

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

UNIVERSITÉ CONSTANTINE 1

FACULTÉ DES SCIENCES

DÉPARTEMENT DE CHIMIE

THÈSE

PRÉSENTÉE AU DÉPARTEMENT DE CHIMIE EN VUE
DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT 3^{ème} CYCLE

OPTION

CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THÈME

ETUDE D'UNE NOUVELLE CATALYSE : LA
CO-CATALYSE VIS-A-VIS DES REACTIONS A
COMPOSANTS MULTIPLES DE HANTZSCH ET DE
BIGINELLI

Par

MENNANA Imène

Devant le jury :

<i>Président :</i>	A. DEBACHE	<i>Prof.</i>	Univ. Constantine 1	Constantine
<i>Rapporteur :</i>	B. BOUMOUD	<i>M.C.</i>	Univ. Constantine 1	Constantine
<i>Examineurs :</i>	A. DJEROUROU	<i>Prof.</i>	Univ. Annaba	Annaba
	A. TENIOU	<i>Prof.</i>	Univ. Constantine 1	Constantine

JANVIER 2014

Je dédie ce travail :

A Mes parents

**Tous ce que je dirai ne pourra pas exprimer ma gratitude envers vous, alors je me
contenterai de vous dire merci et mille mercis.
Merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.**

**A Ma sœur Rym et Mon petit frère Med el Amine
Merci pour le soutien moral et physique.**

**A mon mari Med Hichem
Merci pour le soutien et la compréhension.**

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué au « Laboratoire de synthèse de molécules biologiquement actives », à l'université Constantine-1. Je tiens à remercier le Pr. Abdelmadjid DEBACHE, pour m'avoir accueillie au sein du laboratoire, et d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Ce projet a été mené sous la direction de Dr.. Boudjemaa BOUMOUUD. Je le remercie pour m'avoir offert l'opportunité de travailler sur un projet scientifique intéressant et stimulant. Je le remercie tout particulièrement pour ses conseils et sa disponibilité lors de la rédaction du manuscrit.

J'adresse mes sincères remerciements à Mr. Abdellatif DJEROUROU, professeur à l'université d'Annaba et à Mr. Abderrahmane TENIOU, professeur à l'université de Constantine, pour m'avoir fait l'honneur d'être les examinateurs scientifiques de ce travail.

Mes remerciements vont également à Mme. Taoues BOUMOUUD pour sa disponibilité et ses précieuses remarques sur le projet de thèse.

Je remercie Mr. Kamel KACHOUDA enseignant à l'école primaire Khelifi el Taher. Pour les bonnes choses qu'il nous a apprises.

Un grand merci à Mlle Wassima GHALEM, pour tous ses conseils et sa bonne humeur. J'associe également Mr Raouf BOULCINA pour tous ses dépannages techniques et sa sympathie.

Je remercie infiniment mon amie Sara pour tous les bons moments passés ensemble. Un grand merci pour son soutien et son écoute. Je te souhaite sincèrement tout le meilleur pour la suite. je joins bien sûr Sabah pour tous les conseils qu'elle m'a donné tout le long de ses trois ans (ces moments me manque énormément), sans oublié Wissem pour les après-midi de fou rire et les bons moments qu'on a passé.

Et enfin Amel que j'ai perdus une année mais que j'ai tout de suite retrouvé je te souhaite bon courage pour cette dernière année de thèse.

Je remercie évidemment Ahmed, Imene, Amina, Imene, Faiza, Louiza, Radia pour la très bonne ambiance au sein du laboratoire.

Je tiens à remercier également tous ceux qui ont supporté, moi et mon caractère, pendant ces quatre années de recherche, pour leur soutien moral et affectif régulier

Je finirai en remerciant évidemment mes proches, qui m'ont aidé tout au long de cette thèse. Par leur présence quotidienne, cette thèse a pu être menée à bien. Dans l'ombre, leur écoute au jour le jour a été plus que primordiale pour la conduite de ce projet. L'ensemble de ces travaux leur est dédié.

GENERALITE EXPERIMENTALES

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

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire :

L'appareil utilisé est un Bruker Avance DPX à transformée de Fourier travaillant à 300 MHz pour ^1H RMN et à 75 MHz pour ^{13}C RMN du département de chimie, université RENNE 1 -FRANCE.

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

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

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

Spectrométrie Infra-Rouge :

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

Abréviations

RCMs : Réaction a Composants multiples

DHPs : Dihydropyrimidines

DHPMs : Dihydropyrimidinones

Et : Ethyle

Me : Méthyle

t-Bu : tertio-Butyle

IR : Infra-Rouge

OEt : Ethoxy

OMe : Méthoxy

ppm : partie par million

Rdt : Rendement

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

TMS : Tétraméthylsilane

Tfus : Température de fusion

DMAP : 1,4 diméthylaminopyridine

EtOH : Ethanol

MeOH : Méthanol

THF : Tétrahydrofurane

Hz : Hertz

Table des matières

Introduction Générale.....4

Chapitre 1.

L'imine et les réactions à composants multiples

1. Préambule.....5
2. Classement des RCMs à travers l'imine.....5
 2.1 La nature nucléophile de l'imine ou dérivés envers les RCMs.....7
2.1.1- La réaction de RADZISZEWKI.....7
2.1.2- La réaction de HANTZSCH.....8

 2.2 La nature électrophile de l'imine ou dérivés envers les RCMs.....10
2.2.1- La réaction de STRECKER.....10
2.2.2- La réaction de BUCHERER BERGS.....11
2.2.3- La réaction de BIGINELLI.....13
2.2.4- La réaction de MANNICH.....14
2.2.5- La réaction de PASSERINI.....15
2.2.6- la réaction de UGI.....17
2.2.7- La réaction de PETASIS.....18
CONCLUSION.....19
BIBLIOGRAPHIE.....20

Chapitre 2.

Etude de la catalyse dans la réaction de HANTZSCH et de BIGINELLI

1. Préambule21
2. L'imine et la réaction de HANTZSCH et de BIGINELLI.....21
3. Propriétés de l'imine23

Chapitre 2.

A. L'imine dans la réaction de HANTZSCH

1. Préambule25
2. Activité autour de la réaction de HANTZSCH.....25
 2.1 Pourquoi les DHPs sont importants ?.....26
 2.2 Activité thérapeutique des DHPs.....27
 2.3 Préparation des DHPs35
2.3.1- Activité autour de conditions réactionnelles.....35

A. La catalyse	36
A.1 La catalyse acide	38
A.1.1- La catalyse par les acides de Lewis	38
A.1.2- La catalyse par les acides de Bronsted	42
A.2 La catalyse basique	45
A.3 Autres catalyseurs.....	46
CONCLUSION.....	47
3. Résultats et discussions.....	48
3.1 Optimisation des conditions.....	48
3.2 Généralisation de la réaction.....	49
3.3 Etude du mécanisme	50
3.4 Etude spectrale	52
4. Partie expérimentale	57
BIBLIOGRAPHIE.....	68

Chapitre. 2

B. L'imine et la réaction de BIGINELLI

1. Préambule	69
2. Importance des produits de BIGINELLI.....	69
3. Conséquence de l'imine sur la catalyse.....	77
3.1 La réaction de BIGINELLI et la catalyse acide.....	78
3.2 La réaction de BIGINELLI et la catalyse basique.....	80
CONCLUSION.....	81
4. Résultats et discussions	82
4.1 Etude de la réaction de BIGINELLI avec la DMAP.....	82
4.2 Etude de la catalyse de l'ensemble acide-base.....	83
4.3 Recherche des conditions optimales	84
4.4 Généralisation de la réaction de BIGINELLI catalysé par FeCl ₃ /DMAP.....	86
4.5 Etude du mécanisme	87
4.6 Etude spectrale.....	89
5. Partie expérimentale	97
BIBLIOGRAPHIE.....	107

Chapitre. 2

C. La Co-Catalyse dans la réaction de HANTZSCH

1. Résultats et discussions.....	110
1.2Optimisation des conditions.....	110
1.3Généralisation de la réaction.....	112
1.4Etude du mécanisme	113
1.5Etude spectrale	114
2. Partie expérimentale	121
CONCLUSION GENERALE.....	129
ANNEXE.....	130
RESUME.....	134

Introduction générale

Introduction générale :

De nos jours, au vu de ce qui fait l'actualité des publications à travers la synthèse de nouveaux produits qui procréent et enrichissent les bibliothèques des familles de produits, la rénovation des voies synthétiques des produits cibles comme: Ampicilline, Atropine ...etc. et l'élaboration de nouvelles voies plus respectueuses de l'environnement, nous percevons l'effervescence engendrée par le potentiel distinctif de la famille des réactions à composants multiples par rapport aux réactions classiques à deux composants ; de là est née notre évidence quant à cette famille de réactions, pour en faire un challenge :

- Afin d'en améliorer les performances, en cherchant de nouvelles conditions, en se fixant sur le facteur le plus déterminant quant à l'économie en temps, en matière et en énergie d'une réaction, qui est *le catalyseur* ; et par conséquent nous allons procéder:
 - A une étude inédite sur la catalyse de la réaction à composants multiples et plus particulièrement les réactions passant par l'*imine* comme celles de *Hantzsch* et de *Biginelli* ; pour montrer le caractère ambivalent de la *catalyse* par les *acides* et par les *bases* vis-à-vis de ces réactions.
 - A une étude critique via les mécanismes proposés en milieu acide et en milieu basique pour en faire ressortir la nouvelle idée de la *Co-catalyse acido-basique* et d'en déterminer le couple *FeCl₃/DMAP*, dont l'étude de détermination des conditions optimales a donné naissance à une nouvelle alternative de la catalyse.
- Afin d'élargir d'avantage la Co-catalyse nous avons entrepris des essais préliminaires avec la réaction de Hantzsch qui confirme par une réponse positive la co-catalyse, ce qui nous laisse croire en une vision prometteuse quant à cette nouvelle classe de catalyse vis-à-vis des réactions à composants multiples.

Ce défi est en plus enthousiasmé : par le devenir des produits synthétisés, par la facilité et le respect de l'environnement lors de leur préparation.

Chapitre 1

L'IMINE ET LES REACTIONS

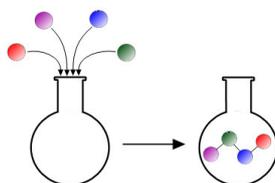
A

COMPOSANTS MULTIPLES

1-PREAMBULE :

La réaction chimique met en contact des réactifs pour engendrer des produits : *la nature des réactifs* et *le processus réactionnel* sont généralement déterminants quant à *la nature de la réaction* par exemple :

- Une *réaction* S_{N2} , résulte de l'attaque d'un *nucléophile* .
- Une nouvelle classe de réactions nommée « **réactions à composants multiples** » (RCMs), résulte de la réaction d'au **moins trois réactifs dans le même réacteur et en une seule étape** pour former un produit où tous les réactifs sont présents en totalité ou en partie (Figure A). Ces réactions portent généralement le nom de leurs inventeurs.

**Fig. A**

Notre étude concerne des réactions faisant partie de cette famille, aujourd'hui considérée comme une consécration pour le chimiste organicien. L'expression de notre reconnaissance pour cette famille de réactions ; nous l'avons voulue à travers une approche inédite de classement.

2-CLASSEMENT DES RCMs A TRAVERS L'IMINE

Plusieurs études de classement des réactions à composants multiples sont données par la littérature ; par chronologie est la plus citée, elle met en évidence l'aspect historique de l'évolution de cette famille de réactions, depuis la première formulation par *Strecker* en 1850 jusqu'à nos jours. Ce classement illustre bien l'esprit de l'évolution de la réaction à composants multiples.

Les réactions à composants multiples peuvent, également, être classées en **3 types** selon la nature des étapes à travers les quelles la réaction évolue :

- *Le type I*, caractérise les réactions dans lesquelles *toutes les étapes sont réversibles*, les réactions à composants multiples qui se passent dans la nature pour l'élaboration des *métabolites secondaires* ; la réaction de *Strecker* formant les *acides aminés* via les *amino-nitriles* et la réaction de *Mannich* concevant les *β -aminocétones* évoluent selon ce type de réactions

- **Le type III**, caractérise les réactions utilisant dans leur processus, *plusieurs étapes irréversibles*, là nous retrouvons, les réactions à composants multiples en cascade ou en dominos, qui sont des processus très élaborés dans les voies de *synthèses convergentes*.
- **Le type II**, est important car il caractérise les réactions à composants multiples utilisant dans leur processus *une étape irréversible*, généralement la dernière.

La majorité des réactions à composants multiples usuelles, présentant cette propriété, passe par une **imine 4**, qui résulte d'un équilibre entre deux réactifs principaux : l'**amine 1** et le **Carbonylé 2** via un **aminol 3** (Schéma 1).

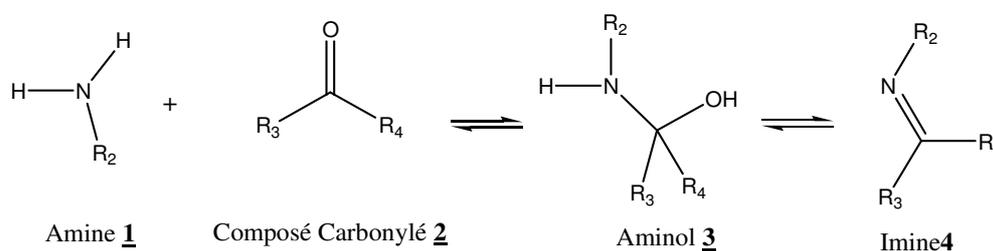


Schéma 1

Cette **Imine** recèle des propriétés qu'elle débite en fonction du milieu réactionnel. Elle peut se manifester comme : **nucléophile (1)**, **électrophile (3)**, **diénophile (2)** et comme **aza diène (4)** lorsque les substituants s'y prêtent (Figure B).

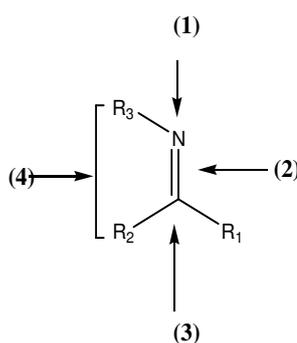


Fig. B

Ces propriétés sont largement exploitées en chimie et plus particulièrement par les réactions à composants multiples pour en faire de *l'imine* une plaque tournante importante dans cette famille de réactions.

Par souci de vulgariser d'avantage, nous avons élaboré une nouvelle approche de classement des RCMs à travers *l'imine* qui met en exergue *l'aspect chimique* de cette famille de réactions.

2.1. La nature nucléophile de l'imine ou dérivés envers les RCMs

Le caractère nucléophile de l'imine fut exploité à travers l'imine proprement dite ou un de ses dérivés par des réactions à composants multiples :

2.1.1- Réaction de Radziszewski « Une α -di-imine comme nucléophile »

C'est une réaction à trois composants qui permet la synthèse des dérivés de *l'imidazole*¹ en utilisant un *α -dicarbone* , un *aldéhyde* et de l' *ammoniaque* ou une *amine* (Schéma 2).

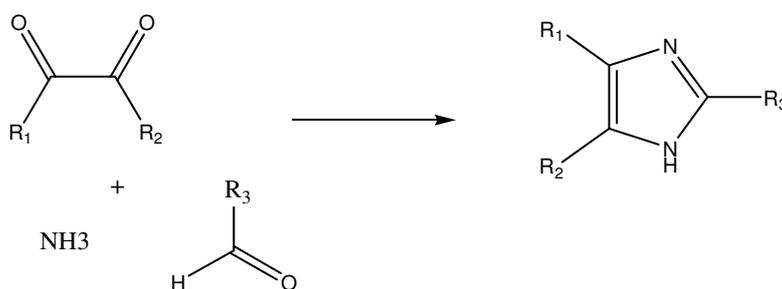
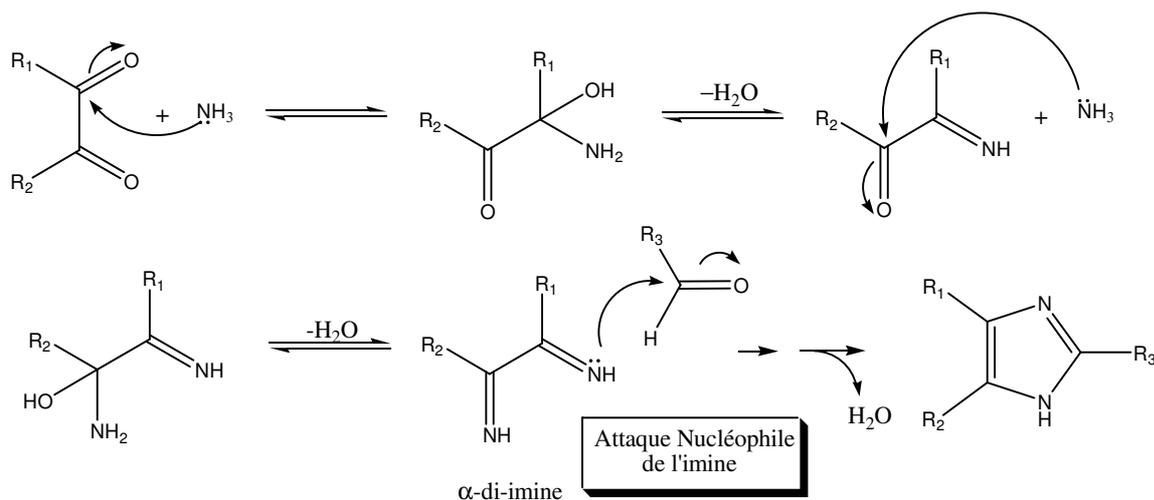
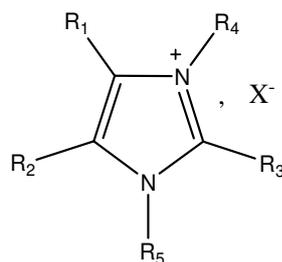


Schéma 2

Cette réaction évolue selon un mécanisme qui illustre bien l'intervention du caractère *nucléophile* de l'imine à travers l' *α -di-imine* (Schéma 3).

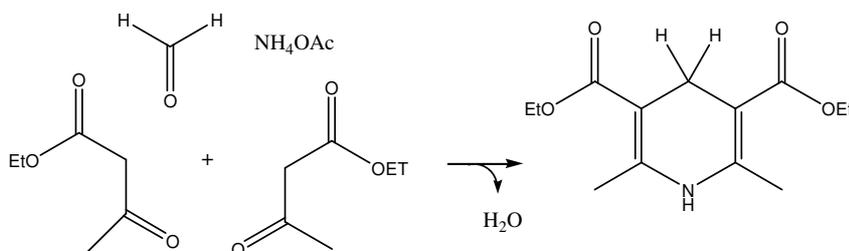
**Schéma 3**

La réaction de Radziszewski est largement exploitée pour l'élargissement de la bibliothèque des **dérivés de l'imidazole** utiles : comme par exemple la récente étude faite par le groupe de recherche SynBIOC² sur la synthèse de *l'imidazole peralkylé* et leur importance comme *liquides ioniques* (Figure C).

**Fig. C**

2.1.2-Réaction de Hantzsch « Une énamine comme nucléophile » :

La synthèse de **Hantzsch** est une réaction à quatre composants utilisant un **aldéhyde**, deux équivalents de **β -cetoester**, et l'**ammoniaque** ou l'**acétate d'ammonium** pour former les **dihydropyridines**^{3,4} (Schéma 4).

**Schéma 4**

2.2. La nature électrophile de l'imine ou dérivés envers les RMCs

Plusieurs réactions à composants multiples exploitent le caractère électrophile de l'imine ou un de ses dérivés, comme :

2.2.1-La réaction de Strecker

La synthèse de *Strecker*, publiée pour la première fois en 1850, permettant la synthèse d'un acide aminé, via les *amino nitriles*, utilise un *aldéhyde (cétone)*, l'*ammoniaque* et le *HCN voire KCN*⁵ (Schéma 8).

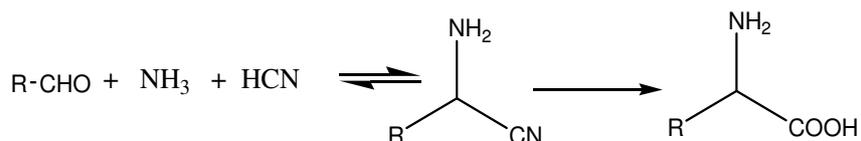


Schéma 8

La première étape, de cette réaction, est la condensation entre l'*aldéhyde* et l'*ammoniaque* pour donner une *imine* qui est en équilibre avec un *ion iminium* (Schéma 9).

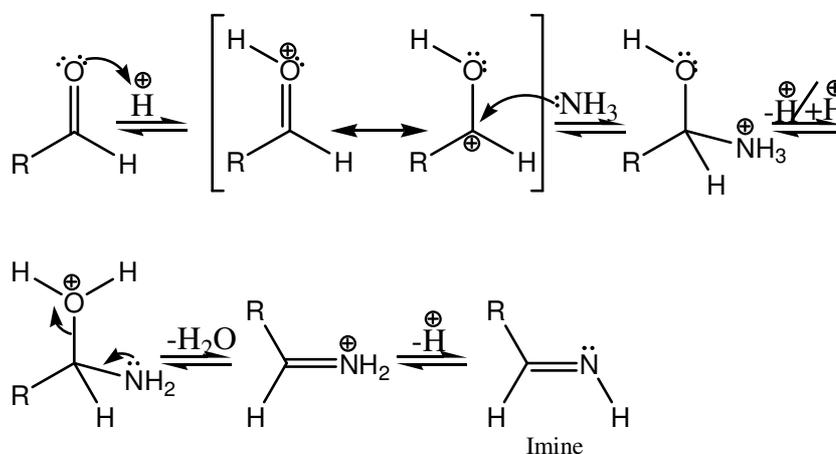
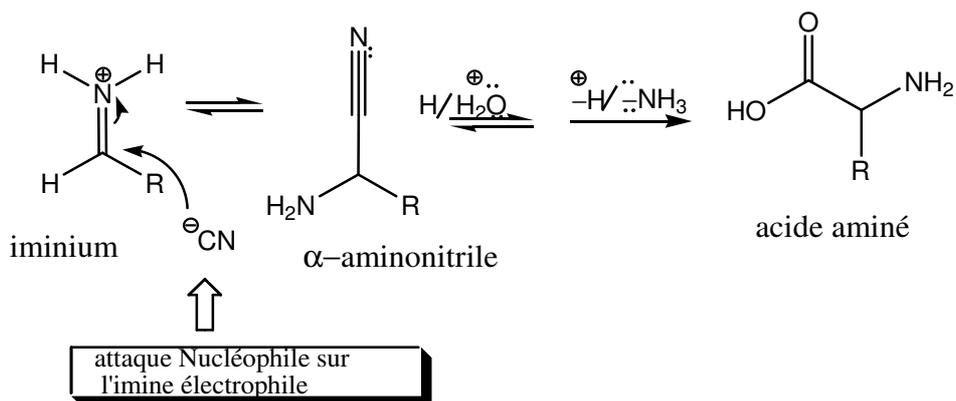


Schéma 9

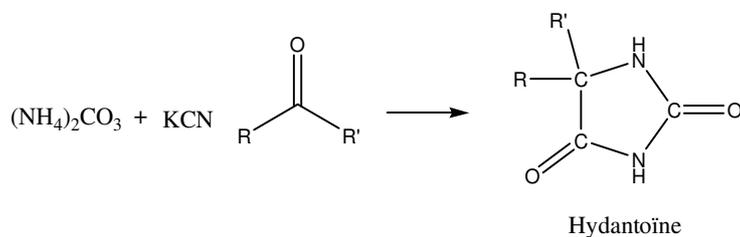
Cette *imine* ou *iminium* réagit, dans une deuxième étape, avec *HCN* pour former un *α-aminonitrile* qui donne un acide aminé après hydrolyse (Schéma 10).

**Schéma 10**

Ce schéma nous inspire au préalable la catalyse qui pourrait accélérer la synthèse des *acides aminés* qui ferait de la voie *synthétique* plus performante que la *source naturelle*.

2.2.2- La réaction de Bucherer-Bergs « Une iminocétone électrophile »:

Publiée en 1929, cette réaction est souvent décrite comme une extension de la réaction de *Strecker* par « addition de CO₂ ». Elle fait intervenir une *cétone*, du *cyanure de potassium* et du *carbonate d'ammonium* pour former l'*hydantoïne*.^{6,3}(Schéma 11).

**Schéma 11**

La réaction de *Bucherer-Bergs* évolue selon les étapes suivantes ; schéma 12.

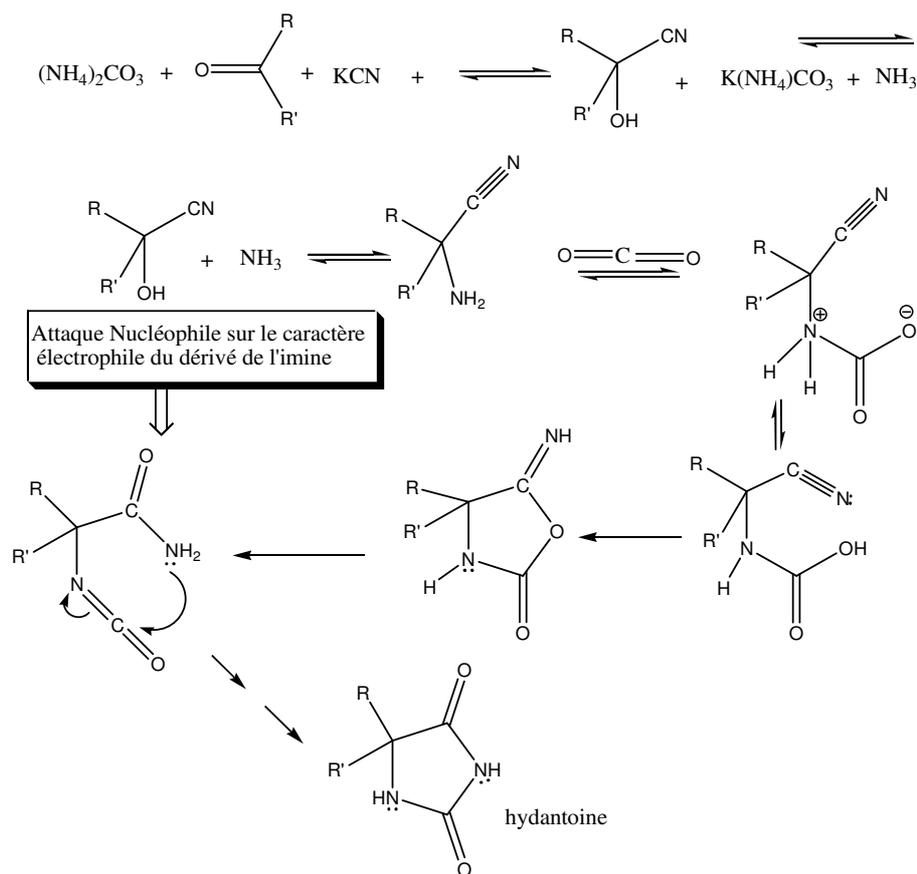


Schéma 12

Nous remarquons, à travers ce processus réactionnel, l'étape où intervient le *caractère électrophile* de l'*imine cétone* pour former le cycle de l'*hydantoïne*

Cette réaction est largement exploitée dans la synthèse des *uréides* de la série des *hydantoïnes* importants en thérapeutique humaine (Schéma 13).

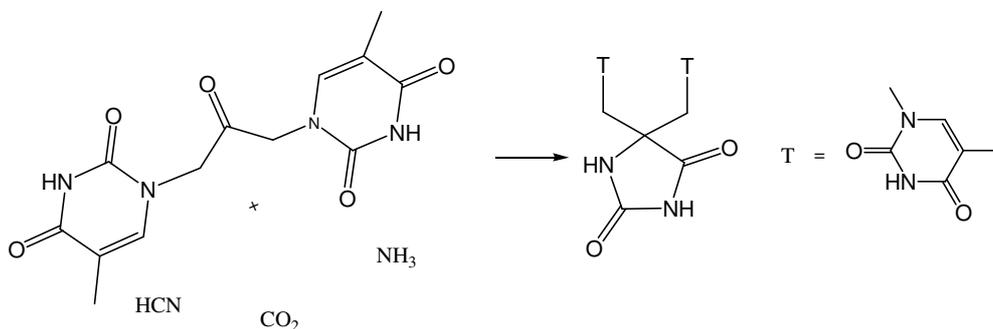


Schéma 13

2.2.3- Réaction de Biginelli « Un β -dicarbone comme nucléophile » :

La réaction de *Biginelli*, publiée en 1891, a permis la synthèse des *dihydropyrimidinones* (DHPMs) par réaction dans le même réacteur d'un β -cétoster, un aldéhyde et l'urée.⁷ (Schéma 14).

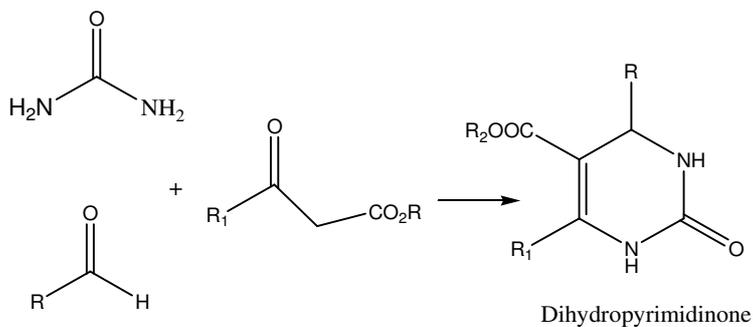


Schéma 14

Dans la réaction de *Biginelli*, le composé β -dicarbone réagit comme *nucléophile* sur l'*iminium* (formé par la condensation de l'aldéhyde et l'urée), pour former la *dihydropyrimidinone* (Schéma 15).

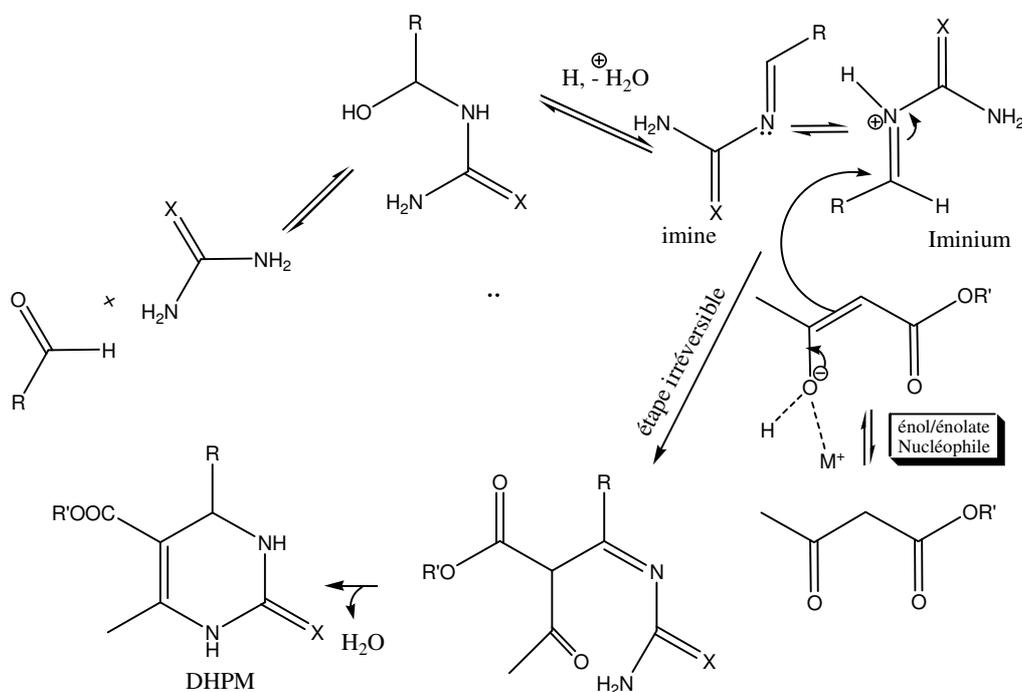


Schéma 15

L'étape *irréversible*, régissant l'attaque de l'*iminium* par le *nucléophile émol* ou *énolate* provenant du *β -di-carbonyle*, est déterminante quant à l'évolution de la réaction et par conséquent de la catalyse favorisant cette étape, comme nous le verrons ultérieurement. L'intérêt porté à l'égard de cette réaction est amplifié car elle offre des perspectives dans la quête de nouvelles molécules biologiquement actives.⁸

2.2.4- Réaction de Mannich « Un carbonyle émolisable comme nucléophile » :

Karl Mannich a présenté, en 1912, la synthèse de *β -aminocétone*, produit connu également sous le nom de *bases de Mannich* ; par la réaction entre : le *formaldéhyde*, une *amine* primaire ou secondaire et un composé *carbonylé émolisable* en présence d'un *catalyseur acide* dans un *solvant protique*.^{2,9} (Schéma 16).

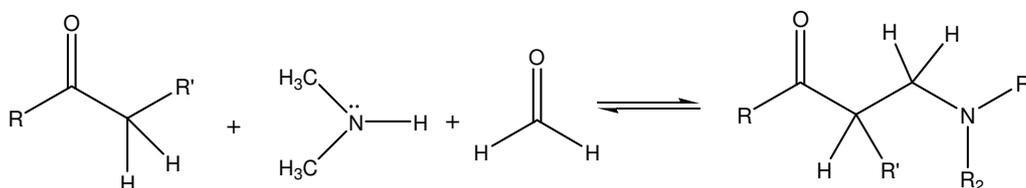


Schéma 16

Dans cette réaction l'*iminium* est généré par *addition nucléophile* de l'amine sur le formaldéhyde (Schéma 17).

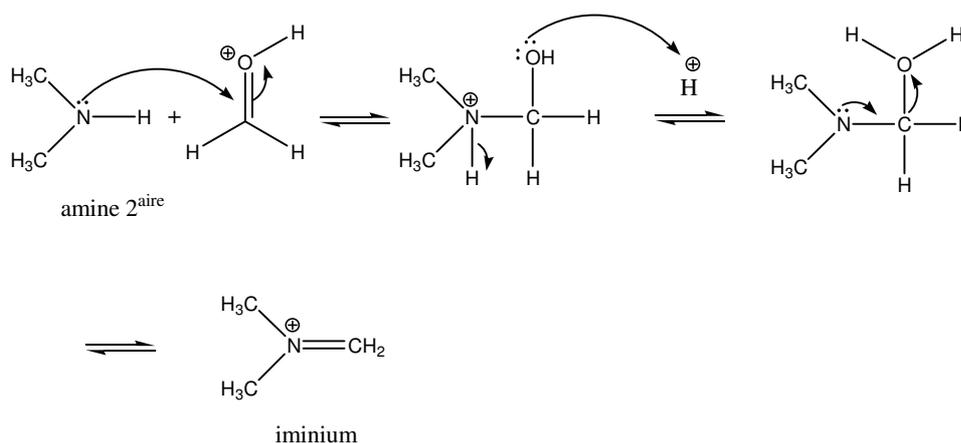
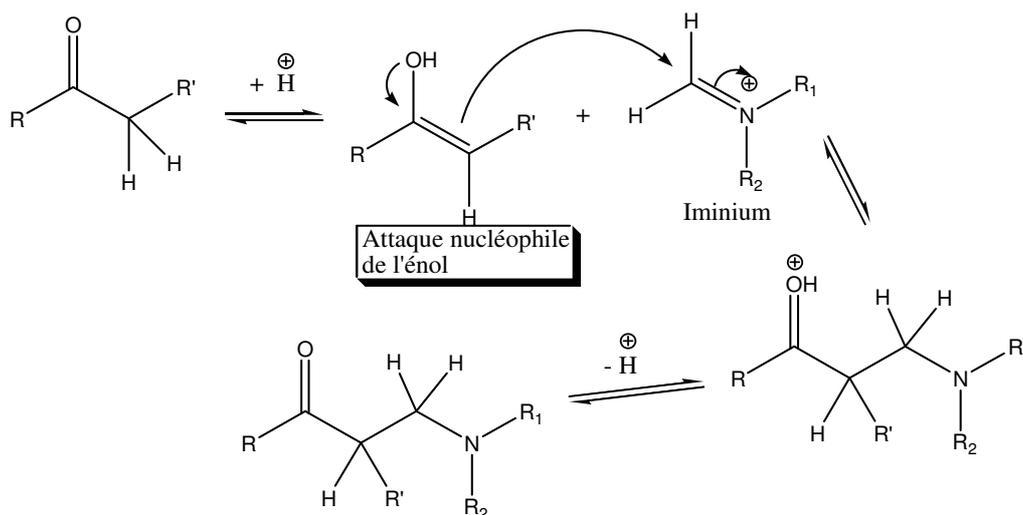
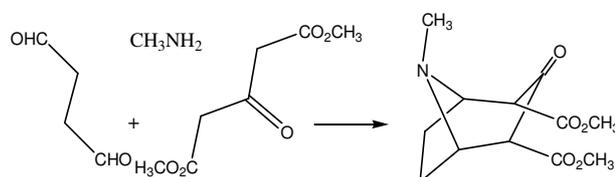


Schéma 17

Par la suite, il subit l'*addition nucléophile* du *dérivé carbonylé*, présent sous forme d'*énol* dans le *milieu protique*, pour engendrer la *β -aminocétone*. (Schéma 18).

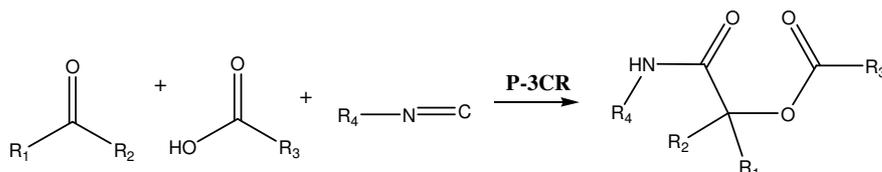
**Schéma 18**

Ce schéma réactionnel fait ressortir toutes les étapes réversibles, *caractère type I* de la réaction (elle ne pourrait pas être totale), il nous informe également sur l'aspect catalytique que pourrait avoir cette réaction, qui est largement exploitée pour synthétiser des composés importants comme intermédiaires réactionnels ou bien comme produits finis. Citons par exemple la synthèse de la *tropinone*¹⁰ réalisée par, *Sir Robinson* en 1917 (Schéma 19).

**Schéma 19**

2.2.5- Réaction de Passerini « Les isonitriles comme nucléophile »

Passerini élabore, en 1921, la première réaction utilisant l'isonitrile¹¹ (Schéma 20).

**Schéma 20**

Cette réaction utilise un *acide carboxylique* et un *carbonyle* engendrant un intermédiaire portant un centre nucléophile et un autre électrophile qui reçoivent la double attaque *nucléophile et électrophile* du carbone de *l'isonitrile*¹² : (schéma 21).

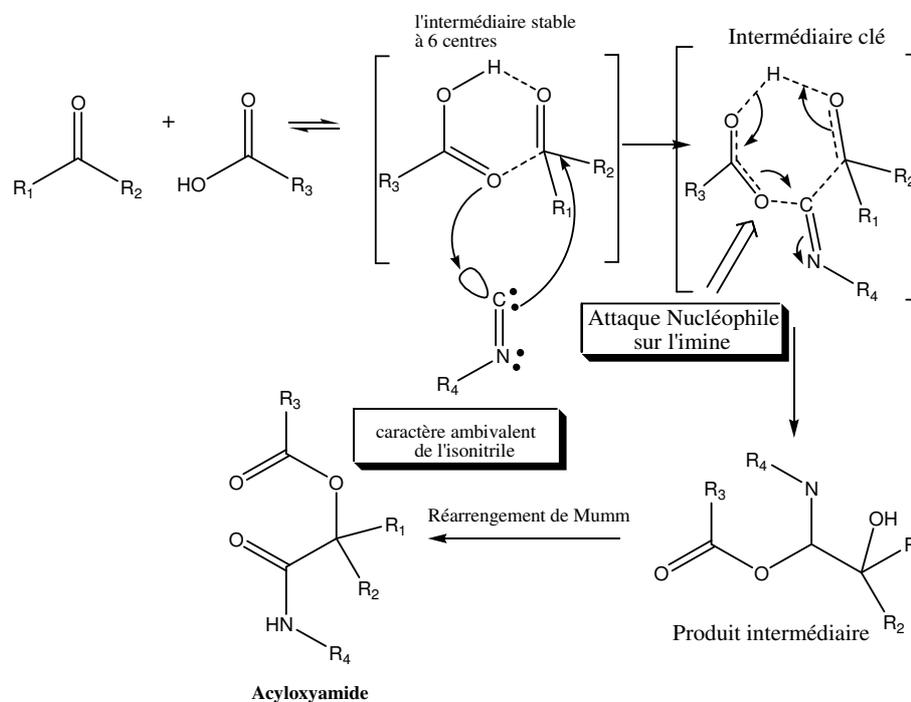


Schéma 21

Cette double attaque donne un *intermédiaire clé* à 6 centres, qui évolue « par un processus électronique » vers le *produit intermédiaire* qui subit la *transposition de Mumm* pour donner finalement le produit de Passerini « *l'acyloxyamide* ».

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 *stéréocentre* de *l'acyloxyamide*. La réaction de *Passerini* est importante car d'une part elle a permis de développer une nouvelle librairie des « *acyloxyamides* » et d'autre part elle a ouvert une brèche dans les réactions à composants multiples avec les *isocyanides*.

2.2.6-La Réaction de Ugi « Les isonitriles comme nucléophiles »

Après *Passerini* qui a ouvert la voie aux réactions à composants multiples impliquant des *isonitriles*, *Ugi* le suivit pour faire asseoir d'avantage les réactions à composants multiples utilisant les *isonitriles*.

La réaction développée en 1959 par *Ivar Ugi*, utilise la réaction de *Passerini* avec un réactif supplémentaire (*une amine*) pour synthétiser l'*α-amidocarboxamide*^{13.14.15} (Schéma 22).

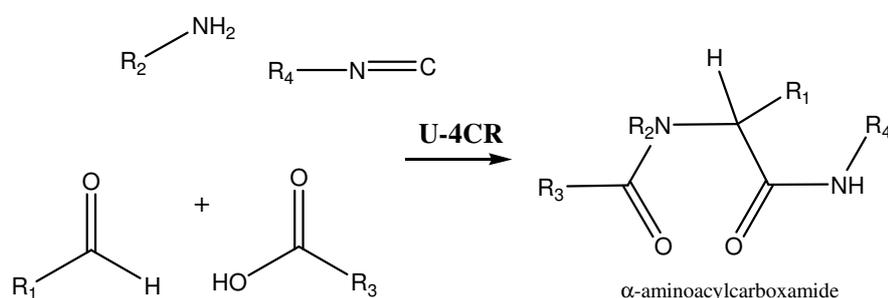
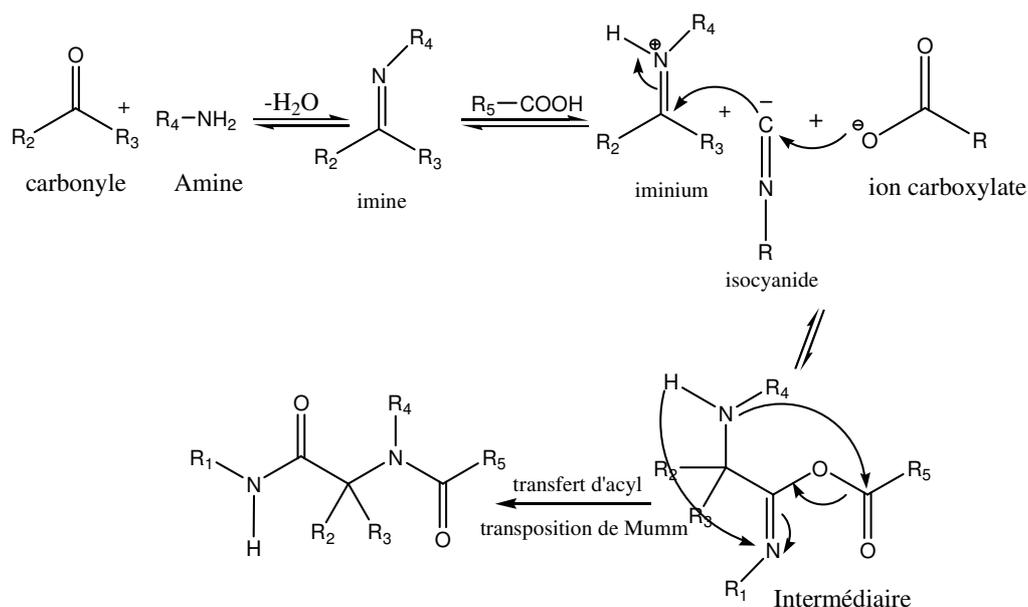


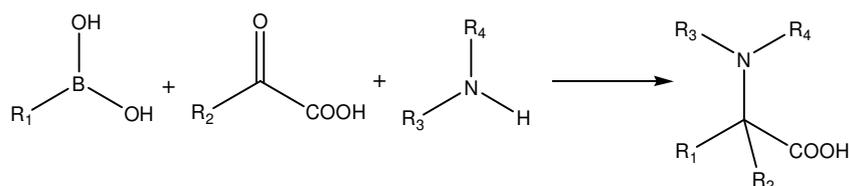
Schéma 22

Au cours de la réaction l'*imine*, formée entre le *carbonyle* et l'*amine*, 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 *α-addition* sur le carbone de l'*isonitrile*, l'intermédiaire formé subit la transposition de *Mumm* pour donner le produit de *Ugi*. Ainsi le *carbone* de l'*isocyanide* est passé d'une configuration divalente à une configuration tétravalente dans le produit de Ugi (*α-aminoacylcarboxamide*) par formation de deux nouvelles liaisons covalentes. (Schéma 23),

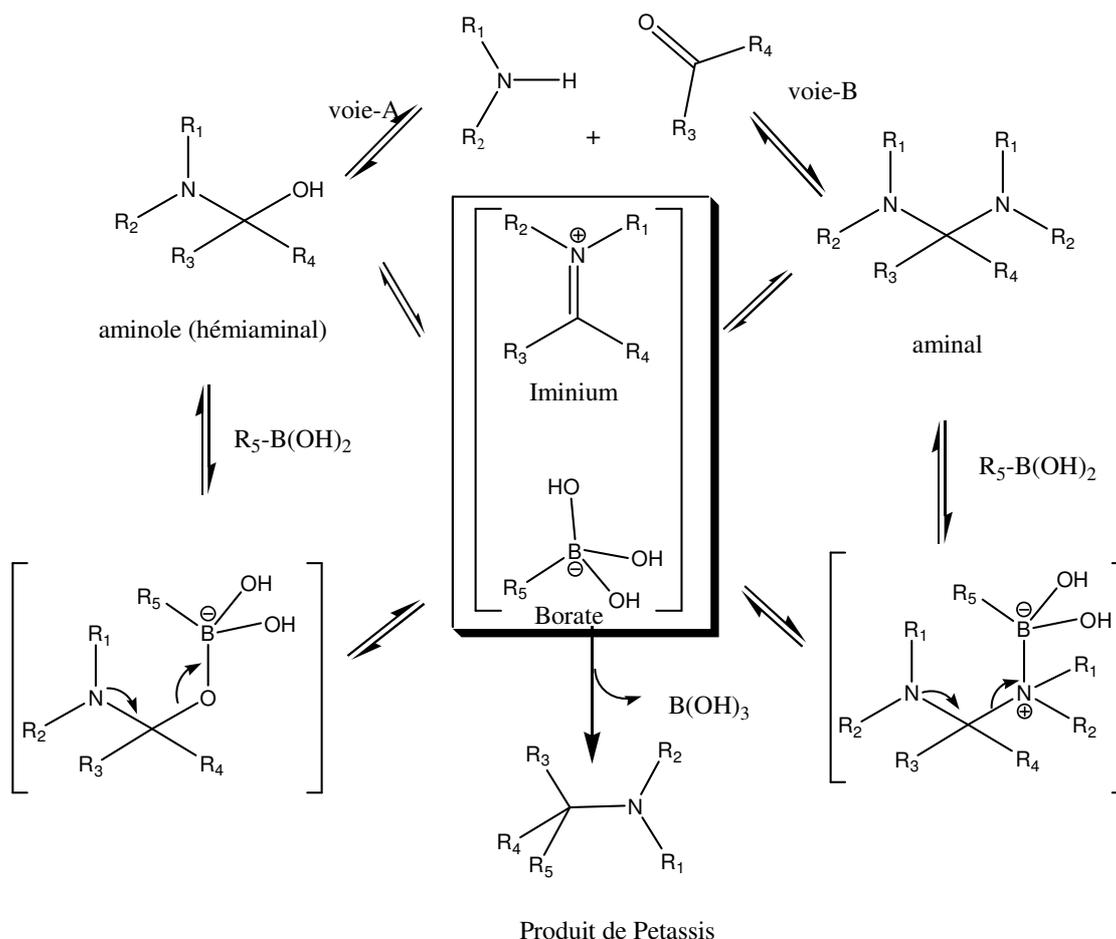
**Schéma 23**

2.2.7- La Réaction de *Petasis* « L'acide borique comme nucléophile » :

La Réaction de *Petasis* est utilisée pour préparer des amines et dérivés comme les *acides α-aminés*¹⁶, en faisant réagir une *amine*, un *dérivé carbonylé* et un dérivé de *l'acide boronique* (Schéma 24).

**Schéma 24**

La réaction de *Petasis* est décrite comme une variante 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 borique qui réagit comme nucléophile, similaire au rôle de la *cétone énoisable* dans la réaction de *Mannich*. (Schéma25).

**Schéma 25**

D'après ce mécanisme, quel que soit la voie empruntée A ou B, on passe par la formation de l'iminium qui subit l'attaque nucléophile du borate. La dernière étape irréversible fait de la réaction du *type II*, et donne un aperçu sur le caractère catalytique pour accélérer cette étape.

Plusieurs autres dérivés organométalliques sont utilisés pour débiter des *nucléophiles* qui réagissent sur l'*imine* ou l'*iminium* : citons par exemple la réaction de *Reformatsky* qui utilise les organon-zinciques ; d'autres utilisent des organomagnésiens...

Conclusion

Nous avons voulu, à travers cette nouvelle étude, démontrer l'importance de l'imine à travers le mécanisme ; pour plus de vulgarisation et d'inspiration de nouvelles idées, pour développer d'avantage cette famille de réactions.

Bibliographies

Bibliographies

1. B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 1499.
2. C. Maton, N.R. Brooks, L. Van Meervelt, K. Binnemans, S. Schaltin, J. Fransaer, C.V.Stevens, *ChemPhysChem.*, *14*, 3503 – 3516 (2013).
3. A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann .Chem.* **1882**, *215*,
4. J. A. Joule, G. F. Smith, *Heterocyclic Chemistry, Second Edition* 1972, 1978
5. *Chemphyschem: a European journal of chemical physics and physical chemistry*
ISSN: 1439-7641**Pages:**3146-57.
6. T. Bucherer, H. Barsch, *J. Prakt, Chem.* **1934**, *140*, 151.
7. (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360 ; (b) Biginelli reaction [*Ber.* **1891**, *24*, 1317] ; (c) P. Biginelli, *Gazz. chim. ital.* **1889**, *19*, 212.
8. C. O. Kappe, A. Stadler. *Org. React*, **2004**, *63*, 6937.
9. (a) S. K. Bur. S. F. Martin, *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 3221; (b) S. F. Martin, *Acc. Ch Res.* **2002**, *35*, 895.
10. R. J. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 876.
11. a) Passerini, M. *Gazz, Chim. Ital.* **1921**, *51–2*, 126. b)-Banfi, L.; Riva, R. *Organic Reactions*; Charette, A. B. ed. Wiley, *New York.* **2005**, in press.
12. Baker, R. H.; Stanonis, D. J. *Am, Chem. Soc.* **1951**, *73*, 699–702.
13. Ugi, C. Steinbrückner, *DE-B 1*, **1959**, *103*, 337.
14. I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, *Angew, Chem.* **1959**, *71*, 386.
15. (a) I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734; (b) I. Ugi, W. Z. Betz, U. Fetzer, K. Offermann, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2814; (c) A. Domling, I. Ugi, *Angew. Ed. Engl,Chem. Int.* **1993**, *32*, 563.
16. N. A. Petasis, A. Goodman, I. A. Zavialov, *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 16463.

Chapitre 2

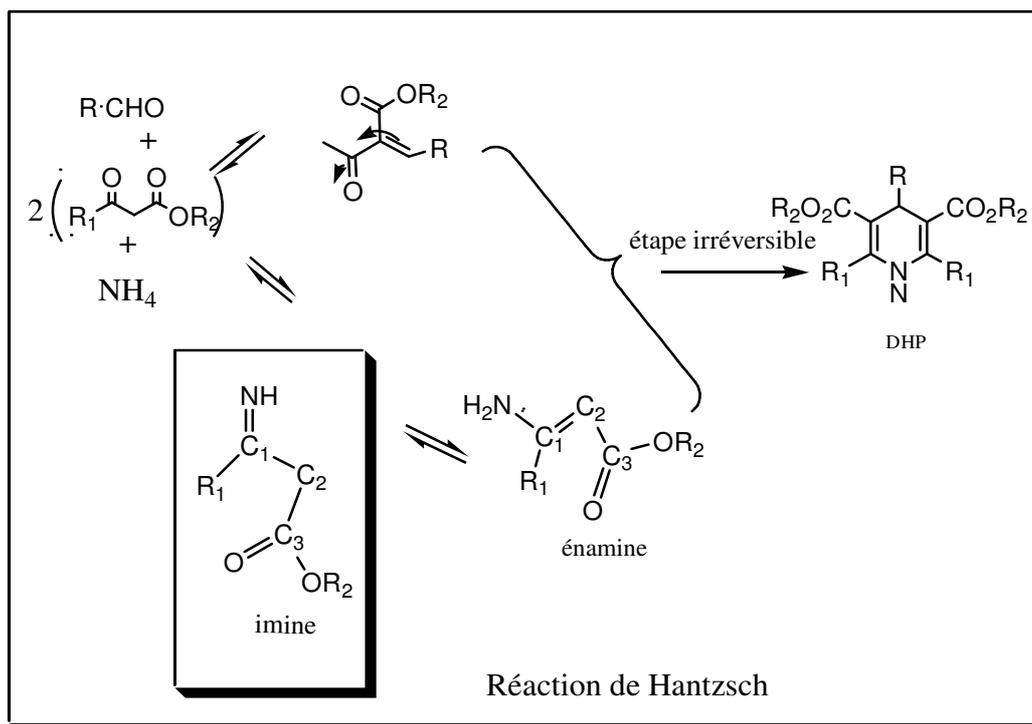
Etude de la catalyse dans la réaction de HANTZSCH et de BIGINELLI

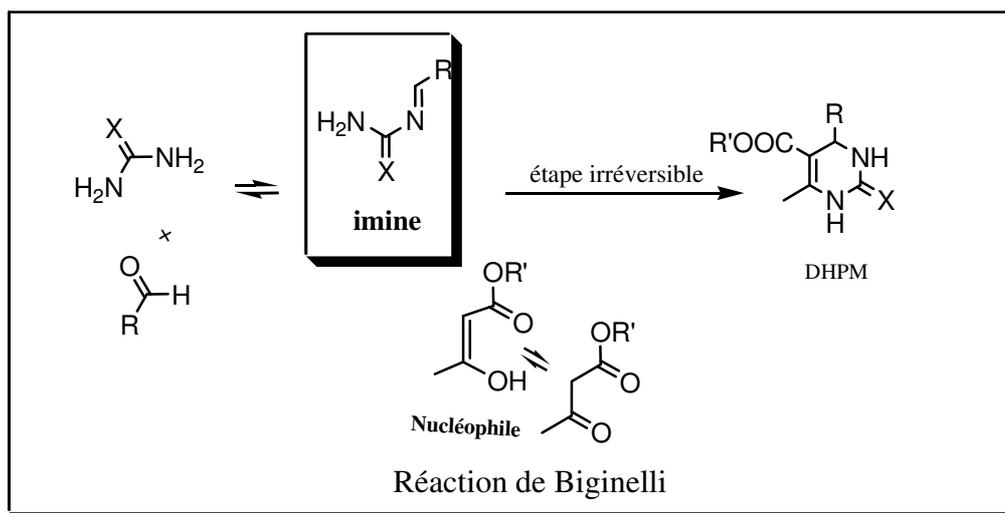
1. PREAMBULE

Toutes les réactions à composants multiples passant par *l'imine* présentent leurs *spécificités* par rapport à la suite des étapes qui caractérisent la réaction, c'est cette réactivité capricieuse de l'imine qui fait la richesse et l'importance de la famille des réactions à composants multiples, et qui stimule d'avantage les chercheurs à plus d'investigations afin de pouvoir prévoir et quantifier pour élucider ces réactions. Cette optique nous la développons à travers deux réactions importantes de cette famille en l'occurrence la réaction de *Hantzsch et de Biginelli*.

2. L'IMINE ET LES REACTIONS DE HANTZSCH ET DE BIGINELLI

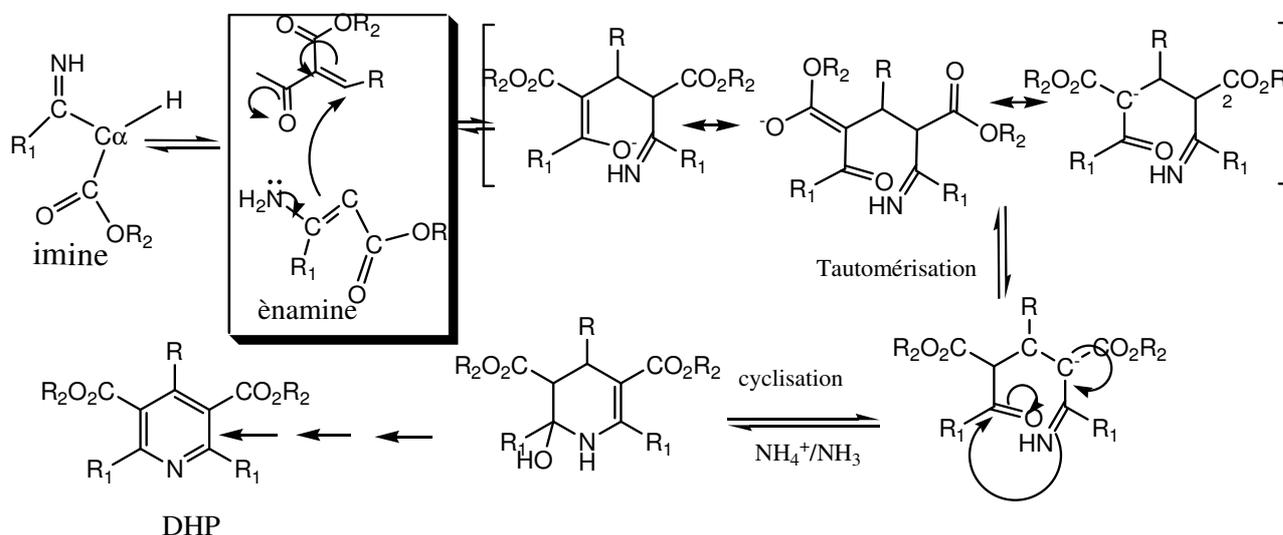
Les deux réactions *Hantzsch et Biginelli*, ciblées pour notre étude, sont préférées car elles permettent la synthèse des *systèmes hétérocycliques pyridiques et pyrimidiques* avec une très grande *sélectivité*, déterminée par le choix des réactifs, avec un très bon rendement et dans des conditions généralement douces. C'est le *type II* des réactions qui porte une étape *irréversible* qui fait que l'équilibre de la réaction globale passant par une *imine* est déplacé en faveur du *produit cible* (Schéma 1).



**Schéma 1**

A partir des schémas réactionnels développés, nous constatons l'évolution des deux réactions via l'imine :

- Pour l'*imine de Hantzsch* elle est en équilibre avec une *enamine* ce qui exige une imine à *proton labile*, ainsi l'énamine engendre un système favorable à une cyclo-addition. (Schéma 2).

**Schéma 2**

- Pour l'*imine de Biginelli*, elle reçoit l'attaque d'un *nucléophile* et par conséquent il faut qu'elle soit suffisamment *électrophile* « une propriété requise pour mieux faciliter la réaction », elle est accentuée par le *milieu réactionnel*, le *catalyseur* et les *substituants*

portés par l'azote de l'imine ; *sont les paramètres les plus étudiés pour améliorer les performances réactionnelles.* (Figure 1).

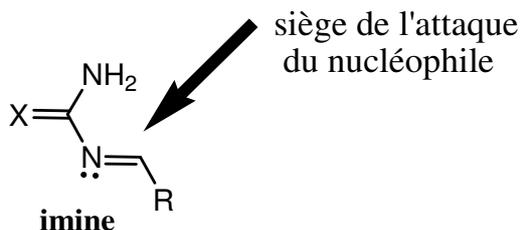


Fig.1

3. PROPRIETES DE L'IMINE :

La *double liaison C=N* présente des propriétés très similaires par rapport à la *double liaison C=O*, ce qui fait du comportement chimique des *imines* comparable à celui des *composés carbonylés*: cette similitude de réactivité est une information importante pour les chercheurs pour faire avancer d'avantage la recherche sur les imines en imitant la recherche effectuée sur les carbonyles.

- Le *système carbonylé* nécessite peu d'énergie car l'atome d'oxygène est très électronégatif.
- Le *système imine*, donne un intermédiaire avec une charge négative sur l'azote, ce qui fait que les *imines* sont moins *électrophiles* que *les aldéhydes et les cétones*. Pour les rendre plus électrophiles, elles peuvent être activées par traitement avec une quantité catalytique d'un acide. Le cation iminium, généré par la protonation de l'azote de l'imine, est un électrophile hautement réactif, car l'attaque du nucléophile « sur cette charge positive intermédiaire » génère une espèce neutre (Schéma 3).

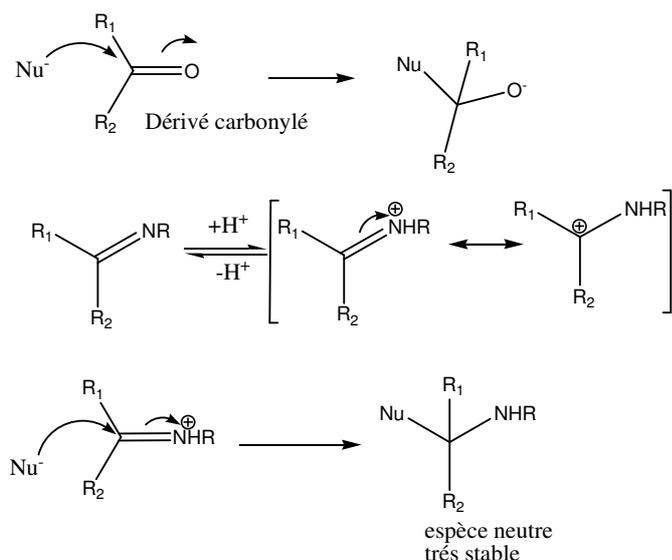


Schéma 3

Ainsi la modulation du caractère électrophile des imines s'avère très important pour accélérer l'attaque des nucléophiles.

- **lorsque celle-ci est sous forme d'un cation iminium.**

L'imine activée sous forme de cation iminium peut se présenter sous différents degrés d'oxydations :

- Sous la forme d'un cation organique de formule générale $[R_1RC=NR_2R_3]^+$, le **degré d'oxydation est 2**.
- Sous la forme d'un cation organique de formule générale $[R_1RC=NR_2X]^+$, lorsque l'azote porte un hétéroatome à la place d'un groupement alkyle, le **degré d'oxydation est de 3**.

Ainsi, lorsque **X** est un **groupement électro donneur**, l'iminium sera peu électrophile et inversement la présence d'un **groupement électroattracteur** rendra l'iminium très électrophile en diminuant la densité électronique sur le carbone de l'iminium (**Figure 2**).

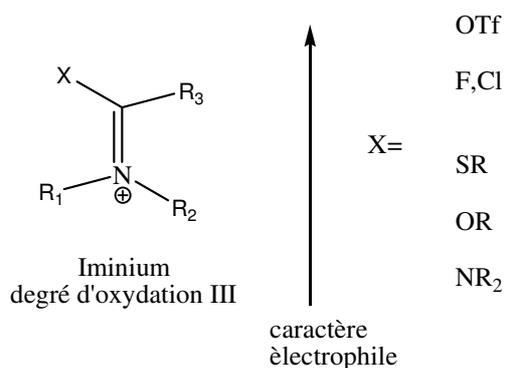


Fig.2

L'iminium à degré d'oxydation 2 est très exploité dans les réactions à composants multiples, c'est sous cette forme là qu'il se manifeste généralement dans les réactions à composants multiples, comme celles de Hantzsch et de Biginelli

Chapitre 2

A.

L'imine dans la réaction de Hantzsch

1. Préambule :

En 1882, Arthur Hantzsch a réalisé une synthèse en faisant réagir un aldéhyde avec deux équivalents de β -cétoester en présence de l'ammoniaque ¹, ainsi il fut le premier qui a initié la famille des réactions à composants multiples en synthétisant un système hétérocyclique type 1,4-dihydropyridines, dénommé de nos jours sous l'acronyme de **DHPs**. (Schéma 1)

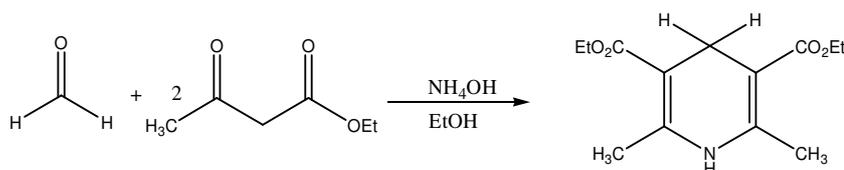


Schéma 1

Les conditions utilisées par Hantzsch : le chauffage à reflux dans l'éthanol pendant plusieurs heures ; n'ont pas permis l'obtention du produit avec un rendement appréciable, ce qui fait que la réaction de Hantzsch est restée sans intérêt jusqu'à l'avènement de la **Nifédipine** : un dérivé **DHP** à activité thérapeutique avérée, pour le traitement de l'hypertension artérielle. Depuis, l'activité autour de cette réaction n'a cessé de prendre de l'ampleur.

2. Activité autour de la réaction de Hantzsch :

L'intérêt des produits de Hantzsch est lié à l'ampleur de leurs résultats en tant que molécules à intérêt dans notre quotidien, cela est d'autant plus avéré car il touche la santé humaine, ce qui n'a pas laissé l'industriel insensible pour encourager d'avantage le chercheur à s'intéresser à la réaction et aux produits de Hantzsch. L'intense activité qui s'est manifestée, d'une part pour améliorer le gain, en matière en temps et en énergie ; et d'autre part pour diversifier la bibliothèque des DHPs en est une conséquence.

Pour pouvoir continuer l'activité de recherche, nous mettons en exergue une étude permettant de fixer : d'une part notre intérêt et d'autre part sur ce qui est réalisé, pour en dégager notre contribution.

2.1 Pourquoi les DHPs sont importantes ?

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 série par le criblage à haut débit. La réaction de Hantzsch répond bien à ces exigences, car elle offre l'avantage, avec sa petite molécule, de se présenter sous une forme d'araignée : caractérisée par son « centroïde ou le corps » sur lequel les divers substituants « ou pattes » sont accrochés (Figure 1).

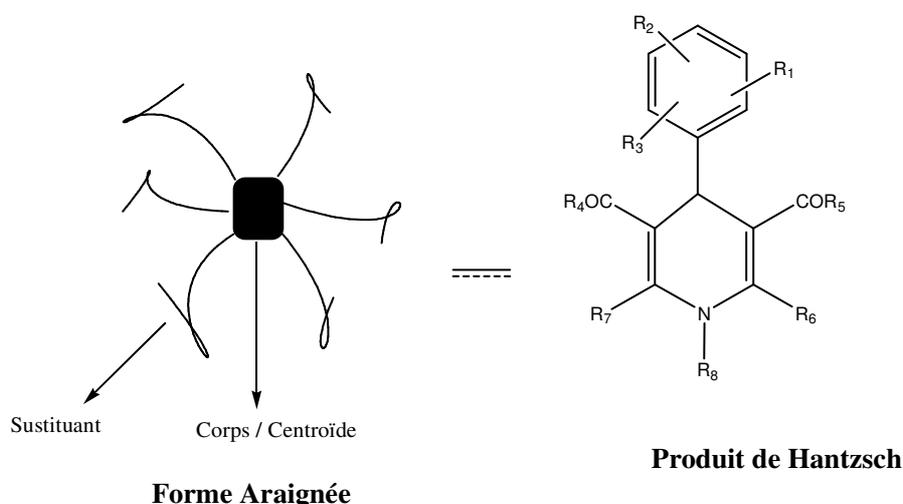


Fig.1

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

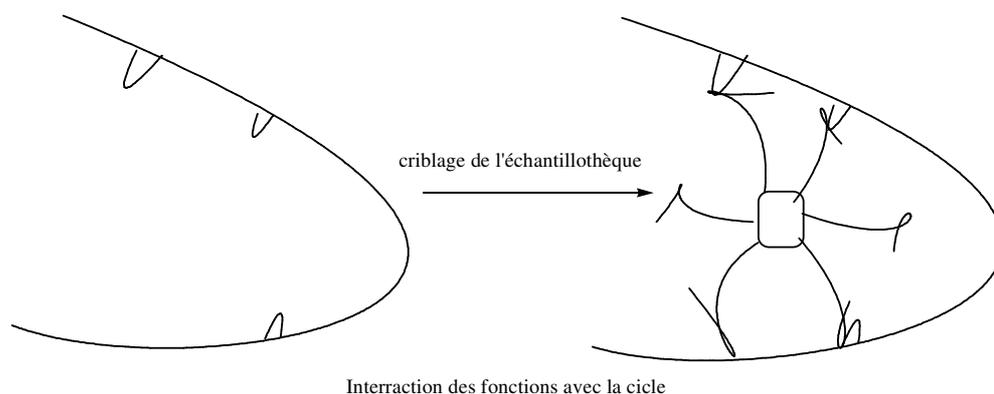


Fig.2

Les têtes de série sont d'autant plus favorables à engendrer une molécule médicamenteuse si, elles ne demeurent pas liées aux récepteurs, pour cela il faut que les conditions

pharmacocinétiques soient favorables, donc la molécule devrait présenter certaines caractéristiques comme :

- un poids moléculaire inférieur à 500 ;
- une valeur de log p inférieure à 5 ;
- pas plus de 5 liaisons hydrogènes ;
- pas plus de 10 groupes accepteurs de liaisons hydrogènes.

La molécule de Hantzsch répond bien à ces conditions, ce qui a fait d'elle une cible privilégiée pour la recherche des médicaments, ainsi il a été découvert que moult molécules de la famille des DHPs présentent un intérêt thérapeutique.

2.2 Activité thérapeutique des DHPs

Les 1, 4-Dihydropyridines sont considérées comme des structures privilégiées pour la conception de médicaments, c'est-à-dire qu'elles ont tendance à se lier à une grande variété de sites récepteurs ; ainsi elles sont utilisées :

- Comme médicaments en chimiothérapie du cancer plus efficaces par rapport à d'autres molécules qui développent une multi résistance^{2, 3,4} (Figure 3).

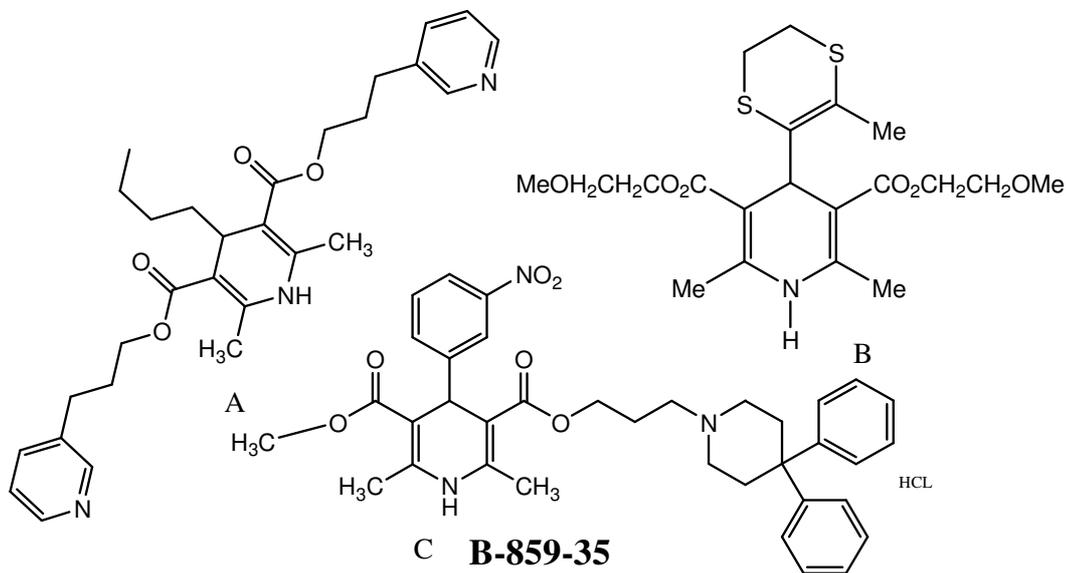


Fig.3

- Dans le traitement de *l'hyperplasie bénigne de la prostate* HBP (*l'adénome prostatique*)^{5,6}, comme l'ester de Hantzsch déposé sous le numéro SNAP 5089⁵ (Figure 4), qui agit de manière sélective avec un récepteur adrénergique spécifique.

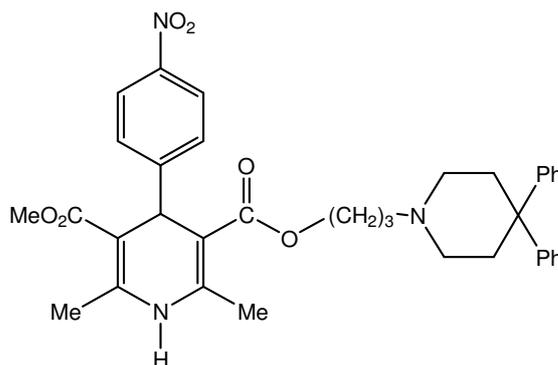


Fig.4

Le modèle 1,4-dihydropyridine a une très haute affinité et sélectivité vis-à-vis des récepteurs d'adénosine type A, la catégorie A1 est présente dans divers organes comme : *hippocampe, corne dorsale de la moelle, rétine, médullosurrénale, oreillette du cœur, muscles striés squelettiques, reins, foie, glandes salivaires, côlon, testicules, tissu adipeux* ; qui assurent des fonctions lors de la réception d'un message ou d'un signal. La DHP en se fixant sur ces **récepteurs** est conséquente sur cette fonction, par effet agoniste ou antagoniste^{7,8}. Les DHPs sont alors utilisées dans le traitement des maladies touchant ces divers organes, c'est ce qui fait la diversification médicamenteuse, qui donne cet impact notoire aux produits de Hantzsch. Les récepteurs A1 de l'adénosine sont fortement exprimés dans le cerveau et le cœur, ainsi les DHPs sont largement employées dans l'angine de poitrine, l'hypertension, les arythmies cardiaques, les insuffisances cardiaques...etc. la première DHP utilisée comme médicament est la **Nifédipine** sous le nom d'**Adalat** utilisée en sublingual pour faire baisser la tension artérielle (Figure 5).

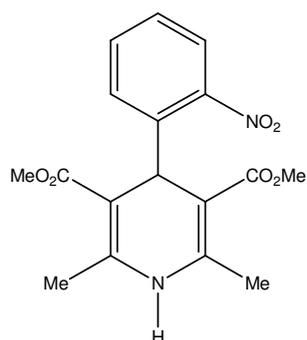
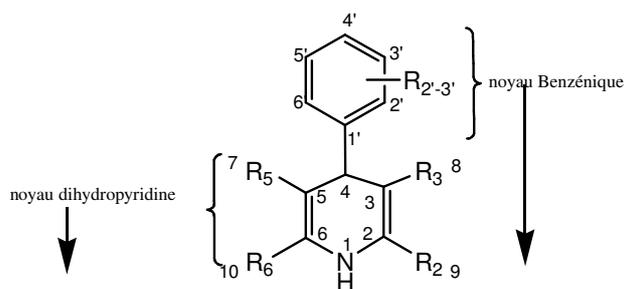


Fig.5

Depuis un groupe important d'antagonistes du calcium appelé également inhibiteurs calciques est développé (Tableau-1).

Tableau-1 : Inhibiteurs calciques



Dérivés nitrés

Me	Me	COOMe	COOMe	NO ₂	H	Nifédipine	ADALATE
Me	Me	COOMe		H	NO ₂	Nicardipine	LOXEN
Me	Me	COOMe	COOEt	H	NO ₂	Nitrenpidine	NIDREJ-BAYPRESS
Me	Me	COO-	OOC-	H	NO ₂	Nimodipine	NIMOTOP
Me	Me	COOMe	OOC-	NO ₂	H	Nisoldipine	"
Me	Me	COOMe	OOC-	H	NO ₂	Niguldipine	"
Me	CN	COOMe	COO-	H	NO ₂	Nivaldipine	"
Me	Me	COOMe	OOC-	H	NO ₂	Franidipine	"
Me	CN	COOMe	OOC-	H	NO ₂	Bénidipine	"

Dérivés non nitrés

Me	Me	COOMe	COOEt	Cl	Cl	Félodipine	"
Me	CH ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂	COOMe	COOEt	Cl	H	Amlodipine	"
Me	Me	COOEt	COOEt	CH=CHCOOtBu	H	Lacidipine	"
Me	Me	COOEt	COOEt		H	Daradipine	"

Le groupe comprend de très nombreux composés, dont l'activité est modulée par la structure, il ressort de cette relation structure/réactivité :

* Que le cycle dihydro-1,4 pyridinique est essentiel pour obtenir l'activité pharmacologique optimale. La DHP⁷ (Figure 6) a été découverte ayant une activité antagoniste sélective et stéréo sélective des récepteurs de l'adénosine A₃.

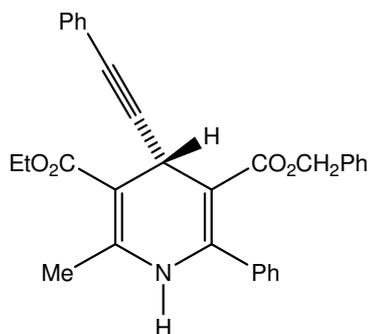


Fig.6

* Que dans le cycle, la présence de N-H paraît jouer un rôle important puisque la plupart des antagonistes calciques ne sont pas substitués sur N-H ; récemment il a été remarqué que la **Flordipine** (Figure 7) présente une activité comparable à la **Nifédipine**, par son effet sur flux sanguin vers le cerveau et les autres organes⁹.

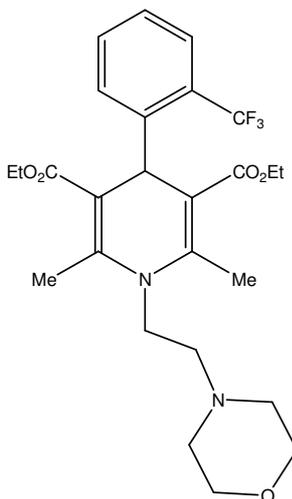


Fig.7

* Les substituants en positions 2 et 6 (R₂ et R₆) confèrent une activité thérapeutique optimale lorsqu'ils sont de petits groupements alkyles, leur substitution par des groupements -NH₂, -CN, -CHO ne fait pas perdre l'activité thérapeutique, comme par

exemple l'**amlodipine** (Tableau-1) qui présente des propriétés anti hypertensives et anti angineuse.

* Le substituant en position 4 est généralement un cycle benzénique porteur de substituants électroattracteurs (NO₂, CN, CF₃, Cl ...) en position ortho est plus actif, à un degré moindre la position méta, alors que l'activité est très diminuée avec les dérivés substitués en position para. D'une façon générale, ce sont les substituants en ortho volumineux et électroattracteurs qui favorisent l'activité biologique, car les substituants volumineux en ortho restreint les orientations du groupement phényle de façon à ce que le cycle soit perpendiculaire au cycle DHP pour minimiser le gêne avec les esters en positions 3 et 5 (Figure 8).

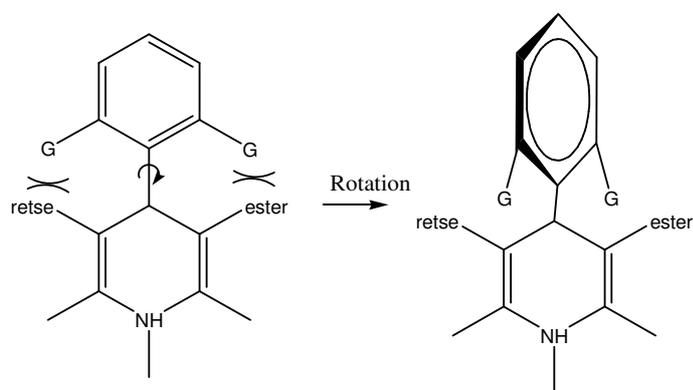
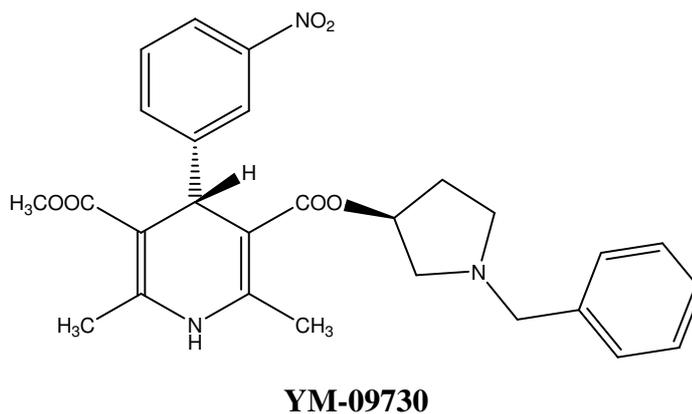


Fig.8

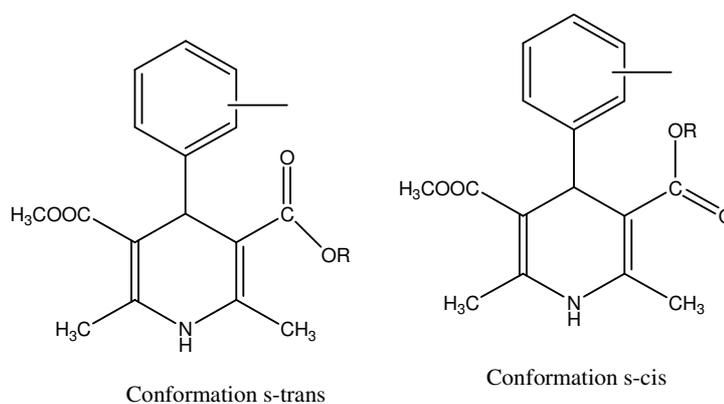
* Les fonctions esters en positions 3 et 5 influencent fortement la puissance et la sélectivité des DHPs. L'accroissement relatif de la taille augmente l'activité ; les esters dissymétriques portent une activité vasodilatatrice plus importante que les esters symétriques, ils induisent une chiralité à la molécule, mais la différence entre les deux stéréo-isomères est faible. Cependant, en général l'activité antagoniste est associée à l'énantiomère (R) tandis que l'activité agoniste est associée à l'énantiomère (S).

* La stéréochimie configurationnelle et conformationnelle des DHPs est très conséquente sur l'activité biologique :

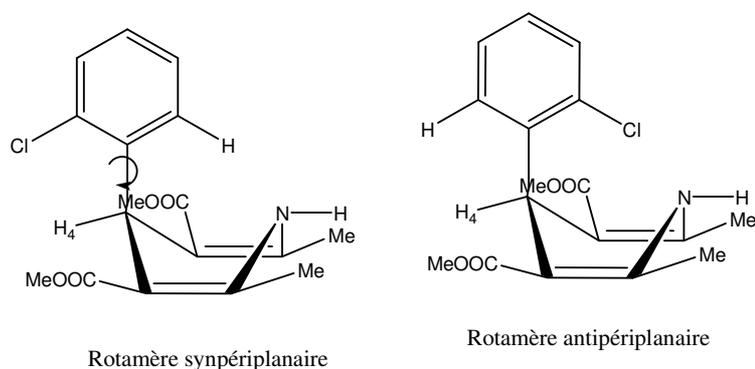
- Lorsqu'il y'a introduction d'un autre centre asymétrique, l'activité n'est assurée que par un seul isomère comme par exemple pour YM-09730 qui a présenté une activité vasodilatatrice uniquement avec l'isomère SS (Figure 8).



- La plupart des antagonistes dérivés de la Nifédipine ont un groupement ester en position *s-cis* (la fonction carbonylée du groupement ester est cis par rapport à la double liaison du noyau DHP), l'autre en position *s-trans* (Figure 9).

**Fig.9**

*L'effet rotamère influence également l'activité, comme observée dans l'étude du (Halogéno-2-phényl)-4-dihydro-1,4-pyridine (Figure 10).

**Fig.10**

Le rotamère synpériplanaire correspond à la conformation se liant au récepteur ².

*Les groupements esters peuvent être remplacés par d'autres substituants électro-attracteurs tels que les acyles ou nitriles comme le cas du Bay- K 8644 et le produit décrit par le brevet ¹⁰ qui favorisent l'irrigation sanguine (Figure 11), mais généralement il y'a diminution d'activité.

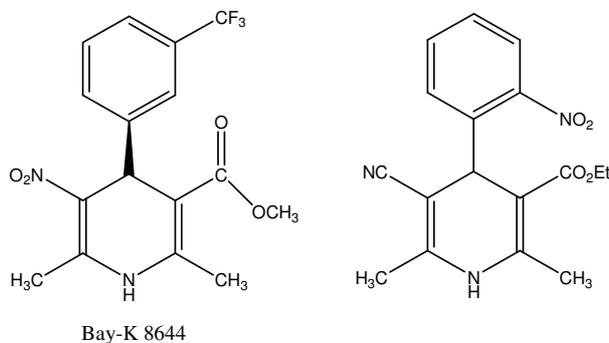


Fig.11

Les DHPs sont utilisées pour plusieurs autres activités (Figure 12) :

- Le **Diludine** : un antioxydant ¹¹. Vu sa propriété radio-protective, il est couramment utilisé pour diminuer les effets secondaires de la radiothérapie dans le traitement des maladies cancéreuses ¹²⁻¹³.
- Le **Foridone** (riodipine) : un anti-hypertensif, anti-anginal, utilisé plus particulièrement quand les maladies cardiovasculaires s'accompagnent d'asthme et d'hypertension pulmonaire¹⁴.
- Le **Cérébrocrast** : un composé très actif. Il a un effet neurotropique (anti amnésique, ...), anti-hypoxique, antidiabétique¹⁵, et anti-inflammatoire¹⁶.
- La **Glutapyrone**, possède une large variété d'activités biologiques : neuromodulateur, neurorégulateur, anti-convulsant et anti-arythmique ¹⁷.

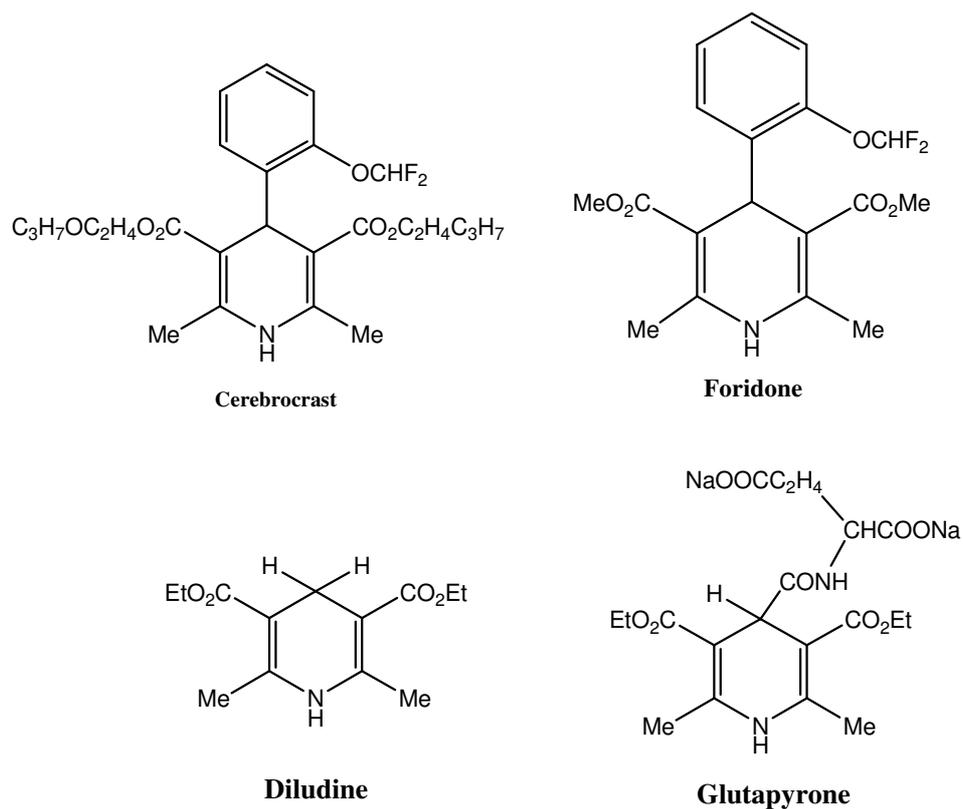


Fig.12

*L'activité antibactérienne des DHPs ressort dans plusieurs études¹⁸, antiulcéreux¹⁹, et antimicrobienne²⁰ dont les composés **A** portant un groupe 3-nitrophényl et **B** portant un groupement 2,4-dichloro étaient les composés les plus actifs à la fois contre les bactéries à Gram positif et négatif (Figure 13).

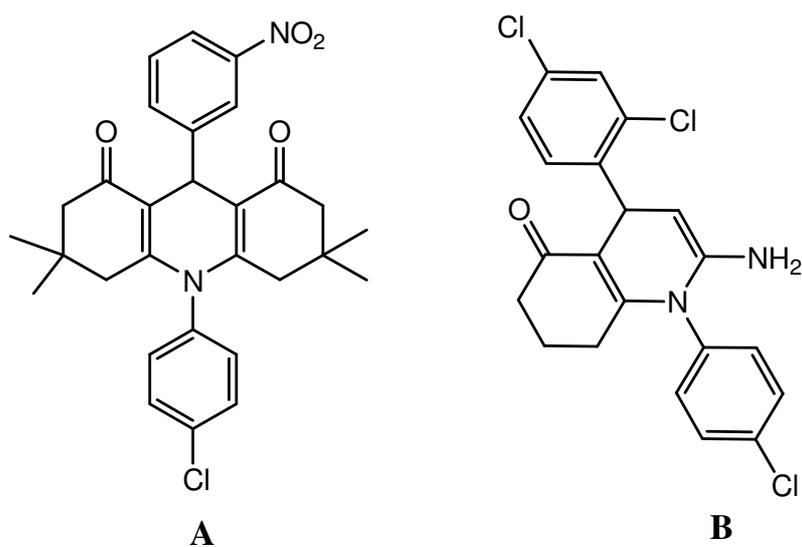


Fig.13

L'utilisation de la β -dicétone cyclique, comme la dimédone, pour la préparation des systèmes hétérocycliques de l'acridine^{21,22}, de la quinoléine^{23,24}, et de la quinazoline²⁵ a donné des dérivés **C**²⁶ et **D**^{27,28}, **E**^{29,30}, **F**³¹, **G**³² à spectre antibactérien large (Figure 14).

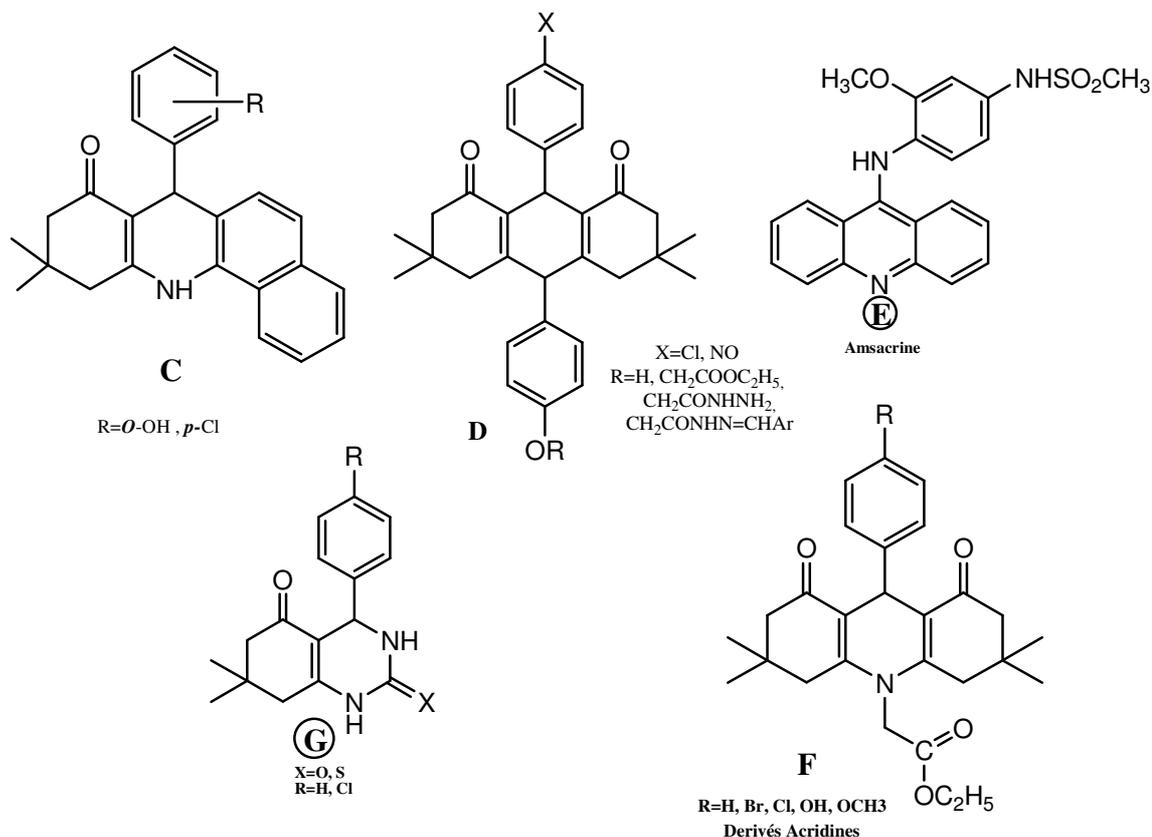


Fig.14

Nous avons voulu, à travers cette étude bibliographique à spécificité chimico-pharmaceutique inédite des 1, 4-Dihydropyridines, démontrer le privilège de cette famille de composés, qui exhorte les chimistes à plus d'investigations pour élaborer de nouvelles voies de synthèse plus performantes et de nouvelles molécules à plus d'intérêts.

2.3 Préparation des DHPs

2.3.1-Activité autour des conditions réactionnelles :

Tout a commencé vers les années 1880, lorsqu'Arthur *Hantzsch* Prépara pour la première fois un noyau hétérocyclique type *dihydropyridine*¹ et plus particulièrement le **1,4-**

dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle selon la réaction suivante (Schéma 2)

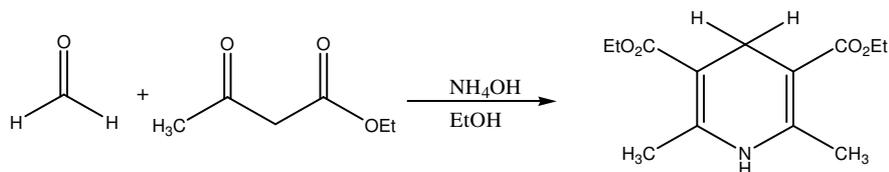


Schéma 2

La réaction de Hantzsch est restée sans intérêt jusqu'aux années 1980 avec l'avènement de la *Nifédipine*, depuis, de nouvelles méthodologies impliquant des conditions de réaction plus douces en modulant les diverses librairies des réactifs, et les conditions opératoires (catalyse, solvant, chauffage...etc.) sont mises en œuvre.

Le criblage bibliographique donne un nombre considérable de travaux de synthèse sur la réaction de Hantzsch, dont l'étude bibliographique est nécessaire car de là en découlent les enseignements qui orientent nos recherches.

A- La catalyse :

Au vu du mécanisme réactionnel de la réaction de Hantzsch, il implique deux *types de réactions de condensation* comme montré par le mécanisme suivants. (Schéma 3) :

- une réaction de *Knoevenagel* donnant un *ylidène catalysée par une base*,
*condensation de Knoevenagel

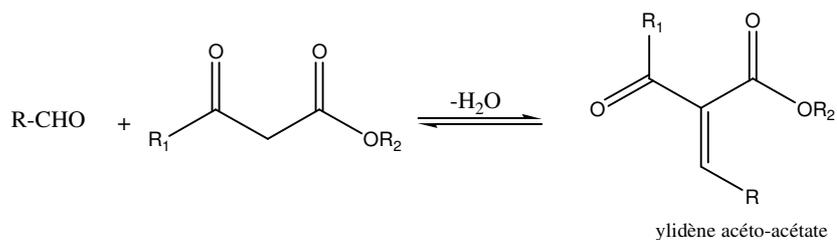


Schéma 3

- *une condensation* donnant l'*iminium* en équilibre avec l'*enamine*, qui peut être catalysée soit par *un acide ou une base*, (schéma 4)

De ce mécanisme découle les propriétés catalytiques de la réaction de Hantzsch, en favorisant l'une ou l'autre des deux condensations réactions en usant de la catalyse acide ou basique.

A.1 la catalyse acide

Les activateurs acides comme les acides de Lewis et de Brønsted ont largement démontré leurs potentiels catalytiques au cours de ces dernières années vis-à-vis de la réaction de Hantzsch, comme nous le montrons à travers l'étude suivante.

A.1.1- Catalyse par les acides de Lewis :

➤ Catalyse en présence de perchlorates :

*Sambri et coll.*³³ ont démontré que certains perchlorates métalliques pouvaient constituer des catalyseurs efficaces pour la synthèse des 1,4-DHPs.

Différents dérivés comme $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$, $LiClO_4$, ou $Mg(ClO_4)_2$, ont ainsi permis la condensation d'un β -enaminoester *t*-butylique avec le (*E*)-4-méthyl-2-pentenal pour donner la 1,4-dihydropyridine correspondante avec des rendements quasi quantitatifs (Schéma 6).

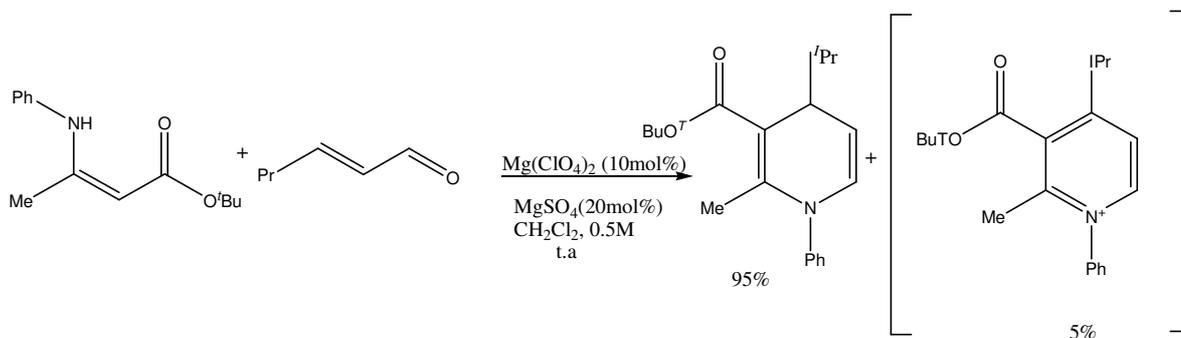
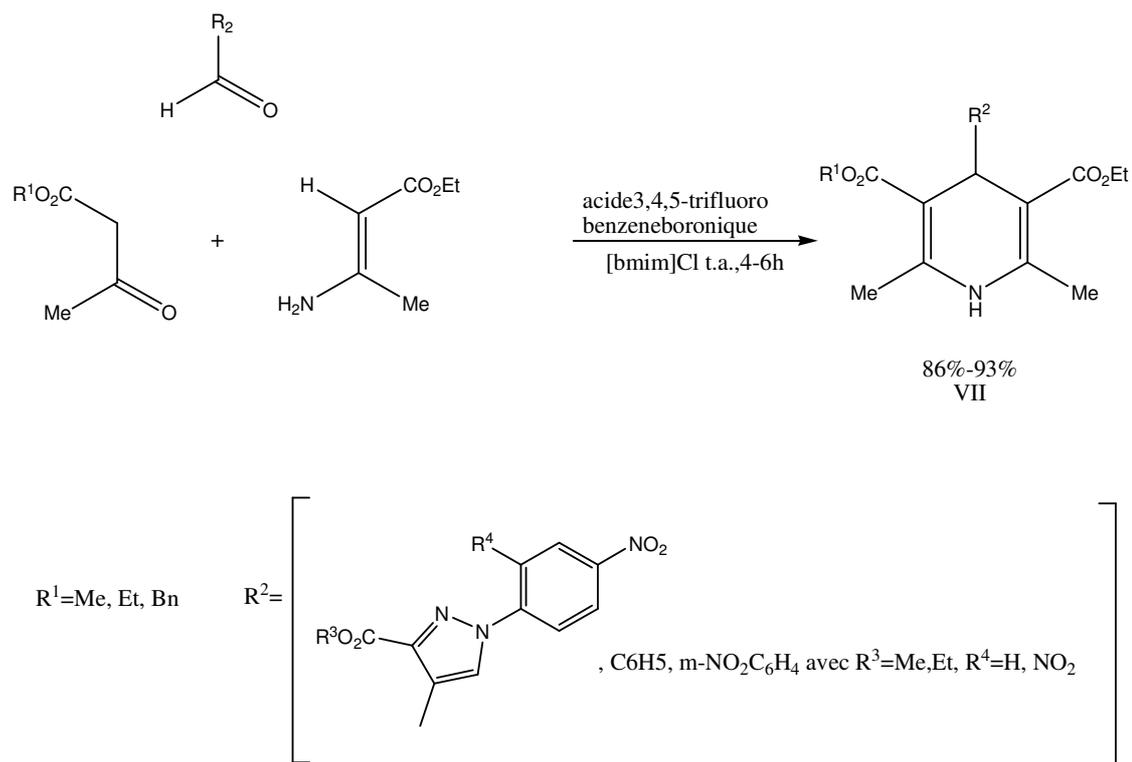


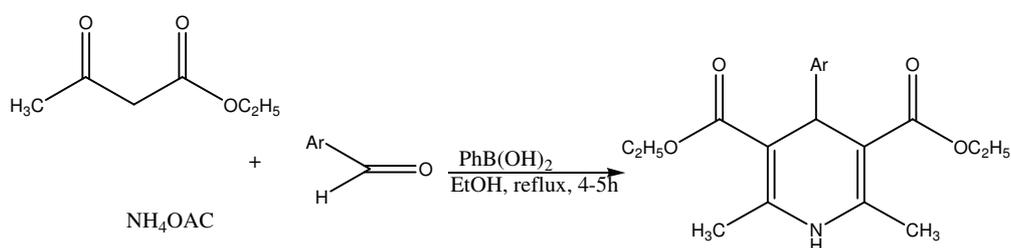
Schéma 6

➤ Catalyse en présence des acides boroniques et liquides ioniques :

*Le groupe de Perumal.*³⁴ a aussi décrit la synthèse de diverses 1,4-dihydropyridines telles que **VII**, en milieu liquide ionique ([bmim] Cl), catalysé par l'acide boronique (Schéma 7).

**Schéma 7**

Nous pouvons également mentionner les travaux de *Debache et coll.*³⁵ qui a montré que la réaction classique à trois composants de Hantzsch pouvait être catalysée par l'acide phénylboronique, à température ambiante (Schéma 8).

**Schéma 8**

➤ **Catalyse en présence de dérivés du Cérium :**

L'activité catalytique du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) a également été plusieurs fois rapportée pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines. Une réaction modèle a été décrite par *Yao et coll.*³⁶ (Schéma 9).

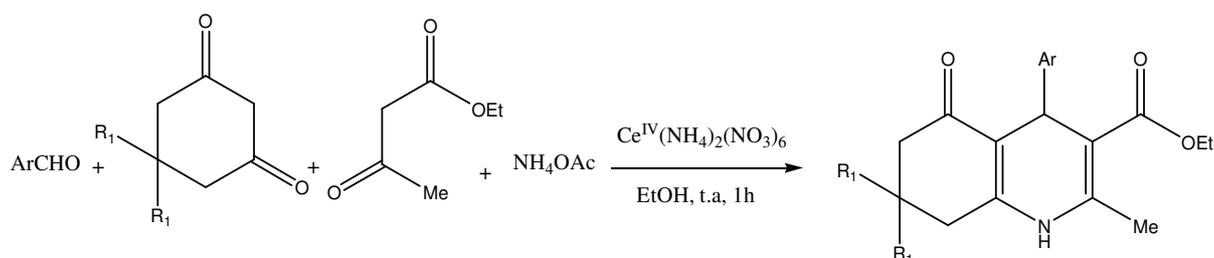


Schéma 9

Au cours de cette étude, les auteurs ont souhaité vérifier les rôles respectifs des ions cériques et ammonium. Pour cela, différents acides de Lewis dérivés du cérium, comme CeF_4 (Ce IV) ou $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Ce III), ainsi que du chlorure d'ammonium ont été introduits indépendamment dans le milieu réactionnel. Les résultats ont été meilleurs en présence de CeF_4 (90% en 2 heures) ou de NH_4Cl (85% en 2 heures), qu'en présence de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (60% en 4 heures). Par conséquent, il est probable que les ions Ce^{4+} et NH_4^+ du CAN, agissent respectivement comme des acides de Lewis et de Brønsted, conférant à ce couple d'ions une forte activité catalytique.

L'équipe de *Menendez*.³⁷ a effectué une réaction multi-composante, pour accéder à une nouvelle classe de 1,4-dihydropyridines *N*-aryl-5,6-disubstituées (Schéma 10).

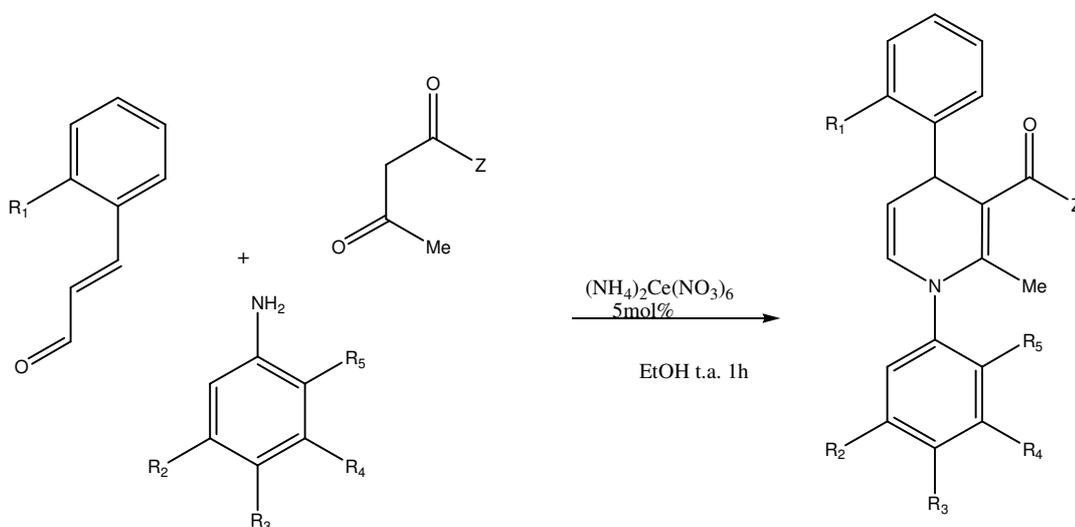


Schéma 10

Il faut noter que même si ces catalyses par le CAN sont réalisées sous atmosphère inerte, en présence d'éthanol absolu, l'oxydation des dihydropyridines formées ne peut être exclue. On obtient dans ce cas un sel de pyridinium et du Ce III qui lui-même possède une activité catalytique comme l'ont montré les travaux de *Yao*.³⁷ De plus, l'oxydation de 1,4-dihydropyridines en pyridine correspondante à l'aide de deux équivalents de CAN a été rapportée avec d'excellents rendements, en seulement 10 minutes³⁸ (Schéma 11).

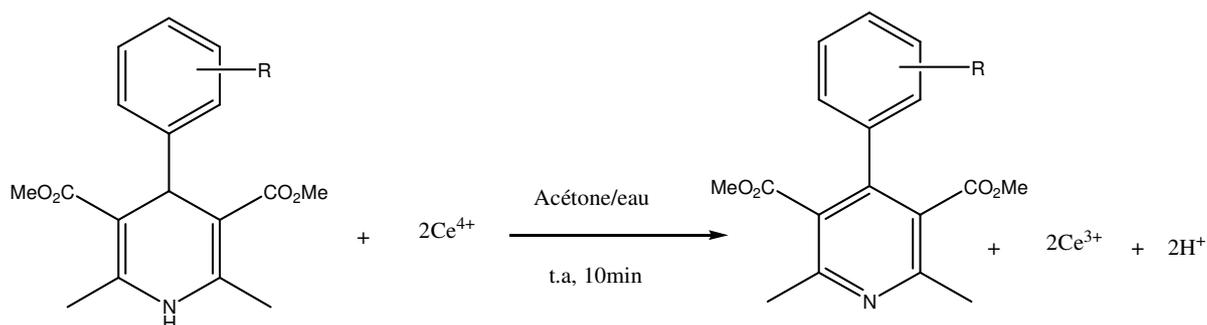


Schéma 11

➤ **Catalyse en présence de dérivés silylés :**

La condensation d'un aldéhyde avec deux équivalents d'acétoacétate d'éthyle et d'acétate d'ammonium peut aussi être réalisée en présence de TMSI généré *in situ* à partir de chlorure de triméthylsilyle et d'iodure de sodium³⁹ (Schéma 12).

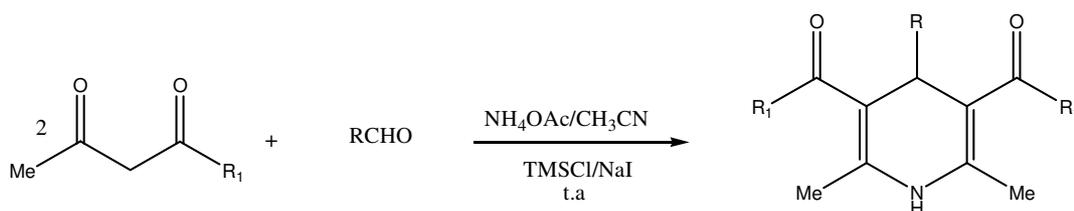
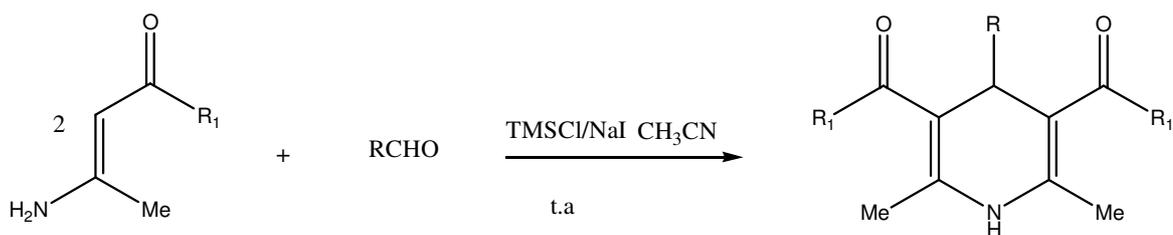


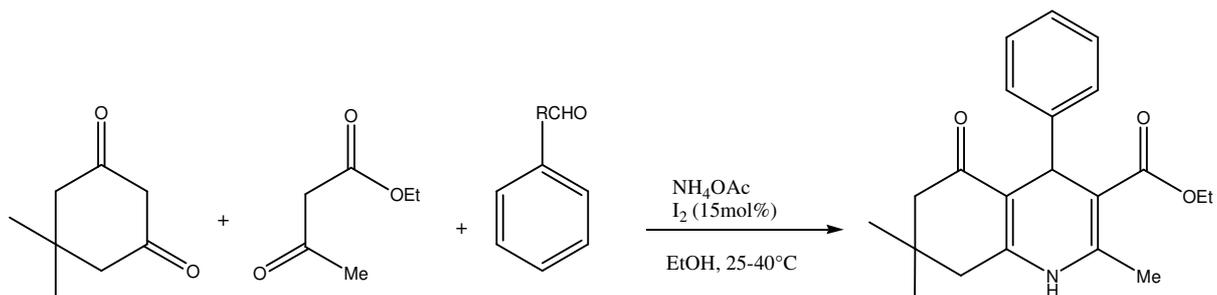
Schéma 12

Afin d'exclure le rôle des ions ammonium, *Sabitha* a montré que le TMSI permettait de catalyser la réaction "modifiée" de Hantzsch qui met en jeu des aminocrotonates d'éthyle et divers aldéhydes³⁹ (Schéma 13).

**Schéma 13**

➤ **Catalyse en présence de dérivés iodés :**

La condensation du benzaldéhyde avec la dimédone et l'acétoacétate d'éthyle en présence d'iode moléculaire a également été reportée par *Yao et coll.*⁴⁰ Dans l'éthanol, et en présence d'iode à une concentration de 15% molaire, cette réaction conduit à la polyhydroquinoléine attendue avec un rendement de 93% (Schéma 14).

**Schéma 14**

A.1.2- La Catalyse par les acides de Brønsted :

Les acides de Brønsted constituent une alternative intéressante aux acides de Lewis. En effet, ces derniers présentent parfois des inconvénients dû à la présence de métaux (comme l'oxydation), et à une sensibilité particulière à l'air et à l'humidité.

➤ **Catalyse en présence d'hydrogénosulfate d'ammonium :**

En 2004, *Tripathi*.⁴¹ a développé la première méthode permettant la synthèse de 1,4-dihydropyridines, substituées en position C-4 par différents groupements glycosyles. La

réaction est effectuée dans le diéthylène glycol en présence d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBAHS), à 80° C. (Schéma 15).

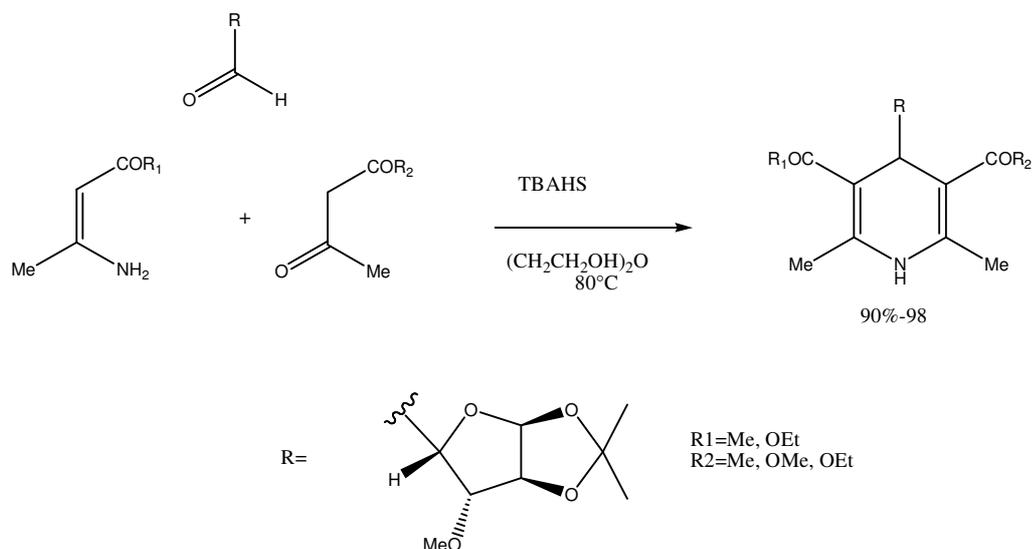


Schéma 15

Ainsi, la synthèse de plusieurs 1,4-dihydropyridines, précurseurs potentiels de dérivés antituberculeux, a pu être mise au point dans les mêmes conditions, à partir des dérivés de l'acide *L*-ascorbique et de composés 1,3-dicarbonylés (Schéma 16).⁴²

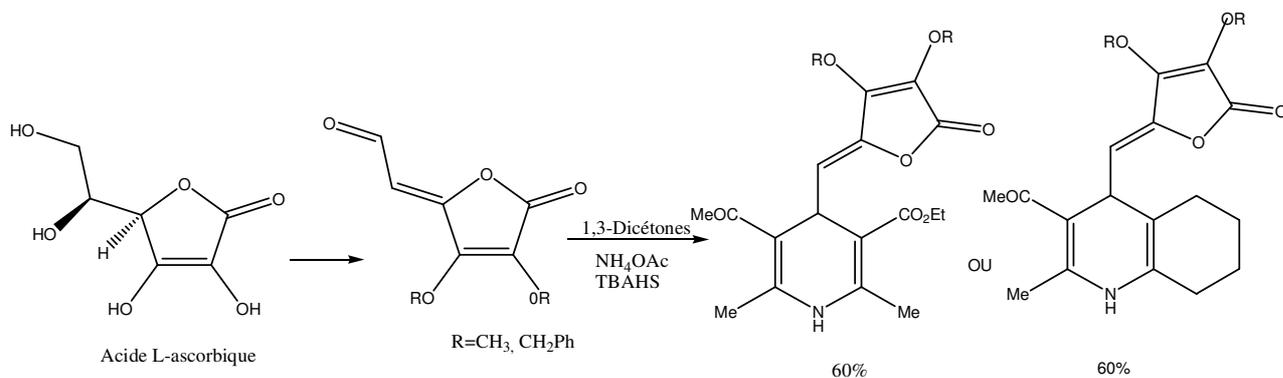


Schéma 16

➤ **Catalyse en présence d'acide acétique :**

Pour certains substrats choisis, le simple ajout d'acide acétique dans le milieu a permis la formation aisée de 1,4-dihydropyridines. *J. L. Scott et coll.*⁴³ ont décrit la condensation d'aldéhyde aromatique sur un cétoester approprié pour conduire, en présence d'une quantité

catalytique d'acide acétique glacial, au composé benzylidène intermédiaire (Schéma 17). Ce dernier réagit ensuite avec un dérivé énaminoester, toujours en présence d'acide acétique, pour former la 1,4-dihydropyridine non symétrique souhaitée.

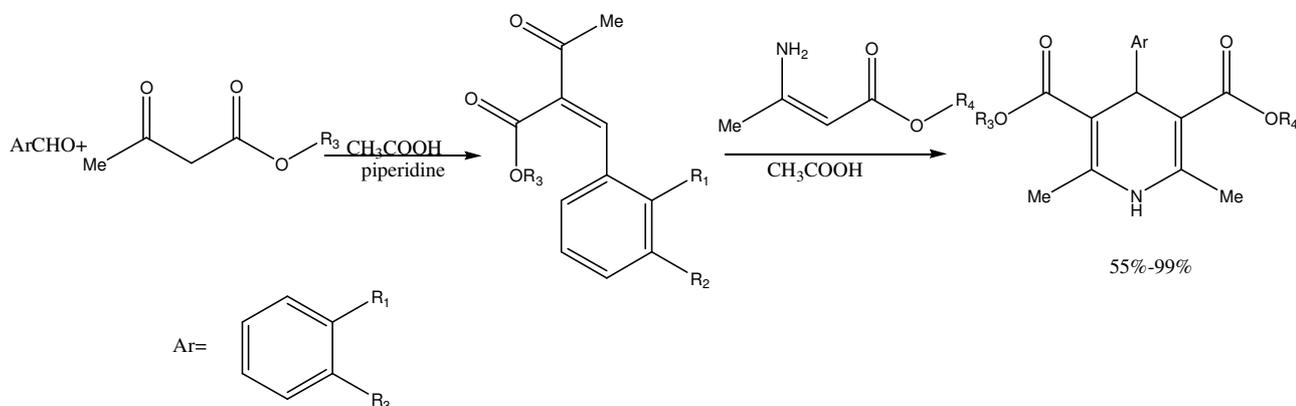


Schéma 17

➤ *Catalyse en présence de L-Proline*

Des organo-catalyseurs donneurs de protons tels que les aminoacides ou les alcaloïdes dérivés de la cinchonine par exemple, ont aussi été utilisés pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines non symétriques comme les polyhydroquinolines.⁴⁴ Le catalyseur de choix s'avère souvent être la *L*-Proline. Suite à ces travaux, **Kumar**.⁴⁵ a rapporté la synthèse en one-pot de 1,4-dihydropyridines *via* un couplage à trois-composants (Schéma18). Toutefois, l'énantiosélectivité de cette réaction s'avère nulle.

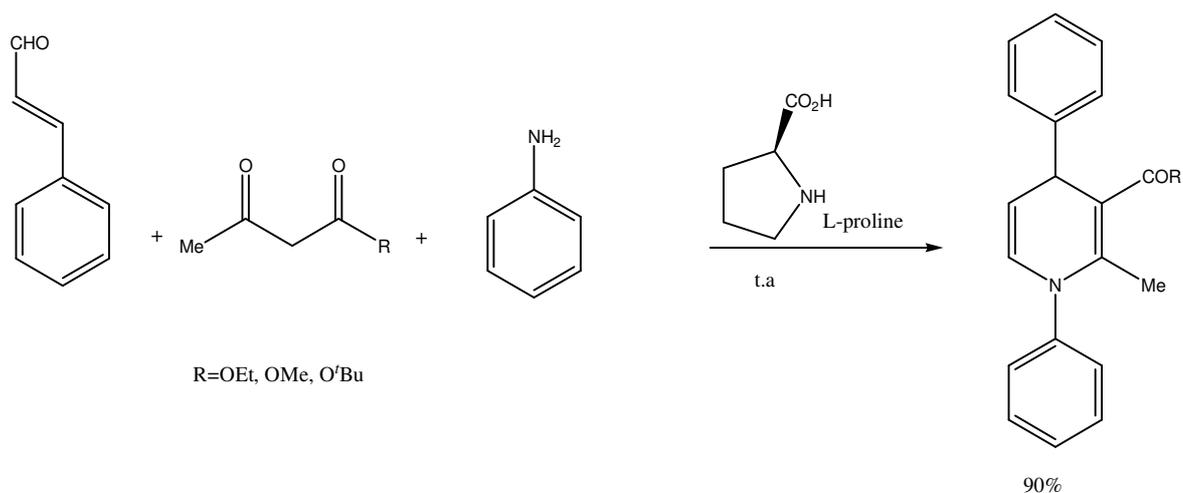


Schéma 18

➤ **Catalyse en présence d'acides sulfoniques :**

a. En milieu micellaire

Les acides sulfoniques sont des catalyseurs très efficaces pour la préparation de divers systèmes hétérocycliques. **Kumar**.⁴⁶ a ainsi montré que la synthèse de dérivés polyhydroquinolines en présence de différents acides sulfoniques, en phase aqueuse micellaire et sous ultrasons était possible (Schéma19).

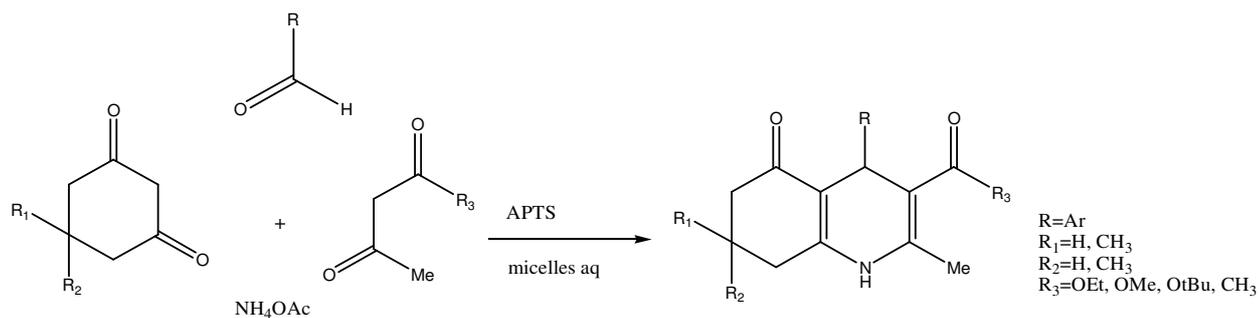


Schéma 19

b. En milieu supporté

Certains catalyseurs hétérogènes comme les acides sulfoniques supportés sur silice ont aussi été impliqués.⁴⁶ (Schéma 20).

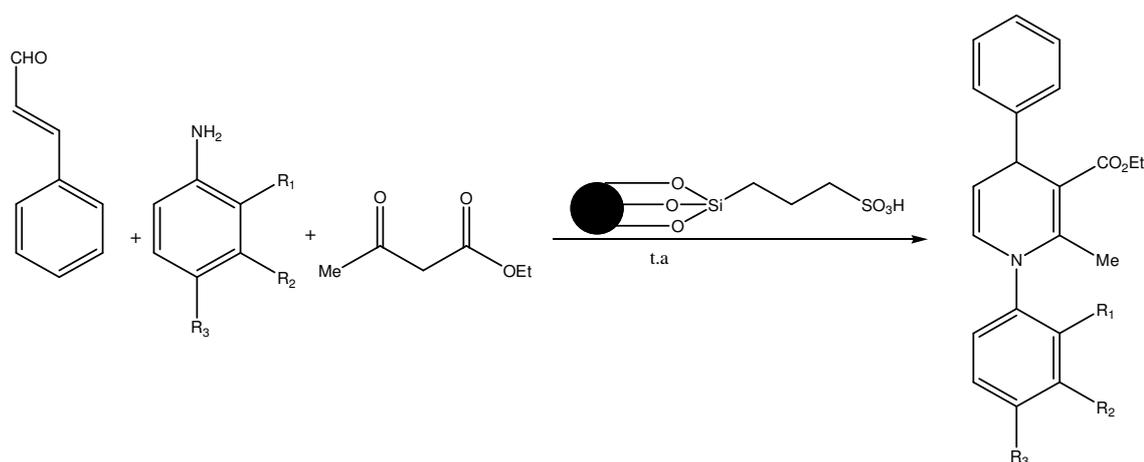


Schéma 20

A.2 La Catalyse basique :

Les oxydes de métaux présentent un double caractère acido-basique, tout comme les acides aminés qui ont également le double caractère (cas de la proline), la propriété basique est certainement conséquente, cette idée a été exploitée par l'équipe du Professeur Debache

pour mettre en exergue la catalyse basique vis-à-vis de la réaction de Hantzsch, ainsi deux catalyseurs basiques la PPh_3 et la Et_3N ont démontré une catalyse très efficace⁴⁷ (Schéma 21).

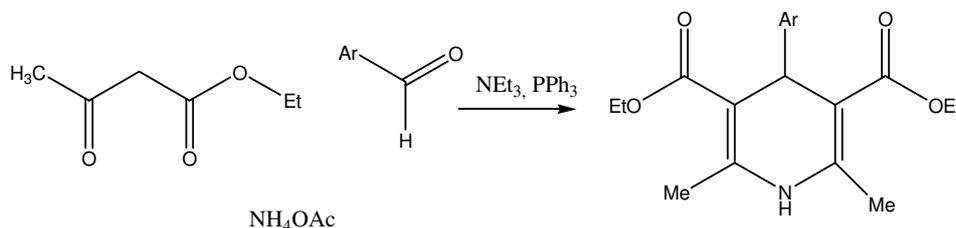


Schéma 21

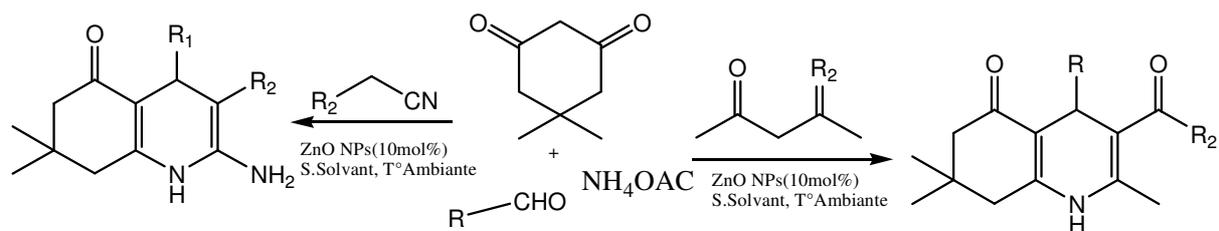
A.3 Autre catalyseurs

En plus du catalyseur, d'autres facteurs ont de l'influence sur la vitesse d'une réaction chimique comme :

➤ **La surface de contact.**

L'aire de contact influence la vitesse d'une réaction car elle influence le nombre aussi de collisions efficaces possibles.

Au cours des dernières décennies, les matériaux nanostructures ont attiré beaucoup d'attention pour leurs performances électronique, magnétique, optique, chimique et des propriétés mécaniques en raison de leurs caractéristiques uniques qui sont différentes de matériaux en vrac⁴⁸⁻⁴⁹. Une des études intéressantes dans ce domaine est celui de nanoparticules des oxydes des métaux de transition. Plus précisément, des nanoparticules d'oxyde de zinc (ZnO IP) ont un grand potentiel pour une utilisation en tant que catalyseur pour une variété de réactions organiques et inorganiques en raison de leur taux élevé au volume de surface⁵⁰ telles que la condensation de Knoevenagel⁵¹, la réaction de Dakin-Ouest⁵², la dégradation de rouge rhodamine B et l'acide B⁵³, ...etc. Pour la synthèse des DHP les oxydes des métaux de transition sont largement exploités comme le montre les études réalisées par *M. Z. Kassae et coll.*⁵⁴ ont apporté cette nouvelle méthode ont utilisant 10mol% de ZnO à température ambiante et avec des temps de réactions qui varis entres 15 min et 40 min, les rendements étai très intéressants et ils variées entre 89-98% (Schéma 22).

**Schéma 22**

➤ **La température de la réaction.**

La réaction ne se fera que si les réactifs se heurtent avec suffisamment de force pour libérer de l'énergie capable de rompre les liaisons. L'état de transition est atteint en ajoutant de l'énergie thermique (chaleur) de l'environnement, ce qui stimule plus de collisions entre les molécules de réactifs.

L'irradiation par micro-ondes, émerge de plus en plus comme une technique de choix dans l'activation des réactions et plus particulièrement dans la synthèse des 1,4-dihydropyridines. Elle a été utilisée avec succès pour la première fois par *Alajarin et coll.*⁵⁵ qui ont préparé des séries 4-aryl-1,4-dihydropyridines, suivant la méthode classique à composants multiples, dans le four domestique, avec des rendements variant entre 15 et 52% après seulement 4mn. En 1995 le même groupe a étendu son travail en employant l'aryl méthylène acétoacétate et l'aminocrotonate⁵⁶.

*Zhang et coll.*⁵⁷ ont préparé les 1,4-dihydropyridines pour la première fois en absence de solvant, à partir de 3-aminocrotonate, méthylacétoacétate et des aldéhydes aromatiques, ils ont noté une légère amélioration des rendements (59-77%) dans un temps de 10 mn. La même réaction réalisée en présence d'éthanol réduit les temps à 3-5 mn.⁵⁸ Le couplage des micro-ondes avec l'emploi des supports solides minéraux ont été finalement exploités par *Suárez et coll.*⁵⁹ pour synthétiser les DHPs en 6 minutes et avec des rendements supérieurs à 85%.

Conclusion :

Toujours à la recherche de meilleures conditions dans l'axe de la catalyse basique, nous avons effectué un criblage bibliographique pour en déterminer de nouveaux catalyseurs basiques, c'est la DMAP qui a retenu notre attention à cause essentiellement de sa double basicité.

3. Résultats et discussions :

Comme nous l'avons déjà mentionné, notre objectif est de développer de nouvelles conditions opératoires pour la réaction de Hantzsch. Dans cette optique, nous proposons l'étude de la DMAP, comme un nouveau catalyseur basique.

Nous avons entrepris l'étude des différents paramètres de la réaction afin d'en déterminer les conditions optimales.

Les conditions sont recherchées par rapport à la réaction de référence : le 4-méthoxybenzaldéhyde **1**, la dimédone **2** et l'acétate d'ammonium **3** avec les proportions respectives 1/2/4 ; à reflux dans l'éthanol (Schéma-23).

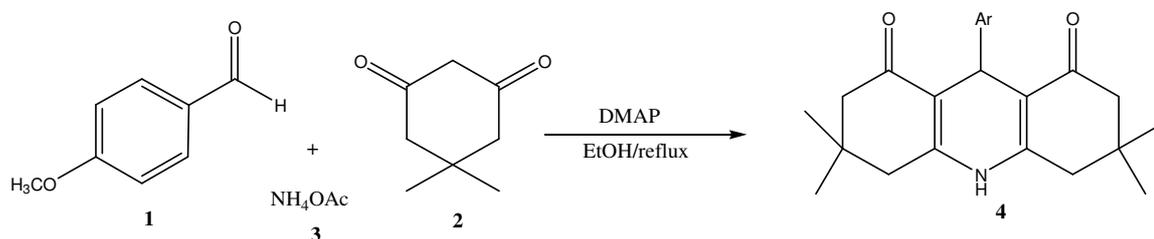


Schéma 23

3.1 Optimisation des conditions :

- **Étude du catalyseur**

Pour optimiser les conditions réactionnelles afin d'en améliorer les rendements, la DMAP a été utilisée en quantité catalytique (10 mol %). Dans des conditions similaires, la vitesse de la réaction a manifestement augmenté. Nous avons par la suite varié les quantités du catalyseur utilisé (5% - 50%) ; les rendements obtenus sont reportés par le tableau-1

Tableau 1 : synthèse des 1,4-dihydropyridines ; quantités de catalyseur

1	5	DMAP ^(a)	69%
2	10	DMAP	71%
3	20	DMAP	93%
4	30	DMAP	78%
5	50	DMAP	70%

(a) 4-Méthoxybenzaldehyde, dimédone, acétate d'ammonium.

Nous avons relevé qu'avec 20 mol % du catalyseur, l'effet catalytique est le plus exprimé ; la DMAP donne 93% en produit de Hantzsch.

- **Etude du solvant**

Pour en déterminer la conséquence du solvant sur la réaction nous avons réalisé la réaction dans divers solvants et en milieu concentré. La réaction est alors réalisée au reflux d'éthanol, du méthanol, d'acétonitrile, du tétrahydrofurane, d'un mélange éthanol/ eau et sans solvant à 80°C. Les rendements sont portés par le tableau-2

Tableau 2 : synthèse des 1,4-dihydropyridines (effet de solvant)

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Rendement
7	DMAP ^(a)	EtOH	Reflux	93%
8	DMAP	MeOH	Reflux	46%
9	DMAP	CH ₃ CN	Reflux	59%
10	DMAP	THF	Reflux	48%
11	DMAP	EtOH/H ₂ O	Reflux	61%
12	DMAP	Sans solvant	80°C	42%

(a) 4-Methoxybenzaldehyde, dimédone, acétate d'ammonium.

L'étude montre que l'utilisation de l'éthanol comme solvant donne le meilleur rendement (93%),

3.2 Généralisation de la réaction :

Compte tenu de ces résultats, nous avons sélectionné les meilleures conditions réactionnelles pour déterminer l'ampleur et les alternatives catalytiques qu'offre la 1,4-diméthylaminopyridine (DMAP) pour cette réaction.

Toute une librairie d'aldéhydes aromatiques substitués a été employée selon la même procédure. Les résultats obtenus sont réunis dans le Tableau 3.

Tableau 3: Propriétés physiques et rendements des 1,4-DHPs catalysées par la DMAP

Entrée	Produits ^b	Ar	Temps (h)	Rendement ^a (%)	T. fus. (°C) trouvé	T.fus.(°C) ^{lit}
1	4a	C ₆ H ₅	4	83	190-191	192-195 ⁶⁰
2	4b	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄	4	89	269-271	269-271 ⁶⁰
3	4c	2-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	3.5	73	271-273	-
4	4d	4-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	3.5	93	272-274	270-272 ⁶⁰
5	4 ^e	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	5	74	288-291	286-289 ⁶⁰
6	4f	4-(Br)-C ₆ H ₄	2	90	238-240	239-242 ⁶⁰
7	4g	4-(Cl)-C ₆ H ₄	3	89	299-301	300-302 ⁶⁰
8	4h	4-(OH)-C ₆ H ₄	5	96	334-335	-

(a) rendement en produit pur.

(b) dérivés de benzaldéhyde, dimédone, acétate d'ammonium, 20 mol.% de DMAP, EtOH, reflux.

Sous nos conditions, la réaction de Hantzsch a donné de bons rendements que ce soit avec les aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électro-donneurs ou électroattracteurs.

3.3 Étude du mécanisme :

D'après les mécanismes réactionnels rapportés dans la littérature, la réaction passe par la condensation de Knoevenagel pour donner le produit **2a** : en présence de la DMAP nous donnons le processus réactionnel suivant (Schéma 24).

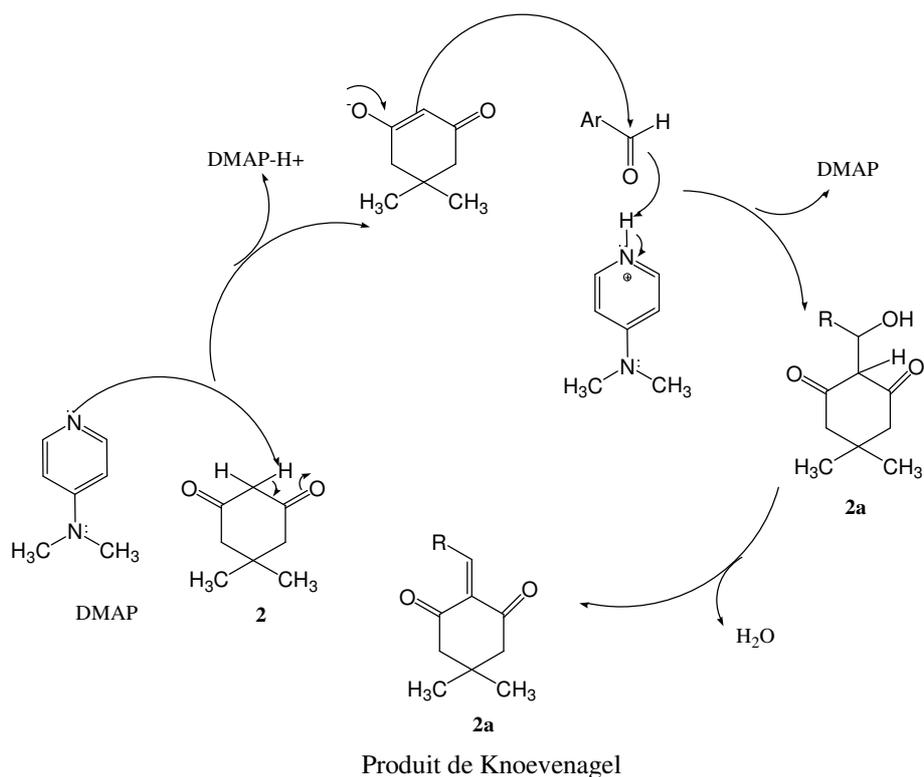


Schéma 24

Cette étape réversible utilisant la réaction de Knoevenagel est très favorisée par la catalyse basique ; l'acide conjugué émanant active à son tour la condensation de l'énolate avec l'aldéhyde aromatique donnant par-là l'ylidène du β -dicarbonylé.

En parallèle de cette réaction se fait la réaction de condensation entre le β -dicarbonylé (la dimédone) est l'ammoniaque selon le mécanisme suivant (Schéma-25).

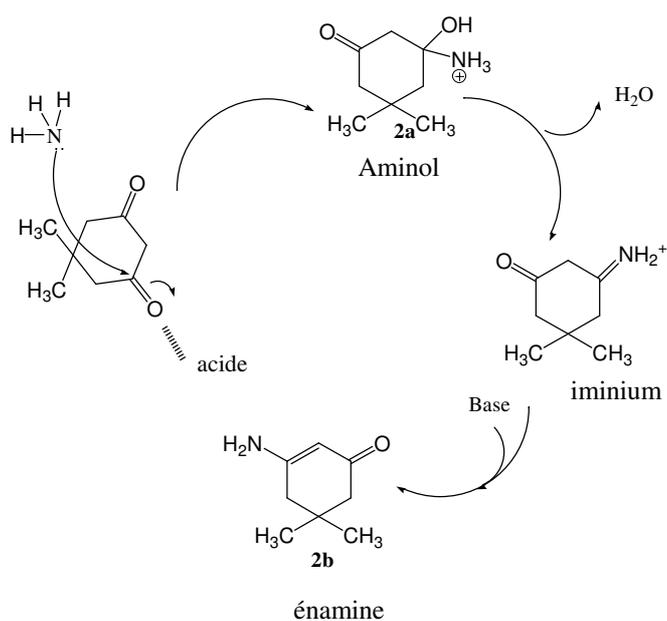


Schéma 25

Cette étape se fait dans une première partie qui donne l'imine (iminium) avec une activation du carbonyle à l'aide d'un acide du milieu pour favoriser l'attaque du nucléophile, sans pour autant cette acide réagit avec le nucléophile. La deuxième étape c'est la formation de l'énamine à partir de l'imine qui est très favorisée en milieu basique : de là en découle le meilleur rendement obtenu avec la base DMAP.

La dernière étape est une auto-condensation entre les deux intermédiaires, les énamines sont de très bons nucléophiles se sont des équivalents spécifiques d'énoles pour les alkylations, comme pour notre cas une C-Alkylation sur le produit de Knoevenagel. (Schéma-26).

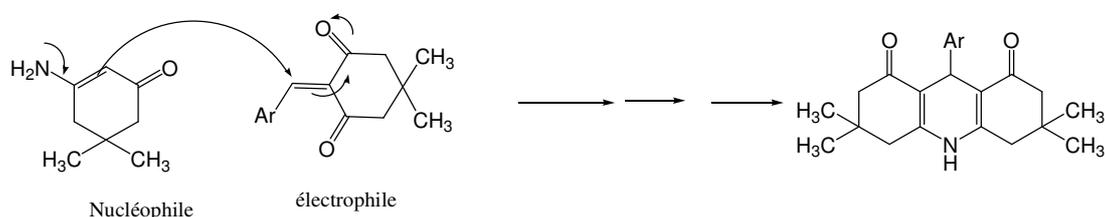


Schéma 26

Le mécanisme fait apparaître plusieurs étapes avec une activation tantôt basique tantôt acide, c'est ce qui fait apparaître pratiquement la catalyse acide et basique.

3.4 Étude spectrale :

Tous les produits de Hantzsch ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles dont l'infrarouge et les spectroscopies ^1H RMN, ^{13}C RMN et aussi par comparaison avec des échantillons authentiques.

➤ Spectroscopie IR :

L'analyse des résultats spectroscopiques IR est en parfait accord avec ceux rapportés dans la littérature. Les spectres IR présentent une forte absorption entre $1705\text{-}1682\text{ cm}^{-1}$ qui indique la présence d'un groupement carbonyle conjugué avec une double liaison, et une deuxième bande dans l'intervalle $3450\text{-}3380\text{ cm}^{-1}$ correspondante à la présence de la fonction NH.

➤ **Spectroscopie ^1H RMN :**

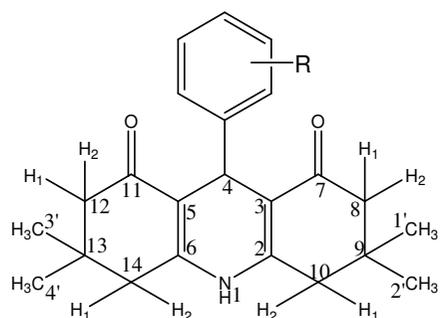
Les données de la RMN du proton rassemblées dans le **Tableau 4** sont en bon accord avec les structures proposées des dihydropyridines préparées, ainsi que celles rapportées dans la bibliographie.

- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine obtenus sont caractérisés en ^1H RMN par la disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons du noyau 1,4-dihydropyridine formé.
- Le proton le plus déblindé du noyau 1,4-dihydropyridine est le proton NH qui apparaît sous forme de singulet entre 9.48 et 9.34 ppm.
- Le proton H4 résonne sous forme d'un singulet entre 4.77-4.93 ppm. On notera également l'apparition de deux nouveaux signaux correspondants aux groupements méthylène et méthyle de la fonction cétone, l'un sous forme de deux doublet entre 2.06-2.02 ppm avec une constante de couplage de $J=7.1$ Hz et l'autre sous forme de deux singulet d'intégration 3H entre 0.92-1.07 ppm,
- Les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle [7.99-6.73] ppm dont la multiplicité varie d'un composé à un autre et ce suivant les substituants sur le noyau aromatique.

➤ **Spectroscopie ^{13}C RMN :** L'attribution des principaux signaux en ^{13}C RMN est récapitulée dans le **Tableau 5**.

L'analyse spectrale des composés préparés montre :

- L'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 194.4 et 194.0 ppm correspondant au groupement carbonyle de la fonction ester (CO),
- Les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 157.2 et 111.3 ppm,
- Les deux carbones quaternaires équivalents C3' et C5' résonnent entre 111.7 et 110.3 ppm, suivis du carbone C-4 qui sort vers 31.3 jusqu'à 33.8 ppm.
- Le signal observé à 50.2 ppm est celui du groupement éthyle de la cétone, leur méthyle résonne à environ 26.4 ppm.
- Les autres signaux situés aussi à champs fort (54.7, 20.5 ppm), sont ceux des groupements méthoxyles et méthyles liés au noyau aromatique.

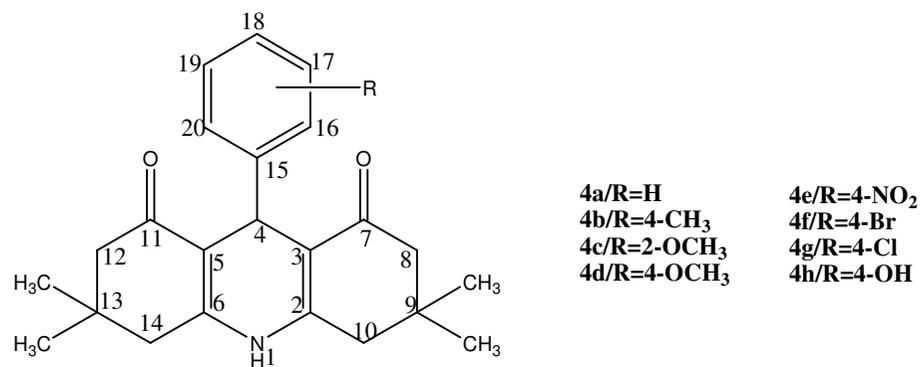


4a/R=H
 4b/R=4-(CH₃)
 4c/R=2-(OCH₃)
 4d/R=4-(OCH₃)

4e/R=4-(NO₂)
 4f/R=4-Br
 4g/R=4-Cl
 4h/R=4-OH

Composé	NH	H aromatique		R	H4	4 CH ₂	CH ₃	
							1'=3'	2'=4'
4a	9.34, s, 1H	7.22, m, 5H		-	4.87, s, 1H	2.06-2.42 (m, 8H)	1.07, s, 6H	0.92, s, 6H
4b	9.24, s, 1H	7.05, d, 2H, <i>J</i> =8.0Hz	6.95, d, 2H, <i>J</i> =8.0Hz	2.29, s, 3H	4.77, s, 1H	1.99-2.46 (m, 8H)	1.01, s, 6H	0.86, s, 6H
4c	9.23, s, 1H	7.01-7.19 (m, 2H)	6.79-6.99 (m, 2H)	3.67, s, 3H	4.93, s, 1H	2.09-2.50 (m, 8H)	1.87, s, 6H	0.99, s, 6H
4d	9.24, s, 1H	7.08, d, 2H, <i>J</i> =8.0Hz	6.72, d, 2H, <i>J</i> =8.0Hz	3.65, s, 3H	4.77, s, 1H	2.14-2.50 (m, 8H)	1.01, s, 6H	0.87, s, 6H
4e	9.48, s, 1H	8.08, d, 2H, <i>J</i> =8.4Hz	7.44, d, 2H, <i>J</i> =8.4Hz	-	4.92, s, 1H	2.08-2.50 (m, 8H)	1.01, s, 6H	0.85, s, 6H

4f	9.36, s, 1H	7.36, d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$	7.12, d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$	-	4.78, s, 1H	2.19-2.51 (m, 8H)	1.00, s, 6H	0.86, s, 6H
4g	9.35, s, 1H	7.23, d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$	7.17, d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$	-	4.79, s, 1H	2.15-2.50 (m, 8H)	1.01, s, 6H	0.86, s, 6H
4h	9.04, s, 1H	6.95, d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$	6.54, d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$	9.23, s, 1H	4.71, s, 1H	2.00-2.50 (m, 8H)	1.00, s, 6H	0.86, s, 6H



Com	C ₂ =C ₆	C ₃ =C ₅	C ₄	C ₇ =C ₁₁	C ₈ =C ₁₂	C ₉ =C ₁₃	C ₁₀ =C ₁₄	C ₁₅	C ₁₆	C ₁₇	C ₁₈	C ₁₉	C ₂₀	CH ₃	R
4a	149.2	111.4	32.8	194.3	50.2	29.1	32.1	147.1	127.9	127.6	127.5	127.6	127.9	26.4	-
4b	149.0	111.6	50.2	194.2	51.0	29.1	32.1	144.3	128.1	127.5	135.1	127.5	128.1	26.4	20.5
4c	149.6	110.0	31.2	194.0	50.4	29.3	31.9	126.6	157.6	110.7	131.4	119.1	133.8	25.8	54.9
4d	148.9	111.7	32.1	194.3	50.2	29.1	31.8	139.5	128.5	112.8	157.0	112.8	128.5	26.4	54.7
4e	154.6	110.4	33.8	194.3	50.0	28.9	32.1	149.9	128.8	122.9	145.4	122.9	128.8	26.4	-
4f	149.5	110.9	32.7	194.3	50.1	29.0	32.1	146.5	129.8	130.4	118.4	130.4	129.8	26.4	-
4g	149.4	111.0	32.6	194.3	50.1	29.0	32.1	149.3	129.4	127.5	129.9	127.5	129.4	26.4	-
4h	148.9	111.8	31.7	194.4	50.3	29.1	32.0	137.9	128.4	114.2	154.8	114.2	128.4	26.4	-

Partie Expérimentale

4. Partie Expérimentale

Mode opératoire général pour la synthèse des 1,4-dihydropyridines:

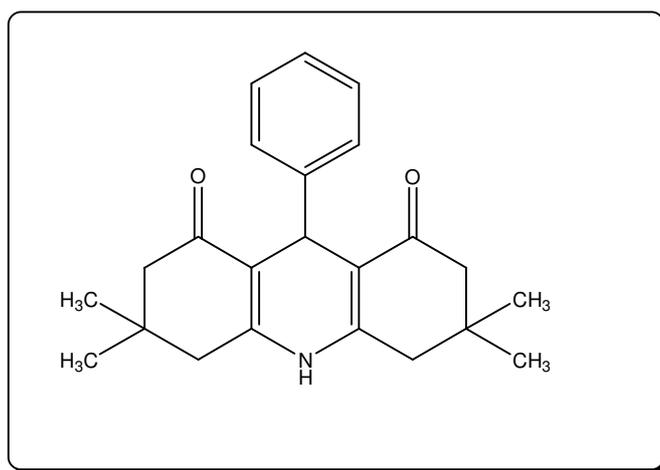
Un mélange d'aldéhyde **1** (1 mmol), de dimédone **2** (2 mmol), d'acétate ammonium **3** (4 mmol) et de 1,4-diméthylaminopyridine (20 mmol %), est chauffé à reflux d'éthanol (1 ml) pendant 2 à 5 heures.

Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide. Les produits bruts sont les 1,4-dihydropyridines **4** avec 72-96-% de rendements.

Tous les composés ont été parfaitement caractérisés par leurs points de fusion, ainsi que par les spectroscopies IR, RMN ¹H et ¹³C.

Ceci est tout à fait en accord avec les données décrites dans la littérature.

9-(phényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione. (4a):



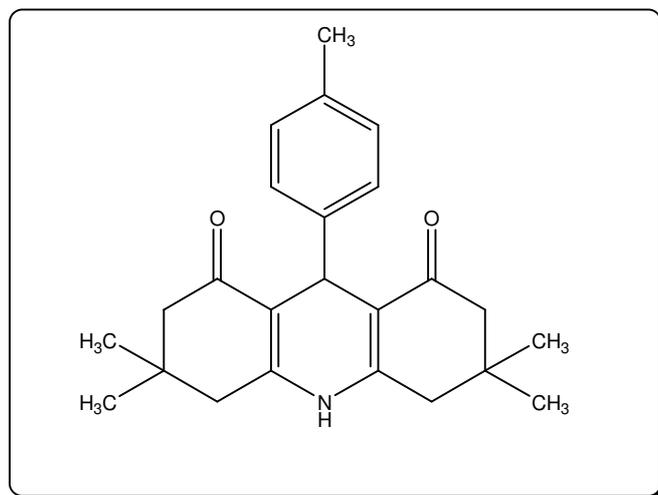
Tfus. : 190-191 °C Rdt =83%

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz) : 9.34 (s, 1H, NH); 7.22 (m, 5H), 4.87 (s, 1H), 2.42- 2.06 (m, 8H), 1.07(s, 6H), 0.92(s, 6H).

¹³C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.3, 149.2, 147.1, 127.9, 127.6, 127.5, 111.4, 50.2, 32.8, 32.1, 29.1, 26.4

IR (KBr, Cm⁻¹) : 3278, 3066, 2954, 1635, 1608, 1477, 1365, 1218, 1149.

9-(4-méthylphényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.(4b):



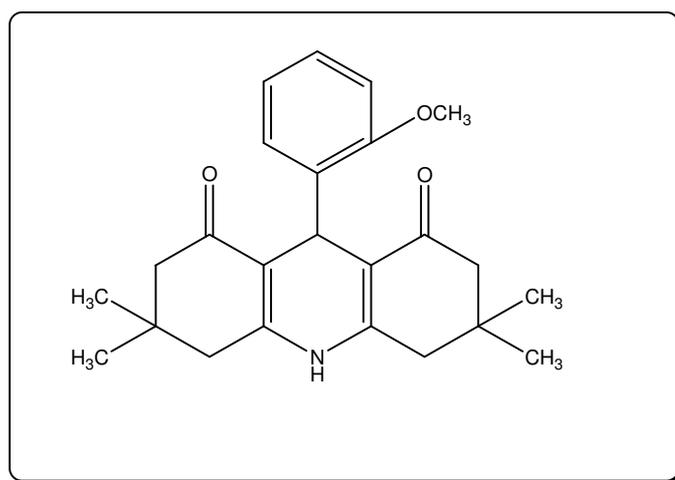
Tfus. : 268-270 °C Rdt =89%

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz) : 9.24 (s, 1H, NH) ; 7.05 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.95 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.77 (s, 1H), 2.46- 1.99 (m, 8H), 1.01(s, 6H), 0.86(s, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.2, 149.0, 144.3, 135.1, 128.1, 127.5, 111.6, 51.0, 50.2, 32.1, 29.1, 26.4, 20.5

IR (KBr, Cm^{-1}) : 3429, 3282, 3066,2943, 1797, 1608, 1477, 1361, 1230, 1130.

9-(2-méthoxyphényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione(4c):



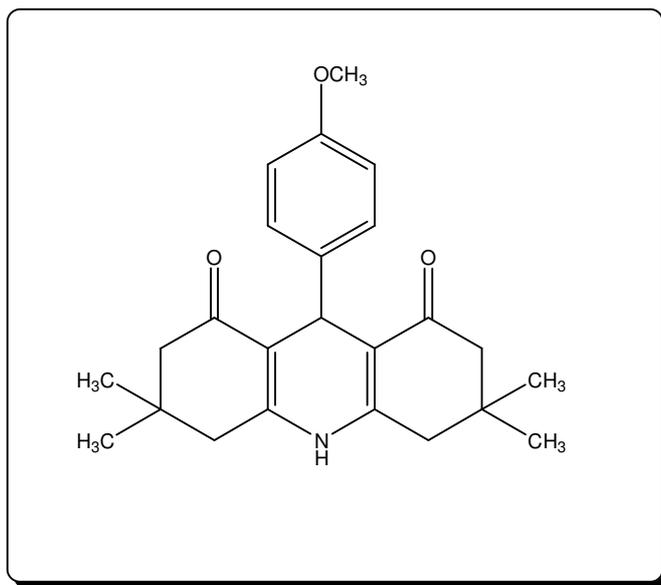
Tfus. : 271-273 °C Rdt =73%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, *J* Hz) : 9.23 (s, 1H, NH); 7.19-7.01 (m, 2H), 6.99-6.79 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.50-2.09 (m, 8H), 1.87 (s, 6H), 0.99 (s, 6H).

^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.0, 157.6, 149.6, 133.8, 131.4, 126.6, 119.1, 110.7, 110.0, 54.9, 50.4, 31.9, 31.2, 29.3, 25.8.

IR (KBr, Cm^{-1}): 3278, 3066, 2954, 1635, 1608, 1477, 1365, 1218, 1149.

9-(4-méthoxyphényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione. (4d):



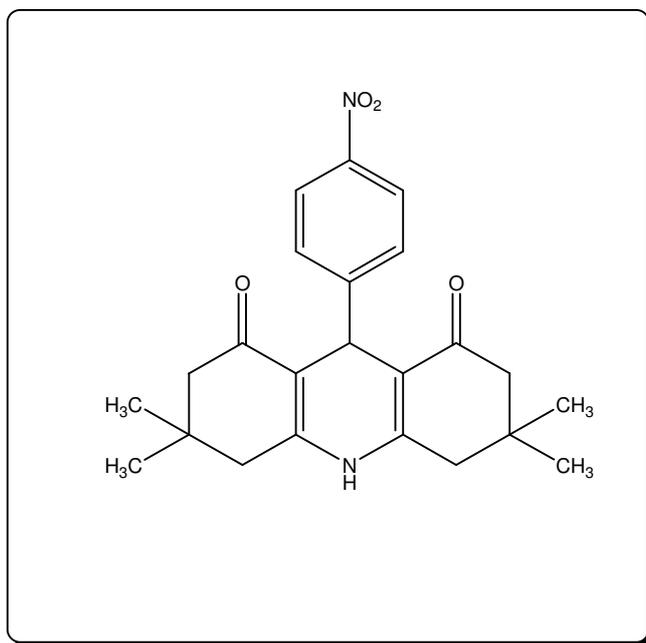
Tfus. : 272-274 °C Rdt=93%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, *J* Hz): 9.24 (s, 1H, NH); 7.08 (d, 2H, *J*=8.0Hz), 6.72(d, 2H, *J*=8.0Hz), 4.77 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.50-2.14(m, 8H), 1.01(s, 6H), 0.87(s, 6H).

^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.3, 157.0, 148.9, 139.5, 128.5, 112.8, 111.7, 54.7, 50.2, 32.1, 31.8, 29.1, 26.4

IR (KBr, Cm^{-1}) : 3433, 3070, 2954, 1643, 1612, 1481, 1365, 1226, 1141.

9-(4-nitrophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione (4e):



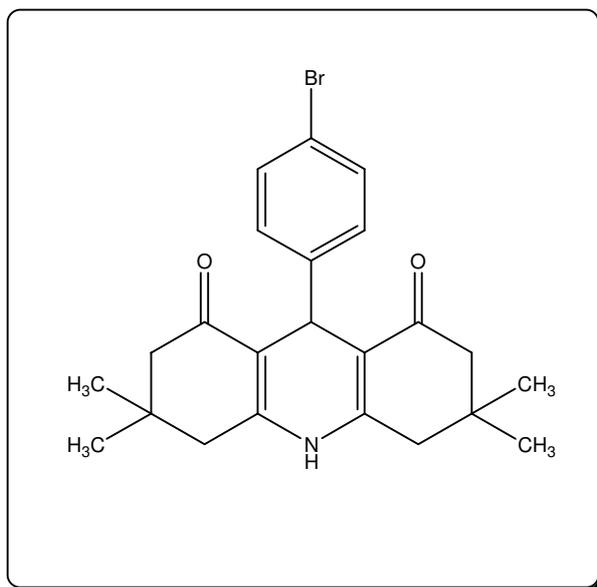
Tfus. : 288-291 °C Rdt=74%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz) : 9.48 (s, 1H, NH); 8.08 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.92 (s, 1H), 2.50-2.08 (m, 8H), 1.01(s, 6H), 0.85(s, 6H).

^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 194.3, 154.6, 149.9, 145.4, 128.8, 122.9, 110.4, 50.0, 33.8, 32.1, 28.9, 26.4

IR (KBr, Cm^{-1}) : 3853, 3382, 3186, 2954, 2634, 2364, 1928, 1593, 1461, 1249, 1157, 1053, 852, 771, 732, 667, 582.

9-(4-bromophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione (4f):



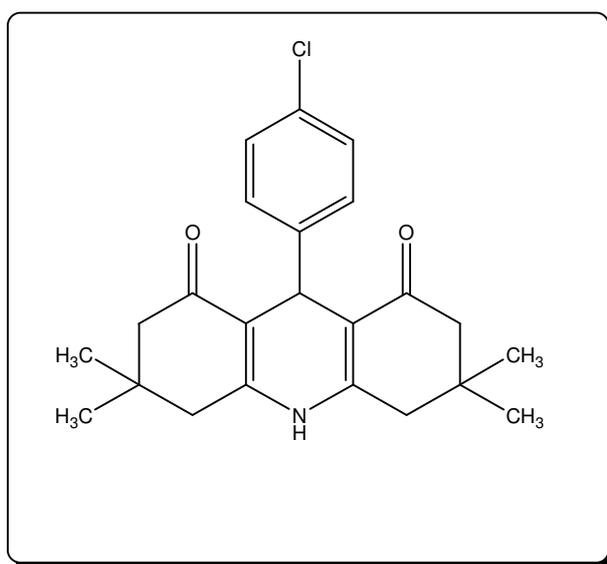
Tfus. : 238-240 °C Rdt=90%

RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, δ (ppm, J Hz) : 9.36 (s, 1H, NH); 7.36 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.12(d, 2H, $J=8.0$ Hz), 4.78 (s, 1H), 2.51-2.19 (m, 8H), 1.00 (s, 6H), 0.86 (s, 6H).

RMN 13C (DMSO-d6, δ ppm): 194.3, 149.5, 146.5, 130.4, 118.4, 110.9, 50.1, 32.7, 32.1, 26.4

IR (KBr, cm-1): 3274, 3058, 2815, 1647, 1612, 1492, 1365, 1222, 1153.

9-(4-chlorophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione (4g):



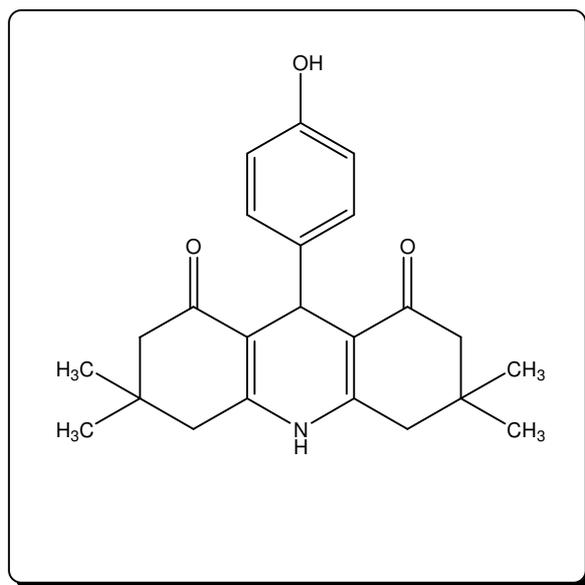
Tfus. : 299-301 °C Rdt=89%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz) : 9.35 (s, 1H, NH); 7.23 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.17 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.79 (s, 1H), 2.50- 2.15 (m, 8H), 1.01 (s, 6H), 0.86 (s, 6H).

^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.3, 149.4, 149.3, 129.9, 129.4, 127.5, 111.0, 50.1, 32.6, 32.1, 26.4.

IR (KBr, Cm^{-1}) : 3413, 3286, 2954, 1620, 1492, 1369, 1222, 1149.

9-(4-hydroxyphényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione(4h):



Tfus. : 334-335 °C Rdt =96%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz): 9.23 (s, 1H, OH), 9.04 (s, 1H, NH), 6.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.54 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.71 (s, 1H), 2.50-2.00 (m, 8H), 1.00 (s, 6H), 0.86 (s, 6H).

^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.3, 154.8, 148.9, 137.9, 128.4, 114.2, 111.8, 50.3, 32.0, 31.7, 29.1, 26.4.

IR (KBr, cm^{-1}): 3429, 3282, 3066, 2943, 1797, 1608, 1477, 1361, 1230, 1130.

Bibliographie

Bibliographie

1. Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chimie* **1882**, 215, 1.
2. D. J. Triggle, D. A. Langs, R. A. Janis, *Med. Res. Rev.* **1989**, 9, 123
3. I. Nogue, K. Kohno, J. Kikuchi, M. S.I.; Kuwano, Akiyama, Kiue, A. Suzuki, K.-I. Yoshida, Y. Cornwell, M. Pastan, M. Gottesman, M. *Biochem. Pharmacol.* **1989**, 38, 519.
4. T. Shigeyuki, O. Hiromasa, G. Noriaki, I. Mayumi, M. Tosiki, N. Akira K, Seiji, K. Michihiko, *Bioorg Med Chem Lett* . **2001**, 11, 275.
5. D. J. Triggle, *CHEMTECH* **1990**, 20, 58.
6. W. C. Wong, G. Chiu, J. M. Wetzel, M. R. Marzabadi, D. Nagarath nam, D. Wang, J. Fang, S. W. Miao, X. Hong, C. Forray, P. J.-J. Vaysse, T. A. Brancheck, C. Gluchowski, R. Tang, H. Lepor, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2643.
7. B. P. Mundy, M. G. Eller, *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, **1988**.
8. J.-l. Jiang, A. H. Li, S.-Y. Jang, L. Chang, N. Melman, S. Moro, X.-D. Ji, E. B. Lobhaovsky, J. C. Clardy, K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3055.
9. y-Mayhan, WG, Heistad DD. *J. Pharmacol Exp Ther.* **1985**, 235, 92.
10. x-Société A.NETTERMANN & CIE, GMGH Brevet Fr 2375862A1
11. G. Tirzitis, I. Kirule, G. Duburs, *Fat. Sci. Technol*, **1988**, 90, 411.
12. E. I. Koslov, R. A. Ivanova, G. J. Dubur, J. R. Uldrikis, *Kim. Farm. Zh.*, **1978**, 12.
13. E.V. Ivanov, T.V. Ponomarjeva, G.N. Merkusev, G.J. Dubur, A.E. Bisenieks, A.Z. Dauvarte, E.M. Pilscik, *Radiobiol. Radiother.*, **1990**, 31, 69.
14. V.J. Parinov, A.J. Odinec, A.P. Gilev, G.J. Dubur, D. Muceniece, J.J. Ozol, V.D. Shatz, M.P. Gavars, A.B. Vigante, *Arzeim-Forsh, Drug. Res.*, **1985**, 35, 808.
15. Tewari N, Dwivedi N, Tripathi RP, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9011.
16. J. Briede, D. Daija, M. Stivrina, G. Duburs, *Cell. Biochem. Func.*, **1999**, 17, 89.
17. V. Klusa, G. Duburs, *Acta Medica Baltica*, **1996**, 3, 104.
18. R. Surendra Kumar, A. Idhayadhulla, A. Jamal Abdul Nasser, J. Selvin, *J. Serb. Chem. Soc.* **2011**, 76, 1.
19. G. Swarnalatha, G. Prasanthi, N. Sirisha, C. Madhusudhana Chetty, *Int. J. ChemTech Res.* **2011**, 3 (1), 75.
20. Osama I. El-Sabbagh¹, Mohamed A. Shabaan², Hanan H. Kadry², and Ehab Saad Al-Din³ *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, 9, 519.

21. V. Nadaraj, S. T. Selvi, S. Mohan, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 976.
22. O. I. El-Sabbagh, H. M. Rady, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3680.
23. M. E. El-Sadek, M. Aboukull, O. I. El-Sabbagh, H. M. Shallal, *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 219.
24. M. Kidwai, S. Saxena, M. K. R. Khan, S. S. Thukral, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 816.
25. B. K. Srivastava, M. Solanki, B. Mishra, R. Soni, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1924.
26. E. H. Abdel Aal, *Zag. J. Pharm. Sci.* **2005**, *14*, 33
27. M. I. Al-Ashmawi, M. A. El-Sadek, M. A. El-Bermawy, O. I. El-Sabbagh, *Zag. J. Pharm. Sci.* **1994**, *3*, 144.
28. M. Kimura, I. Okabayashi, A. Kato, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 697.
29. I. Sanchez, R. Reches, D. H. Caignard, P. Renard, M. D. Pujol, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 340.
30. S. Jazayeri, M. H. Moshafi, L. Firoozpour, S. Emami, et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1205.
31. N. Rameshkumar, M. Ashokkumar, E. H. Subramanian, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 1001.
32. L. Kubicova', M. Sustr, K. Kra'ova', V. Chobot, et al. *Molecules.* **2003**, *8*, 756.
33. G. Bartoli, K. Babbiuch, M. Bosco, A. Carlone, P. Galzerano, P. Melchiorre, L. Sambri, *Synlett*, **2007**, 2897.
34. R. Sridhar, P. T. Perumal, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2465.
35. A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni *Synlett*, **2008**, *4*, 509.
36. S. Ko, C. F. Yao, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7293.
37. V. Sridharan, P. T. Perumal, C. Avendaño, J. C. Menendez *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4407.
38. J. R. Pfister *Synthesis* **1990**, 689.
39. G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, C. S. Reddy, J. S. Yadav *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4129.
40. S. Ko, M. N. V. Sastry, C. Lin, C. F. Yao *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 5771.
41. N. Tewari, N. Dwivedi, R. P. Tripathi *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9011.
42. S. S. Bisht, N. Dwivedi, R. P. Tripathi *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1187.
43. W. H. Correa, J. L. Scott *Green Chemistry* **2001**, *3*, 296.
44. A. Kumar, R. A. Maurya *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1946.

45. A. Kumar, R. A. Maurya *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3477.
46. A. Kumar, R. A. Maurya *Synlett* **2008**, *6*, 883.
47. A. Debache, W. Ghalem, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett*, **2009**, *50*, 5248.
48. Xia YN, Yang PD, Sun YG, Wu YY, Mayers B, Gates B, Yin YD, Kin F, Yan HQ. *Adv Mater.* **2003**, *15*, 353
49. Chae WS, Shin HW, Lee ES, Shin EJ, Jung JS, Kim YR. *J Phys Chem.* **2005**, *109*, 6204.
50. Narayanan R, El-Sayed MA. *J Phys Chem.* **2005**, *109*, 12663
51. Hosseini-Sarvari M, Sharghi H, Etemad S. *Helv ChimActa.* **2008**, *91*, 71.
52. Mirjafary Z, Saeidian H, Sadeghi A, Matloubi Moghaddam F. *Catal Commun.* **2008**, *9*, 299
53. Wang J, Jiang Z, Zhang Z, Xie Y, Wang X, Xing Z, Xu R, Zhang X. *Ultrason Sonochem.* **2008**, *15*, 768
54. M. Z. Kassaee. H. Masrouri. F. Movahedi. *Monatsh Chem.* **2010**, 141.
55. R. Alajarin, J.J. Vaquero, J.L.G. Navio, J. Alvarez-Builla, *Synlett*, **1992**, 297.
56. R. Alajarin, P. Jordan, J.J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, *Synthesis*, **1995**, 389.
57. Y.W. Zhang, Z.X. Shan, B. Pan, X.H. Lu, M.H. Chen, *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 857.
58. B.M. Khadilkar, A.A. Chitnavis, *Ind. J. Chem.*, **1995**, *34*, 652.
59. M. Suárez, A. Loupy, E. Perez, L. Moran, G. Gerona, A. Morales, M. Autié, *Heterocycl. Commun.*, **1996**, *2*, 275.
60. F. Moeinpour. A. Khojastehnezhad. *E J Chem.* **2012**, *9*, 504.

Chapitre 2

B.

L'imine dans la réaction de Biginelli

1. Préambule

En 1891, Pietro Biginelli a préparé des 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones **4** (DHPMs) à partir de l'acétoacétate d'éthyle **1**, d'un aldéhyde aromatique tel que le (benzaldéhyde **2**), et l'urée **3** (Schéma 1).

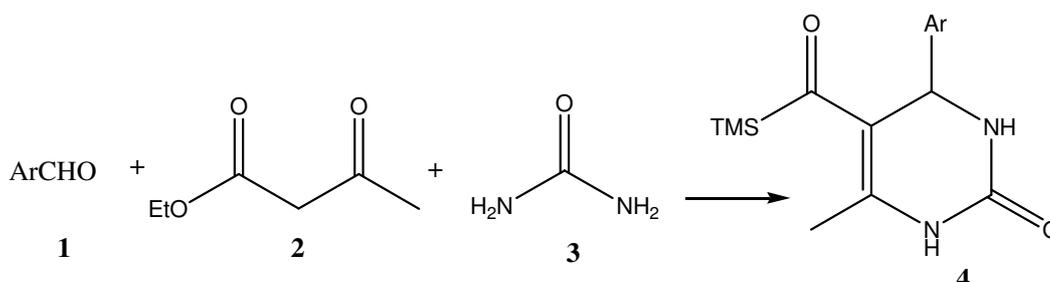


Schéma 1

L'importance des DHPMs découle du bien fait de cette famille de produits pour les êtres vivants en général : humain, animal et végétal, c'est ce qui titille l'intérêt des industriels et par ricochet celui des chercheurs pour en faire des DHPMs un des défis des plus importants en synthèse des produits utiles. C'est ce que nous essayons de mettre en exergue à travers cette étude bibliographique.

2. Importance des produits

La première DHPM utile, fut utilisée vers les années 1930 pour protéger la laine et la fourrure contre les chenilles de la mite qui les dévorent¹ ; depuis les DHPMs sont restées sans intérêts jusqu' aux années 1970, lorsqu'une étude d'une **DHPM** (**A**) ressemblant à la **Nifédipine** (**B**) (DHP) démontra la même activité (Figure 1).

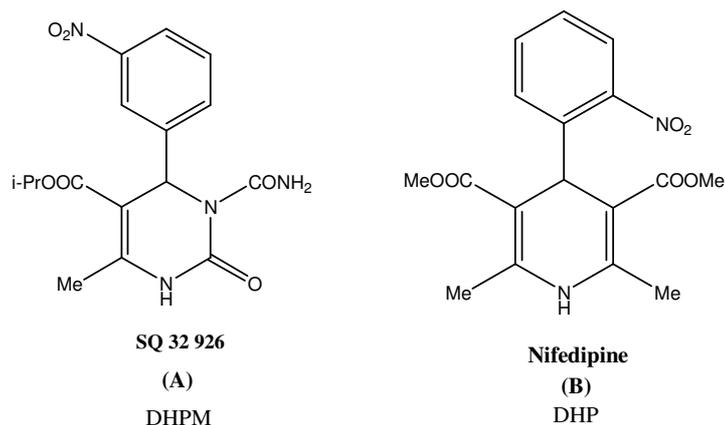


Fig.1

Cette ressemblance structure activité fut exploitée par l'application de la loi de Grimm concernant l'équivalence des pharmacophores, qui fait que le phényle 4 des hétérocycles DHP et DHPM soient des pharmacophores équivalents et par conséquent développent la même activité thérapeutique. La figure 2 montre des produits des deux familles ayant la même activité hypotensive.

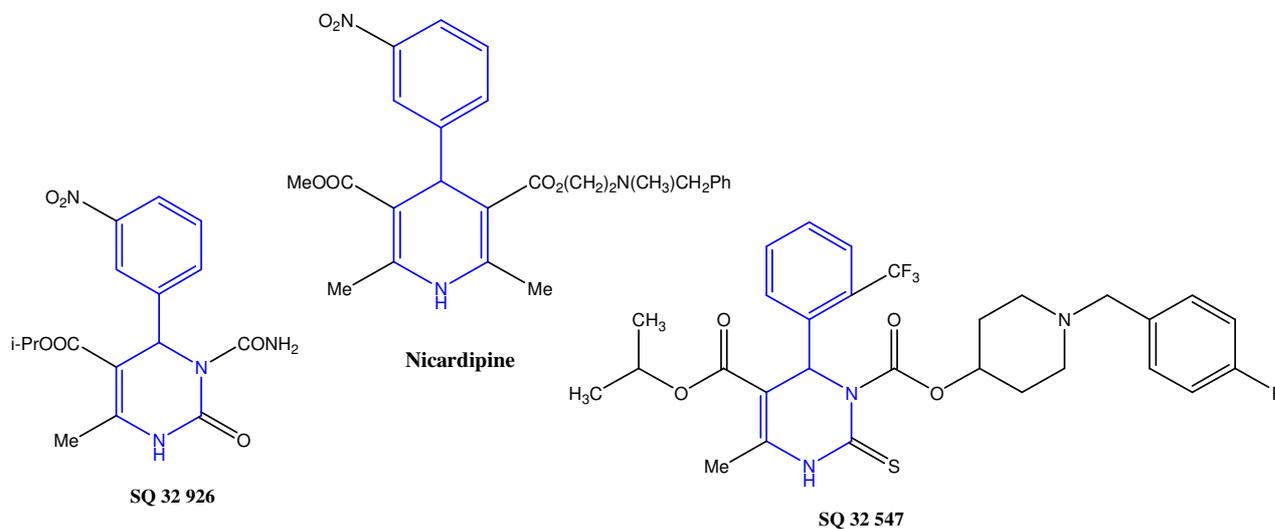
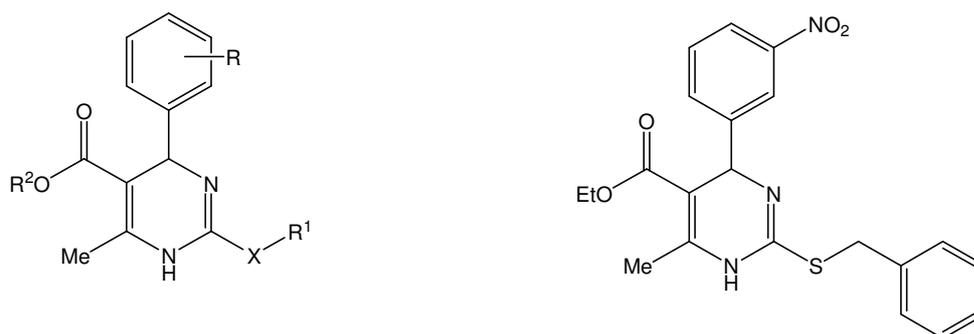


Fig.2

Nous avons développé dans le chapitre 2 sur les DHPs, les propriétés de la molécule qui ont fait son importance dans la recherche du médicament, nous venons également constater la similitude entre les deux pharmacophores ; il est tout à fait conséquent que la famille des DHPMs soit aussi importante que la famille des DHPs. L'intense activité

engendrée autour de cette famille de produits, a donné naissance à une panoplie de produits thérapeutiquement actifs, utilisés comme : antibactériens, antihypertenseurs, antiviraux, anti-tumoraux et bloqueurs de canaux calciques². On retrouve également des alcaloïdes de la famille de la Batzelladine qui sont pourvus d'activité contre le VIH³ ; ainsi la riche bibliothèque des DHPMs comporte :

- Les antihypertenseurs, doivent leur activité par action sur les canaux calciques⁴ (Figure 3).



R=2-NO₂, 3-NO₂, 2-CF₃, 2,3-Cl₂.
 R₁=Me, CH₂CH-CH₂, CH₂(CH₂)₃CH₃,
 CH₂C₆H₅, CH₂CH₂N(Me)Bn, CH₂CH₂NMe₂.
 R₂=Et, i-Pr, Me, SBU, CH₂CH₂N(Me)Bn.
 X=O, S

Fig.3

- D'autres molécules sont également des antagonistes des canaux calciques qui freinent l'entrée du calcium, ce qui entraîne des activités importantes, comme le contrôle de l'hypertension artérielle, les douleurs thoraciques (angine) causées par les maladies coronariennes et les battements cardiaques irréguliers (arythmies)⁵ (Figure 4).

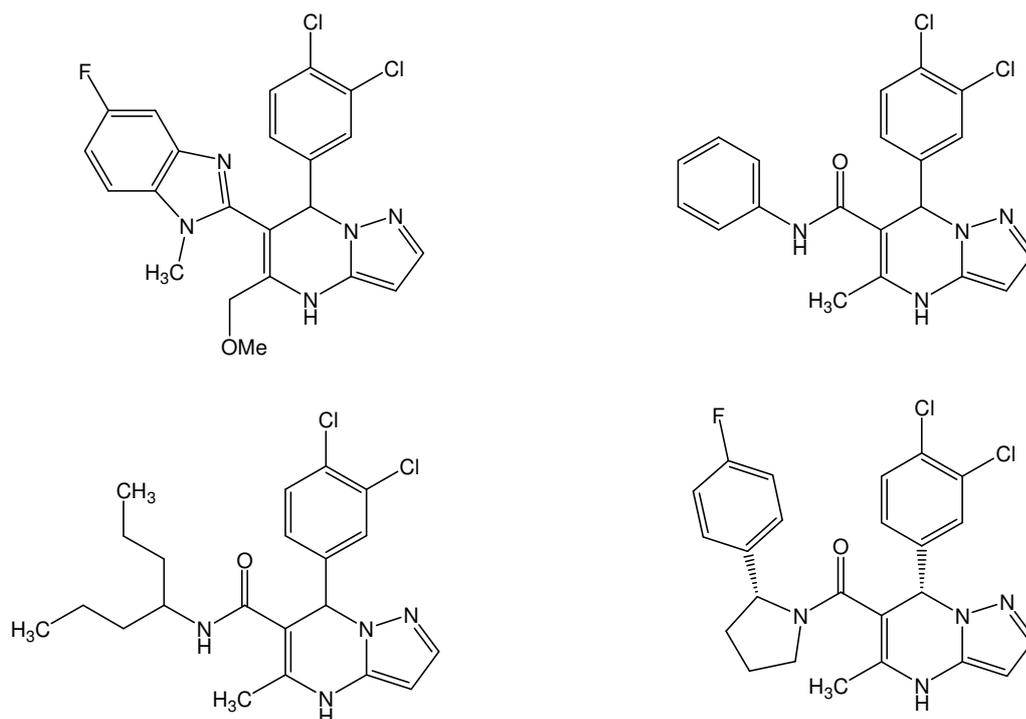


fig.4

- Des molécules utilisées contre le sida, par leur activité sur le VIH⁶, par leurs actions, ils inhibent la liaison entre le virus et les déclencheurs de la défense de l'organisme les CD4, ainsi l'organisme retrouve sa défense⁷. La figure 5 représente un dérivé de la famille des alcaloïdes extrait des algues marines.

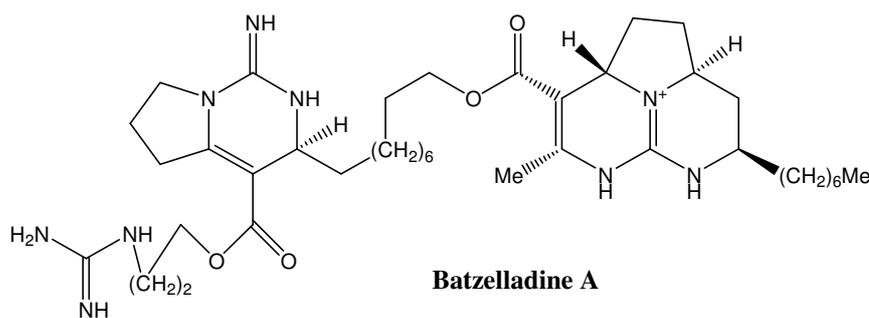


fig.5

- D'autres molécules agissent sur la kinésine mitotique humaine HsEg5 responsable de la division cellulaire. Le blocage de cette fonction par les DHPMs de la figure 6 dont le chef de file est le *Monastrol*, est exploitée pour empêcher les cellules cancéreuses a se multiplier,

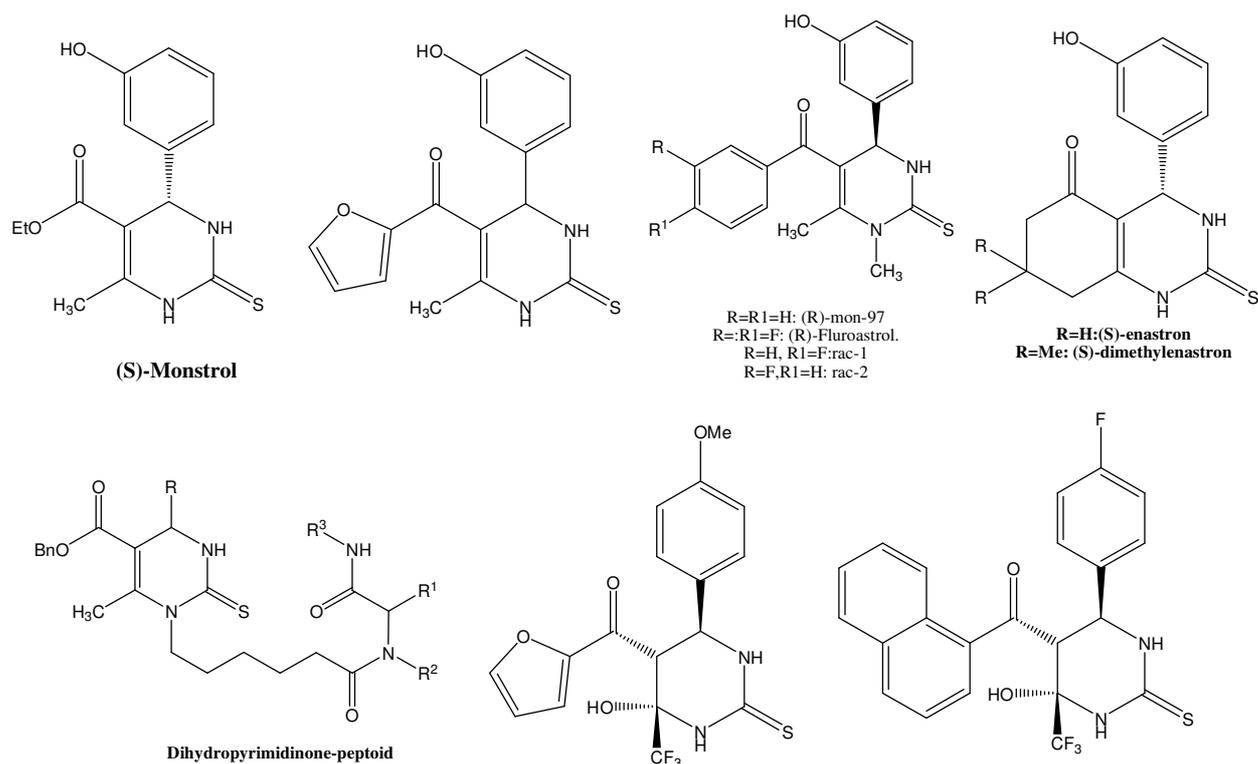


fig.6

- Des molécules des DHPMs par leurs propriétés antiépileptiques élargissent le domaine d'activité des DHPMs. Cette propriété fut découverte par : **R. Lewis** et son équipe, lors de l'étude comparative structure activité entre le phénobarbital et les DHPMs⁸. (Figure 7).

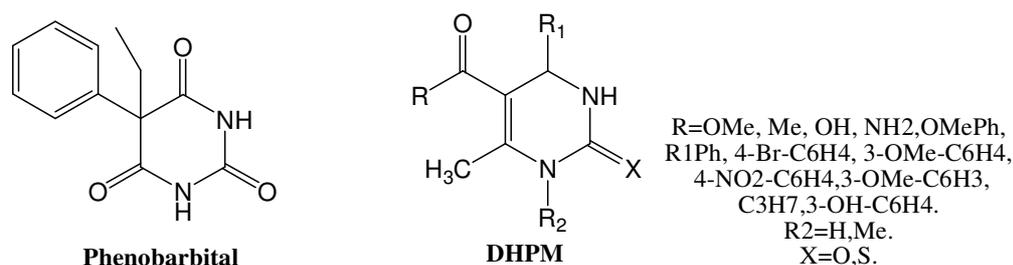
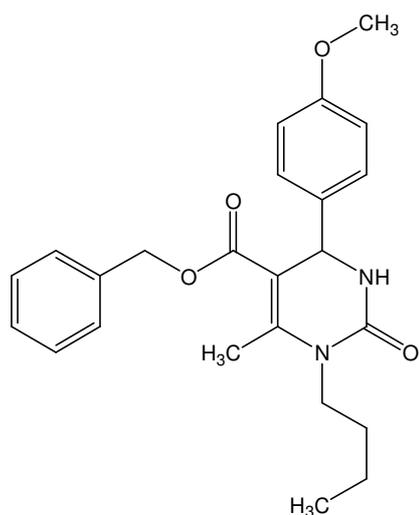
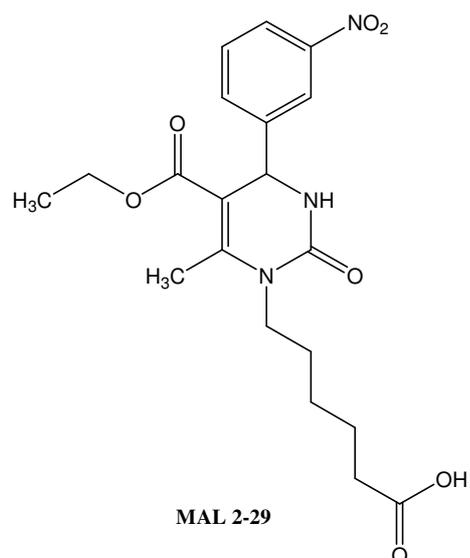


Fig.7

- Des molécules à activité antibactériennes sont également répertoriées ; parmi les DHPMs nous retrouvons (Figure 8) :
 - ceux qui ont une action bactériostatique sur les *P. falciparum* pathogènes⁹, responsables du paludisme :

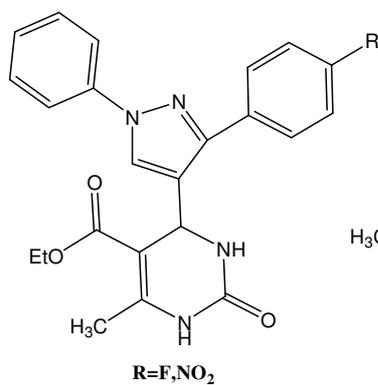
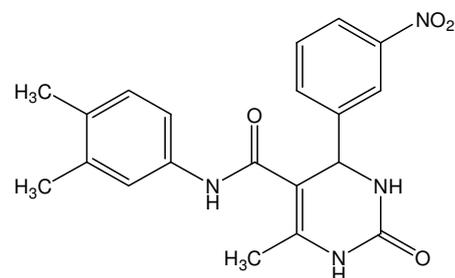
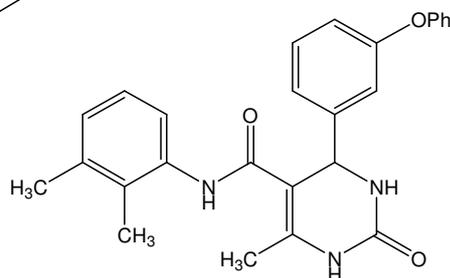


MAL 2-39



MAL 2-29

- ceux qui inhibent la croissance des bacilles de koch, bactérie responsable de la tuberculose ¹⁰.

R=F,NO₂

- ceux qui ont une activité antibactérienne antimicrobienne et par conséquent peuvent être des produits de conservation contre la prolifération des microbes et des bactéries ^{11,12}.

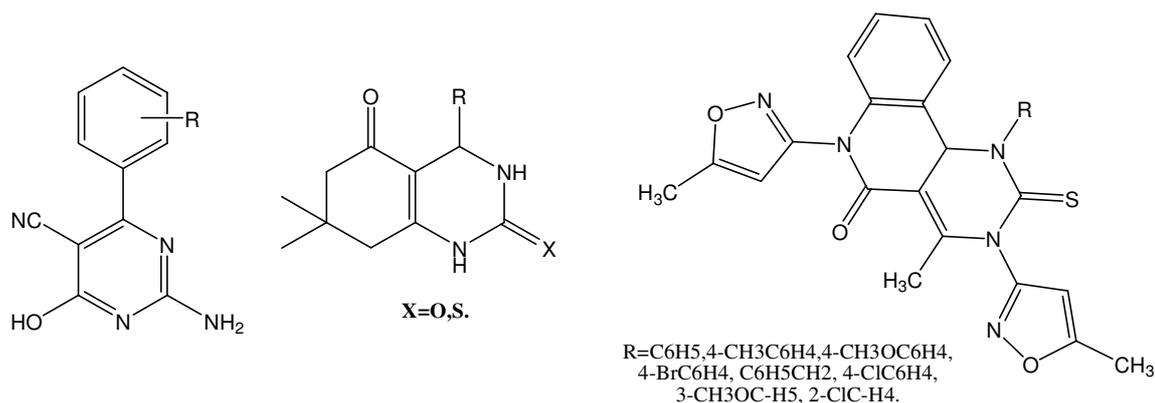


Fig.8

- Il y'a des molécules connues pour leur activités anti inflammatoires¹³, comme agents antioxydants¹⁴ (Figure 9).

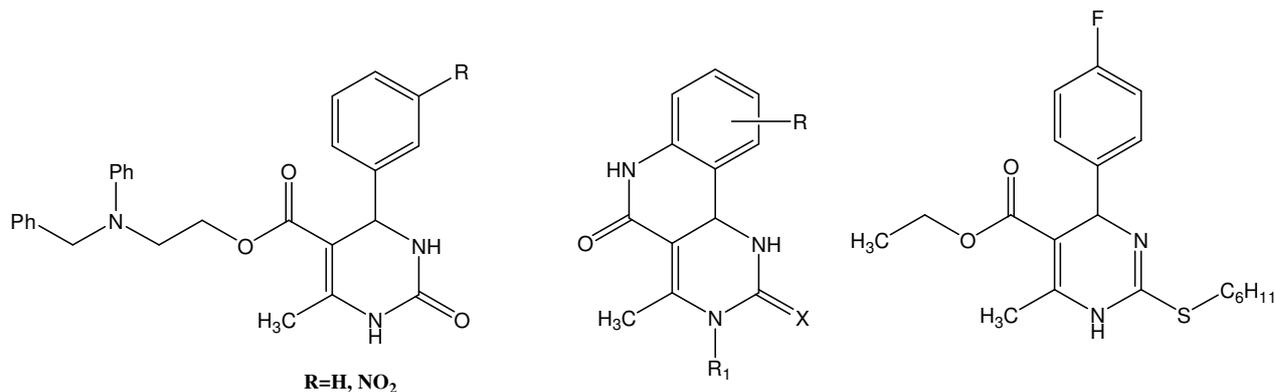


Fig.9

- comme antagoniste de l'adrénaline^{15a} par leur action sur les récepteurs α_1a , (Terazosin est breveté)^{15b} (Figure 10).

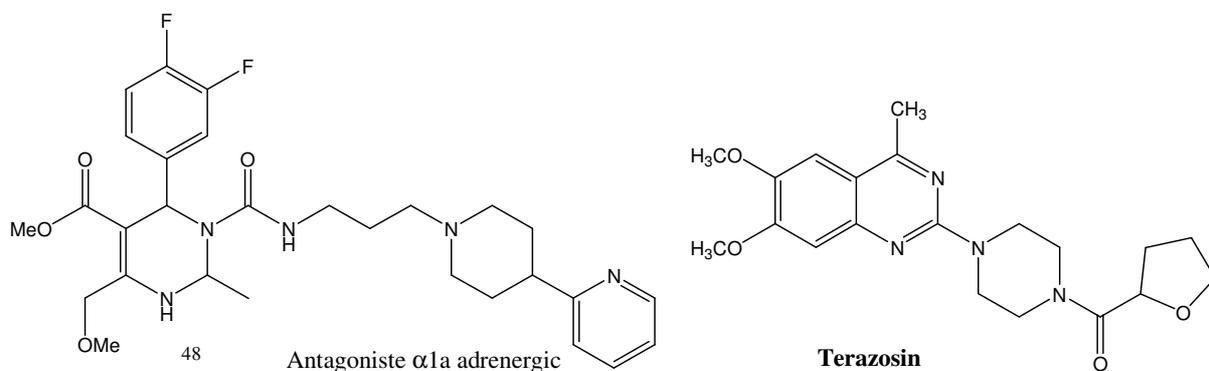


Fig.10

Récemment plusieurs molécules dérivant des DHPMs ont été proposées par des brevets (Figure 10), on retrouve des molécules dérivant de la structure (A) pour traiter le diabète type ^{15c}, les molécules résultant de la structure (B) utilisées pour le traitement et la prévention du désordre du système cardiovasculaire et des poumons ^{15d}. D'autres découlant de la structure (C) sont pourvues de propriétés herbicides contre les mauvaises herbes ^{15e}.

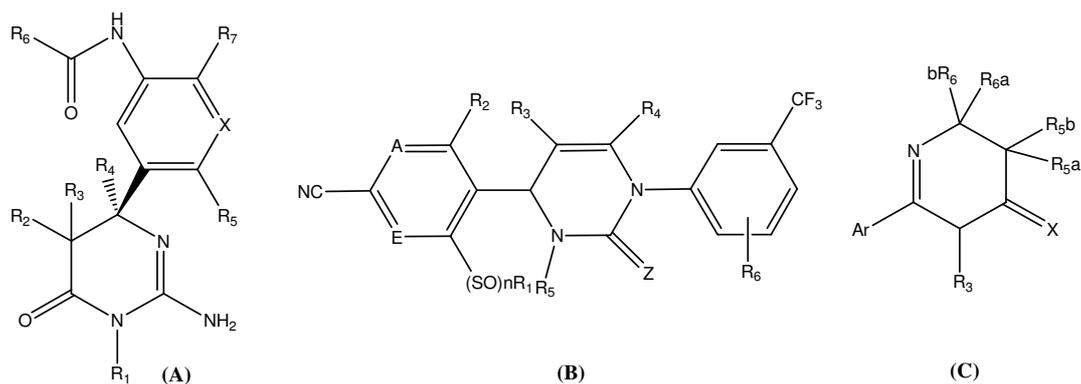
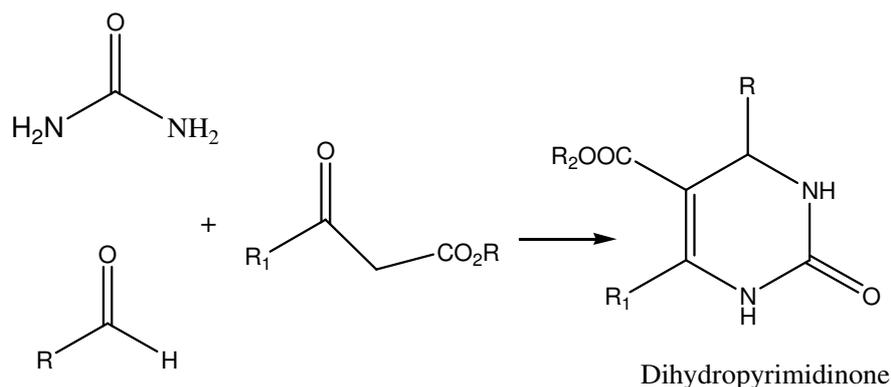


Fig.10

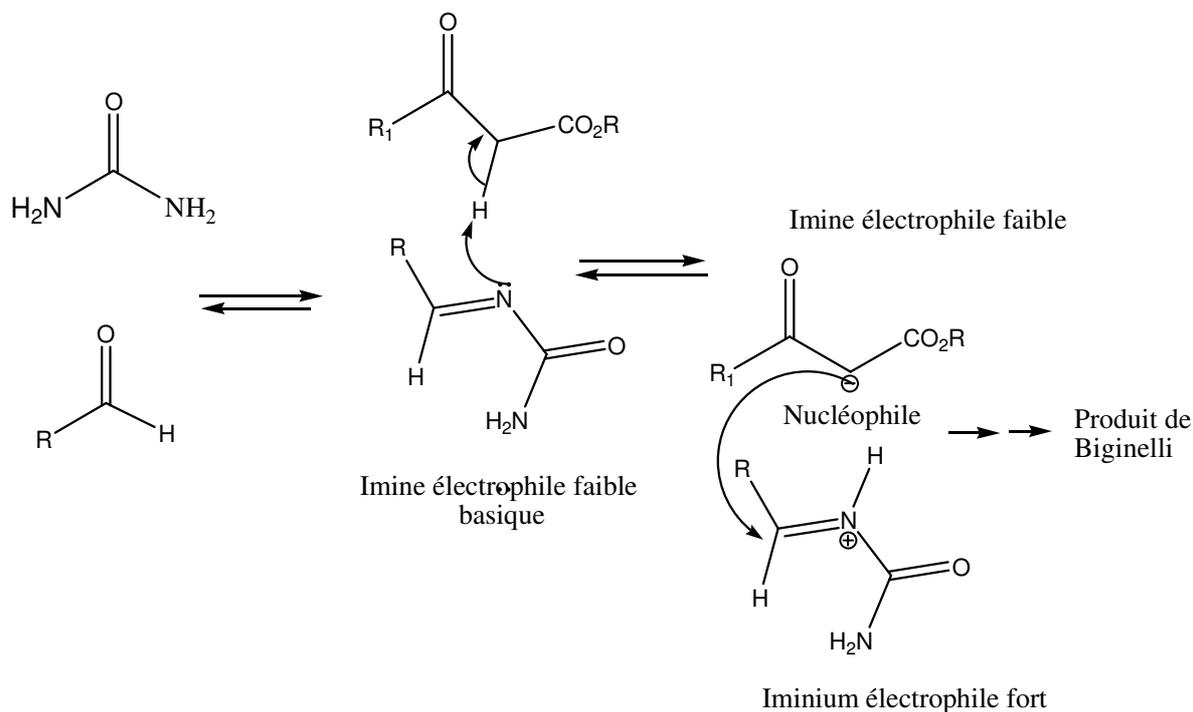
Cette étude met en exergue l'importance de cette famille de produits qui suscitée l'intérêt des industriels surtout ceux de l'industrie pharmaceutique, pour demander d'avantage du chimiste : des méthodes de synthèse de plus en plus performantes et des molécules assurant plus de confort ; c'est ce qui explique la masse importante des travaux réalisés en synthèse des DHPMs.

Depuis l'avènement de l'analogue de la *Nifédipine*, et cela à partir des années 1970 ; la réaction de Biginelli connaît un essor considérable. Les travaux que dégage la bibliographie, ont consisté, d'une part, en la variation des trois librairies des réactifs de la réaction (librairie des Aldéhydes, des β -dicarbonylés et des dérivés de l'urée) dans le but de diversifier la bibliothèque des DHPMs, et d'autre part en modifiant les paramètres de la réaction (catalyseur, solvant, moyen de chauffage et technique) pour plus de gain en énergie, en matière et en temps.

**Schéma 2**

3. Conséquence de l'imine sur la catalyse :

L'imine est importante dans le processus de la réaction de Biginelli¹⁶, elle constitue un équivalent synthétique de l'aldéhyde et par conséquent sa réactivité est conditionnée par les mêmes conditions. Nous retrouvons tout comme avec les carbonyles l'importance du caractère électrophile qui est consécutive sur la réactivité vis-à-vis d'un nucléophile ; dans le cas de la réaction de Biginelli le nucléophile provient du β-dicarbonyl énolesable. (Schéma 3).

**Schéma 3**

A partir de ce schéma nous pouvons tirer plusieurs préceptes surtout concernant la *catalyse* :

- La réaction peut évoluer sans catalyseur car l'*imine* formée peut évoluer en *iminium* à partir de ses propriétés basiques en arrachant le proton labile du β -dicarbone¹⁷.
- Le caractère électrophile est nécessaire et par conséquent la catalyse acide est indispensable pour l'accentuer : comme le montre l'importance de cette catalyse à travers les travaux effectués que nous développons à travers l'étude suivante.

3.1 La réaction de Biginelli et la catalyse acide

Le criblage bibliographique effectué par *Suresh et coll.*¹⁸ dans une publication sur le passé, le présent et le futur de la réaction de Biginelli, concernant la variation des catalyseurs durant les 10 années avant 2011. Sur les 500 références bibliographiques passées au crible, 99% sont sur la catalyse acide. Il y'a :

- **de la catalyse par les acides de Bronsted.** En plus de HCl, utilisé dans la première réaction par Biginelli lui-même, de nombreux autres acides protoniques comme H₂SO₄, acide p-toluène sulfonique, acide méthanesulfonique, HBF₄, molybdophosphorique acide, acide phénylboronique, PEG-SO₃H, acide borique, acide sulfurique silice, acide acétique, acide formylphénylboronique, acide trifluoroacétique, trifluorométhane sulfonique.... etc. ont été utilisés comme catalyseurs dans cette réaction.

Dans cette catégorie de catalyse, l'*imine* se présente sous forme d'*iminium* (Figure 11).

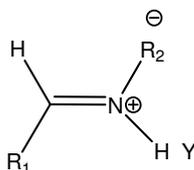


Fig.11

- **de la catalyse par les acides de Lewis.** Plus de 400 voies catalytiques par les acides de Lewis sont données par la bibliographie, nous les résumons par famille en fonction de l'anion. On les retrouve sous forme d'halogénures, de nitrates, de triflates, de perchlorate, de carbonate, d'acétate ...etc. de : Li, Bi, Fe, Cu, Zn, Ru, Rh, W, Mo, Mg, Co, Ni, Sb, Yb, La, Zr, Ce, Sm, Sc, V, Cd, Al, Ag, Nd, Ca, I, B, Sr, Si, Nd, Nb, K, Na, Ga, Pb, Sn ...etc., ou sous forme de sels.

Cette famille de catalyseurs a permis de synthétiser les DHPMs avec d'excellents rendements en un temps très réduit.

Dans cette famille de catalyseurs, l'imine intervient sous forme d'un des iminiums selon la réactivité du cation métallique vis-à-vis de l'imine (Figure 12).

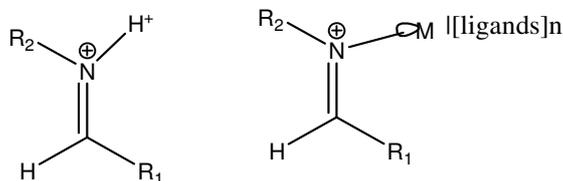


Fig.12

Remarque : Les interactions entre imine-catalyseur sont importantes à connaître car elles sont conséquentes sur la catalyse. (Une étude dans ce sens est en cours dans notre laboratoire).

- Il y'a d'autres catalyseurs comme : les liquides ionique (LIs) considérés comme catalyseurs verts¹⁹⁻²³, les biocatalyseurs comme la levure de fermentation...etc., sont de plus en plus utilisés²⁴ ; l'organocatalyse : comme l'acide tartrique, l'acide oxalique, l'acide citrique, l'acide lactique...etc. est également une catalyse très performante vis-à-vis de la réaction de Biginelli²⁵⁻³³. Certains de ces catalyseurs accentuent l'électrophilie du catalyseur par des interactions type liaison hydrogène (Figure 13).

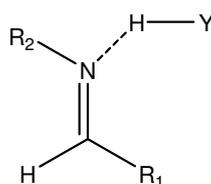


Fig.13

Cette étude montre l'effet de la catalyse acide sur la force du *pouvoir électrophile* de l'imine, qui est en relation étroite entre la liaison ou les interactions entre le doublet de l'hétéroatome de l'imine et l'acide en question (le catalyseur).

3.2 La réaction de Biginelli et la catalyse Basique

L'apparence de l'étude catalytique que nous avons dégagée, logiquement, ne nous laisse prévoir aucune autre alternative de propriété catalytique vis-à-vis de cette réaction, dans la mesure qu'elle évolue à travers une imine voire un iminium, si ce n'est un précédent fragile de la catalyse basique exalter par les travaux menés par notre laboratoire sous la direction du professeur **A. Debache**. Ainsi on retrouve **la catalyse basique** :

- avec NaOH ou KOH qui a permis la préparation des DHPMs en stratégie divergente, qui a nécessité deux étapes^{34a}.
- avec Le tertio-butanolate ; une base très forte, utilisée par **Schen et coll.** en stratégie convergente pour préparer en one pot le produit de Biginelli^{34b}.
- avec la triéthyl amine et la triphényl phosphine utilisées par **Debache et coll.**³⁵, la triphénylphosphine fut alors la première base de Lewis utilisée comme catalyseur à l'encontre de la réaction de Biginelli.

Ce que nous notons pour ce qui est des mécanismes proposés :

- pour certains sa passe par l'imine (iminium) comme avec le tertiobutanolate et la triéthyl amine et la triphénylphosphine (Schéma 3).

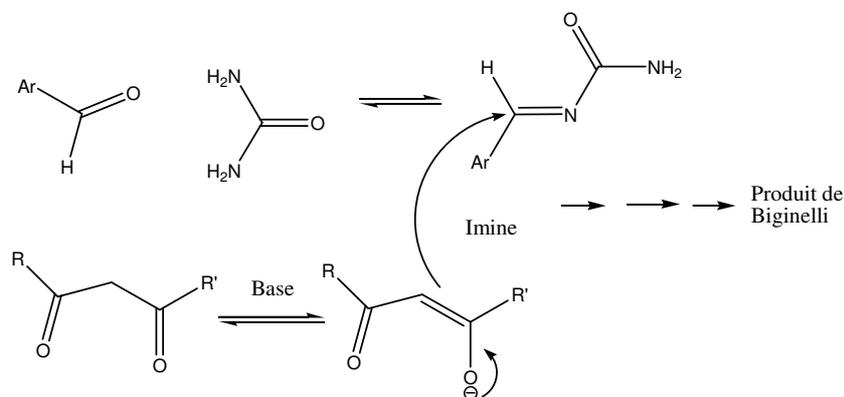


Schéma 3

Ce mécanisme dans un cas il favorise la formation de l'énolate, mais ne pourrait exaucer à notre sens ni la formation de l'imine ni son électrophilie, mais le bon rendement est là et par conséquent la voie catalytique basique vis-à-vis de la réaction de Biginelli est ouverte. Pour plus d'investigations nous avons tenté une étude avec une nouvelle base.

Conclusion :

De cette étude ressort la nouvelle idée de la Co-catalyse, mise en évidence pour la première fois vis-à-vis de la réaction de Biginelli. Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale, et constitue une autre ébauche catalytique en plus de la catalyse basique développée par notre laboratoire. Une tentative pour l'extension vis-à-vis de la réaction de Hantzsch a engendré une réponse positive qui a fixé notre attention pour plus d'investigations pour un travail en perspective.

4. Résultats et discussions :

4.1 Etude de la réaction de Biginelli avec la DMAP

Comme nous venons de le constater, la réaction de Biginelli est très peu catalysée par une base, encouragés par les quelques résultats importants de notre laboratoire dans ce domaine, nous avons envisagé la DMAP comme nouveau catalyseur basique pour la détermination d'un éventuel pouvoir catalytique vis-à-vis de la réaction de Biginelli.

Nous avons fait des essais sur la réaction teste avec des quantités stœchiométriques les plus usuelles à savoir *1.2 équivalent* d'*urée*, *1.équivalent* d'*aldéhyde* et *1.équivalent* de *β -cétoester* avec *20mol % du catalyseur* (à l'égard de l'aldéhyde, réactif déterminant) (Schéma 4).

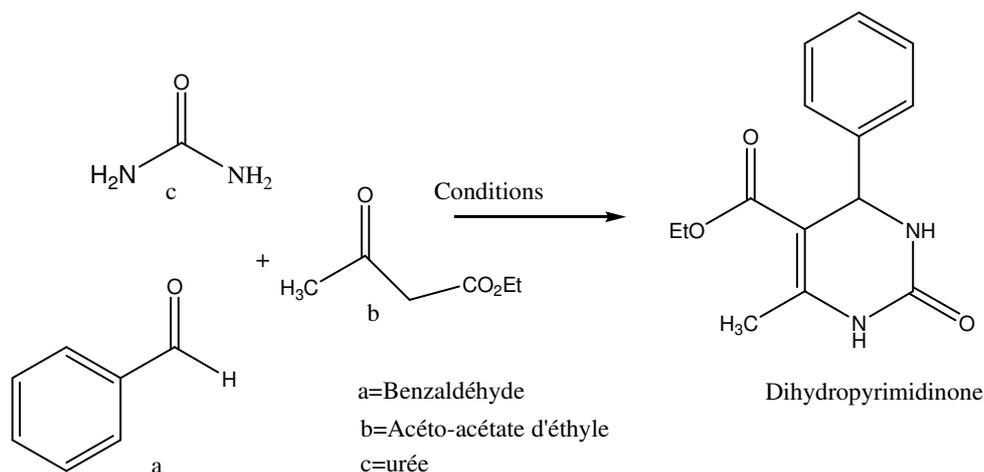
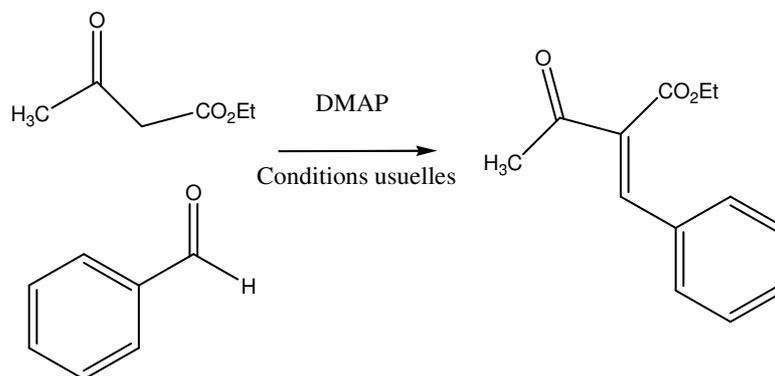
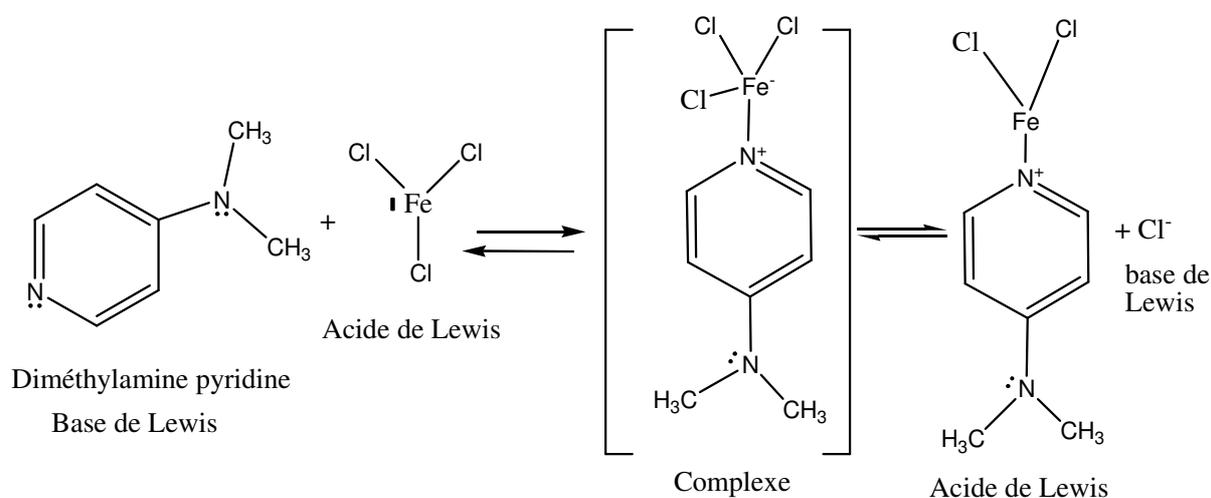


Schéma 4

À la fin de la réaction, un produit solide blanc est obtenu après addition d'eau au mélange réactionnel. L'étude spectrale de ce produit a révélé l'obtention du produit de condensation de l'aldéhyde avec le β -cétoester (Réaction de *Knoevenagel*) (Schéma 5).

**Schéma 5**

Le changement de conditions, notamment le solvant et le β -cétoester comme la dimédone, donnent toujours le produit de condensation, cela nous a contraints d'exploiter les propriétés de la DMAP autrement, et cela par son action sur un acide de Lewis, pour former un éventuel complexe qui évolue vers un nouveau acide avec des propriétés tout à fait différentes. Le chlore dans FeCl_3 est un bon nucléofuge et pourrait être substitué par la DMAP, pour donner un nouvel acide via un complexe (Schéma 6).

**Schéma 6**

Le nouveau acide de Lewis étant plus électrophile et par conséquent plus acide de par son caractère cationique.

4.2 Etude de la catalyse de l'ensemble acide-base

Cette étude a consisté à prendre, en quantités équivalentes stœchiométriquement les deux antagonistes (acide-base) 20 mol % en quantité par rapport à l'aldéhyde de la réaction

teste, le résultat confronté avec celui de FeCl_3 avec la même réaction et dans les mêmes conditions s'est avéré plus adapté (Schéma 7).

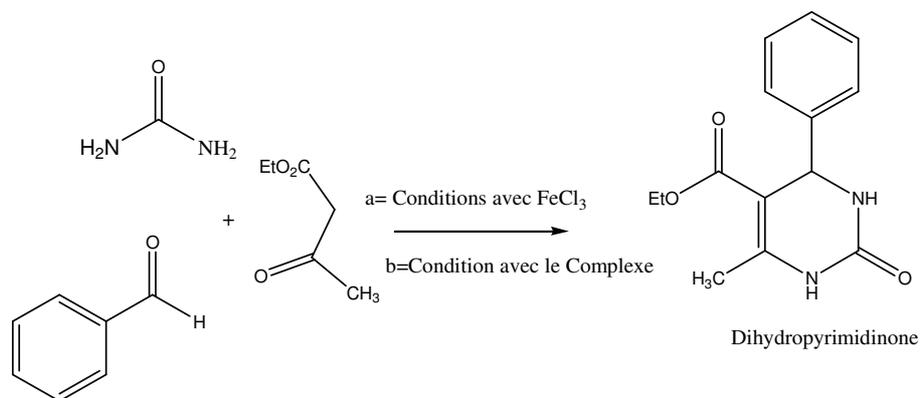


Schéma 7

Ce résultat nous a stimulés pour mener une étude d'optimisation de cet ensemble acide-base vis-à-vis de la réaction de Biginelli.

4.3 Recherche des conditions optimales

Pour déterminer les conditions optimales, la condensation entre le benzaldéhyde **1a**, l'éthylacétoacétate **2** ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) et l'urée **3**, en présence du catalyseur (20mol% à l'égard de l'aldéhyde) et de l'éthanol comme solvant, a été prise comme une réaction modèle (Schéma 8).

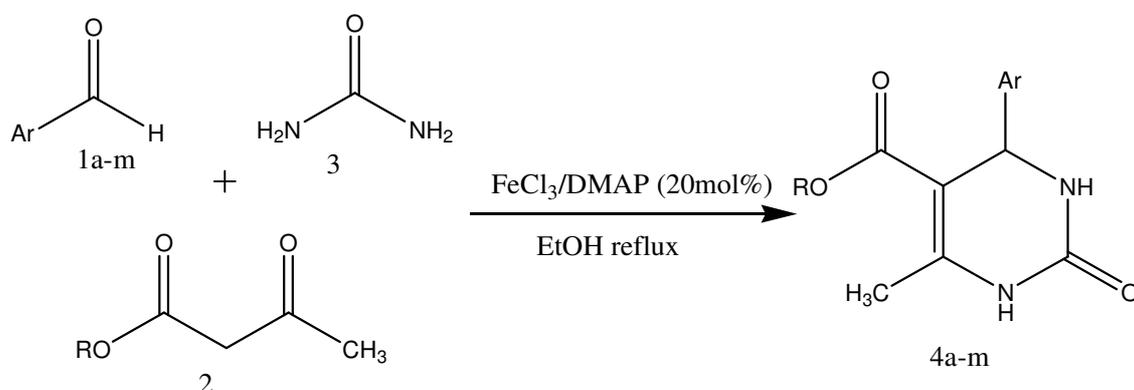


Schéma 8

En général, la réaction d'un aldéhyde et un β -cétoester, catalysée par une base faible, est limitée par la formation d'une condensation Aldolique, ce qui peut expliquer l'échec de la formation de la DHPM utilisant la DMAP comme catalyseur (Tableau 1, entrée 1).

Tableau 1 :

Entrée	Catalyseur (20mol%)	FeCl ₃ : DMAP (rapport)	Solvant (3ml)	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)
1	DMAP	0 :1	EtOH	reflux	9	...
2	FeCl ₃	1 :0	EtOH	reflux	9	75
3	FeCl ₃ /DMAP	1 :0.5	EtOH	reflux	4	78
4	FeCl ₃ /DMAP	1 :1	EtOH	reflux	3	89
5	FeCl ₃ /DMAP	1 :0.75	EtOH	reflux	3	80
6	FeCl ₃ /DMAP	1 :1.25	EtOH	reflux	3	88
7	FeCl ₃ /DMAP	1 :1	EtOH /H ₂ O	80	4	25
8	FeCl ₃ /DMAP	1 :1	THF	reflux	6	5
9	FeCl ₃ /DMAP	1 :1	MeOH	reflux	4	70
10	FeCl ₃ /DMAP	1 :1	Sans solvant	100	4.5	77

Bien que l'acide de Lewis FeCl₃ (tableau1, entrée 2) a catalysé la réaction, nous avons remarqué que l'ajout d'une petite quantité de DMAP a accéléré la réaction efficacement (tableau 1, entrée 3). Ainsi, pour déterminer le rapport optimal de FeCl₃/DMAP, nous avons effectué plusieurs séries d'expériences (Tableau 1, entrées 3-6).

Nous avons constaté que le rendement élevé est survenu lors de l'utilisation de 20mol% de FeCl₃/DMAP en 1/1 équivalent (Tableau 1, l'entrée 4). Ce catalyseur a agi efficacement pour convertir différents matériaux pour donner les 3,4 Dihydropyrimidinones correspondantes en haut rendements (Schéma 8, tableau 2).

Ensuite, divers solvants ont été testés, pour cela, la réaction modèle est faite dans l'EtOH/H₂O, le THF et le méthanol en présence de FeCl₃/DMAP (20mol%, 1/1 équivalent), le produit **4a** est obtenu avec des rendements 25%, 5% et 70% respectivement (Tableau 1, entrées 7-9). Dans les conditions sans solvant, le rendement du produit **4a** était de 77% (tableau 1, entrée 10). Nous avons finalement identifié l'éthanol (3 ml) comme le plus efficace solvant en mesure de préparer **4a** avec le meilleur rendement.

4.4 Généralisation de la réaction de Biginelli catalysée par FeCl₃/DMAP :

Après avoir déterminé les conditions optimales de la réaction de Biginelli catalysée par FeCl₃/DMAP, nous avons procédé à leurs applications pour préparer quelques DHPMs, avec l'utilisation d'une variété d'aldéhydes aromatiques différemment substitués, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée, en présence d'une quantité de 20 mol % de FeCl₃/DMAP. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones **4a-m** catalysées par FeCl₃/DMAP

Entrée	Ar	R	DHPM	Temps (h)	Rdt (%)	Tf (°C)	Tf (°C)
						Trouvé	Reporté
1	C ₆ H ₅	OEt	4a	4	85	203-205	206-207 ³⁶
2	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	OEt	4b	4	53	227-229	225-226 ³⁷
3	2-O ₂ N-C ₆ H ₄	OEt	4c	3	73	222-224	218-220 ³⁸
4	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	OEt	4d	4	72	210-212	208-211 ³⁹
5	4-HO-C ₆ H ₄	OEt	4 ^e	4	77	229-230	230-233 ⁴⁰
6	4-Cl-C ₆ H ₄	OEt	4f	3	78	210-212	211-213 ⁴⁰
7	2-OMe-C ₆ H ₄	OEt	4g	4	91	262-264	258-259 ⁴⁰
8	4-MeO-C ₆ H ₄	OEt	4h	5	76	205-206	203-204 ⁴⁰
9	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	OEt	4i	3	60	245-246	246-248 ⁴⁰
10	2-Furyl	OEt	4j	4	71	199-201	204-206 ⁴⁰

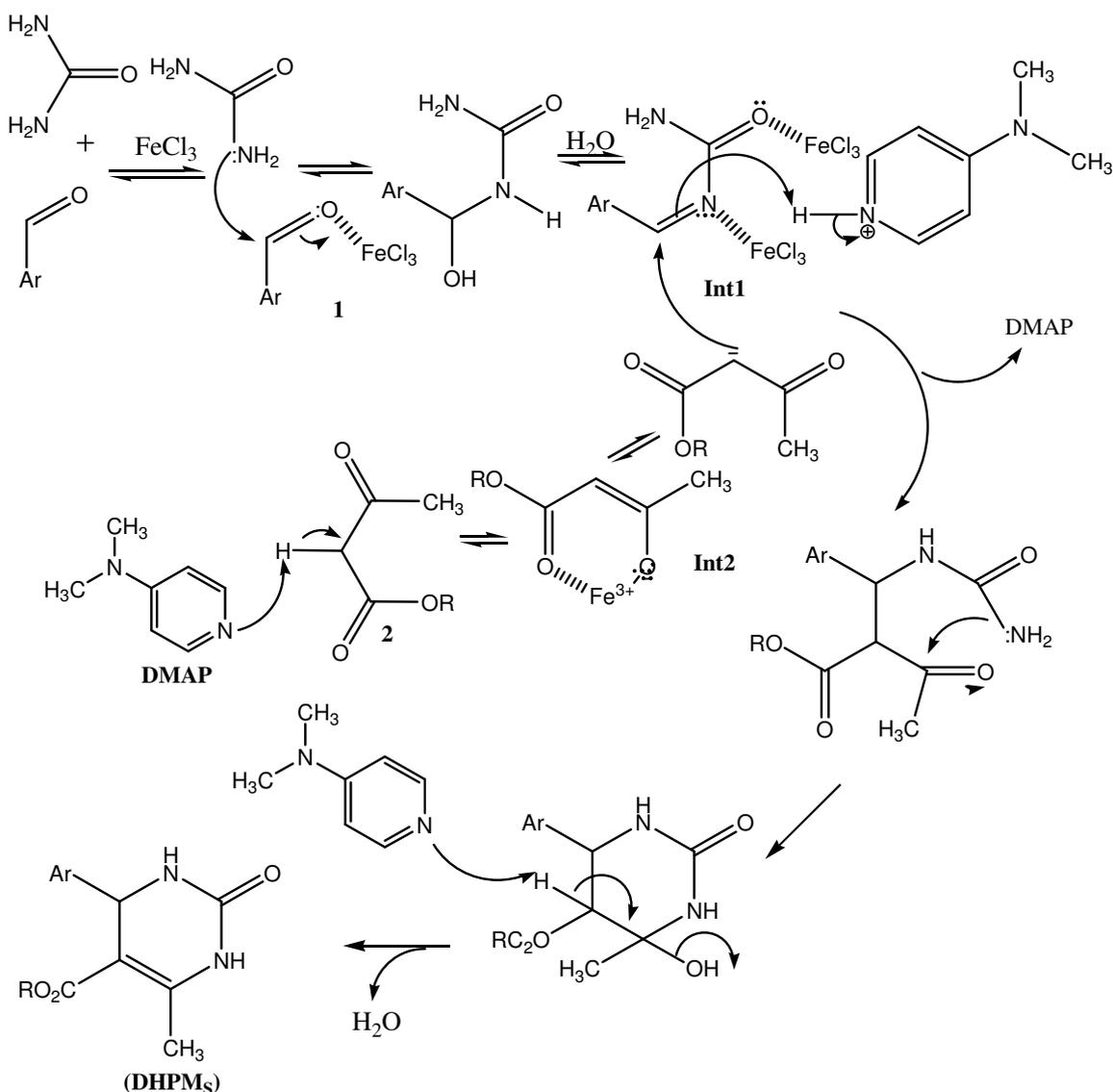
11	3-F-C ₆ H ₄	OMe	4k	4	80	224-227	226-229 ⁴¹
12	2,4(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	OMe	4l	4	76	258-260	257-259 ⁴¹
13	3,5(MeO) ₂ - C ₆ H ₃	OMe	4m	3	77	190-192	191-193 ⁴¹

Par conséquent, les meilleures conditions emploient 0.20 :1:1:1.5 rapport molaire du catalyseur (FeCl₃/DMAP : 1/1), l'aldéhyde, β-cétoester et l'urée, respectivement, au reflux de l'éthanol. Pendant une durée appropriée, comme indiquée par CCM (tableau 2). Après l'achèvement de la réaction, le mélange obtenu a été refroidi à la température ambiante, versé dans l'eau glacée et agité. Le solide formé est filtré et recristallisé de l'éthanol chaud pour donner le produit pur **4**. Les résultats sont résumés dans le tableau 2. Tous les produits sont connus, et ont été caractérisés par Tf, IR, ¹H et ¹³CRMN.

4.5 Étude du mécanisme :

Lorsque nous avons voulu élucider le mécanisme de la réaction, on a cherché à connaître la structure de notre catalyseur à travers l'étude de son spectre d'infra-rouge ; qui finalement ne le confirme pas, car nous avons obtenu le même spectre caractérisant la DMAP.

La présence des deux espèces libres dans le même milieu fait émerger l'idée de la Co-catalyse et par conséquent le mécanisme en serait différent de ceux proposés jusqu'à présent en milieu acide. (Schéma 20).

**Schéma 9**

A travers ce mécanisme la réaction passe par deux voies :

- une voie favorise la formation de l'imine (la catalyse acide),
- l'autre voie favorise la formation de l'énolate (la catalyse basique).

Chaque voie engendre un intermédiaire pour se condenser ensemble et évoluer vers produit de Biginelli.

Remarque : il faudrait noter que la possibilité de cette catalyse est efficace que dans la mesure où ils n'y'auraient pas des interactions fortes et de réaction entre l'acide et la base.

4.6 Etude spectrale :

Les structures des DHPMs préparées ont été bien établies par les méthodes spectroscopiques usuelles, et sont en bon accord avec les données bibliographiques.

¹H RMN :

Les dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone obtenus sont caractérisés en RMN du proton par la disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons du noyau DHPM formé :

Les deux protons caractéristiques des deux groupements amine N1 et N3 résonnent sous forme de signaux singulets larges à champ faible respectivement vers **9.25-7.80** ppm. Le proton caractéristique H4 résonne sous forme d'un singulet entre **5.81-5.02** ppm. Le groupement méthyle lié à la double liaison du noyau DHPM résonne sous forme de singulet vers **2.25** ppm.

On notera également l'apparition de deux nouveaux signaux correspondants aux groupements méthylène et méthyle de la fonction ester, l'un sous forme de quadruplet entre **4.02-3.92** ppm et l'autre sous forme de triplet entre **1.14-0.91** ppm avec la même constante de couplage **J=7.0** ou **7.04** Hz.

Les signaux des protons aromatiques résonnent entre **8.16** et **6.67** ppm dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre suivant les substituants du benzaldéhyde, les protons des groupements méthoxyles et hydroxyle liés au cycle aromatique résonnent sous forme de singulet respectivement vers à, **3.73** et **9.37** ppm.

¹³C RMN :

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13, l'analyse spectrale des composés préparés montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible entre **169.5** et **165.1** ppm correspondant au groupement carbonyle (CO) de la fonction ester, alors que la deuxième fonction carbonyle pour les dihydropyrimidinones, le signal correspondant au carbone C=O de la fonction diamide apparaît entre **152.9** et **151.8** ppm.

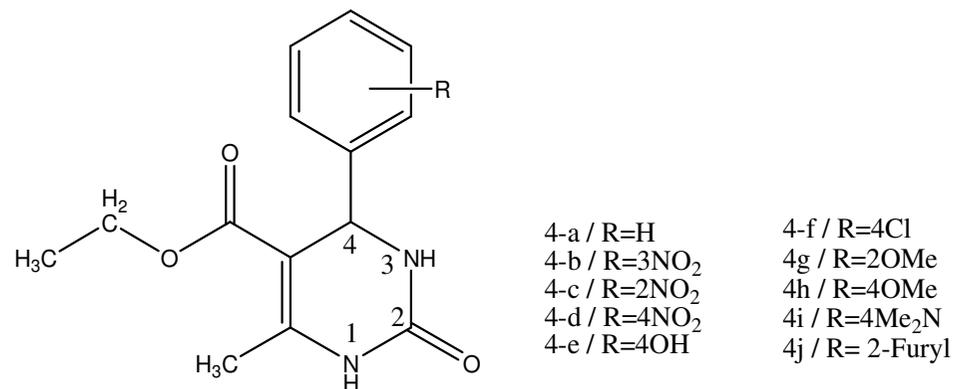
Le carbone de la double liaison du cycle DHPM (C6) résonne au champ des carbones aromatiques dans l'intervalle **149.2-144.6** et l'autre, le carbone C5 sort plus blindé vers **109.7-98.3** ppm.

Le carbone tertiaire C4 caractéristique du cycle DHPM résonne à champ moyen entre **54.5** et **49.5** ppm

Le carbone du groupement méthyle hybridé sp³ lié à la double liaison apparaît entre **17.2** et **15.6** ppm. Le signal observé entre **53.3-51.9** ppm est celui du groupement CH₂ de CO₂Et, leur méthyle résonne à **14.9** et **13.7** ppm.

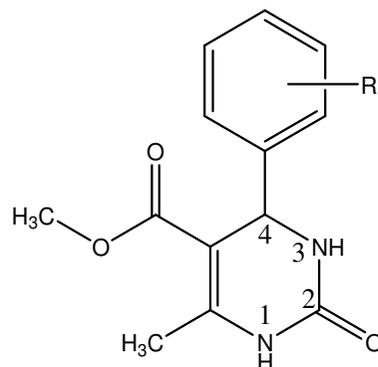
L'IR :

Les spectres Infrarouge des dihydropyrimidinones sont caractérisés par la présence de deux bandes successives correspondantes aux deux liaisons N-H du noyau DHPM qui apparaissent respectivement vers **3436** et **3107** cm^{-1} . La bande qui sort vers **1700** cm^{-1} est caractéristique du groupement carbonyle (C=O) de la fonction ester, celle-ci est suivie par la bande du groupement C=O de la fonction amide en C2 qui donne une bande intense entre **1649-1573** cm^{-1} .



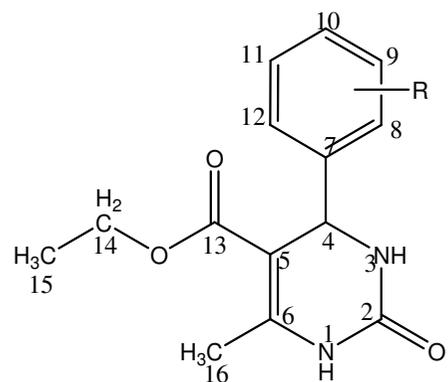
Composé	N1-H	N3-H	H-aromatique	R	C4-H	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	
							CH ₂	CH ₃
4-a	9.24, s, 1H	7.78, s, 1H	7.36- 7.28, m, 5H	-	5.14, s, 1H	2.25, s, 3H	4.01, q, 2H, <i>J</i> =7.06Hz	1.09, t, 3H <i>J</i> =7.0Hz
4-b	9.39, S, 1H	8.68, S, 1H	8.16-7.68, m, 4H	2.36, S, 3H	5.36, s, 1H	2.28, s, 3H	3.98, q, 2H, <i>J</i> =7.06Hz	1.10, t, 3H <i>J</i> =7.0Hz

4-c	9.15, S, 1H	7.86, S, 1H	7.68-7.14, m, 4H		-	5.11, s, 1H	2.23, S, 3H	4.01, q, 2H, $J=7,06\text{Hz}$	1.13, t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$
4-d	9.36, S, 1H	7.90, S, 1H	8.21, d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$	7.50, d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$	-	5.26, S, 1H	2.26, S, 3H	3.98, d, 2H, $J=7.04\text{Hz}$	1.09, t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$
4-e	9.08, S, 1H	7.60, S, 1H	9.37-6.67, m, 5H			5.04, S, 1H	2.22, S, 3H	3.97, q, 2H, $J=7.06\text{Hz}$	1.10, t, 3H, $J=7.06\text{Hz}$
4-f	9.15, S, 1H	7.80, S, 1H	7.39, d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$	7.22, d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$	-	5.12, S, 1H	2.22, S, 3H	4.01, q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$	1.01, t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$
4-g	9.14, S, 1H	7.50, S, 1H	7.24-6.88, m, 4H		3.79, S, 1H	5.51, S, 1H	2.29, S, 1H	3.92, q, 2H, $J=7.04\text{Hz}$	1.03, t, 3H, $J=7.03\text{Hz}$
4-h	9.15, S, 1H	7.70, S, 1H	7.15, d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$	6.90, d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$	3.72, S, 3H	5.10, S, 1H	2.24, S, 3H	4.00, q, 2H, $J=7.01\text{Hz}$	1.21, t, 3H, $J=7.01\text{Hz}$
4-i	9.38, S, 1H	7.88, S, 1H	7.91, d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$	7.5, d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$	2.50, S, 6H	5.81, S, 1H	2.28, S, 3H	3.85, q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$	0.91, t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$
4-j	9.23, S, 1H	7.75, S, 1H	7.55-6.09, m 3H		-	5.21, S, 1H	2.23, S, 3H	4.02, q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$	1.14, t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$



4-k / R=3F
 4-l / R=2,4(Cl)₂
 4-m / R=3,5(MeO)₂

Composé	N1-H	N3-H	H-aromatique			R	C4-H	CH ₃	OCH ₃
4-k	9.34, s, 1H	7.67, s, 1H	7.12-6.77, m, 4H			-	5.32, s, 1H	1.96, s, 3H	3.58, s, 1H
4-l	9.38, s, 1H	7.80, s, 1H	6.94, d, 1H, <i>J</i> =8.0Hz	7.03, d, 1H, <i>J</i> =8.3Hz	7.16, s, 1H	-	5.56, s, 1H	2.03, s, 3H	3.76, s, 3H
4-m	9.22, s, 1H	7.76, s, 1H	6.49, s, 3H			3.71, s, 6H	5.22, s, 1H	2.12, s, 1H	3.24, s, 3H

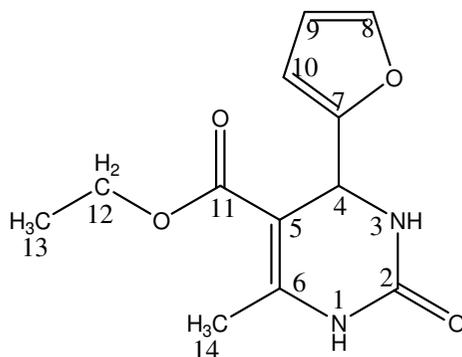


4-a / R=H
 4-b / R=3NO₂
 4-c / R=2NO₂
 4-d / R=4NO₂
 4-e / R=4OH

4-f / R=4Cl
 4g / R=2OMe
 4h / R=4OMe
 4i / R=4Me₂N
 4j / R= 2-Furyl
 4-k / R=3F
 4-l / R=2,4(Cl)₂
 4-m / R=3,5(MeO)₂

Composé	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	R
4-a	152.6	54.4	99.7	148.8	145.3	127.7	128.8	126.7	128.8	127.7	165.8	59.6	14.9	18.2	-
4-b	151.8	53.6	98.3	147.7	147.0	122.4	149.5	121.0	130.3	133.0	165.1	59.4	14.0	17.9	-
4-c	152.1	17.7	53.5	148.0	142.7	148.1	99.3	126.1	142.1	127.7	165.3	27.7	14.0	15.6	-
4-d	152.8	54.5	99.0	150.3	152.6	128.5	124.7	147.6	124.7	128.5	165.9	60.2	14.9	18.7	-
4-e	152.1	48.5	99.7	147.6	59.1	127.3	114.9	156.5	114.9	127.3	165.4	53.3	14.5	17.6	-
4-f	157.8	45.9	91.5	144.6	140.9	121.7	124.3	135.8	124.3	121.7	167.2	51.9	10.0	14.8	-

4-g	152.6	49.3	98.1	149.2	127.5	156.9	111.6	129.1	120.6	132.0	165.8	59.4	14.4	18.1	55.8
4-h	152.5	53.7	99.9	148.4	137.4	127.7	114.1	158.8	114.1	127.7	165.7	59.5	14.5	18.1	55.4
4-i	151.2	59.1	123.8	147.4	139.3	134.1	129.0	149.6	129.0	134.1	164.6	98.0	13.7	17.7	49.3
4-k	152.9	49.5	109.7	146.9	144.8	114.0	162.7	113.5	130.2	122.6	168.3	-	52.9	15.0	-
4-l	152.3	40.9	108.2	145.8	140.9	133.7	130.2	133.7	126.8	129.8	167.2	-	52.3	14.9	-
4-m	152.6	30.7	109.5	148.7	146.7	105.1	161.0	98.7	161.0	105.1	169.5	-	54.1	19.3	55.5



Composé	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
4-j	152.4	47.7	96.7	142.0	155.8	110.2	105.2	149.3	164.9	59.1	14.1	17.6

Partie Expérimentale

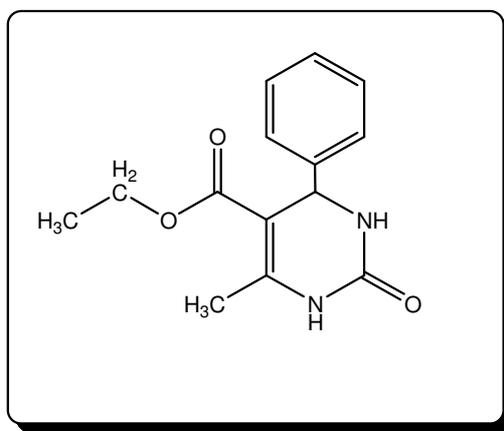
4. Partie Expérimentale :

Mode opératoire général pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones:

Dans un ballon de 50 ml on introduit 1mmol d'aldéhyde, 1mmol de l'acétoacétate d'éthyle, 1.5mmol d'urée, 20mol% de $\text{FeCl}_3\text{-DMAP}$ et 3ml d'EtOH sous reflux. Après 4h de temps on laisse refroidir puis on ajoute de la glace le tout sous agitation jusqu'à formation d'un solide ce dernier sera filtré, séché et pesé.

On fait une recristallisation dans de l'EtOH a chaud.

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



Tfus. : 203-205 °C Rdt. :85%

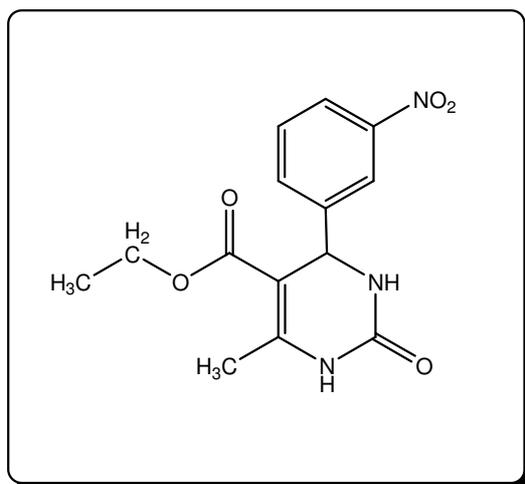
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm, J Hz) : 9.24 (s, 1H, NH) ; 7.78 (s, 1H, NH) ,7.36-7.28 (m, 5H), 5.14 (s, 1H), 4.01 (q, 2H, $J = 7.06$ Hz) ,2.25 (s, 3H), 1.09 (t,3H, $J=7.0$ Hz).

$^{13}\text{C RMN}$ (75MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 165.8, 152.6, 148.8, 145.3, 128.8, 127.7, 126.7, 99.7, 59.6,

54.4, 18.2, 14.5.

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

5-(Ethoxycarbonyl)-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4b):



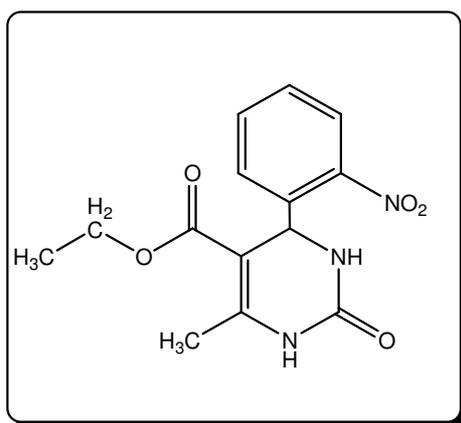
Tfus. : 227–229 °C ; Rdt=53%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, *J* Hz) 9.39(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.16 –7.68 (m, 4H), 5.36(s, 3H), 3.89 (q, 2H, *J* = 7.06 Hz), 2.28 (s, 3H), 1.10 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz).

^{13}C RMN (75MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 165.1, 151.8, 149.5, 147.7, 147.0, 133.0, 130.3, 122.4, 121.0, 98.3, 59.4, 53.6, 17.9, 14.0.

IR (KBr, Cm^{-1}) 3330, 3213, 3105, 2965, 1709, 1631, 1520, 1456, 1343, 1221, 1084, 810, 686, 530.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-2-oxo-3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4c) :



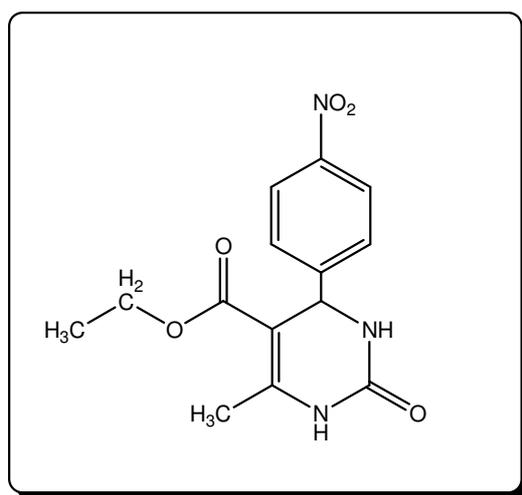
Tfus. : 222–224 °C ; Rdt=73%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, *J* Hz) 9.15(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.68 –7.14 (m, 4H), 5.11(s, 1H), 2.23(s, 3H), 4.01 (q, 2H, *J* = 7.06Hz), 1.13 (t, 3H, *J* = 7.0Hz).

^{13}C RMN (75MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 165.33, 152.15, 148.10, 142.71, 142.18, 127.68, 126.15, 99.39, 59.12, 53.58, 27.76, 17.73, 15.61, 14.05.

IR (KBr, Cm^{-1}) 3330, 3213, 3105, 2965, 1709, 1631, 1520, 1456, 1343, 1221, 1084, 810, 686, 530.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2-oxo-3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4d) :



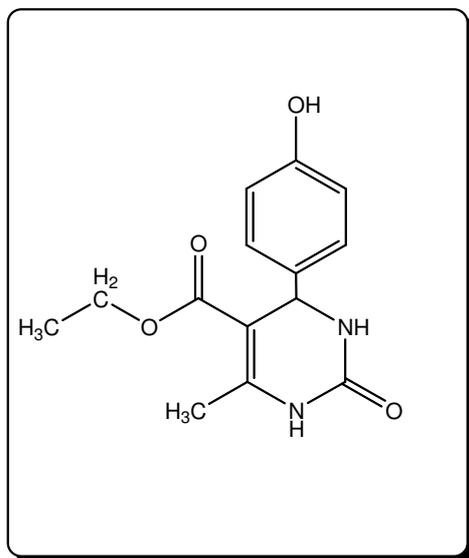
Tfus=210–212 °C ; Rdt=72%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.36 (s, 1H, NH), 8.21 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.90 (s, 1H, NH), 7.50 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 5.26 (s, 1H), 3.98 (q, 2H, $J = 7.04$ Hz), 2.26 (s, 3H), 1.09 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz).

^{13}C NMR (75MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 165.9, 152.8, 152.6, 150.3, 147.6, 128.5, 124.7, 99.0, 60.2, 54.5, 18.7, 14.9.

IR (KBr, Cm^{-1}) : 3220, 3090, 1710, 1700, 1630.

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

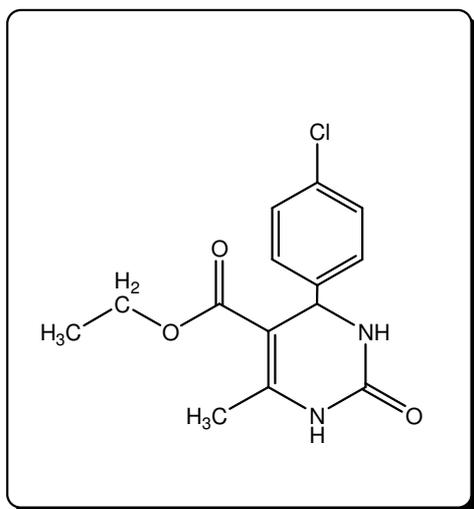


Tfus.: 229-230°C.Rdt: 77%.

¹H RMN (300Hz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 9.73 (s, 1H, OH); 9.08 (s, 1H, NH); 7.60 (s, 1H, NH); 7.03-6.67 (m, 4H); 5.04 (s, 1H); 3.97 (q, 2H, *J* = 7.06 Hz); 2.22 (s, 3H); 1.10 (t, 3H, *J* = 7.06 Hz).

¹³C RMN (75MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 165.4, 156.5, 152.1, 147.6, 135.3, 127.3, 114.9, 99.7, 59.1, 53.3, 48.5, 17.6, 14.5.

IR (KBr, Cm⁻¹) 3274, 3120, 1689, 1647, 1458, 1375, 1290, 1232, 1091, 758.

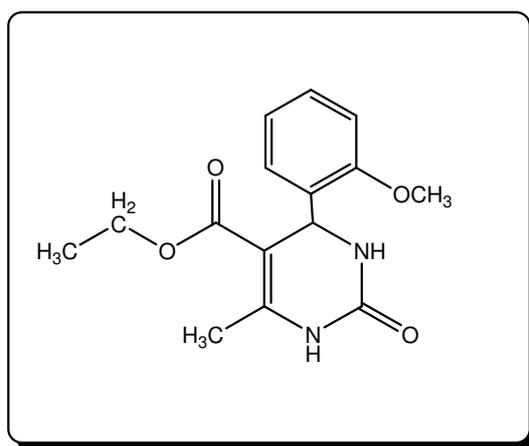
4-(4-Chlorophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4f) :

Tfus.: 210-212°C ; Rdt=78%.

¹H RMN (300Hz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 9.15 (s, 1H, NH), 7.80 (s, 1H, NH), 7.39 (d, 2H *J*= 8.4 Hz), 7.22(d, 2H, *J*= 8.4 Hz), 5.12 (s, 1H), 4.01 (q, 2H, *J*= 7.0 Hz), 2.22 (s, 3H), 1.01 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz).

¹³C RMN (75MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 167.2, 157.8, 144.6, 140.9, 135.8, 124.3, 121.7, 91.5, 51.9, 45.9, 14.8, 10.

IR (KBr, Cm⁻¹) 3244, 3116, 1705, 1647, 1462, 1222, 1091, 783.

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

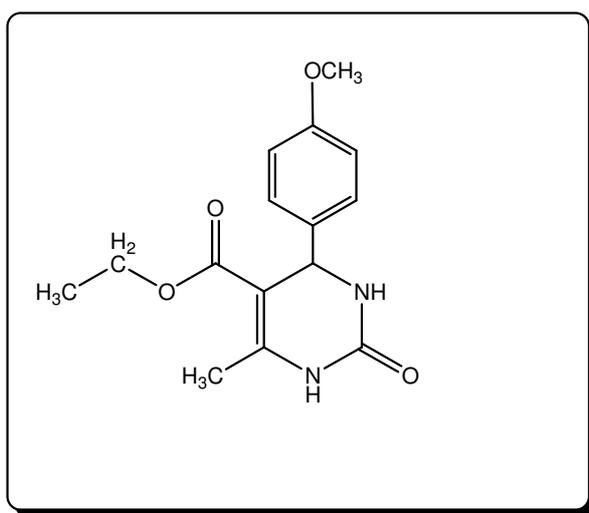
Tfus.262-264° C ; Rdt=91%.

¹H RMN (300Hz,DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 9.14 (s, 1H, NH); 7.50 (s, 1H, NH); 7.24-6.88 (m, 4H); 5.51 (s, 1H); 3.92 (q, 2H,*J*= 7.04 Hz); 3.79 (s, 3H); 2.29 (s, 3H); 1.03 (t, 3H, *J*= 7.03 Hz).

¹³C RMN (75MHz, DMSO-*d*₆, δ 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.

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

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



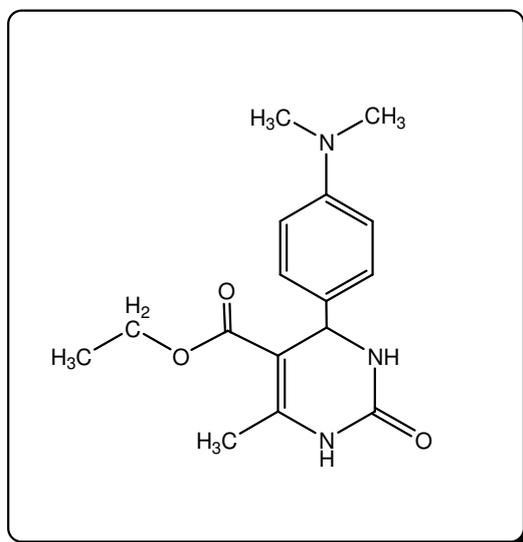
Tfus.262-264° C ; Rdt=91%.

¹H RMN (300Hz,DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz): 9.15 (s, 1H,NH), 7.70 (s, 1H, NH), 7.15 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.90(d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.1 (s, 1H), 4.00 (q, 2H, *J* =7.0Hz), 3.72 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz).

¹³C RMN (75MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm) : 165.7, 158.8, 152.5, 148.4, 137.4, 127.7, 114.1, 99.9, 59.5, 55.4, 53.7, 18.1, 14.5.

IR (KBr, cm-1) : 3240, 3107, 2981, 2846, 1720, 1677, 1530, 1471, 1266, 1111, 758.

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



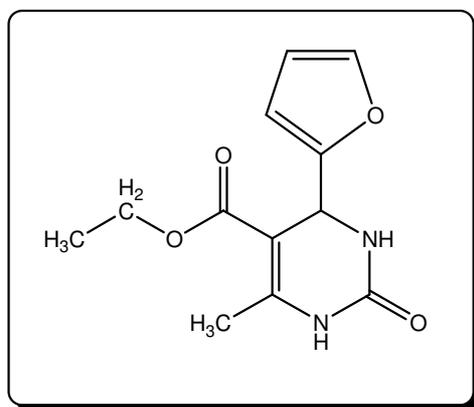
Tfus.245-246° C ; Rdt=60%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.38 (s, 1H, NH), 7.78 (s, 1H, NH), 7.91-7.57 (m, 4H), 5.81 (s, 1H), 3.85 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.50 (s, 6H), 0.91 (t, J=7.0Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 164.6, 151.1, 149.6, 147.4, 139.3, 134.1, 129.0, 123.8, 98.0, 59.1, 49.3, 17.7, 13.7.

IR (KBr, Cm⁻¹) : 3280, 3185, 2928, 1710.

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



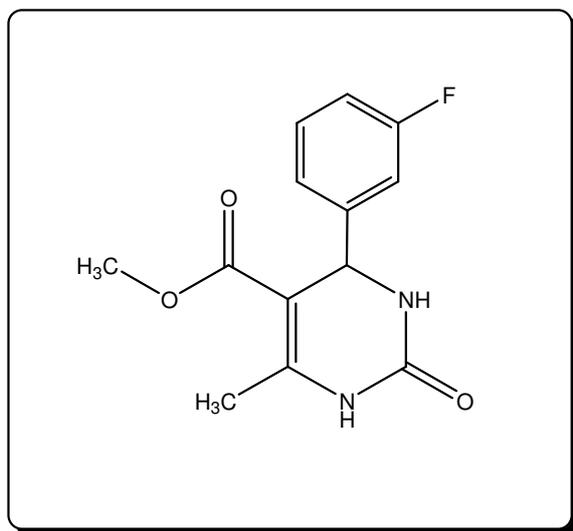
Tfus.199-201° C ; Rdt=71%.

RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm, J Hz) : 9.23 (s, 1H, NH), 7.75 (s, 1H, NH), 7.55-6.09 (m, 3H), 5.21 (s, 1H), 4.04 (q, $J=7.04$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.14 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 164.9, 155.8, 152.3, 149.3, 142.0, 110.2, 105.2, 96.7, 59.1, 47.7, 17.6, 14.1.

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

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

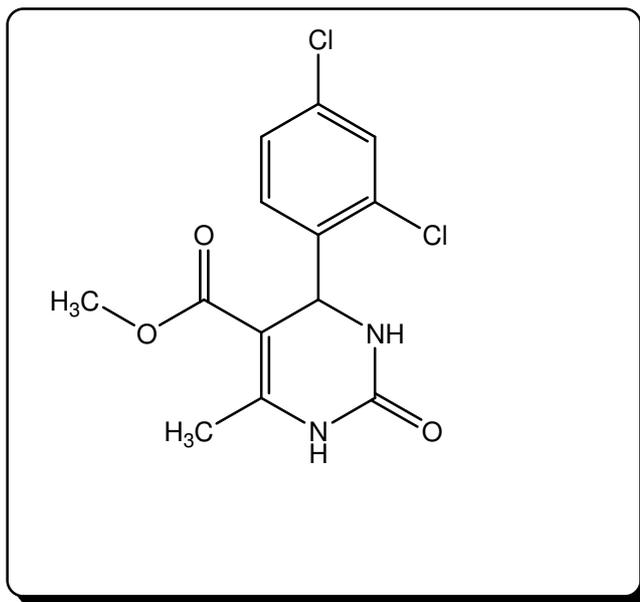


Tfus.224-227° C ; Rdt=80%.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d6, δ ppm, J Hz) : 9.34 (s, 1H, NH), 7.67 (s, 1H, NH), 7.12-6.77 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

¹³C RMN (75MHz, DMSO-d6, δ ppm): 168.3, 162.7, 152.9, 146.9, 144.8, 130.2, 122.6, 114.0, 113.5, 109.7, 52.9, 49.5, 15.0.

IR (KBr, Cm-1) : 3346, 3300, 3000, 2930, 1712, 1665, 1470, 1229, 1089, 778.

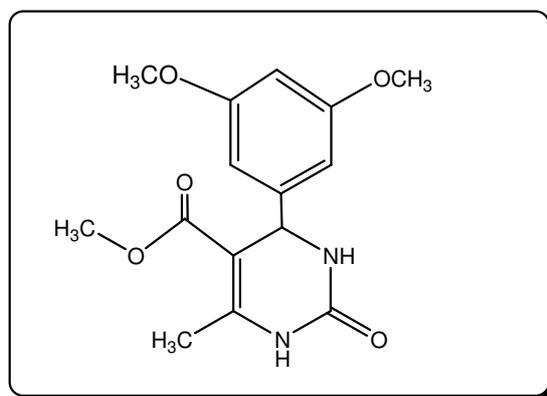
5-Acétyl-4-(2,4-dichlorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4l) :

Tfus.258-260° C ; Rdt=76%.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.38 (s, 1H, NH), 7.80 (s, 1H, NH), 7.16 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

^{13}C RMN (75MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 167.2, 152.3, 145.8, 140.9, 133.7, 130.2, 129.8, 126.8, 108.2, 52.3, 40.4, 14.9.

IR (KBr, Cm^{-1}) : 3358, 3230, 3124, 2800, 1600, 1669 1478, 1230, 1090, 540.

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

Tfus.190-192° C ; Rdt= 77%.

¹H RMN (300MHz, DMSO-d6, δ ppm, J Hz) : 9.22 (s, 1H, NH), 7.76 (s, 1H, NH), 6.49(s, 3H), 5.22 (d, J=3.22Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

¹³C RMN (75MHz, DMSO-d6, δ ppm) : 169.8, 161.0, 152.6, 148.7, 146.7, 109.5, 105.1, 98.7, 55.5, 54.1, 30.7, 19.3.

IR (KBr, Cm⁻¹) : 3352, 3229, 3114, 2939, 1706, 1660, 1476, 1227, 1086, 777.

Bibliographie

Bibliographie :

1. Hentrich, W.; Schepss, W. (FarbenIndustrie, I.G.) D. R. P. **1930**, 057, 547 .
2. T. Matsuda, I. Hirao, *Nippon Kagaku Zasshi*. **1965**, 86, 1195.
3. L.E. Overman, M.H. Rabinowitz, P.A. Renhowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2657.
4. Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 151.
5. Klein, E.; DeBonis, S.; Thiede, B.; Skoufias, D. A.; Kozielski, F.; Lebeau, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6474.
6. A.D. Patil, N.V. Kumar, W.C. Kokke, M.F. Bean, A.J. Freyer, C. DeBrosse, S. Mai, A. Truneh, D.J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1182.
7. Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freger, A. J.; Debrossi, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D. J.; Carte, B.; Breen, A. L.; Hertzberg, R. P.; Johnson, R. K.; Westley, J. W.; Potts, B. C. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1182.
8. Lewis, R. W.; Mabry, J.; Polisar, J. G.; Eagen, K. P.; Ganem, B.; Hess, G. P. *Biochemistry* **2010**, 49, 4841.
9. Chiang, A. N.; Valderramos, J.-C.; Balachandran, R.; Chovatiya, R. J.; Mead, B. P.; Schneider, C.; Bell, S. L.; Klein, M. G.; Hury, D. M.; Chen, X. S.; Day, B. W.; Fidock, D. A.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1527.
10. Trivedi, A. R.; Bhuvra, V. R.; Dholariya, B. H.; Dodiya, D. K.; Kataria, V. B.; Shah, V. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6100.
11. Rajanarendar, E.; Reddy, M. N.; Murthy, K. R.; Reddy, K. G.; Raju, S.; Srinivas, M.; Praveen, B.; Rao, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6052.
12. Chitra, S.; Devanathan, D.; Pandiarajan, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 367.
13. Mokale, S. N.; Shinde, S. S.; Elgire, R. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4424.
14. Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 513.
15. Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Selnick, H. G.; Glass, K. L.; Rittle, K. E.; Gilbert, K. F.; Steele, T. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Ransom, R. W.; Kling, P.; Reiss, D.; Broten, T. P.; Schorn, T. W.; Chang, R. S. L.; O'Malley, S. S.; Olah, T. V.; Ellis, J. D.; Barrish, A.; Kassahun, K.; Leppert, P.; Nagarathnam, D.; Forray, C. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2703.
16. P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.

17. Makaev, F.; Styngach, E.; Shargarovskii, V.; Bets, L.; Vlad, L. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 610.
18. Suresh and Jagir S. Sandhu. *ARKIVOC.* **2012**, (i), 66-133.
19. El-Hamouly, W. S.; El-Khamry, A. M. A.; Abbas, E. M. H. *Indian J. Chem.* **2006**, *45B*, 2091.
20. Bhosale, R. S.; Bhosale, S. V.; Bhosale, S. V.; Wang, T.; Zubaidha, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9111.
21. Niknam, K.; Zolfigol, M. A.; Hossieninejad, Z.; Daneshvar, N. *Chin. J. Catal.* **2007**, *28*, 591.
22. Putilova, E. S.; Troitskii, N. A.; Zlotin, S. G.; Khudina, O. G.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1392.
23. Tajbakhsh, M.; Mohajerani, B.; Heravi, M. M.; Ahmadi, A. N. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2005**, *236*, 216.
24. Polshettiwara, V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7343.
25. Zhang, L.Y.; Wang, C. H.; Zhou, Li.; Li, P.H.; Zhang, X.Li. *Sci. Chin. Chem.* **2011**, *54*, 74.
26. Dastmalbaf, M. Z.; Davoodnia, A.; Heravi, M. M.; Hoseini, N. T.; Khojastehnezhad, A.; Zamani, H. A. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 656.
27. Liu, C. J.; Wang, J. D. *Molecules* **2010**, *15*, 2087.
28. Sadek, K. U.; Al-Qalaf, F.; Abdelkhalik, M. M.; Elnagdi, M. H. *J. Het. Chem.* **2010**, *47*, 284.
29. Aghayan, M. M.; Moradi, A.; Bolourtchian, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, *7*, 269.
30. Memarian, H. R.; Farhadi, A. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 1217.
31. Hong, M.; Cai, C.; *J. Het. Chem.* **2009**, *46*, 1430.
32. Heravi, M. M.; Behbahani, F. K.; Oskooie, H. A. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 2203.
33. Khunt, R. C.; Akbari, J. D.; Manvar, A. T.; Tala, S. D.; Dhaduk, M. F.; Joshi, H. S.; Shah, A. *Arkivoc* **2008**, (xi), 277.
34. A. Debache, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6119.
35. A. Debache, W. Ghalem, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Letters in Org Chem.*, **2010**, *7*, 272 .
36. T. Boumoud, B. Boumoud, S. Rhouati, A. Belfaitah, A. Debache, P. Mosset, *E. J. Chem.*, **2008**, *5*, 688-695.

37. N. Y. Fu, M. L. Pang, Y. F. Yuan, J. T. Wang, *Chinese Chemical Letters*, **2002**, *13*(10), 921-922.
38. C. O. Kappe, U. G. Wagner, *Heterocycles*, **1989**, *29*, 761-769.
39. E.H. Hu, Sidler, D. R. Dolling, U.H. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3454-3457.
40. T. Boumoud, B. Boumoud, S. Rhouati, A. Belfaitah, A. Debache, P. Mosset, *Acta. Chim. Slov.*, **2008**, *55*, 617-622.
41. T. Boumoud, B. Boumoud, P. Mosset, A. Debache, *E-J. Che.*, **2011**, *8*(1), 312-318.

Chapitre 2

C.

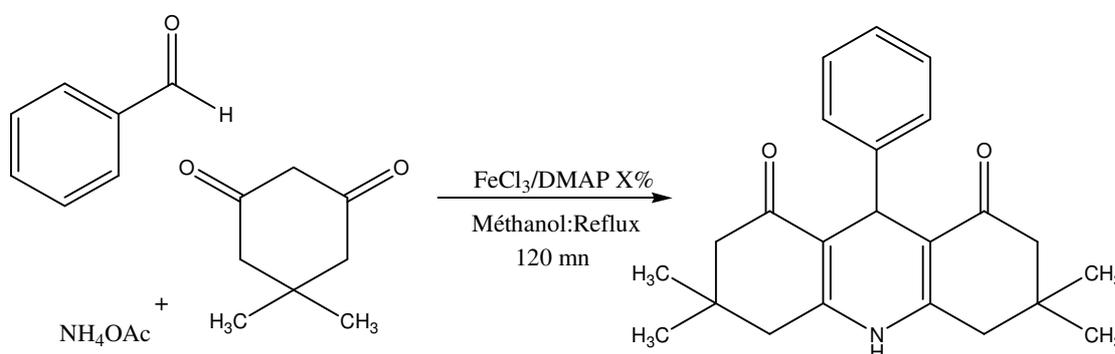
La Co-catalyse dans la réaction de Hantzsch

- Encouragé par l'essai concluant de la Co-catalyse à l'encontre de la réaction de *Hantzsch*, nous avons entrepris l'étude complète. Comme la réaction de *Hantzsch* fut déjà étudiée dans la *partie A du chapitre 2*, nous abordons directement la partie résultat et discussion.

1. Résultats et Discussions :

Comme nous l'avons déjà mentionné notre objectif était de développer de nouvelles conditions opératoires pour la réaction de *Hantzsch*.

- Nous avons étudié dans la première partie le pouvoir catalytique de cette réaction vis-à-vis de la DMAP ; tout comme nous avons pu constater dans la deuxième partie lors de l'étude du pouvoir catalytique du *FeCl₃/DMAP* vis-à-vis de la réaction de *Biginelli*, l'essai concluant de cette catalyse envers la réaction de *Hantzsch* ce qui nous a contraint d'achever l'étude dans cette troisième partie, par plus d'investigations à travers la réaction modèle du **schéma** suivant.



1.2 Optimisation des conditions :

- Nous avons fait varier les quantités du catalyseur utilisé (le FeCl₃/DMAP) de 5% à 50%. On a trouvé que 20 mol % à un effet important sur le rendement ; le FeCl₃/DMAP donne 83% en produit de Hantzsch.

Tableau 1 : synthèse des 1,4-dihydropyridines ; quantités de catalyseur

Entrée	Catalyseur (mol%)	Catalyseur	Rendement
1	-	-	23%
2	5	DMAP /FeCl ₃	61%
3	10	DMAP /FeCl ₃	76%
4	20	DMAP /FeCl ₃	83%
5	30	DMAP /FeCl ₃	83%
6	50	DMAP /FeCl ₃	82%

- Par la suite nous avons étudié la même réaction avec la quantité catalytique optimale déterminée du catalyseur, en faisant varier le solvant. La réaction est alors réalisée au reflux des différents solvants : l'éthanol, le méthanol, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le mélange éthanol/ eau ; et sans solvant à 80°C.

Le méthanol donne la DHP avec un rendement de (83%).

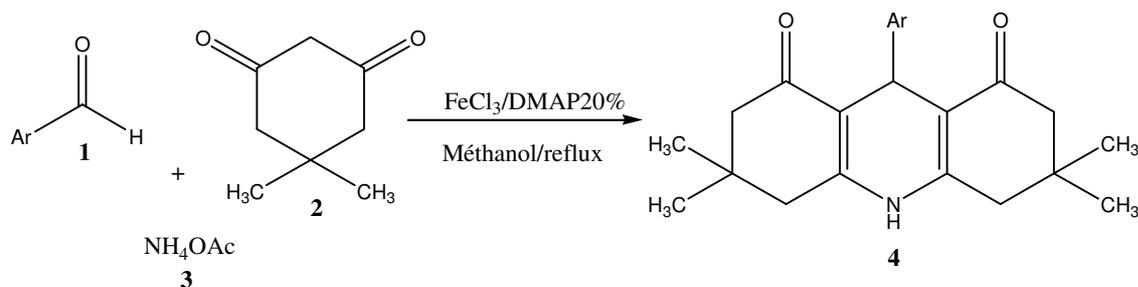
Tableau 2 : synthèse des 1,4-dihydropyridines (effet de solvant)

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Rendement
1	FeCl ₃ /DMAP	EtOH	Reflux	58%
2	FeCl ₃ /DMAP	MeOH	Reflux	83%
3	FeCl ₃ /DMAP	CH ₃ CN	Reflux	65%
4	FeCl ₃ /DMAP	THF	Reflux	53%
5	FeCl ₃ /DMAP	EtOH/H ₂ O	Reflux	82%
6	FeCl ₃ /DMAP	Sans solvant	80°C	81%

Cette étude sur la réaction modèle, nous a permis de déterminer la quantité catalytique optimale du catalyseur et le meilleur solvant de la réaction, pour un temps fixé d'une façon aléatoire à 120 minutes.

1.3 Généralisation de la réaction :

La quantité catalytique et le solvant déterminés sont utilisés avec la réaction générale suivante.



La variable dans cette réaction c'est la partie aromatique de l'aldéhyde.

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 3.

Tableau 3 : Propriétés physiques et rendements des 1,4-DHPs catalysées par la FeCl₃/DMAP.

Entrée	Produits ^b	Ar	Temps(h)	Rendement ^a (%)	T.fus.(°C)exp	T.fus. (°C)lit
1	4a	C ₆ H ₅	4	91	190-191	192-195 ⁶⁰
2	4b	2-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	5	70	271-273	-
3	4c	4-(OCH ₃)-C ₆ H ₄	4	87	272-274	270-272 ⁶⁰
4	4d	2-(NO ₂)-C ₆ H ₄	3	94	280-282	281-282 ⁶⁰
5	4e	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄	5	66	290-292	288-291 ⁶⁰
6	4f	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	2	92	288-291	286-289 ⁶⁰
7	4g	4-(Br)-C ₆ H ₄	4	93	238-240	239-242 ⁶⁰
8	4h	4-(Cl)-C ₆ H ₄	2	86	299-301	300-302 ⁶⁰
9	4i	4-(OH)-C ₆ H ₄	3	85	334-335	-
10	4j	4-(N-(CH ₃) ₂)-C ₆ H ₄	4	95	249-251	-

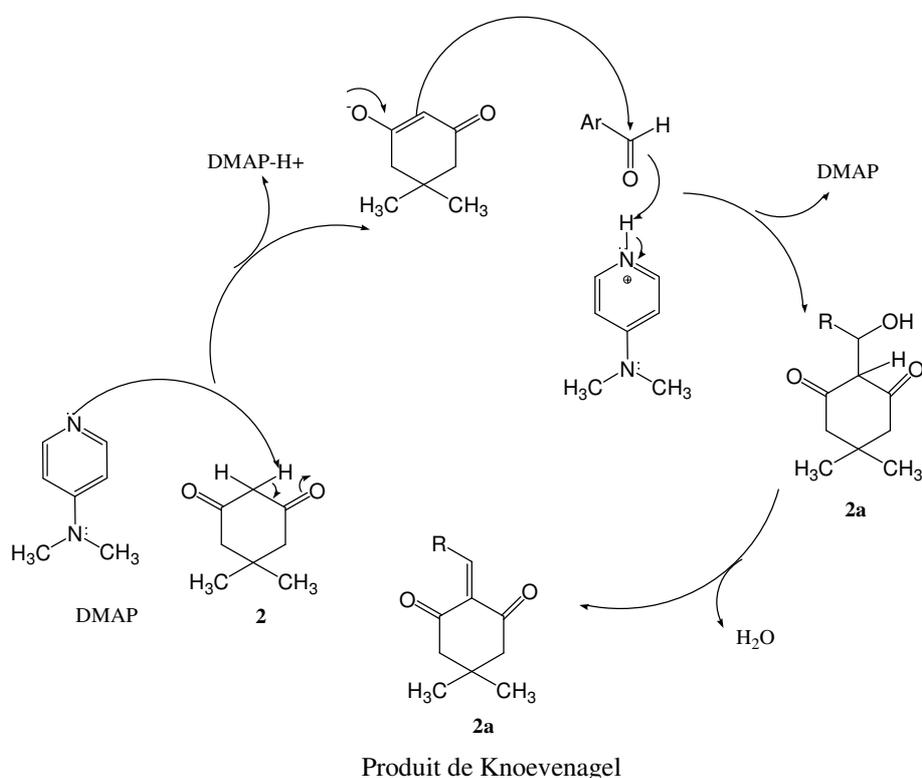
(a) rendement en produit pur.

(b) dérivés de benzaldéhyde, dimédone, acétate d'ammonium, 20 mol. % de FeCl₃/DMAP, MeOH, reflux.

- Le rendement est généralement bon avec l'ensemble des aldéhydes avec un temps variable, avec les entrées 6-8, où certainement les groupe *nitro* et *chloro* en *para* laissent le couple acido-basique « le catalyseur » libre, pour avoir 2 heures de réaction ; avec les (entrées 2,5), la réaction se fait en 5 heures, due aux interactions : le groupe *méthoxy* en *ortho* (entrée-2) car il fait partie des groupes sensibles à l'acide par interactions. Ajouter à cela les substituants du noyau aromatique plus ou moins activateur du groupement carbonyle, tout cela complique d'avantage l'interprétation des temps des réactions enregistrés.

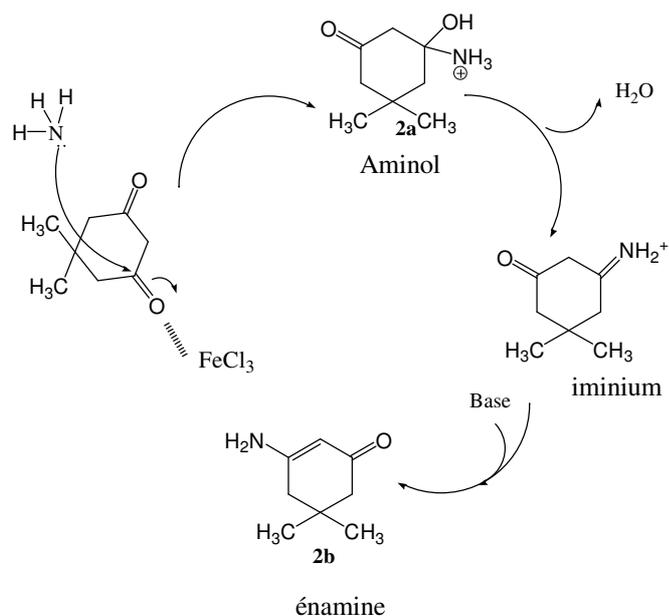
1.4 Etude du mécanisme :

D'après les mécanismes réactionnels rapportés dans la littérature, la réaction passe par la condensation de Knoevenagel pour donner le produit **2a** : en présence de la DMAP nous donnons le processus réactionnel suivant :



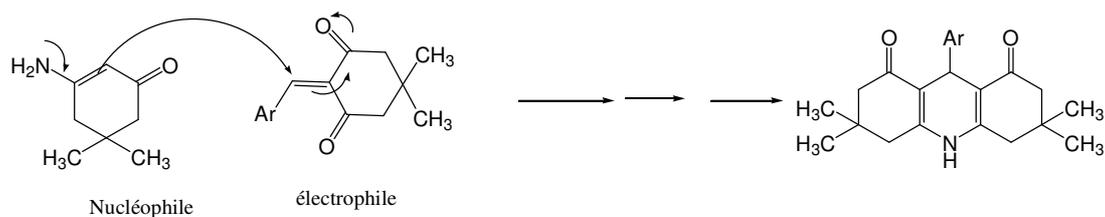
Cette étape réversible utilisant la réaction de Knoevenagel est très favorisée par la catalyse basique ; le FeCl_3 active à son tour la condensation de l'énolate avec l'aldéhyde aromatique donnant par-là l'ylidène du β -dicarbonylé.

En parallèle de cette réaction se fait la réaction de condensation entre le β -dicarbonylé (la dimédone) est l'ammoniaque selon le mécanisme suivant



Cette étape se fait dans une première partie qui donne l'imine (iminium) avec une activation du carbonyle à l'aide de l'acide FeCl_3 pour favoriser l'attaque du nucléophile, sans pour autant réagir avec le nucléophile. La deuxième étape c'est la formation de l'enamine à partir de l'imine qui est très favorisée en milieu basique.

La dernière étape est une auto-condensation entre les deux intermédiaires, les énamines sont de très bons nucléophiles se sont des équivalents spécifiques d'énoles pour les alkylations, comme pour notre cas une C-Alkylation sur le produit de Knoevenagel.



Le mécanisme fait apparaître plusieurs étapes avec une activation tantôt basique tantôt acide, c'est ce qui fait apparaître pratiquement la Co-catalyse.

1.5 Etude spectrale :

Tous les produits de Hantzsch ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles dont l'infrarouge et les spectroscopies ^1H RMN, ^{13}C RMN et aussi par comparaison avec des échantillons authentiques.

➤ **Spectroscopie IR :**

L'analyse des résultats spectroscopiques IR est en parfait accord avec ceux rapportés dans la littérature. Les spectres IR présentent une forte absorption entre $1705\text{-}1682\text{ cm}^{-1}$ qui indique la présence d'un groupement carbonyle conjugué avec une double liaison, et une deuxième bande dans l'intervalle $3450\text{-}3380\text{ cm}^{-1}$ correspondante à la présence de la fonction NH.

➤ **Spectroscopie ^1H RMN :**

Les données de la RMN du proton rassemblées dans le **Tableau 3** sont en bon accord avec les structures proposées des dihydropyridines préparées, ainsi que celles rapportées dans la bibliographie.

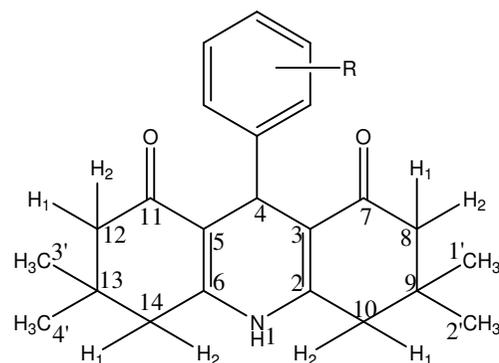
- Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine obtenus sont caractérisés en ^1H RMN par la disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons du noyau 1,4-dihydropyridine formé.
- Le proton le plus déblindé du noyau 1,4-dihydropyridine est le proton NH qui apparaît sous forme de singulet entre 9.48 et 9.34 ppm.
- Le proton H4 résonne sous forme d'un singulet entre 4.77-4.93 ppm. On notera également l'apparition de deux nouveaux signaux correspondants aux groupements méthylène et méthyle de la fonction cétone, l'un sous forme de deux doublet entre 2.06-2.02 ppm avec une constante de couplage de $J=7.04\text{ Hz}$ et l'autre sous forme de deux singulet d'intégration 3H entre 0.92-1.07 ppm,
- Les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle [7.99-6.73] ppm dont la multiplicité varie d'un composé à un autre et ce suivant les substituants sur le noyau aromatique.

➤ **Spectroscopie ^{13}C RMN :** L'attribution des principaux signaux en ^{13}C RMN est récapitulée dans le **Tableau 4**.

L'analyse spectrale des composés préparés montre :

- L'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 194.4 et 194.0 ppm correspondant au groupement carbonyle de la fonction ester (CO),
- Les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 157.2 et 111.3 ppm,
- Les deux carbones quaternaires équivalents C3' et C5' résonnent entre 111.7 et 110.3 ppm, suivis du carbone C-4 qui sort vers 31.3 jusqu'à 33.8 ppm.

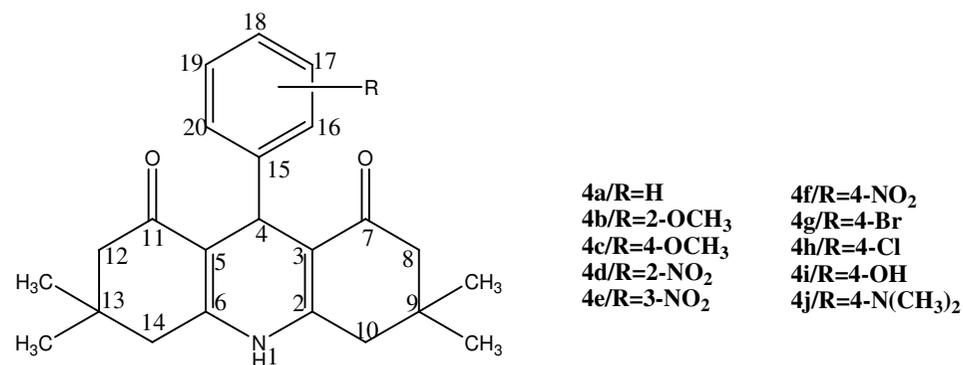
- Le signal observé à 50.2 ppm est celui du groupement éthyle de la cétone, leur méthyle résonne à environ 26.4 ppm.
- Les autres signaux situés aussi à champs fort (54.7, 20.5 ppm), sont ceux des groupements méthoxyles et méthyles liés au noyau aromatique.



4a/R=H
 4b/R=2-OCH₃
 4c/R=4-OCH₃
 4d/R=2-NO₂
 4e/R=3-NO₂
 4f/R=4-NO₂
 4g/R=4-Br
 4h/R=4-Cl
 4i/R=4-OH
 4j/R=4-(N-(CH₃)₂)

Composé	NH	H aromatique				R	H4	4 CH ₂	CH ₃	
									1'=3'	2'=4'
4a	9.34, s, 1H	7.22, m, 5H				-	4.87, s, 1H	2.06-2.42 (m, 8H)	1.07, s, 6H	0.92, s, 6H
4b	9.23, s, 1H	7.01-7.19 (m, 2H)	6.79-6.99 (m, 2H)			3.67, s, 3H	4.93, s, 1H	2.09-2.50 (m, 8H)	1.87, s, 6H	0.99, s, 6H
4c	9.24, s, 1H	7.08, d, 2H, J=8.0Hz	6.72, d, 2H, J=8.0Hz			3.65, s, 3H	4.77, s, 1H	2.14-2.50 (m, 8H)	1.01, s, 6H	0.87, s, 6H
4d	9.36, s, 1H	7.72, d, 1H,	7.54, t, 1H,	7.35, t, 1H,	7.26, t, 1H,	-	5.63, s, 1H	1.94-2.47	1.00, s, 6H	0.84, s, 6H

	1H	$J=8.0\text{HZ}$	$J=0.8\text{HZ}$	$J=0.8\text{HZ}$	$J=8.0\text{HZ}$		1H	(m,8H)	6H	6H
4 e	9.48, s, 1H	7.95, s, 1H	7.95, d, 1H, $J=8.0\text{HZ}$	7.93, d, 1H, $J=8.0\text{HZ}$	7.62, t, 1H, $J=8.0\text{HZ}$	-	4.93, s, 1H	2.02-2.47 (m, 8H)	1.01, s, 6H	0.86, s, 6H
4f	9.48, s, 1H	8.08, d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$		7.44, d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$		-	4.92, s, 1H	2.08-2.50 (m, 8H)	1.01, s, 6H	0.85, s, 6H
4g	9.36, s, 1H	7.36, d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$		7.12, d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$		-	4.78, s, 1H	2.19-2.51 (m, 8H)	1.00, s, 6H	0.86, s, 6H
4h	9.35, s, 1H	7.23, d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$		7.17, d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$		-	4.79, s, 1H	2.15-2.50 (m, 8H)	1.01, s, 6H	0.86, s, 6H
4i	9.04, s, 1H	6.95, d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$		6.54, d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$		9.23, s, 1H	4.71, s, 1H	2.00-2.50 (m, 8H)	1.00, s, 6H	0.86, s, 6H
4j	9.17, s, 1H	6.97, d, 2H, $J=8.0\text{HZ}$		6.53, d, 2H, $J=8.0\text{HZ}$		3.33, s, 6H	4.69, s, 1H	2.13-2.50 (m, 8H)	1.01, s, 6H	0.88, s, 6H



Com	C ₂ =C ₆	C ₃ =C ₅	C ₄	C ₇ =C ₁₁	C ₈ =C ₁₂	C ₉ =C ₁₃	C ₁₀ =C ₁₄	C ₁₅	C ₁₆	C ₁₇	C ₁₈	C ₁₉	C ₂₀	CH ₃	R
4a	149.2	111.4	32.8	194.3	50.2	29.1	32.1	147.1	127.9	127.6	127.5	127.6	127.9	26.4	-
4b	149.6	110.0	31.2	194.0	50.4	29.3	31.9	126.6	157.6	110.7	131.4	119.1	133.8	25.8	54.9
4c	148.9	111.7	32.1	194.3	50.2	29.1	31.8	139.5	128.5	112.8	157.0	112.8	128.5	26.4	54.7
4d	149.8	111.1	29.3	194.1	50.1	28.8	32.0	132.5	148.0	123.6	126.5	141.6	130.2	26.5	-
4 e	150.0	110.5	33.5	194.4	50.0	29.0	32.1	147.3	122.0	149.1	120.6	129.1	134.4	26.3	-
4f	154.6	110.4	33.8	194.3	50.0	28.9	32.1	149.9	128.8	122.9	145.4	122.9	128.8	26.4	-
4g	149.5	110.9	32.7	194.3	50.1	29.0	32.1	146.5	129.8	130.4	118.4	130.4	129.8	26.4	-

4h	149.4	111.0	32.6	194.3	50.1	29.0	32.1	149.3	129.4	127.5	129.9	127.5	129.4	26.4	-
4i	148.9	111.8	31.7	194.4	50.3	29.1	32.0	137.9	128.4	114.2	154.8	114.2	128.4	26.4	-
4j	148.7	111.9	32.0	194.3	50.3	29.1	38.8	135.6	128.0	111.8	148.4	111.8	128.0	26.5	39.7

Partie Expérimentale

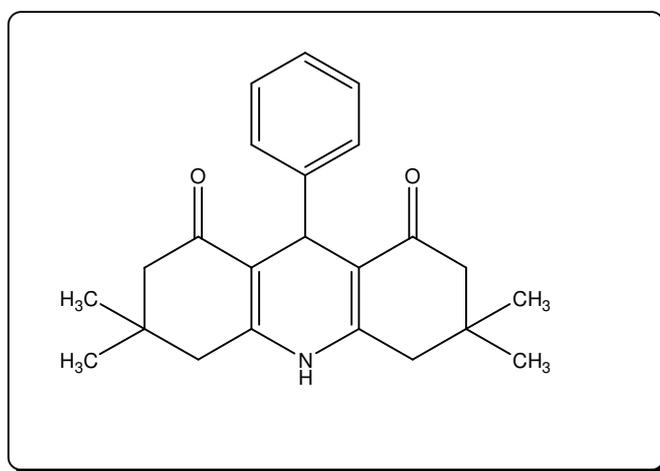
2. Partie Expérimentale

Mode opératoire général pour la synthèse des 1,4-dihydropyridines:

A une solution d'aldéhyde **1** (1 mmol), de dimédone **2** (2 mmol), d'acétate d'ammonium **3** (4 mmol), sont additionnés (20 mmol.%) de complexe FeCl₃/DMAP. Le mélange est chauffé à 80°C, sans solvant, pendant 2-5 h. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide et on a obtenu une poudre blanche. Les produits étaient purs.

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

9-(phényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.(4a):



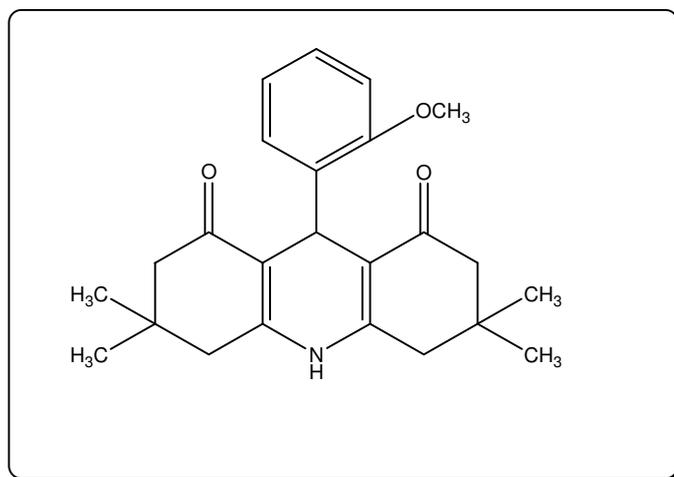
Tfus. : 190-191 °C Rdt =83%

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz) : 9.34 (s, 1H, NH); 7.22 (m, 5H), 4.87 (s, 1H), 2.42- 2.06 (m, 8H), 1.07(s, 6H), 0.92(s, 6H).

¹³C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.3, 149.2, 147.1, 127.9, 127.6, 127.5, 111.4, 50.2, 32.8, 32.1, 29.1, 26.4

IR (KBr, Cm⁻¹) : 3278, 3066, 2954, 1635, 1608, 1477, 1365, 1218, 1149.

9-(2-méthoxyphenyl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione(4b):



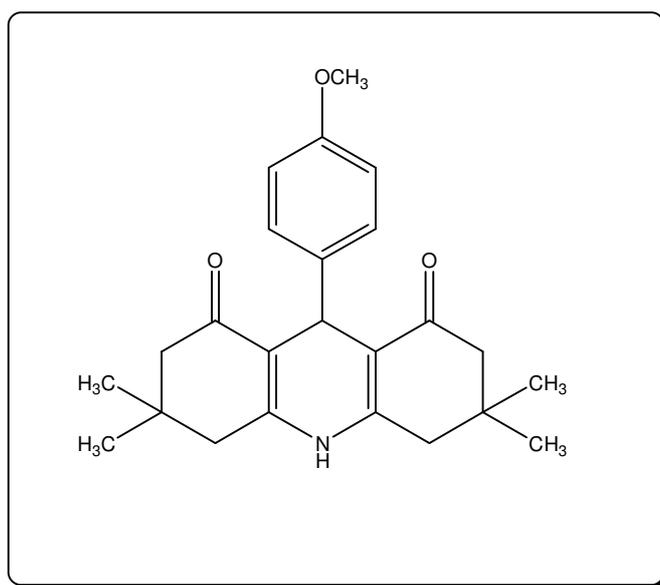
Tfus. : 271-273 °C Rdt =73%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz) : 9.23 (s, 1H, NH); 7.19-7.01 (m, 2H), 6.99-6.79 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.50-2.09 (m, 8H), 1.87 (s, 6H), 0.99 (s, 6H).

^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.0, 157.6, 149.6, 133.8, 131.4, 126.6, 119.1, 110.7, 110.0, 54.9, 50.4, 31.9, 31.2, 29.3, 25.8.

IR (KBr, Cm^{-1}): 3278, 3066, 2954, 1635, 1608, 1477, 1365, 1218, 1149.

9-(4-méthoxyphényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione. (4c):



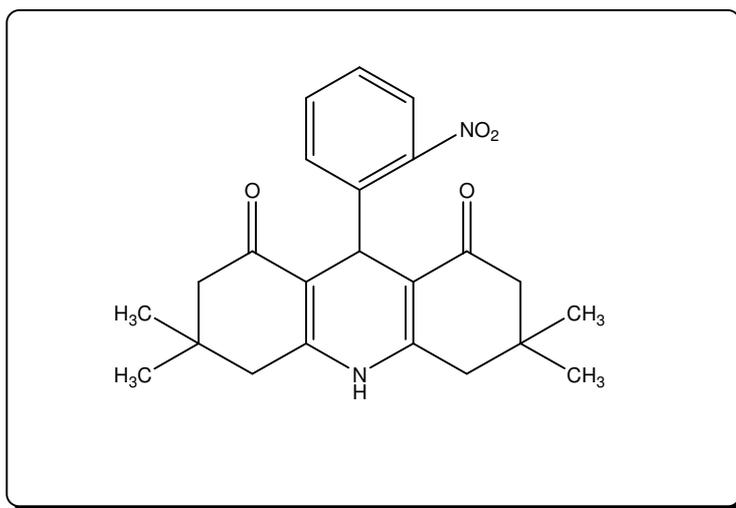
Tfus. : 272-274 °C Rdt=93%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz): 9.24 (s, 1H, NH); 7.08 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.72(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.77 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.50-2.14(m, 8H), 1.01(s, 6H), 0.87(s, 6H).

^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.3, 157.0, 148.9, 139.5, 128.5, 112.8, 111.7, 54.7, 50.2, 32.1, 31.8, 29.1, 26.4

IR (KBr, Cm^{-1}) : 3433, 3070,2954, 1643, 1612, 1481, 1365, 1226, 1141.

9-(2-nitrophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione (4d):



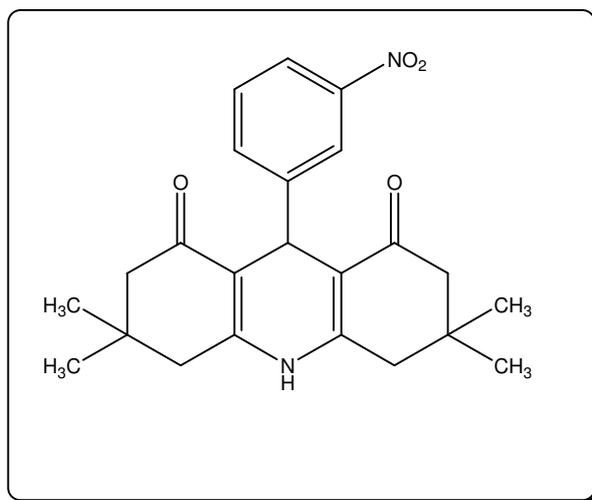
Tfus. : 280-282 °C Rdt =94%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz): 9.36 (s, 1H, NH); 7.72 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.54 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.35 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.26 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 5.63 (s, 1H), 1.94-2.47 (m, 8H), 1.00 (s, 6H), 0.84 (s, 6H).

^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 194.1, 149.8, 148.0, 141.6, 132.5, 130.2, 126.5, 111.1, 50.1, 32.0, 26.5.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3278, 3066,2954, 1635, 1608, 1477, 1365, 1218, 1149.

9-(3-nitrophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione (4e):



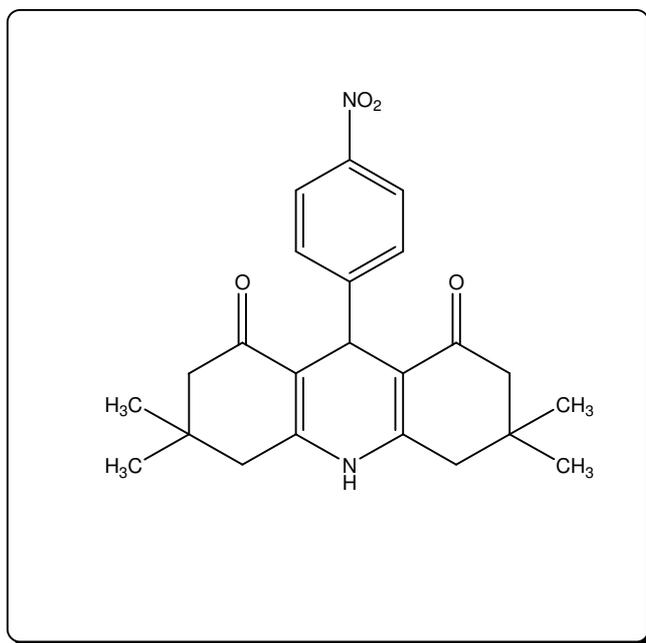
Tfus. : 290-292 °C Rdt =66%

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz): 9.48 (s, 1H, NH); 7.95 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J=), 7.93 (d, 1H, J=), 7.62 (t, 1H, J=), 4.93 (s, 1H), 2.51 (d, 2H, J = Hz), 2.47 (d, 2H, J=), 2.22 (d, 2H, J= Hz), 2.02(d, 2H,J=), 1.01 (s, 6H), 0.86 (s, 6H).

¹³C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.4, 150.0, 149.1, 147.3, 134.4, 129.1, 122.0, 120.6, 110.5, 50.0, 33.5, 32.1, 26.3.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3278, 3016,2862, 1651, 1596, 1488, 1342, 1226, 1137.

9-(4-nitrophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione (4f):



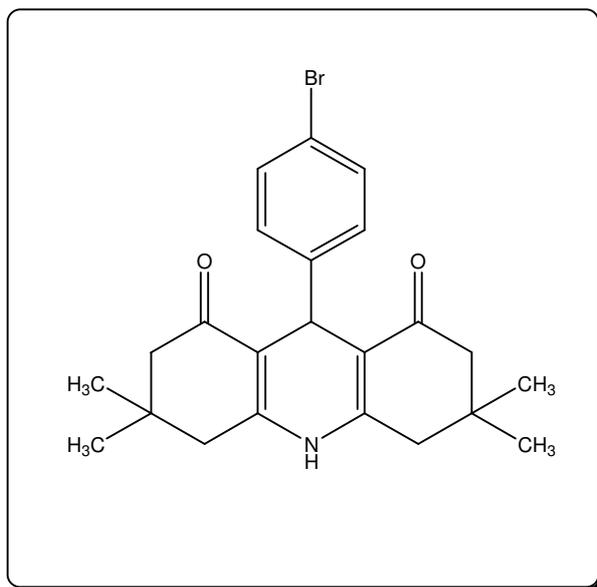
Tfus. : 288-291 °C Rdt=74%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz) : 9.48 (s, 1H, NH); 8.08 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.92 (s, 1H), 2.50-2.08 (m, 8H), 1.01(s, 6H), 0.85(s, 6H).

^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 194.3, 154.6, 149.9, 145.4, 128.8, 122.9, 110.4, 50.0, 33.8, 32.1, 28.9, 26.4

IR (KBr, Cm^{-1}) : 3853, 3382, 3186, 2954, 2634, 2364, 1928, 1593, 1461, 1249, 1157, 1053, 852, 771, 732, 667, 582.

9-(4-bromophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione (4g):



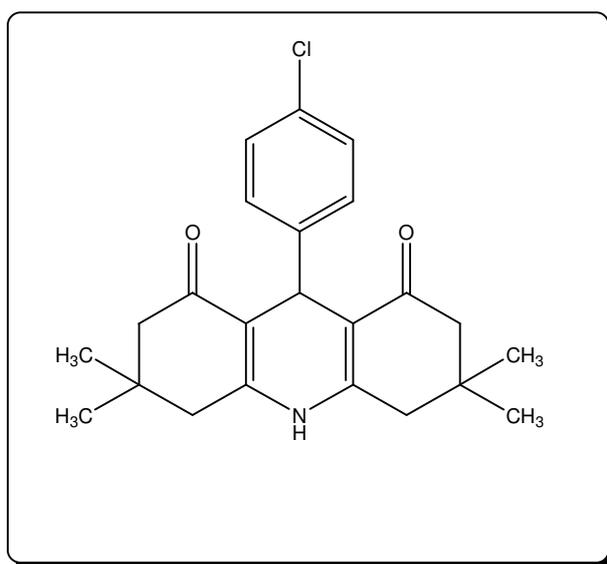
Tfus. : 238-240 °C Rdt=90%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz) : 9.36 (s, 1H, NH); 7.36 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.12(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.78 (s, 1H), 2.51-2.19 (m, 8H), 1.00 (s, 6H), 0.86 (s, 6H).

^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.3, 149.5, 146.5, 130.4, 118.4, 110.9, 50.1, 32.7, 32.1, 26.4

IR (KBr, cm^{-1}) : 3274, 3058, 2815, 1647, 1612, 1492, 1365, 1222, 1153.

9-(4-chlorophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione (4h):



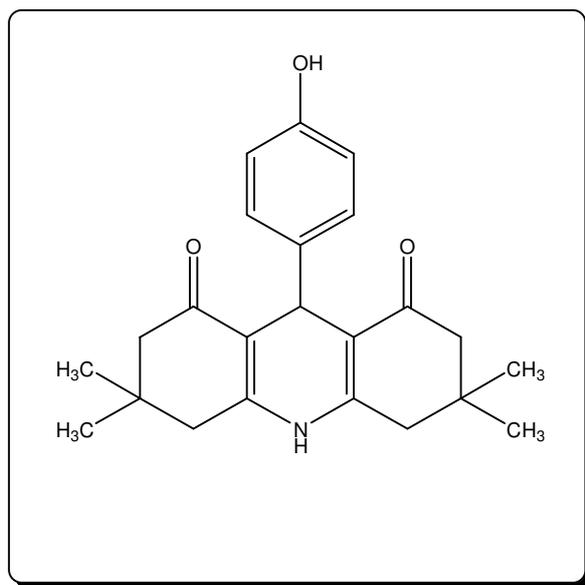
Tfus. : 299-301 °C Rdt=89%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz) : 9.35 (s, 1H, NH); 7.23 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.17 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.79 (s, 1H), 2.50- 2.15 (m, 8H), 1.01 (s, 6H), 0.86 (s, 6H).

^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.3, 149.4, 149.3, 129.9, 129.4, 127.5, 111.0, 50.1, 32.6, 32.1, 26.4.

IR (KBr, Cm^{-1}) : 3413, 3286, 2954, 1620, 1492, 1369, 1222, 1149.

9-(4-hydroxyphényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione(4i):



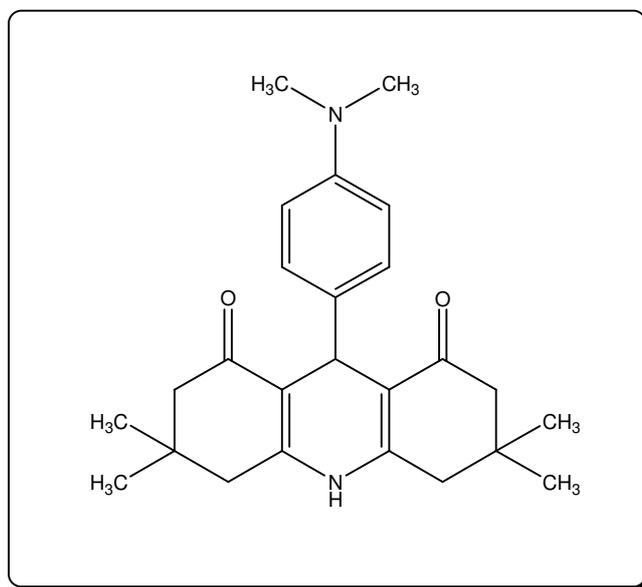
Tfus. : 334-335 °C Rdt =96%

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz): 9.23 (s, 1H, OH), 9.04 (s, 1H, NH), 6.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.54 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.71 (s, 1H), 2.50-2.00 (m, 8H), 1.00 (s, 6H), 0.86 (s, 6H).

^{13}C RMN (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.3, 154.8, 148.9, 137.9, 128.4, 114.2, 111.8, 50.3, 32.0, 31.7, 29.1, 26.4.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3429, 3282, 3066, 2943, 1797, 1608, 1477, 1361, 1230, 1130.

9-(4-diméthylaminophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione(4j):



Tfus. : 249-251°C Rdt =95%

$^1\text{H RMN}$ (250 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz): 9.17 (s, 1H, NH), 6.97 (d, 2H, J=), 6.53 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.69 (s, 1H), 3.33 (s, 6H), 2.50 (d, 2H, $J= 8.0\text{Hz}$), 2.13- 2.41 (m, 8H), 1.01(s, 6H), 0.88(s, 6H).

$^{13}\text{C RMN}$ (DMSO-d₆, δ ppm) : 194.3, 148.7, 148.4, 135.6, 128.0, 111.9, 111.8, 50.3, 39.7, 38.8, 32.0, 29.1, 26.5.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3417, 3278, 3062, 2950, 1616, 1500, 1365, 1222, 1145.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE :

Cette thèse qui couronne les années de préparation de mon Doctorat sur un sujet qui a pour thème *-ETUDE D'UNE NOUVELLE CATALYSE : CO-CATALYSE (ACIDO-BASIQUE) VIS-A-VIS DES REACTIONS A COMPOSANTS MULTIPLES. HANTZSCH ET BIGINELLI* porte spécialement sur la genèse du sujet « comment l'idée de la Co-catalyse a émergé »

- À travers une étude inédite sur les réactions à composants multiples via le mécanisme, pour mettre en exergue la possibilité catalytique en fonction des différentes étapes des RMCs ;
- À montrer l'importance de l'imine dans la détermination du catalyseur avec la réaction de Hantzsch et de Biginelli.
- À expliquer le privilège de la catalyse acide à travers l'abondance bibliographique.
- À faire ressortir la catalyse basique, développée pour la première fois par notre laboratoire.
- À expliquer l'enthousiasme à vouloir diversifier et généraliser la catalyse basique, qui avec la DMAP s'avère active avec la réaction de Hantzsch et inactive vis-à-vis de la réaction de Biginelli.
- À montrer comment cet échec nous a bousculés pour transformer la catalyse basique de la DMAP à la catalyse acide à partir de son dérivé, le complexe $[DMAP-Fe(Cl_2)^+], Cl^-$ qui a démontré des propriétés catalytiques remarquables vis-à-vis de la réaction de Biginelli.
- À montrer à travers l'étude du spectre IR que la propriété catalytique perçue est due à autre chose que le complexe $[DMAP-Fe(Cl_2)^+], Cl^-$ comme prévue, pour attribuer finalement l'activité catalytique à l'action simultanée de l'acide et de la base :
- À montrer comment se manifeste la propriété catalytique acido-basique à travers les différentes étapes comme expliqué par le mécanisme. Pour faire ressortir finalement l'idée de la Co-catalyse *FeCl₃-DMAP* vis à vis de la réaction de Biginelli.
- À étendre cette nouvelle voie catalytiques à d'autres réactions à composants multiple entre autres, la réaction de Hantzsch .

Cette nouvelle voie catalytique «la co-catalyse» reste un critérium de choix pour la recherche en vue de la généraliser vis-à-vis des réactions à composants multiples.

Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale et de deux communications internationales ; d'autres publications sont en cours.

ANNEXE

A Catalytic Dual-Activation Approach to the Significant 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one System via the Biginelli Reaction

Boudjemaa Boumoud^{*,a}, Imène Mennana^a, Taoues Boumoud^a and Abdelmadjid Debache^a

^aLaboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Université Mentouri, 25000 Constantine, Algérie

Received October 21, 2012; Revised December 06, 2012; Accepted January 07, 2013

Abstract: In many chemical processes, Lewis acids and bases are used to activate reactants simultaneously or sequentially. The integration of both Lewis base and Lewis acid has great potential to enhance known reactivity and drive the development of new chemical reactions with high value. In this topic, we disclose herein, the synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones, via one-pot three-component Biginelli condensation, in the presence of Lewis acid/ tertiary amine as a novel cooperative catalytic system. The high activity and the synergistic effect of this system are well pronounced.

Keywords: Biginelli reaction, cooperative catalysis, dihydropyrimidin-2(1H)-one, DHPMs, DMAP, dual activation, FeCl₃, Lewis acid/ Lewis base system.

INTRODUCTION

Biginelli reaction is among the most well-known one-pot multicomponent reactions involving a cyclocondensation of an aldehyde, β -ketoester, and urea/thiourea to yield dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones (DHPMs) [1], which have several pharmacological properties, including calcium channel modulation, mitotic kinesin Eg5 inhibition, antiviral and antibacterial activities [2, 3]. Therefore, libraries of DHPMs have been generated using microwave, solid-phase, and fluorosol-phase technologies in the presence of either Lewis acids or Lewis bases as catalysts [4-17].

Recently, there is a growing highlighting of multifunctional systems, in which multiple parts of a catalyst or multiple catalysts work together to promote a specific reaction. As a result, several syntheses using the cooperative combination of Lewis base with Lewis acid have been reported and have proven to yield the desired products in more efficient formation [18, 19].

With a deeper mechanistic understanding of the commonly assumed mechanism of the Biginelli reaction [20], the use of Lewis acidic and Lewis basic catalysts may be employed together, working in tandem in a single reaction to activate the formation of the intermediates.

In this paper, we wish to report the cooperative action of the Lewis base 4-dimethylaminopyridine (DMAP) with the Lewis acid FeCl₃ in the synthesis of DHPMs via Biginelli reaction (Scheme 1).

EXPERIMENTAL

Unless all specified solvents and reagents were of reagent grade and used without further purification. Melting points were determined in a capillary tube and are uncorrected. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded as solutions in DMSO-d₆ and chemical shifts are reported in parts per million (ppm) on a BRUKER AVANCE DPX spectrometer at 250 and 62.9 MHz respectively using TMS as internal standard. Coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). IR spectra were obtained on potassium bromide (KBr) pellets with a Shimadzu FT IR-8201 PC spectrometer.

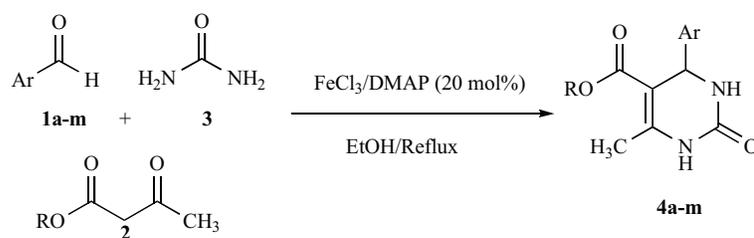
Typical Experimental Procedure

In a typical synthesis of dihydropyrimidinones, a mixture of β -ketoester (1.0 mmol), aldehydes (1.0 mmol) and urea (1.5 mmol) in EtOH (3 ml) was heated under reflux in the presence of FeCl₃/DMAP (20 mol % with respect to aldehyde) for an appropriate time as indicated by TLC (Table 2). After the completion of the reaction, the obtained mixture was cooled to room temperature, poured into ice-cold water and stirred. The formed solid was filtered and recrystallized from hot ethanol to afford the pure product **4**. The results are summarized in Table 2. All products are known compounds, and were characterized by mp, IR, ¹H- and ¹³CNMR spectra.

5-Ethoxycarbonyl-4-methoxyphenyl)-6-methyl-3,4

dihydropyrimidin-2(1H)-one (4h, Table 2, entry 8) M.p. 205-206°C, ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 9.16 (s, 1H, NH), 7.66 (s, 1H, NH), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{arom}), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{arom}), 5.05 (s, 1H, CH), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ = 165.1, 158.1, 152.0, 147.5, 136.8, 127.0,

*Address correspondence to this author at the Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Université Mentouri, 25000 Constantine, Algérie; Tel: +21372386009; E-mail: b_boumoud@yahoo.fr



Scheme 1. Biginelli synthesis by using several aromatic aldehydes with β -ketoester and urea catalyzed by $\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$.

Table 1. Optimization of the Biginelli Reaction Leading to Compound **4a**^a.

Entry	Catalyst (20 mol%)	$\text{FeCl}_3:\text{DMAP}$ (ratio)	Solvent (3ml)	Temperature ($^\circ\text{C}$)	Time (h)	Yield ^b (%)
1	DMAP	0:1	EtOH	reflux	9	---
2	FeCl_3	1:0	EtOH	reflux	9	75
3	$\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$	1:0.5	EtOH	reflux	4	78
4	$\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$	1:1	EtOH	reflux	3	89
5	$\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$	1:0.75	EtOH	reflux	3	80
6	$\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$	1:1.25	EtOH	reflux	3	88
7	$\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$	1:1	EtOH/ H_2O	80	4	25
8	$\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$	1:1	THF	reflux	6	5
9	$\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$	1:1	MeOH	reflux	4	70
10	$\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$	1:1	solvent free	100	4.5	77

^aReaction conditions: benzaldehyde (1 mmol), ethyl acetoacetate (1 mmol), urea (1.5 mmol) and 20 mol% $\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$ in solvent (3 ml); ^bIsolated yield based on **4a**.

113.1, 99.6, 58.6, 54.5, 53.2, 17.4, 13.7; IR (KBr) (ν cm^{-1}) 3240, 3107, 2981, 2846, 1720, 1677, 1530, 1471, 1266, 1111, 758.

RESULTS AND DISCUSSION

To determine the optimum conditions, the condensation between benzaldehyde **1a**, ethyl acetoacetate **2** ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) and urea **3**, in the presence of the catalyst (20 mol% with regard to aldehyde) and ethanol as solvent, was taken as a model reaction (Scheme 1).

Generally, the reaction of an aldehyde and a β -ketoester, catalyzed by a weak base, is limited by the formation of an Aldol condensation product; this can explain the failure of DHPM formation using DMAP as catalyst (Table 1, entry 1). Although the Lewis acid FeCl_3 (Table 1, entry 2) catalyzed the reaction, we noticed that the addition of a little amount of DMAP accelerated the reaction efficiently (Table 1, entry 3). Thus, to determine the optimum ratio of $\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$, we carried out several sets of experiments (Table 1, entries 1-4). We found that higher yield occurred when using 20 mol % of $\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$ in 1/1 equivalent (Table 1, entry 4). This catalyst acted efficiently to convert different materials to their corresponding 3,4-dihydropyrimidines in high isolated yields (Scheme 1, Table 2). Then, various solvents were tested including EtOH/ H_2O , THF and methanol using equivalent of aldehyde and ethyl acetoacetate, excess of urea and $\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$ (20 mol%, 1/1 equivalent) affording the

product **4a** in yield of 25%, 5%, and 70%, respectively (Table 1, entries 7-9). Under solvent-free conditions, the yield of the product **4a** was 77% (Table 1, entry 10).

We finally identified ethanol (3 ml) as the most efficient solvent able to afford **4a** in the best yield.

Hence, the best conditions employ 0.20:1:1:1.5 mole ratio of the catalyst ($\text{FeCl}_3/\text{DMAP}$: 1/1), benzaldehyde, β -ketoester and urea respectively in refluxing ethanol. Gratifyingly, these conditions are suitable for the synthesis of a well furnished library of DHPMs **4a-m** in good yields, using a wide range of different substituted aromatic aldehydes **1a-m** (Table 2).

A proposed reaction mechanism for the Biginelli condensation is presented in Scheme 2. The iminium intermediate **Int.1**, formed by the condensation of urea **3** with the activated aldehyde **1**, is stabilized by FeCl_3 through a coordinate bond due to its empty orbital. On the other hand, DMAP splits the acid proton of β -ketoester **2** to give the corresponding enolate **Int.2**. Subsequent nucleophilic addition of **Int.2** to **Int.1**, followed by cyclization and dehydration, yields Biginelli compounds **4** (DHPMs).

CONCLUSION

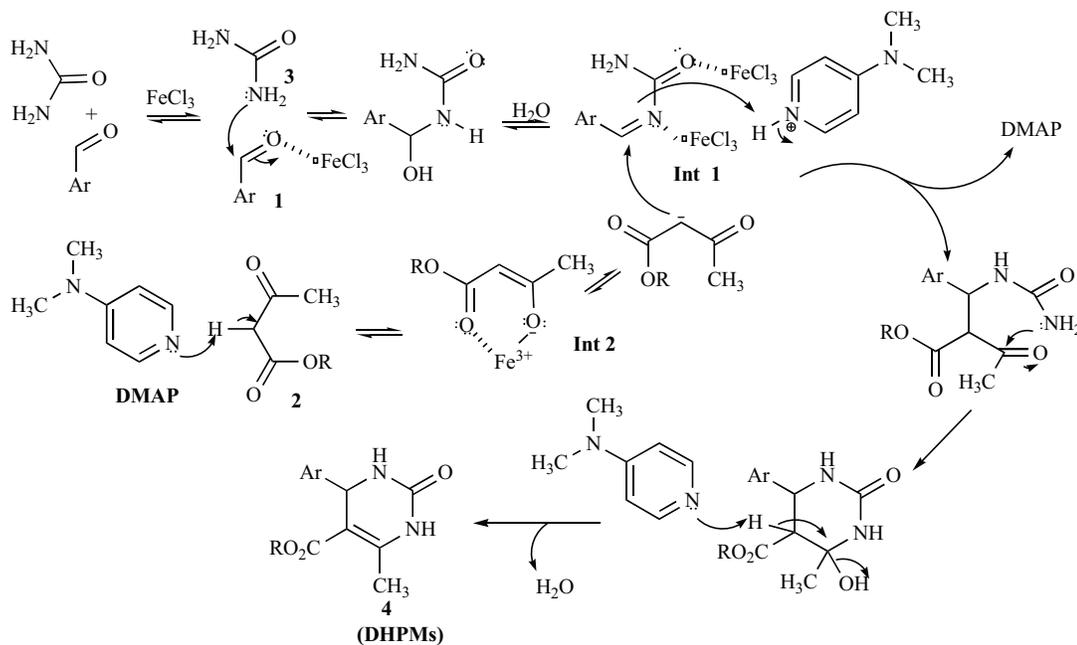
The integration of two distinct catalytic species involving both Lewis base and Lewis acid facilitates and accelerates the synthesis of the desired products in high yields. The

Table 2. Biginelli Reaction of Aromatic Aldehydes, β -ketoester and Urea Catalyzed by FeCl_3 /DMAP in the Optimized Reaction Conditions*.

Entry	Ar	R	DHPM ^a	Time (h)	Yield (%)	M.P. (°C) Found	M.P. (°C) Reported
1	C ₆ H ₅	OEt	4a	4	85	203-205	206-207 [21]
2	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	OEt	4b	4	53	227-229	225-226 [22]
3	2-O ₂ N-C ₆ H ₄	OEt	4c	3	73	222-224	218-220 [23]
4	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	OEt	4d	4	72	210-212	208-211 [24]
5	4-HO-C ₆ H ₄	OEt	4e	4	77	229-230	230-233 [25]
6	4-Cl-C ₆ H ₄	OEt	4f	3	78	210-212	211-213 [25]
7	2-MeO-C ₆ H ₄	OEt	4g	4	91	262-264	258-259 [20, 25]
8	4-MeO-C ₆ H ₄	OEt	4h	5	76	205-206	203-204 [25]
9	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	OEt	4i	3	60	245-246	246-248 [25]
10	2-furyl	OEt	4j	4	71	199-201	204-206 [25]
11	3-F-C ₆ H ₄	OMe	4k	4	80	224-227	226-229 [26]
12	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	OMe	4l	4	76	258-260	257-259 [26]
13	3,5-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	OMe	4m	3	77	190-192	191-193 [26]

*Reaction conditions: aldehyde = 1.0 mmol, urea = 1.5 mmol, β -ketoester = 1.0 mmol, catalyst = 20 mol. % with respect to aldehyde, refluxing ethanol (3ml).

^aAll compounds are well characterized by spectroscopic analyses and no enantiomeric excess was noticed.



Scheme 2. Proposed mechanism of the Biginelli reaction catalyzed by FeCl_3 /DMAP.

Biginelli reaction is among the most important multicomponent reactions due to the various biological activities of the synthesized compounds known under the acronym of DHPMs. We demonstrated herein that this reaction could be smoothly carried out by using a Lewis acid/Lewis base combination as catalyst. In this study, we carried out a Biginelli reaction, in the presence of 20 mol% of FeCl_3 /DMAP acting in a synergistic fashion to catalyze the reaction at refluxing ethanol, to prepare a well furnished library of DHPMs in good yields.

Thus, we introduced a novel cooperative catalytic system combined of FeCl_3 /DMAP as an effective catalyst for the synthesis of DHPMs and this will open up an exciting area of catalysis to explore in the Biginelli reaction.

We demonstrate, through these initial studies, the potential utility and feasibility of the cooperative Lewis acid/Lewis base catalysis, and this should lead to highly efficient bond-forming reactions not easily accessible using either reagent singly.

CONFLICT OF INTEREST

The author(s) confirm that this article content has no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

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

REFERENCES

- [1] Biginelli, P. Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, *23*, 360-461.
- [2] (a) Kappe, C. O. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog. *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 879-888; (b) Studer, A.; Jeger, P.; Curran, D. P. Fluorous synthesis: Fluorous protocols for the Ugi and Biginelli multicomponent condensations. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2917-2924.
- [3] (a) Lusch, M. J.; Tallarico, J. A. Demonstration of the feasibility of a direct solid-phase split-pool Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3237-3240; (b) Kappe, C. O. Biologically Active Dihydropyrimidinones of the Biginelli-Type. A Literature Survey. *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 1043-1052.
- [4] Lu, J.; Ma, H. Iron(III)-Catalyzed Synthesis of Dihydropyrimidinones. Improved Conditions for the Biginelli Reaction. *Synlett*, **2000**, 63-64.
- [5] Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U. H. Unprecedented catalytic three component one-pot condensation reaction: An efficient synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3454-3457.
- [6] Reddy, K. R.; Reddy, Ch. V.; Mahesh, M.; Raju, P.V.K.; Reddy, V.V.N. New environmentally friendly solvent free synthesis of dihydropyrimidinones catalysed by N-butyl-N,N dimethylphenylethylammonium bromide. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8173-8175.
- [7] Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T. N. B. Bismuth(III)-Catalyzed Synthesis of Dihydropyrimidinones: Improved Protocol Conditions for the Biginelli Reaction. *Synlett*, **2001**, 863-865.
- [8] Kumar, K. A.; Kasthuraiah, M.; Reddy, C. S.; Reddy, C. D. Mn(OAc)₃. 2H₂O-mediated three-component, one-pot, condensation reaction: an efficient synthesis of 4-aryl-substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-ones. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7873-7875.
- [9] Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H. One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones using lanthanum chloride as a catalyst. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9075-9078.
- [10] Brindaban, R.C.; Hajra, A.; Jana, U. Indium(III) Chloride mediated Biginelli reactions. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6270-6272.
- [11] Paraskar, A.S.; Dewkar, G.K.; Sudalai, A. Cu(OTf)₂: A reusable catalyst for high-yield synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3305-3308.
- [12] Ghosh, R.; Maiti, S.; Chakraborty, A. In(OTf)₃-catalysed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2004**, *217*, 47-50.
- [13] Ma, Y.; Qian, C.; Wang, L.; Yang, M. Lanthanide Triflate Catalyzed Biginelli Reaction. One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones under Solvent-Free Conditions. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65* (12), 3864-3868.
- [14] Wang, L.; Qian, C.; Tian, H.; Ma, Y. Lanthanide triflate catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-thiones by a three component of 1,3-dicarbonyl compounds, aldehydes, and thiourea using a solvent free Biginelli condensation. *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 1459-1468.
- [15] Sun, Q.; Wang, Y.-q.; Ge, Z.-m.; Cheng, T.-m.; Li, R.-t. A Highly Efficient Solvent-Free Synthesis of Dihydropyrimidinones Catalyzed by Zinc Chloride. *Synthesis*, **2004**, *7*, 1047-1051; (b) Lu, J.; Bai, Y. Catalysis of the Biginelli Reaction by Ferric and Nickel Chloride Hexahydrates. One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Synthesis*, **2002**, 466-470.
- [16] Salehi, H.; Guo, Q. X. A Facile and Efficient One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones Catalyzed by Magnesium Bromide Under Solvent-Free Conditions. *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 171-179.
- [17] Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. Triethylamine Promoted Efficient Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones Using a Solvent-Free Biginelli Condensation. *Letters in Organic Chemistry*, **2010**, *7* (4), 272-276.
- [18] Berrisford, D.J.; Bolm, C.; Sharpless, K.B. Ligand-Accelerated Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1059-1070.
- [19] Cai, Y. F.; Yang, H. M.; Li, L.; Jiang, K. Z.; Lai, G. Q.; Jiang, J. X.; Xu, L. W. Cooperative and Enantioselective NbCl₅/Primary Amine Catalyzed Biginelli Reaction. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, *26*, 4986-4990.
- [20] Kappe, C.O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7201-7204.
- [21] Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P. An Efficient and Recycling Catalyst for the One-Pot Three-Component Synthesis of Substituted 3,4 Dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *E. J. Chem.*, **2008**, *5*, 688-695.
- [22] Fu, N. Y.; Pang, M. L.; Yuan, Y. F.; Wang, J. T. Indium (III) Tribromide: An Excellent Catalyst for Biginelli Reaction. *Chinese Chemical Letters*, **2002**, *13*(10), 921-922.
- [23] Kappe, C. O.; Wagner, U. G. Synthesis and Reactions of Biginelli-Compounds, Part II. Nitration of 6-Methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylates. *Heterocycles*, **1989**, *29*, 761-769.
- [24] Hu, E.H.; Sidler, D. R.; Dolling, U.H. Unprecedented Catalytic Three Component One-Pot Condensation Reaction: An Efficient Synthesis of 5-Alkoxycarbonyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3454-3457.
- [25] Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P. A Novel Catalyst for One-Pot Synthesis of Substituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones via Biginelli Reaction, Under Solvent-Free Conditions. *Acta. Chim. Slov.*, **2008**, *55*, 617-622.
- [26] Boumoud, T.; Boumoud, B.; Mosset, P.; Debache, A. Gypsum-Catalyzed One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H) Under Solvent-Free Conditions. *E-J. Chem.*, **2011**, *8*(1), 312-318.

ملخص

ان التفاعل متعدد الجزيئات يمتلك صفات هامة التي جعلته اكثر استعمالا من طرف الكيميائي في تحضير المواد الكيميائية بطرق نظيفة و ذات جدوى اقتصادية. في هذا السياق يندمج بحثنا الذي يتمحور حول تطوير طرق جديدة باكتشاف محفزات جديدة لتحضير مواد كيميائية ذات اهمية مثل مركبات

DHPMs و *DHP* المحضرة بتفاعلات متعددة العناصر و المعروفة بتفاعل *Hantzsch* و *Biginelli* ، على الترتيب هذه التفاعلات محفزة عموما بأحماض. وقد أثبتت الدراسات التي أجريت مؤخرا في مختبرنا إمكانية تحفيز هذه التفاعلات بقاعدة. لاكتشاف ظروف أفضل لتحضير مثل هذه المواد, اكتشفنا فكرة التحفيز المشترك (قاعدة-حمض) مع محفزا جديدا *DMAP-FeCl₃* ، والذي أظهر أنه يمتلك نشاطا تحفيزيا ملحوظا. هذا ما أكدته الدراسة المعمقة التي اجريت مع تفاعل *Biginelli* .

Mots clés :

- التفاعل متعدد الجزيئات - تفاعل *Hantzsch* - تفاعل *Biginelli*

Abstract

The multicomponent reaction conceals considerable qualities; what makes its notoriety among the chemist, who uses there of advantage to respond the applicant in higher-performance products, clean and economically acceptable. It is in this context that fits our research activity, with the development of new catalytic pathways.

The importance of DHPs and DHPMs has focused us on the reactions of Hantzsch and Biginelli, known as being acido-catalysed reactions. The studies undertaken later by our laboratory showed the possibility of the basic catalysis with respect to these reactions; enthusiast by the challenge to discover better conditions of synthesis, we explored a new catalytic path (acido-basic) with FeCl_3 -DMAP, which showed remarkable catalytic properties. The thorough study confirmed the idea of Co-catalyses towards Biginelli reaction.

Mots Clés :

Multiple component reaction, reaction of Biginelli, reaction of Hantzsch

Résumé

La réaction à composants multiples, recèle des qualités considérables ; ce qui fait sa notoriété, auprès du chimiste, qui en use d'avantage pour répondre à la demande en produits plus performants, propres et économiquement acceptables. C'est dans cette optique que s'inscrit notre activité de recherche, avec le développement de nouvelles voies catalytiques.

L'importance des DHPs et DHPMs nous a orienté sur les réactions de Hantzsch et de Biginelli, connues comme étant des réactions acido-catalysées. Les études menées ultérieurement par notre laboratoire ont démontré la possibilité de la catalyse basique vis-à-vis de ces réactions ; épris par le challenge de découvrir de meilleures conditions de synthèse nous avons exploré une nouvelle voie catalytique (acido-basique) avec $FeCl_3$ -DMAP, qui a démontré qu'elle est pourvue de propriétés catalytiques remarquables. L'étude approfondie a confirmé l'idée de la co-catalyse vis-à-vis de la réaction de Biginelli.

Mots clés :

- التفاعل متعدد الجزئيات □ فاعل Hantzsch □ فاعل Biginelli

Mots Clés :

Réaction a composants multiples, Réaction de Biginelli, Réaction de Hantzsch

Mots Clés :

Multiple component reaction, reaction of Biginelli, reaction of Hantzsch.