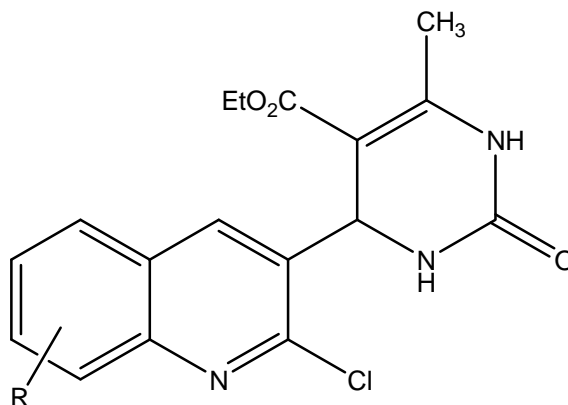
ملخص:

سمحت وسائل البحث العلمي الحديثة التطلع على أسرار خبايا الطبيعة من خلال مركبات كيميائية معقدة البنية حبتها الطبيعة بخواص بيولوجية وفرماكولوجية ولكن بمقادير جد ضعيفة فعلى الكيميائي تحضيرها اصطناعيا للاستفادة منها.

حاليا، تحتل التفاعلات الكيميائية المتعددة المتفاعلات " MCRS " الصدارة في تحضير مثل هذه المواد عن طريق تفاعل أكثر من متفاعلين في مفاعل كيميائي واحد " ONE-POT " ، وبخطوة واحدة «ONE STEP»

تفاعل "Biginelli" من أهم هذه التفاعلات إذ يتميز بتجميع نواة دي هيدروبيريميدينون "DHPM" ونواة عطرية على نفس البنية الكيميائية وهذا بتفاعل ثلاث متفاعلات في آن واحد. التوفيق بين المجموعات الثلاثة لتفاعل Biginelli تنتج ما يسمى " بمكتبة DHPMs " تحتوي على حوالي 700.000 مركب.

إسهامنا في هذا المجال ليس فقط تحسين مردود تفاعل Biginelli بإستعمال محفزات جديدة متميزة ولكن توسيع مكتبة DHPMs بإثرائها بمركبات جديدة من النوع "Quino-dihydropyrimidinones" بإستعمال الدهيدات كينولية لأول مرة.



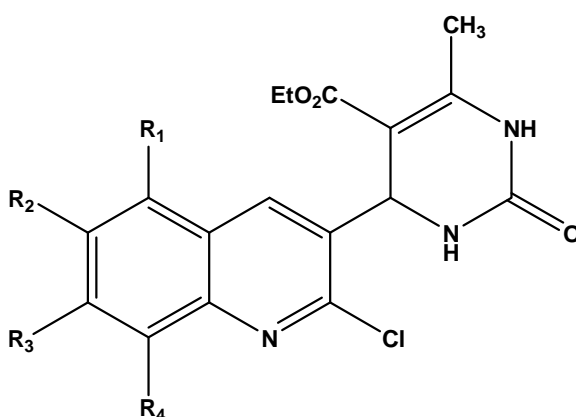
RÉSUMÉ

Avec les moyens de prospection qui s'affinent de plus en plus, on s'aperçoit que la nature livre ses secrets à travers des molécules de plus en plus complexes, à potentiel thérapeutique élevé mais malheureusement en des concentrations trop faibles. Pour pouvoir utiliser ces molécules il est impératif pour le chimiste de les synthétiser.

La réaction à multi-composants s'est avérée une approche idéale en synthèse organique et plus particulièrement en chimie pharmaceutique, par rapport aux réactions à multi-étapes, car elle permet de synthétiser des molécules complexes à potentiel thérapeutique élevé en une seule étape par la réaction de plusieurs réactifs dans un seul réacteur.

La réaction à trois réactifs nommée 'Réaction de Biginelli' est l'une des plus importantes MCRs, qui a l'avantage de réunir sur un même ensemble un noyau dihydropyrimidinone et un noyau aromatique carbocyclique ou hétérocyclique. Les variations dans les trois composants peuvent donner naissance à une librairie de plus de 700 000 produits dénommés sous l'acronyme de DHPMs, dont plusieurs sont doués de propriétés biologiques et pharmacologiques.

Notre contribution réside, non seulement dans l'amélioration du rendement des produits de Biginelli par l'élaboration de nouvelles voies avec des catalyseurs inédits, mais aussi dans l'enrichissement de la bibliothèque des DHPMs par de nouveaux produits et plus particulièrement ceux du type «quino-dihydropyrimidinone» par l'utilisation des aldéhydes quinoléiques.



Abstract

By prospecting means which are more and more refined, we realize that the nature betrays its secrets through complex molecules of remarkable therapeutic properties, but unfortunately only in very low concentrations. Thus, to study and use this kind of molecules, the chemist must synthesize them.

Multicomponent reactions (MCRs) are of increasing importance in organic and medicinal chemistry with respect to conventional linear-type synthesis (multi-step reactions), because they involve three or more compounds reacting in a single flask to afford new complex molecules.

The three-component reaction called “Biginelli reaction” is one of the most important and useful MCR, which has advantages to join two core units (a dihydropyrimidinone and an aromatic carbocyclic or heterocyclic) on the same structure leading to a heterocyclic system of remarkable pharmacological efficiency. Variations in all three components led to a library of more than 700 000 products known as DHPMs which, most of them, display a fascinating array of therapeutic and pharmacological properties.

Our contribution resides not only in the improvement of the yields of Biginelli compounds by developing new and efficient catalysts, but also in the enrichment of the DHPMs libraries by novel series of compounds in particular those of type “quino-dihydropyrimidinones” by the use of quinoline aldehydes.

