

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE FRERES MENTOURI CONSTANTINE  
FACULTE DES SCIENCES EXACTES.  
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

**THÈSE DE DOCTORAT**

**Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3<sup>ème</sup> Cycle  
Spécialité : Chimie Organique**

**Thème**

**Étude de modulation du pouvoir catalytique de certains acides de Lewis (les nitrates) et développement de nouvelles voies catalytiques**

**Par  
DEBBACHE Amina**

**Devant le jury composé de :**

Prof.	S. RHOUATI	<b>Président :</b>	Univ. Frères Mentouri Constantine 1.
Dr.	B. BOUMOUUD	<b>Rapporteur :</b>	Univ. Frères Mentouri Constantine 1.
Prof. Émérite	G. KIRSCH	<b>Examineur :</b>	Univ. de Lorraine Metz.
Prof.	A. BELFAITEH	<b>Examineur :</b>	Univ. Frères Mentouri Constantine 1.
Prof.	I. KHALILI	<b>Examineur :</b>	Univ. Mohamed sadik ben yahya Jijel

11/06/2015

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## *DEDICACES*

*Je tiens à dédier ce modeste travail à :*

*A la mémoire de mes grandes mères*

*A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont  
donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'ils  
trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour*

*A mon cher mari Anis*

*A mon ange adoré Maya*

*A mes beaux frères Housseem et Mehdi*

*A ma belle-mère*

*A toutes les personnes qui sont proches de mon cœur*

## Remerciements

*Je tiens à remercier le Professeur Abdelmadjid DEBACHE pour m'avoir accueilli dans le laboratoire de synthèse de molécules d'intérêt qu'il dirige, pour réaliser ce travail de thèse de Doctorat ; tout comme j'adresse mes plus vifs remerciements au Docteur Boudjema BOUMOUD pour sa grande disponibilité, sa modestie, sa patience, ses conseils scientifiques précieux qu'il m'a prodigués, et la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ce travail.*

*J'exprime mes sincères remerciements à messieurs le :*

- Professeur Salah RHOUATI d'avoir accepté de présider le jury de cette soutenance de thèse.*
- Professeur émérite Gilbert KIRSCH , Professeur Ali BELFAITAH et le Professeur KHALLIL Ismaïne d'avoir bien voulu faire partie de ce jury et d'en être les examinateurs.*

*Je remercie spécialement madame Taoues BOUMOUD pour l'aide considérable lors de la rédaction de cette thèse pour ses conseils et son soutien moral.*

*Je voudrais remercier également l'ensemble des personnels du laboratoire ainsi les personnes avec qui j'ai travaillé , et tout particulièrement monsieur Raouf BOULCINA pour son aide et ses conseils scientifiques pour leur soutien.*

*Je remercie mes amis Imene , Feiza, Besma, Ferial, Amira, mes collègues au laboratoire Wassima, Radia, Louiza, Ahmed, Sara, Amel, Imene, Chemseddine, Adel, Sara, et tout ceux que j'ai connus pour la sympathie et le climat d'amitié qu'ils ont créé. Sans oublier le personnel administratif et technique pour leur disponibilité.*

## **Abréviations**

<b>RCM</b>	Réaction à composants multiples
<b>DHPMs</b>	Dihydropyrimidines
<b>DHPs</b>	Dihydropyridines
<b>EtOH</b>	Ethanol
<b>MeOH</b>	Methanol
<b>°C</b>	Degré Celsius
<b>Min</b>	Minute
<b>h</b>	heur
<b>T°</b>	Température
<b>T amb</b>	Température ambiante
<b>% mol</b>	Pourcentage molaire
<b>IR</b>	Infra-rouge
<b>Cat</b>	Catalyseur
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>CCM</b>	Chromatographie sur Couche Mince
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>T°. fus</b>	Température de fusion
<b>CAN</b>	Nitrate d'Ammonium Cérique
<b>AcOH</b>	Acid Acétique
<b>PVP-SO<sub>2</sub></b>	poly (4-vinylpyridine)-SO <sub>2</sub>
<b>P-TsOH</b>	Acide paratoluènesulfonique
<b>Sc(OTf)<sub>3</sub></b>	triflate de Scandium(III)
<b>Yb(OTf)<sub>3</sub></b>	triflate de ytterbium (III)

<b>PM</b>	pyridoxamine
<b>PN</b>	phosphate pyridoxine ou pyridoxol
<b>PL</b>	phosphate pyridoxal
<b>PM</b>	phosphate pyridoxamine
<b>PPh<sub>3</sub></b>	<u>Triphénylphosphine</u>
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Triéthylamine
<b>NPs SnO<sub>2</sub></b>	nanoparticules de dioxyde d'étain
<b>[2-MPyH] OTf</b>	2-Méthylpyridinium trifluorométhanesulfonate
<b>P-3CR</b>	réaction à trois composants de Passerini
<b>Å</b>	Angstrom
<b>TBHP</b>	tert-Butyl hydro peroxide
<b>SDS</b>	dodécylsulfate de sodium
<b>APTS</b>	Acide paratoluènesulfonique
<b>PBM</b>	reaction de Petasis-Borono-Mannich
<b>U-4CR</b>	Réaction d'Ugi a 4 composants
<b>PEG-SO<sub>3</sub>H</b>	Poly (éthylène glycol) –lié à la acide sulfonique
<b>PPA</b>	acide phenylphosphonique
<b>THSI</b>	iodo-triméthylsilane
<b>(Ce(LS)<sub>3</sub>)</b>	trilaurylsulfonate de Cerium(III)
<b>Zn(OAC)<sub>2</sub></b>	<i>Zinc</i> acétate
<b>K<sub>A</sub></b>	Constante d'association
<b>K<sub>D</sub></b>	Constante de dissociation
<b>HSAB</b>	Theory "hard and soft (Lewis) acids and bases"(Théorie des acides et des bases dures et molles)
<b>M</b>	Métal
<b>ε</b>	Constante diélectrique
<b>Mim</b>	méyleimidazolium

<b>([BMIm][Sac])</b>	butyl-3-méthylimidazolium saccharinate
<b>DABCO</b>	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>COV</b>	<i>composés organiques volatils</i>
<b>LI</b>	Liquide ionique
<b>NTF<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	anion bis (trifluorométhylsulfonyl)imide
<b>(N(CN)<sub>2</sub>)<sup>-</sup></b>	anion dicyanamide
<b>But</b>	Butyle
<b>TSIL</b>	Task-specific ionic liquids (liquid ionique à tache spécifique)
<b>CILI</b>	Liquides ioniques chiraux
<b>ThrNO<sub>3</sub></b>	L-thréoninium nitrate
<b>Pro<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	L-prolinium sulfate
<b>AlaPF<sub>6</sub></b>	hexafluorophosphate de L-alaninium
<b>MORPHO</b>	Morpholium
<b>BALIs</b>	liquides ioniques acides de Bronsted
<b>SS</b>	Sans solvant
<b>SC</b>	Sans catalyseur
<b>TBAF</b>	fluorure de tétra-n-butylammonium

## Notes techniques

L'appareillage utilisé au cours de ce travail est le suivant:

### **Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN**

L'appareil utilisé est :

Spectromètre à transformée de Fourier DPX 250 (250 MHz pour le  $^1\text{H}$ , 62.9 MHz pour le  $^{13}\text{C}$ ) du département de Chimie de l'université Constantine 1.

Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$ .

Les spectres sont enregistrés dans le DMSO deutéré ou le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$ .

Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées :

s: singulet ; d: doublet ; dd: doublet dédoublé; m: multiplet; t : triplet; q : quadruplet.

Les notations utilisées en carbone 13 sont :  $\text{C}_{\text{arom}}$  : carbone aromatique.

### **Spectroscopie Infra Rouge :**

Spectromètre Shimadzu F IR-8201 PC de l'université Constantine1. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Point de fusion :**

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler

### **Chromatographie :**

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm) et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.



## **Table des matières :**

Introduction générale.	1
<b>Chapitre I. La catalyse et les réactions à composants multiples</b>	
I.1.Introduction	3
I.2. Les réactions à composants multiples	4
I. 3.La catalyse et les réactions à composants multiples	5
I. 3.1.Réaction de Strecker	5
I. 3.2.Réaction de Mannich	8
I. 3.3. Réaction de Hantzsch	13
I. 3.4. Réaction de Passerini	20
I. 3.5. La réaction d'Ugi	21
I. 3.6- La Réaction de Petasis	25
I. 4.Conclusion	27
<b>Chapitre II Étude du pouvoir catalytique des sels de nitrates vis- à-vis La réaction de Biginelli</b>	
II.1. Introduction.	28
II.2.Importance de la réaction de Biginelli	29
II.3. La catalyse et la réaction de Bioginelli	36
II.4. Étude de la catalyse acide de Lewis avec la famille de Nitrates	42

II.4. 1.Le choix des nitrates	43
II.4. 2.Étude du pouvoir catalytique de nitrates	44
II.4. 2.1.Comportement des acides de Lewis en solution	49
II.4. 2.2.Paramètres influençant la nature de la paire d'ions	51
II.4. 3.Optimisation des conditions réactionnelles	53
II.5.Conclusion	60
II.6.Partie expérimentale	61

### **Chapitre III. La réaction de Biginelli-Like et la catalyse basique**

III.1.Introduction	67
III.2.La réaction de Biginelli Like	69
<b>III.3. Optimisation des conditions réactionnelles</b>	74
III.3.1.Détermination du solvant	75
III.3.2.Détermination de la quantité du catalyseur	76
III.3.3.Généralisation de la réaction de Biginelli-like catalysée par la triphénylphosphine	77
III.4.Conclusion	85
III.5.Partie expérimentale	86

### **CHAPITRE IV. La réaction de Biginelli et les liquides ioniques**

IV.1. Introduction	91
IV.2. Constitution des Liquides ioniques	91

IV.3. Préparation des liquides ioniques	92
IV.4. Avantages et utilisations des LIs	93
IV.5. Les liquides ioniques et la réaction de Biginelli	94
IV.5. 1.Optimisation des conditions réactionnelles avec nos catalyseurs	97
IV.6Conclusion	105
IV.7.Partie expérimentale	106
Conclusion Générale	113

# **Introduction Générale**

## Introduction Générale

La nature, ressource notable de la *substance*, ne pourrait à elle seule subvenir aux exigences exprimées par ces occupants : les humains, les animaux et les végétaux; et pourtant il faut bien satisfaire ces besoins inassouvis ; le chimiste à l'avant-garde en a fait un challenge afin d'adoucir ces besoins, et cela à travers un travail laborieux sur la substance par des opérations fastidieuses comme l'**extraction**, la **séparation**, l'**identification** et enfin la **synthèse**.

Le chimiste de synthèse cherchant à mimer la nature pour saisir le label de **simplicité**, est perpétuellement à la recherche des voies et des moyens faciles et simples à mettre en œuvre; c'est dans cette optique que les laboratoires à travers le monde se dressent, notre laboratoire adopte la réaction à composants multiples pour s'inscrire sur ce registre. Ce choix n'est pas fortuit car cette famille de réactions recèle énormément de qualités concourantes vers le principe de la **simplicité**. L'étude bibliographique inédite à travers la catalyse, pour vulgariser d'avantage cette famille de réactions, porte des exemples de synthèse de molécules **complexes** avec facilité; en plus cette étude nous détermine quant au choix de la réaction qui fera le support de notre étude.

Le **catalyseur**, élément de la réaction le plus déterminant quant au coût de la matière synthétisée, s'exprime le plus comme activité de recherche à travers les brevets et les publications. Une large gamme de catalyseurs est utilisée *vis-à-vis* des réactions à composants multiples avec une prépondérance de la catalyse acide, où la catalyse par les **acides de Lewis** prédomine, comme il ressort à travers le **criblage bibliographique** sur la catalyse des **réactions à composants multiples**. Nous avons relevé également dans la catalyse par les acides de Lewis, que le choix du catalyseur est généralement fait d'une façon arbitraire: combien il serait précieux pour le chimiste de posséder des indicateurs sur la quantification ou la modulation du pouvoir catalytique lui permettant d'orienter son choix. Sans avoir la prétention de dégager une étude générale sur la question; nous allons tout de même tenter une étude en se limitant aux sels de **nitrates** de quelques **métaux** *vis-à-vis* de la réaction de **Biginelli** dans un **solvant vert** comme l'eau malgré quelle présente à première vue un effet antagoniste sur le pouvoir catalytique des acides de Lewis ?!

Durant ces dernières années la **catalyse basique**, avec les **bases de Lewis** *vis-à-vis* des réactions à composants multiples, commence à se développer. Notre laboratoire, étant instruit sur cette voie catalytique, juge alors utile d'étendre cette voie catalytique en utilisant la **triphenyl phosphine** *vis-à-vis* de la réaction de **Biginelli Like** avec l'**isatine** comme réactif principal, pour synthétiser une **chimiothèque** dérivant des **spirooxindoles**.

Toujours à la recherche de nouvelles voies catalytiques, afin de fructifier et de diversifier d'avantage la catalyse *vis-à-vis* des réactions à composants multiples qui présentent des centres à activer de différentes propriétés, l'idée consiste alors à considérer un produit à potentiel catalytique acido-basique, nous avons tablé notre recherche sur les **liquides ioniques** : une espèce classée comme solvant vert constituée d'association d'ions (cation et anion), qui peut déborder simultanément les propriétés catalytiques acido-basiques. Nous avons sélectionné des liquides ioniques dérivant de la morpholine et la réaction de Biginelli pour mener notre étude.

De ce travail ressort une conclusion générale qui met en apostrophe les travaux réalisés et qui dégage les perspectives de recherches, quant aux questions soulevées par le présent travail.

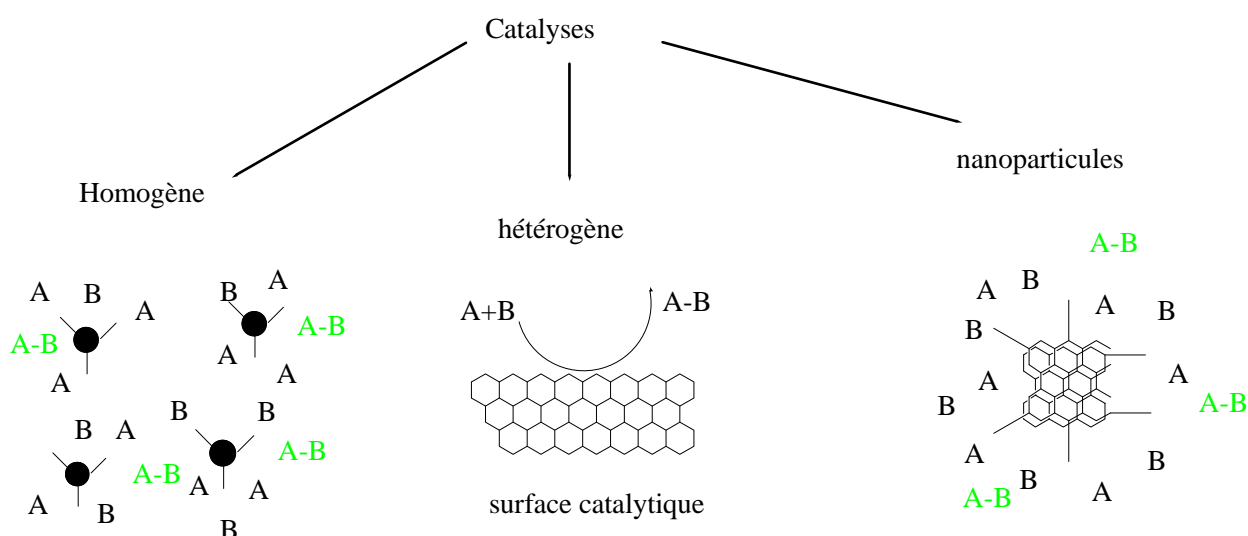
# **Chapitre I**

## **La catalyse et les réactions à composants multiples**

## I.1. Introduction

*Berzelius*, en 1835, introduisit pour la première fois, le mot «*catalyse*» et *Paul Sabatier*, vers le début du vingtième siècle, lui a donné son sens actuel<sup>1</sup>. Il le définit comme étant: *lemécanisme en vertu duquel certaines réactions chimiques sont provoquées ou accélérées par la présence de substances qui paraissent, à première vue, ne jouer aucun rôle dans ces réactions*».<sup>2</sup> L'incidence directe de cette définition sur plusieurs familles de produits a fructifié considérablement la voie de recherche sur les catalyseurs ; que nous retrouvons confinés dans l'un des types de catalyses suivants (Figure I.1):

- La *Catalyse hétérogène*<sup>3</sup> : où le milieu présente deux phases différentes. Ce type de catalyse est important car il renferme la *catalyse enzymatique*.
- La *catalyse homogène*<sup>4</sup> : où le catalyseur est soluble dans le milieu. Dans ce type, nous nous intéressons aux classes de catalyseurs usités pour accélérer la vitesse des réactions à composants multiples.
- La *nano-catalyse*<sup>5</sup> : qui allie les avantages des deux catalyses précédemment citées, est actuellement en train de se développer dans les laboratoires.



**Fig. I.1**

<sup>1</sup>Partington, J. M.A History of Chemistry, t. IV, Macmillan, Londres, 1964.

<sup>2</sup>Sabatier, P. ; C. Béranger. 1913, 256.

<sup>3</sup>Guisnet ,M.; Barrault, J.; Bouchoule, C.;D Duprez. ; Montassier, C. ; Perot ,G. *Stud. Surf.Sci. Catal.* **1988**,41.

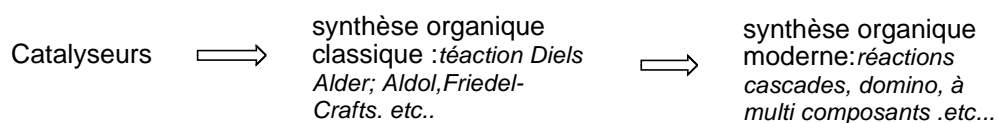
<sup>4</sup>Astruc, D. *Chimie Organométallique*.2000.

<sup>5</sup> Kormann ,H.P.; Schmid, G.; Pelzer, K.; Philippot, K.; Chaudret, B.. *Anorg. Allg.Chemie* .2004, 630,1913-1918.



Le concept de la catalyse occupe une place prépondérante dans la synthèse organique, dans la mesure où il assure les économies en temps, en matière et en énergie-qualités très influant sur le coût des produits- ce qui attise la concurrence chez les industriels et par ricochet auprès des chercheurs pour faire du développement de nouvelles voies catalytiques un challenge; l'ampleur des travaux publiés dans cette optique le confirme.

Le chimiste de synthèse aux aguets cherche perpétuellement à améliorer le pouvoir catalytique *vis-à-vis* des réactions organiques classiques, la conséquence en est dans la multitude de catalyseurs développés pour une seule réaction surtout dans la synthèse organique moderne, comme il est constaté avec les réactions à composants multiples (Figure I. 2).



**Fig. I. 2**

## **I.2. Les réactions à composants multiples**

Les voies de synthèse classiques des molécules permettent de créer une seule liaison par opération. Cette démarche est très coûteuse en solvants, réactifs auxiliaires, énergie et temps.

Les réactions à composants multiples (RCMs), au contraire, créent plusieurs liaisons en une seule opération dans le même milieu réactionnel, sans purification des intermédiaires, ce sont donc des outils puissants en synthèse organique, car elles élaborent **des molécules complexes** avec simplicité en formant le moins possible **de produits secondaires** et de **rejets toxiques** difficiles à éliminer ou à recycler. Ainsi, la RCM trouve un écho et s'impose par excellence comme étant une approche de synthèse riche, efficace et très commode pour répondre aux ambitions et aux exigences de notre nouvelle ère «**Produits et réactions éco-compatibles**». Parmi ces réactions, on cite la vénérable réaction à quatre composants de Ugi<sup>6</sup> utilisée dans la synthèse d'une molécule complexe «**l'Ecteinascidina** », un agent anti-cancéreux (Schéma I. 1).

---

<sup>6</sup>Ugi,I. ;Demharter,A. ;Hoerl,W. ;Schmid,T . *Tetrahedron*.**1996**, 52,11647-11664.

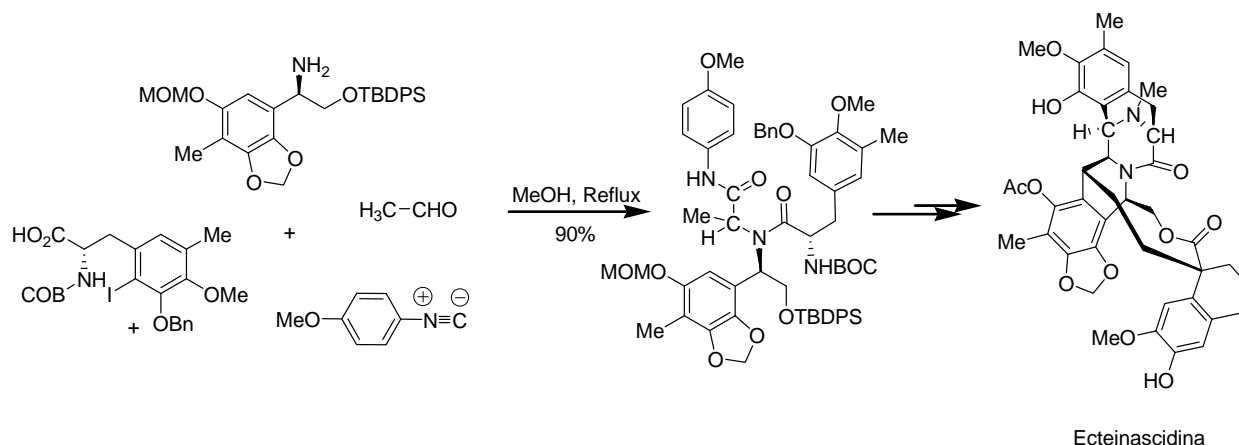


Schéma I.1

De plus en plus vulgarisée, ce type de réactions est exposé dans pratiquement toutes les rencontres scientifiques, publié dans la quasi-totalité des revues, fait l'actualité de la presse scientifique et de plus en plus enseigné. Pour plus de vulgarisation, nous essayons de traiter cette famille de réactions par chronologie enrichie par l'adjonction d'une étude catalytique spécifique à chaque réaction. Ce rattachement nous l'avons voulu avec la catalyse car c'est le plateau qui alimente le plus la synthèse en cherchant à abaisser la *barrière énergétique* pour mettre en exergue des voies de synthèse par : *des économies en temps, en énergie et en matière qui sont le fer de lance de la chimie verte.*

### I.3. La catalyse et les réactions à composants multiples

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, la *catalyse* ne concerne pas uniquement les réactions classiques, elle représente également une thématique incontournable dans les réactions en un seul pot et surtout dans la synthèse de nouvelles molécules complexes difficilement accessibles par les méthodes classiques. Un catalyseur approprié va être capable de promouvoir une réaction donnée pour conduire de manière efficace et sélective au produit désiré dans des délais de temps raisonnables. Ainsi, dans ce qui suit, nous allons développer l'étude de l'évolution de la catalyse pour quelques réactions à composants multiples.

#### I.3.1. Réaction de Strecker

Les aldéhydes et les cétones réagissent comme électrophiles en présence d'une base forte, pour convertir le substrat carbonyle en énolate correspondant. Cependant, cette méthode directe mène souvent à la formation des produits non désirés par diverses réactions secondaires. Strecker, en 1850, développa une réaction à trois composants en utilisant les carbonyles et les

bases avec un nucléophile type cyanure donnant quantitativement, sans produits secondaires, des  $\alpha$ -aminonitriles<sup>7</sup>, précurseurs immédiats des  $\alpha$ -aminoacides (Schéma I.2).

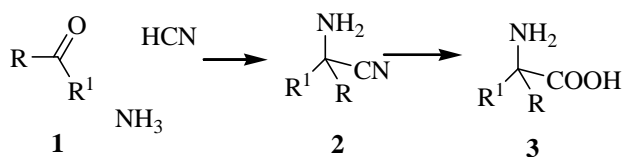


Schéma I. 2

La réaction de *Strecker*, donnant cet intermédiaire, n'est autre qu'un cas spécial de la réaction de *Mannich* lorsque la réaction évolue par formation de l'iminium (Schéma I.3, voie-A) ; alors que dans la réaction standard, la réaction évolue par une *cyanhydrine* (Schéma I.3, voie-B) (Schéma I.3).

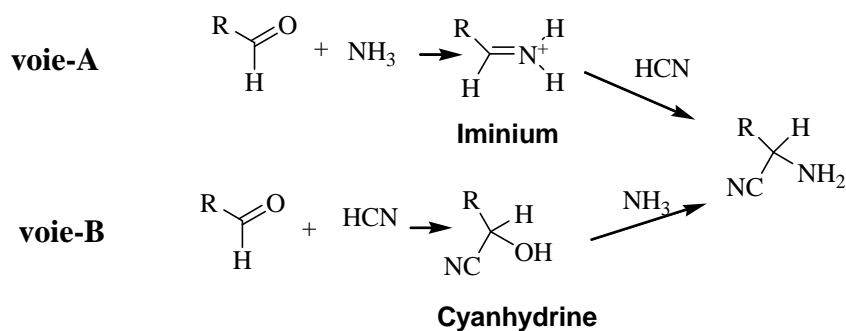
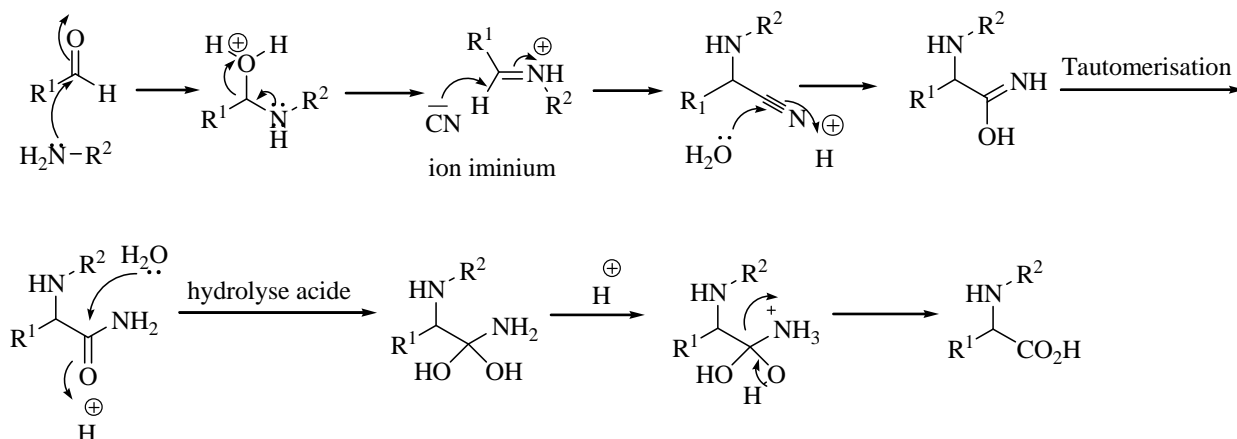


Schéma I. 3

La nature des réactifs et les conditions opératoires spécifient la voie réactionnelle suivie. La voie *mécanistique A* est la plus citée dans la littérature, elle évolue selon le mécanisme suivant dans le cas des amines primaires<sup>8</sup> (Schéma I.4).

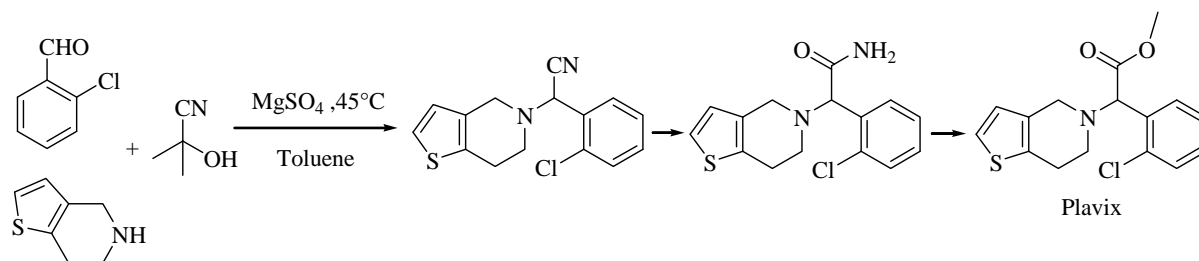
<sup>7</sup>Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, 75, 27

<sup>8</sup>Ogata, Y.; Kawasaki, A. *J. Chem. Soc.* **1971**, 325-329.



La réaction de **Strecker** serait une méthode de choix dans la préparation industrielle des  $\alpha$ -**aminoacides**, si la stéréospécificité est assurée et la toxicité des sels de cyanure est relevée; d'où l'intérêt des chercheurs pour développer de nouvelles voies:

- Pour endiguer la toxicité des cyanures : les cyano-silanes, les cyanhydrines et autres dérivés ont été utilisés, comme dans la préparation du **Plavix**<sup>9</sup>, un antiagrégant plaquettaire, une cétone cyanhydrine a été utilisée (Schéma I.5).



- Pour quantifier d'avantage l'aspect qualitatif et quantitatif à travers l'optimisation de la catalyse qui touche le pouvoir catalytique et la mise en œuvre de la catalyse dans le souci d'éco-compatibilité (récupération, recyclage du catalyseur ...etc.), comme il est relevé avec: la catalyse protonique simple<sup>10</sup>, la catalyse hétéropolyacides<sup>11</sup>, la catalyse par les acides de Lewis<sup>12</sup>, la catalyse sur support solide, la catalyse par les nanoparticules<sup>13</sup> et les

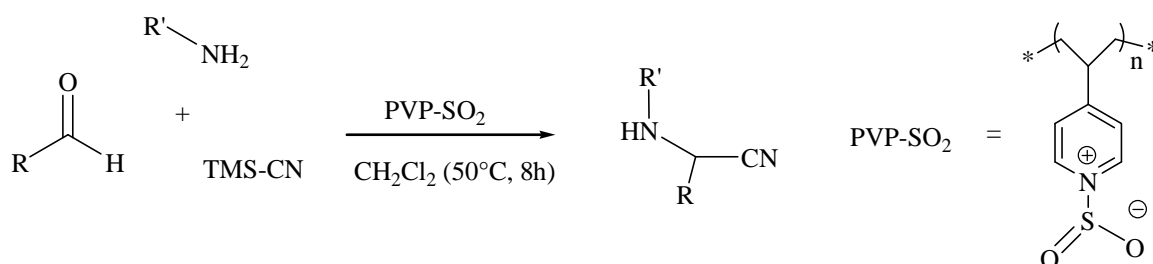
<sup>9</sup>Burgos, A.; Herbert, J. M.; Simpson, I. J. *Labelled Compd. Radiopharm.* **2000**, 43,891-898.

<sup>10</sup>a) Dekamin, M.G.; Mokhtari, Z.; Karimi, Z. *SCI IRAN.* **2011**, 18, 1356-1364. b) Pathare, S. P.; Akamanchi, K.G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 871-875.

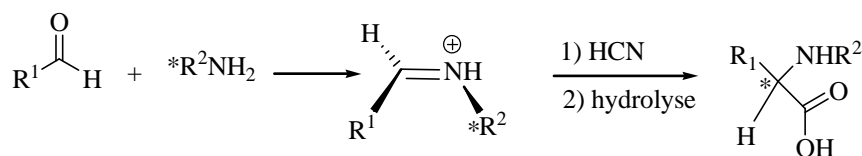
<sup>11</sup>Dekamin, M.G.; Mokhtari, Z. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 922-930.

<sup>13</sup>DERIKVAND, Z.; DERIKVAND, F. *Chinese J catal.* **2011**, 32, 532-535.

liquides ioniques<sup>14</sup>. Les travaux d'*Olah* sont très édifiants en cherchant à exploiter la **catalyse d'un gaz SO<sub>2</sub>** en le complexant par le PVP<sup>15</sup>. Le complexe obtenu (PVP-SO<sub>2</sub>) qui est facile à mettre en œuvre, respectueux de l'environnement, règle la réactivité des réactifs, se révèle comme un très bon catalyseur *vis-à-vis* de la réaction de Strecker (Schéma I.6).



- Pour introduire une induction asymétrique au niveau des produits de Strecker en utilisant les catalyseurs chiraux<sup>16</sup> ou les réactifs chiraux<sup>17</sup> comme par exemple le cas de l'utilisation d'une amine chirale par *Harada*<sup>18</sup> (Schéma I.7).



*La catalyse reste un thème de recherche qui évolue avec la découverte de nouvelles substances comme par exemple avec les nanoparticules; les liquides ioniques et l'élaboration de nouvelles méthodes de mise en œuvre de la catalyse, comme il est constaté avec la catalyse sur supports.*

<sup>14</sup>Akbari, J. *C R Chim.* **2012**, *15*, 471-473.

<sup>15</sup>a) Olah, G. A.; Mathew, T.; Panja, C.; Smith, K.; Prakash, G. K. S. *Catal. Lett.* **2007**, *114*, 1-7. b) Prakash, G. K. S.; Panja, C.; Do, C.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Synlett.* **2007**, 2395-2399.

<sup>16</sup>Josephsohn, N. S.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11594-11599.

<sup>17</sup>a) Vincent, S. P.; Schleyer, A.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4440-4443. b) Ventosa-Andrés, P.; García-López, T.; Herranz, R. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2012**, *23*, 1198-1205.

<sup>18</sup>Harada, K. *Nature.* **1963**, *200*, 1201. b) Harada, K.; Okawara, T., *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 707.

### I.3.2. Réaction de Mannich

C'est Karl Mannich qui, au 19<sup>ème</sup> siècle, mit en évidence l'importance de la réaction d'aminométhylation de composés à hydrogènes acides. Il a exploité la réactivité du formaldéhyde, d'une façon exceptionnelle, pour élaborer des  $\alpha$ -aminocétone en passant par une imine ou un iminium<sup>19</sup> (Schéma I. 8).

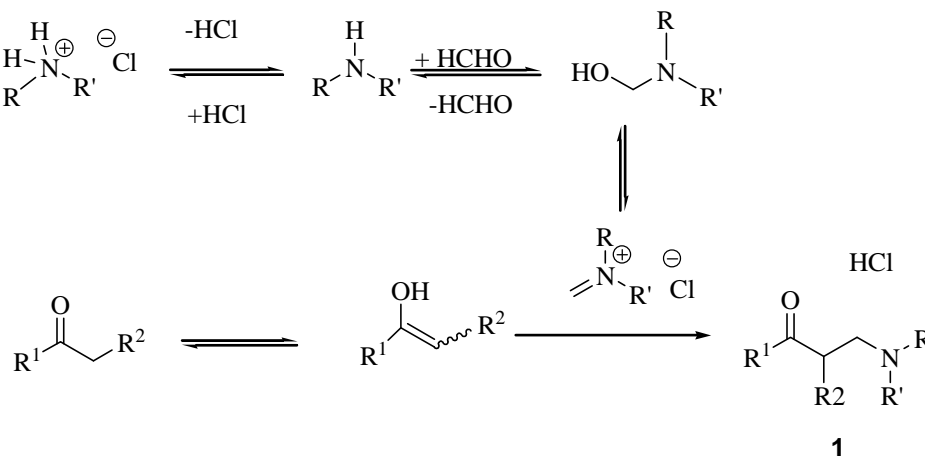


Schéma I. 8

Cette réaction est à l'origine de nombreuses synthèses de produits naturels azotés utiles, dont le plus ancien exemple remonte à la synthèse de la *Tropinone*, un dérivé de l'alcaloïde l'atropine, par **Sir Robert Robinson** en 1917<sup>20</sup> à partir du succinaldéhyde, de la méthylamine et du di-anion acétone dicarboxylate de calcium, alors que **Richard Willstätter** la prépara, en 1898, en plus de 15 étapes<sup>21</sup> (Schéma I. 9).

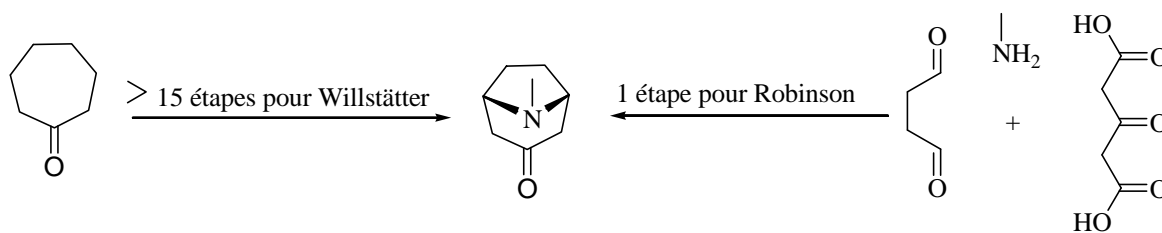


Schéma I. 9

Le motif  $\alpha$ -aminocétone de type **1** (Schéma I.8) est en effet présent dans la structure de nombreux composés naturels et pharmaceutiques (Figure I.3).

<sup>19</sup> Mannich, C. ; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647-667.

<sup>20</sup> Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.

<sup>21</sup> Willstätter, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**, 34, 129.

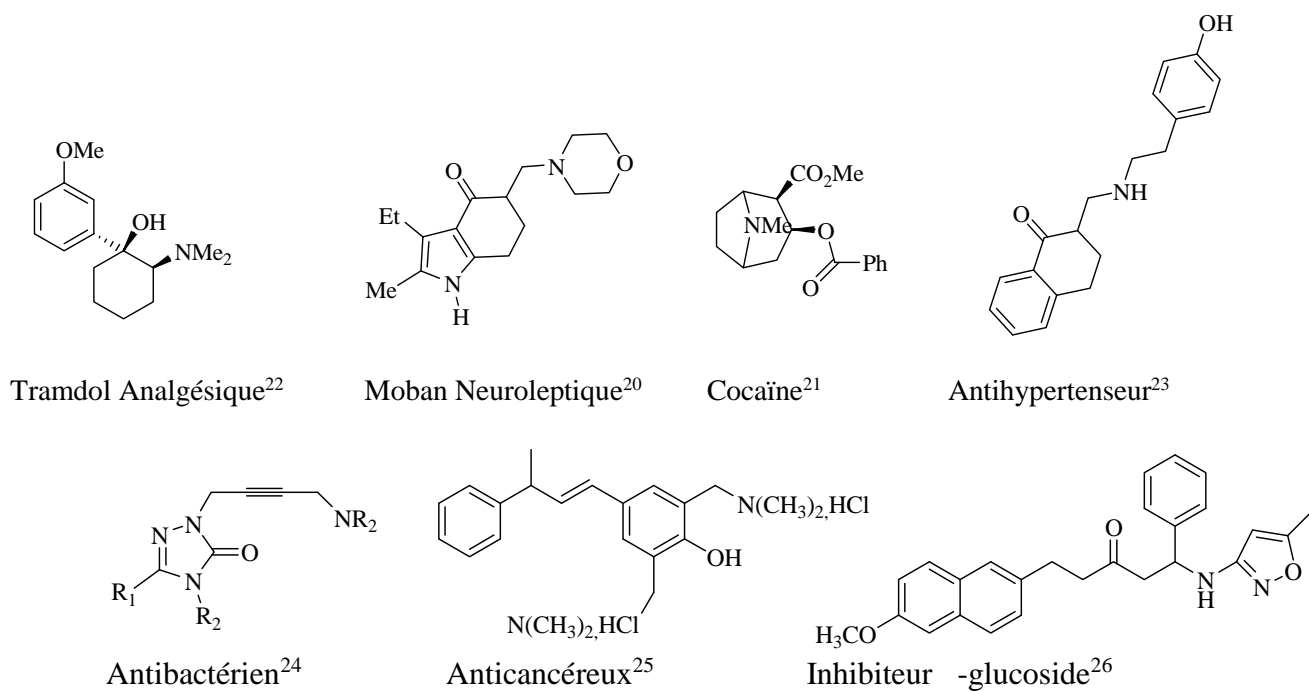


Fig. I.3

La chaîne latérale du taxol comporte aussi ce motif (Schéma I.10)<sup>27</sup>.

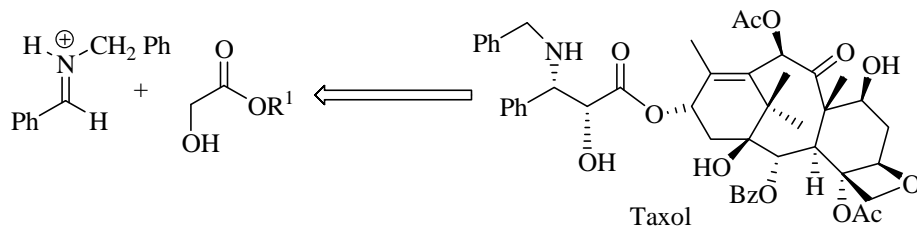


Schéma I.10

En plus, les bases de Mannich obtenues peuvent être converties en synthons utiles d'un point de vue synthétique comme les énones ou les  $\alpha$ -aminoalcools (Schéma I.11):

<sup>22</sup>Angew. Chem. Int. Ed. **1998**, 37, 1044 ± 1070

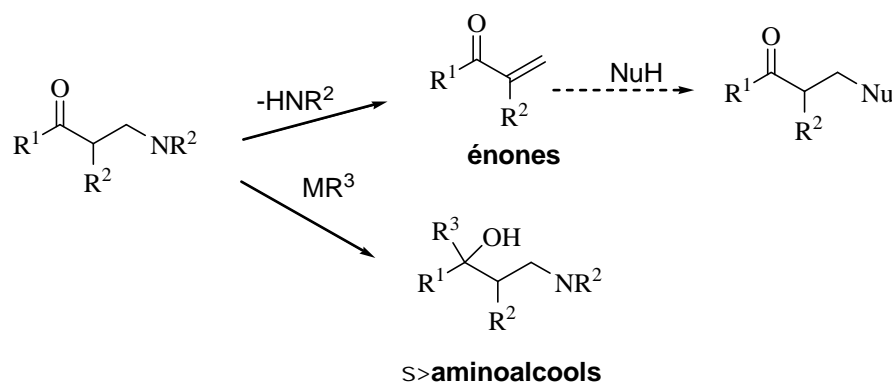
<sup>23</sup>Arend, M. ;Westermann, B. ; Risch, N. Angew. Chem. Int. Ed. **1998**, 37, 1044-1070.

<sup>24</sup>Sivakumar, K.K.; Rajasekharan, A. ; Rao, R.; Narasimhan, B.Indian J. Pharm.Sci.**2013**, 75, 463-475.

<sup>25</sup>Dimmock, J.R.; Kandepu, N.M.; Nazarali, A.J.; Motaganahalli,N.L.; Kowalchuk, T.P.; Pugazhenti, U.; Prisciak, J.S.; Quail, J.W.; Allen, T.M.; LeClerc,R.; Santos, C.L.; De Clercq, E.J. Balzarini, J. Med. Chem.**2000**,43, 3933-3940.

<sup>26</sup>Gheorghe ,R. Eur. J. Med. Chem. **2015**, 89, 743-816.

<sup>27</sup>Nicolaou, K. C.;Dai, W.M.; Angew, R. K. Chem. int. Ednengl.**1994**,33, 15–44.



**Schéma I.11**

Les chercheurs étudient, alors, la réaction de Mannich pour fructifier d'avantage la bibliothèque des produits de Mannich à travers :

- **La diversification des différentes librairies des réactifs** : la librairie des carbonyles à proton labile, la librairie des amines et la librairie des carbonyles.
- **L'exploitation de diverses voies catalytiques** pour l'optimisation des conditions de la réaction pour économiser le temps, l'énergie et la matière.

Le produit de Mannich est généralement obtenu de manière **racémique** en présence de nombreux acides de Lewis,<sup>28</sup> nous citons, entre autres, quelques voies catalytiques des plus récentes:

- ❖ **l'acide-*toluène* sulfonique (*p-TsOH*)**, un acide protonique, utilisé par **Rodolfo** et son équipe, pour la synthèse de nouvelles **aminonaphthoquinones** dérivé de **la2-hydroxy-1,4-naphthoquinone** (Lawson)<sup>29</sup>(Schéma I.12).

<sup>28</sup> (a) Wang, R.; Li, B.; Huang, T.; Shi, L.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2071-2073. (b) Yang, Y.-Y.; Shou, W.-G.; Wang, Y.-G. *Tetrahedron* **2006**, 47, 9257-9259. (c) Wu, H.; Shen, Y.; Fan, L.; Wan, Y.; Zhang, P.; Chen, C.; Wang, W. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2404-2408. (d) Chang, C.-T.; Liao, B.-S.; Liu, S.-T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9257-9259. (e) Eftekhari-Sis, B.; Abdollahifar, A.; Hashemi, M. M.; Zirak, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5152-5157. (f) Khan, A. T.; Parvin, T.; Choudhury, L. H. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 834-839. (g) Loh, T.-P.; Chen, S.-L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3647-3650.

<sup>29</sup>Rodolfo, G.; Fiorot, J.F.; Allochio, F.; Thieres, M.C. P.; Valdemar, L.; Reginaldo, B.; Wanderson Romão, S.; Greco, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 373-4377.



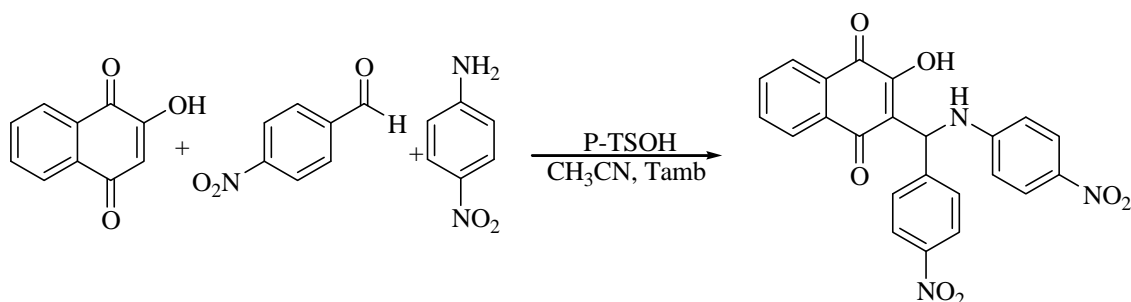


Schéma I.12

- ❖ **5-sulfosalicylique** : un poly acide protonique, utilisé par Chun Chen *et coll.*<sup>30</sup> qui a montré des propriétés catalytiques très efficaces à l'encontre de la réaction de **Mannich** (Schéma I.13).

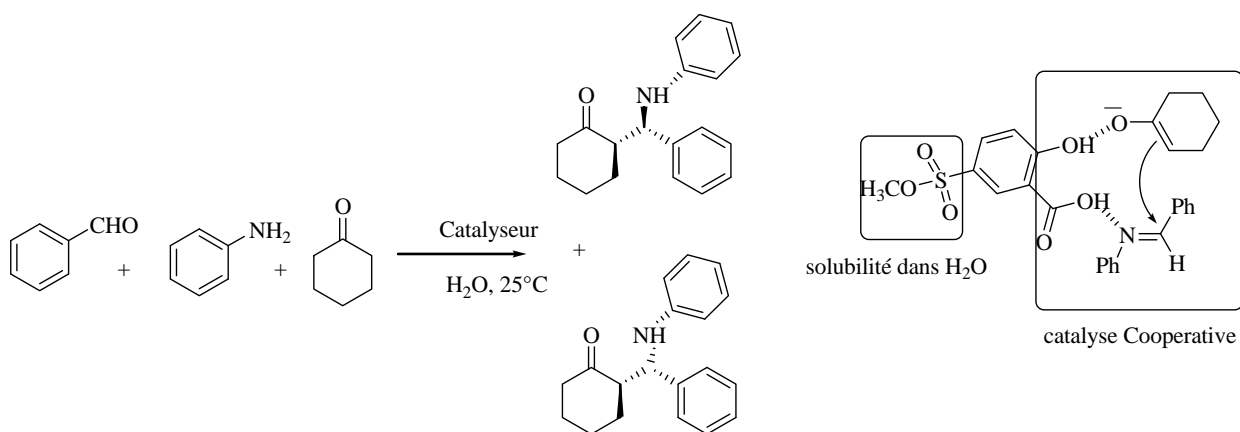


Schéma I.13

- ❖ **Les acides de Lewis type triflates** sont utilisés par **Kobayashi**, dont certains de ces **triflates** comme **Sc(OTf)<sub>3</sub>** et **Yb(OTf)<sub>3</sub>** sont stables dans l'eau<sup>31</sup>. Les **triflates de métaux de terres rares** se sont montrés plus efficaces *vis-à-vis* de la réaction de Mannich<sup>32</sup>.

Une première version énantiosélective de la réaction de Mannich a tout d'abord été présentée par Shibasaki *et coll.*<sup>33</sup> en 1999 à l'aide d'un complexe bimétallique chiral. Toutefois les rendements étaient médiocres (16%) et les excès énantiomériques (64%).

<sup>30</sup>Chun, C.; Zhu, X.; Wu, Y.; Sun, H.; Zhang, G.; Zhang, W.; Gao, Z.J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *395*, 124-127.

<sup>31</sup>Kobayashi, S. *Synlett.* **1994**, 689-701.

<sup>32</sup>Kobayashi, S.; Araki, M.; Ishitani, H.; Nagayama, S.; Hachiya, I. *Synlett.* **1995**, 233-234.

<sup>33</sup>Yamasaki, S.; Iida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8857-8867

L'année suivante, une amélioration a été rapportée par List *et coll.*<sup>34</sup> en utilisant la L-proline comme catalyseur: les rendements sont de l'ordre de 35-90% pour des excès énantiomériques supérieurs à 61% (Schéma I.14).

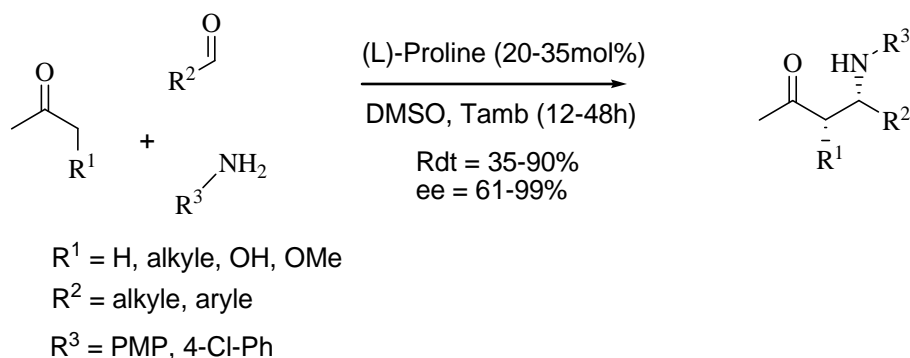


Schéma I .14

En 1912, Anet *et coll.*<sup>35</sup> développèrent l'une des améliorations les plus importantes apportée à la réaction de Mannich en décrivant de manière efficace la synthèse multicomposants énantiosélective entre des cétones énolisables, aldéhydes et amines à l'aide de *l'Isosteviol-proline* (Schéma I .15).

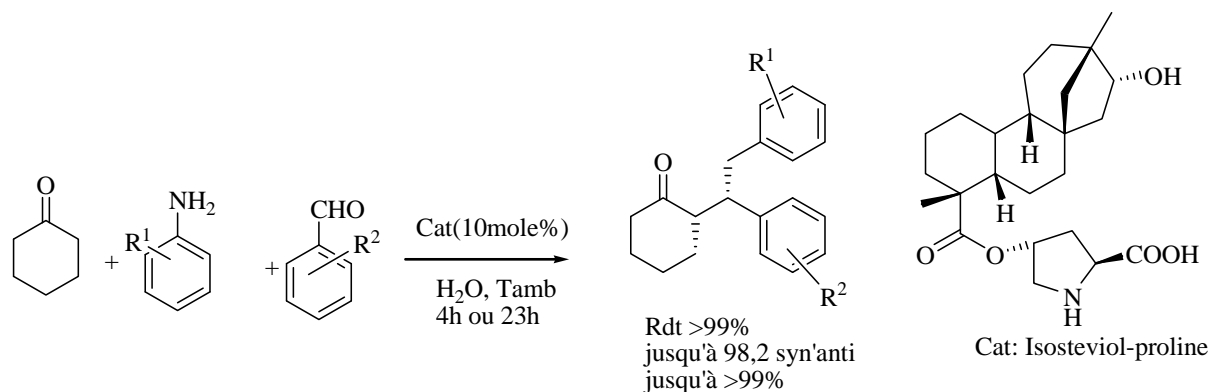


Schéma I .15

*D'autres catalyseurs*<sup>36</sup> ou réactifs chiraux ont été rapportés<sup>37,38</sup>; par exemple le cas d'utilisation des aminosulfonamides par Taichi Kano *et coll.*<sup>39</sup>, pour améliorer la faible activité

<sup>34</sup> (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337. (b) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827-833.

<sup>35</sup> Anet, Y.J.; Wang, C.C.; Liu, Z.P. and Tao, J. -C. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, *95*, 43.

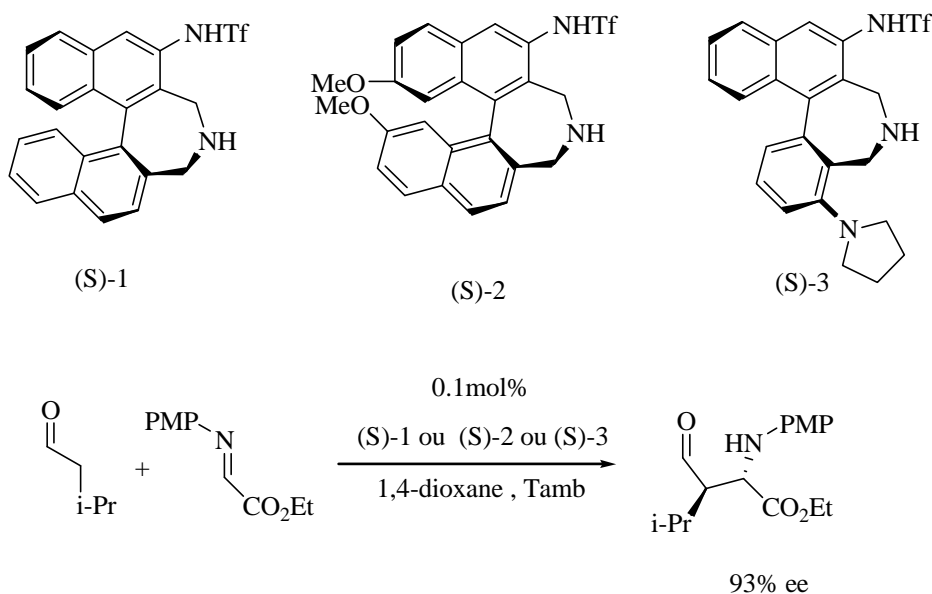
<sup>36</sup> a) Ojima, I.; Inaba, S.; Yoshida, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3643-3646. b) Ojima, I.; Inaba, S.; Nagai, M. *Synthesis* **1981**, 545-547; b) Jakub, I.; El bieta, W.; Jacek, W.; Juli, B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6619-6622.

<sup>37</sup> a) Miura, K.; Nakagawa, T.; Hosomi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 536-537. b) Fujisawa, H.; Takahashi, E.; Nakagawa, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 1036-1037. c) Takahashi, E.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 936-937. d) Takahashi, E.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1426-1427. e) Takahashi, E.; Fujisawa, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 84-85.

<sup>38</sup> Li-Juan, L.; Liu, J.T. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1236-1245.

<sup>39</sup> Kano, T.; Maruyama, H.; Akiyama, K.; Keij, M. *Tetrahedron Letters*. **2014**, *55*, 4227-4229.

catalytique de l'amine utilisée comme catalyseur organique, d'une part, et augmenter l'excès énantiomérique d'une manière très remarquable, d'autre part (Schéma I.16).

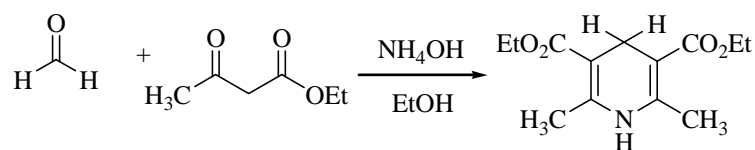


**Schéma I.16**

La structure des produits de Mannich, présente une diversité tant comme intermédiaire de synthèse ou comme produit actif, intéresse beaucoup les chercheurs pour plus d'investigations ce qui fait que cette réaction reste toujours d'actualité.

### I.3.3. La réaction de Hantzsch:

Depuis plus d'un siècle, **Arthur Hantzsch** a décrit la préparation des dihydropyridines (DHPs)<sup>40</sup>, par une réaction à trois composants (Schéma I.17).



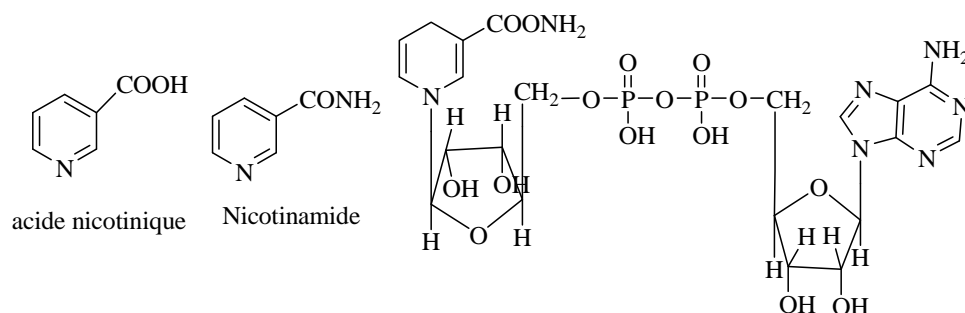
**Schéma I.17**

Au début, l'activité autour de ce produit fut timide, encouragée uniquement par la ressemblance avec:

- **Lenicotinamide**, présent dans la structure de l'**adénine di-nucléotide**- un agent de transfert d'hydrogène dans les processus biologiques<sup>41</sup>- et présent

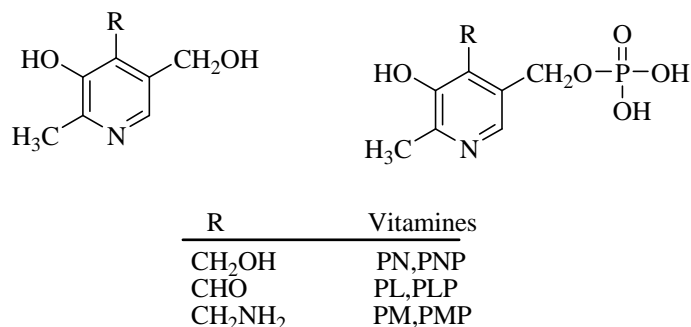
<sup>40</sup>a)Hantzsch, A. *Ber.* **1881**, *14*, 1637. b) Hantzsch, A. *Ann Chem.* **1892**, *215*, 1.

également dans le descripteur le *Niacin* qui représente l'acide nicotinique et la nicotinamide utilisés comme vitamines en médecine humaine contre le pellagre<sup>42</sup> (Figure I .4).



**Fig. I .4**

- Avec le descripteur de la vitamine *B<sub>6</sub>* sous ses différentes formules <sup>43</sup>; à savoir pyridoxine ou pyridoxol (PN), pyridoxal (PL) et pyridoxamine (PM), qui possèdent respectivement : une fonction alcool, aldéhyde et amine dans la position-4. Leurs esters 5'-phosphate respectifs sont indiqués comme PNP, PLP et PMP, dont la carence chez l'être humain entraîne des conséquences graves (Figure I .5).



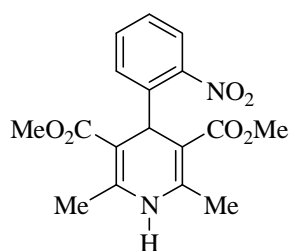
**Fig. I .5**

Cette timide activité a donnée quelques synthèses du noyau de la pyridine. Ce n'est qu'avec l'avènement de la *Nifédipine* (Adalat), utilisée comme anti-hypertensif (Figure I .16), que la réaction de *Hantzsch* commença à être exploitée pour synthétiser des homologues de la *Nifédipine*.

<sup>41</sup>Schramm, M.; Thomas, G & Franckowiak, G. *Nature*.**1983**, 303, 535.

<sup>42</sup>Mason, J. B.; Gibson, N.; Kodicek, E. *Br J Nutr*.**1973**,30, 297-311.

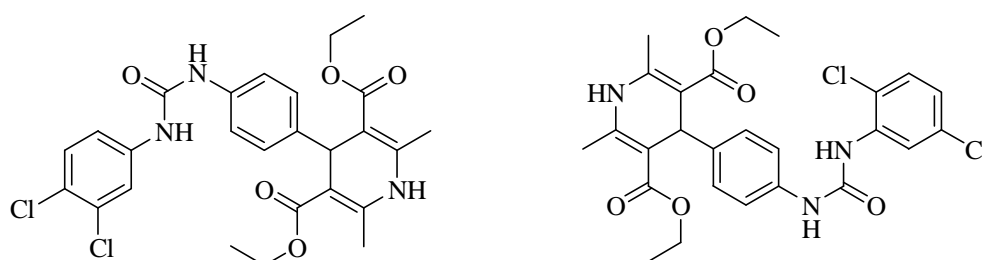
<sup>43</sup>Mason, J. B., Gibson, N.;Kodicek, E. *Br J Nutr*.**1973**,30, 297-311.



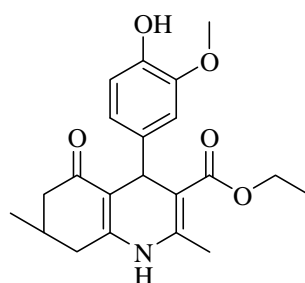
Nifedipine

**Fig. I.6**

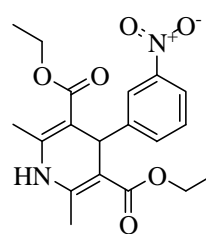
Depuis, cette réaction n'a cessé d'intéresser la recherche pour connaître un essor éclatant qui se perpétue jusqu'à nos jours par l'abondance de produits synthétisés et des produits à intérêts que porte la bibliothèque des dihydropyridines (DHPs) (Figure I.7).



*Activité antibactérienne*<sup>44</sup>



*Activité antioxydante*<sup>45</sup>



*Activité anticancéreuse*<sup>46</sup>

**Fig. I.7**

<sup>44</sup>Montes-Avila, J.; Delgado-Vergas, F.; Diaz-Camacho, S.P.; Rivero, I.A. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 1827.

<sup>45</sup>A)Trivedi, A.; Dodiya, D.; Dholariya, B.; Kataria, V.; Bhuvra, V.; Shah, V. *Chem. Bio. Drug Des.***2011**, *78*, 881.b)Bansal, R.; Narang, G.; Calle, C.; Carron, R.; Pemberton, K.; Harvey, A.L. *Drug Dev. Res.* **2013**, *74*, 50.

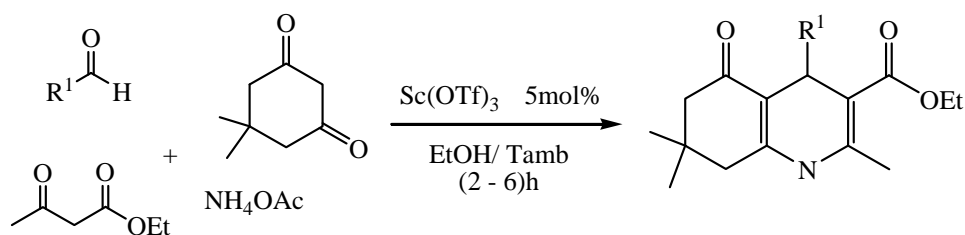
<sup>46</sup>Nguyen, Q.P.B.; Kim, T.H. *Tetrahedron Lett.***2013**, *69*, 4938.

C'est l'intérêt industriel pour ces structures qui a fait que l'activité de recherche a porté surtout sur les conditions assurant le mieux possible les gains en temps, en énergie et en matière, pour un coût le plus bas possible, ainsi des recherches ont porté sur:

- Le solvant: **Protique** comme: les alcools, les acides organiques et l'eau ; **Polaire aprotique** comme: le THF, l'acétonitrile ; **apolaire** comme le dichlorométhane et le toluène et le milieu très polaire en utilisant des liquides ioniques.
- Le moyen de chauffage**, le chauffage thermique classique, le chauffage par micro-ondes utilisé avec succès pour la première fois par *Alajarin et coll.*<sup>47</sup>, par rayonnement et ultrasons<sup>48</sup> et par broyage.
- Le catalyseur** : le facteur qui a le plus d'impact sur la rentabilité de la réaction et par conséquent il draine le plus de recherches on trouve:

### c.1. La catalyse acide:

- ❖ **Les acides de Lewis** qui ont largement démontré leurs potentiels catalytiques, comme par exemple les nouveaux types d'acides de Lewis  $Yb(OTf)_3$  et  $Sc(OTf)_3$  ont été appliqués dans plusieurs réactions chimiques. La principale caractéristique de ces métaux de terre rare est qu'ils agissent comme des acides de Lewis forts compatibles avec l'eau<sup>49</sup>. Donelson *et Coll.*<sup>50</sup> ont rapporté les propriétés catalytiques du Triflate de Scandium ( $Sc(OTf)_3$ ) dans la réaction de Hantzsch dans l'éthanol et à température ambiante (Schéma I .18).



**Schéma I .18**

<sup>47</sup>A)R. Alajarin, J.J. Vaquero, J.L.G. Navio, J. Alvarez-Builla, *Synlett*, **1992**, 297. b)R. Alajarin, P. Jordan, J.J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, *Synthesis*, **1995**, 389.

<sup>48</sup>A)Wang, S.X.; Li, Z.Y.; Zhang, J.C.; Li, J.T. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 677. b)G. mez-Pliego, R.; Osnaya, R.; Zamora, I.; Velasco-Bejarano, B.; Arroyo, G.; Juan, E.R.S.; Trujillo, J.; Delgado, F.; Miranda, R. J. Mex. *Chem. Soc.* **2007**, *51*, 181.

<sup>49</sup>Nakamura, I.; Kamada, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2903.

<sup>50</sup>Donelson, J.L.; Gibbs, R.A.; De, S.K. J. Mol. Catal. A. *Chem.* **2006**, *256*, 309.

L'acide phénylboronique développé par notre laboratoire<sup>51</sup>, s'est montré très efficace, il catalyse la réaction de Hantzsch même à température ambiante.

❖ **Les acides de Bronsted** constituent une alternative intéressante aux acides de Lewis, car ces derniers présentent parfois des inconvénients dû à la présence de métaux (oxydation et une sensibilité à l'air et à l'humidité).

-L'acide acétique est utilisé par Scott *et coll.*<sup>52</sup> pour préparer des **DHPs** avec de bons rendements (Schéma I .19).

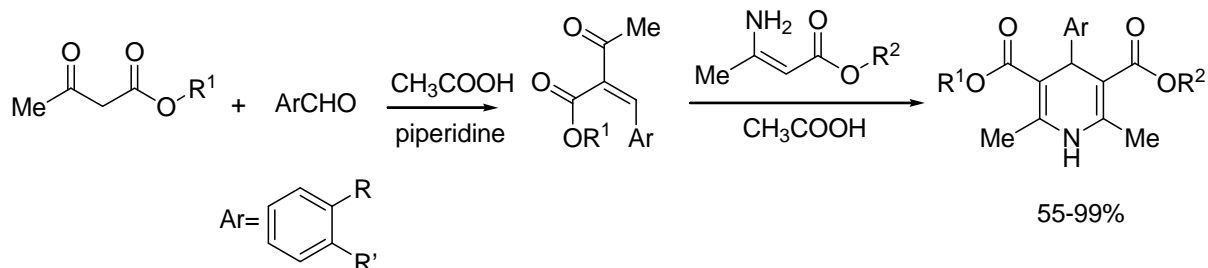


Schéma I .19

-La *L-Proline*, un acide aminé, utilisée comme catalyseur par Kumar *et coll.*<sup>53</sup> dans la synthèse de 1,4-dihydropyridines sans développement d'énantio-sélectivité (Schéma I. 20).

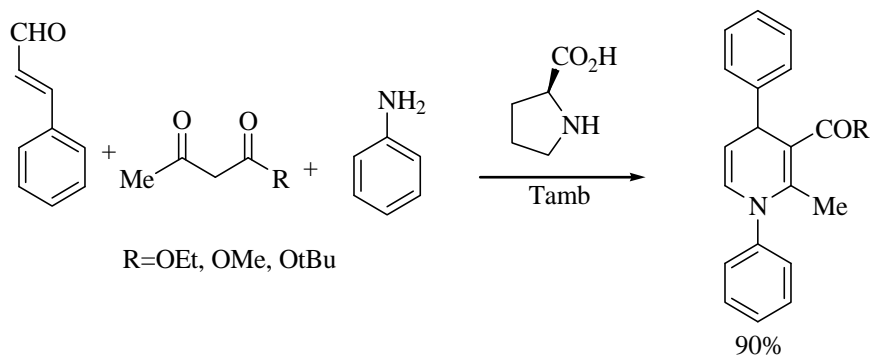


Schéma I. 20

Kamaret *coll.*<sup>53</sup> ont rapporté la synthèse des 1,4-DHPs *via* un couplage à trois composants impliquant le cinnamaldéhyde, l'aniline ainsi que différents -cétoesters. Dans les conditions optimales, cette réaction s'effectue sans solvant, en présence de *L-proline* (10mol%) et permet d'obtenir les produits attendus avec des rendements allant jusqu'à 90% (Schéma I .21).

<sup>51</sup>A. Debache.; R. Boulcina.; A. Belfaitah.; S. Rhouati.; B. Carboni. *Synlett.* **2008**, 509.

<sup>52</sup>Correa, W. H.; Scott, J. L. *Green Chem.* **2001**, 3, 296.

<sup>53</sup>Kumar, A.; Maurya, R.A. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 3477.

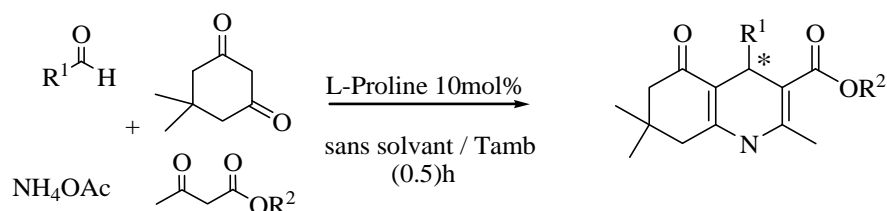


Schéma I.21

Les acides protoniques sur support ont été également utilisés par Rokad et coll.<sup>54</sup> dans la synthèse des DHPs dissymétriques par une réaction à trois composants (Schéma I. 22).

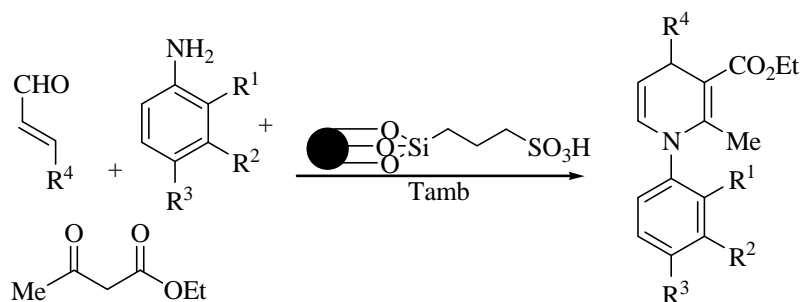


Schéma I.22

### c.2. La Catalyse basique

La conséquence de la propriété basique sur la catalyse de la réaction de **Hantzsch**, a été exploitée par notre laboratoire : deux catalyseurs basiques la PPh<sub>3</sub> et la Et<sub>3</sub>N ont démontré une catalyse très efficace<sup>55</sup> (Schéma I. 23).

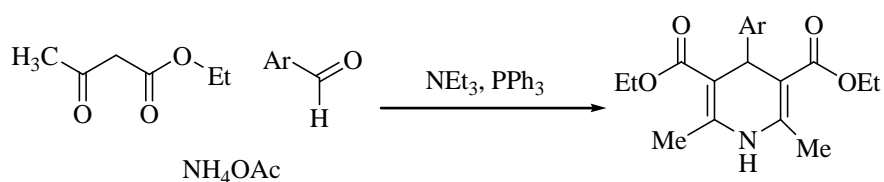


Schéma I.23

### c.3. Autre catalyseurs

D'autres facteurs influent sur la vitesse d'une réaction chimique comme:

- Les nano-catalyseurs permettent une plus grande surface de contact. Pour la synthèse des DHP les oxydes des métaux de transition sont largement exploités,

<sup>54</sup>S.V. Rokad, S.D. Tala, J.D. Akbari, M.F. Dhaduk, H.S. Joshi, J. *Indian Chem. Soc.* **2009** 186.

<sup>55</sup>Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5248-5250.



citons par exemple, Vahdat et *Coll.*<sup>56</sup> qui ont rapporté cette nouvelle méthode, ont utilisé un catalyseur hétérogène recyclable qui sont les nanoparticules de dioxyde d'étain (NPs SnO<sub>2</sub>). Le catalyseur peut être réutilisé jusqu'à cinq fois avec une grande efficacité (Schéma I .24).

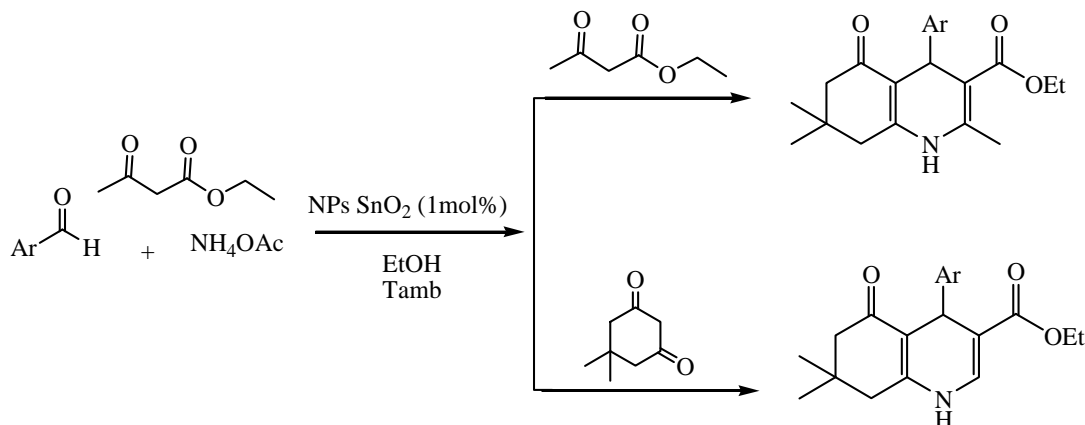


Schéma I .24

➤ *Les liquides ioniques* permettent des températures élevées et par là augmentent le nombre de chocs entre réactifs ce qui facilite d'avantage la réaction. Utilisant cette catalyse, des DHPs ont été préparées en quelques minutes voire même en quelques secondes. M. Tajbakhsh et *Coll.*<sup>57</sup> ont employé le 2-méthyle trifluoro méthane sulfate de pyridinium pour la synthèse des polyhydroquinolines *via* la réaction de Hantzsch en présence de H<sub>2</sub>O et à température ambiante avec de bons rendements dans un temps très court (1-15 min) (Schéma I .25).

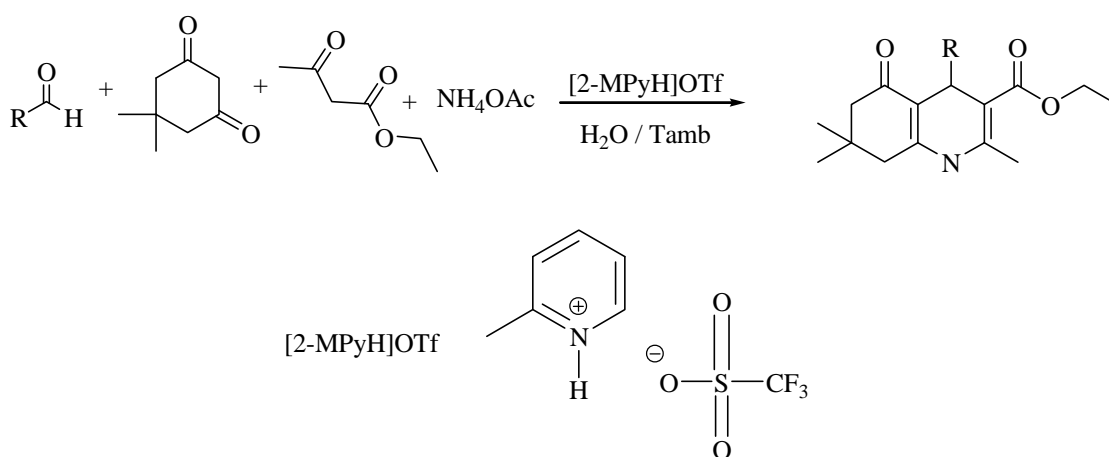


Schéma I .25

<sup>56</sup> Vahdat, S.M.; Chekin, F. ; Hatami, M. ; Khavarpour, M. ;Bagheri, S.; RoKouhi, Z.*CHINESE. J.CATAL.***2013**,34 ,758–763.

<sup>57</sup>Tajbakhsh,M.; Alinezhad,H. ;Norouzi, M. ;Bagheri,S. ;Akbari,M. J. *Mol. Liq.***2013**,177, 44–48.

Nous constatons à travers cette réaction à composants multiples que le catalyseur reste également la clé la plus recherchée pour mettre en valeur la synthèse des produits de Hantzsch.

### I.3.4. Réaction de Passerini

Passerini, en 1921, utilisa un isonitrile, un acide carboxylique et un carbonyle, dans une réaction one-pot, pour synthétiser un nouveau produit l'*acyloxyamide* dans un milieu protique<sup>58</sup> (Schéma I .26).

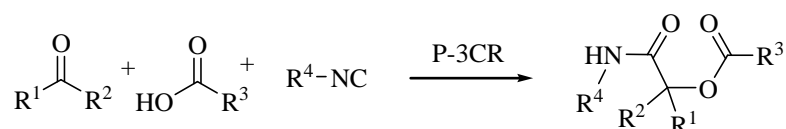


Schéma I. 26

L'ensemble *acide carboxylique* et *carbonyle* engendre, en milieu protique, un intermédiaire stable à six centres (Schéma I .27).

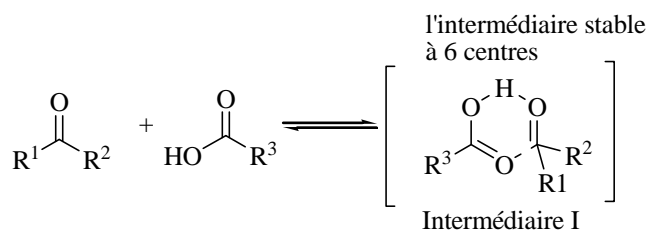
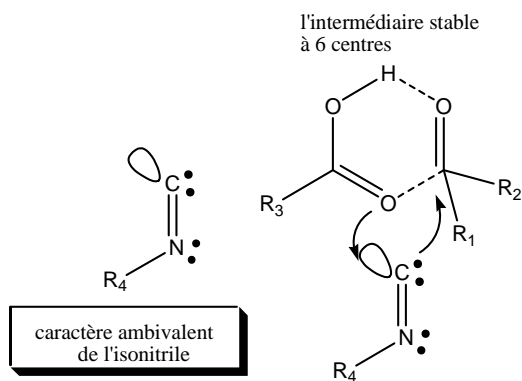


Schéma I .27

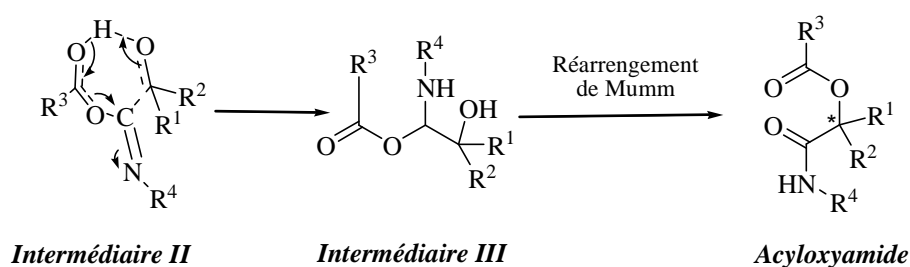
Cet *intermédiaire* (I) (à 6 centres) reçoit la double attaque du caractère ambivalent (*nucléophile et électrophile*) de l'isonitrile<sup>59</sup> (Figure I .8) pour donner un *intermédiaire clé* (II) qui évolue vers un autre *intermédiaire* (III), qui subit un réarrangement type *Mumm* pour conduire au produit de Passerini (*acyloxyamide*) (Schéma I .28).

<sup>58</sup>a) Passerini, M. Gazz.Chim.Ital. **1921**, 51–2, 126.

<sup>59</sup>Baker, R. H.; Stanonis, D. J. Am. Chem. Soc. **1951**, 73, 699–702.



**Fig. I .8**

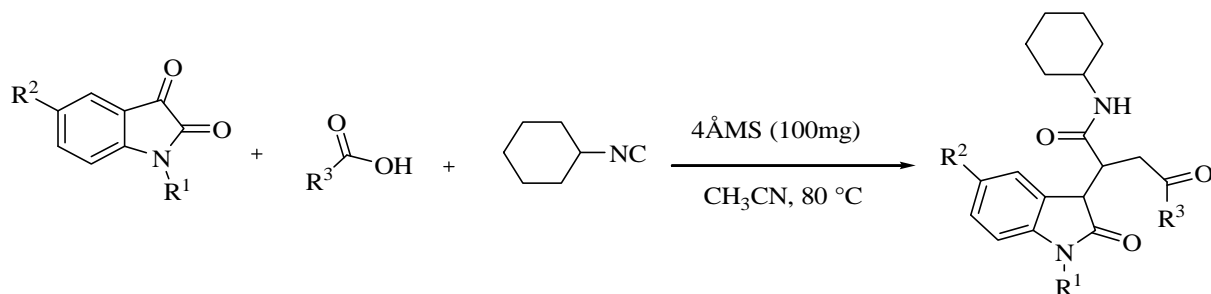


**Schéma I. 28**

Ce mécanisme laisse prévoir la propriété catalytique favorable à la réaction, tout comme il envisage les réactifs chiraux (acide carboxylique et carbonyle...) et le catalyseur dans la formation du *stéréo-centre* de l'*acyloxyamide*.

La réaction de *Passerini* est importante car, elle a permis de développer une nouvelle chimiothèque des « *acyloxyamides* » :

Abbas Ali Esmaili et son équipe ont rapporté une nouvelle synthèse des 3,3-disubstitué-indol-2-ones par la réaction de Passerini à trois composants en présence de tamis moléculaires (4 Å).<sup>60</sup>(Schéma I .29).



**Schéma I .29**

<sup>60</sup>Esmaili, A.A.; Ghalandarabad, S.A. ; Jannat, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54,406-408.

### I.3.5. La réaction d'Ugi :

*Ivar Ugi* développa, en 1959, une réaction à quatre composants utilisant la réaction de Passerini avec un réactif supplémentaire (*une amine*) pour synthétiser les *-namido-carboxamides*<sup>61</sup> (Schéma I.30).

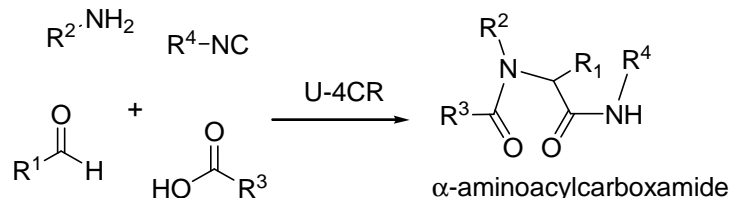
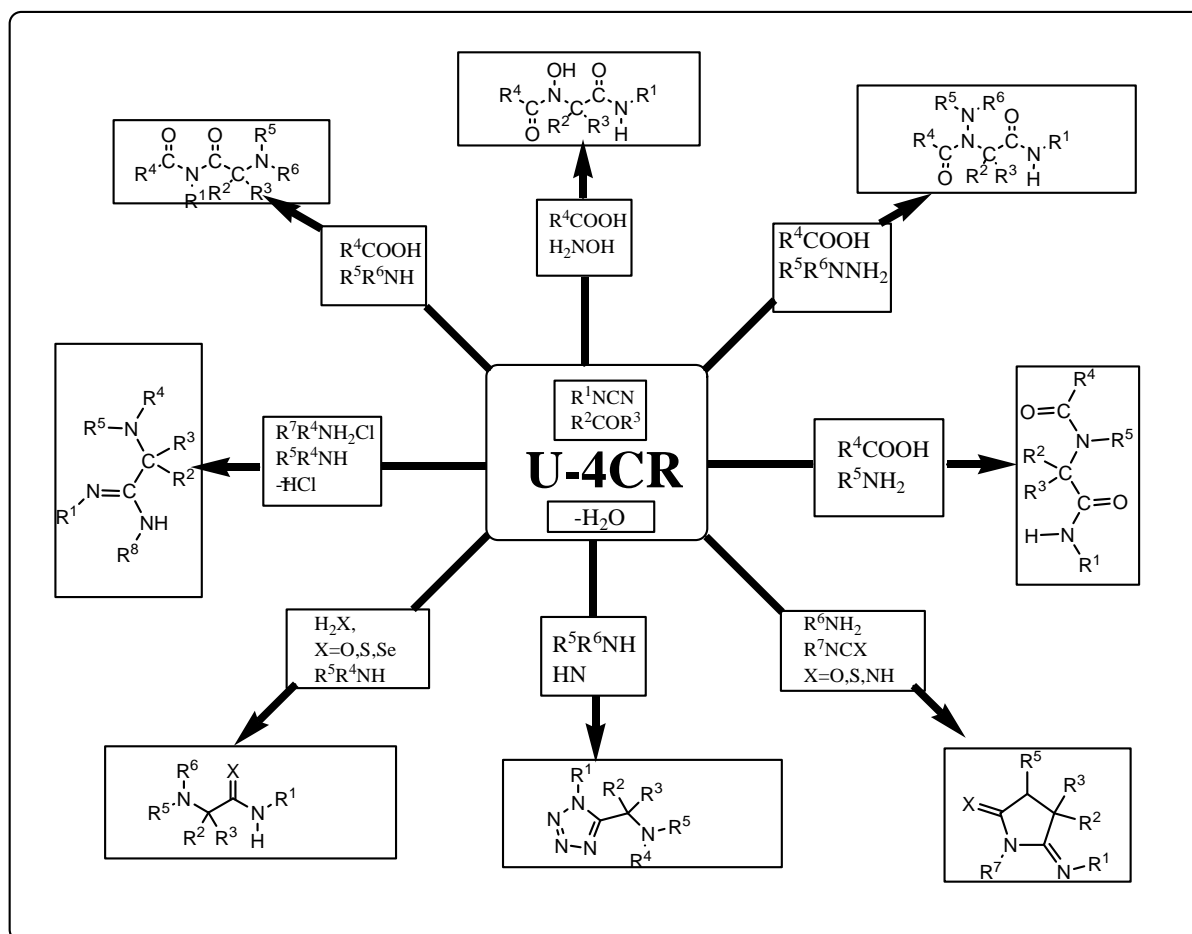


Schéma I.30

Cette réaction représente probablement l'une des RCMs les plus utilisées de cette dernière décennie, ce qui fait considérer le chimiste *Ivar Ugi* pionnier de la RCM.

Sa réaction permet, par l'intermédiaire des isocyanides, de synthétiser des variétés de produits<sup>62</sup> (Figure I.9).



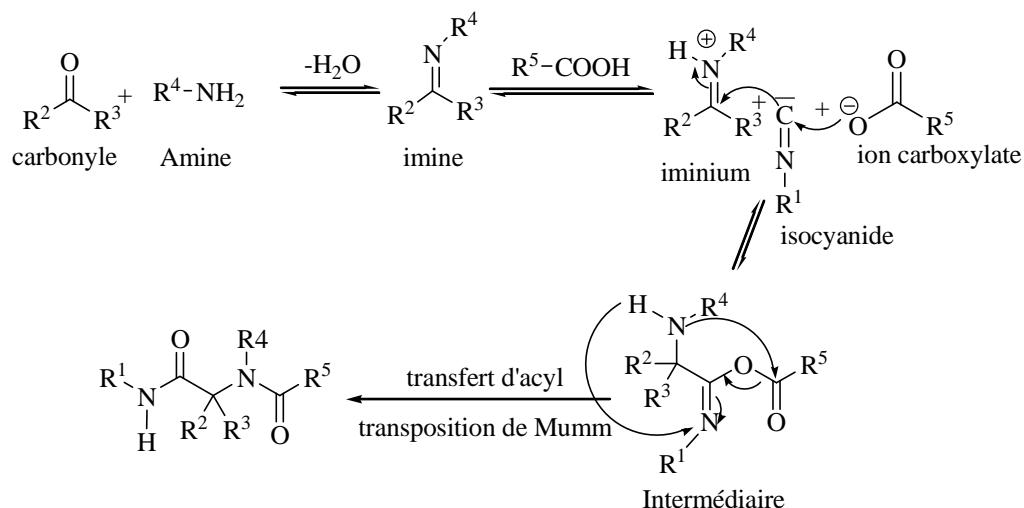
<sup>61</sup> Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1959**, 71, 386. (b) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1960**, 72,267.

<sup>62</sup> Yamada, T.; Omote, Y.; Yamanaka, Y.; Miyazawa, T.; Kuwata, S. *Synthesis*. **1998**,991.

**Fig. I.9**

Utilisée en chimie combinatoire, en modulant les différents réactifs, la réaction de Ugi permet de synthétiser plus de 20000 produits en une seule journée<sup>63</sup>.

La réaction de Ugi évolue selon un mécanisme utilisant une imine, qui arrache le proton de l'**acide carboxylique** donnant par-là un **iminium** à caractère **électrophile prononcé** et un **anion carboxylate** à caractère nucléophile marqué ; ces deux entités réagissent par une **addition** sur le carbone de l'**isonitrile**. L'intermédiaire formé subit la transposition de **Mumm** pour donner le produit d'Ugi<sup>64</sup>. Ainsi le **carbone** de l'**isocyanide** est passé d'une configuration divalente à une configuration tétravalente par formation de deux nouvelles liaisons covalentes dans le produit d'Ugi (**-aminoacylcarboxamide**) (Schéma I. 31).

**Schéma I.31**

La réaction d'Ugi est un outil de choix dans les domaines de la chimie médicinale et de la chimie combinatoire. Ainsi, son utilisation pour la découverte de nouveaux produits biologiquement actifs a fait l'objet de nombreuses publications.<sup>65</sup>

Elle constitue une voie d'accès rapide et efficace aux  $\alpha$ -acétamidoamides, elle adonc trouvé de nombreuses applications en synthèse peptidique. Son intérêt ne se limite pas à ce domaine, son champ d'application s'est étendu à la synthèse de plusieurs produits naturels<sup>66</sup>. Un

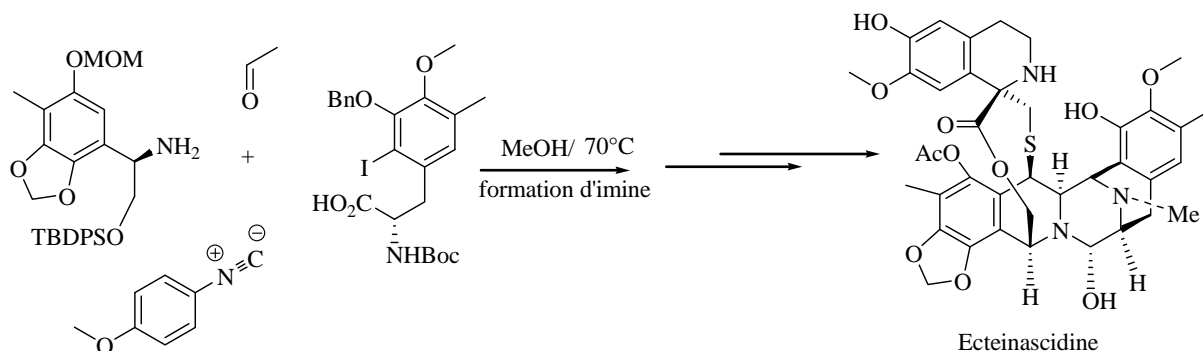
<sup>63</sup>Do "mling, A. ; Ugi, I. *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* . **2000**,112, 3300.

<sup>64</sup>MummBer ,O.; *Dstch. Chem. Ges.***1910**, 43, 886-893.

<sup>65</sup>a) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7842. b) Weber, L.; Wallbaum, S.; Broger, C.; Gubernator, K. *Angew.Chem., Int. Ed.* **1995**, 34, 2280. c) Weber, L. *Drug Discov. Today***2002**, 7, 143. d) Plant, A.; Thompson, P.; Williams, D. M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4870. e) Evans, C. G.; Smith, M. C.; Carolan, J. P.; Gestwicki, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.***2011**, 21, 2587.

<sup>66</sup>Touré, B. B.; Hall, D. G.;Zhu, J.; Bienayme, H. *Wiley-VCH: Weinheim.***2005**, 342.

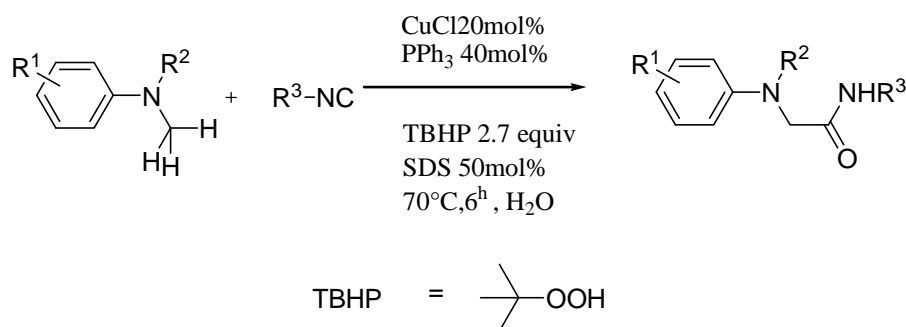
exemple marquant est la synthèse totale de l'Ecteinascidine, une molécule utilisée contre plusieurs types de tumeurs, décrite par Fukuyama<sup>67</sup>(Schéma I .32).



**Schéma I. 32**

Différent catalyseurs sont exploités par la réaction de Ugi ; la catalyse protonique simple, la catalyse hétéropoly acides,<sup>68</sup> la catalyse par les acides de Lewis<sup>69</sup> et les bases ;<sup>70</sup> et tout cela pour améliorer les gains en temps, en énergie et en matière.

Chunsong Xie,<sup>71</sup> a utilisé le Cu(I)–TBHP comme catalyseur pour préparer les  $\alpha$ -amino-amides via une réaction à trois composants type Ugi en milieu aqueux(Schéma I .33).



**Schéma I. 33**

Biswajit Saha *et coll*<sup>72</sup>, ont rapporté une simple réaction à trois composants de type Ugi en présence de l'acide *p*-toluène sulfonique (*p*-TsOH) comme catalyseur pour développer la synthèse des  $\alpha$ -amino amides et des  $\alpha$ -aminoamidines (Schéma I .34).

<sup>67</sup>Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552 – 6554.

<sup>68</sup>M. Krasavin, E. Bushkova, V. Parshinsky, A. Shumsky *Synthesis* **2000**, 933-942.

<sup>69</sup>Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 19, 3281-3284.

<sup>70</sup>Bay, S.; Makhloufi, G.; Janiak, C.; Thomas, J.; Müller, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1006–1016.

<sup>71</sup>Xie, C.; Ha, L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 240-243.

<sup>72</sup>Saha, B.; Frett, B.; Wang, Y.; Li, H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *5*, 2340-2343.

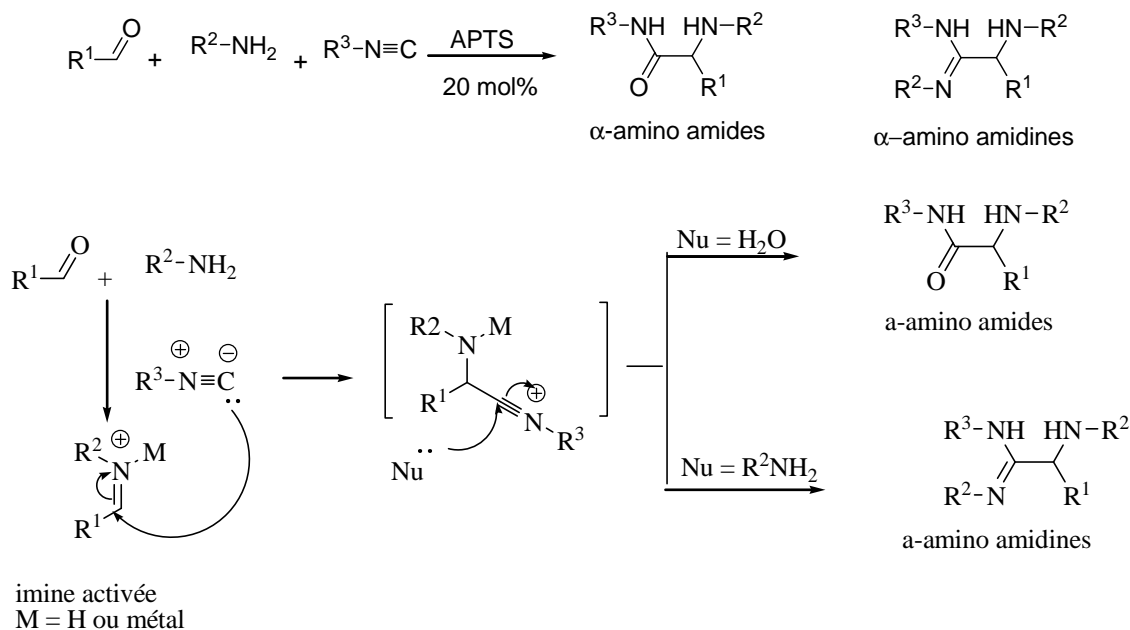


Schéma I.34

### I.3.6- La Réaction de Petasis

Cette réaction est utilisée pour préparer des amines substituées comme les **acides aminés**<sup>73</sup>, par réaction entre une **amine**, un **dérivé carbonyle** et un dérivé de l'**acide boronique** (comme nucléophile) (Schéma I.35)

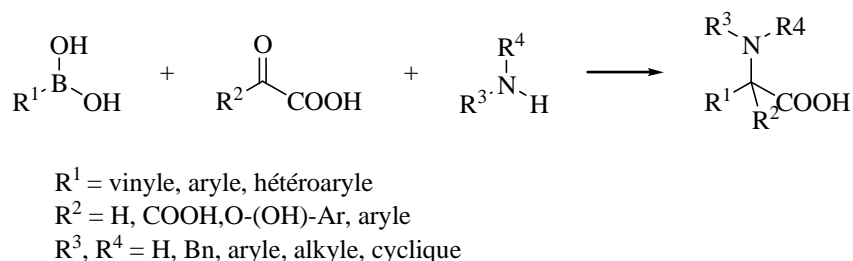


Schéma I.35

Annoncé en 1993 par N.A. Petasis<sup>74</sup> comme une méthode pratique vers la synthèse de la **Naftifine**, un agent antifongique géométriquement pur (Schéma I.36).

<sup>73</sup> Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavalov, I. A. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 16463.

<sup>74</sup> Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583, b) (a) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583-586.

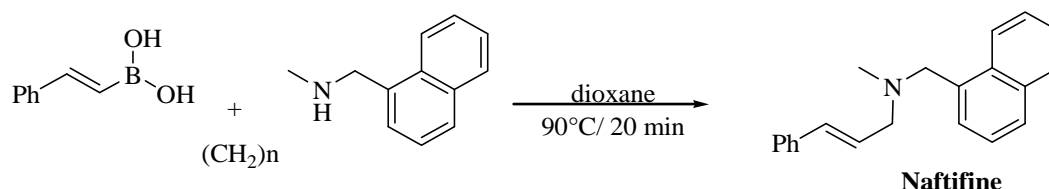


Schéma I.36

La réaction de Petasis peut être décrite comme une variation de la réaction de Mannich. Elle est nommée Petasis-Borono-Mannich (**PBM**) puisqu'elle procède par une imine avec le ligand organique de l'acide boronique qui réagit comme nucléophile, similaire au rôle de la *cétone énolisable* dans la réaction de *Mannich* (Schéma I.37).

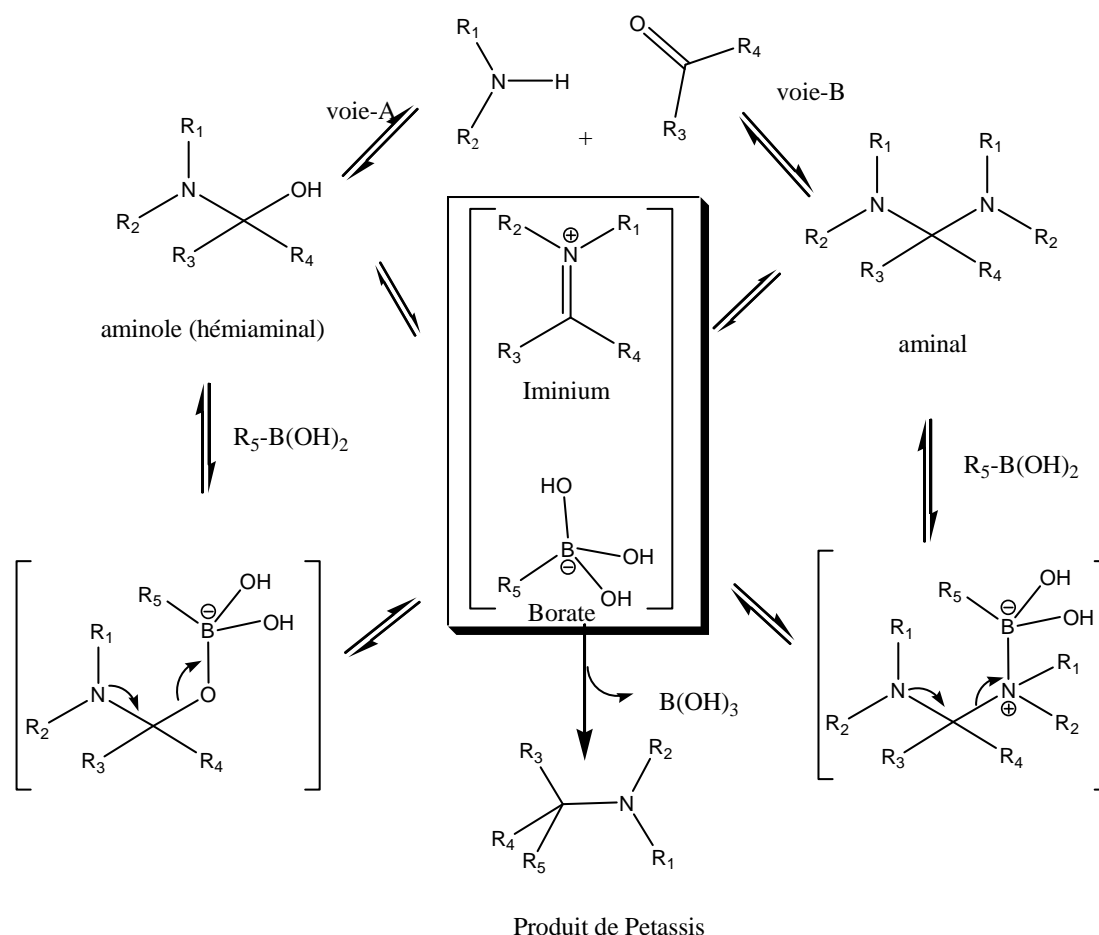


Schéma I.37

D'après ce mécanisme, quel que soit la voie empruntée **A** ou **B**, la réaction passe par la formation de l'*iminium* par une série d'étapes *réversibles*, pour finalement subir une attaque nucléophile par le *borate*, dans une étape *irréversible*, ce qui fait de la réaction de Pétasis *du type II*, ce qui donne également une aperçue sur le caractère catalytique de cette réaction.



La littérature en dégage différents catalyseurs. On cite parmi d'autres, Louisa Chouguiat *et coll.*<sup>75</sup> ont synthétisé une série de nouveaux dérivés de 2-hydroxy-2H-1,4-benzoxazine par une réaction one-pot Petasis (Schéma I.38).

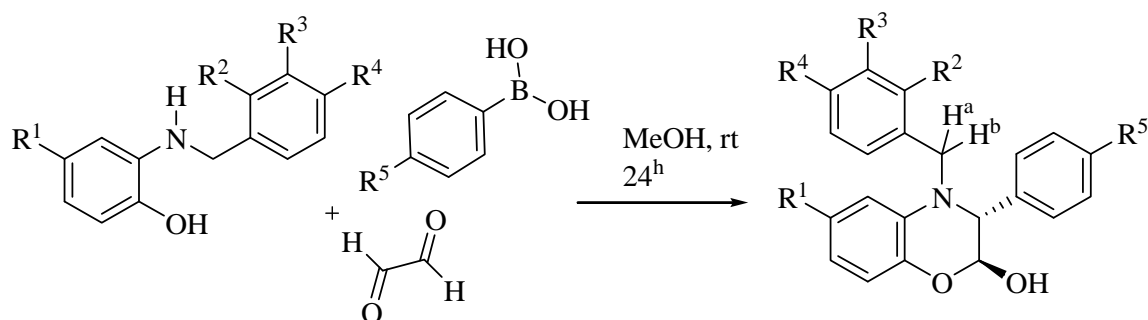


Schéma I. 38

#### I.4. Conclusion

Cette étude, sur quelques réactions à composants multiples à travers la catalyse laisse prévoir l'intérêt des chercheurs quant à l'impact de la catalyse dans la synthèse des produits. Nous avons pu constater que l'approche du chercheur dans la détermination du catalyseur, se fait généralement d'une façon aléatoire ; sans avoir la prétention d'élaborer une approche permettant de quantifier le pouvoir catalytique afin de guider le chimiste dans le choix du catalyseur, il serait intéressant de traiter la question quant à la modulation du pouvoir catalytique, ne serait-ce que pour une famille de catalyseurs *vis-à-vis* d'une réaction à composants multiple.

<sup>75</sup>.Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Demonceau, A.; Debache, A. *Tetrahedron Letters*.**2014**, 55, 5124-5128.

# **Chapitre II**

**Étude du pouvoir catalytique des sels  
de nitrates  
vis- à-vis La réaction de Biginelli**

## II.1. INTRODUCTION

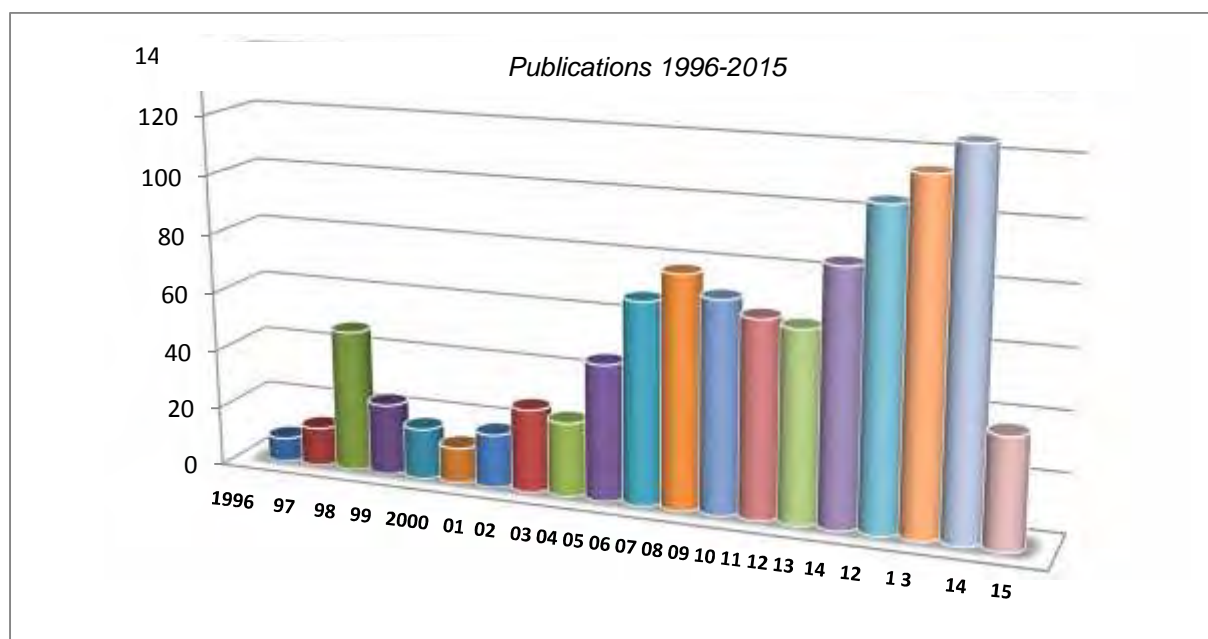
La réaction de **Biginelli**, publiée en 1891, a permis la synthèse des **dihydropyrimidinones** (DHPMs) en faisant réagir un **-cétoester**, un **aldéhyde** et l'**urée**<sup>76</sup>, dans le même réacteur et à reflux d'un solvant protique (alcool) en présence d'un catalyseur acide (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (Schéma II.1).



**Schéma II.1**

Depuis, cette réaction a connu une activité à croissance exponentielle, comme nous le constatons à travers l'histogramme suivant (Ch.II. Histogramme 1):

### Histogramme 1. Réaction de Biginelli (1996 à 2015)



**Histogramme 1 : Base de données : SciFinder<sup>77</sup>**

L'intérêt porté par notre laboratoire à l'égard de cette réaction s'amplifie d'avantage ; et cela depuis nos premières investigations ; à cause de son développement dû aux innombrables qualités qu'elle recèle. La bibliothèque des dihydropyrimidinones (DHPMs), portant plusieurs

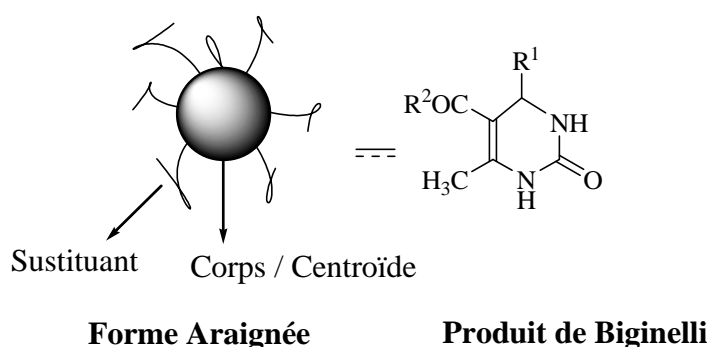
<sup>76</sup>a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962; (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.

<sup>77</sup>Plechkova, N.V. ; Seddon, K.R., *Chemical Society Reviews*.**2008**,37, 123.

molécules à intérêts, ne fait qu'anoblir cette réaction et booste d'avantage les chercheurs à la quête de nouvelles molécules biologiquement actives à plus d'investigations.

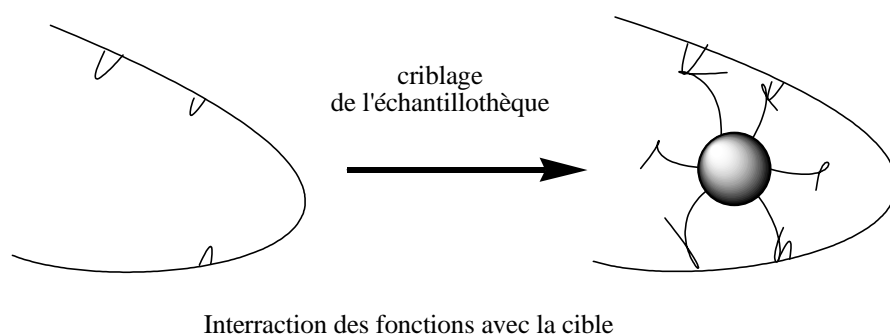
## II.2. IMPORTANCE DE LA REACTION DE BIGINELLI

Le chimiste pharmacien cherche, de plus en plus, à mettre en évidence des échantillothèques à travers des réactions faciles à mettre en œuvre et automatisables (chimie combinatoire) cela permettrait de découvrir facilement et rapidement des têtes de séries par le criblage à haut débit. La réaction de Biginelli répond bien à ces exigences et offre l'avantage avec sa petite molécule qui comporte un «centroïde ou un corps» sur lequel divers substituant sont accrochés «**forme d'araignée**» (Figure II.1).



**Fig.II.1**

Cette structure moléculaire est très recherchée, à cause des groupes fonctionnels qui sont mis à profit pour rechercher d'éventuels sites de fixation sur des récepteurs (Figure II.2).



**Fig. II.2**

Le produit de Biginelli est favorable également à engendrer une molécule médicamenteuse, car il ne demeure pas lié aux récepteurs. En plus de ses propriétés pharmacocinétiques favorables, la DHPM possède :

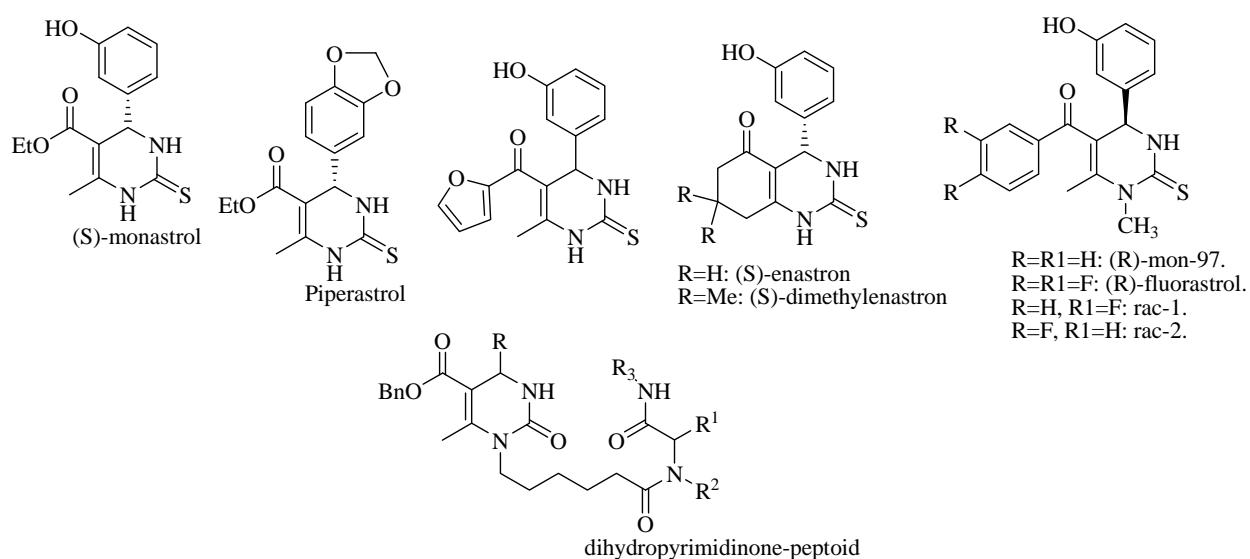
- Un poids moléculaire qui est généralement inférieur à 500 ;

- Une valeur de log p inférieure à 5 ;
- Pas assez de liaisons hydrogènes qui laissent la molécule liée aux récepteurs : inférieur à 5;
- Pas plus de 10 groupes accepteurs de liaisons hydrogènes.

Tout cela a fait de cette petite molécule une cible privilégiée pour la recherche de médicaments. Depuis la révélation des activités biologiques,<sup>78</sup> les 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones fonctionnalisées ont émergé comme des prototypes pour la conception des composés avec une large variété d'activités biologiques parmi lesquelles on cite:

### a) Activité anticancéreuse

Depuis l'avènement du *Monastrol*<sup>79</sup> en 1999, chef de file à effet inhibiteur de la *kinesin Eg5*, responsable de la multiplication cellulaire, plusieurs autres structures de Biginelli sont étudiées, pour découvrir d'autres molécules parmi lesquelles on retrouve les esters type Monastrol comme par exemple le *Piperastrol*, les amides sur la centre -6 et bien d'autres dérivés<sup>80</sup> (Figure II.3).



**Fig. II.3**

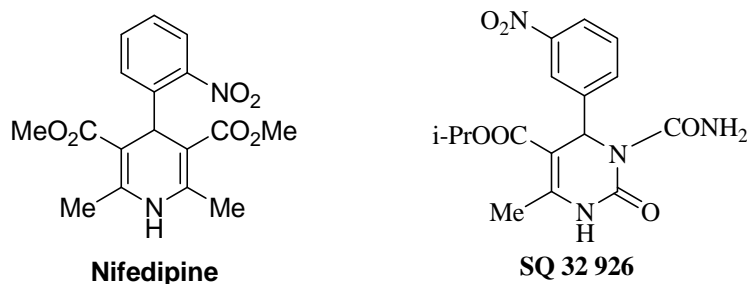
### b) Activité inhibitrice des canaux calciques

<sup>78</sup>Rovnyak, G.C.; Atwal, K.S.; Hedberg, A.; Kimball, S.D.; Moreland, S.; Gougoutas J.Z.; O'Reilly, B.C.; Schwartz, J.; Malley, M.F., *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254.

<sup>79</sup>Klein, E.; DeBonis, S.; Thiede, B.; Skoufias, D. A.; Kozielski, F.; Lebeau, L. *Bioorg Med Chem.* **2007**, *15*, 6474.

<sup>80</sup>Agbaje, O. C.; Fadeyi, O. O.; Fadeyi, S. A.; Myles, L. E.; Okoro, C.O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 989.

L'activité des canaux calciques dans le système cardiovasculaire régule la pression artérielle, le rythme cardiaque et entre autres l'activité pulmonaire. L'interaction de molécules organiques avec ces canaux a été constatée en 1975 avec la *Nifédipine*, un produit de Hantzsch, qui a développé des propriétés contre la pression artérielle. L'analogie structurale avec les DHPMs, en 1990, s'est avérée concluante avec un des produits de Biginelli déposé comme brevet sous le code **SQ32 926** (Figure II. 4). Depuis, d'autres produits ont été découverts avec des activités sur l'arythmie cardiaque, l'angine de poitrine, la tension artérielle et bien d'autres<sup>81</sup>.

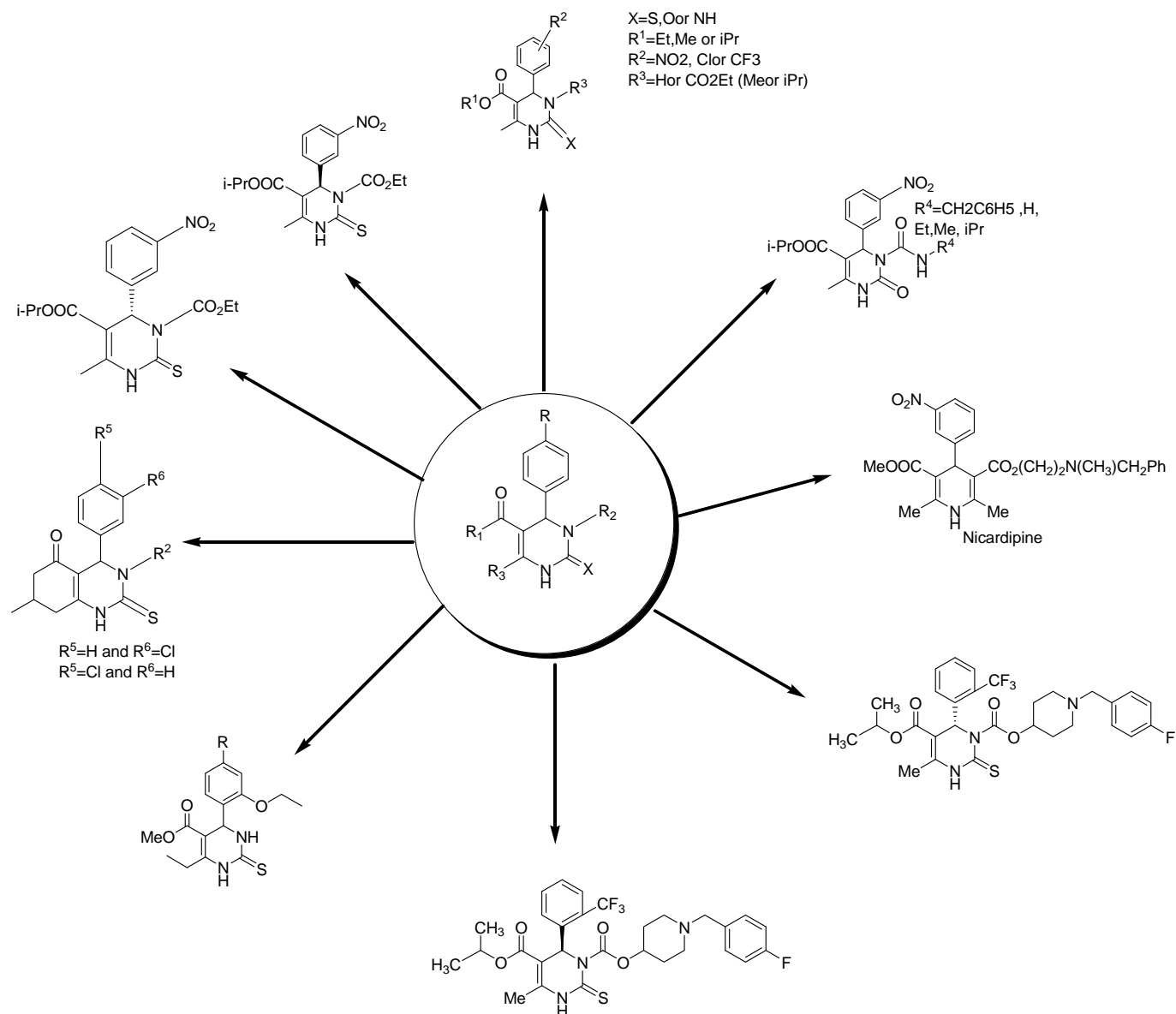


**Fig. II .4**

L'activité est ponctuée, par la nature des substituant et des fonctions portés par le noyau DHPM, comme il est montré par l'étude d'Atwal *et coll.*<sup>82</sup>(Figure II.5).

<sup>81</sup>Atwal, K.S.; Rovnyak, G.C., Schwartz ,J.; Schwartz, Moreland,S.; Moreland, A.; Hedberg, J.Z.*J Med Chem* . **1990**, 33, 1510–1515.

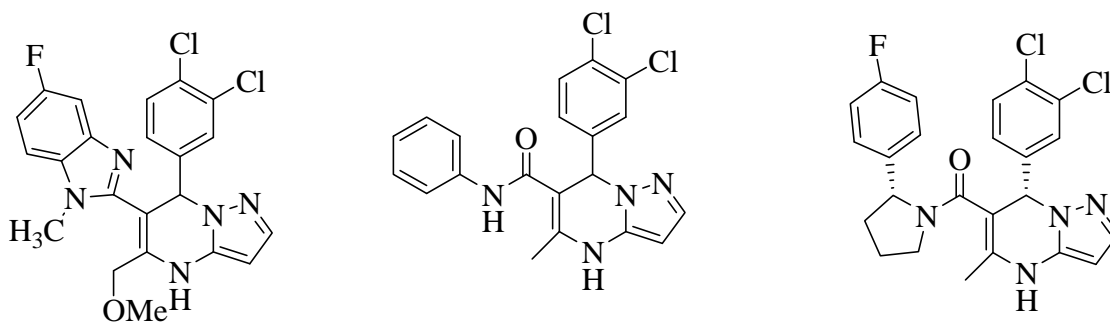
<sup>82</sup>Atwal, K.S.; Rovnyak, G.C., Schwartz ,J.; Schwartz, Moreland,S.; Moreland, A.; Hedberg, J.Z.*J Med Chem* . **1990**, 33, 2629–2635.



**Fig. II.5**

Certaines DHPMs sont actives sur les canaux potassiques<sup>83</sup> lorsque la structure de Biginelli porte en C5, à la place de l'ester, un système benzimidazole ou des amides ou bien l'hétérocycle dihydropyrimidinone condensé avec un pyrazole en positions 2 et 3 (Figure II. 6).

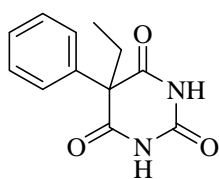
<sup>83</sup>Lloyd, J.; Finlay, H. J.; Vacarro, W.; Hyunh, T.; Kover, A.; Bhandaru, R.; Yan, L.; Atwal, K.; Conder, M. L.; Jenkins-West, T.; Shi, H.; Huang, C.; Li, D.; Sun, H.; Levesque, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1436.



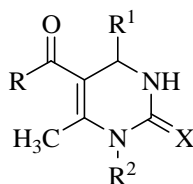
**Fig. II.6**

### c) Activité antiépileptique

Les barbituriques sont les premiers utilisés comme médicament pour contrôler certaines formes de convulsions et pour le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil comme par exemple le **phénobarbital**. De structures très voisines des DHPMs, l'étude s'est avérée concluante quant à l'activité anti-épileptique de certains produits de Biginelli<sup>84</sup> (Figure II.7).



Phenobarbital



R=OMe,OH,NH<sub>2</sub>,OMePh.  
 R<sup>1</sup>=Ph,4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,3OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,3-OMe-4-OHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  
 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,3-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.  
 R<sup>2</sup>=H,Me  
 X=O,S

**Fig. II.7**

### d) Activité Antimicrobienne et antivirale

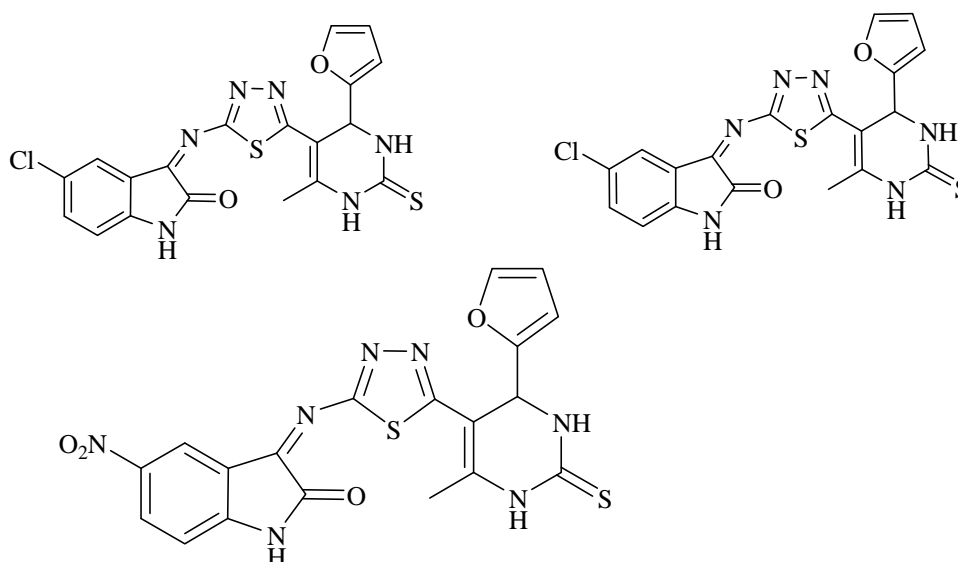
Une série de produits issus de la réaction de Biginelli, a été testée pour des activités antifongiques et antimicrobiennes par Akhaja *et Coll.*<sup>85</sup> certains se sont montrés très actifs sur certaines souches microbiennes et fongiques<sup>86</sup>(Figure II.8).

<sup>84</sup>Lewis, R. W.; Mabry, J.; Polisar, J. G.; Eagen, K. P.; Ganem, B.; Hess, G. P. *Biochemistry*. **2010**, *49*, 4841.

<sup>85</sup>Akhaja, T.N.; Raval, J.P. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 446.

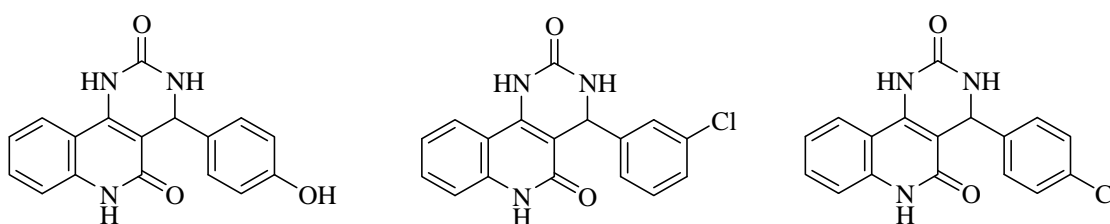
<sup>86</sup>Ashok, M.; Ashok, B.S.; Holla, N.S.; Kumari. *Eur J Med Chem.* **2007**, *42*, 380.





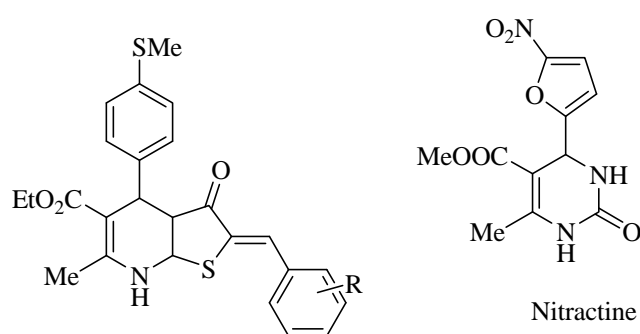
**Fig. II.8**

Une série de pyrimido [4,5-*c*]quinolones pourvue de propriétés antimicrobiennes est obtenue *via* la réaction de Biginelli par Nadaraj *et Coll.*<sup>87</sup>(Figure II.9).



**Fig. II.9**

La *Nitractine*, en plus de l'activité contre les virus du trachome<sup>88</sup>, exhibe une activité antibactérienne modérée.<sup>89</sup>(Figure II.10).



**Fig. II.10**

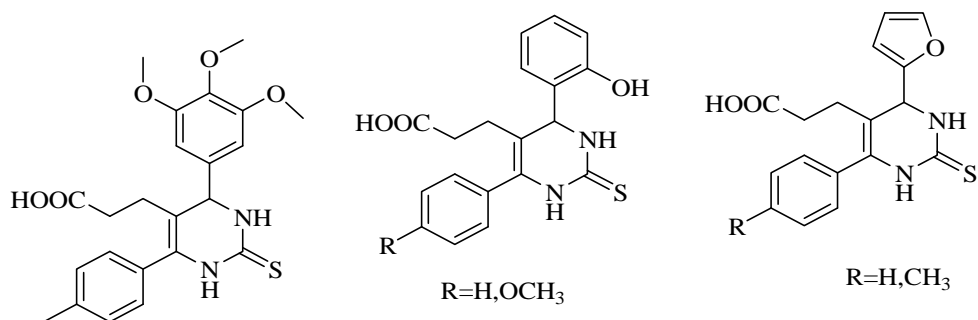
<sup>87</sup>Nadaraj, V.; Selvi, S.T.; Thangadurai, T.D. *J. Pharm. Res.* **2011**, *4*, 1541.

<sup>88</sup>Hurst, E.W.; Hurst, R.; Hull, J. *Med. Pharm. Chem.* **1961**, *3*, 215.

<sup>89</sup> Chitra, S.; Devanathan, D.; Pandiarajan, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 367.

### e) Anti-inflammatoires

L'activité anti-inflammatoire est également retrouvée dans une série d'acide 3-(4,6-disubstitué-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl) propanoïque.<sup>90</sup>

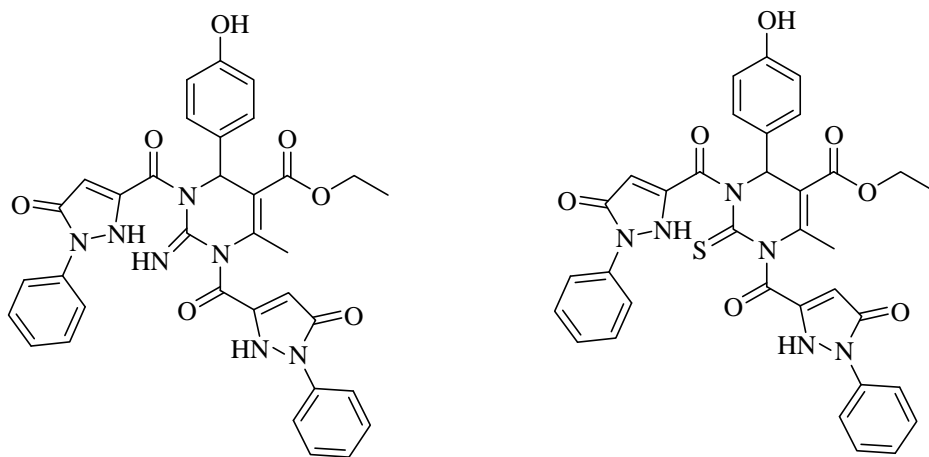


**Fig. II.11**

### f) Activité antioxydant

Les oxydants sont très dangereux pour l'organisme, malgré le thiol universel « le glutathion » quasi présent dans notre organisme, la vitamine C, les flavonoïdes, les polyphénols et bien d'autres que nous consommons, notre organisme se voit souvent dans le besoin d'antioxydants pour faire face aux dangers des oxydants très toxiques.

Chavda *et Coll.*<sup>91</sup> ont synthétisé et identifié quelques produits dont certains ont montré une activité antioxydante (Figure II.12).



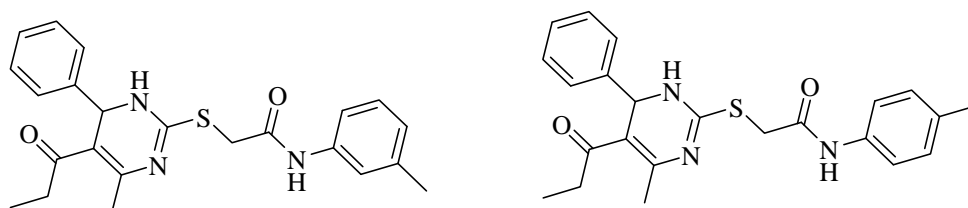
**Fig. II.12**

Certains produits ayant une activité antibactérienne rapportés par Raja Sekaran *et Coll.*

<sup>92</sup>, présentent également une activité antioxydante (Figure II.13).

<sup>90</sup>(a) Mokale, S. N.; Shinde, S. S.; Elgire, R. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Bioorg Med Chem Lett.* **2010**, 20, 4424 ;(b) Bahekar, S. S.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med Chem Lett.* **2004**, 14, 1733 ;(c) Bahekar, S. S.; Shinde, D. B. *Acta Pharm.* **2003**, 53, 223.

<sup>91</sup>Chavda, D.R.; Modiya, P.R.; Marvaniya, H.M.; Sen, D.J. *Int J DrugDev Res.* **2010**, 2, 348.

**Fig. II.13**

## Conclusion

Nous constatons, à travers cette description, la diversification dans l'activité biologique des produits de Biginelli qui a incitée les chimistes à élargir d'avantage la chimiothèque des DHPMs, et qui s'impose pour nous comme réaction pour mener notre étude de modulation du pouvoir catalytique.

## II.3. LA CATALYSE ET LA RÉACTION DE BIGINELLI

Le catalyseur paraît comme étant une occupation majeure des chimistes depuis bien longtemps car il permet d'optimiser les rendements réactionnels, d'économiser le temps, l'énergie et la matière, facteurs desquels en dépend le coût du produit synthétisé. Étant donné que le produit de Biginelli est très présent dans notre quotidien, il est important qu'il soit très abordable, c'est ce qui explique le flux de chercheurs dans le développement de nouvelles voies catalytiques donnant naissance à plusieurs types de catalyse :

**A-La catalyse acide** a été engendrée par Biginelli lui-même, avec un catalyseur protonique lors de la formulation de sa réaction, depuis cette classe catalytique a énormément évoluée. Le criblage bibliographique effectué par *Suresh et coll.*<sup>93</sup>, dans une publication sur le passé le présent et le future de la réaction de Biginelli durant les 10 années 2000- 2011, sur les 500 références bibliographiques passées au crible 99% sont sur la catalyse acide :

**A.1. La catalyse par les acides protoniques** : en plus de HCl,<sup>94</sup> utilisé dans la première réaction de Biginelli, de nombreux autres acides protoniques comme H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,<sup>17</sup> acide p-toluène sulfonique,<sup>95</sup> acide méthane sulfonique,<sup>96</sup> HBF<sub>4</sub>, acide molybdophosphorique,<sup>97</sup> acide

<sup>92</sup>Rajasekaran, S.; Rao, G.K.; Sanjay, P.P.N.; Ajay, A.K. *Int J PharmTech Res.* **2011**, 3, 626.

<sup>93</sup>Suresh .;Jagir ,S.; Sandhu .*ARKIVOC.* **2012**,66,133.

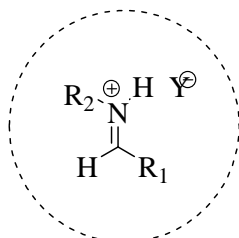
<sup>94</sup>Cho, H.; Nishimura, Y.; Yasui, Y.; Kobayashi, S.; Yoshida, S.; Kwon, E.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 2661.

<sup>95</sup>Saloutina, V. I.; Burgarta, Ya. V.; Kuzuevaa, O. G.; Kappe, C. O.; Chupakhin, O. N. *J.Fluor. Chem.* **2000**, 17,103.

<sup>96</sup>Jin, T.S., Wang ,H.X ., Xing, C.Y . *Synthetic Commun.* **2004**, 34,3009.

phénylboronique<sup>98</sup>, PEG-SO<sub>3</sub>H<sup>99</sup>, acide borique<sup>100</sup>, acide sulfurique silice<sup>101</sup>, acide acétique<sup>102</sup>; acideimidazol-1-yl-acétique<sup>103</sup>, acide formylphénylboronique<sup>104</sup>, acide trifluoro acétique<sup>105</sup>, trifluorométhane sulfonique<sup>106</sup> .....etc. ont été utilisés comme catalyseurs dans cette réaction.

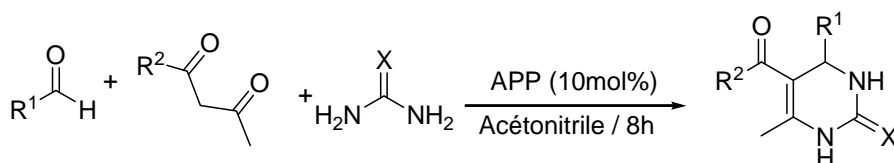
Dans cette catégorie de catalyse l'imine intervenant dans l'étape déterminante (irréversible) se présente sous forme d'iminium (Figure II.14).



**Fig. II.14**

Nous citons à titre d'exemple :

- L'utilisation de l'acide phenylphosphonique (APP) par A. D. Sagar *et Coll.*<sup>107</sup> pour synthétiser des DHPMs avec des rendements très élevés (Schéma II.2).



**Schéma II.2**

<sup>97</sup>Hera, M. M. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 373.

<sup>98</sup>Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 5697-5699.

<sup>99</sup>Wang, X.; Quan, Z.; Wang, F.; Wang, M.; Zhang, Z.; Li, Z. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 451.

<sup>100</sup>Shujang, T.; Fang, F.; Chunbao, M.; Hong, J.; Youjian, F.; Daqing, S.; Xiangshan, W. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 32, 6153-6155.

<sup>101</sup>Dilmaghan, K. A.; Zeynizadeh, B.; Yari, M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* **2009**, 184, 1722.

<sup>102</sup>(a) Kidwai, M.; Kidwai, S.; Saxena, R.; Mohan, R. *J Chem Soc.* **2002**, 16, 1845; (b) Folkers, K.; Harwood, H. J.; Johnson, T. B. *J Am Chem Soc.* **1932**, 54, 3751.

<sup>103</sup>Simin, N.; Mosadegh, K.; Bahador, K.; Nasir, I.; Masoumeh Vafae-Nezhad. *Chinese Chemical Letters* **2014**, 25, 317-320.

<sup>104</sup>Arfan, A.; Paquin, L.; Bazureau, J. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 1058.

<sup>105</sup>Shobha, D.; Chari, M. A.; Ahn, K. H. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, 20, 1059.

<sup>106</sup>Pani, M. S.; Arjun, M.; Sridhar, D.; Srinivas, K. T. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, 20, 909.

<sup>107</sup>Sagar, A. D.; Reddy, S. M.; Pulle, J. S.; Yadav, M. V. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, 3, 649

- L'utilisation de l'acide p-dodecylbenzensulfonique par M. A. Bigdeli *et Coll.*<sup>108</sup> (ADBS) en milieu aqueux (Schéma II.3).

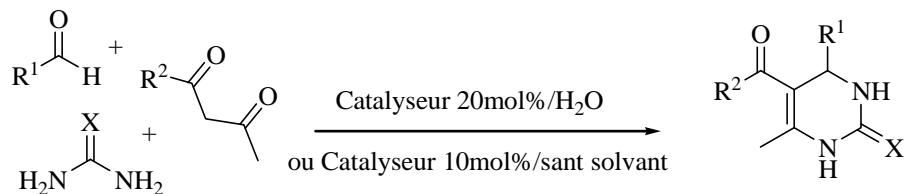


Schéma II.3

### A.2. La catalyse par les acides de Lewis

Plus de 400 voies catalytiques par les acides de Lewis sont données par la bibliographie, nous les retrouvons sous forme de familles des anions comme :

- **Les halogénures** :  $\text{InY}_3$  (avec:  $\text{Y} = \text{Cl}, \text{Br}$ )<sup>109</sup>,  $\text{BiCl}_3$ ,<sup>110</sup>  $\text{LaCl}_3$ <sup>111</sup>,  $\text{SnCl}_2$ <sup>112</sup> et avec le iodo-triméthylsilane (TMSI)<sup>36</sup>,  $\text{CeCl}_3$ <sup>113</sup>.]
- **Les triflates** :  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ <sup>114</sup>,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  et  $\text{La}(\text{OTf})_3$ <sup>115</sup>,  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ <sup>116</sup>,  $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ ,<sup>117</sup>  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,<sup>118</sup>  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,<sup>41</sup>  $\text{In}(\text{OTf})_3$ <sup>119</sup>,  $\text{LiOTf}$ ,<sup>120</sup> et  $\text{Sr}(\text{OTf})_2$ <sup>121</sup>. ;
- **Les perchlorates** :  $\text{LiClO}_4$ ,<sup>122</sup>  $\text{Ph}_3\text{PClO}_4$ ,<sup>123</sup> et Bismuth oxyde perchlorate<sup>124</sup> ;
- **Les carbonates** : carbonate d'ammonium<sup>125</sup> ;
- **Les acétates** :  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ <sup>126</sup>,  $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ <sup>127</sup> et  $\text{Y}(\text{OAc})_3$ <sup>128</sup>

<sup>108</sup>Bigdeli, M.A.; Gholami, G.; Sheikhsosseini, E. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 22, 903.

<sup>109</sup>Fu, N.Y.; Yuan, Y.F.; Cao, Z.; Wang, S.W.; Wang, J.T.; Peppe, C. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 4801.

<sup>110</sup>Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T. *Synlett*. **2001**, 6, 863.

<sup>111</sup>Paraskar, A. S.; Dewar, G. K.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3305.

<sup>112</sup>Hera, M. M. *Catal Commun.* **2006**, 7, 373.

<sup>113</sup>Zych, A. J.; Wang, H. J.; Sakwa, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5103.

<sup>114</sup>Pasunooti, K. K.; Chai, H.; Jensen, C. N.; Gorityala, B. K.; Wang, S.; Liu, X.W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 80.

<sup>115</sup>Matache, M.; Dobrota, C.; Bogdan, N. D.; Dumitru, I.; Ruta, L. L.; Paraschivescu, C.C.; Farcasanu, I. C.; Baciuc, I.; Funeriu, D. P. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 5949.

<sup>116</sup>Adibi, H.; Samimi, H. A.; Beygzadeh, M. *Catal Commun.* **2007**, 8, 2119.

<sup>117</sup>(a) Qian, Y. Ma, C.; Wang, L.; Yang, M. *J Org Chem.* **2000**, 65, 3864; (b) Overman, L. E.; Wolfe, J. P. *J Org Chem.* **2001**, 66, 3167; (c) Chen, R.F.; Qian, C.T. *Chinese J Chem.* **2002**, 20, 427.

<sup>118</sup>Xu, H.; Wang, Y.G. *Ind. J. Chem.* **2003**, 42, 2604.

<sup>119</sup>Godoi, M. N.; Costenaro, H. S.; Kramer, E.; Machado, P. S.; Doca, M. G. M.; Russowsky, D. *Quim. Nova.* **2005**, 28, 1010.

<sup>120</sup>Lusch, M. J.; Tallarico, J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3237.

<sup>121</sup>W. Su, J. Li, Z. Zheng, Y. Shen. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6037.

<sup>122</sup>Yada, J. S.; Reddy, B.V.S.; Srinivas, R.; Venugopal, C.; Ramalingam, T. *Synthesis*. **2001**, 9, 1341.

<sup>123</sup>Shanmugam, P.; Perumal, P.T. *J Chem Research S.* **2003**, 9, 601.

<sup>124</sup>Reddy, Y.T.; Reddy, P. N.; Kumar, B. S.; Rao, G.V.P.; Rajitha, B. *In. J. Chem. Section.* **2005**, 44, 1304.

<sup>125</sup>Tamaddon, F.; Razmi, Z.; Jafari, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1187.

<sup>126</sup>Ananda Kumar, K.; Kasthuraiah, M.; Suresh Reddy, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7873.

<sup>127</sup>Pa Sha, M. A.; Shankara, V. P. *J Asian J Chem.* **2005**, 17, 1858.

<sup>128</sup>Aridoss, G.; Jeong, Y. T. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 863.

- **Les sulfates et hydrogéné-sulfates** : sulfate Tungsten <sup>129</sup>, le potassium l'hydrogènesulfate (KHSO<sub>4</sub>) <sup>130</sup> et le 1-Carboxyméthyl-3-méthylimidazolium hydrogènesulfate <sup>131</sup>.
- **Les nitrates** : NaNO<sub>3</sub>, <sup>132</sup> Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>133</sup> Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, <sup>134</sup> Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, <sup>135</sup> et Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. <sup>136</sup>

Nous donnons quelques exemples pour illustrer cette classe de catalyseurs :

- Memarian et Ranjbar ont utilisé l'hydrogènesulfate de cobalt : Co(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> comme un catalyseur acide de Lewis <sup>137</sup> pour préparer des DHPMs avec de bons rendements (Schéma II.4).

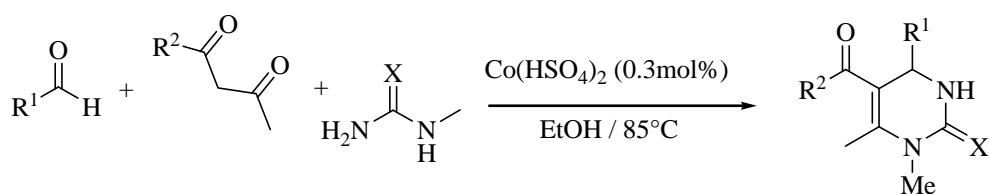


Schéma II.4

- D. S. Bose *et Coll.* <sup>138</sup> ont utilisé le chlorure de Cerium III (25 mol%) pour catalyser la condensation de Biginelli. Les rendements en produits formés sont très élevés avec un temps de 2.5 heures (Schéma II.5).

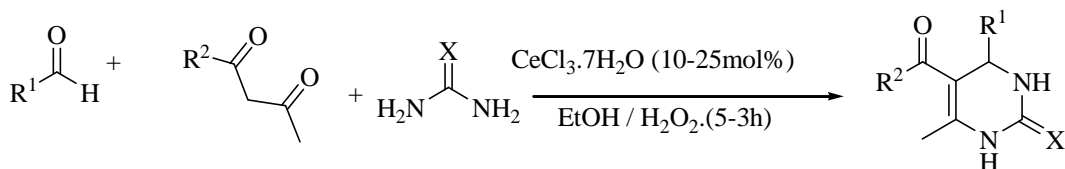


Schéma II.5

<sup>129</sup> Salim, S. D.; Akamanchi, K. G. *Catal Commun.* **2011**, *12*, 1153-1156.

<sup>130</sup> (a) Fang, S.; Tu, F.; Miao, C.; Jiang, H.; Shi, D.; Wang, X. *Abstracts of Papers.* **2003**, 23-27, 225; (b) Tu, S.; Fang, F.; Zhu, S.; Li, T.; Zhang, X.; Zhuang, I. *Synlett.* **2004**, 3, 537. (c) Tu, S.; Fang, F.; Zhu, S.; Li, T.; Zhang, X.; Zhuang, Q. *J Hetero Chem.* **2004**, *41*, 253.

<sup>131</sup> Makaev, F.; Styngach, E.; Shargarovskii, V.; Bets, L.; Vlad, L. *Russ J Org Chem.* **2010**, *46*, 610.

<sup>132</sup> (a) Garima, Srivastava, V. P.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6436. (b) Khosropour, A. R.; Khodaei, M. M.; Beygzadeh, M.; Jokar, M. *Heterocycles.* **2005**, 65, 767.

<sup>133</sup> a) Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P. *Acta Chim. Solv.* **2008**, *55*, 617. (b) Liu, C.; Zhao, X.; Li, Y. *J Het Chem.* **2011**, *48*, 92.

<sup>134</sup> Wang, D. C.; Guo, H. M.; Qu, G. R. *Synth Commun.* **2010**, *40*, 1115.

<sup>135</sup> Phukan, M.; Kalita, M. K.; Borah, R. *Green Chem Lett Rev.* **2010**, *3*, 329.

<sup>136</sup> Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P. *Acta Chim. Solv.* **2008**, 5688-695

<sup>137</sup> Memarian, H. R.; Ranjbar, M. *J Chin Chem Soc.* **2011**, *58*, 522.

<sup>138</sup> Bose, D. S.; Fatima, L.; Mereyala, H. B. *J Org Chem.* **2003**, *68*, 587.

- J. Lu *et Coll.*<sup>139</sup> ont rapporté une nouvelle méthode dans le but d'améliorer le rendement des 3,4-dihydropyrimidin-2-ones en employant le Chlorure de Lanthane hydraté (LaCl<sub>3</sub>.7H<sub>2</sub>O, 5mmol), les rendements trouvés sont excellents (Schéma II.6).

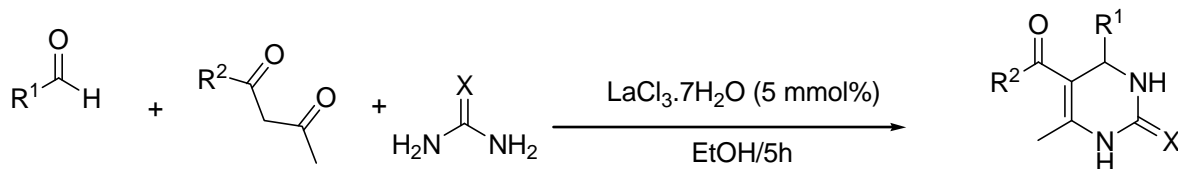


Schéma II.6

- J. S. Yadav *et Coll.*<sup>140</sup> ont utilisé le perchlorate de Lithium (LiClO<sub>4</sub>), dans la synthèse de Biginelli avec une quantité catalytique de 20mol% dans l'acétonitrile, les rendements des produits sont excellents (Schéma II.7).

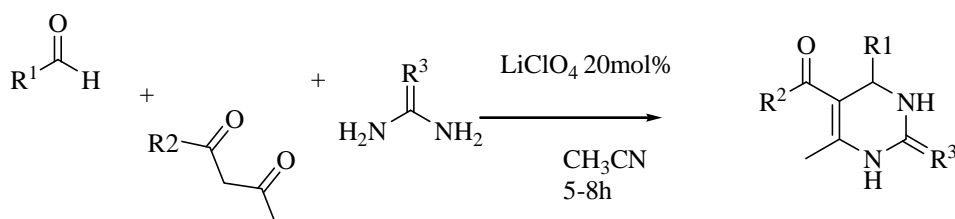


Schéma II.7

- D. S. Bose *et Coll.*<sup>141</sup> ont décrit une nouvelle voie de synthèse des DHPMs en utilisant le triflate de trimethylsilyle avec une quantité de 1mol% (Schéma II.8) :

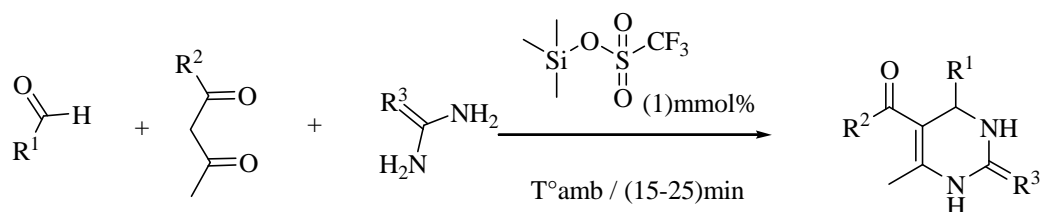


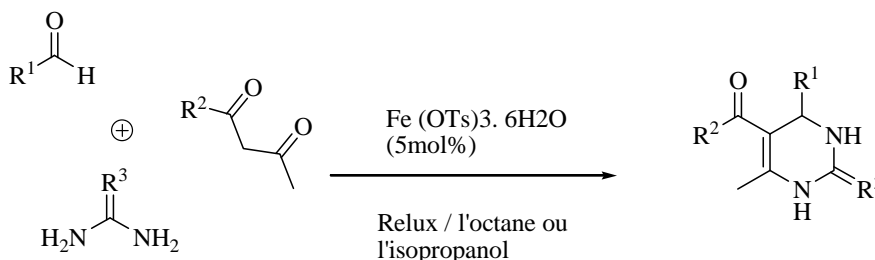
Schéma II.8

<sup>139</sup> Lu, J.; Bai, Y.; Xang, Z.; Yang, B.; Ma, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9075.

<sup>140</sup> Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Srinivas, R.; Venugopal, C.; Ramalingam, T. *Synlett.* **2001**, 9, 1341.

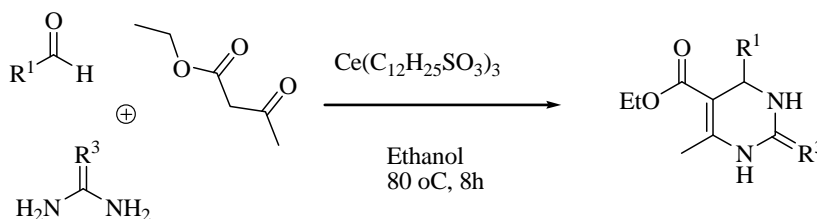
<sup>141</sup> Bose, D.S.; Kumar, R.K.; Fatima, L. *Synlett.* **2003**, 2, 279.

- J.T. Starceвич et son équipe<sup>142</sup> ont utilisé le tosylate de fer (Fe(OTs)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O) un catalyseur non toxique et recyclable, dans la synthèse de Biginelli selon le (Schéma II.9) :



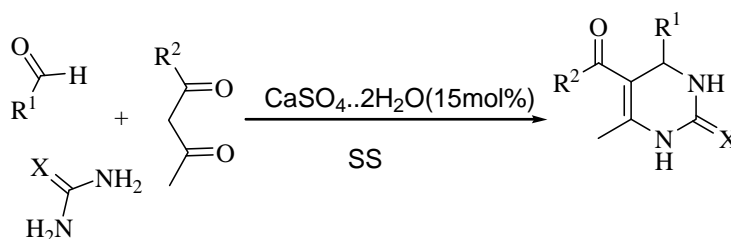
**Schéma II.9**

- Yunfeng Qiu *et Coll*<sup>143</sup> ont procédé à la préparation des DHPMs par la méthode classique de Biginelli en utilisant le Cerium(III) trilaurylsulfonate (Ce(LS)<sub>3</sub>) comme catalyseur (Schéma II.10) .



**Schéma II.10**

- T. Boumoud *et coll.*<sup>144</sup> ont utilisé le CaSO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (15 mol%) en milieu concentré (sans solvant) pour préparer une bibliothèque de DHPMs avec de bons rendements (Schéma II.11).



**Schéma II.11**

<sup>142</sup> Starceвич, J.T.; Langhlin, T.J.; Mohan, R.S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 983.

<sup>143</sup> Yunfeng, Q.; Hongnan, S.; Zhuo, M.; Wujiong, X. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, 76–82, 392.

<sup>144</sup> Boumoud T, Boumoud B, Mosset P and Debache A. *E-Journal of Chemistry* **2011**, 8, 312-318.

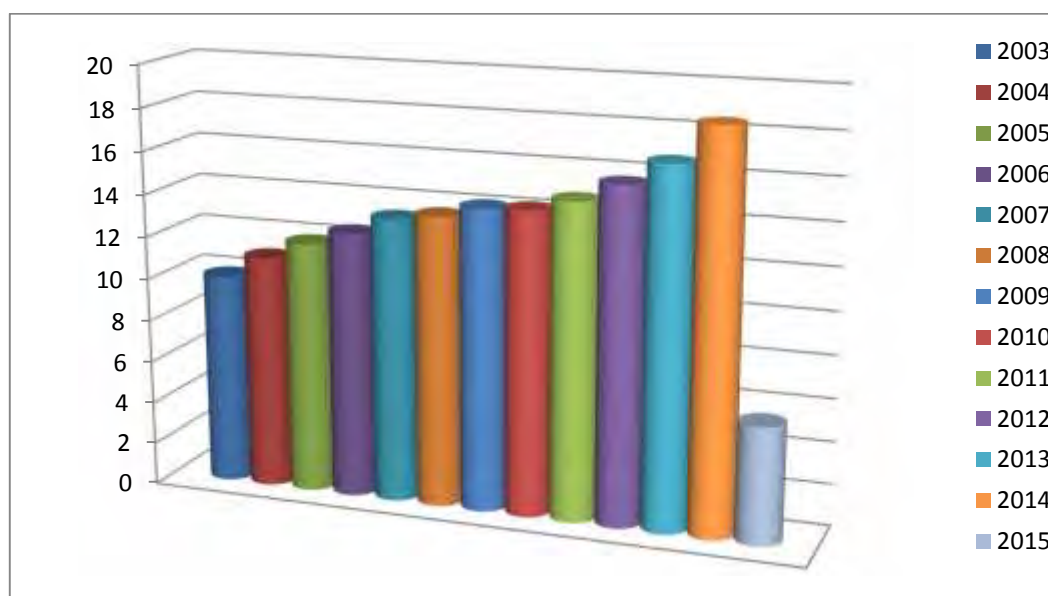


## Conclusion

*Il est constaté que les acides de Lewis donnent de très bons rendements, mais le choix du catalyseur reste aléatoire, ainsi nous nous sommes fixés les sels de nitrates pour une étude afin d'essayer de dégager une certaine clarification quant à la modulation du pouvoir catalytique en fonction du métal et si possible quantifier le pouvoir catalytique.*

## II.4. ÉTUDE DE LA CATALYSE AVEC LES SELS DE NITRATES

Comme nous l'avons constaté, les acides de Lewis sont utilisés de plus en plus comme catalyseurs dans la réaction chimique, le criblage bibliographique à travers l'histogramme suivant le confirme. (Ch.II, Histogramme 2).



Le choix du catalyseur se fait généralement selon :

- La sélectivité d'action du catalyseur,
- Du coût, de la toxicité et de la disponibilité,
- De l'éco-compatibilité....etc.
- Mais quant au pouvoir catalytique, le choix se fait généralement d'une façon aléatoire.

*Il serait important que le chimiste ait des indicateurs quant au choix du catalyseur, tout de même, il serait intéressant de dégager une étude avec une famille d'acides de Lewis d'un anion donné pour essayer de comprendre au moins comment est modulé le pouvoir catalytique de cette famille de catalyseurs.*

### II.4. 1. Le choix des nitrates

Les acides de Lewis existent avec différents anions, on retrouve les halogénures, les triflates, les perchlorates, les sulfates, les carbonates ...etc. Étant donné que les triflates sont excessivement chers, les perchlorates sont dangereux et explosifs, les carbonates sont instables, les sulfates sont très hygroscopiques ...etc., notre choix s'est porté sur les nitrates qui sont relativement toxiques mais à très bon marché. En plus, l'expérience menée avec divers acides protoniques comme catalyseur, *vis-à-vis* d'une réaction standard pseudo-Biginelli ou Biginelli-like, fait ressortir l'acide nitrique comme étant un catalyseur satisfaisant (Schéma II.12). Nous avons considéré l'eau comme solvant pour de multiples raisons : c'est un solvant vert et également un solvant nivelant pour beaucoup d'acides protoniques.

Les résultats sont réunis dans le tableau suivant (Tableau II.1).

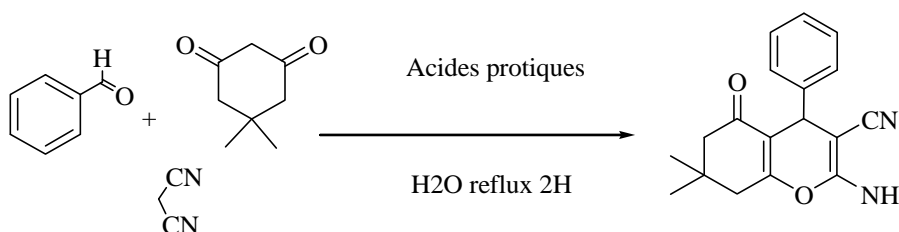
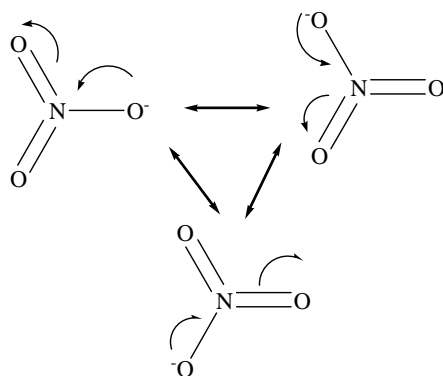


Schéma II.12

Tableau II.1. Effet de l'anion nitrate sur le rendement

Entrée	Cat (5.0 mol%)	Solvant	Temps (h)	Rdt (%)
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>			82
2	HCl			69
3	HNO <sub>3</sub>	Eau	2	88
4	<i>p</i> -TsOH			87

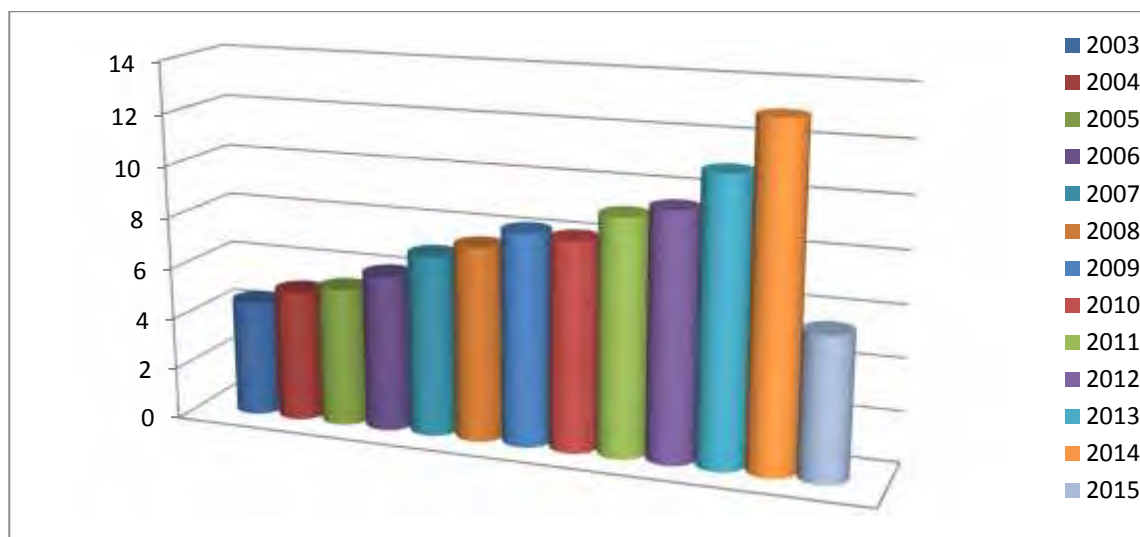
Puisque toutes les autres propriétés sont identiques, la différence du pouvoir catalytique que dégage cette expérience ne pourrait s'expliquer qu'à travers les propriétés du nitrate qui présente un caractère non hygroscopique par rapport aux sulfates, aussi stable que l'anion sulfate et tosylate (Figure II.15) et il est également avide d'électrons ce qui renforce l'acidité de Lewis du cation métallique.



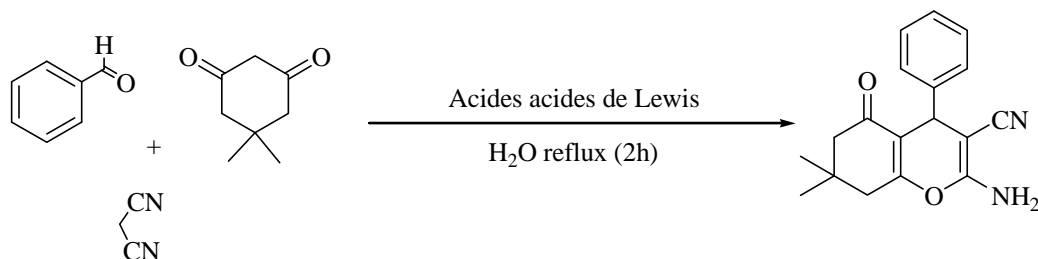
**Fig. II.15**

#### II.4. 2 Étude du pouvoir catalytique des sels de nitrate

Les sels de nitrates sont nombreux et très utilisés en catalyse en synthèse organique. Le criblage bibliographique est présenté par l'histogramme suivant (Ch. II. Histogramme 3).



Pour mener notre étude sur le pouvoir catalytique de ces sels, nous avons considéré cinq acides de Lewis:  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  que nous avons soumis la réaction standard Biginelli-like dans les mêmes conditions de température, de temps et de solvants (Schéma II.13). Les résultats sont réunis dans le tableau suivant (Tableau II. 2) :



**Schéma II.13**

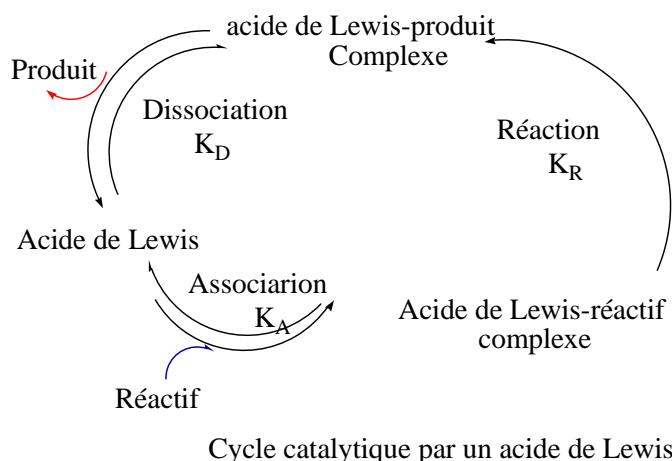
**Tableau II. 2** : réaction teste avec différents catalyseurs

Entrée	Cat (5 mol%)	Solvant	Temps (h)	Rdt. (%)
1	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O			69
2	Cd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O			82
3	Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	Eau	2	88
4	La(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O			92
5	Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O			93

L'étude du Tableau 2 montre que les rendements diffèrent d'un catalyseur à un autre, malgré les mêmes conditions de la réaction, la seule différence réside dans la nature du cation. La question qui se pose :

***Par quels paramètres du cation le pouvoir catalytique est gouverné ?***

Au vue de la théorie des acides de Lewis<sup>145</sup>, le catalyseur suit un cheminement réactionnel en passant par différentes étapes : une étape d'association (K<sub>A</sub>), une étape de réaction (K<sub>R</sub>) et enfin une étape de dissociation (K<sub>D</sub>) ; cela aboutit à une diminution d'énergie d'activation de la réaction (Figure II.16).



**Fig. II.16**

Le rendement catalytique est étroitement lié à la constante d'association K<sub>A</sub> : plus l'acide de Lewis s'associe au réactif, considéré comme base de Lewis, plus le rendement catalytique

<sup>145</sup>Lewis, G. N. Wiley. 1923.

global est bon<sup>146</sup>. Cette association est proportionnelle à la charge du cation et inversement proportionnelle à sa taille. Les petits cations ont une tendance à accepter des électrons plus facilement que les gros cations et pour que cet échange d'électrons puisse s'établir, il faudrait que les niveaux d'énergie des orbitales frontières soient très proches<sup>147</sup> (Figure II.17).



**Fig. II.17**

Si nous confrontons nos résultats, à travers les rendements de la réaction teste avec les différents catalyseurs, aux données bibliographiques citées dans le tableau suivant (Tableau II. 3) :

**Tableau II.3** : Rayon ionique et l'électronégativité de quelques métaux

Entrée	Cation	Rayon ionique (ppm)	Electronégativité	Rdt (%)
1	Ni <sup>2+</sup>	69	1.91	69
2	Mg <sup>2+</sup>	72	1.31	93
3	Cd <sup>2+</sup>	95	1.69	82
4	La <sup>3+</sup>	103	1.1	92
5	Pb <sup>2+</sup>	119	2.33	88

*Nous remarquons que :*

1. **Par rapport au rayon ionique:**

- Le plus faible rendement est donné par le plus petit rayon ionique en l'occurrence le Ni<sup>2+</sup> (69 ppm) (Tableau II. 3, entrée 1),
- Le meilleur rendement est donné par le magnésium (Mg<sup>2+</sup>) avec un rayon ionique de 72 ppm très proche du nickel (Tableau II. 3, entrées 2&1),

<sup>146</sup>Nakon, R.; Rechani, P. R.; Angelici, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1974,96, 2117.

<sup>147</sup>Wulfsberg, G. *Principles of descriptive inorganic chemistry*; Brooks/Cole Pub. Co.: Monterey, CA, 1987

- Le lanthane  $\text{La}^{3+}$  avec un rayon plus grand (103 ppm)(Tableau II. 3, entrée 4), donne un rendement proche de  $\text{Mg}^{2+}$  ce qui est du certainement à la charge  $3+$ , qui compense l'effet du grand rayon ionique de  $\text{La}^{3+}$ .
- Le plomb  $\text{Pb}^{2+}$  (119 ppm) et le cadmium  $\text{Cd}^{2+}$  (95 ppm)(Tableau II. 3, entrées 3&5), donnent des rendements proches du meilleur malgré la différence des rayons ioniques.

*La littérature stipule que l'acidité augmente avec les petits rayons ioniques et augmente avec la charge, mais au vu de ces résultats le rayon ionique ne pourrait être une propriété qui corrèle avec le pouvoir catalytique des acides de Lewis en question.*

2. **Par rapport à l'électronégativité** données par l'échelle de Pauling « valeurs en vert ». Nous constatons que le meilleur rendement est donné par une valeur d'électronégativité du magnésium 1.31 comprise entre la plus faible valeur (Lanthane 1.1) et la plus grande (Plomb 2.33).

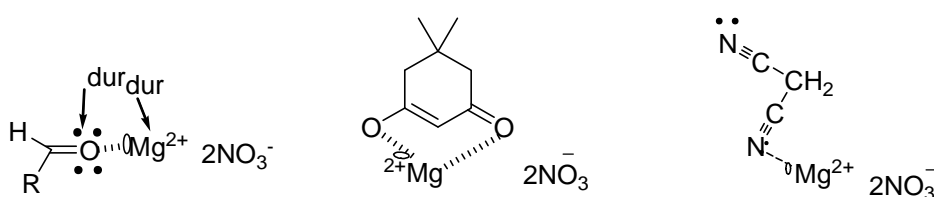
*Avec l'électronégativité, nous ne relevons aucune corrélation avec le rendement de la réaction teste.*

3. **Par rapport à la dureté et la mollesse** : La théorie de la dureté et la mollesse (HSAB) est une approche qui classe les acides et les bases en dur et mou : dans lequel les espèces dures sont petites, pas très polarisables avec des charges très localisées, et les espèces molles sont grandes, polarisables avec charges fortement délocalisées. Le tableau suivant donne la classification de quelques cations (Tableau4).

**Tableau II.4:** Classification des cations selon la théorie HSAB

Entrée	Dur	Frontière	Mou
1	$\text{H}^+$	$\text{Ni}^{2+}, \text{Pb}^{2+}$	$\text{Cu}^+$
2	$\text{Ti}^{4+}$	$\text{Fe}^{2+}$	$\text{Cd}^{2+}$
3	$\text{Al}^{3+}$	$\text{Cu}^{2+}$	$\text{Hg}^{2+}$
4	$\text{La}^{3+}, \text{Mg}^{2+}$	$\text{Zn}^{2+}$	$\text{Au}^+$
5	$\text{Sn}^{4+}$	$\text{Co}^{2+}$	$\text{Ag}^+$

Cette théorie prédit la stabilité des acides et des bases et leurs réactivités entre durs-durs et mous-molles<sup>148</sup>. Les valeurs dégagées par le **Tableau II.4**, confrontées aux rendements de notre étude, font ressortir les nitrates de  $\text{Cd}^{2+}$  (**Tableau II. 4**, entrée 2),  $\text{Pb}^{2+}$  et  $\text{Ni}^{2+}$  (**Tableau II. 4**, entrée 1), classés comme mou et moyens respectivement, n'interagissent pas bien avec le centre basique dur (carbonyles dans notre cas) et par conséquent ne catalysent pas mieux la réaction. Par contre, les nitrates de lanthane et de magnésium (**Tableau II. 4**, entrée 4) catalysent mieux la réaction car, dans le milieu réactionnel, les cations  $\text{La}^{3+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$ , considérés comme durs, interagissent avec l'oxygène des carbonyles présents dans le milieu possédant un centre basique dur (Figure II.18).



**Fig. II.18**

## Conclusion

*En milieu aqueux, les rendements de la réaction teste avec les différents sels de nitrate sont en accord avec la théorie de la dureté et la mollesse, ce qui nous fait dire : un catalyseur acide dur catalyse mieux la réaction qui se fait sur un centre basique dur, mais;*

- *Cette corrélation est-elle généralisable avec des solvants organiques?*

### II.4. 2.1. Comportement des acides de Lewis en solution

Pour mener notre étude, nous avons considéré la réaction teste dans l'acétonitrile (un solvant polaire aprotique) en présence de trois sels de nitrates, comme catalyseurs. Les rendements sont portés par le tableau suivant (Tableau II.5).

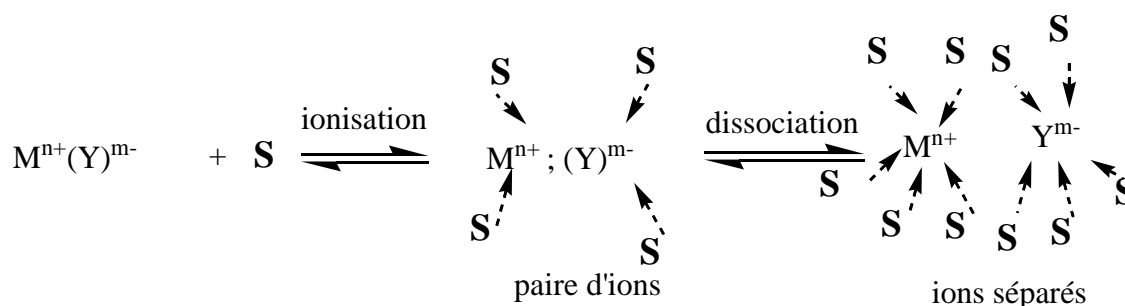
<sup>148</sup> a) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533. b) Pearson, R. G. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 250. c) Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1987**, 64, 561. d) Pearson, R. G. *Coord. Chem. Rev.* **1990**, 100, 403.

**Tableau II. 5** : Réaction testée avec l'acétonitrile et l'eau comme solvants :

Entrée	Cat (5mol%)	Temps (h)	Rdt. (%)	
			H <sub>2</sub> O	Acétonitrile
<b>1</b>	Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	2	88	98
<b>2</b>	La(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	2	92	85
<b>3</b>	<b>Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> .6H<sub>2</sub>O</b>	<b>2</b>	<b>93</b>	<b>20</b>

Au vue de ces rendements (93% dans l'eau et qui ne dépasse pas les 20% dans l'acétonitrile) (**Tableau 5**, Entrée 3), il y'a un effet antagoniste du pouvoir catalytique du nitrate de Magnésium et par conséquent le solvant a-t-il un effet sur la catalyse?

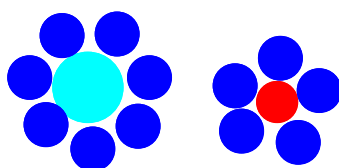
Sans rentrer dans des considérations théoriques de la solvation, disons, tout simplement, que les acides de Lewis sont des électrolytes potentiels ne formant des ions que par dissolution au cours d'une réaction avec le solvant qui est le plus souvent incomplète en passant par deux étapes d'ionisation et de dissociation (Schéma II. 19) :



**Schéma II. 19**

Donc, au cours de la solvation «réaction avec le solvant », les ions du complexe (acide de Lewis) peuvent se présenter:

- a- Avec des ions libres et indépendants les uns des autres (chaque ion est dans une enveloppe de molécules de solvant c.à.d. séparés) (Figure II.20).

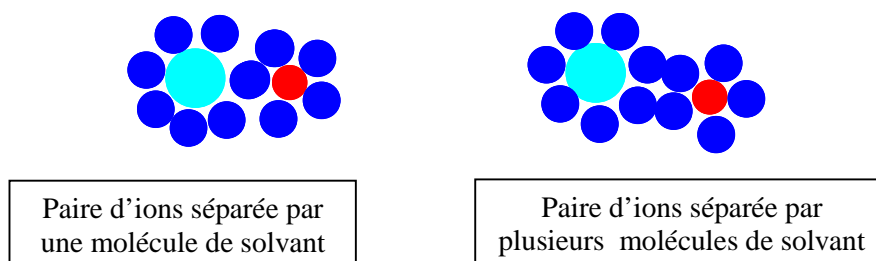


**Fig. II.20**



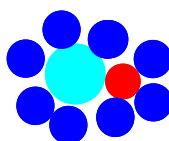
b- Avec des ions associés dans une « paire d'ions » où les cations et anions sont alors liés par des forces coulombiennes, deux cas peuvent se présenter:

b.1. Cas où le cation et l'anion ne sont pas directement en contact, ils sont séparés par une ou plusieurs molécules de solvant « solvataion interne » (Figure II.21).



**Fig. II.21**

b.2. Cas où le cation et l'anion sont directement en contact, avec une enveloppe de solvants externe « paire d'ions de contact » (Figure II.22).



**Fig. II.22**

#### II.4. 2.2. Paramètres influençant la nature de la paire d'ions

- *La constante diélectrique et le moment dipolaire sont en étroite relation avec les étapes de la solvataion.*
- Seuls les solvants de constante diélectrique suffisamment élevée sont susceptibles d'affaiblir les fortes attractions électrostatiques entre deux ions de charges contraires; de tels solvants sont appelés « solvants dissociant ».
- Dans les solvants à constante diélectrique supérieure à 40, les solutions ne renferment guère de paires d'ions, à condition que celles-ci ne soient trop concentrées,
- Dans les solvants à constante intermédiaire  $\epsilon \approx 20-30$ , la proportion d'ions libres par rapport aux ions associés dépend fortement du type d'électrolyte.
- Dans les solvants à constante diélectrique  $\epsilon$  entre 10 et 15, il n'y a pratiquement pas d'ions libres.

- La conductivité est un moyen de permettre la connaissance de la nature de l'électrolyte:

**Tableau II.6**

Ion	1/2Mg <sup>2+</sup>	1/3La <sup>3+</sup>	1/2Pb <sup>2+</sup>
Conductivité	5.3	6.97	7.1
Rdt. (%) dans l'acétonitrile	<b>20</b>	85	98
Rdt. (%) dans l'eau	<b>93</b>	92	88

D'après ces données nous nous intéresserons uniquement *au cas du magnésium*.

-Dans l'acétonitrile: le rendement faible, avec le nitrate de magnésium, nous laisse dire que ce catalyseur s'exprime plutôt sous forme de paires d'ions.

-Dans l'eau nous remarquons que le rendement avec le nitrate de magnésium augmente énormément ce qui nous a incités à rechercher une éventuelle explication.

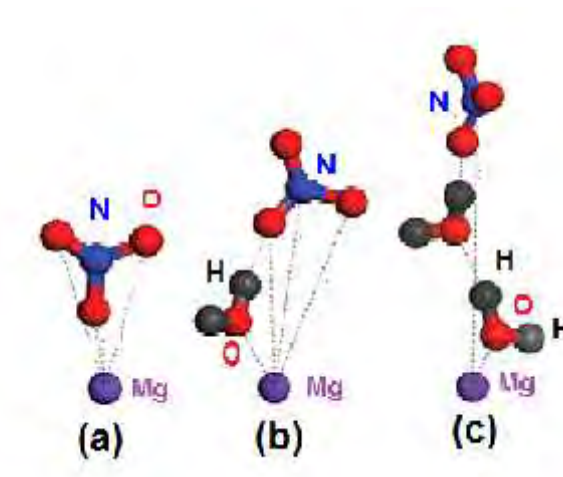
Selon L'étude menée par Man Xu *et coll.*<sup>149</sup> les sels de nitrate en solution aqueuse peuvent être sous les différentes formes des paires d'ions suivantes (Figure II.23).



**Fig. II.23**

Cette même étude a montré que, parmi ces sels, seul le nitrate de magnésium se présente sous forme de paires d'ions séparées par le solvant, à cause de la très forte attraction entre Mg<sup>2+</sup> et OH<sub>2</sub> (Figure II.23).

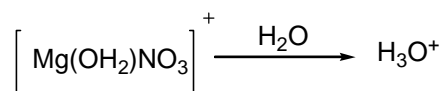
<sup>149</sup> James, M. X.; Larentzos, P .; Mazen, R.; Louise. Criscentiet , J. ; Allen, H.C.*Phys.Chem.Chem.Phys.*, **2008**, *10*, 4793–4801.



**Fig. II.23.** Structures de  $MgNO_3^+$ : (a) paire d'ions en contact (improbable); (b) paire d'ions séparée par une molécule d'eau ; (c) paire d'ions séparée par le solvant

Ce phénomène peut, également, être attribué à la propriété de l'eau qui se comporte, contrairement à l'acétonitrile, comme une base de Lewis capable de déplacer une autre base de Lewis type  $NO_3^-$  pour donner  $[Mg-H_2O-NO_3]^+$ .

Dans ce type de complexes, la force d'attraction entre le cation  $Mg^{2+}$  et l'oxygène de l'eau est plus forte que la liaison O-H (de l'eau),<sup>149</sup> *cela est orchestré par la charge de l'ion, le rayon ionique et l'électronégativité*, par conséquent, ce type de complexe peut développer, en milieu aqueux, une propriété d'un acide protonique (Figure II. 24).



**Fig.II.24**

## Conclusion

*C'est l'acidité protonique du nitrate de magnésium en milieu aqueux qui s'est manifestée ! Cette propriété est décelée par pH-métrie d'une solution de  $Mg(NO_3)_2$  à 5mol% dans l'eau. Ainsi s'explique l'effet antagoniste du pouvoir catalytique de  $Mg(NO_3)_2$  dans les deux solvants l'eau et l'acétonitrile (Tableau II. 5).*

### II.4. 3. Optimisation des conditions réactionnelles

Dans cette partie, nous allons tester l'activité catalytique de nitrate de magnésium dans la synthèse des tétrahydrobenzo[*b*]pyranes **4** en une seule étape par la condensation du 4-hydroxybenzaldéhyde **1a** avec la dimédone **2a** et le malononitrile **3a** sous reflux d'eau en présence de différentes quantités du catalyseur (Schéma II.25). Les résultats sont réunis dans le Tableau II.7.

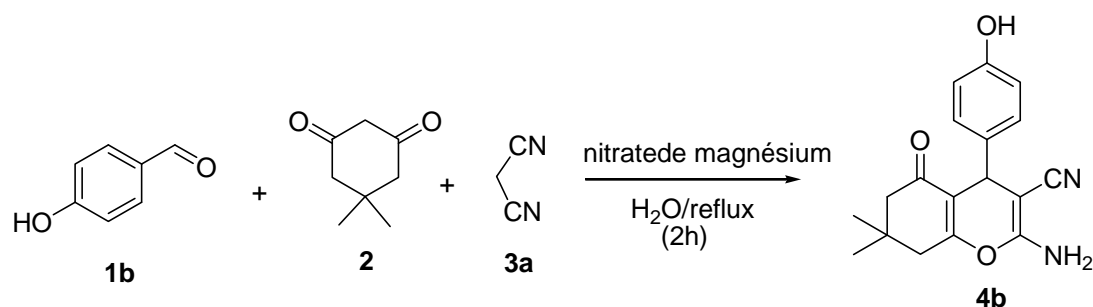


Schéma II.25

Tableau II. 7 : Optimisation de la quantité catalytique

Entrée	Cat (mol%)	Solvant	Temps (h)	Rdt (%)
<b>1</b>	<b>05</b>	<b>Eau</b>	<b>2</b>	<b>93</b>
<b>2</b>	10	Eau	2	85
<b>3</b>	15	Eau	2	84

Les résultats montrent que le meilleur rendement est obtenu en utilisant 5mol% de  $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ .

Pour généraliser la méthode, les conditions retenues sont 2h au reflux de l'eau en présence de 5mol%  $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  (Tableau II. 7, entrée 1).

### Généralisation de la méthode

Afin de définir un procédé général de synthèse de tétrahydrobenzopyranes, différents aldéhydes avec des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs en position *ortho*, *mé*ta ou *para* sur le cycle 4-H-pyrane ont été utilisés.

Les résultats obtenus sont décrits ci-après (Schéma II.26, Tableau II. 8).

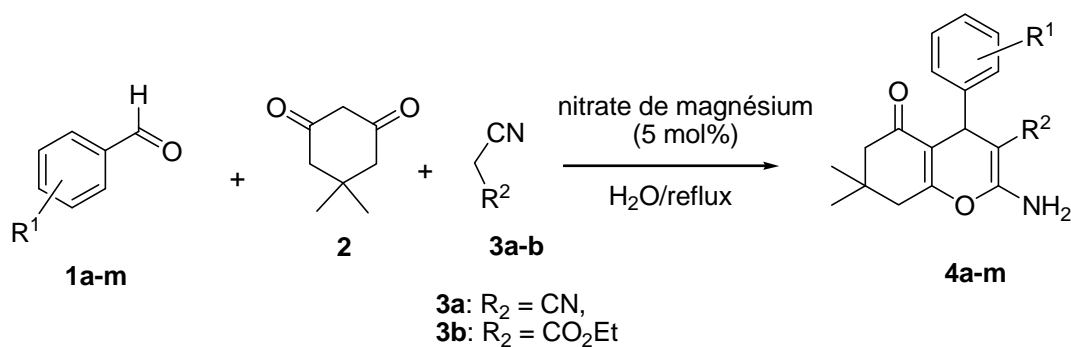


Schéma II.26

Tableau II.8 : Rendements et point de fusions des produits préparés

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<sup>a</sup> Produit	Temps (min)	Rdt. (%)	<sup>b</sup> Tfus.(°C) Trouvée
<b>1</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	CN	<b>4a</b>	120	53	234-235
<b>2</b>	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CN	<b>4b</b>	30	93	214-216
<b>3</b>	4-(Cl)- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CN	<b>4c</b>	30	78	208-210
<b>4</b>	4-(NMe <sub>2</sub> )-	CN	<b>4d</b>	60	76	215-217
<b>5</b>	2-(MeO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CN	<b>4e</b>	30	78	194-196
<b>6</b>	4-(Br)- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CN	<b>4f</b>	60	68	206-208
<b>7</b>	4-(Me)- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CN	<b>4g</b>	150	58	215-217
<b>8</b>	2-(Me)- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CN	<b>4h</b>	120	66	211-213
<b>9</b>	4-Ethyl- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CN	<b>4i</b>	30	70	226-224
<b>10</b>	4-(NO <sub>2</sub> )- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	<b>4j</b>	30	80	213-215
<b>11</b>	2-furalyle	CN	<b>4k</b>	120	74	226-228
<b>12</b>	4-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CO <sub>2</sub> Et	<b>4l</b>	120	43	157-159
<b>13</b>	3-(NO <sub>2</sub> )- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>4m</b>	120	45	179-181

<sup>a</sup>Tous les THBPs synthétisés ont été identifiés par analyses spectroscopiques (<sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN et IR) et par comparaison de leurs points de fusions trouvés avec ceux rapportés par la littérature. <sup>b</sup>Points de fusions n'ont pas été corrigés

Cette réaction de condensation à trois composants a été, également, effectuée avec les aldéhydes hétéroaromatiques tels que le 2-furaldéhyde et a donné le produit **4k** correspondant avec un bon rendement (Tableau II. 8, entrée 11). Cependant, les aldéhydes 4-méthyl et 2-méthylbenzaldéhyde donnent des rendements modérés (composés **4g**, **4h**, Tableau II.8, entrées 7 et 8). Quand on a remplacé le malononitrile par le malonate d'éthyle, on a remarqué que les rendements ont diminués (Tableau II.8, entrées 12 et 13).

Tous les tétrahydrobenzo[*b*]pyranes préparés sont isolés par filtration et purifiés par recristallisation dans l'éthanol, par conséquent la présente méthode est efficace, économique et facile à mettre en œuvre.

Nous proposons ci-dessous le mécanisme de la réaction (Schéma II. 27):

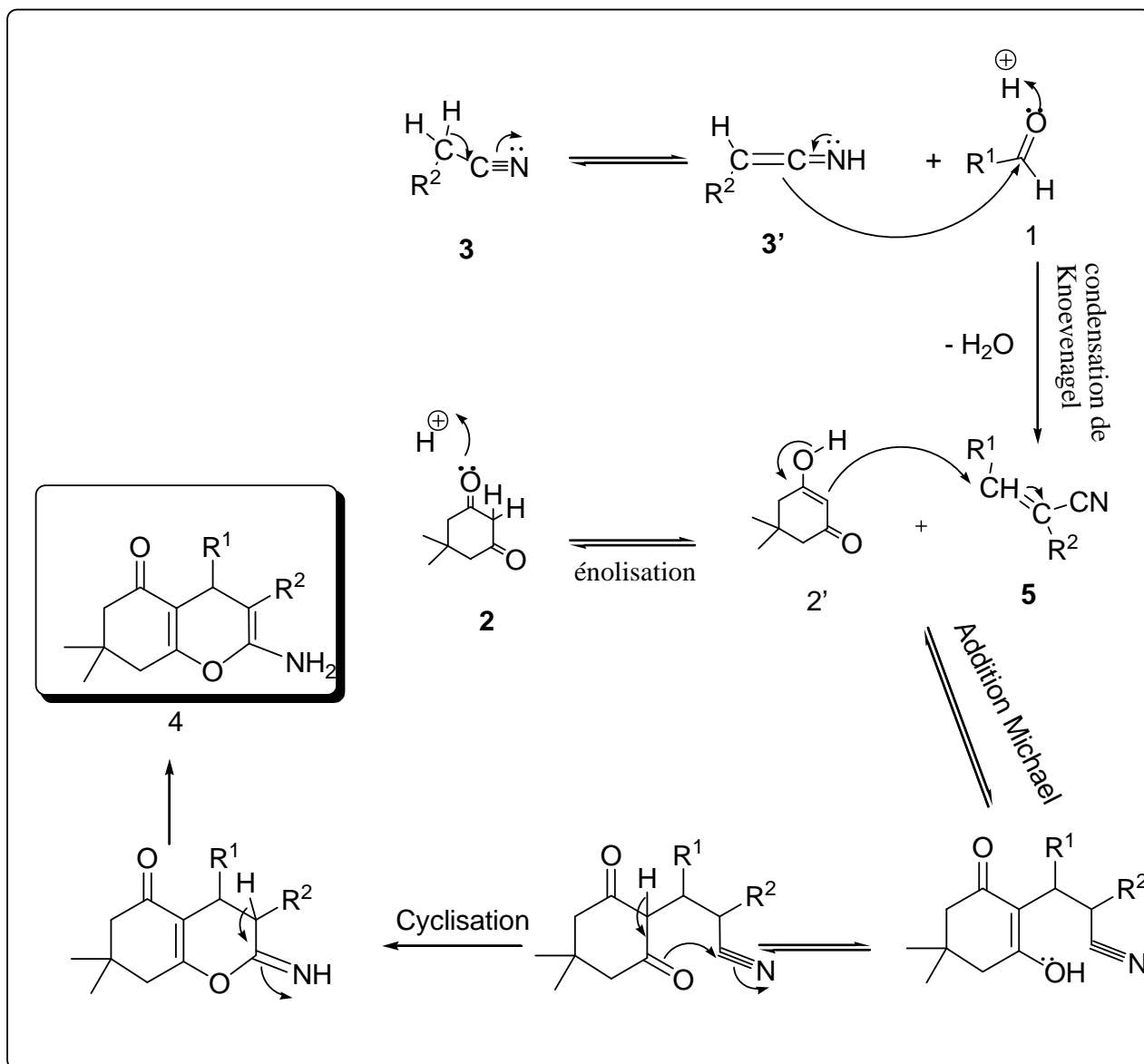
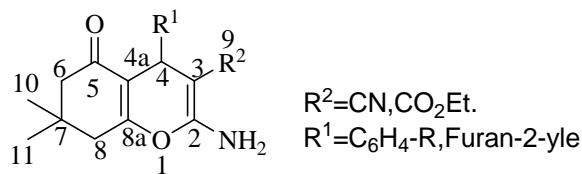
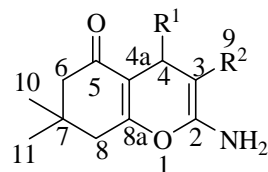


Schéma II.2

**Tableau 9:** Données de  $^1\text{H}$  RMN (déplacements chimiques et constantes de couplage) des tétrahydrobenzo[*b*]pyranes.


Entrée	$\text{R}^1(\text{C}_6\text{H}_4\text{-R})$ ou Furan-2-yle	$\text{NH}_2$	$\text{HC}^4$	$\text{R}_2$	$2\text{CH}_3$	$\text{H}_6$ et $\text{H}_8$
4a	7.37-7.24 (m, 2Harom), 7.21-7.13(m, 3Harom)	7.03(s, 2H, $\text{NH}_2$ )	4.18(s, 1H)	–	1.05(s, 3H), 0.96(s, 3H)	3.37(s, 2H), 2.23(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 2.13(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H)
4b	6.90(d, $J=8\text{Hz}$ , 2Harom), 6.64(d, $J=8\text{Hz}$ , 2Harom)	6.41(s, 2H, $\text{NH}_2$ )	4.09(s, 1H)	–	1.03(s, 3H), 0.95(s, 3H)	3.50(s, 2H), 2.22(d, $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.14(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H)
4c	7.05(d, $J=8$ , 2Harom) ; 6.84(d, $J=8$ , 2Harom) ;	5.75(s, 2H, $\text{NH}_2$ );	4.12(s, 1H)	–	1.04(s, 3H, $\text{CH}_3$ ) ; 0.95(s, 3H, $\text{CH}_3$ ) ;	3.34(s, 2H, $\text{CH}_2$ ) ; 2.25(d, $J=16$ , 1H, $\text{CH}_2$ ) ; 2.09(d, $J=16$ , 1H, $\text{CH}_2$ );
4d	2.91(s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ); 6.63(d, $J=8.7$ , 2Harom) ; 6.22(d, $J=8.7$ , 2Harom) ;	5.85(s, 2H, $\text{NH}_2$ );	3.77(s, 1H)	–	1.05(s, 3H), 0.95(s, 3H)	3.37(s, 2H), 2.14(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 2.08(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H)
4e	7.09-6.98 (m, 1Harom), 6.96-6.89(m, 1Harom), 6.84-6.76(m, 2Harom); 3.75(s, 3H, $\text{OCH}_3$ ).	6.26(s, 2H, $\text{NH}_2$ )	4.51(s, 1H)	–	1.05(s, 3H, $\text{CH}_3$ ) ; 0.96(s, 3H, $\text{CH}_3$ ) ;	3.40(s, 2H, $\text{CH}_2$ ) ; 2.37(d, $J=16$ , 1H, $\text{CH}_2$ ) ; 2.10(d, $J=16$ , 1H, $\text{CH}_2$ );
4f	7.32(d, $J=8\text{Hz}$ , 2Harom), 7.26(d, $J=8\text{Hz}$ , 2Harom)	7.02(s, 2H, $\text{NH}_2$ )	4.20(s, 1H)	–	1.02(s, 3H), 0.94(s, 3H)	3.35(s, 2H), 2.24(d, $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.10(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H)
4g	3.35(s, 3H, $\text{CH}_3$ ) ; 7.08(d, $J=8$ , 2Harom) ; 7.03(d, $J=8$ , 2Harom) ;	5.74(s, 2H, $\text{NH}_2$ )	4.13(s, 1H)	–	1.04(s, 3H, $\text{CH}_3$ ) ; 0.95(s, 3H, $\text{CH}_3$ ) ;	2.25(s, 2H, $\text{CH}_2$ ) 2.25(d, $J=16$ , 1H, $\text{CH}_2$ ) ; 2.09(d, $J=16$ , 1H, $\text{CH}_2$ );
4h	2.83(s, 3H, $\text{CH}_3$ ); 6.88-7.07(m, 4Harom) ;	7.26(s, 2H, $\text{NH}_2$ )	4.84(s, 1H, $\text{C}^4\text{H}$ )	–	1.09(s, 3H, $\text{CH}_3$ ) ; 0.97(s, 3H, $\text{CH}_3$ ) ;	2.46(s, 2H, $\text{CH}_2$ ) ; 2.21(d, $J=16$ , 1H, $\text{CH}_2$ ) ; 2.13(d, $J=16$ , 1H, $\text{CH}_2$ );
4i	7.41(d, $J=8$ , 2Harom) ; 7.12(d, $J=8$ , 2Harom) ; 1.24(t, $J=8$ , 3H, $\text{CH}_3$ ); 3.72(q, $J=12$ , 2H, $\text{CH}_2$ );	4.54(s, 2H, $\text{NH}_2$ )	4.37(s, 1H, $\text{C}^4\text{H}$ )	–	1.11(s, 3H, $\text{CH}_3$ ) ; 1.03(s, 3H, $\text{CH}_3$ ) ;	2.45(s, 2H, $\text{CH}_2$ ); 2.25(d, $J=16$ , 1H, $\text{CH}_2$ ) ; 2.19(d, $J=16$ , 1H, $\text{CH}_2$ );
4j	8.16(d, $J=8\text{Hz}$ , 2Harom), 7.47(d, $J=8\text{Hz}$ , 2Harom)	7.22(s,	4.37(s, 1H)	–	1.04(s, 3H), 0.96(s, 3H)	3.38(s, 2H), 2.24(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 2.14(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H)
4k	7.48(s, 1H Furan), 6.32-6.33(dd, 1H Furan), 6.05(d, 1H Furan)	7.08(s, 2H, $\text{NH}_2$ )	4.33(s, 1H)	–	1.04(s, 3H), 0.99(s, 3H)	2.50(s, 2H), 2.30(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 2.15(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H)
4l	7.22(d, $J=8\text{Hz}$ , 1Harom), 7.12(d, $J=8\text{Hz}$ , 2Harom)	6.20(s, 2H, $\text{NH}_2$ )	4.65(m, 1H)	4.02(q, $J=7\text{Hz}$ , 2H), 1.14(t, $J=7\text{Hz}$ , 3H)	1.08(s, 3H), 0.95(s, 3H)	2.40(s, 2H), 2.23(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 2.13(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H)
4m	8.11(m, 1Harom), 7.97(d, $J=8\text{Hz}$ , 1Harom) , 7.62(d, $J=8\text{Hz}$ , 1Harom), 7.38(t, $J=8\text{Hz}$ , 1Harom)	6.31(s, 2H, $\text{NH}_2$ )	4.80(m, 1H)	4.03(q, $J=7\text{Hz}$ , 2H), 1.15(t, $J=7\text{Hz}$ , 3H)	1.10(s, 3H), 0.98(s, 3H)	2.48(s, 2H), 2.27(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H), 2.15(d, $J=16.1\text{Hz}$ , 1H)

**Tableau 10:** Données de RMN<sup>13</sup>C des tétrahydrobenzo[b]pyranes.


THP	C <sup>5</sup> O	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	R <sub>2</sub>	C <sup>4</sup>	2CH <sub>2</sub>	C <sub>8a</sub>	C <sub>4a</sub>	C <sup>7</sup>	2CH <sub>3</sub>	(R <sub>1</sub> )C <sub>arom</sub>	(R <sub>1</sub> )Ar
<b>4a</b>	195.6	158.5	58.2	119.7	38.7	50.0 35.6	162.5	112.7	31.4	28.4 26.8	145.2-127.0	-
<b>4b</b>	196.0	158.6	59.9	120.2	35.0	50.6 40.2	162.0	113.9	32.1	29.0 27.4	156.2-115.3	-
<b>4c</b>	196.1	162.6	55.4	120.2	35.2	50.5,32.2	158.9	113.5	28.9	27.2	158.4-128.7; 114.1	-
<b>4d</b>	194.8	160.5	59.2	119.0	33.6	49.5,39.8	157.3	112.8	27.9	26.3	148.2-126.9; 111.3	30.9
<b>4e</b>	195.9	159.2	58.6	120.2	32.1	50.6 40.2	163.1	112.5	30.7	29.1 27.2	157.5-111.3	55.7
<b>4f</b>	196.2	158.8	58.6	120.1	35.6	50.5 35.0	163.0	113.2	32.3	28.7 27.3	141.4-115.3	-
<b>4g</b>	196.0	162.7	58.9	120.2	35.6	50.5,32.2	158.9	113.3	28.9	27.2	142.3-127.5	21.1
<b>4h</b>	196.7	162.1	50.8	125.6	29.2	40.9,32.2	143.2	116.8	27.8	27.3	137.4-126.2	19.7
<b>4i</b>	195.6	161.8	58.9	119.9	40.0	50.0,38.9	158.3	113.2	34.5	28.4	149.2-127.7; 112.3	31.7,
<b>4j</b>	196.2	159.0	57.4	119.8	36.1	50.2 40.0	163.6	112.1	32.3	28.7 27.4	152.7-124.1	
<b>4k</b>	195.9	159.7	55.4	120.5	39.4	50.3 40.4	163.7	110.5	32.2	28.8 27.6	155.7-105.0	
<b>4l</b>	195.9	158.8	58.9	119.8	35.1	50.5 40.0	162.4	113.1	32.1	28.3 27.5	143.3-128.4	
<b>4m</b>	196.5	158.6	59.2	119.7	34.6	50.0 40.7	162.3	112.7	32.4	28.4, 26.8	148.7-123.5	



### **Analyse structurale**

L'identification des structures des dérivés des tétrahydrobenzo[*b*]pyranes **4a-m** a été effectuée par combinaison de plusieurs méthodes, spectroscopie infrarouge, résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone.

#### **Spectroscopie IR :**

Les résultats spectroscopiques **IR** ont été comparés avec ceux de la littérature et sont en parfait accord : ils représentent 5 bandes importantes qui caractérisent le produit, la première est entre 3382-3421  $\text{cm}^{-1}$  et indique la présence d'une fonction amine, la deuxième bande est dans l'intervalle de 2962-2981  $\text{cm}^{-1}$  et représente le C-H. Une autre se situe entre 2183-2194  $\text{cm}^{-1}$  pour le CN et les deux dernières bandes sont entre 1620-1689  $\text{cm}^{-1}$  et 1346-1380  $\text{cm}^{-1}$  indiquant respectivement la présence du groupement carbonyle conjugué et le CO cyclique.

#### **Spectroscopie RMN**

Les spectres de la **RMN<sup>1</sup>H** que nous avons obtenus ont confirmé la structure des produits finaux et sont également en parfait accord avec ceux de la littérature. On constate que les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle de [6.05 - 8.11] ppm, dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre et ce suivant le substituant sur le noyau aromatique. Les protons de la fonction amines apparaissent entre [4.45- **7.26**] ppm sous forme d'un singulet, tandis que le proton H-4 résonne sous forme de singulet dans l'intervalle [3.77- **4.84**] ppm, l'apparition importante de ces deux pics confirme la formation du produit. Les protons de l'un des méthylènes apparaissent sous forme de singulets dans l'intervalle de [2.25-3.4] ppm suivis du signal des protons de C-6 qui est sous forme de deux doublets situés entre [2.14 - **2.26**] ppm et [2.08- **2.19**] ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 16.1 Hz. On note également dans la zone des champs forts l'apparition de deux signaux sous forme de singulets correspondant au proton des méthyles et qui sont dans les environs de 1.11 ppm et 0.94 ppm.

**Spectroscopie RMN<sup>13</sup>C:** L'examen des spectres RMN<sup>13</sup>C nous a permis de distinguer un pic à [194.8-196.7] ppm, celui-là ne peut correspondre qu'au groupement CO qui sort habituellement dans cette zone du champ faible. Les carbones de l'hétérocycle aromatique apparaissent entre 105 et 158.4 ppm, le C2 et CN sont les plus déblindés ils apparaissent vers 162.9 ppm et 119 ppm respectivement. Quant aux carbones des groupements méthyles ils sortent vers le champ fort entre 26.3 et 29.1 ppm.

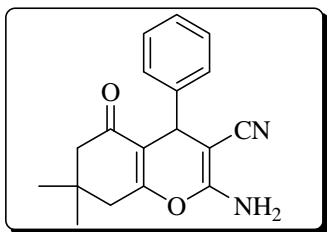
#### IV.4. CONCLUSION

L'étude sur la famille des acides de Lewis choisie (sels de nitrate), à cause de leurs importances comme catalyseurs dans les réactions à composants multiples, n'a pas donnée une réponse franche quant au choix au préalable du catalyseur à pouvoir catalytique approprié en fonction des différentes propriétés physiques étudiées de ces sels. Nous avons constaté que le pouvoir catalytique change en fonction du milieu, certains acides de Lewis en milieu aqueux peuvent se manifester comme acide de Bronsted ; ce que nous avons observé avec le nitrate de magnésium. L'optimisation de ces conditions pour synthétiser une chimiothèque des tétrahydrobenzo[*b*]pyranes a fait l'objet d'une publication.

## II.5. Partie expérimentale

Un mélange réactionnel de (1mmol) de l'aldéhyde, (1mmol) de la dimédone, (1mmol) du malononitrile, avec (5mol%) de nitrate de magnésium, dans l'eau à reflux. La réaction est suivie par (CCM). Après l'achèvement de la réaction, le mélange est refroidi à température ambiante et ensuite versé sur de l'eau glacée avec une agitation de 10 minutes. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacée et purifié par recristallisation dans l'éthanol 95%. Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques : IR, RMN H<sup>1</sup>, RMN C<sup>13</sup> et température de fusion.

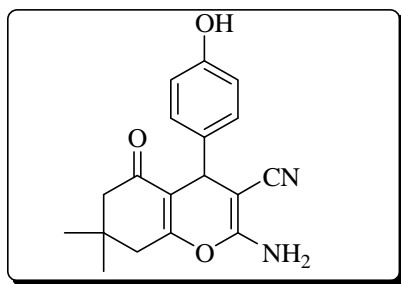
**4a):** 2-amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile :



T°fus : 232-234°C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3394 ; 3024 ; 2198 ; 1670 ; 1369;

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 7.37-7.24(m, 2Harom), 7.21-7.13 (m, 3Harom), 7.03 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.18 (s, 1H,CH), 3.37 (s, 2H,CH<sub>2</sub>), 2.23 (d, *J*=16.1Hz, 1H,CH), 2.13 (d, *J*=16.1Hz, 1H,CH), 1.05 (s, 3H,CH<sub>3</sub>), 0.96 (s, 3H,CH<sub>3</sub>) ; <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 195.6, 162.5, 158.5, 144.7, 128.3, 127.1, 126.5, 119.7, 112.7, 58.2, 50.0, 38.7, 35.6, 31.4, 28.4, 26.8.

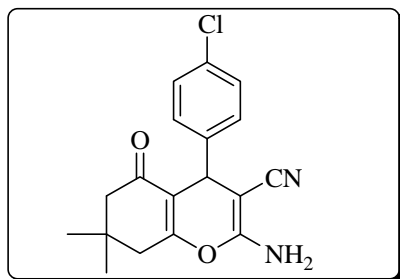
**4b):** 2-amino-4-(4-hydroxyphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile:



T°fus : 214-216°C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3653, 3418, 2974, 2191, 1647, 1369; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 6.90 (d, *J*=8.47Hz, 2Harom), 6.64 (d, *J*=8.47Hz, 2Harom), 6.41 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 1H,CH), 3.50 (s, 2H,CH<sub>2</sub>), 2.22 (d, *J*=16.1Hz, 1H,CH), 2.14 (d, *J*=16.2Hz,

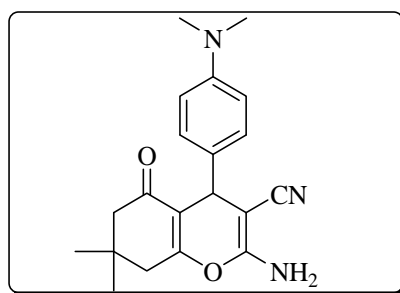
1HCH<sub>2</sub>), 1.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (62.9MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 196.0, 162.0, 158.6, 156.2, 135.3, 128.5, 120.2, 115.3, 113.9, 59.9, 50.6, 40.2, 35.0, 32.1, 29.0, 27.4.

**4c**: 2-amino-4-(4-chlorophényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile:



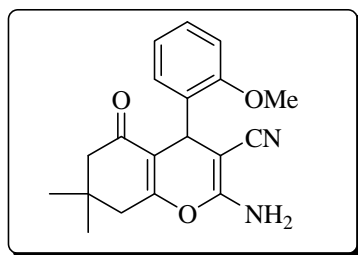
T°fus : 208-210°C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3371 ; 2958 ; 2191 ; 1654 ; 1369; RMN H<sup>1</sup>(250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 7.05(d, *J* =8, 2Harom); 6.84(d, *J* =8, 2Harom); 5.75(s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.12(s, 1H, C<sup>4</sup>H); 3.34(s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2.25(d, *J* =16, 1H, CH); 2.09(d, *J* =16, 1H, CH); 1.04(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.95(s, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN C<sup>13</sup>(62.9MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 196.1 ; 162.6 ; 158.9 ; 158.4 ; 137.4 ; 128.7 ; 120.2 ; 114.1 ; 113.5 ; 55.5 ; 50.5 ; 35.2 ; 32.2 ; 28.9 ; 27.2.

**4d** : 2-amino-4-(4-(diméthylamino)phényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile :



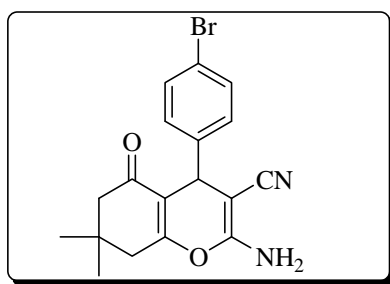
T°fus : 215-217°C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3390 ; 2962 ; 2198 ; 1666 ; 1369; RMN H<sup>1</sup>(250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 6.63(d, *J* =8.7, 2Harom); 6.22(d, *J* =8.7, 2Harom); 5.85(s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.77(s, 1H, C<sub>4</sub>H) ; 2.91(s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2.50(s, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.83(d, *J* =16.2, 1H, CH); 1.72(d, *J* =16.1, 1H, CH); 0.70(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.62(s, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN C<sup>13</sup>(62.9MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 194.8 ; 160.5 ; 157.3 ; 148.2 ; 131.3 ; 126.9 ; 119.0 ; 112.8 ; 111.3 ; 59.2 ; 49.5 ; 39.8 ; 33.6 ; 30.9 ; 27.8 ; 26.3.

**4e):** 2-Amino-4-(2-méthoxyphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile



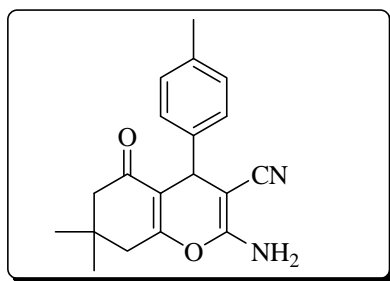
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 2962, 2191, 1620, 1369;  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) : 7.09-6.98 (m, 1Harom), 6.96-6.89 (m, 1Harom), 6.84-6.76 (m, 2Harom), 6.26 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.51 (s, 1H), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.37 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.14 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 2.08 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H), 1.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (62.9MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) : 195.9, 163.1, 159.2, 157.2, 132.1, 129.0, 128.0, 120.6, 120.2, 112.5, 111.3, 58.6, 55.7, 50.6, 40.2, 32.1, 30.7, 29.1, 27.2.

**4f):** 2-amino-4-(4-bromophényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile:



IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3274, 3058, 2954, 1647, 1365;  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) : 7.32 (d,  $J=8.6$ , 2Harom), 7.26 (d,  $J=8.6$  Hz, 2Harom), 7.02 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.20 (s, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 3.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.24 (d,  $J=16.1$  Hz, 1H), 2.10 (d,  $J=16.1$  Hz, 1H), 1.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) : 196.2, 162.6, 158.8, 141.4, 129.5, 129.9, 120.1, 115.3, 113.2, 58.6, 50.5, 35.6, 35.0, 32.3, 28.7, 27.3.

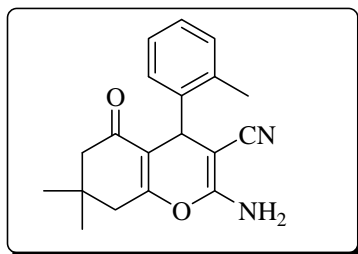
**4g):** 2-amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-p-tolyl-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile :



$T^\circ\text{fus}$  : 215-217°C; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3325; 2958; 2191; 1678; 1365.; RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) : 7.08(d,  $J=8$ , 2Harom); 7.03(d,  $J=8$ , 2Harom); 5.74(s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 4.13(s, 1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ); 3.35(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.25(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.25(d,  $J=16$ , 1H,  $\text{CH}$ ); 2.09(d,  $J=16$ , 1H,  $\text{CH}$ );

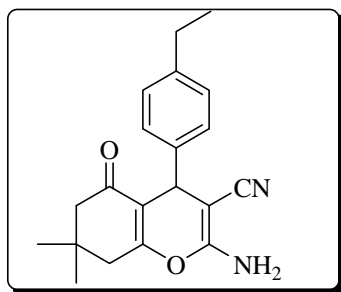
1.04(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.95(s, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN C<sup>13</sup>(62.9MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 196.0 ; 162.7 ; 158.9 ; 142.3 ; 136.0 ; 129.3 ; 127.5 ; 120.1 ; 113.3 ; 58.9 ; 50.5 ; 35.6 ; 32.2 ; 28.9 ; 27.2 ; 21.0.

**4h**) : 2-amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-*o*-tolyl-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile :



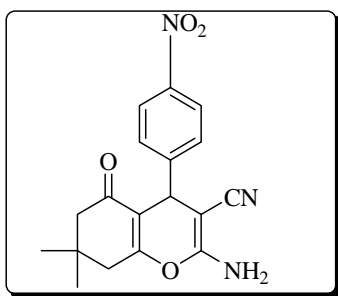
T<sup>o</sup>fus : 211-213°C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3371; 2962; 2187; 1674; 1365; RMN H<sup>1</sup>(250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 7.26(s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.88-7.07(m, 4Harom); 4.84(s, 1H, C<sup>4</sup>H); 2.83(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.46(s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.21(d, *J* =16, 1H, CH); 2.13(d, *J* =16, 1H, CH); 1.09(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.97(s, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN C<sup>13</sup>(62.9MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 196.7 ; 162.1 ; 143.2 ; 137.4 ; 130.2 ; 127.6 ; 126.2 ; 125.6 ; 116.8 ; 50.8 ; 40.9 ; 32.2 ; 29.2 ; 27.8 ; 27.3 ; 19.7.

**4i**): 2-amino-4-(4-éthylphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile:



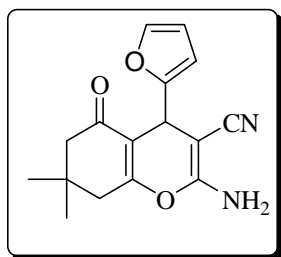
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3382 ; 2958 ; 2191 ; 1608 ; 1365; RMN H<sup>1</sup>(250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 7.41(d, *J* =8, 2Harom); 7.12(d, *J* =8, 2Harom); 4.54(s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.37(s, 1H, C<sup>4</sup>H); 3.72(q, *J* =12, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.25(d, *J* =16, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.45(s, 1H, CH); 2.19(d, *J* =16, 1H, CH); 1.24(t, *J* =8, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.11(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.03(s, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN C<sup>13</sup>(62.9MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 195.8 ; 162.0 ; 158.4 ; 149.3 ; 132.6 ; 127.7 ; 120.0 ; 113.3 ; 112.4 ; 59.0 ; 50.1 ; 40.0 ; 38.7; 34.6 ; 31.8 ; 28.6 ; 26.8.

**4j**): 2-Amino-7,7-diméthyl-4-(4-nitrophényl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



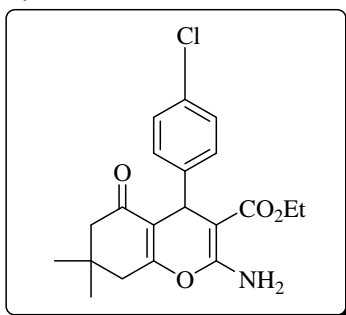
IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3410, 2978, 2183, 1678, 1354; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 8.16 (d, *J*=8.7Hz, 2Harom), 7.47 (d, *J*=8.7Hz, 2Harom), 7.22 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.37 (s, 1H,CH), 3.38 (s, 2H,CH<sub>2</sub>), 2.24 (d,*J*=16.1Hz, 1H), 2.14 (d, *J*=16.1Hz, 1H), 1.04 (s, 3H,CH<sub>3</sub>), 0.96 (s, 3H,CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz,DMSO-*d*<sub>6</sub>) :196.2, 163.6, 159.0, 152.7, 146.7, 129.1, 124.1, 119.8, 112.1, 57.4, 50.3,40.0,36.1, 32.3, 28.7, 27.4.

**(4k):** 2-Amino-4-(2-furyl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3396, 2966, 2196, 1660, 1362; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 7.48 (s,1H),6.32-6.33(dd, 1Harom), 6.05 (d, 1Harom), 7.08 (s, 2H , NH<sub>2</sub>), 4.33 (s, 1H,CH), 2.50 (s, 2H,CH<sub>2</sub>), 2.30 (d, *J*=16.1Hz, 1H), 2.15 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H,CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 3H,CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 195.9, 163.7, 159.7, 155.7, 141.7, 120.5, 110.4, 110.5, 105.04, 55.44, 50.3, 40.4, 39.4, 32.2,28.8, 27.6.

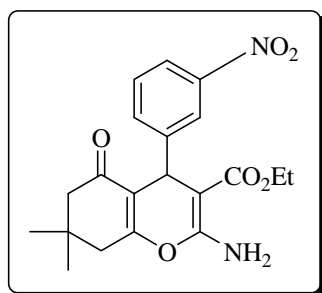
**4l):** 2-Amino-7,7-diméthyl-4-(4-chlorophényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4Hbenzopyran-3-carboxylate d'éthyle.



IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3476, 2976, 2187, 1686, 1359; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 7.22 (d, *J*=8.6 Hz, 2Harom), 7.12 (d, *J*=8.6Hz, 2Harom), 6.20 (s, 2H , NH<sub>2</sub>), 4.65 (s, 1H,CH),4.02(q, *J*= 7, 2H,CH<sub>2</sub>),2.40 (s, 2H,CH<sub>2</sub>), 2.23 (d, *J*=16.2Hz, 1H), 2.13 (d, *J*=16.2Hz, 1H), 1.14(t, *J*=7, 3H,CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 3H,CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 195.9, 162.4, 158.8, 143.3, 132.0, 129.2, 128.4,

119.8, 113.1, 58.9, 50.5, 40.0, 35.1, 32.1, 28.3, 27.5.

**4m):** 2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(3-nitrophényl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carboxylate d'éthyle.



T°fus : 179-181 °C;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3402, 2966, 2195, 1651, 1369; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 8.11 (m, 1Harom), 7.99 (d, J=8.1Hz, 1Harom), 7.62 (d, J=8.1Hz, 1Harom), 7.38 (t, J=8.1Hz, 1Harom), 6.31 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.80 (s, 1H, CH), 4.03 (q, J= 7Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.27 (d, J=16.1Hz, 1H), 2.15 (d, J=16.1Hz, 1H), 1.15 (t, J= 7, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 196.5, 168.8, 162.3, 158.6, 148.7, 134.3, 128.1, 123.5, 119.7, 112.7, 59.2, 50.0, 40.7, 34.6, 32.4, 28.4, 26.8.



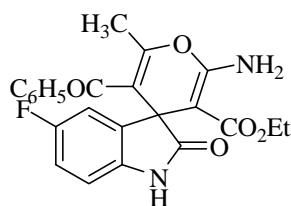
# **Chapitre III**

## **La réaction de Biginelli-Like et la catalyse basique**

### III.1.Introduction

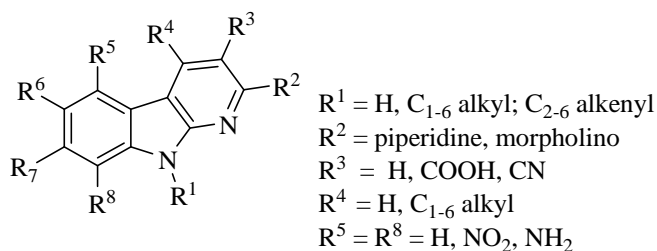
La demande en produits utiles surtout à *activités biologiques* ne cesse d'exhorter la communauté des chercheurs en synthèse organique à préparer l'avantage de molécules avec le meilleur rapport *efficacité / éco-compatibilité*. Ce critère hante le chimiste contemporain pour développer de nouvelles voies donnant ces molécules à intérêt avéré, en usant de réactions performantes avec les meilleures voies de synthèse dans le souci **d'économiser le temps, la matière et l'énergie**. C'est dans cette optique que l'activité de notre laboratoire s'inscrit, avec l'éventail des *réactions à composants multiples* en sélectionnant l'*isatine* comme réactif principal car de ce réactif *plusieurs dérivés présentent un large spectre d'activité*.

- Blackburn *et coll.*<sup>150</sup> ont montré que les indoles comme la 1-[5-(2-thiénylméthoxy-1*H*-indol-3-yl)]propan-2-amine, ont été utilisés dans le traitement et la prévention de l'épilepsie et la migraine



**Fig. III.1**

- Olesen *et coll.*<sup>151</sup> ont préparé les pyrido[2,3-*b*]indoles pour le traitement des maladies du système nerveux central et également pour le traitements de l'épilepsie et la maladie de Parkinson.

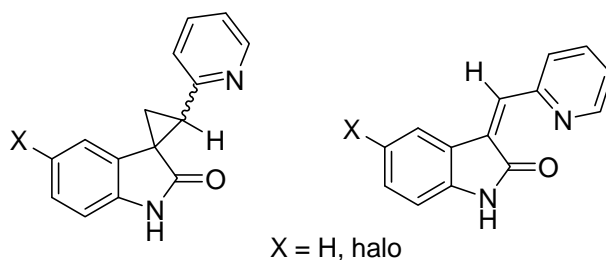


**Fig.III.2**

- Galombos<sup>152</sup> a préparé des dérivés de la 3-spiroindole optiquement actifs avec une activité hypnotique, anticonvulsive et une protection contre des œdèmes cérébraux

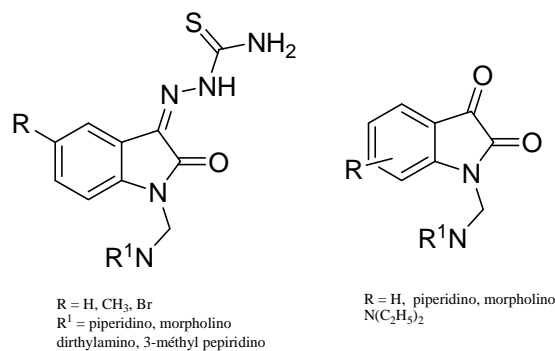
<sup>150</sup> Blackburn, T.; Paul, K.; Smith, G.; G.B. Pat., 9, 425, 012, 28, **1993**, chem. Abstr. **1995**, 122, 72046

<sup>151</sup> Olesen, H.P.; Kanstrup, A. Den. Pat., **1997**, 97, 05, 137, Chem. Abstr. **1997**, 126, 21050.



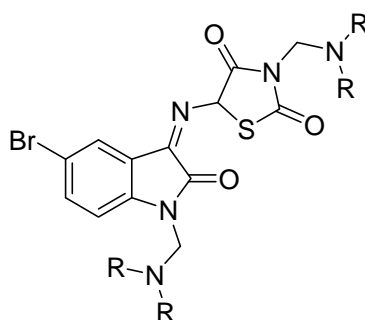
**Fig.III.3**

- Varma et Nobles<sup>153</sup> ont montré que certains dérivés de la 3- semicarbazone isatine présentent des propriétés antivirales, antifongiques et antimicrobiennes.



**Fig.III.4**

- De nouveaux dérivés de la 5-(2-oxo-3-indolinolyl) thiazolidine-2,4-dione, ayant en position 1 et 3, l'isatine et le thiazoline respectivement, et substitué par divers base de Mannich, ont été préparés par Eshba et Salama.<sup>154</sup>



**Fig.III.5**

<sup>152</sup> Galambos, G. B. Kiss, E. Palosi, *Hum. Pat.* **1994**, 65, 452. *Chem. Abstr.* **1995**, 123, 169592y

<sup>153</sup> Varma, R.S. ; Nobles, W.L. *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 510.

<sup>154</sup> Eshbha, N.H.; Salama, H.M. *Pharmazie*, **1985**, 40, 320.

- Les dérivés spirooxoindoles présentant les systèmes condensés portant :
  - 📌 une **partie indolique**, responsable d'un certain nombre d'activités biologiques intéressantes telles que les activités **antivirales, antibactériennes, antifongiques, anti-inflammatoires, analgésiques, diurétiques** et d'**anti convulsant**.<sup>155,156,157,158,159,160</sup>
  - 📌 une **partie chromène** ou autres, importantes en termes d'activités pharmacologiques telles que les agents **d'inhibiteur calciques, antifongiques**, et d'anti-hypertensif, d'anti **cancéreux**<sup>161,162,163</sup>.

Peuvent également développer une **synergie d'activité** ou des **activités concomitantes non antagonistes**, pour assurer le confort des malades en minimisant le nombre de prises de médicaments. La préparation de ces systèmes hétérocycliques constitue un déficit pour notre laboratoire.

### III.2. La réaction de Biginelli-Like

Lorsque la réaction one-pot porte des réactifs ayant une similitude de réactivité que ceux utilisés dans la réaction originale de Biginelli, elle est nommée Biginelli-like (ressemble à la réaction de Biginelli).

Cette voie est exploitée pour préparer les dérivés spirooxoindoles en modulant la librairie des 1,3- dicarbonylés et de l'urée, on cite à titre d'exemples:

- Bitá et son équipe<sup>164</sup> ont préparé les spirooxindole-DHPMs en utilisant des **béta dicarbonyles cycliques et la nanocatalyse** (Schéma. III.1).

<sup>155</sup>Sharaf, O.; Bull. A. Fac. Pharm. **1997**, 82, 3579.

<sup>156</sup>Srivastava, S. K.; Srivastava, S.; Srivastava, S. D. *Indian J. Chem.* **1999**, 38, 183–187.

<sup>157</sup>Kupini, M.; Medi-ari, M.; Movrin, M.; Maysinger, D. *J. Pharm. Sci.* **1979**, 68, 459–462.

<sup>158</sup>Bhattacharya, S. K.; Chakraborti, A. *Indian. J. Exp. Biol.* **1998**, 36, 118–121.

<sup>159</sup>Gamal-Eldeen, A.; Kawashty, S.; Ibrahim, L.; Shabana, M. *J Nat Remedies.* **2004**, 4, 81–96.

<sup>160</sup>Tozkoparan, B.; Ertan, M.; Kelicen, P.; Demirdamar, R. *Synthesis. Farmaco.* **1999**, 54, 588–593.

<sup>161</sup>Kappe, C. O.; Fabian, W. M. F.; Semons, M. A. *Tetrahedron.* **1997**, 53, 2803–2807.

<sup>162</sup>Ranise, A.; Bruno, O.; Bondavalli, F.; Schenone, S. *Farmaco.* **1994**, 49, 551–558.

<sup>163</sup>Kappe, C. O. *Biologically. Eur J Med Chem.* **2000**, 35, 1043–1052.

<sup>164</sup>Lahsasni, S.; Mohamed, M. A. A. *J. Chem.* **2014**, 18, 12.

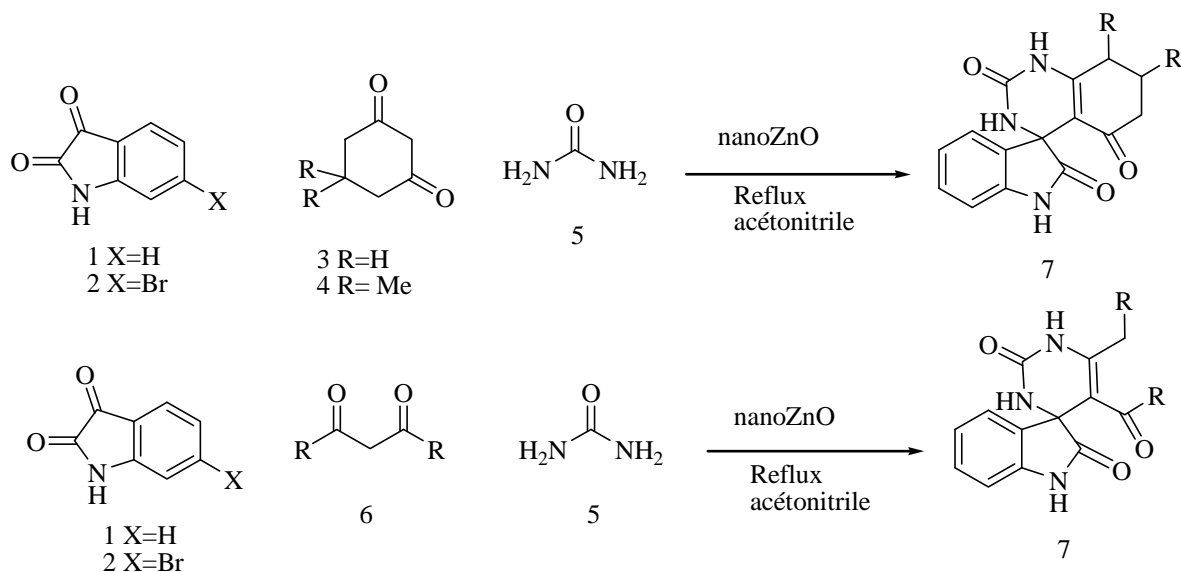


Schéma. III.1

- Avec d'autres *béta dicarbonyles cycliques* Hassan Kefayati<sup>165</sup> et son équipes ont préparé les *Spiro[oxindole-quinazoline/pyrimidine]ones* en utilisant différents catalyseurs acides ( CH<sub>3</sub>COOH , HCl, NaHSO<sub>4</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, FeCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub> )(Schéma. III. 2).

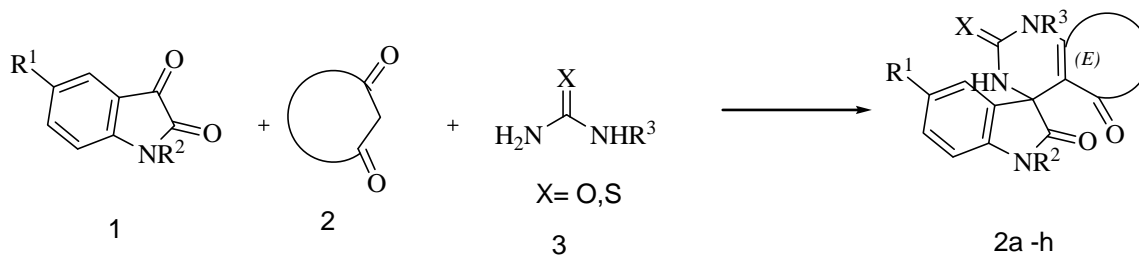


Schéma. III.2

- D'autres systèmes spirocyclic type [indole-3,4\_-pyrano[2,3-*c*]pyrazole] sont préparés on changeant le réactif à méthylène activé et l'amine , comme dans le cas de **Michail N** et col qui ont activé la réaction par induction électrochimique<sup>166</sup>(Schéma. III. 3).

<sup>165</sup> Hassan, K .; Kurosh, R.M.; Masoumeh ,Z .; Sanaz ,H. *Letters in Organic Chemistry*, **2010**, *7*, 277-282.

<sup>166</sup>Michail , N.; Elinson , A.S. ; Dorofeev ,F. M. Miloserdov .;Gennady I. N. *Mol Divers* .**2009**, *13*,47–52.

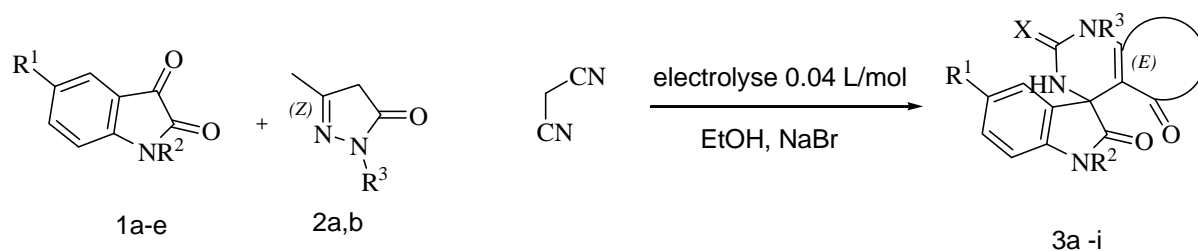


Schéma. III. 3

- Des acides aminés sont également utilisés par Bergman *et coll.*<sup>166</sup> pour préparer des *pyrrolidine-2-spiro-3-(2-oxindole)*. dans un milieu avec méthanol/eau (Schéma. III. 4).

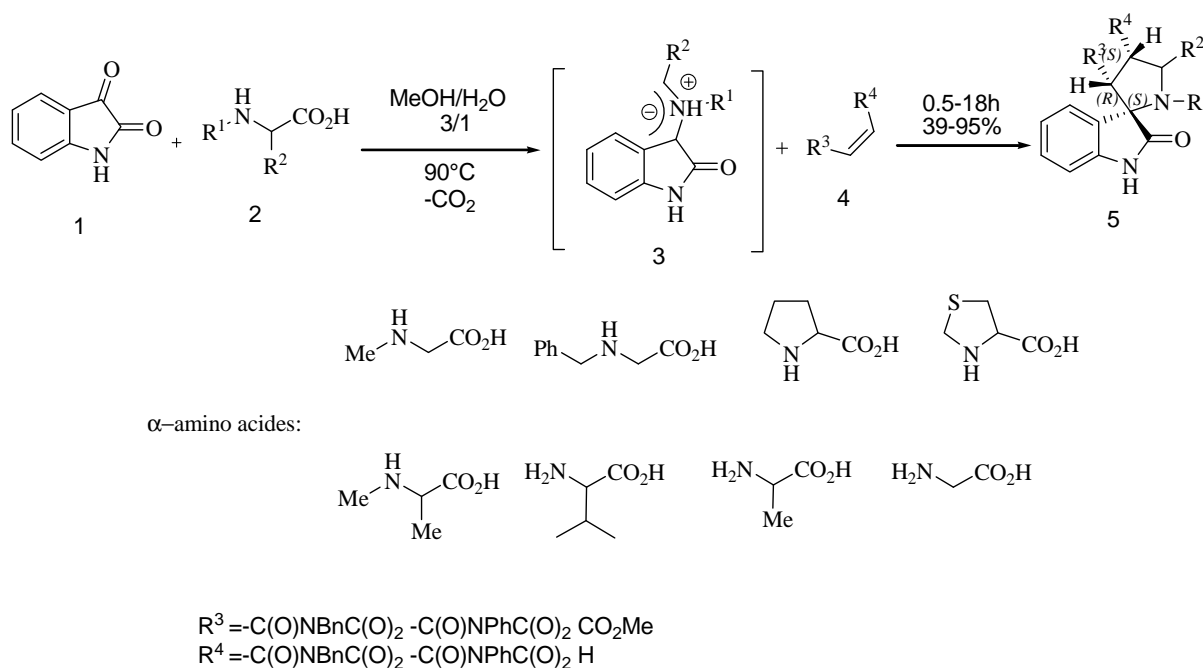


Schéma. III. 4

- L'isatine est utilisée également avec l'acide barbiturique et la 1,3-cyclohexadione pour préparer des *spiro[chromeno[2,3-d]pyrimidine-5,3'-indoline]-tétrones*, par catalyse K-10<sup>167</sup> avec un liquide ionique en 30 **minute** (Schéma. III. 5).

<sup>167</sup>Mojtaba, M.; Moghaddam.; Ayoob, B.; Mohamad, M.; Akhondi.; Amir, H.; Zarnani, R. G. *Org. Chem. J.* **2010**, 2, 54-59.

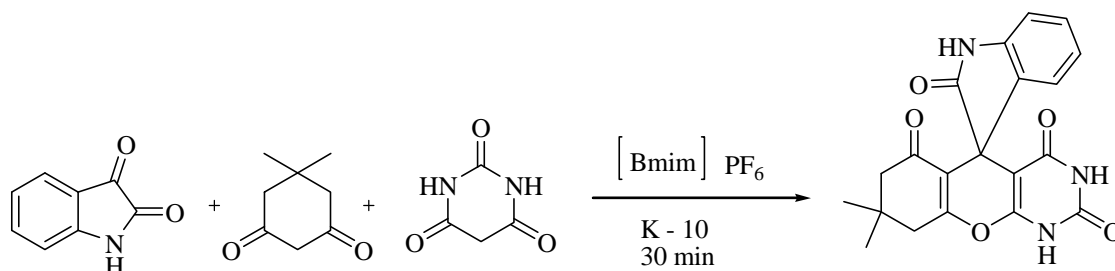


Schéma. III. 5

- Avec la *dimédone* plusieurs voies catalytiques sont réalisées : Lahsasni *et coll.* ont utilisés le cerium nitrate ammonium CAN<sup>168</sup>, alors que Abbas a préparé les spiro[benzo[h]quinoline-7,3- indolines] en utilisant une amine type alpha amino naphthalène sous catalyse protique organique<sup>169</sup>.
- l'équipe de AJITHA ont utilisé un dérivé de l'urée ; sous forme de *semi carbazone isatine*, pour développer des systèmes hétérocycliques portant l'**indole** et la *DHPM*<sup>170</sup>(Schéma. III. 6).

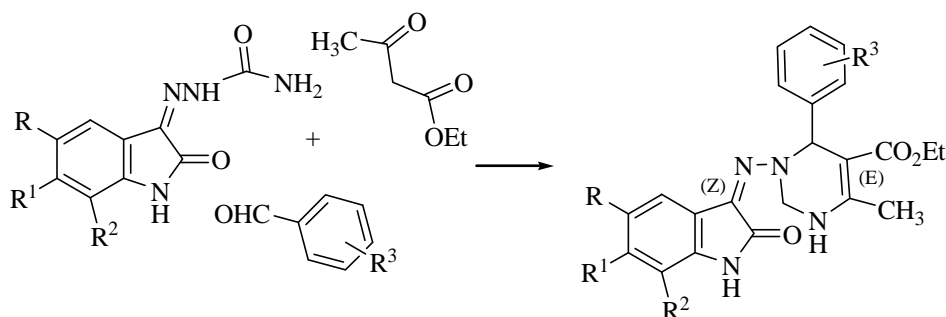


Schéma. III.6

- Les spirooxoindoles sont préparés par la réaction de Biginelli-like par S. Gao et Coll.<sup>171</sup> (Schéma.III. 6).

<sup>168</sup>ABBAS ,R.; MIRANDA ,E.V.J. *Chem. Sci.* **2014** ,126, 169–176.

<sup>169</sup>Hassan, K .; Kurosh, R.M.; Masoumeh ,Z .; Sanaz ,H.*Letters in Organic Chemistry*, **2010**, 7, 277-282.

<sup>170</sup>AJITHA ,M.;RAJNARAYANA, K. *International Journal of Pharma and Bio Sciences.***2011**, 2 ,4.

<sup>171</sup> Gao S.; Hsuan Tsai, C.; Tseng C.; Yao C. *Tetrahedron Lett.*,**2008**, 64, 9143.

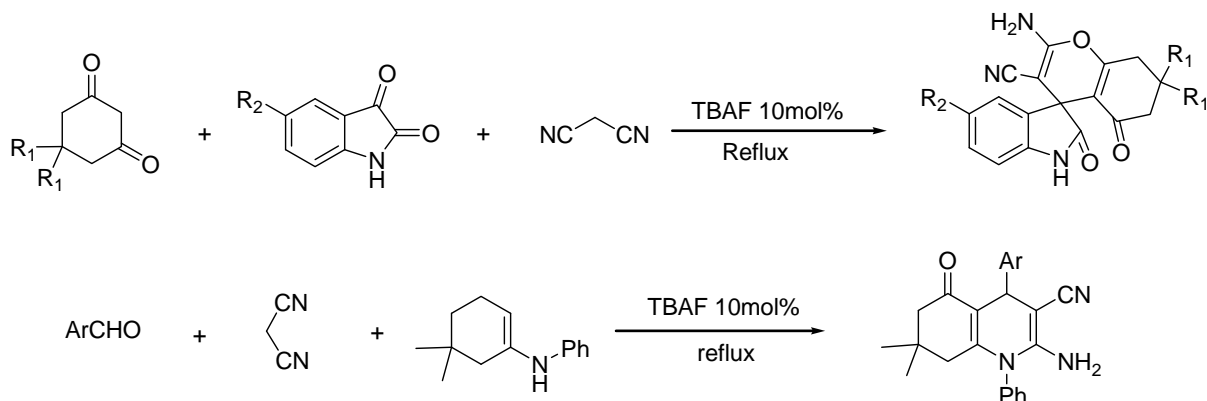


Schéma. III.7

- K. Rad-Moghadam et Coll.<sup>172</sup> ont décrit une méthode efficace pour la synthèse des systèmes d'un spirocyclopyrane-oxindoles en utilisant des matériaux de départ simples et facilement disponibles sous catalyse du liquide ionique [BMIM]BF<sub>4</sub>. Les quantités du liquide ionique comme solvant et catalyseur peuvent être récupéré pour être réutilisé plusieurs fois. Autres caractéristique de la présente méthode sont l'absence d'un catalyseur métallique ou de solvants supplémentaires. (Schéma. III. 6).

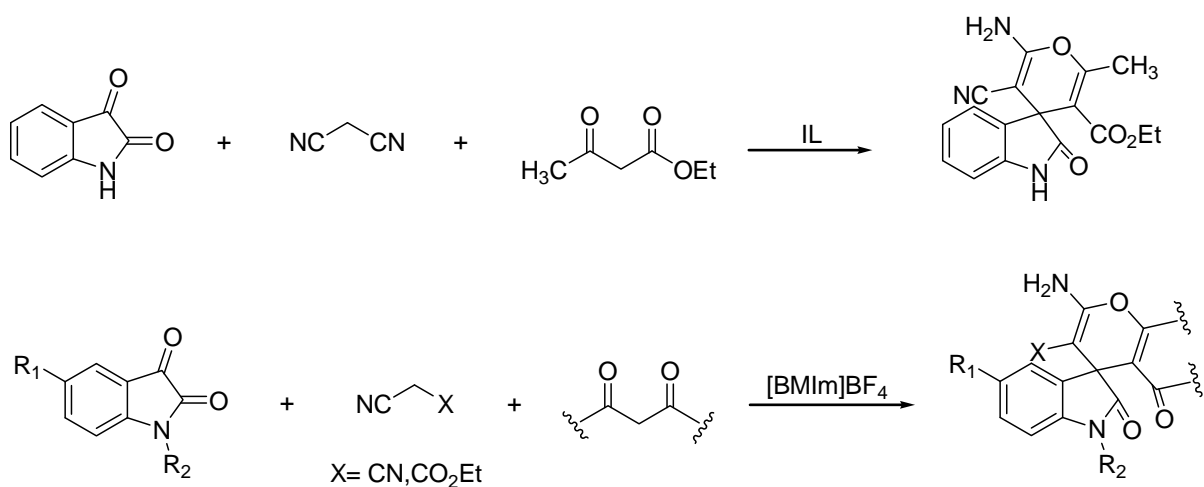


Schéma. III.8

Parmi ces systèmes nous avons ciblés les *spiro[chromène-oxindoles]*(Figure III.6).

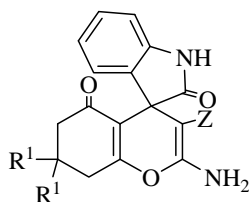


Fig.III.6

<sup>172</sup> Rad-Moghadam, K.; Youseftabar-MiriL, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 67, 5693.



Pour les préparer, nous allons utiliser la réaction suivante nommée Biginelli-like (Schéma. III. 9).

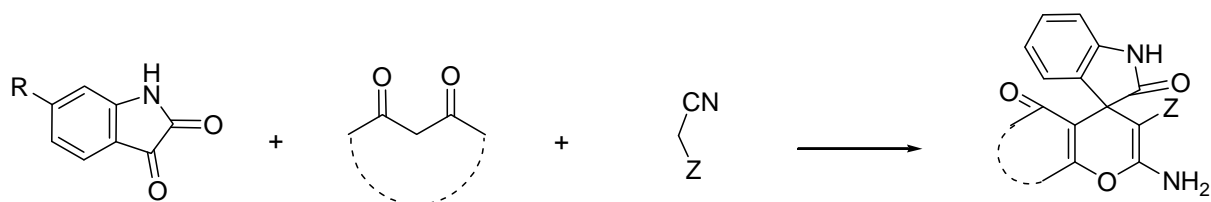


Schéma. III.9

Le criblage bibliographique quant à la catalyse de la réaction de Biginelli-like, utilisant l'isatine, laisse prévaloir la catalyse acide sur les autres voies catalytiques, nous avons alors saisi la catalyse par un **potentiel d'électrons** pour étude comme nouvelle voie catalytique pour la préparation des **spiro[chromène-oxindoles]**.

### III.3.Optimisation des conditions réactionnelles

Dans un premier lieu, nous avons sélectionné quelques catalyseurs que nous avons soumis à une réaction test : comprenant un mélange équimolaire d'isatine **1a**, de dimédone **2a** et de malonitrile **3a** dans l'éthanol en présence du catalyseur (10mol%, 100% à l'isatine.). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux durant 60 min (Schéma. III.10).

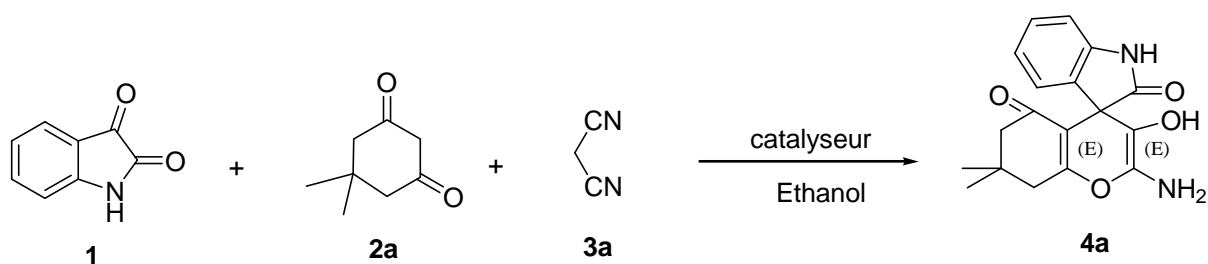


Schéma. III.10

Les résultats sont réunis dans le tableau suivant

**Tableau III.1:** Synthèse de spirooxindole **4**: en présence de catalyseurs.<sup>a</sup>

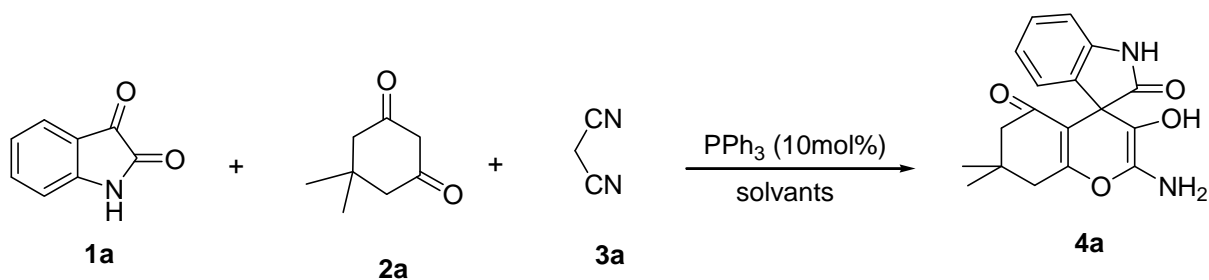
Entrée	Catalyseur	Rendement <sup>b</sup> (%)
<b>1</b>	DABCO	78
<b>2</b>	<b>PPh<sub>3</sub></b>	<b>93</b>
<b>3</b>	Et <sub>3</sub> N	58
<b>4</b>	FeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O	82
<b>5</b>	Acide Borique	67

D'après les résultats obtenus, on observe que le produit **4a** est obtenu généralement avec de bons rendements sauf pour la triéthylamine (**Tableau III.1**, entrée 3), la triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>) reste le meilleur catalyseur (**Tableau III.1**, entrée 2). L'efficacité de la PPh<sub>3</sub> est due probablement au caractère mou du phosphore qui favorise l'interaction avec les espèces électrophiles.

*Cette étude nous a permis de fixer PPh<sub>3</sub> comme catalyseur pour optimiser les conditions de la réaction.*

### III.3.1.Détermination du solvant

La réaction est menée à reflux dans des solvants usuels de la réaction de Biginelli: l'éthanol, l'acétonitrile et le tétrahydrofurane avec des quantités de réactifs équimolaire en présence du catalyseur (10mol% 100% à l'isatine) (Schéma. III.11).



**Schéma. III.11**

Les résultats en rendements sont réunis dans le tableau suivant (**Tableau III.2**) :

**Tableau III.2:** Synthèse de spirooxindole **4** catalysée par PPh<sub>3</sub>

Entrée	Solvant	Temps (h)	T (°C)	Rendement <sup>b</sup> (%)
<b>1</b>	EtOH	12	T.A	84
<b>2</b>	EtOH	1	Reflux	93
<b>3</b>	H <sub>2</sub> O	1	Reflux	90
<b>4</b>	<b>EtOH/H<sub>2</sub>O (1/1)</b>	<b>0.5</b>	<b>80</b>	<b>98</b>
<b>5</b>	CH <sub>3</sub> CN	5	Reflux	75
<b>6</b>	THF	2.5	Reflux	57

<sup>a</sup> : Les réactions ont été effectuées dans 5mL de solvant. <sup>b</sup> : Rendements en produits purs.

*Cette étude montre que le solvant joue un rôle majeur dans la réaction. L'utilisation des solvants polaires aprotiques comme l'acétonitrile ou le THF donnent le spirooxindole **4a** avec des rendements entre bon et moyen et des temps étendus pour compléter les réactions (**Tableau III.2**, entrée 5 & 6). Les solvants protiques comme l'EtOH et l'eau à reflux donnent de meilleurs rendements (**Tableau III.2**, entrée 2 & 3). Le mélange EtOH/H<sub>2</sub>O constitue le meilleur solvant de la réaction en terme de rendement et de temps de réaction (**Tableau III.2**, entrée 4). Cette étude nous a permis d'opter pour les réactions en milieu protique (éthanol/eau) à 80°C*

### III.3.2. Détermination de la quantité du catalyseur

L'étude précédente nous a permis de déterminer le milieu favorable (éthanol/eau) que nous allons utiliser pour déterminer la quantité optimale du catalyseur (PPh<sub>3</sub>) *vis-à-vis* de la réaction teste. Pour cela nous avons fait varier la quantité du catalyseur de 0 mol% à 20 mol% (à l'égard de l'isatine). Les résultats sont donnés dans le tableau suivant (tableau III.3).

**Tableau III.3:** Synthèse de spirooxindole **4** catalysée par PPh<sub>3</sub> : Quantité de PPh<sub>3</sub>.<sup>a</sup>

Entrée	Catalyseur	Quantité du catalyseur (mol%)	Temps (min)	Rendement <sup>b</sup> (%)
<b>1</b>	sc	---	60	83
<b>2</b>	PPh <sub>3</sub>	2	30	92
<b>3</b>	PPh <sub>3</sub>	5	30	94
<b>4</b>	PPh <sub>3</sub>	10	30	98
<b>5</b>	PPh <sub>3</sub>	20	30	80

<sup>a</sup> : Les réactions ont été dans 5ml du mélange et chauffé à 180°C <sup>b</sup> : Rendements en produits purs

On a pu constater que lorsqu'on augmente la quantité de  $\text{PPh}_3$  de 0 à 5 mol %, le rendement croit de 83 à 94% (**Tableau III.3**, entrées 1-3). Le meilleur rendement est obtenu avec 10mol% de  $\text{PPh}_3$  (**Tableau III.3**, entrée 4). Nous constatons, sans pouvoir l'expliquer, qu'au-delà de 10 mol% le rendement décroît (**Tableau III.3**, entrée 5).

*A travers cette étude nous avons déterminé les conditions optimales vis-à-vis d'une réaction teste que nous allons généraliser à d'autre composés 1,3-dicarbonylés.*

### III.3.3.Généralisation de la réaction de Biginelli-like catalysée par la triphénylphosphine :

Après avoir déterminé les conditions optimales de la réaction de Biginelli (un mélange de solvant EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (50/50), à  $80^\circ\text{C}$  et 10 mol% de  $\text{PPh}_3$ ), nous avons procédé à leurs applications pour préparer quelques spirooxindoles par variation des réactifs de chaque librairie. Nous avons utilisé: deux dérivés d'isatine, 4 composés 1.3 dicabonylés et deux réactifs à méthylène activés à savoir le malonitrile et le malonate d'éthyle (Schéma. III.12).

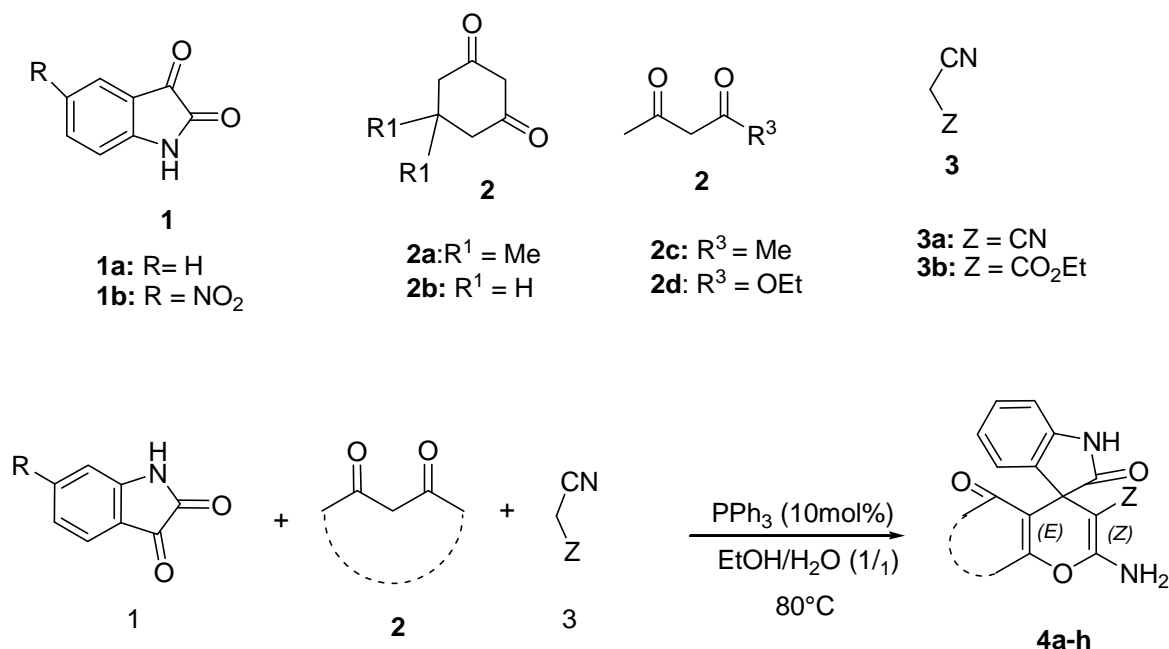


Schéma. III.12

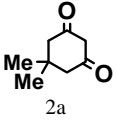
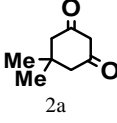
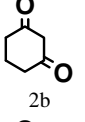
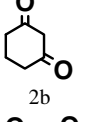
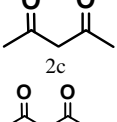
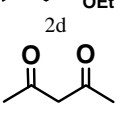
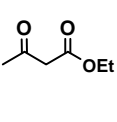
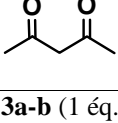

### Chapitre III. La réaction de Biginelli-Like et la catalyse basique

Le mélange des trois réactifs dans les proportions 1/1/1 molaires dans le mélange éthanol/eau (5ml) est chauffé à 80°C sous agitation pendant un temps de réaction spécifique à chaque réaction (déterminé par CCM). Le mélange résultant est versé sur de l'eau glacée, le précipité formé est récupéré par simple filtration. Le produit brut est purifié par recristallisation dans de l'EtOH.

Les différents Spirooxindoles obtenus sont réunis dans le tableau suivant:

**Tableau III.4:** Synthèse des spirooxindoles **4** catalysée par PPh<sub>3</sub>.<sup>a</sup>

Les réactions ont été réalisées avec l'isatin**1** (1 éq.), les dérivés 1,3-dicarbonyle **2a-d** (1 éq.) et le malonitrile<sup>a</sup>: ou

Entrée	<b>2</b>	R	Z	Produit	Temps (h)	Rdt <sup>b</sup> (%)	T <sub>fus</sub> (C°) Mesurée
1		H	CN	<b>4a</b>	0.5	95	290-300
2		H	CO <sub>2</sub> Et	<b>4b</b>	1	90	260-262
3		H	CN	<b>4c</b>	0.5	91	> 300
4		H	CO <sub>2</sub> Et	<b>4d</b>	0.45	89	260-265
5		H	CN	<b>4e</b>	2	78	290-300
6		H	CN	<b>4f</b>	2	80	200-210
7		H	CN	<b>4g</b>	2	85	268-270
8		NO <sub>2</sub>	CN	<b>4h</b>	2.5	89	270-272
9		NO <sub>2</sub>	CN	<b>4i</b>	2.5	83	300-302

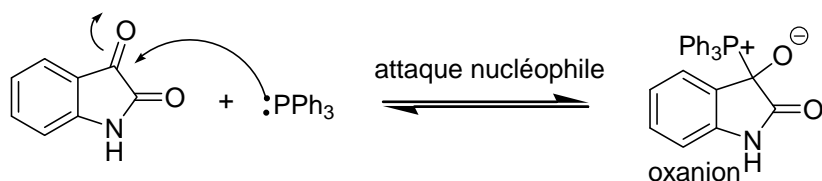
le malonate d'éthyle **3a-b** (1 éq.). <sup>b</sup>: Rendements en produits purs

D'après les résultats nous constatons que:

- Avec les composés 1,3-dicarbonylés cycliques (la dimédone ou la cyclohexane-1,3-dione): les rendements sont excellents avec le malonitrile par rapport au malonate d'éthyle (**Tableau III.4**, entrées 1-4) car le groupe méthylène est plus actif dans le malonitrile que dans le malonate d'éthyle (voir les  $pK_a$  respectifs 11.1 ; 16.4) à cause des effets électroniques des groupes nitriles plus important qu'avec les groupes esters.
- Avec les composés 1,3-dicarbonylés acycliques, tels que la 2,4-pentanedione ou l'acétoacétate d'éthyle; les rendements sont bons (**Tableau III.4**, entrées 5-9)
- La réactivité des 1,3 dicarbonylés cycliques est plus accrue comme nous le constatons à travers les rendements (**Tableau III.4**, entrées 1-4): car dans le cas de  $\beta$ -dicétone cycliques, les fonctions cétones proprement dites avec leurs effets attracteurs accentuent l'acidité du proton alpha (les  $pka$  sont entre 5 et 6 ); alors que dans les composés dicarbonylés acycliques porteur des fonctions mixtes (cétone et ester), les effets électro-attracteurs sont moindres pour la fonction ester , ce qui se manifeste par des  $pK_a$  qui se situe entre 10 et 13; pour le 1,3 pentadione; la chaîne étant plus stable et par conséquent sa réactivité est moindre que les 1,3 cyclohexane diones , le  $pK_a= 9$  le confirme .

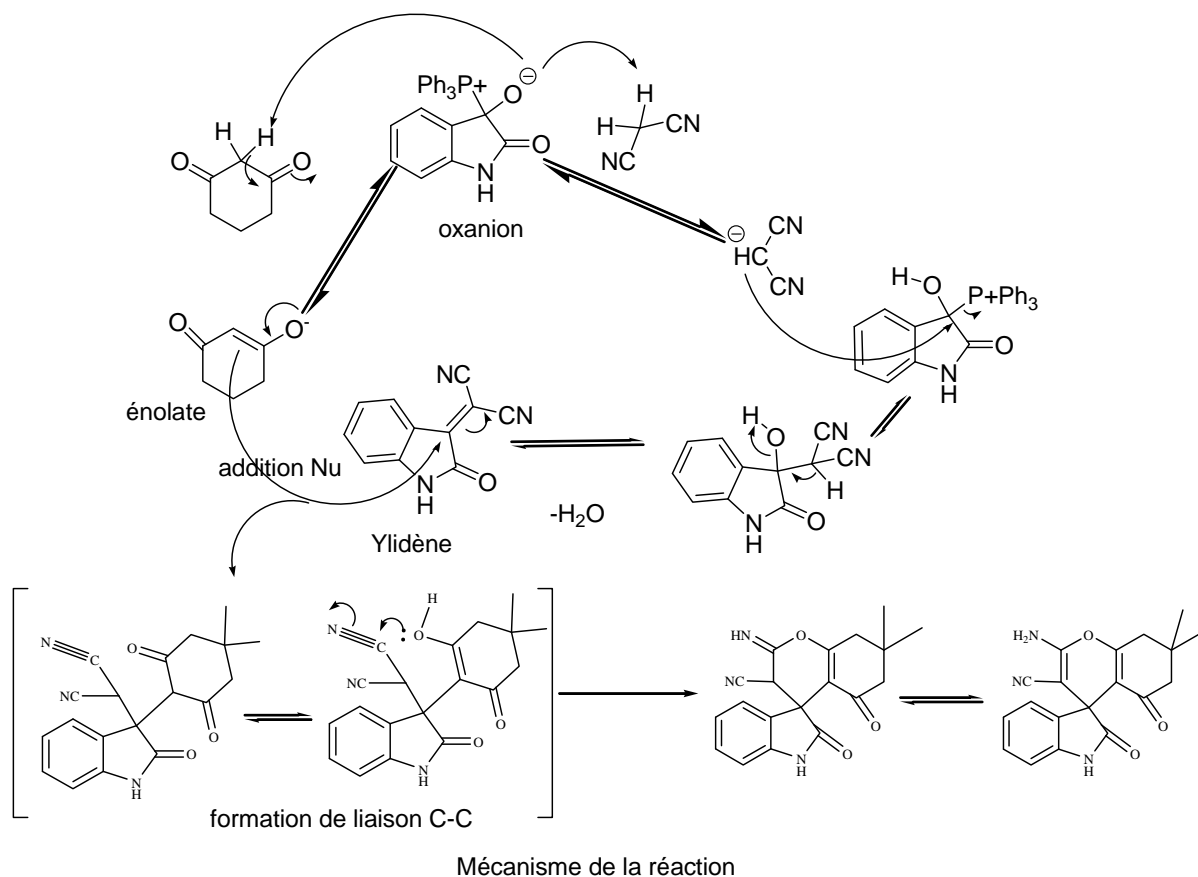
Nous proposons ci-dessous le mécanisme de la réaction :

Étant donnée que la nucléophilie et la basicité sont des propriétés duales, dans notre cas la triphényl phosphine n'intervient pas comme base mais plutôt comme nucléophile, la réaction débute par une attaque nucléophile sur le carbone du carbonyle qui présente un caractère électrophile, (Schéma. III.13).



**Schéma. III.13**

C'est l'oxanion nucléophile généré par l'attaque se manifeste comme base vis-à-vis des protons acides pour permettre d'une part la condensation de Knoevenagel pour donner l'ylidène et d'autre part la formation de l'énolate ; ensuite l'ylidène et l'énolate réagissent par addition nucléophile pour former une nouvelle liaison carbone-carbone ; (Schéma. III.14).



**Schéma. III.14**

La question qui se pose pourquoi l'énolate n'a pas réagi avec le proton acide du béta carbonyle (la dimédone) en premier afin que le mécanisme de la réaction évolue autrement ? La raison c'est que le proton est moins acide, ce qui est en accord avec les valeurs des pKa du malonitrile et de la dimédone (11-16), ce qui est confirmé expérimentalement par la réaction de condensation de l'isatine avec le manonitrile (voie-1) qui est plus rapide que celle avec la dimédone (voie-2), (Schéma. III.15).

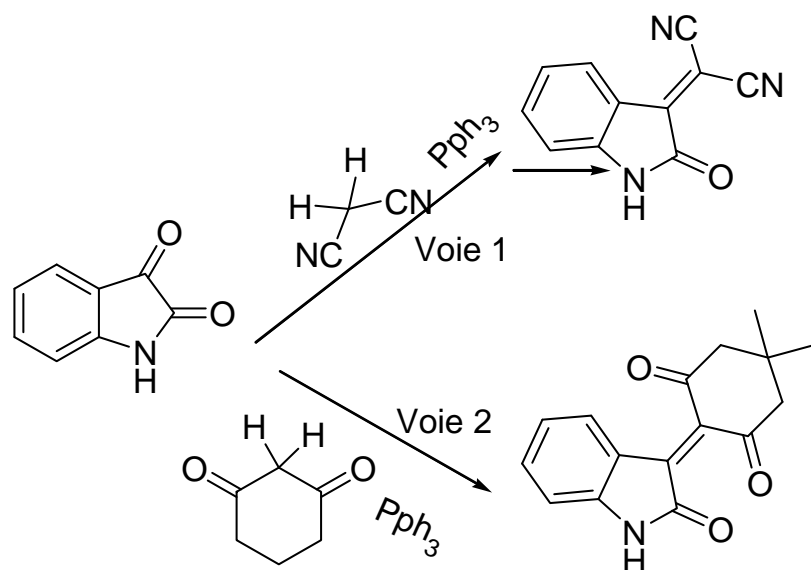
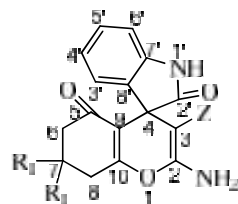


Schéma. III.16

*Ainsi il est établi que la réaction évolue selon le mécanisme proposé.*

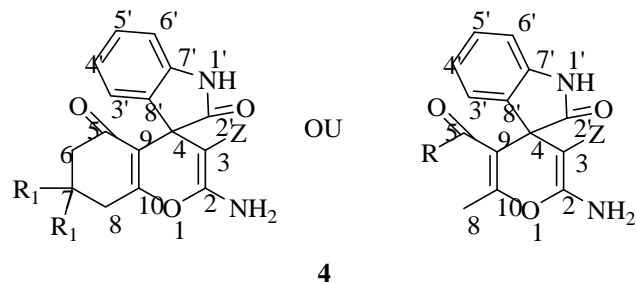


**Tableau19** : Données de RMN<sup>1</sup>H des dérivés de 2-amino-7,7-diméthyl-2',5-dioxo-5,6,7,8-tétrahydrospiro[chromène-4,3'-indoline]-3-carbonitrile



Produit	NH	NH <sub>2</sub>	Ar	CH <sub>2</sub> (C-8) et CH <sub>2</sub> (C-6)	CH <sub>2</sub> (C-7)	R <sup>1</sup>	Z	C-6
<b>4a</b>	10.40(s, 1H, NH)	7.1 (s, 2H)	7.17 (t, J= 7.6, 1.3Hz, 1Harom); 7.00 (d, J= 6.4 Hz, 1Harom); 6.90 (t, J= 7.4 Hz, 1Harom); 6.80 (d, J= 7.6 Hz, 1Harom)	2.5, m, 2H 2.1(m,2H,CH <sub>2</sub> )	-	1.1 (s, 3H, CH <sub>3</sub> );1.00 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	-	-
<b>4b</b>	10.2(s, 1H, NH)	7.9 (s, 2H)	7.1 (t, J= 7.35, 1Harom); 6.9 (d, J= 7.6Hz, 1Harom); 6.8 (t, J=7.4Hz, 1Harom); 6.7 (d, J= 7.6Hz, 1Harom)	2.4 (m, 4H)	-	1.0 (s, 3H); 1.1 (s, 3H)	4.7 (q, J= 7.1 Hz, 2H);	-
<b>4c</b>	10.4 (1H, s, NH)	6.8 (d, J= 7.6Hz, 1Harom), 6.9 (t, J= 7.4Hz, 1Harom), 7.1 (t, J= 7.1Hz, 1Harom), 7.2 (m, 2H, NH <sub>2</sub> , Harom),		2.20 (2H, s, CH <sub>2</sub> ), 2.7 (2H, s, CH <sub>2</sub> ),	-	1.90-2 (2H, m, CH <sub>2</sub> )	-	-
<b>4d</b>	10.2 (s, 1H, NH);	7.9 (s, 2H, NH <sub>2</sub> )	7.1 (t, J= 7.5Hz, 1Harom); 6.9 (d, J= 7.3, 1Harom); 6.80 (t, J= 7.3, 1Harom); 6.7 (d, J= 7.6, 1.4 Hz, 1Harom)	2-2.3(m,6H, 3H <sub>2</sub> )	-	-	0.78 (t, J= 7.0Hz, 3H) 4.8 (q, J=7.1Hz, 2H)	-
<b>4e</b>	10.4 s(1H, NH).	6.8(d, J=7.62,1H, Harom), 6.90(t J=7.21,1H, Harom), 7.1(d J=6.92,1H, Harom), 7.2 m (3H,Harom, NH <sub>2</sub> ),		2.1 s (3H, CH <sub>3</sub> )	-	-	-	2.3 s (3H, CH <sub>3</sub> ),
<b>4f</b>	10.35 s(1H, NH).	7.5 (m, 2H, NH <sub>2</sub> ),	6.7( d, J=7.67,1H, Harom), 6.9(d J=7.67,1H, Harom), 7.1( t J=7.43,1H, Harom), 7.3( d J=7.27,1H, Harom),	2.3 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ),	-	-	-	2.3 s (3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.7-2.9 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ),
<b>4g</b>	10.5(s,1H,NH).	6.8 (t J=7.2,1Harom), 7.0 (d, J=7.21,1H, Harom), 7.1 (d, J=6.92,1H, Harom), 7.2(m,3H,1Harom,NH <sub>2</sub> ),		2.4 (s,3H, CH <sub>3</sub> ),	-	-	-	3.6 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ),
<b>4h</b>	11.2s(1H, NH).	7.35(s,2H,NH <sub>2</sub> ),	8.04(d, 1H, J 2.4 Hz, 4-Harom), 8.2 (dd, 1H, J 8.6 et 2.4 Hz, 6-H), 7.46(d, 1H, J 8.6	2.37 (s,3H,CH <sub>3</sub> ),	-	-	-	2.5 m (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0.8 (t,3H, J 7.2 Hz,
<b>4i</b>	11.1s(1H, NH).	7.306(s,2H,NH <sub>2</sub> ),	6.9-7.1 (m, 1Harom), 7.9-8.0(m,1Harom), 8.127-8.169 (m,1Harom),	2.25 (s,3H,CH <sub>3</sub> ),	-	-	-	2.5 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ),

**Tableau 20:** Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés de 2-amino-7,7-diméthyl-2',5-dioxo-5,6,7,8-tétrahydrospiro[chromène-4,3'-indoline]-3-carbonitrile ( ppm) :



Produit	C <sub>5</sub> Océto ne/ester	C <sub>2</sub>	C <sub>2'</sub>	(Z)CO ester	CN	C arom.	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>7</sub>	2CH <sub>3</sub> (R <sub>1</sub> )	2CH <sub>2</sub>		C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	<b>Z</b>		<b>R</b>
											C-8	C-6			CH <sub>2</sub> ester	CH <sub>3</sub> ester	
<b>4a</b>	195.1	164.3	178.2	-	117.5	110.8-142.1	76.5	46.9	30.8	27.1-27.7	57.5	32.0	109.4	158.9	-	-	-
<b>4b</b>	195.8	164.9	177.7	168.2	-	113.1-139.4	78.5	47.1	32.4	28.1-28.5	58.2	32.9	110.4	142.9	61.8	14.3	-
<b>4c</b>	195.47	166.48	178.58	-	112.31	122.1-159.06	57.93	47.31	20.24	-	27.17	36.81	109.58	166.48	-	-	-
<b>4d</b>	196.3	165.6	181.4	168.2	-	114.5-144.3	77.0	47.5	31.6	-	59.9	27.6	109.1	159.7	60.5	13.7	
<b>4e</b>	197.32	159.34	178.68	-	114.94	117.70-142.07	56.74	49.49	-	-	19.44	-	109.55	156.38	-	-	30.84(OCH <sub>3</sub> )
<b>4f</b>	164.60	159.03	178.72	-	109.43	142.23-117.63	56.54	49.04	-	-	18.67	-	104.71	158.64	-	-	13.08( CH <sub>3</sub> ester);60.37 CH <sub>2</sub> ester
<b>4g</b>	165.19	159.01	178.61	-	117.58	119.89-142.00	56.51	49.12	-	-	<b>18.90</b>	-	104.91	158.56	-	-	51.52(OCH <sub>3</sub> )
<b>4h</b>	164.18	160.51	179.18	-	109.60	117.12-148.50	55.17	49.14	-	-	18.39	-	102.94	159.00	-	-	13.2( CH <sub>3</sub> ester);60.62 CH <sub>2</sub> ester
<b>4i</b>	196.95	159.65	179.17	-	114.15	117.09-142.29		55.57	-	-	31.53	-	148.51	159.05	-	-	49.52(OCH <sub>3</sub> )

## Analyses spectroscopiques

### RMN $^1\text{H}$ :

Les données de la RMN du proton rassemblées toutes dans le tableau 6 sont en bon accord avec les structures des spirooxindoles préparées, ainsi que celles rapportées dans la bibliographie.

En effet, les spectres RMN  $^1\text{H}$  montrent deux signaux sous forme de singulets larges entre 10.17-10.40 et 7.26-8.82 ppm, d'intégration 2H et 1H respectivement, identifiant les groupements  $\text{NH}_2$  et NH respectivement. Les protons aromatiques apparaissent entre 6.75-7.17 ppm, sous différentes formes et multiplicités d'intégration totale égale à 4H. Ces 4 hydrogènes donnent théoriquement deux doublets dédoublés et deux autres signaux sous forme de triplets dédoublés, cependant, on voit sur les spectres faits à 250 MHz un doublet et un triplet au lieu du doublet dédoublé et du triplet dédoublé au couplage *ortho et méta*.

Les deux protons portés par le carbone C-6 montrent sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  des signaux différents selon le réactif utilisé: Un singulet à 2.35 ppm ou deux doublets ( $J=16\text{Hz}$ ) si on met en jeu la dimédone comme réactif pour les composés **4b** et **4a** respectivement. Pour ce dernier, le  $\text{CH}_2$  en position 6 est un système AB du second ordre fortement couplés ( $2J_{AB}=16\text{Hz}$ ), comme ce  $\text{CH}_2$  n'est pas couplé à d'autres hydrogènes, cela implique que ces 2H portés par le même carbone sont chimiquement inéquivalents.. Les 2H sont alors *diastéréotopes* non équivalent chimiquement et donc couplés.

Contrairement aux protons portés par C-6, les deux protons portés par le carbone C-8 saurent sous forme de singulet pour les deux produits **4a** et **4b**, sauf que le déplacement chimique est plus déblindé = 2.52-2.56 ppm à cause de l'effet mésomère attracteur le la double liaison conjuguée avec le carbonyle.

Dans le cas du composé **4d** obtenu avec la 1,3-cyclohexanedione, on distingue deux triplets à 2H chacun, un quintuplet d'intégration 2H qui correspondent respectivement aux protons portés par les carbonnes C-6, C-8 et C-7.

Le quadruplet d'intégration 2H observé à environ 3.4-4.2 ppm et le triplet d'intégration 3H à 0.75-1.1 ppm, explique la présence du groupement éthyle ( $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ) d'un ester. Finalement le singulet qui sort entre 0.9 et 1.1 ppm d'intégration 6H caractérise les deux  $\text{CH}_3$  portés par le carbone C-7 (pour les composés **4a** et **4b**).

### RMN $^{13}\text{C}$ :

L'attribution des principaux signaux en RMN  $^{13}\text{C}$  est récapitulée dans le tableau **19**. L'analyse spectrale des composés préparés montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 195.1 et 197.32 ppm correspondant au groupement carbonyle de la fonction cétone. Les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone entre 110.8 et 159.06 ppm, alors que les carbones quaternaires C-2', C-2, C-10 et le carbone de l'ester résonnent respectivement dans l'intervalle [177.7-179.18] ppm, [164.3-166.48] ppm, [142.9-166.48] ppm et 168.2 ppm suivis par le carbone de la fonction nitrile qui sort vers [109.43-117.58] ppm. Un signal à champ fort caractéristique des spirooxindoles est celui du carbone C-4 qui sort vers 46.9 jusqu'à 55.57 ppm. Les autres signaux situés aussi à champs fort, sont ceux des groupements méthylènes en C6 et C8 qui apparaissent respectivement dans les intervalles [27.6-32.9] ppm et [57.5-59.9] ppm. On observe aussi les deux carbones C-3 et C-9 qui sortent respectivement à 77.0-78.5 et 109.1-110.4 ppm. De même, les deux groupements méthyles donnent un signal à 27.7-28.5 ppm. Le carbone C-7 qui porte les deux radicaux  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^1$  donne un signal à 30.8-32.4 ppm, les  $\text{OCH}_3$  et  $\text{CH}_3$  ESTER et  $\text{CH}_2$  ESTER du radicale R apparaissent respectivement dans les intervalles [30.84-51.52], [13.08-13.2], [60.37-60.62], et on trouve finalement le pic du méthyle de l'ester vers 14.3 et 13.7 ppm.

#### ***IV.4 Conclusion***

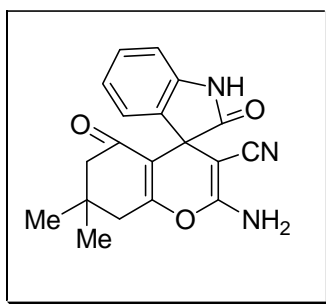
Au vu de l'importance des spirooxindoles comme potentiel en produits utiles et plus particulièrement en produits biologiquement actifs, qui drainent beaucoup de chercheurs pour élargir leur bibliothèque et développer de nouvelles voies de synthèses plus adéquates, nous avons développé une nouvelle voie catalytique, en usant du pouvoir nucléophile de la triphénylphosphine, pour développer une catalyse basique très performante à travers un oxanion. Cela ouvre une nouvelle brèche de la catalyse basique initiée *in situ* par l'action d'un nucléophile.

### III.5.Partie expérimentale

➤ **Mode opératoire général pour la synthèse des Spirooxindoles :**

Dans un ballon de 50ml, on introduit l'isatin (1mmol), un composé 1,3-dicarbonylé (1mmol), un dérivé du malonitrile ou du l'urée (1mmol) et une quantité catalytique de la triphénylphosphine (10mol %). On porte le mélange à reflux dans l'eau/éthanol : 1/1 (5ml) pendant le temps indiqué dans les tableaux 4 et 8. (L'évolution de la réaction est suivie par CCM). Le mélange réactionnel, laissé revenir à la température ambiante, est décomposé ensuite sur de l'eau glacé et agité pendant quelques minutes. Le solide formé est filtré sous vide, puis purifié par recristallisation dans l'éthanol.

**(4a): 2-Amino-7,7-diméthyl-2',5-dioxo-5,6,7,8-tétrahydrospiro[chromène-4,3'-indoline]-3-carbonitrile.**



(4a)

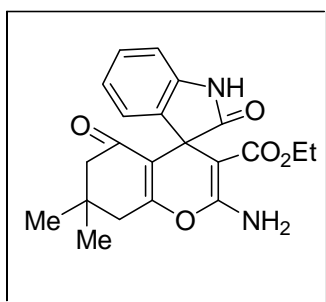
T fus. = 290-300 °C

**IR** (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 3375.2 (NH<sub>2</sub>), 2191.0 (C N), 1720.4 (C=O), 1654.8 (C=O) amide, 1342.4 (Cq- NH), 1215.1 (éther - insaturé).

**RMN 1H** (DMSO-d<sub>6</sub>): (ppm) 10.40(s, 1H, NH); 7.1(s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7.17 (t, J= 7.6, 1.3Hz, 1H); 7.00 (t, J= 7.4 Hz, 1H); 6.90(d, J= 7.3 Hz, 1H); 6.80 (d, J= 7.6 Hz, 1H); 2.5 (m, 2H); 2.1 (m, 2H); 1.1 (s, 3H); 1.00 (s, 3H).

**RMN 13C** (DMSO-d<sub>6</sub>): (ppm) 195.1, 164.3, 178.2, 110.8, 123.1, 128.3, 128.9, 129.0, 142.1, 76.5, 46.9, 30.8, 117.5, 27.1, 27.7, 57.5, 32.0, 109.4, 158.9.

**(4b): 2-Amino-7,7-diméthyl-2',5-dioxo-5,6,7,8-tétrahydrospiro[chromène-4,3'-indoline]-3-carboxylate d'éthyle.**



(4b)

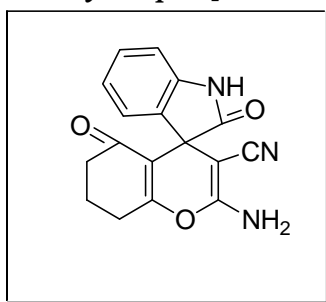
T fus. = 260-262 °C

**IR** (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 3097.5 (NH<sub>2</sub>), 1732.0 (C=O)cétone, 1604.7 (C=O)amide, 1469.7 (O=C)ester, 1365.5 (Cq- NH), 1242.1 (éther , -insaturé).

**RMN 1H** (DMSO-d<sub>6</sub>): (ppm) 10.2(s, 1H, NH); 7.9 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7.1 (t, J= 7.35, , 1H); 6.9 (d, J= 7.6Hz, 1H); 6.8 (t, J=7.4Hz, 1H); 6.7 (d, J= 7.6Hz, 1H); 4.7 (q, J= 7.1 Hz, 2H); 2.4 (m, 4H); 1.0 (s, 3H); 1.1 (s, 3H); 1.03 (t, J= 3.1 Hz, 3H).

**RMN 13C** (DMSO-d<sub>6</sub>): (ppm) 195.8, 164.9, 177.7, 168.2, 113.1, 122.4, 123.4, 123.8, 130.1, 139.4, 78.5, 47.1, 32.4, 28.1, 28.5, 58.2, 32.9, 110.4, 142.9, 61.8, 14.3.

**(4c): 2-Amino-20,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahydrospiro[chromène-4,30-indoline]-3-carbonitrile**



(4c)

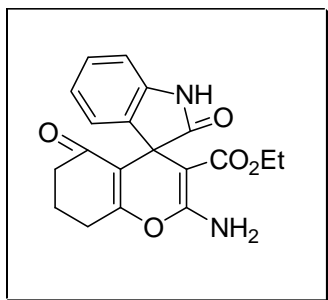
T fus. = 251-252 C,

**IR** (KBr) (nmax, cm<sub>1</sub>): 3365, 3284, 3161, 2194, 1722, 1653, 1349, 1213.

**1H NMR** :d (ppm) 1.90-2 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.20-2.3 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2.7 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 6.8 (d, J= 7.6Hz, 1H), 6.9 (t, J= 7.4Hz, 1H), 7.1 (t, J= 7.1Hz, 1H), 7.2 (m, 2H, NH<sub>2</sub>, Har), 10.4 (1H, s, NH).

**13C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>): (ppm) 20.24(CH<sub>2</sub>), 27.17 (CH<sub>2</sub>), 36.81 (CH<sub>2</sub>), 47.31, 57.93, 109.58, 112.31 (CN), 122.1, 123.64, 128.57, 134.98, 142.43, 159.06, 166.48, 178.58 (C=O, amide), 195.47 (C=O).

**(4d): 2-Amino-2',5-dioxo-5,6,7,8-tétrahydrospiro[chromène-4,3'-indoline]-3-carboxylate d'éthyle.**



**(4d)**

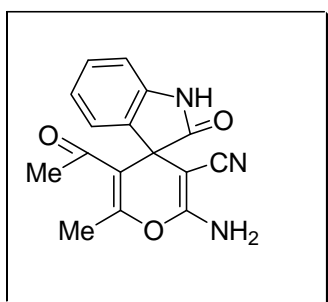
T fus. = 260-265 °C

**IR** (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 3359.8 (NH<sub>2</sub>), 1701.1 (C=O), 1651.0 (C=O) amide, 1473.5 (O=C OEt), 1357.8 (Cq-NH), 1245.9 (éther - insaturé).

**RMN 1H** (DMSO-d<sub>6</sub>): (ppm) 10.2 (s, 1H, NH); 7.9 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 7.1 (t, J= 7.5Hz, 1H); 6.9 (d, J= 7.3, 1H); 6.80 (t, J= 7.3, 1H); 6.7 (d, J= 7.6, 1.4 Hz, 1H); 4.8 (q, J= 7.1 Hz, 2H); 2-2.3(m,6H, 3H<sub>2</sub>) 0.78 (t, J= 7.0 Hz, 3H).

**RMN 13C** (DMSO-d<sub>6</sub>): (ppm) 196.3, 165.6, 181.4, 168.2, 114.5, 121.7, 123.1, 136.6, 144.3, 77.0, 47.5, 31.6, 59.9, 27.6, 109.1, 159.7, 60.5, 13.7.

**(4e): 3'-Acétyl-6'-amino-2'-méthyl-2-oxospiro [indoline-3,4'-pyran]-5'-carbonitrile**



**(4e)**

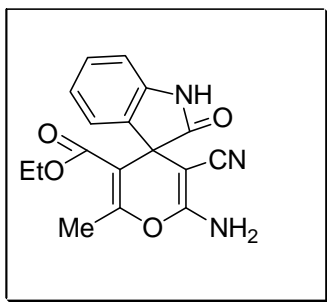
T fus. = 260°C

**IR** (KBr): (cm<sup>-1</sup>) (NH,NH<sub>2</sub>)3356, 3300, 3176 , 2200, (C N) , 1704, 1684

**1H NMR** spectrum, , ppm: 2.1 s (3H, CH<sub>3</sub>), 2.3 s (3H,COCH<sub>3</sub>), 6.8( d ,J=7.62,1H, Harom), 6.90( t J=7.21,1H, Harom), 7.1( d J=6.92,1H, Harom), 7.2 m (3H,Harom, NH<sub>2</sub>),10.4 s(1H, NH).

**13C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) 19.44 , 30.84 , 49.49, 56.74, 109.55 , 114.94 , 117.70 , 122.01 , 123.45 , 128.63 , 134.23,142.07 , 156.38, 159.34 , 178.68 , 197.64.

**(4f): 3'-Acétyl-6'-amino-2'-méthyl-2-oxospiro[indoline-3,4'-pyran]-5'-carboxylate d'éthyle.**

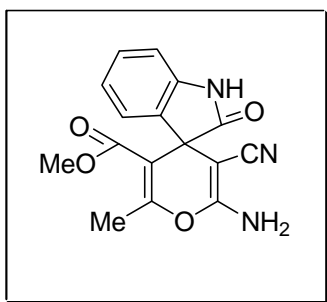


**(4f)**

$T_{\text{fus.}} = 270^{\circ}\text{C}$ , IR (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ : 3397, 3300, 3185, 2926, 2200, 1720, 1694, 1675, 1619, 1592  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR spectrum, ppm: 0.7 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.7-2.9 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.7 (d,  $J=7.67$ , 1H, Harom), 6.9 (d,  $J=7.67$ , 1H, Harom), 7.1 (t,  $J=7.43$ , 1H, Harom), 7.3 (d,  $J=7.27$ , 1H, Harom), 7.5 (m, 3H, Harom, NH<sub>2</sub>), 10.35 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz): 178.72, 164.60, 159.03, 158.64, 142.23, 134.64, 128.66, 123.49, 121.97, 117.63, 109.43, 104.71, 60.37, 56.54, 49.04, 18.67, 13.08

**(4g) : 3'-Acétyl-6'-amino-2'-éthoxy-2-oxospiro[indoline-3,4'-pyran]-5'-carbonitrile**



**(4g)**

$T_{\text{fus.}} = 268-270^{\circ}\text{C}$ , IR (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ : 3479.3, 3202.3, 3155.3, 2901.7, 2194.8, 1712.7, 1608.5, 1469.7, 1292.2  $\text{cm}^{-1}$ .

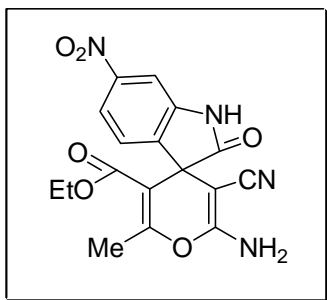
$^1\text{H}$  NMR spectrum, ppm: 2.4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.6 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 6.8 (t,  $J=7.66$ , 1H, Harom), 7.0 (d,  $J=7.44$ , 1H, Harom), 7.2 (m, 3H, 1H, Harom, NH<sub>2</sub>), 10.5 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$ -

NMR(DMSO- $d_6$ ) 178.61, 165.19, 159.01, 158.56, 142.00, 134.49, 128.68, 123.44, 121.98, 119.89, 117.58, 104.91, 56.51, 51.52, 49.12, 18.90.



**(4h) : 3'-Acétyl-6'-amino-5'-nitro-2'-éthoxy-2-oxospiro[indoline-3,4'-pyran]-5'-carboxylate d'éthyle.**



**(4h)**

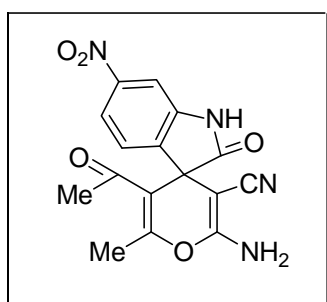
Mp: 270-272 C.

IR (KBr), nmax: 3400, 3300, 3182, 2200, 1719, 1704, 1622, 1584, 1520, 1337 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR spectrum, ppm: 0.8 (t, 3H, J 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.5 m (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.46 (d, 1H, J 8.6 Hz), 7.35 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.04 (d, 1H, J 2.4 Hz, 4-H), 8.2 (dd, 1H, J 8.6 et 2.4 Hz, 6-H), 11.2 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR: 13.02, 18.39, 49.14, 55.17, 60.62, 102.94, 109.60, 117.12, 119.02, 126.01, 135.91, 142.44, 148.50, 159.00, 160.51, 164.18, 179.18.

**(4i). 3'-Acétyl-6'-amino-5'-nitro-2'-méthyl-2-oxospiro [indoline-3,4'-pyran]-5'-carbonitrile**



**4i**

IR (KBr), nmax: 3400, 3300, 3180, 2200, 1720, 1703, 1621, 1580, 1520, 1336 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR spectrum, ppm: 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.5 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 6.9-7.1 (m, 1H<sub>arom</sub>), 7.306 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.9-8.0 (m, 1H<sub>arom</sub>), 8.127-8.169 (m, 1H<sub>arom</sub>), 11.1 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR: 31.53, 49.52, 55.57, 109.39, 114.15, 117.09, 118.53, 125.71, 128.7, 135.96, 142.29, 148.51, 159.05, 159.65, 179.17, 196.9

# **Chapitre IV**

## **La réaction de Biginelli et les liquides ioniques**

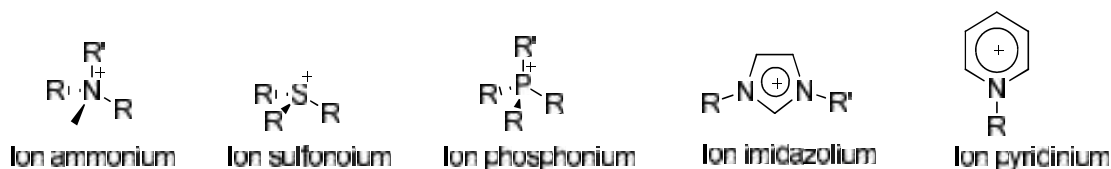
## IV.1.Introduction

La plupart des solvants organiques sont des composés organiques volatils (COV), ce qui constitue un danger pour l'être humain et l'environnement. Les Liquides ioniques (LIs) avec leurs propriétés physico-chimiques particulières: point de fusion très bas (inférieure à 100°C), stabilité thermique élevée, stabilité à l'air et à l'humidité, tension de vapeur très faible voire non mesurable) constituent une nouvelles classe de produits à intérêts divers et sans impact sur l'être humain et l'environnement.<sup>173</sup>

## IV.2.Constitution des Liquides ioniques

Les LIs sont des paires d'ions constituées d'un cation, dont le nombre est limité et qui est le plus souvent organique, associé à un anion organique ou inorganique<sup>156</sup>et les combinaisons cations/anions possibles sont très nombreuses:

- **Les cations** sont généralement volumineux et dissymétriques, dont les plus communs sont les ammoniums, les sulfoniums, les phosphoniums, les imidazoliums, les pyridiniums et autres différemment substitués (Figure IV.1).

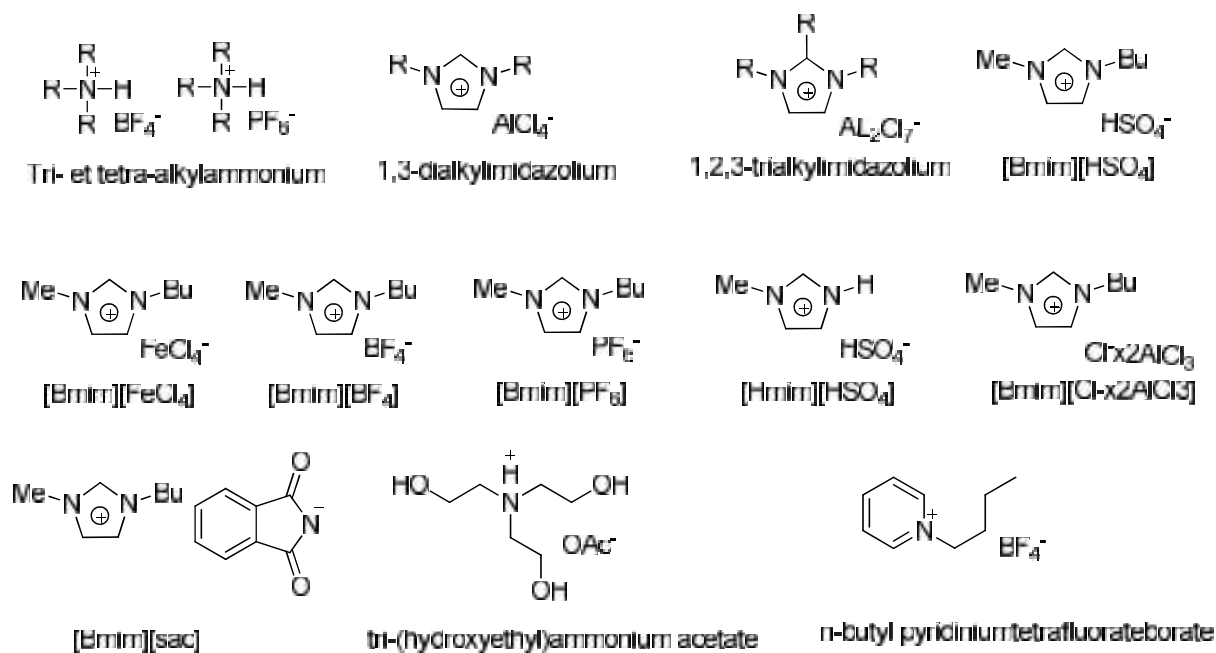


**Fig. IV.1**

- **Les anions** peuvent être :
  - **Polynucleaires** (le plus souvent  $\text{Cl}^-/\text{AlCl}_3, \text{Al}_2\text{Cl}_7$ ) qui constituent la classe de liquides ioniques dite de «première génération».
  - **Mononucleaires inorganiques** comme les anions halogénures ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ), l'anion nitrate ( $\text{NO}_3^-$ ), sulfate ( $\text{SO}_4^-$ ), hexafluorophosphate ( $\text{PF}_6^-$ ) et l'anion tetrafluoroborate ( $\text{BF}_4^-$ );
  - **Mononucleaires organiques** tels que l'anion trifluoromethanesulfonate ( $\text{Tf}^-$ ) (ou triflate), l'anion bis (trifluoromethylsulfonyl)imide ( $\text{NTf}_2^-$ ) et l'anion dicyanamide ( $\text{N}(\text{CN})_2^-$ ).

<sup>173</sup>Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*. Second ed2008, Weinheim: Wiley-VCH.

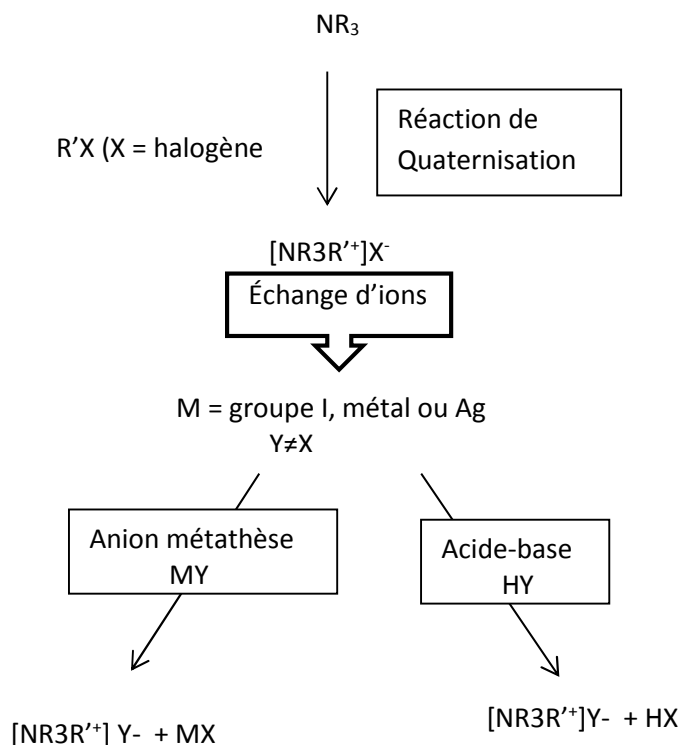
A l'heure actuelle, les LI les plus utilisés ont une structure composée de cations dérivés du phosphore (phosphonium), du soufre (sulfonium), mais les plus utilisés sont ceux dérivés de l'azote comme : tétraalkylammonium, alkyropydinium et alkyimidazolium (Figure IV.2).



**Fig. IV.2**

### IV.3. Préparation des liquides ioniques

Les Lis sont généralement préparés en deux étapes : une réaction de quaternisation, afin de former le cation souhaité, suivie d'une métathèse<sup>171</sup> (réaction d'échanges d'anions). (Figure IV.3).



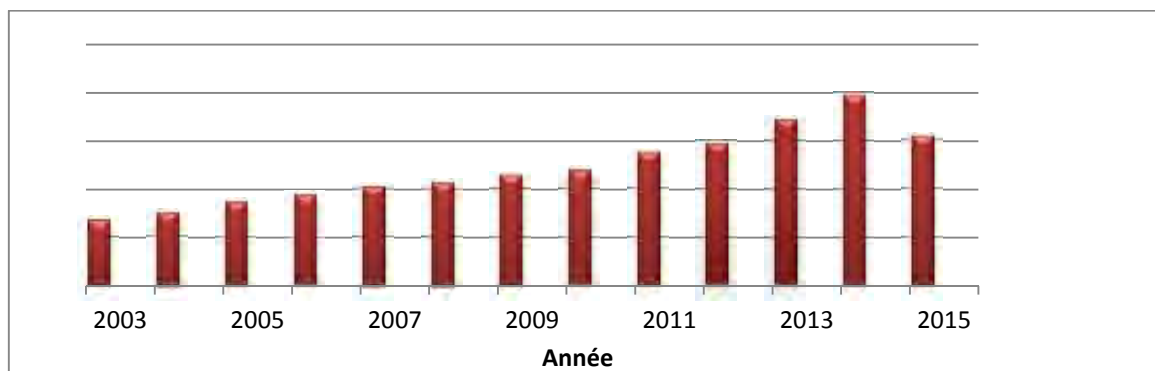
**Fig. IV.3**

#### IV.4. Avantages et utilisations des LIs

Depuis plus d'une décennie, l'engouement pour les liquides ioniques ne cesse d'augmenter cela est forcément dû à la découverte par les industriels de l'importance des LIs dans beaucoup d'applications en raison de leurs propriétés très remarquables.<sup>174</sup> À ce jour, il existe à peu près cinq cent liquides ioniques, et Seddon *et Coll.*<sup>175</sup> ont estimé que le nombre total de ces nouveaux produits pourrait atteindre un million. L'histogramme établi depuis 2003 jusqu'à cette année, nous renseigne sur l'évolution exponentielle de l'utilisation des LIs.

<sup>174</sup> a) Fericola, A. ; Panero, S. ; Scrosati, B. ; Tamada, M.; Ohno, H. *Chem. Phys. Chem.* **2007**, 8,1103-1107. b) Holbrey, J. D. ; Reichert, W. M. ; Swatloski, R. P. ; Broker, G. A. ; Pitner, W. R.; Seddon, K. R.; Rogers, R. D. *Green Chemistry*, **2002**, 4, 407-413.

<sup>175</sup> Seddon, K.R.; Stark, A.; Torres, A.J. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 2275.



Histogramme : (Base de données : SciFinder)<sup>2</sup>

Un des grands avantages des liquides ioniques réside dans la possibilité de les modéliser en modifiant à volonté la nature du cation, de l'anion ou les substituants portés par le cation pour y adapter leurs structures en fonction des propriétés désirées ou d'accéder à des propriétés tout à fait originales. Actuellement, la synthèse organique et la catalyse sont les deux domaines en expansion dans l'utilisation des liquides ioniques<sup>176</sup>. Dans ce contexte, nous sommes fixés comme objectif l'étude des propriétés catalytiques de deux liquides ioniques, synthétisés dans notre laboratoire, *vis-à-vis* de la réaction one-pot. Ce qui nous a enthousiasmés, en plus pour les cibler, c'est qu'ils présentent une analogie avec les acides de Lewis en solution : « ils sont sous forme de paires d'ions ».

#### IV.5. Les liquides ioniques et la réaction de Biginelli

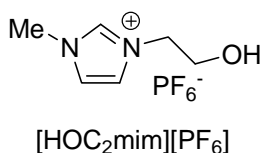
Les liquides ioniques se sont affirmés au cours de cette dernière décennie *vis-à-vis* des réactions à composants multiples grâce à leurs propriétés physicochimiques exceptionnelles.<sup>177</sup> Parmi ces réactions nous avons ciblé la réaction de Biginelli parce que, en plus de son importance comme source potentielle de molécules bioactives, elle utilise des réactifs polaires et évolue à travers des intermédiaires polaires comme l'iminium, qui ne sont pas inertes *vis-à-vis* des liquides ioniques, d'où l'importance d'évaluer cette influence.

Beaucoup de liquides ioniques sont utilisés dans la réaction de Biginelli comme :

<sup>176</sup> Ding, S.; Radosz, M.; Shen, Y. *Macromolecules*. **2005**, *38*, 5921–5928.

<sup>177</sup> Davoodnia, A.; Heravi, M. M.; Rezaei-Daghigh, L.; Tavakoli-Hoseini, N. A. *Chin. J. Chem*. **2010**, *433*, 28429.

- Les sels de tri et tétra alkylammonium, 1,3-dialkylimidazolium et 1,2,3-trialkylimidazolium avec BF<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>, AlCl<sub>4</sub> et Al<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub> comme anions,<sup>178</sup> [Bmim][FeCl<sub>4</sub>]<sup>179</sup>, [Hmim][HSO<sub>4</sub>],<sup>180</sup> [C<sub>4</sub>mim][HSO<sub>4</sub>],<sup>181</sup> [Bmim]BF<sub>4</sub>,<sup>182</sup> [Bmim]Sac,<sup>183</sup> [Bmim][PF<sub>6</sub>],<sup>184</sup> [Bmim][BF<sub>4</sub>],<sup>185</sup> [Bmim]Cl×2AlCl<sub>3</sub>,<sup>186</sup> n-butylpyridiniumtétrafluoroborate,<sup>187</sup> tri-(2-hydroxyethyl) ammonium acétate<sup>188</sup>.
- Wasserscheid *et coll.*<sup>189</sup> ont rapporté l'utilisation d'un acide protonique « HCl » comme catalyseur avec un liquide ionique dérivé de l'imidazole [HOC<sub>2</sub>mim] [PF<sub>6</sub>] sous micro-ondes (Figure. IV.4).



**Fig. IV.4**

- H. Khabazzadeh *et Coll.*<sup>190</sup> ont utilisé un sel d'ammonium de l'acide sulfurique [Et<sub>3</sub>NH] [HSO<sub>4</sub>], comme catalyseur et sans solvant pour préparer des DHPMs avec de bons rendements (Schéma IV.1).

<sup>178</sup>G.Sivaprasad, P.T. Perumal, *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, 42, 863.

<sup>179</sup>Chen, X.; Peng, Y. *Catal.Lett.***2008**, 122, 310.

<sup>180</sup>Romanelli, G. P.; Sathicq, A. G.; Autino, J. C.; Baronetti, G.; Thomas, H. *J. Synth. Commun.***2007**, 37, 3907.

<sup>181</sup>Dong, F.; Jun, L.; Xinli, Z.; Zhiwen, Y.; Zuliang, L. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2007**, 274, 208.

<sup>182</sup>Nilsson, B. L.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.***2006**, 71, 7706.

<sup>183</sup> (a) Russowsky, D.; Benvenuti, E. V.; Roxo, G. S.; Grasel, F. *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 39; (b) Mukhopadhyay, C.; Datta, A.; Banik, B. K. *Heterocycles* **2006**, 71, 18; (c) Heravi, M. M.; Derikvand, F.; Bamoharram, F. F. *J. Mol. Catal. A. Chem.***2005**, 242, 173.

<sup>184</sup> (a) Peng, J.; Deng, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, 22, 71; (b) .Peng, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.***2001**, 42, 5917.

<sup>185</sup> (a) Zheng, R.; Wang, X.; Xu, H.; Du, O. *Synth. Commun.***2006**, 361, 503; (b) . Shao, G. Q. *Chin. J. Synth. Chem.* **2004**, 12, 325.

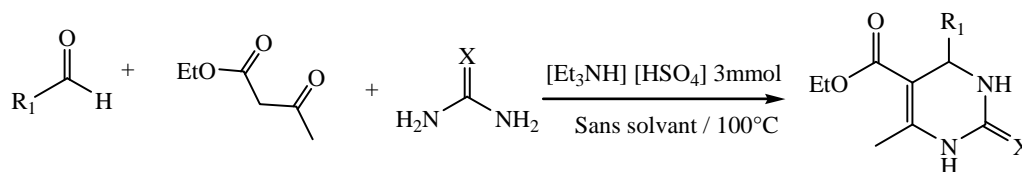
<sup>186</sup>Bahekar, S. S.; Kotharkar, S. A.; Shinde, D. B. *Mendeleev Commun.***2004**, 14, 210.

<sup>187</sup>Wang, J. S.; Li, J. T.; Lin, Z. P. *Lett.Org.Chem.***2006**, 3, 523.

<sup>188</sup>Chavan, S. S.; Sharma, Y. O.; Degani, M. S. *Green. Chem. Lett. Rev.* **2009**, 2, 175.

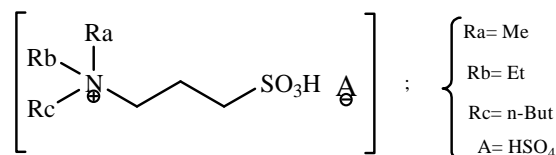
<sup>189</sup> (a) P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3772; (b) J. S. Wilkes, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 11,214.; (c) C. K. Z. Andrade, L. M. Alves, *Curr. Org. Chem.***2005**, 9, 195;(d) D. R. Macfarlane, J. M. Pringle, K. M. Johansson, S. A. Forsyth, M. Forsyth, *Chem. Commun.* **2006**, 1905; (e) A. C. Cole, J. L. Jensen, I. Ntai, T. Tran, K. J. Weaver, D. C. Forbes, J. H. Davis Jr., *J. Am. Chem. Soc.***2002**, 124, 5962; (f) H. Wu, F. Yang, P. Cui, J. Tang, M. He, *Tetrahedron Lett.***2004**, 45, 4963; (g) H. Xing, T. Wang, Z. Zhou, Y. Dai, *Ind. Eng. Chem. Res.***2005**, 44, 4147 ; (h) A. Atef, P. B. Jean, *Org. Process Res. Dev.***2005**, 5, 743; (i) F. Zhang, D. Qian, S. Luo, B. Liu, X. Du, Z. Xu, *J. Chem. Res.***2004**,11, 773;(j) Peng J, Deng Y, *Tet. Lett.***2001**, 42, 5917.

<sup>190</sup>Khabazzadeh, H.; Kermani, E.T.; Jazinizadeh, T. *Arab. J. Chem.***2012**, 5,485



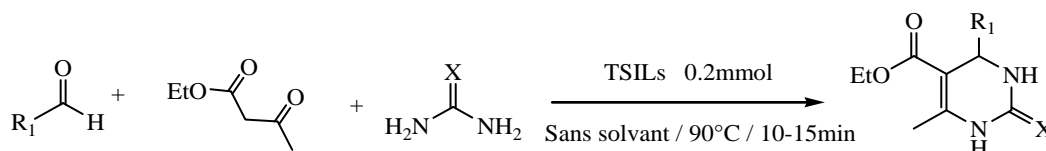
**Schéma IV.1**

- Des LIs portant des acides carboxyliques sont également utilisés comme catalyseurs avec succès dans la réaction de Biginelli comme : [Mim-CH<sub>2</sub>COOH][HSO<sub>4</sub>], [Mim-CH<sub>2</sub>COOH][H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>], [Mim-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH][HSO<sub>4</sub>] et [Mim-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH][H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>].<sup>191</sup>
- Les LIs avec les acides sulfoniques sont utilisés comme il ressort de l'étude de Dong et son équipe<sup>192</sup> qui ont utilisé un acide sulfonique à alcane éloigné du centre cationique : un trialkyle ammonium acyclique, (Figure IV.5).



**Fig. IV.5**

Les rendements trouvés varient entre 72-94% avec un temps de réaction très court (Schéma IV.2).



**Schéma IV.2**

- Actuellement les liquides ioniques acides de Bronsted (BALIs)<sup>193</sup> sont de plus en plus utilisés pour remplacer les acides solides et les acides minéraux comme l'HCl et l'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.<sup>194</sup>

<sup>191</sup>Gui, J.; Liu, D.; Wang, C.; Lu, F.; Lian, J.; Jiang, H.; Sun, Z., *Syn. Commun.* **2009**, *39*, 3436.

<sup>192</sup>Dong, F.; Jun, Jun, L.; Xinli, Z.; Zhiwen, Y.; Zuliang, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *274*, 208

<sup>193</sup>(a) Zolfigol, M. A.; Khazaei, A.; Moosavi-Zare, A. R.; Zare, A., *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, *7*, 646; (b) Cole, A. C.; Jensen, J. L.; Ntai, I.; Tran, K.L.T.; Weaver, K.J.; Forbes, D.C.; Davis, J.H., *J. Am. Chem.Soc.* **2002**, *124* 5962.

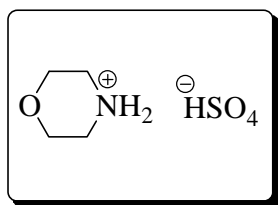
<sup>194</sup>(a) Zolfigol, M. A.; Khazaei, A.; Moosavi-Zare, A. R.; Zare, A., *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, *7*, 646; (b) Cole, A. C.; Jensen, J. L.; Ntai, I.; Tran, K.L.T.; Weaver, K.J.; Forbes, D.C.; Davis, J.H., *J. Am. Chem.Soc.* **2002**, *124* 5962.



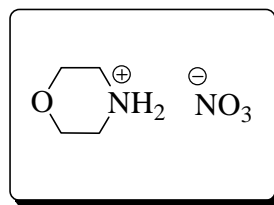
- Les liquides ioniques chiraux (CILs) sont également exploités en synthèse asymétrique la première utilisation avec L-threoninium nitrate ( $\text{ThrNO}_3$ )<sup>195</sup> par Yadav *et coll.*<sup>196</sup> remonte à 2008, ils ont obtenu les DHPMs avec un très bon excès énantiomérique, d'autres comme L-prolinium sulfate ( $\text{Pro}_2\text{SO}_4$ ), L-alaniniumhexafluorophosphate ( $\text{AlaPF}_6$ ) et le L-threoninium nitrate ( $\text{ThrNO}_3$ )<sup>197</sup> ont donnés de meilleurs résultats.

Par des études spectroscopiques les auteurs ont démontré des interactions entre le proton porté par NH, associé à l'acidité de Brønsted du liquide ionique, et les sites basiques polaires des oxygènes de l'aldéhyde et de l'ester  $\beta$ -cétonique. De ce fait, les LIs sont, non seulement de très bons solvants, mais également de bons catalyseurs. Sans chercher à confiner de manière exhaustive ces deux propriétés des LIs, chose qui n'est pas facile, nous essayons tout de même d'illustrer leurs influences sur le déroulement de la réaction de Biginelli.

En analogie avec notre étude sur les nitrates de magnésium, nous avons orienté notre choix sur le nitrate de morpholinium et un autre dérivé sulfate, pour élargir d'avantage l'utilisation des LIs comme *activateurs* dans la réaction de Biginelli.



Li 1: MORPHO HSO4



Li 2: MORPHO NO3

**Fig. IV.6**

### IV.5. 1.Optimisation des conditions réactionnelles avec nos catalyseurs

Dans le but de développer de nouvelles conditions opératoires pour la réaction de Biginelli, ces deux liquides ioniques avec des quantités catalytiques, sont confrontés à la réaction standard: benzaldéhyde, urée et acétoacétate d'éthyle, dans différents solvants et en milieu concentré, c'est-à-dire sans solvant, à des températures variables (Schéma IV.3).

<sup>195</sup>Tao, G-H.; He, L.; Sun, N.; Kou, Y., ChemCommun.**2005**, 3562

<sup>196</sup>Yadav, L.D.S.; Rai, A.; Rai, V.K.; Awasthi, C., Tetrahedron.**2008**, 64,1420.

<sup>197</sup>Tao, G-H.; He, L.; Sun, N.; Kou, Y., ChemCommun.**2005**, 3562

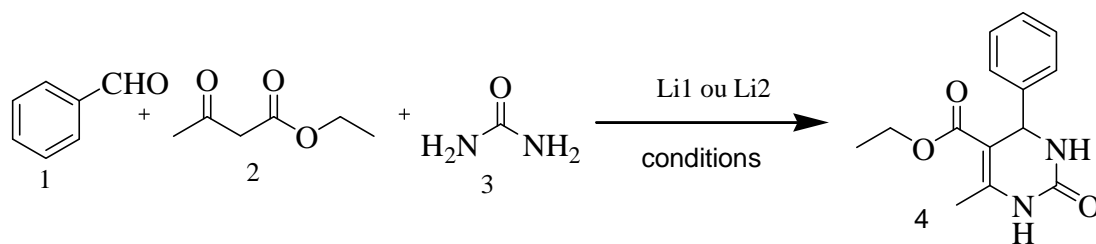


Schéma IV.3

Les résultats sont réunis dans le tableau suivant :

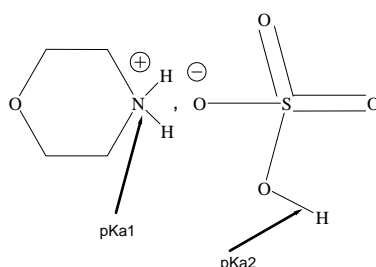
Tableau IV. 1:Tableau des résultats

Entrée	Solvant	Cat(mol %)	Temps (h)	Temp. (°C)	Rdt.L1/L2 (%)
1	CH <sub>3</sub> CN	5	2	Reflux	0/0
2	EtOH	5	2	Reflux	0/0
3	H <sub>2</sub> O	5	2	Reflux	0/0
4	SS	5	2	80	0/0
5	S S	5	2	120	65/68
6	S S	10	2	120	66/74
7	SS	15	2	120	82/81
8	SS	20	2	120	88/84
9	SS	SC	24	120	50

Nous constatons que l'effet catalytique des liquides ioniques aux reflux des solvants protiques (**Tableau IV.1**, entrées 1 et 2), durant 120 mn n'affecte pas la réaction; la même remarque est observée avec l'acétonitrile (**Tableau IV.1**, entrée 3) un solvant polaire aprotique. La réaction sans solvant n'évolue pas à 80°C (**Tableau IV.1**, entrée 4), par contre à 120°C la réaction est activée (**Tableau IV.1**, entrée 5). Le rendement est légèrement meilleur avec l'anion nitrate. Nous remarquons également que la réaction menée en milieu concentré et sans catalyseur a donné un rendement de 75%. De cette étude, nous avons optés pour le milieu concentré en présence des liquides ioniques comme catalyseurs à 120°C.

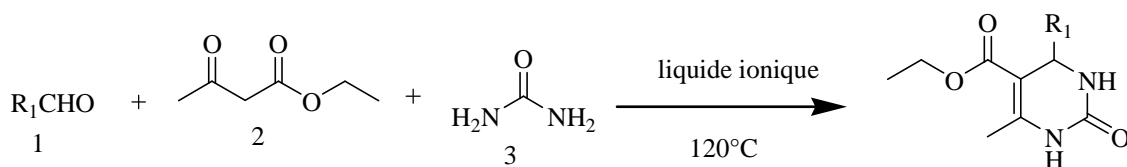
Dans la deuxième étape, nous avons recherché la quantité minimale à effet catalytique maximum de nos catalyseurs. Pour cela nous avons fait varier la quantité du catalyseur de 5 à 20 mol% (à l'égard de l'aldéhyde). Les résultats sont donnés dans le Tableau IV.1.

Nous constatons qu'à partir de 10 mol% du LI, les rendements de la réaction augmentent mais en faveur du liquide ionique avec l'anion sulfate LI (Tableau IV.1, entrées 6-8). L'inversion de l'activité catalytique au-delà 10 mol %, qui était en faveur de LI avec l'anion nitrate, que nous attribuons à l'expression de la deuxième acidité du groupe sulfate  $pK_{a2}$  de LI qui se manifeste à des concentrations à partir de 15 mol % ?



**Fig. IV.7**

Cette étude nous a permis d'opter pour les réactions en milieu concentré à 120°C, en utilisant 20 mol% du liquide ionique. Ces conditions sont alors généralisées à l'égard d'une librairie d'aldéhyde avec le même nombre d'équivalent d'acétoacétate d'éthyle et de L'urée ; (1 équivalent de chaque) (Schéma IV.4).



**Schéma IV.4**

Le temps de réaction spécifique à chaque aldéhyde, ainsi que les rendements spécifiques à chaque LI sont portés par le tableau suivant :

**Tableau IV.2** : Rendements et point de fusions des produits

Entrée	Produit	R <sub>1</sub>	Catalyseur				Pf (°C) mesuré
			L1		L2		
			Temps(min)	Rendements (%)	Temps (min)	Rendements (%)	
1	4a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	30min	88	30	84	203-205
2	4b	4Br- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60	77	60	77	204-206
3	4c	4OH- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60	78	60	70	202-204
4	4d	4OMe- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60	60	60	90	203-204
5	4 <sup>e</sup>	2OMe- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60	70	60	70	255-257
6	4f	4Cl- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1h	75%	60	75%	210-212°C
7	4g	4-((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N)- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2h	68%	90	70%	254-255°C
8	4h	2-Me- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1h 30min	60%	120	65%	196-198°C
9	4i	3-Me- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1h 30min	65%	120	70%	210-212°C.
10	4j	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1h	70%	120	71%	217-219°C.
11	4k	3-NO <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2h	50%	90	50%	222-224°C
12	4l	4- NO <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2h	60%	90	60%	205_206°C

A travers ces résultats, nous remarquons que:

- La réaction teste avec le benzaldéhyde nécessite uniquement 30 min.
- Le bon rendement est donné par le 4-méthoxybenzaldéhyde (**Tableau IV.2, entrée 4, produit d**) avec L2, le ratio L1/L2 60/90% est inversé par rapport au benzaldéhyde (**Tableau IV.2, entrée 1, produit a**) qui était en faveur de L1, le groupement méthoxy enrichi le cycle aux positions *ortho* et *para* par son effet mésomère donneur qui emporte sur son effet antagoniste inductif accepteur.
- Le mauvais rendement est donné par le 3-nitrobenzaldéhyde suivit du 4-nitrobenzaldéhyde (**Tableau IV.2, entrée 12, produit l**) avec les deux liquides ioniques L1/L2; le nitro étant un groupement désactivateur du noyau par effet attracteur, aux positions *ortho* et *para*.

*Nous faisons remarquer que la bibliographie donne généralement les bons rendements avec les groupes attracteurs en positions méta et para, la position ortho présente un encombrement*

stérique ; avec les entrées 4,11 et 12 (Tableau IV.2), le contraire est observé avec le liquide ionique nitrate ? L'expérience est là, mais le résultat reste sans explication.

Nous proposons le mécanisme réactionnel suivant:

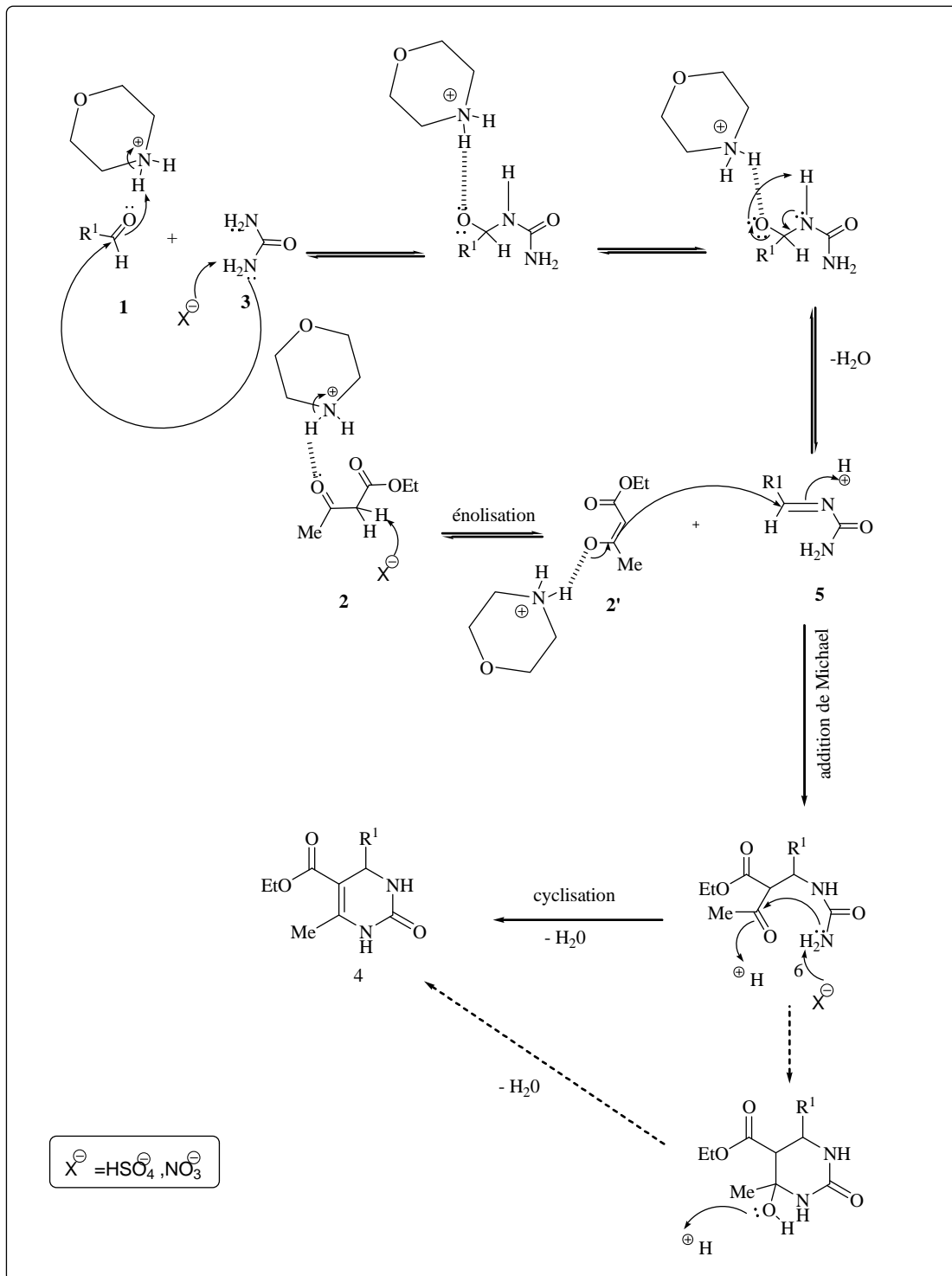
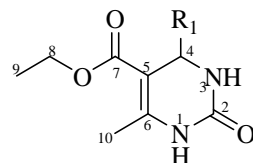


Schéma IV.5

## Chapitre IV. La réaction de Biginelli et les liquides ioniques

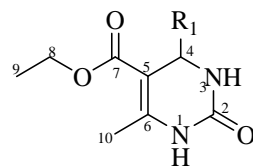
Tous les produits synthétisés sont caractérisés par des spectres de : IR ; RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ; et le point de fusion comme portés par les tableaux suivants :

**Tableau13** : Données de RMN<sup>1</sup>H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones/thiones :



Entrée	R1	NH	HC <sup>4</sup>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>4a</b>	7.2 (m, 5Harom),	9.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H),	5.2 (d,1H),	4.1 (q, <sup>3</sup> J=7.1 Hz, 2H), 1.2 (t, <sup>3</sup> J = 7.1Hz, 3H);	2.5 (s, 3H),
<b>4b</b>	7.17 (d, J=8.34 Hz, 2Harom), 7.39 (d, J=8.33 Hz, 2Harom),	9.12 (s, 1H), 7.65 (s, 1H),	5.16 (d, 1H),	1.08 (t, <sup>3</sup> J = 7Hz, 3H);4 (q, <sup>3</sup> J=7.06 Hz, 2H),	2.25 (s, 3H),
<b>4c</b>	7.01 (d, J=8.47 Hz, 2Harom), 6.65 (d, J=8.44 Hz, 2Harom), 9.76 (s,1,OH),	9.08 (s, 1H),7.6 (s, 1H),	5.01 (d, 1H),	1.09 (t, <sup>3</sup> J = 7Hz, 3H); 3.95 (q, <sup>3</sup> J=7.06 Hz, 2H),	2.22 (s,3H),
<b>4d</b>	7.16 (d, J=8.65 Hz, 2Harom), 6.74 (d, J=8.6 Hz, 2Harom), 3.7 (s, 3H)	8.93 (s, 1H) ,7.32 (s, 1H),	5.16 (s ,1H),	1.03 (t, <sup>3</sup> J = 7Hz, 3H); 3.96 (q, <sup>3</sup> J=6.42 Hz, 2H),	2.24 (s, 3H),
<b>4e</b>	7.24 (t, J= 7.5 Hz, 1Harom);7.06 (d, J= 7.5 Hz, 1Harom); 6.98 (d, J= 8.1 Hz, 1Harom); 6.88 (t, J= 8.1 Hz, 1Harom); 3.79 (s, 3H);	9.14 (s, 1H, NH); 7.30 (s, 1H, NH)	5.51 (s, 1H);	1.03 (t, J= 7.0 Hz, 3H). 3.92 (q,J= 7.0 Hz, 2H);	2.29 (s, 3H);
<b>4f</b>	7.1 (d, J=8.73 Hz, 2Harom), 6.78 (d, J=8.76 Hz, 2Harom), 2.86 (s,6H),	8.87 (s, 1H),7.32 (s, 1H),	5.11 (d,1H),	1.13 (t, <sup>3</sup> J = 7Hz, 3H); 4 (q, <sup>3</sup> J=7 Hz, 2H),	2.27 (s,3H)
<b>4g</b>	7.21 (m, 4Harom),	9.05 (s, 1H), 7.5 (s, 1H),	5.21 (d, Hz, 1H),	1.10 (t, <sup>3</sup> J = 7.09Hz, 3H); 4. (q, <sup>3</sup> J=7.08 Hz, 2H),	2.25 (s, 3H),
<b>4h</b>	7.11 (d, J=7.94 Hz, 2Harom), 7.02 (d, J=7.87 Hz, 2Harom), 2.42 (s, 3H),	9 (s, 1H), 7.48(s, 1H),	5.14 (d, 1H),	1.09 (t, <sup>3</sup> J = 7.09Hz, 3H); 3.95 (q, <sup>3</sup> J=7.08 Hz, 2H),	2.22 (s, 3H),
<b>4i</b>	7.29-7.11 (m, 4Harom); 2.36 (s, 3H);	8.62 (s, 1H, NH); 7.97 (s, 1H,NH);	5.36 (s,1H);	1.19 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 4.10 (q, J= 7.0 Hz, 2H);	2.33 (s, 3H);
<b>4j</b>	7.09 (d, J= 8.2 Hz, 2Harom),7.15(d, J= 8.2 Hz, 2Harom) 2.51 (s, 3H),	9.29(s, 1H, NH); 7.62 (s, 1H,NH),	, 5.13 (s, 1H),	1.10(t, J= 7.0 Hz, 3H),4.00 (q, J= 7.0 Hz, 2H),	2.29 (s, 3H),
<b>4k</b>	8.38-7.67(m, 4Harom)	9.29(s, 1H, NH); 7.86(d, 1H),	5.61(d, J=3.3,1H);	1.36(t, J =7.1, 3H, CH <sub>3</sub> );4. 2(q, J =7.1, 2H, CH <sub>2</sub> );	2.53(s, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>4l</b>	8.17 (d, J=8.81 Hz, 2Harom), 7.5 (d, J=8.78 Hz, 2Harom),	7.86(d, 1H), 9.31 (s, 1H),	5.3 (d, J=3,1H),	4 (q, <sup>3</sup> J=7.07 Hz, 2H), 1.1 (t, <sup>3</sup> J = 7Hz, 3H);	2.27 (s,3H)

**Tableau: 14** : Données de RMN<sup>13</sup>C (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones/thiones :



THP	C <sup>7</sup> O(ester,cetone)	C <sup>2</sup> O	C <sup>4</sup>	C <sup>5</sup>	C <sup>6</sup>	C <sup>8</sup>	C <sup>9</sup>	C <sup>10</sup> (CH <sub>3</sub> )	C <sub>arom</sub>	Ar
<b>4a</b>	165.13	152.41	54.19	144.76	147.88	59.01	14.5	18.2	99.44-128.01	-
<b>4b</b>	165.7	152.31	53.71	143.99	148.37	59.22	14.01	17.90	99.02-131.03	-
<b>4c</b>	165.75	156.69	53.80	100.23	147.70	59.39	14.28	18.02	115.16-156.69	-
<b>4d</b>	164.66	157.53	53.96	112.39	146.55	58.23	13.09	17.05	99.06-151.77	52.96
<b>4e</b>	165.8	156.9,	55.8	111.6,	149.2	59.4	14.4	18.1	98.1-152.6	49.3
<b>4f</b>	166.20	153.10	54.14	100.9	150.47	59.73	14.15	17.95	147.81-112.69	56.78
<b>4g</b>	164.58	151.81	53.07	98.54	147.31	58.48	13.16	17.17	142.54-127.17	-
<b>4h</b>	165.16	152.28	53.56	99.44	147.35	58.84	13.64	17.50	141.41-125.88	20.38
<b>4i</b>	165.3	153.4	55.7	102.09	149.5	60.3	14.1	18.1	142.9-127.2	21.1
<b>4j</b>	165.5	152.5	54.1	101.1	145.6	59.9	14.4	17.5	-	21.0
<b>4k</b>	164.8	152.0	53.5	98.3	148.5	59.1	13.5	17.7	147.3-121.0	-
<b>4l</b>	164.96	151.94	53.70	98.17	151.85	59.25	13.99	17.87	149.23-123.53	-



Les structures des DHPMs préparées ont été bien établies avec les méthodes Spectroscopiques usuelles, et sont en bon accord avec les données bibliographiques. Les spectres Infrarouge des dihydropyrimidinones sont caractérisés par la présence de deux bandes successives correspondantes à l'élongation de deux liaisons N-H du noyau DHPM qui apparaissent respectivement vers  $3256-3290\text{cm}^{-1}$  et  $3107-3121\text{cm}^{-1}$ . La bande qui sort vers  $1701-1709\text{cm}^{-1}$  est caractéristique du groupement carbonyle (C=O) de la fonction ester (ou cétone pour les DHPMs: **5o** et **5p**), celle-ci est suivie par la bande d'un autre groupement C=O mais celui de la fonction amide en C2 qui donne une bande intense à  $1636-1667\text{cm}^{-1}$  (alors que pour les composés **5m** et **5n**. D'autres bandes enregistrées vers  $1615-1615\text{cm}^{-1}$  sont attribuées aux doubles liaisons C=C du cycle aromatique et du noyau DHPM.

Les données fournies par la RMN du proton sont en accord avec les structures des produits de la réaction de Biginelli, dont les deux protons caractéristiques des deux groupements amine N1 et N3 qui résonnent sous forme de signaux singulets larges à champ faible respectivement vers 9.31 -8.62 et 7.3-7.97 ppm pour le noyau dihydropyrimidinone, Le proton caractéristique H4 sort sous forme d'un singulet entre 5.01 et 5.61 ppm. Le groupement méthyle lié à la double liaison du noyau DHPM résonne entre 2.22 et 2.53 ppm sous forme de singulet.

Les spectres de produits préparés à partir de l'acétoacétate d'éthyle, font apparaître deux signaux à champ fort concernant les protons du groupement éthyle de la fonction ester, un quadruplet de deux protons (CH<sub>2</sub>) vers 4.1-3.92 ppm ( $J= 7.1\text{Hz}$ ) et un triplet de trois protons (CH<sub>3</sub>) à 1.03-1.36 ppm ( $J= 7.0\text{Hz}$ ),

Les signaux des protons aromatiques résonnent entre 6.78 et 8.38 ppm avec des multiplicités différentes, les protons de substituants sur le cycle aromatique 4-OCH<sub>3</sub> et 2-OCH<sub>3</sub> résonnent sous forme de singulets respectivement vers 3.7 et 3.79 ppm, 2CH<sub>3</sub> et 3CH<sub>3</sub> résonnent sous forme de singulets respectivement vers 2.42 et 2.36 ppm.

Les spectres de la RMN <sup>13</sup>C sont caractérisés par la présence des signaux suivants :

- un signal déblindé sort vers 166.20-164.66 ppm correspondant au carbone de la fonction carbonyle de l'ester
- pour les produits de la dihydropyrimidinone, le signal correspondant au carbone C=O de la fonction diamide apparaît entre 151.94 et 157.53 ppm,
- Le carbone hybridé sp<sup>2</sup> de la double liaison du cycle DHPM (C6) résonne avec les carbones aromatiques et l'autre le carbone C5 qui sort plus blindé vers 98.17-151.85 ppm.
- Le carbone tertiaire C4 caractéristique du cycle DHPM résonne à champ moyen entre 53.07

et 55.8 ppm

- Le carbone du groupement méthyle hybridé  $sp^3$  et lié à la double liaison apparaît entre 17.05 et 18.2 ppm.

#### **IV.6 Conclusion**

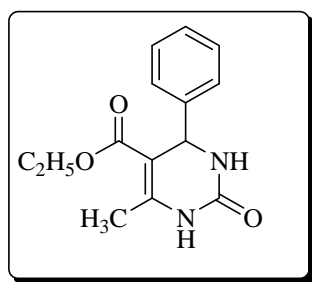
*Les liquides ioniques constituent une nouvelle classe de produits très exploitée en synthèse organique pour leur rôle d'activateur comme nous venons de l'observer sans pouvoir l'attribuer. Le mécanisme fait intervenir l'action catalytique mais à des températures élevées, permises par les liquides ioniques, et par conséquent nous attribuons l'activation de la réaction à la synergie de ce cocktail de propriétés.*

### IV.7. Partie expérimentale

Un mélange d'aldéhyde (1mmol), acetoacetate d'éthyle (1mmol), l'urée(1mmol) en présence de 20 % de catalyseur est chauffé á120° pendant 2h (la réaction est suivie par CCM). Après l'achèvement de la réaction, le mélange est refroidi á température ambiante et ensuite versé sur de l'eau glacé tout en maintenant l'agitation pendant 10 min. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacée et purifié par recristallisation dans l'EtOH.

Tous les composés ont été parfaitement caractérisés par leurs points de fusion, ainsi que par les spectroscopies IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. Ceci est tout à fait en accord avec les données décrites précédemment dans la littérature.

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

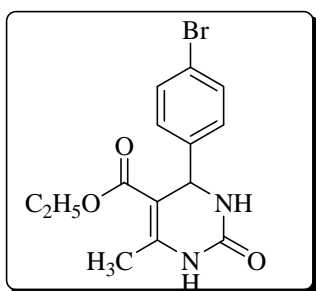


Tfus.: 203-205°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3414, 3230, 3109, 2936, 1702, 1649, 1599.

<sup>1</sup>H NMR (250, 1300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.2 (s, 1H,NH), 7.8 (s, 1H,NH), 7.2 (m, 5Harom), 5.2 (d,1H,CH), 4.1 (q, <sup>3</sup>J=7.1 Hz, 2H,CH<sub>2</sub>), 2.5 (s, 3H,CH<sub>3</sub>), 1.2 (t, <sup>3</sup>J = 7.1Hz, 3H,CH<sub>3</sub>);<sup>13</sup>C NMR (250,130 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 14.5, 18.2, 54.19, 59.01, 99.44, 126.26, 126.97, 128.01, 144.76, 147.88, 152.41, 165.13

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

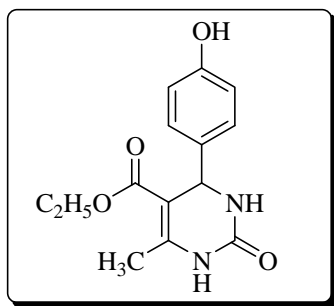


Tfus.: 204-206°C.

IR (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 3242, 3117, 1705, 1647, 1483, 1462, 1425, 1290, 1223,

1090, 779. <sup>1</sup>H NMR (250, 1300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.12 (s, 1H, NH), 7.65 (s, 1H, NH), 7.17 (d, J=8.34 Hz, 2Harom), 7.39 (d, J=8.33 Hz, 2Harom), 5.16 (d, 1H, CH), 4 (q, <sup>3</sup>J=7.06 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 (t, <sup>3</sup>J = 7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (250,130 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 14.01, 17.90, 53.71, 59.22, 99.02, 120.44, 128.42, 131.03, 143.99, 148.37, 152.31, 165.25.

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

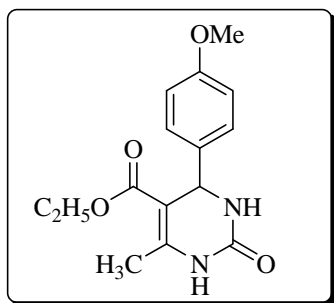


Tfus.: 202-204°C.

IR (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 3274, 3120, 1689, 1647, 1458, 1375, 1290, 1232, 1091, 758.

<sup>1</sup>H NMR (250, 1300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.76 (s, 1H, NH), 9.08 (s, 1H, NH), 7.6 (s, 1, OH), 7.01 (d, J=8.47 Hz, 2Harom), 6.65 (d, J=8.44 Hz, 2H), 5.01 (d, 1H, CH), 3.95 (q, <sup>3</sup>J=7.06 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (t, <sup>3</sup>J = 7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (250,130 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 14.28, 18.02, 53.80, 59.39, 100.23, 115.16, 127.67, 135.62, 147.70, 152.72, 156.69, 165.75 .

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

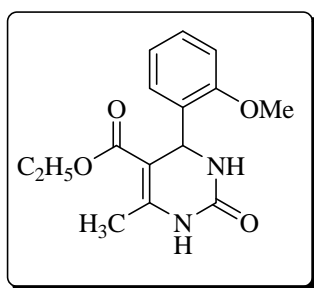


Tfus.: 203-204°C.

IR (KBr): (cm-1) 3246, 3111, 1708, 1649, 1515, 1462, 1284, 1089, 787.

$^1\text{H}$  NMR (250, 1300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.93 (s, 1H, NH), 7.32 (s, 1H, NH), 7.16 (d,  $J=8.65$  Hz, 2Harom), 6.74 (d,  $J=8.6$  Hz, 2Harom), 5.16 (s, 1H, CH), 3.96 (q,  $^3J=6.42$  Hz, 2H, CH $_2$ ), 3.7 (s, 3H, OCH $_3$ ), 2.24 (s, 3H, CH $_3$ ), 1.03 (t,  $^3J = 7$  Hz, 3H, CH $_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (250, 130 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13.09, 17.05, 52.96, 53.96, 58.23, 99.06, 112.39, 118.74, 126.61, 136.14, 146.55, 151.77, 157.53, 164.66

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



Tfus. 255-257°C.

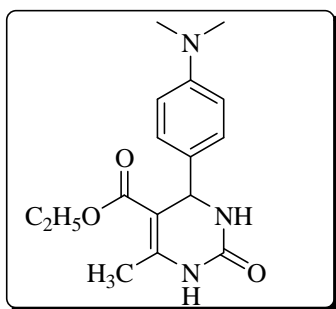
IR (KBr): (cm-1) 3256, 3107, 2955, 1701, 1635, 1286, 1215, 1080, 761.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , ppm): 9.14 (s, 1H, NH); 7.30 (s, 1H, NH); 7.24 (t,  $J= 7.5$  Hz, 1Harom); 7.06 (d,  $J= 7.5$  Hz, 1Harom); 6.98 (d,  $J= 8.1$  Hz, 1Harom); 6.88 (t,  $J= 8.1$  Hz, 1Harom); 5.51 (s, 1H, CH); 3.92 (q,  $J= 7.0$  Hz, 2H, CH $_2$ ); 3.79 (s, 3H, OCH $_3$ ); 2.29 (s, 3H, CH $_3$ ); 1.03 (t,  $J= 7.0$  Hz, 3H, CH $_3$ ).

#### Chapitre IV. La réaction de Biginelli et les liquides ioniques

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , ppm): 165.8, 156.9, 152.6, 149.2, 132.0, 129.1, 127.5, 120.6, 111.6, 98.1, 59.4, 55.8, 49.3, 18.1, 14.4.

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

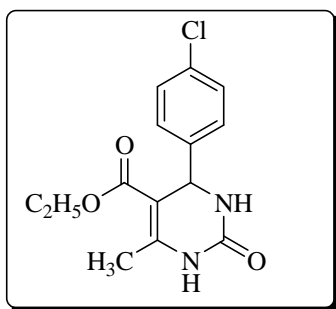


Tfus.: 254-255°C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3240.2, 3116.8, 1643.2, 1701.1, 1454.2, 1226.6

$^1\text{H}$  NMR (250, 1300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.87 (s, 1H, NH), 7.32 (s, 1H, NH), 7.1 (d,  $J=8.73$  Hz, 2Harom), 6.78 (d,  $J=8.76$  Hz, 2Harom), 5.11 (d, 1H, CH), 4 (q,  $^3J=7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.86 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.13 (t,  $^3J=7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (250, 130 MHz, DMSO- $d_6$ ): 14.15, 17.95, 54.14, 56.78, 59.73, 100.78, 112.69, 127.50, 133.09, 147.81, 150.47, 153.10, 166.20

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



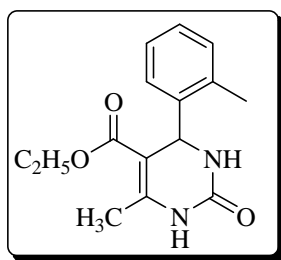
Tfus.: 210-212°C.

IR (KBr): ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3244, 3116, 1705, 1647, 1462, 1222, 1091, 783.

## Chapitre IV. La réaction de Biginelli et les liquides ioniques

$^1\text{H}$  NMR (250, 1300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.05 (s, 1H,NH), 7.5 (s, 1H,NH), 7.21 (m, 4Harom), 5.21 (d, 1H,CH), 4. (q,  $^3\text{J}=7.08$  Hz, 2H,CH $_2$ ), 2.25 (s, 3H,CH $_3$ ), 1.10 (t,  $^3\text{J} = 7.09\text{Hz}$ , 3H,CH $_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (250,130 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13.16, 17.17, 53.07, 58.48, 98.54, 127.17, 127.26, 131.53, 142.54, 147.31, 151.81, 164.58

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

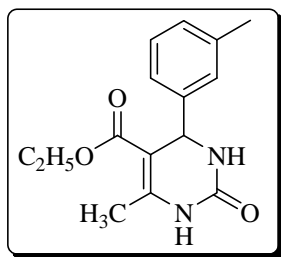


Tfus.:196-198°C.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3249, 3112, 1688, 1661, 1562

$^1\text{H}$  NMR (250, 1300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9 (s, 1H,NH), 7.48(s, 1H,NH), 7.11 (d,  $\text{J}=7.94$  Hz, 2Harom), 7.02 (d,  $\text{J}=7.87$  Hz, 2Harom), 5.14 (d, 1H,CH), 3.95 (q,  $^3\text{J}=7.08$  Hz, 2H,CH $_2$ ), 2.22 (s, 3H,CH $_3$ ), 1.09 (t,  $^3\text{J} = 7.09\text{Hz}$ , 3H,CH $_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (250,130 MHz, DMSO- $d_6$ ): 13.64, 17.50, 20.38, 53.56, 58.84, 99.44, 125.88, 128.35, 136.05, 141.41, 147.35, 152.28, 165.16

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



Tfus.: 210-212°C.

IR (KBr): ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3233, 3117, 2980, 2880, 1725, 1639, 1520, 1472, 1285, 1072, 775.

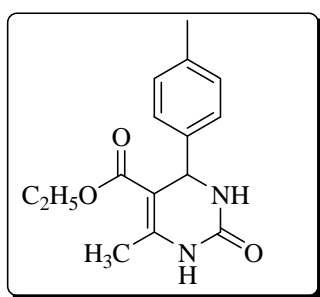
## Chapitre IV. La réaction de Biginelli et les liquides ioniques

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , ppm): 8.62 (s, 1H, NH); 7.97 (s, 1H, NH); 7.29-7.11 (m, 4Harom); 5.36 (s, 1H, CH); 4.10 (q,  $J= 7.0$  Hz, 2H, CH $_2$ ); 2.36 (s, 3H, CH $_3$ ); 2.33 (s, 3H, CH $_3$ ); 1.19 (t,  $J= 7.0$  Hz, 3H, CH $_3$ ).

.RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , ppm) 165.3, 153.4, 149.5, 142.9, 131.7, 129.5, 129.0, 128.5, 127.2, 102.09, 60.3, 55.7, 21.1, 18.1, 14.1.

IR (KBr): (cm $^{-1}$ )

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



Tfus.: 217-219°C.

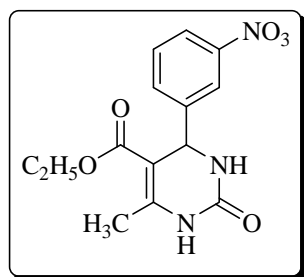
IR (KBr): (cm $^{-1}$ ) 3321, 3175, 2985, 1674, 1573, 1462, 1281, 1188, 1114, 760.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , ppm): 10.30 (s, 1H, NH), 9.62 (s, 1H, NH), 7.09 (d,  $J= 8.2$  Hz, 2Harom),

7.15(d,  $J= 8.2$  Hz, 2Harom), 5.13 (s, 1H, CH), 4.00 (q,  $J= 7.0$  Hz, 2H, CH $_2$ ), 2.51 (s, 3H, CH $_3$ ), 2.29 (s, 3H, CH $_3$ ), 1.10

(t,  $J= 7.0$  Hz, 3H, CH $_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , ppm): 165.5, 152.5, 145.6, 140.9, 137.3, 129.4, 126.6, 101.1, 59.9, 54.1, 21.0, 17.5, 14.4.

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



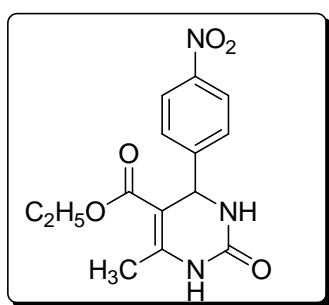


## Chapitre IV. La réaction de Biginelli et les liquides ioniques

T<sup>°</sup>fus : 222-224°C;(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3328.9, 3101.3, 1701.1, 1627.8, 1315.4, 1222.8

RMN H<sup>1</sup>(250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 9.29(s, 1H, NH);8.38-7.67(m, 4H); 5.61(d, *J* =3.3,1H, HC<sup>4</sup>); 4.24(q, *J* =7.1, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.36(t, *J* =7.1, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.53(s, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN C<sup>13</sup>(62.9MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 164.8; 152.0; 148.5; 147.3; 146.2; 132.3; 128.8; 121.6; 121.0; 98.3; 59.1; 53.5; 17.7; 13.5.

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



Tfus.: °C. 205\_206. IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 3239, 1724, 1645.

<sup>1</sup>H NMR (250, 1300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.31 (s, 1H,NH), 8.17 (d, *J*=8.81 Hz, 2Harom), 7.86(d, 1H,NH), 7.5 (d, *J*=8.78 Hz, 2Harom), 5.3 (d, *J*=3,1H,CH), 4 (q, <sup>3</sup>*J*=7.07 Hz, 2H,CH<sub>2</sub>), 2.27 (s,3H,CH<sub>3</sub>) , 1.1 (t, <sup>3</sup>*J* = 7Hz, 3H,CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (250,130 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13.99, 17.87, 53.70, 59.25, 98.17, 123.53, 127.55, 146.62, 149.23, 151.85, 151.94 ,164.96 .

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale:

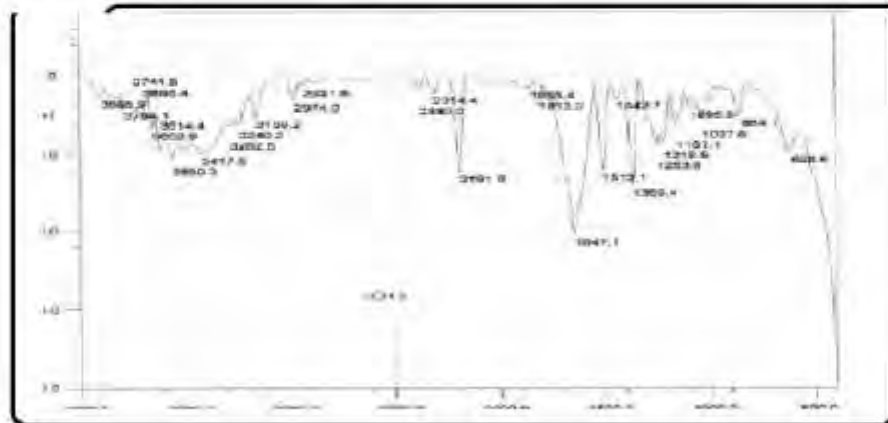
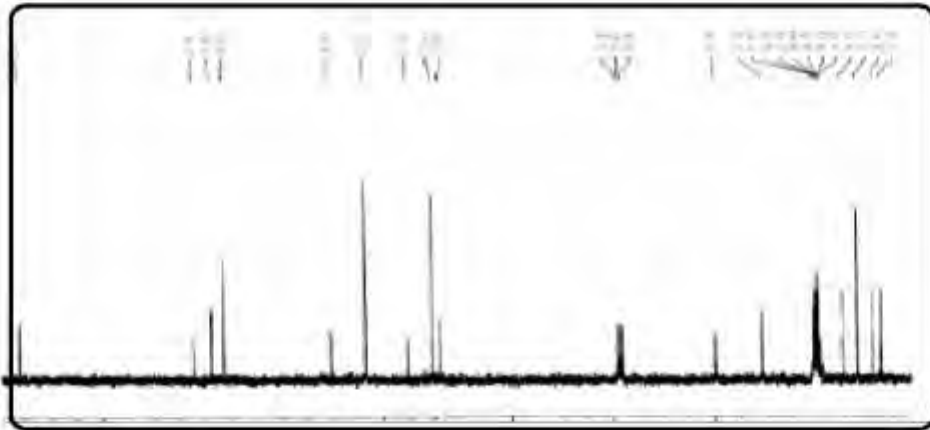
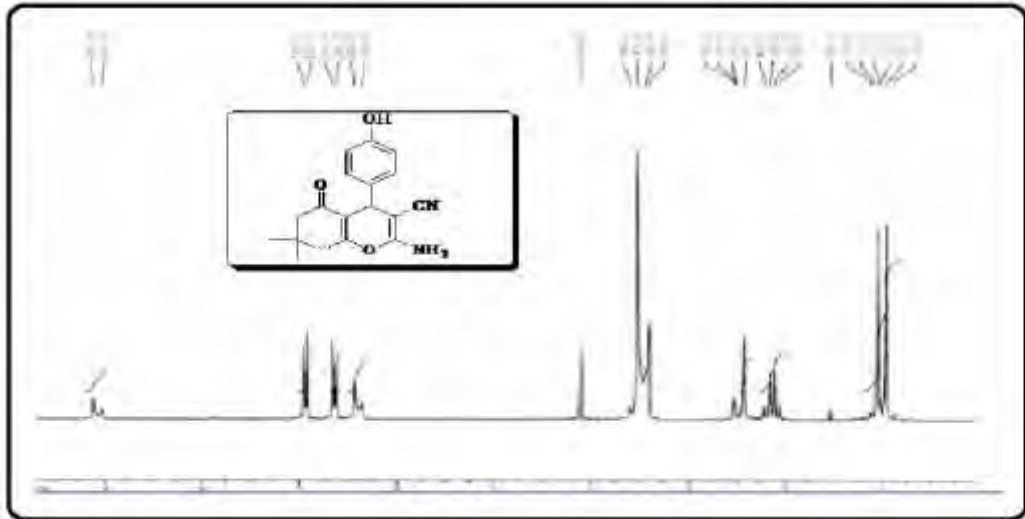
Le travail que nous avons réalisé porte sur plusieurs parties qui ont trait sur des questions fondamentales touchant le pouvoir catalytique vis-à-vis des réactions à composants multiples.

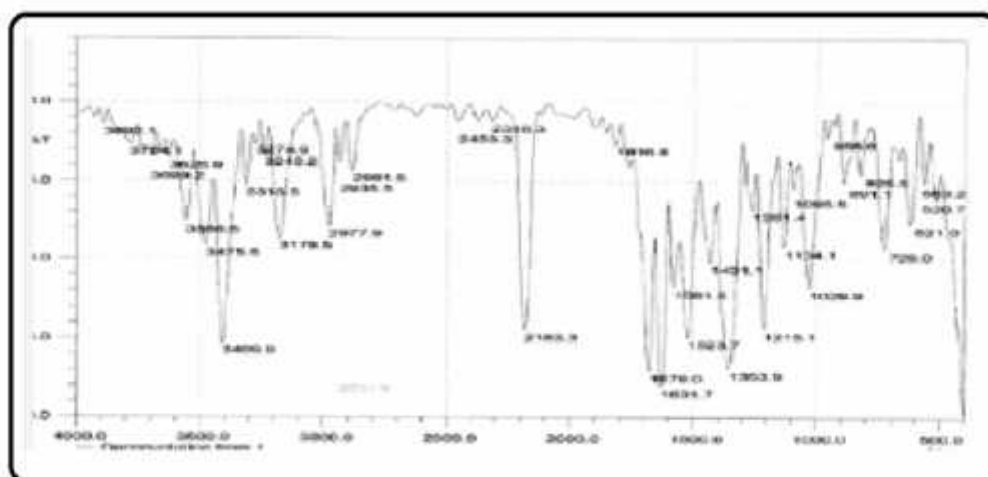
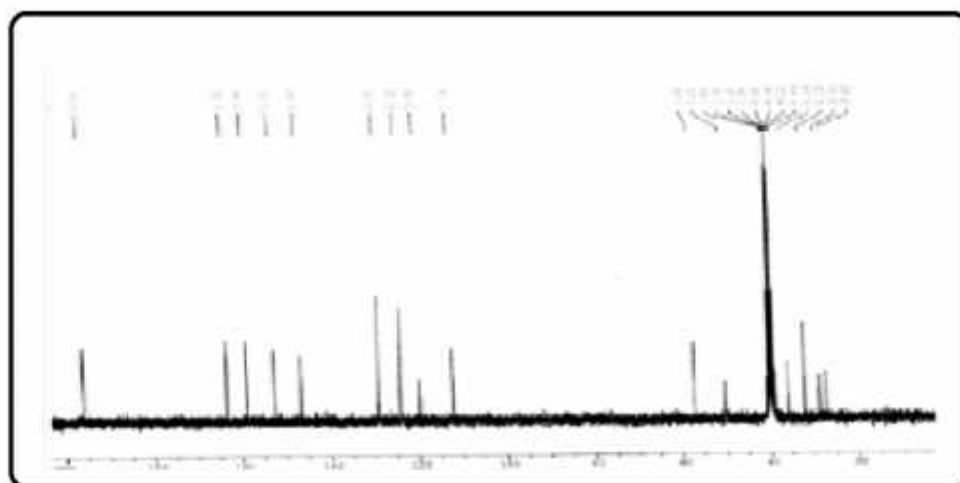
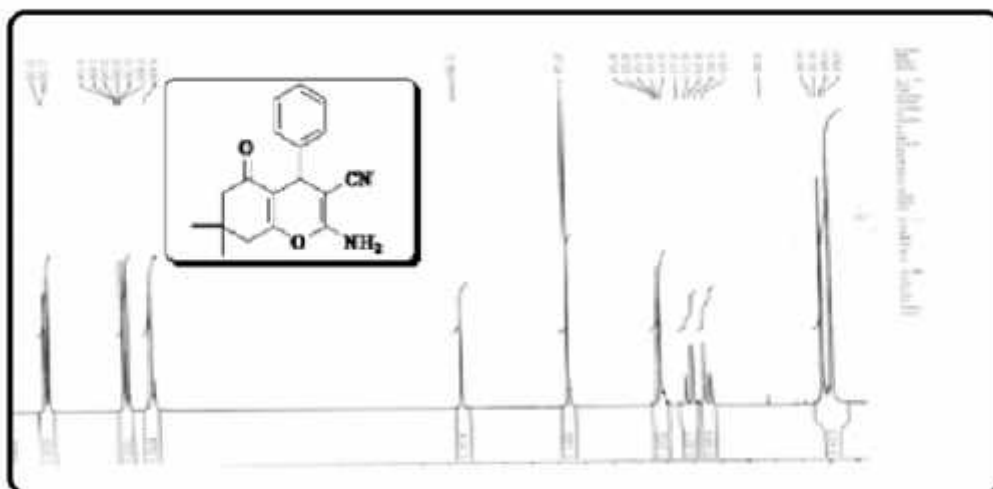
- Ainsi dans un premier travail d'ordre purement bibliographique nous avons voulu vulgariser d'avantage les réactions à composants multiples par une étude inédite qui touche en plus de la chronologie l'aspect catalytique de ces réactions, dans cette étude nous avons étalé les qualités de la réaction de Biginelli qui ont guidés son choix comme support de notre étude avec les différents catalyseurs.
- Dans une deuxième partie, nous avons évoqué la catalyse, son importance comme étant le facteur déterminant quant au prix coût du produit synthétisé, ce qui est démontrée par l'ampleur des travaux dégagés par la bibliographie, pour faire ressortir la catalyse acide très prépondérante dans les réactions à composants multiples avec la catalyse par les acides de Lewis au premier plan, La réponse à la question sur le pouvoir catalytique et sa quantification avec la famille des nitrates vis-à-vis de la réaction de Biginelli avec les différents nitrates acides de Lewis  $M(NO_3)_x$ , aucune corrélation n'a été perçue avec les différents paramètres comme : la taille (rayon), l'électronégativité, à l'exception avec la dureté et la mollesse en milieu aqueux si le pouvoir catalytique est réellement exprimé par l'acidité de Lewis, par ailleurs nous avons démontré que la nature de l'acide de Lewis peut changer avec le milieu, leur comportement en milieu aqueux qui est normalement défavorable a finalement exprimé un pouvoir catalytique mais à travers une acidité de Bronsted.  $Mg[(H_2O)_2]^{2+}$ . toutes ces données ne prévoient aucune relation linéaire pour une éventuelle quantification. Cette nouvelle voie catalytique a fait l'objet d'une publication internationale.
- Dans une troisième partie, nous avons évoqué la catalyse basique, vis-à-vis d'une biginelli like utilisant l'isatine comme réactif principal pour préparer des oxoindoles, cette étude a fait ressortir que finalement ce n'est pas une catalyse basique proprement dite qui s'est exprimée avec la triphényl phosphine ; mais plutôt c'est une catalyse basique indirecte, initiée in situ par l'action nucléophile de la  $PPh_3$ , cet important résultat constitue une nouvelle ébauche pour ouvrir d'avantage l'éventail de la catalyse, vis-à-vis des réactions à composants multiples.

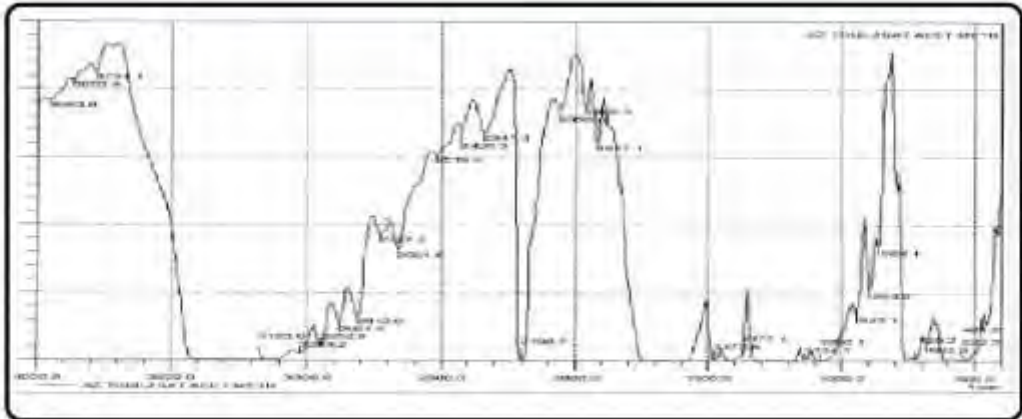
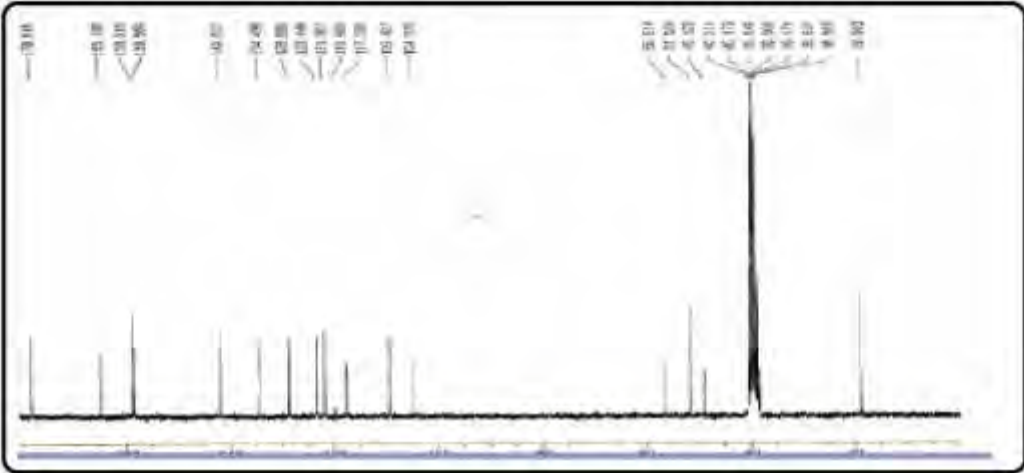
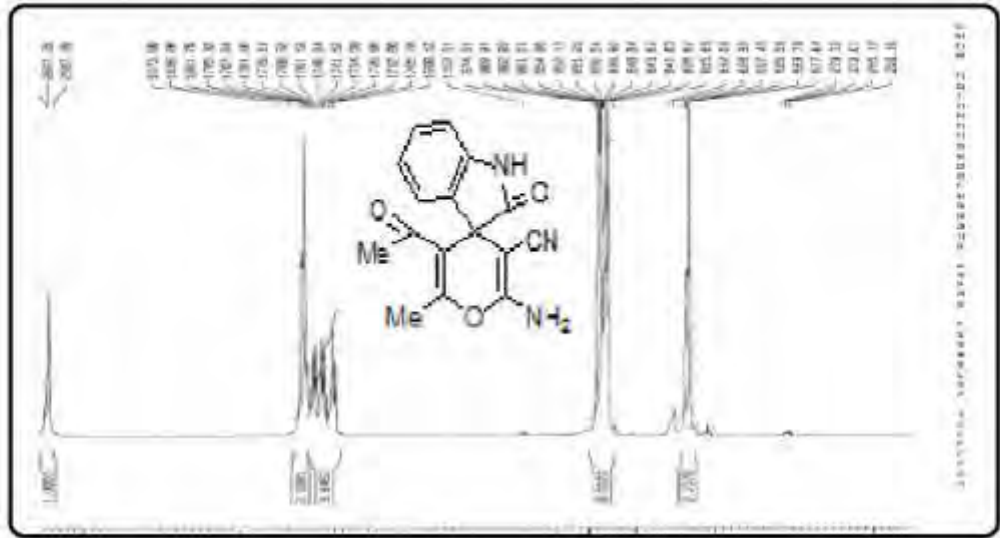
- Dans une quatrième partie, nous avons évoqué une catalyse à travers les liquides ioniques qui sont caractérisés par plusieurs propriétés potentiellement activantes : le cation avec sa propriété acide , l'anion avec sa propriété basique, un point d'ébullition élevé , et une propriété solvatantes) , l'activation de la réaction est là, mais il est difficile de l'attribuer avec exactitude à la propriété acide ou basique ou les deux du liquide ionique, possible que cette activation est due au cocktail de propriétés.

A travers cette étude nous démontrons une fois de plus que les propriétés intrinsèques des réactifs mises en commun dans un milieu réactionnel, ne pourraient à elles seules prévoir ou quantifier un pouvoir catalytique, et que seule l'expérience reste une référence de valeur sûre.

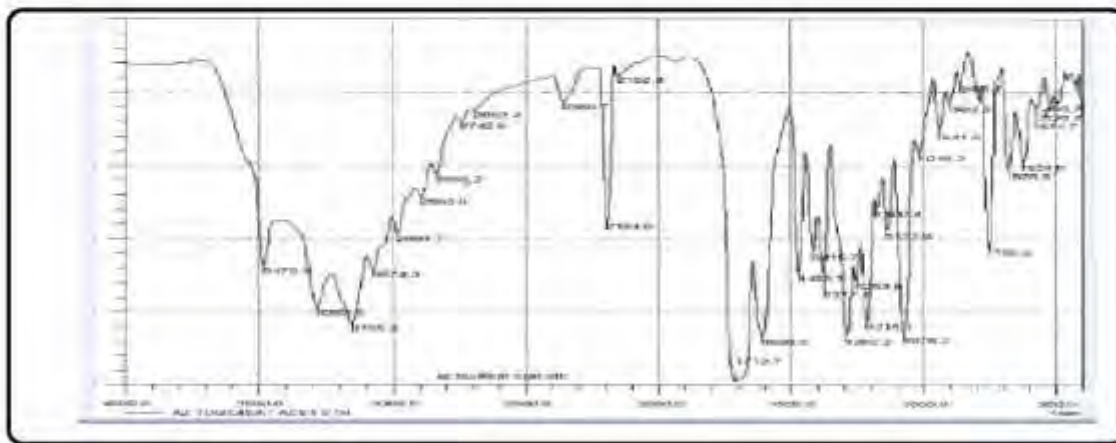
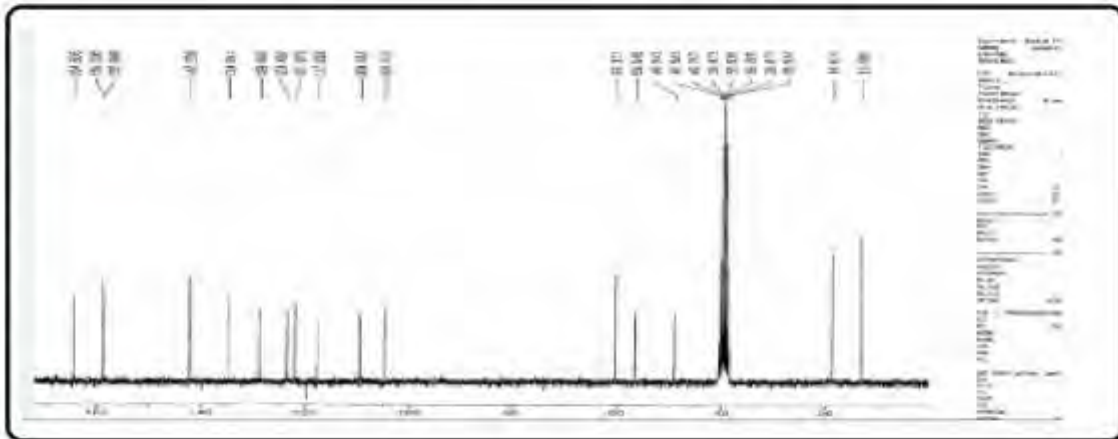
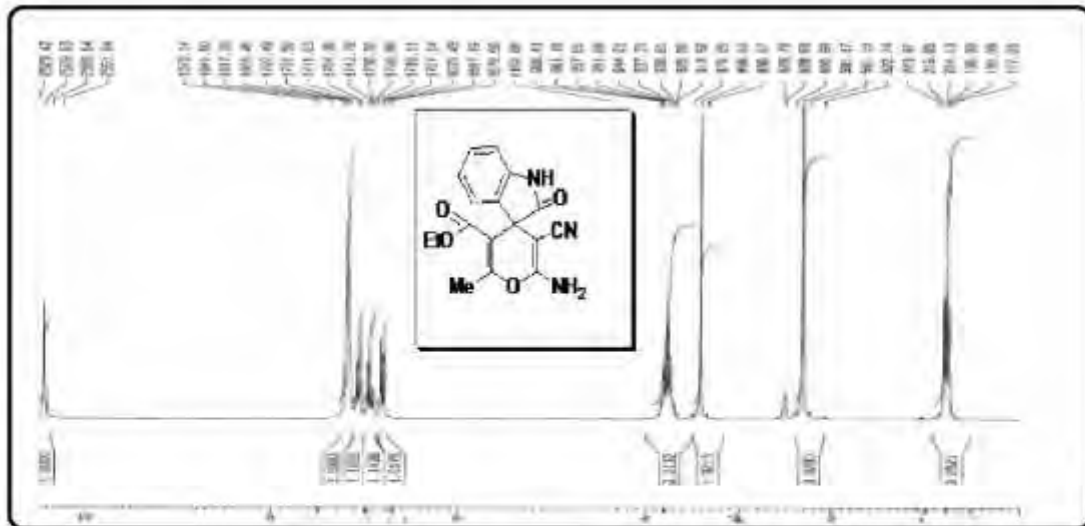
# **ANNEXES**

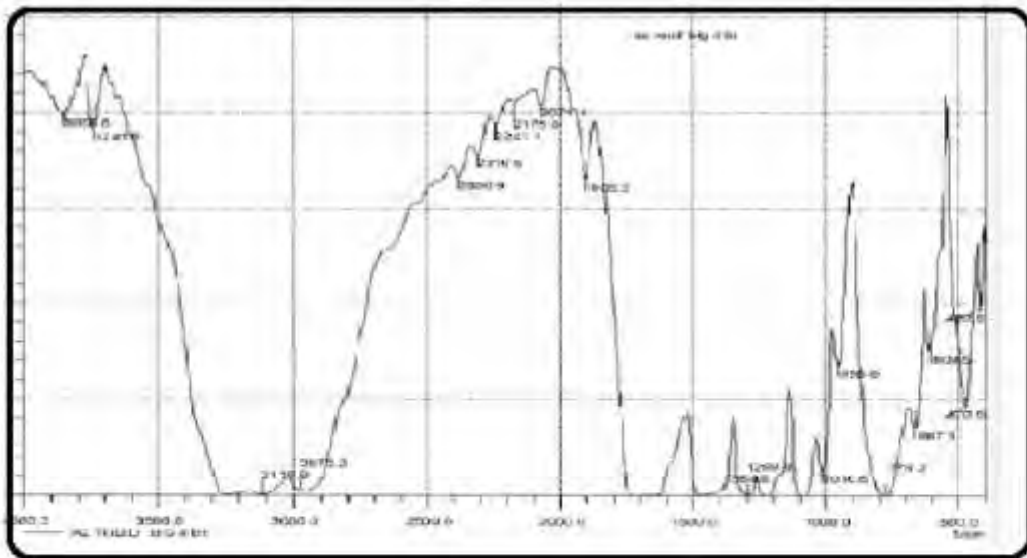
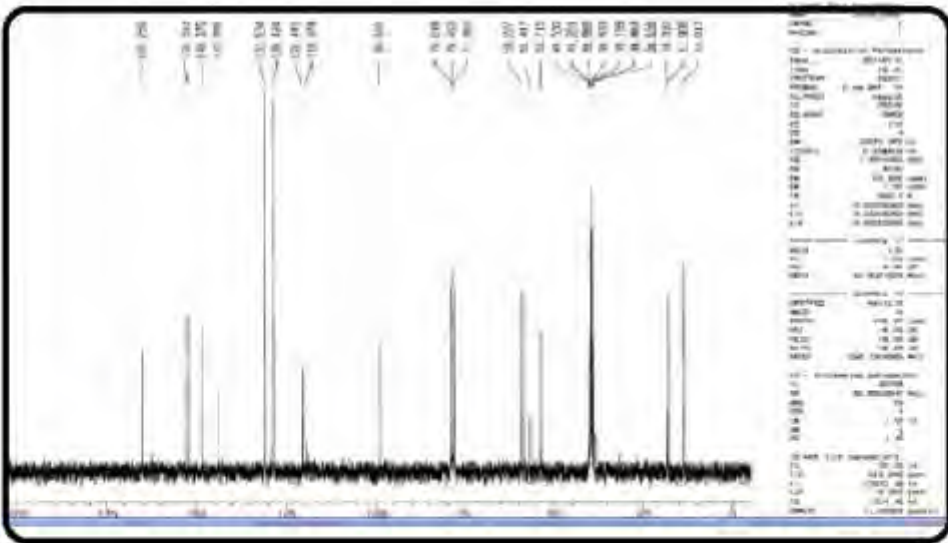
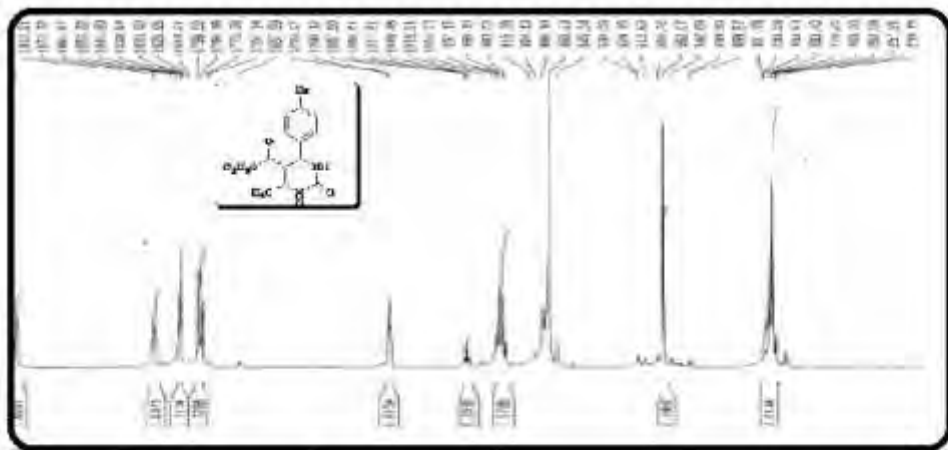












# Aqua Mediated One-Pot Synthesis of 2-Amino-tetrahydrobenzo[b]pyran Derivatives Catalyzed by $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$

Boudjemaa Boumoud\*, Amina Debbache, Taoues Boumoud, Raouf Boulcina and Abdelmadjid Debache

Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université Constantine 1, 25000 Constantine, Algérie

Received January 03, 2014; Revised March 10, 2014; Accepted March 17, 2014

**Abstract:** We describe herein a clean and efficient one-pot synthesis of 4*H*-benzo[b]pyran derivatives using dimedone, active methylene nitriles and aryl aldehyde via Knoevenagel condensation followed by Michael addition in the presence of  $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  as catalyst and water as a green solvent. The advantages of this method lie in its simplicity, low catalyst loading, cost effectiveness and easy handling. The present method also allows us to synthesize highly functionalized tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives from simple and readily available starting materials.

**Keywords:**  $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ , multi-component reaction, 4*H*-benzo[b]pyran, active methylene nitrile, aqua mediated, dimedone.

## INTRODUCTION

One-pot multicomponent reactions (MCRs) are highly important because of their wide range of applications in pharmaceutical chemistry for the rapid generation of structural diversity in combinatorial libraries for drug discovery [1,2]. By virtue of their convergence, productivity, facile execution and high yields, MCRs have attracted considerable attention in recent years.

The choice of pursuing a low waste route, to minimize the economic cost and the environmental impact of a chemical process, is becoming ever more urgent for the future. Thus, organic chemists are requested to investigate clean, economical and environmentally safer methodologies.

The use of aqueous medium in organic synthesis is not long-standing and, because of its advantages, a strong development in the future is expected.

4*H*-Benzo[b]pyran derivatives represent an important class of compounds that are often used in cosmetics and pigments, and as potentially biodegradable agrochemicals [3]. Polyfunctionalized tetrahydrobenzo[b]pyrans also constitute a structural unit of many natural products [4,5] and biologically interesting compounds which possess a broad spectrum of pharmacological and biological activities such as antibacterial [6-9], anticoagulant, spasmolytic and diuretic. Moreover, they have been used as a cognitive enhancer for the treatment of several neurodegenerative diseases including Alzheimer disease, Parkinson's disease, AIDS associated dementia and Down's syndrome [10].

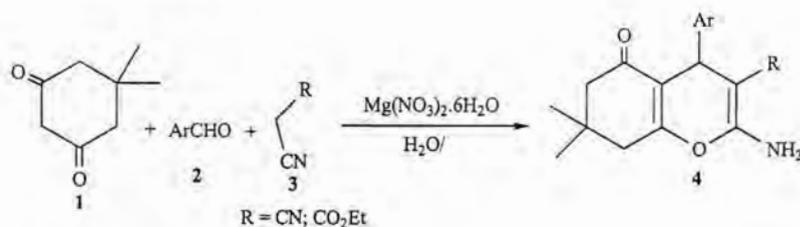
As a part of our ongoing interest in *one-pot* syntheses [11], and in the continuation of our studies on the design and application of solid catalysts in the synthesis of biological active heterocycles, herein, we wish to report the use of magnesium nitrate hexahydrate as an efficient catalyst in a one-pot three-component synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives **4** by the condensation reaction of dimedone **1** with substituted benzaldehyde **2** and active methylene nitriles like malononitrile and ethylcyanoacetate **3** in aqueous media (Scheme 1).

## RESULTS AND DISCUSSION

To validate this synthetic strategy, a solution of dimedone (1.0 mmol), 4-chlorobenzaldehyde (1.0 mmol) and malononitrile (1.0 mmol) in presence of  $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  (10 mol%) in water (5mL) under refluxing condition was selected as a model reaction and it furnished a white solid product in 90% yield after 30 minutes (monitored by TLC). The spectral and physical data of the obtained product were found to be in agreement with the literature data of 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-3-cyano-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-benzo[b]pyran **4a** (Table 1, entry 1).

Encouraged by this result, we employed this reaction as a template to optimize the reaction conditions. A brief screening of solvents showed that ethanol and acetonitrile were less effective than water. We also found that the reaction carried out with other nitrate sources such as  $Fe(NO_3)_3$  and  $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$  gave inferior results. Upon examining the influence of the amount of the catalyst on the reaction, it was found that 5 mol % of  $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  was sufficient to promote the reaction. The procedure was then optimized by varying molar ratio of quantities of reagents for this reaction. The optimized best yields and time profiles were obtained with a 1:1:1 ratio of aldehyde, dimedone and malononitrile.

\*Address correspondence to this author at the Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université Constantine 1, 25000 Constantine, Algérie; Tel: +21372386009; E-mail: [b\\_boumoud@yahoo.fr](mailto:b_boumoud@yahoo.fr)



**Scheme 1.** Three-component synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyran derivatives catalyzed by magnesium nitrate hexahydrate in aqueous media.

**Table 1.** Synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyran derivatives under aqueous conditions.\*

Entry	Ar	R	Benzo[ <i>b</i> ]pyran <sup>a</sup>	Time (min)	Yield <sup>b</sup> (%)	Mp (°C)	
						Found	Reported
1	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	<b>4a</b>	30	90	208-210	209-211 [10]
2	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	<b>4b</b>	30	95	210-212	212-214 [12]
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CN	<b>4c</b>	60	78	235-237	233-234 [13]
4	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	<b>4d</b>	30	80	218-220	213-215 [12]
5	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	<b>4e</b>	90	75	208-210	214-216 [14]
6	2-Furyl	CN	<b>4f</b>	120	79	224-226	217-219 [12]
7	2-thionyl	CN	<b>4g</b>	120	78	211-214	210-213 [12]
8	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	<b>4h</b>	25	90	198-201	197-199 [15]
9	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CN	<b>4i</b>	30	87	176-178	175-176 [15]
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>4j</b>	120	89	158-160	158-160 [16]
11	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>4k</b>	120	88	152-154	150-152 [16]
12	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>4l</b>	120	84	160-162	160-162 [17]
13	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>4m</b>	120	87	178-179	180-182 [17]
14	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> Et	<b>4n</b>	120	85	186-188	186-187 [18]

\*Reaction conditions: aldehyde 1.0 mmol, dimedone 1.0 mmol, malononitrile 1.0 mmol, catalyst (5 mol%) with respect to aldehyde, refluxing water (5mL). <sup>a</sup>All compounds are well characterized by spectroscopic analyses. <sup>b</sup>Isolated yields.

To explore the scope and generality of the present method, a variety of different substituted aromatic aldehydes possessing electron rich and electron deficient groups, as well as heterocyclic aldehydes, were tested and afforded the corresponding tetrahydrobenzo[*b*]pyrans, substituted at C-4 position, in satisfactory yields with good purity. The results are summarized in (Table 1).

In order to show the merits of the present work, results with Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O as catalyst were compared with other catalysts utilized for the synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyrans. It can be seen, from (Table 2), that Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O appears to promote the reaction more effectively than a number of other catalysts, particularly in terms of the time required to complete the reaction.

## CONCLUSION

In conclusion, we have demonstrated a new and efficient methodology for the preparation of tetrahydrobenzo[*b*]pyran

derivatives in one-pot procedure using simple and readily available starting materials in aqueous media approaches that are less expensive and less toxic than those with organic solvents. Prominent among the advantages of this new method are novelty, low catalyst loading, operational simplicity, environmental benignancy and good yields, which make it a useful and attractive process for the synthesis of such compounds.

## EXPERIMENTAL

### Materials and Instruments

Melting points were determined on Banc Kofler apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on Chima-dzu FT IR 8201 PC spectrometer in KBr with absorptions in cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were obtained at 250.13 and 63.9 MHz respectively with a Bruker DPX-250 (AVANCE) spectrometer using DMSO-*d*<sub>6</sub> or CDCl<sub>3</sub> as sol-

Table 2. Comparison of 5mol% Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O with other catalysts for the synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyrans.

Entry	Catalyst	Solvent	Time (h)	Yield (%) <sup>b</sup>	References
1	Molecular iodine	DMSO	3–4	85–90	[19]
2	Sodium selenate	EtOH:H <sub>2</sub> O	2.5–3.5	90–98	[20]
3	Hexadecyldimethyl benzyl ammonium bromide (HDMBAB)	H <sub>2</sub> O	6–8	84–95	[21]
4 <sup>a</sup>	Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	0.5–2	75–95	c

<sup>a</sup>Reaction conditions: aldehyde (1.0 mmol), malononitrile (1.0 mmol), dimedone (1.0 mmol), catalyst (5mol%) and water (5 mL). <sup>b</sup>Isolated yields. <sup>c</sup>This work.

vent and TMS as an internal standard. *J* values are in Hz. Chemical shifts are expressed in ppm downfield from internal standard TMS. All chemicals were used without further purification.

### General Procedure for the Synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives 4a-n

A mixture of dimedone **1** (1.0 mmol), aromatic aldehyde **2** (1.0 mmol), and active methylene nitriles **3** (1.0 mmol) in the presence of Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (5mol%) in water (5 mL) was taken into a 50 mL round-bottomed flask equipped with a condenser. The mixture was vigorously stirred, and heated at reflux. The hot mixture was poured into a beaker, cooled to room temperature and washed with water. The crude product, obtained by filtration, was purified by recrystallization from ethanol (95%).

#### 2-Amino-4-(4-chlorophenyl)-3-cyano-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4a

IR (KBr): 3380 (NH<sub>2</sub>), 2200 (C≡N), 1680 (C=O), 1215 (C–O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.47 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.19 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). <sup>13</sup>CNMR (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 194.9, 161.4, 157.6, 142.0, 130.7, 127.9, 127.2, 118.6, 111.8, 57.8, 49.3, 39.4, 34.1, 30.8, 27.6, 26.2.

#### 2-Amino-3-cyano-7,7-dimethyl-4-(4-hydroxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4b

IR (KBr): 3376 (NH<sub>2</sub>), 2195 (C≡N), 1689 (C=O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 9.67 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 3.46 (br., 2H), 2.77 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H). <sup>13</sup>CNMR (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 194.0, 160.2, 156.9, 154.6, 133.6, 126.8, 118.4, 113.6, 112.1, 57.8, 52.4, 33.3, 30.4, 27.2, 25.9, 25.6.

#### 2-Amino-3-cyano-7,7-dimethyl-5-oxo-4-(phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4c

IR (KBr): 3394 (NH<sub>2</sub>), 2199 (C≡N), 1676 (C=O), 1215 (C–O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 7.27–7.18 (m, 5H), 6.98 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.36 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). <sup>13</sup>CNMR (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 195.3, 162.1, 158.4, 144.5, 128.1, 127.1, 126.4, 119.6, 112.9, 58.5, 50.1, 39.8, 35.5, 31.7, 28.5, 27.0.

#### 2-Amino-3-cyano-7,7-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4d

IR (KBr): 3472 (NH<sub>2</sub>), 2195 (NH<sub>2</sub>), 1678 (C≡N), 1528 (C=O), 1362 (CO) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 7.99 (br., 2H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (br., 2H, NH<sub>2</sub>), 4.70 (s, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.22 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). <sup>13</sup>CNMR (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 195.4, 162.5, 158.6, 147.7, 146.4, 133.8, 129.2, 121.7, 121.4, 119.1, 113.9, 112.1, 57.6, 40.0, 35.5, 31.7, 28.4, 26.5.

#### 2-Amino-3-cyano-7,7-dimethyl-4-(4-methylphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4e

IR (KBr): 3375 (NH<sub>2</sub>), 2195 (C≡N), 1689 (C=O), 1373 (C–O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 7.39–7.09 (m, 4H), 7.09 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.32 (d, *J* = 21.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (d, *J* = 21.0 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). <sup>13</sup>CNMR (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 195.4, 163.3, 158.9, 155.7, 141.7, 119.5, 110.5, 105.1, 56.1, 49.9, 39.7, 31.3, 28.9, 28.3, 26.5, 20.5.

#### 2-Amino-3-cyano-7,7-dimethyl-4-(furan-2-yl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4f

IR (KBr): 3375 (NH<sub>2</sub>), 2195 (C≡N), 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.29 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). <sup>13</sup>CNMR (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 195.4, 163.3, 159.2, 155.7, 141.7, 119.5, 110.4, 105.0, 55.5, 49.8, 39.7, 31.7, 28.9, 28.4, 26.5.

#### 2-Amino-3-cyano-7,7-dimethyl-5-oxo-4-(2-thienyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4g

IR (KBr): 3400 (NH<sub>2</sub>), 2240 (C≡N), 1680 (C=O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): □ 6.18–7.37 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 3.05 (br., 2H), 2.54 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

#### 2-Amino-3-cyano-7,7-dimethyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4h

IR (KBr): 3375 (NH<sub>2</sub>), 2193 (C≡N), 1684 (C=O), 1214 (C–O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

**2-Amino-3-cyano-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4i**

IR (KBr): 3392 (NH<sub>2</sub>), 2190 (C≡N), 1684 (C=O), 1215 (C-O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): □ 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.26 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.11 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

**2-Amino-7,7-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-5-oxo-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4j**

IR (KBr): 3400 (NH<sub>2</sub>), 1700 (C=O), 1615 (C=O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): □ 7.26-7.16 (m, 5H), 6.15 (brs., 2H), 4.71 (s, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H). <sup>13</sup>CNMR (63.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): □ 196.4, 169.0, 161.4, 158.5, 145.9, 128.2, 127.7, 126.0, 116.7, 59.6, 50.7, 40.6, 33.6, 32.2, 29.1, 27.3, 14.2.

**2-Amino-4-(4-chlorophenyl)-7,7-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4k**

IR (KBr): 3441 (NH<sub>2</sub>), 1701 (C=O), 1669 (C=O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): □ 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.21 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.02 (q, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.59 (m, 3H), 1.18 (s, 6H).

**2-Amino-4-(4-bromophenyl)-7,7-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4l**

IR (KBr): 3439 (NH<sub>2</sub>), 1705 (C=O), 1662 (C=O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): □ 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.20 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.15 (s, 6H).

**2-Amino-7,7-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4m**

IR (KBr): 3448 (NH<sub>2</sub>), 1700 (C=O), 1665 (C=O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): □ 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 6H).

**2-Amino-7,7-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzo[b]pyran 4n**

IR (KBr): 3406 (NH<sub>2</sub>), 1698 (C=O), 1660 (C=O) cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>HNMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): □ 6.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

## CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully acknowledge the MESRES (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) for financial support.

## REFERENCES

- Armstrong, R.W.; Combs, A.P.; Tempest P.A.; Brown S.D.; Keating T.A. Multiple-component condensation strategies for combinatorial library synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123-131.
- Terret, N.K.; Gardner, M.; Gordon, D.W.; Kobylecki, R.J.; Steel, J. Combinatorial synthesis - The design of compound libraries and their application to drug discovery. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135-8173.
- Hafez, E.A.A.; Elnagdi, M.H.; Elagamey, A.G.A.; El-Taweel, F.M.A.A. Nitriles in heterocyclic synthesis: novel synthesis of benzo[*c*]coumarin and of benzo[*c*]pyran [3,2-*c*]quinoline derivatives. *Heterocycles* **1987**, *26*, 903-907.
- Hatakeyama, S.; Ochi, N.; Numata, H.; Takano, S. A new route to substituted 3-methoxycarbonyldihydropyrans; enantioselective synthesis of (-)-methyl elenolate. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1202-1204.
- Goel, A.; Ram, V.J. Natural and synthetic 2-*H*-pyran-2-ones and their versatility in organic synthesis. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 7865-7913.
- El-Saghier, A.M.M.; Naili, M.B.; Rammash, B.K.; Saleh, N.A.; Kredan, K.M. Synthesis and antibacterial activity of some new fused chromenes. *Arkivoc* **2007**, xvi, 83-91.
- Kumar, R.R.; Perumal, S.; Senthilkumar, P.; Yogeewari, P.; Sriram, D. An atom efficient, solvent-free, green synthesis and antimycobacterial evaluation of 2-amino-6-methyl-4-aryl-8-[(E)-arylmethylidene]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrano[3,2-*c*]pyridine-3-carbonitriles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6459-6462.
- Fairlamb, I.J.; Marrison, L.R.; Dickinson, J.M.; Lu F.J.; Schmidt, J.P. 2-Pyrone possessing antimicrobial and cytotoxic activities. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4285-4299.
- Kidwal, M.; Saxena, S.; Khan M.K.; Thukral S.S. Aqua mediated synthesis of substituted 2-amino-4H-chromenes and *in vitro* study as antibacterial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4295-4298.
- Konkoy, C.S.; Fick, D.B.; Cai, S.X.; Lan, N.C.; Keana, J.F.W. Substituted 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1-benzopyrans and benzothioopyrans and the use thereof as potentiators of AMPA. *Chemical Abstr.* vol. 134, Article ID 29313a, **2001**.
- (a) Boumoud, B.; Zetchi, A.; Boumoud, T.; Debache, A. SiO<sub>2</sub>-OSbCl<sub>5</sub> as highly effective and reusable heterogeneous catalyst for Mannich condensation in solvent or under solvent-free conditions. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 2517; (b) Boumoud, B.; Mennana, I.; Boumoud, T.; Debache, A. Catalytic Dual-Activation Approach to the Significant 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one System via the Biginelli Reaction. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 8-11.
- Kirti, S.; Niralwad, Kiran F.; Shelke, Sandip S.; Sadaphal, Bapurao B.; Shingate, Murlidhar S. Shingare. An Efficient and Green Synthesis of Tetrahydrobenzo[*b*]pyran Derivatives Catalysed by Sodium Hypochlorite by Grinding. *Bull. Catal. Soc. India* **2009**, *8*, 188-192.
- Kaupp, G.; Naimi-Jamal, M. R.; Schmeyer, J. Solvent-free Knoevenagel condensations and Michael additions in the solid state and in the melt with quantitative yield. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3753-3760.
- Ghodji, M.Z.; Alireza, A.; Alireza, B.; Aslami, Z. An Efficient Synthesis of Tetrahydrobenzo[*b*]pyran Derivatives Using Sulfonic Acid Functionalized Silica as an Efficient Catalyst. *J. Chem.* **2011**, *8*, 293-299.
- Kumar, D.; Reddy, V.B.; Sharad, S.; Dube, U.; Kapur, S. A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4H-pyrans and 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromenes. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 3805-3809.
- Kamaljit, S.; Jasbir S. Harjit, S. A Synthetic Entry into Fused Pyran Derivatives Through Carbon Transfer Reactions of 1,3-Oxazinanes and Oxazolidines With Carbon Nucleophiles. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14273-14280.
- Jin, T.S.; Wang, H.; Feng, J.Q.; Tang, A.L.; Feng, J.C. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2663-2666.
- Hekmatshoar, R.; Majedi, S.; Bakhtiari, K. Sodium selenate catalyzed simple and efficient synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyran derivatives. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 307-310.
- Bhosale, R.S.; Magar, C.V.; Solanke, K.S.; Mane, S.B.; Choudhary, S.S.; Pawar, R.P. Molecular iodine: An efficient catalyst for the synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyrans. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4353-4357.

[20] Hekmatshoar, R.; Majedi, S.; Bakhtiari, K. Sodium selenite catalysed simple and efficient synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyran derivatives. *Catal. Commun.* 2008, 9, 307-310.

[21] Jin T.S.; Wang. A.Q.; F Shi.; Han. L.S.; Liu L.B.; Li T.S. Hexadecyldimethyl benzyl ammonium bromide: an efficient catalyst for clean one-pot synthesis of tetrahydrobenzopyran derivatives in water. *Arkivoc*, 2006, xiv, 78-86.

## Résumé

Notre travail qui traite une question quant au pouvoir catalytique a touché trois types de catalyseur de propriétés différentes,

- avec une famille des nitrates d'acide de Lewis ; dans ce cas nous avons démontré que c'est la propriété acide de Bronsted obtenue par transformation en milieux aqueux qui est exprimée à travers le pouvoir catalytique.
- Avec une base : la triphényl phosphine s'exprime plutôt par son pouvoir nucléophile nous avons démontré que c'est la base formée in situ par action du nucléophile qui a initié la catalyse basique.
- Avec les liquides ionique l'activation de la réaction est observée travers la synergie du cocktail de propriétés des liquides ioniques.

**Mots clés:** le pouvoir catalytique acide de Lewis, acide de Bronsted, la triphényl phosphine, action du nucléophile, les liquides ionique réactions à composants multiples.



## Abstract

The objective of our work was the study of the catalytic effect of three catalysts bearing different properties on one-pot Biginelli and Biginelli-like reactions:

- With metal- nitrate as catalysts, we have demonstrated that it is the property of Bronsted acids, obtained by transformation of Lewis acids in aqueous media, which expressed the catalytic power.
- With a basic catalysis by triphenylphosphine, the latter expressed its nucleophilic power rather than its basic properties and we have demonstrated that it is the base formed *in situ* by the nucleophilic action which initiated the basic catalysis.
- With the ionic liquids, the activation of the reaction is observed through the synergy of the cocktail of their properties.

**Keywords** : the catalytic effect, Lewis acids, Bronsted acids, triphenylphosphine, ionic liquids ,multicomponent reactions.

## لاملخص:

الف الأساسسي من عملنا هذا هو واسة القوة الفعجية لثة ل وأمخنتى ل قلم ح فزان ل اجد يد من خال ل تلف اعلا ل  
التم عدد ال مرلفات بي لى وبي لى لى لى ك.

في ل جزء الأول نأشها بان ح ض ل لى سى ن ت رات ال م ش لى و م ح و ل ال لى ح م ضرب ر ف م تى في ال ماء.

نأى لب و ج و د ال م ح ف ز ال س اس ي ب و ل س طة ال لى ف ع ي ل ال ف و س ف ي ن ت ص و ل ن ال لى ف ي حة بان م ذ ال م ح ف ز ق ا م ع م ل  
غ ي ر م ش ر من خال ل خ ص ر ي ت ه ل ي ل ل و ل ع ي ل ف ب د ل ا من ل خ ص ل ص ال اس ا ية , أ ي أن ال أس ال ن ت ج عن  
ع م ل م ذه ل خ ص ر ية م و ال ذ ي ن ش ط ن ت ل ف ا ع ل.

ف ي ال لى ر ل ا ح ن بان ف ع ي ل ن ت ش ي ط ن ت ل ف ا ع ل ب و ج و ل ل س و ط ل ال لى ر ي ل و ن من خال ل م ن ي ج من  
ض ائ ص ر ل ل س و ط ل ال لى ر ي ل ف ل م خ ت ل فة م ع ال ح ر ا رة.

**م ت ي ح ل ه ظ:** القوة الفعجية، ح ض ل لى س ، ح م ضرب ر ف م تى د ، ال لى ف ع ي ل ال ف و س ف ي ن ل ل س و ط ل ال لى ر ية ، تلف اعلا ل  
التم عدد ال لى ن ت