

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

UNIVERSITE CONSTANTINE 1. FACULTE DES SCIENCES EXACTES.
DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Présenté pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3^{ème} Cycle

Spécialité:
Chimie Organique

Option:
Synthèse Organique

Thème:

Nouvelles procédures « vertes » dans la synthèse des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one, de la 1,4-dihydropyridine et du tétrahydrobenzo[b]pyrane

Par:

Imène SEHOUT

Devant le Jury:

Président:	S. RHOUATI	Prof.	Univ. Constantine1.
Rapporteur:	A. DEBACHE	Prof.	Univ. Constantine1.
Examineur:	A. TENIOU	Prof.	Univ. Constantine1.
Examineur:	N. BEGHIDJA	Prof.	Univ. Constantine1.
Examineur:	N. AOUF	Prof.	Univ. Annaba.
Examineur:	M. BENKHALED	Prof.	Univ. Batna.

Au plus beau cadeau de ma vie, l'homme qui par sa présence à mes cotés a rendu chaque moment de ma vie un meilleur passage dans le temps, pour son éducation, pour le soutien moral et matériel dont j'ai bénéficié à chaque fois que j'ai eu besoin: mon très cher père,

A la femme qui a veillé nuits et jours pour m'aider à réaliser mon but dans cette vie, la source de l'amour, de la beauté, et du courage que dieu la protège: ma très chère mère,

A mes très chers sœurs et frère: Sarah, Samar, Nesma (et sa petite famille), Lina, et Nassim,

A toute la famille,

A toutes les personnes qui sont proches de mon cœur.

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au « *Laboratoire de synthèse de molécules d'intérêt biologiques* » au département de chimie à l'université de Constantine¹, dans le cadre d'une thèse de Doctorat 3^{ème} cycle chimie organique sous la direction du monsieur le professeur **Abdelmadjid DEBACHE** que je tien à le remercier tout particulièrement de m'avoir accueillie au sein de son équipe, je le remercie pour sa grande disponibilité, sa modestie, sa patience, ses conseils scientifiques précieux qu'il m'a prodigué, et la confiance qu'il m'a accordé tout au long de ces quatre années.

J'exprime mes sincères remerciements à monsieur le le professeur *S. RHOUATI* d'avoir accepté de présider le jury.

Je tiens à remercier également les professeurs *A. TENIOU*, *N. BEGHIDJA* de l'université de Constantine.¹, professeur *N. AOUF* de l'université d'ANNABA et professeur *M. BENKHALED* de l'université de BATNA pour le temps qu'ils ont consacré pour pouvoir participer à ce jury de thèse et d'en être les examinateurs.

Je voudrais remercier également l'ensemble du personnel du laboratoire ainsi les personnes avec qui j'ai travaillé dans ce laboratoire, et tout particulièrement monsieur *Raouf BOULCINA* pour son aide et ses conseils scientifiques, monsieur *Boudjemaa BOUMOUD* et madame *Taoues BOUMOUD* pour leurs soutiens. Je remercie mes amis Nihed, Amina, Besma, Feriel, Ibtissem, mes collègues au laboratoire *Radia, Louiza, Ahmed, Wassima, Sara, Imene, Amel, Imene, Faiza, Chemseddine, Sara*, et tout ceux que j'ai connus pour leurs sympathies et le climat d'amitié qu'ils ont créé. Sans oublier le personnel administratif et technique pour leur disponibilité.

Je souhaite remercier monsieur le professeur *J.A. Mayoral* (Espagne) de m'avoir accueillis dans son laboratoire et toute son équipe en particulier *Dr. Clara, Alex et Ana* pour leurs générosités, leurs disponibilités, leurs conseils scientifiques et leurs sympathies durant ma période de stage, et toutes les personnes que j'ai connus là-bas.

Abréviations

MCR	Réaction à composants multiples
THPMs	Tétrahydropyrimidines
DHPMs	Dihydropyrimidines
DHPs	Dihydropyridines
THPs	Tétrahydropyranes
Vit.C	Vitamine C
MIC	Isocyanate de méthyle
EtOH	Ethanol
°C	Degré Celsius
min	Minute
T°	Température
T°. a	Température ambiante
△	Chauffage
% mol	Pourcentage molaire
IR	Infra-rouge
M-O	Micro-ondes
U-S	Ultrasons
Cat	Catalyseur
Rdt	Rendement
R	Radical
Ar	Aryle
THF	Tétrahydrofurane
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SMHR	Spéctrométrie de Masse Haute Résolution
Ppm	Partie par million

DMSO	Diméthylsulfoxyde
T°. fus	Température de fusion
NADH	Nicotinamide Adénine Dinucleotide
Vit.E	Vitamine E
Eq.	Equivalent
h	Heure
CAN	Nitrate d'Ammonium Cérique
Freq.	Fréquence
ee	Excès énantiomérique
TFE	Trifluoroéthanol
EWG	Electron Withdrawing Groupe
UIPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
VRC	Rhinovirus humain
TI	Indice thérapeutique
MA	Maladie d'Alzheimer
EGB	Base électrogénératrice
m A	milliampère
LDH	Lactico-déshydrogénase (enzymes)
DMF	Diméthylformamide

Notes techniques

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

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est :

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

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

Les spectres sont enregistrés dans le DMSO deutéré ou le chloroforme deutéré CDCl_3 .

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

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

Les notations utilisées en carbone 13 sont : C_q : carbone quaternaire ; C_{Ar} : carbone aromatique; eq : équivalent.

Spectrométrie Infra Rouge :

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

Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire « Fine Control Electrothermal Capillary ».

Chromatographie :

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

Table de matière

INTRODUCTION GENERALE.....	01
Bibliographie	11

Chapitre I : **Nouvelles procédures « vertes » dans la synthèse des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one**

I.1. Introduction.....	13
I.1.1. Historique de la réaction de Biginelli.....	15
I.1.1.1. Aldéhydes.....	15
I.1.1.2. Composés à méthylène activé.....	16
I.1.1.3. L'urée et ses dérivés	17
I.1.2. Mécanisme de la réaction de Biginelli	17
I.2. Intérêts biologiques des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones et dérivés.....	23
I.2.1. Activité antifilarienne	23
I.2.2. Activité antifongique et antimicrobienne	23
I.2.3. Activité antituberculeuse.....	25
I.2.4. Activité antioxydante.....	27
I.2.5. Activité anticancéreuse et antivirale (contre HIV-1).....	29
I.2.6. Activité de blocage des canaux calciques.....	31
I.2.7. Antagonistes des récepteurs α 1a- adrénergiques.....	32
I.3. Méthodes de préparation des 3,4-DHPMs.....	34
I.3.1. Utilisation de la méthode organocatalyse	34

I.3.2. Utilisation de la méthode de transfert de phase	34
I.3.3. Utilisation des acides de Lewis	35
I.3.4. L'utilisation de l'Iode (I_2)	39
I.3.5. Utilisation des Bases de Lewis	39
I.3.6. Utilisation des acides de Brønsted	40
I.3.7. Synthèse asymétrique	40
I.3.8. Utilisation de la biocatalyse	43
I.3.9. Utilisation des supports solides	43
I.3.10. Utilisation des micro-ondes	46
I.3.11. Utilisation des ultrasons	48
I.3.12. Utilisation des liquides ioniques	49
I.3.13. Utilisation des nanoparticules	50
I.3.14. Utilisation des catalyseurs naturels	51
I.3.15. Utilisation d'autres catalyseurs.....	52
I.4. Résultats et discussion.....	55
I.5. Conclusion.....	68
I.6. Partie expérimentale.....	69
Bibliographie.....	79

Chapitre II : Nouvelles procédures « vertes » dans la synthèse des dérivés de la 1,4- dihydropyridine

II.1. Introduction.....	85
II.1.1. Historique de la réaction de Hantzsch	87
II.1.1.1. Aldéhydes.....	87
II.1.1.2. Composés à méthylène active.....	87

II.1.1.3. L'ammoniac et ses dérivés.....	87
II.1.2. Mécanisme de la réaction de Hantzsch	88
II.1.3. Utilisation des produits DHPs.....	89
II.2. Intérêts biologiques des 1, 4-dihydropyrimidines et dérivés	92
II.2.1. Activités " antimicrobienne, antibactérienne et antifongique"	92
II.2.2. Activité antioxydante.....	94
II.2.3. Activité anti-inflammatoire	95
II.2.4. Activité antituberculeuse	95
II.2.5. Activités antihypertensive et vasodilatation	96
II.2.6. Activité myorelaxante.....	97
II.2.7. Activité anticancereuse	98
II.3. Méthode de préparation des 3,4-DHPs.....	99
II.3.1. Utilisation des acides de Lewis	99
II.3.2. L'utilisation de l'Iode (I_2)	101
II.3.3. Utilisation des acides de Brønsted.....	102
II.3.2. Utilisation de la levure de boulanger	102
II.3.3. Synthèse asymétrique	103
II.3.4. Utilisation de la biocatalyse	104
II.3.5. Utilisation des supports solides	105
II.3.6. Utilisation des micro-ondes	107
II.3.7. Utilisation des ultrasons	108
II.3.. Utilisation de l'irradiation infrarouge	109
II.3.9. Utilisation des liquides ioniques	109
II.3.10. Utilisation du couple Oxyde-Métal	109

II.3.11. Utilisation des nanoparticules	110
II.3.12. Utilisation de la méthode sans catalyseur	111
II.4. Résultats et discussion.....	114
II.5. Conclusion.....	128
II.6. Partie expérimentale.....	129
Bibliographie.....	139

Chapitre III : Nouvelles procédures « vertes » dans la synthèse des dérivés du tétrahydrobenzo[b]pyrane

III.1. Introduction.....	147
III.1.1. Nomenclature des tétrahydrobenzo[b]pyranes	148
III.1.2. Mécanisme de la réaction	149
III.2. Intérêts biologiques des tétrahydrobenzo[b]pyranes	150
III.2.1. Activités " antimicrobienne, antibactérienne et antifongique"	150
III.2.2. Activité anticancéreuse.....	153
III.2.3. Activité antirhinovirus.....	154
III.2.4. Activité neuroprotective.....	155
III.2.5. Activité antioxydante.....	156
III.2.5. Activité protectrice du cartilage.....	157
III.3. Méthodes de préparation des tétrahydrobenzo[b]pyranes	158
III.3.1. Utilisation de la méthode électroorganique.....	158
III.3.2. Utilisation des acides de Lewis	158
III.3.3. Utilisation de l'Iode moléculaire (I ₂ avec K ₂ CO ₃).....	161
III.3.4. Utilisation des bases de Lewis	162
III.3.5. Synthèse asymétrique	163

III.3.6. Utilisation des supports solides	164
III.3.7. Utilisation des micro-ondes	165
III.3.8. Utilisation des liquides ioniques	165
III.3.9. Utilisation des nanoparticules	168
III.3.10. Utilisation de la méthode sans catalyseur	169
III.4. Résultats et discussion.....	171
III.5. Conclusion.....	178
III.6. Partie expérimentale.....	179
Bibliographie.....	183
CONCLUSION GENERALE.....	187

Introduction Générale

Introduction générale.

Le plus grand défi de toutes les branches de la science moderne est de créer une harmonie entre la nature et l'être humain.

La chimie est une science où le "savoir" n'est jamais séparé de "faire", cela fait d'elle un vaste domaine d'innovation. Le rôle principal de la chimie est d'améliorer l'environnement de l'être humain ainsi que de protéger sa vie avec les moyens les plus simples et disponibles.

Jusqu'à présent, la société a tendance à considérer que la chimie et l'industrie chimique nuisent à l'environnement et que tout produit chimique créé par l'homme comme funeste et tout ce qui est naturel comme bon, cela est dû sans doute aux accidents dangereux qui ont laissé une mauvaise image de la chimie et l'industrie chimique, citant par exemple :

-L'explosion d'un réacteur dans l'usine chimique d'Icmesa (Milan-Italie, 10-07-1976) ; contamination de plus de 1.800 personnes.

-Une fuite d'un gaz mortel l'isocyanate de méthyle (MIC) d'une usine de pesticide (Bhopal-Inde, 03-12-1984) ; près de 20.000 morts et 100.000 handicapés.

-Explosion de l'usine de Nitrate d'Ammonium AZF (Toulouse-France, 21-09-2001) ; 29 morts et 450 blessés.

Le terme de chimie verte traduit le concept de chimie pour un développement durable.

La chimie durable ou chimie verte peut être assimilée à une chimie qui maîtrise durablement son empreinte environnementale, tout en respectant les impératifs de compétitivité économique et de progrès social ; elle est résolument un secteur multisectoriel et les grands enjeux concernent plus spécifiquement la durabilité des procédés, la gestion des ressources et l'intégration de la chimie dans les filières d'avenir.

Autrement dit, une chimie qui veille à l'équilibre économique, social et environnemental du milieu dans lequel elle s'insère. Elle vise notamment:

- A concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire et d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses ¹ (une définition est proposée par "U.S. Environmental Protection Agency" en 1991).

- A l'optimisation des procédés (valorisation des déchets, économie d'atomes, d'énergie, de temps...) par l'adoption des douze principes de la «Green Chemistry» suivants :
 1. **La Prévention** : développement de réaction qui induit moins de déchets; ce qui évite l'élimination de ces derniers.
 2. **l'Economie d'atome** : incorporer le maximum d'atomes des réactifs dans les produits finaux, moins de produits secondaires donc moins de déchets ; (comme par exemple : les réarrangements, transpositions, MCRs, condensations...).
 3. **Synthèses moins dangereuses** : donc l'utilisation des réactifs chimiques peu toxiques et non polluants.
 4. **Conception de produits chimiques plus sécuritaires** :
Donc assurer la fabrication et la commercialisation des produits pharmaceutiques, cosmétiques ou phytosanitaires plus sûrs.
 5. **Solvants et Auxiliaires plus sécuritaires** : l'utilisation des réactions : sans solvant ou sur support solide minéral ...peuvent améliorer les facteurs.
 6. **Conception pour l'efficacité énergétique** : les besoins énergétiques des procédés doivent être minimisés, en choisissant comme solution l'utilisation des Micro-ondes, température et pression ambiantes.
 7. **Utilisation des matières premières renouvelables** : la matière première qui dérive des plantes est facile à être renouvelée et moins coûteuse plutôt que celle qui dérive du pétrole et de gaz naturel.
 8. **Réduction du nombre de dérivés**: réduction des produits dérivants qui apparaissent avant l'obtention du produit final, en minimisant l'utilisation des agents réactifs, des radicaux bloquants (protecteurs/déprotecteurs) qui peuvent produire des déchets.
 9. **La catalyse** : c'est le facteur auquel on s'intéresse, pour son rôle important dans une réaction par sa seule présence ou par son intervention : (il accélère la réaction en réduisant le temps et l'énergie nécessaire, il peut réduire les déchets, augmenter la sélectivité, diminuer la quantité des réactifs utilisés, peut catalyser deux produits qui sont solubles dans des différents solvants par transfert de phase du à leur caractère bipolaire), et qui revient à sa forme initiale.
 10. **Conception de la dégradation** : les produits chimiques synthétisés doivent être dégradés en substances non toxiques et non persistantes dans l'environnement.

11. **Analyse en temps réel pour la prévention de la pollution** : c'est-à-dire : suivre et calculer la durée avant la péremption et la dégradation d'un produits chimique, pour prévenir la pollution.
12. **Chimie essentiellement sécuritaire afin de prévenir les accidents** : les substances utilisées devraient être choisies depuis le début, d'une façon à minimiser les risques d'accident chimiques.

Depuis la définition des douze principes de la chimie verte ² par P. Anastas et J. Warner à la fin des années 1990, cette dernière a connu un essor fulgurant et intervient aujourd'hui dans tous les niveaux de la société, de l'aspect sociétal à l'émergence de technologies, procédés et produits toujours plus innovants et plus sécuritaires.

La biotechnologie a permis l'apparition et la découverte de plusieurs outils novateurs dont la chimie combinatoire, cette dernière répond essentiellement à la nécessité de développer de nouveaux médicaments via des protocoles de synthèse rapides, efficaces et avec une grande quantité. Pour cela, la conception et la mise en œuvre de nouveaux procédés de synthèse durable est l'un des défis majeurs dans la synthèse organique moderne.

Les réactions à composants multiples (MCR) ³ sont une classe importante des réactions en tandem.

Grâce à leur capacité intrinsèque à former plusieurs liaisons en une seule étape, les réactions à composants multiples sont assurément un outil de choix dans le domaine de la chimie combinatoire, dans le fait qu'elles permettent de générer en un temps record et avec de bons rendements des structures moléculaires présentant une grande complexité.

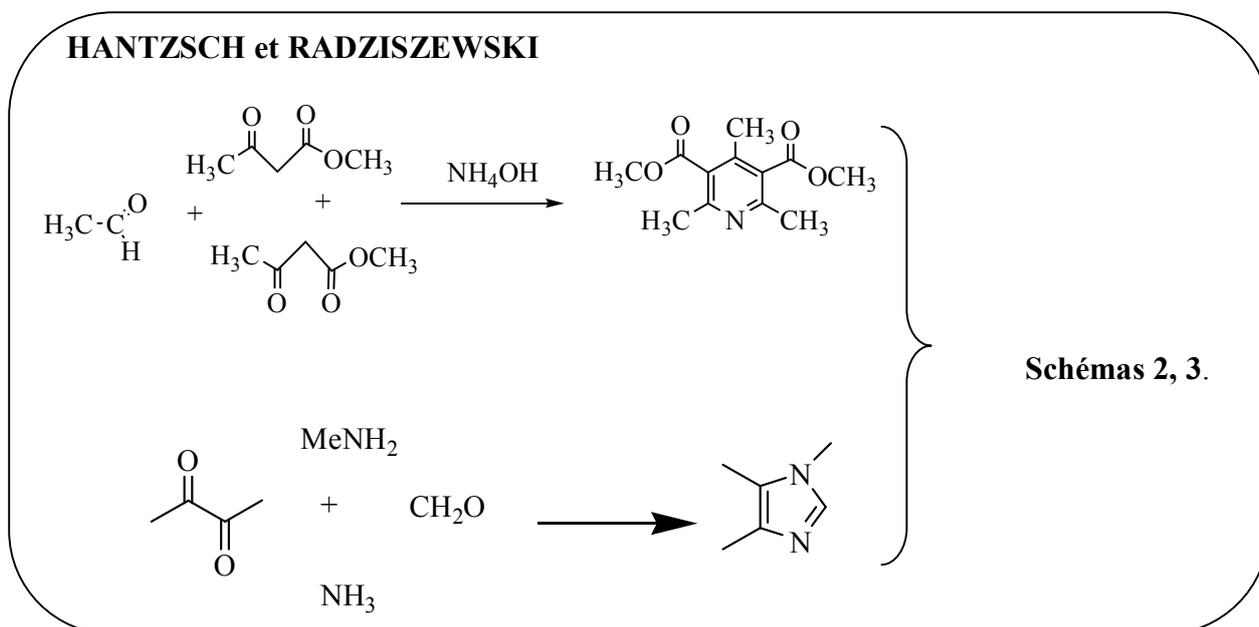
La première MCR a été réalisée en **1850**, par Aldolph **STRECKER**, qui a synthétisé les α -amino acides après l'hydrolyse des α -aminonitriles via l'addition de : un aldéhyde, le cyanure de potassium et le chlorure d'ammonium ⁴ (Schéma 1).

STRECKER

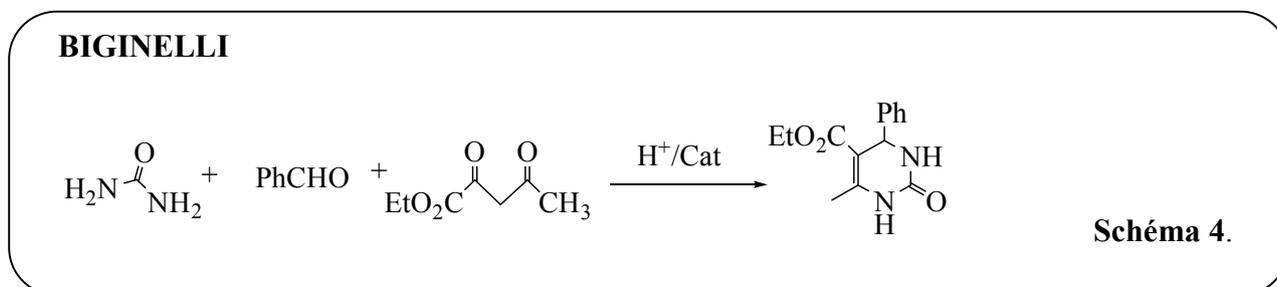


Schéma 1.

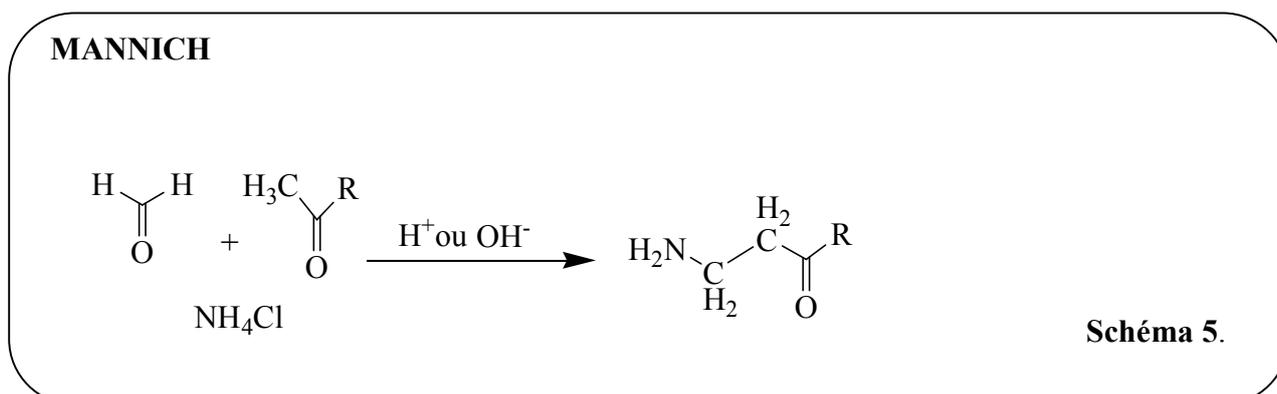
En **1882**, la première synthèse MCR d'hétérocycles par **HANTZSCH**, via une réaction entre un aldehyde, deux molécules de β -cétoester, et l'ammoniaque comme donneur d'azote⁵, la même année **RADZISZEWSKI** prépara des produits à noyau imidazolique⁶, (Schémas 2,3).



La synthèse des 3,4-dihydropyridin-2(1H)-ones en **1891** par **BIGINELLI**, vient quelques années après, en faisant réagir un aldehyde, un β -cétoester et l'urée⁷, (Schéma 4).



MANNICH propose la synthèse des β -aminocétone en **1912**, via une condensation du formaldéhyde, une amine et un composé carbonyle énolisable⁸ (Schéma 5).



En 1917, **ROBINSON**⁹ réalisa la synthèse de produits naturels tels que la tropinone comme le montre le Schéma 6.

ROBINSON

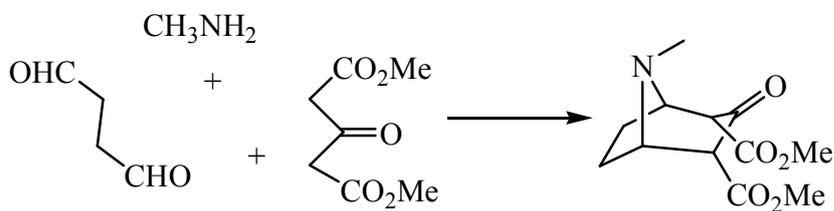


Schéma 6.

En utilisant un carbonyle, un acide carboxylique et un isocyanide, **PASSERINI** en 1921 put synthétiser les carboxamides¹⁰ (Schéma 7).

PASSERINI

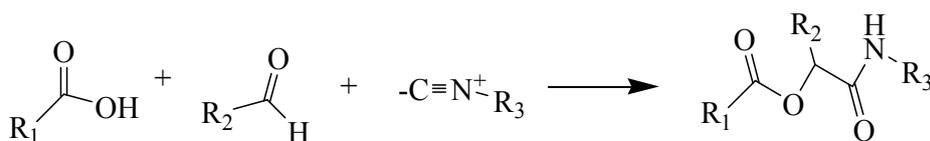


Schéma 7.

En 1934, **BUCHERER-BERGS** proposeront la première synthèse à quatre composants pour obtenir les hydantoïnes¹¹ (Schéma 8).

BUCHERER-BERGS

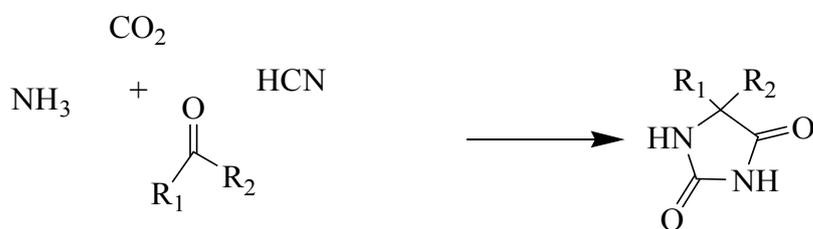


Schéma 8.

UGI en 1959 développa la réaction de Passerini en ajoutant un nouveau réactif qui est une amine primaire ¹² (Schéma 9).

UGI

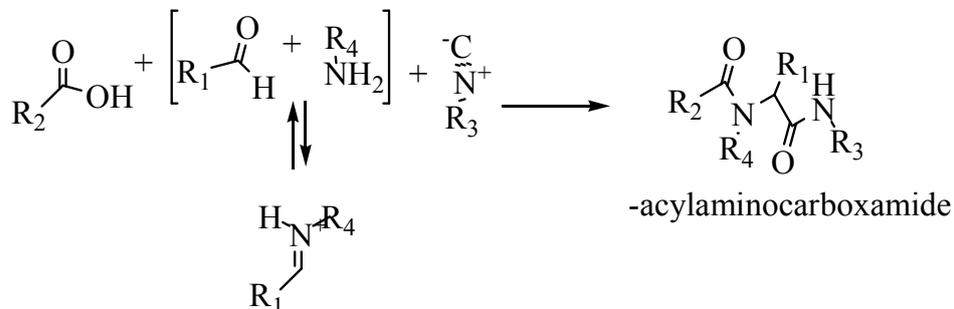


Schéma 9.

En 1973, PAUSON et coll. développèrent une MCR pour la synthèse des cyclopentanones ¹³ (Schéma 10).

PAUSON et Coll.

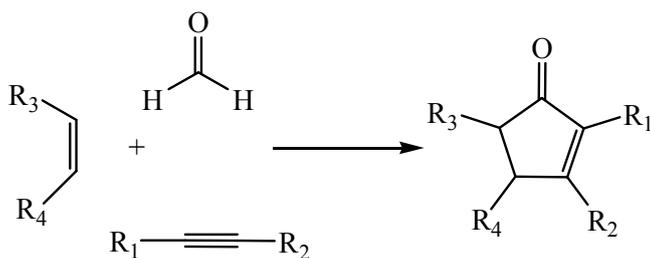


Schéma 10.

YONEMITSU et coll. (1978), préparèrent des structures indoliques en utilisant : l'indole et l'acide de Meldrum, une réaction que BAILEY développa peu après (1983) ; ^{14, 15, 16} (Schémas 11, 12).

YONEMITSU et Coll.

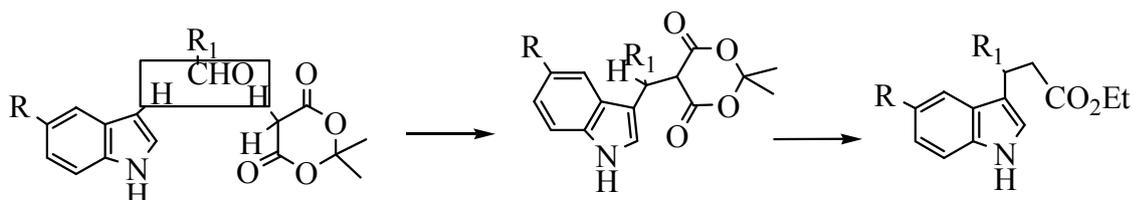


Schéma 11.

BAILEY

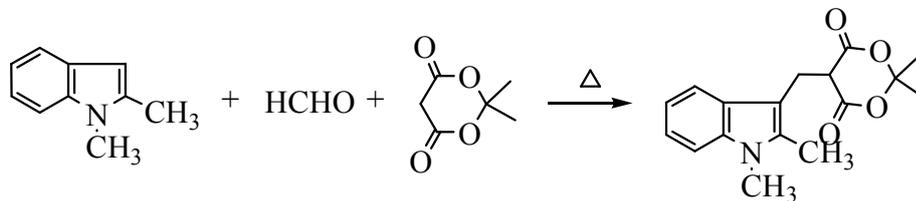


Schéma 12.

En 1993, **PETASIS** développa la réaction de Mannich, en remplaçant le composé carbonyle énolisable par l'acide vinyl boronique pour préparer les allylaminés ¹⁷ (Schéma 13).

PETASIS

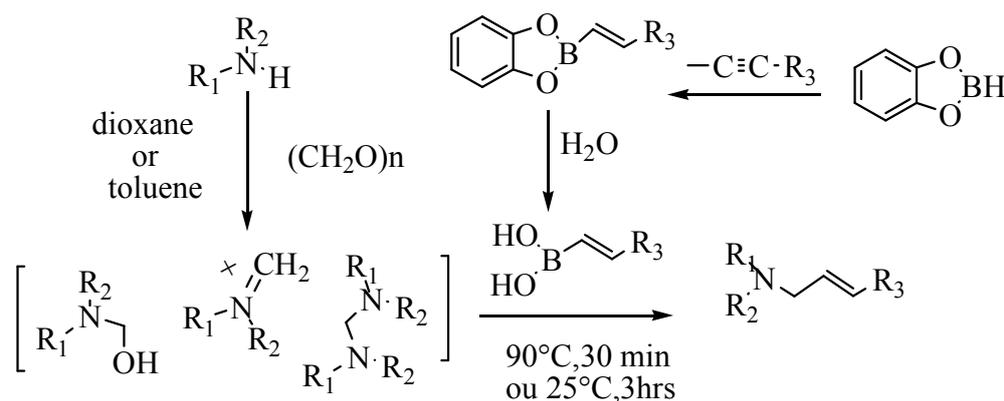


Schéma 13.

Ces réactions sont appropriées pour la synthèse organique verte, car elles impliquent des processus dans lequel trois ou plusieurs composants réagissent directement pour former un produit unique, ce qui donne une bonne économie d'atome. ^{3, 18-20}

Il est important de noter que dans ces réactions l'isolement de produits intermédiaires est inutile, ce qui rend le procédé plus simple.

Par conséquent, les MCR aussi appelées processus one-pot sont utiles dans la synthèse organique verte parce qu'ils ont beaucoup d'atouts importants dont le petit nombre d'étapes, et

par conséquent une procédure de purification simple, ce qui améliore l'efficacité de synthèse, et l'économie du temps, des solvants et autres ressources, ces facteurs sont en accord avec les principes de la chimie verte.

Ainsi, on comprend que les réactions à composants multiples aient attiré l'attention des chercheurs, que ce soit dans les universités ou dans l'industrie. Notre laboratoire, spécialisé dans la synthèse des molécules d'intérêts biologiques, s'inscrit parfaitement dans le cadre de cette dynamique.

Les réactions "one-pot" permettent de construire, d'une manière rapide, des molécules complexes cycliques très diversifiées et qui ont des intérêts et des potentiels très intéressants, dans les domaines de la pharmacie et dans la médecine.

Le travail de recherche réalisé dans le cadre de cette thèse est basé sur les composés provenant de trois grandes réactions : celle de Biginelli, celle de Hantzsch et la synthèse des tétrahydrobenzo[β]pyranes ayant pour but d'améliorer les stratégies de synthèse par des procédures expérimentales commodes et peu coûteuses, tout en respectant l'environnement.

La chimie verte a permis d'introduire des molécules naturelles dans ces réactions, pour jouer le rôle de catalyseurs, on peut citer comme exemples: les ligands, les enzymes, les acides naturels comme l'acide citrique et le jus de citron. Elle a permis aussi de développer des méthodes douces et respectueuses de l'environnement comme : les micro-ondes, les ultrasons, les supports, parfois des méthodes sans solvant et sans catalyseur; qui permettent une économie de l'énergie, du coût et du temps, et peuvent influencer sur le rendement de la réaction qui est notre objectif majeur.

Pour notre part, nous avons utilisé deux catalyseurs acides de Brønsted cycliques d'origine naturels: l'acide ascorbique (Vitamine. C) très disponible; et: l'acide acétyl salicylique (l'Aspirine) : **Figures : (1-2)**.

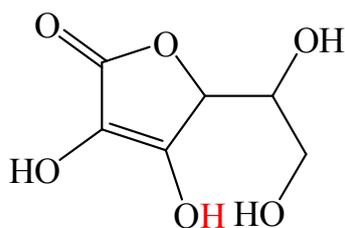


Figure : 1

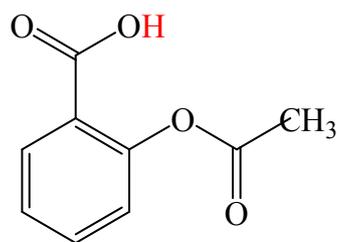


Figure : 2

Cette thèse est structurée en trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré à la réalisation d'une cyclocondensation en une seule étape de 2mmol d'aldéhyde, 2mmol de β -cétoester et 3mmol de l'urée ; dans un milieu sans solvant et à une température de 80°C, en introduisant une quantité catalytique de (5mol%). Ces conditions ont été optimisées pour les deux catalyseurs, une comparaison a été faite sur l'effet catalytique des deux acides de Brønsted sur les rendements des DHPMs et le temps réactionnel nécessaire. (Schéma: 1).

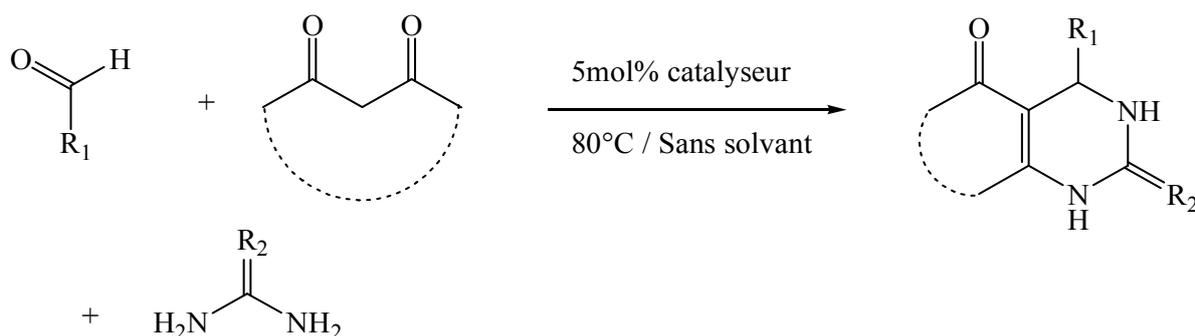


Schéma 1

Le deuxième chapitre fait l'objet de la synthèse de deux séries des dérivés de la 1, 4-dihydropyridine par une cyclocondensation à 80°C et en milieu sec d'aldéhyde, un β -cétoester avec l'acétate d'ammonium, à l'aide d'une quantité catalytique (5mol%) des acides de Brønsted proposés. (Schéma: 2).

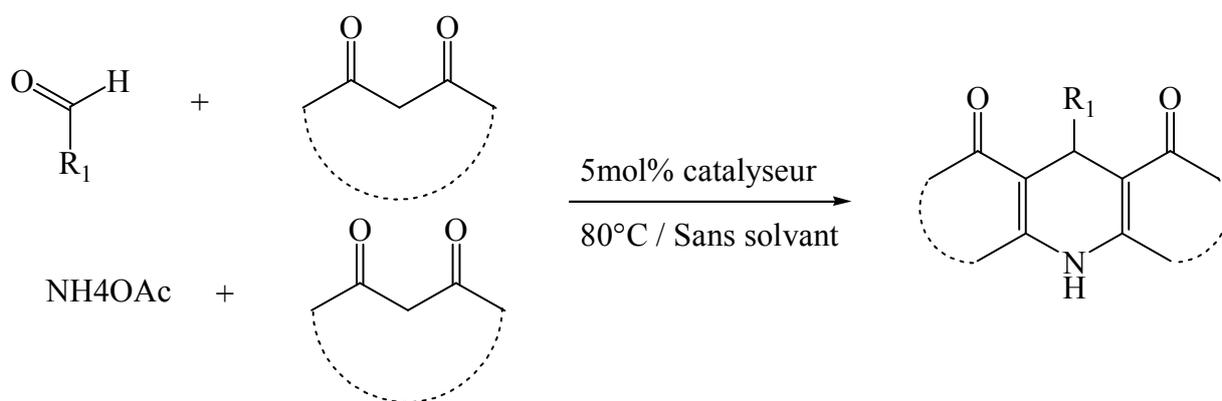


Schéma 2

Le troisième chapitre sera consacré à l'étude sur l'efficacité de ces nouveaux catalyseurs en les employant dans une réaction one-pot, qui a permis d'accéder à la classe des produits tétrahydrobenzo[β]pyranes. La synthèse de ces composés nécessite (5mol%) de ces catalyseurs pour la condensation entre un aldéhyde, un β -cétoester et le malonitrile, dans un milieu sans solvant, à 80°C, pour donner les produits désirés via une voie nouvelle et verte. (Schéma: 3).

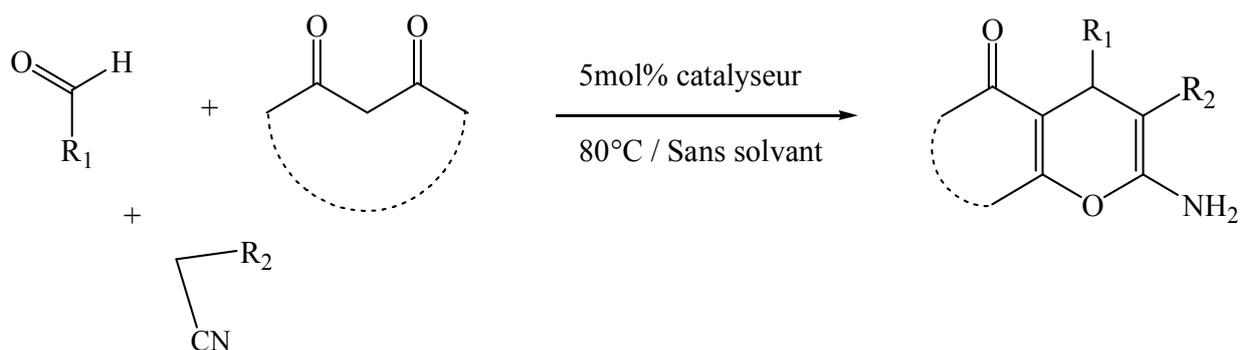


Schéma 3

On termine notre manuscrit dans le cadre de cette thèse par une conclusion générale mettant en relief notre contribution dans la synthèse organique.

Bibliographie :

- [1] : (a) Lancaster, M. *Green Chem.* **2002**, 310.
- [2] : Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chem.* **1998**, 30.
- [3] : Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent reactions*; eds.; Wiley-VCH; Weinheim. **2005**.
- [4] : (a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27; (b) A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349.
- [5] : (a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1; (b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Ges.* **1890**, 23, 1474.
- [6] : Radziszewski, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 1499.
- [7] : (a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962; (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Ges.* **1893**, 26, 447; (c) Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360; (d) Biginelli Reaction [*Ber.* **1891**, 24, 1317]; (e) Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1889**, 19, 212.
- [8] : (a) Mannich, C.; Kroschl, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647; (b) Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**, 255, 261.
- [9] : (a) Robinson, R. J. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 876.
- [10] : (a) Passerini, M. *Gazz. Chem. Ital.* **1921**, 51, 126; (b) Passerini, M. *Gazz. Chem. Ital.* **1921**, 51, 181; (c) Passerini, M. *Gazz. Chem. Ital.* **1923**, 53, 331.
- [11] : (a) T. Bucherer, H. Barsch, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 151; (b) S. Kubik, R. S. Meisner, J. Rebek, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 36, 6635.
- [12] : Ugi, I.; Steinbruckner, C. *DE-B I.* **1959**, 103, 337.
- [13] : Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. I.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1973**, 9, 977.
- [14] : Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 20, 1759.
- [15] : Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 30, 7437.
- [16] : Bailey, A. S.; Ellis, J. H.; Peach, J. M.; Pearman, M. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1983**, 1, 2425.
- [17] : Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16463.
- [18] : Pandey, G.; Singh, R.; Gary, A.; Singh, V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2137.
- [19] : Ugi, I.; Werner, B.; Domling, A. *Molecules.* **2003**, 8, 53.
- [20] : Kappe, C. *Chem. Res.* **2000**, 33, 879.

Chapitre I

**Nouvelles procédures « vertes » dans la
synthèse des dérivés de la 3,4-
dihydropyrimidin-2(1*H*)-one**

I.1. Introduction.

Les réactions multicomposants (MCRs) sont parmi les protocoles les plus importants dans la synthèse organique et la chimie médicinale ¹. Cela réside sur le fait que des produits diversifiés et complexes peuvent être synthétisés en faisant varier les réactifs, en une seule étape et selon le même mode opératoire. La diversité, l'efficacité et l'accès rapide aux petites et très fonctionnalisées molécules organiques rendent cette approche d'importance centrale actuellement dans la construction de bibliothèques combinatoires et l'optimisation de processus de synthèse de médicaments ².

En 1893, le chimiste italien Pietro Biginelli a donné naissance aux 2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidines sous l'acronyme de (THPMs) par l'intermédiaire d'une condensation one-pot à trois composants entre un aldéhyde (1), l'urée (3) et un composé dicarboxylé facilement énolisable (2), en présence d'acide de Brønsted ³ comme le montre le (schéma: I.1).

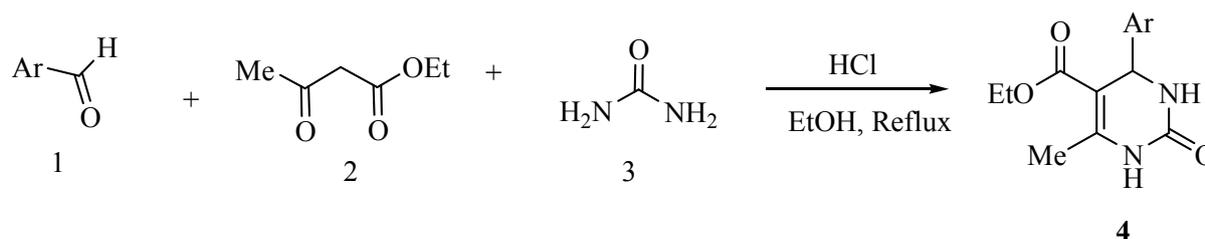
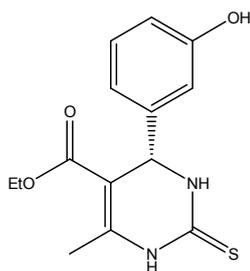
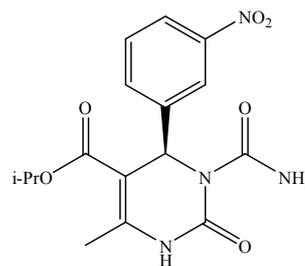
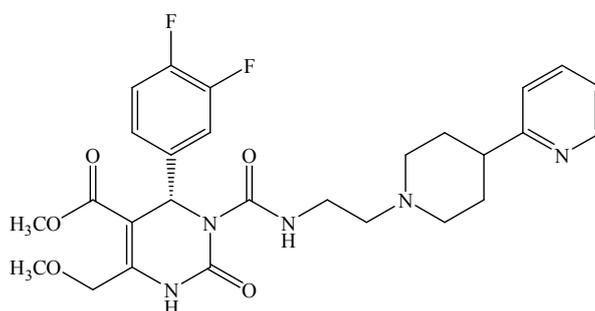


Schéma : I.1

Recemment, la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2 (1*H*) -ones/thiones a attiré l'attention de nombreux chercheurs dans le domaine de la chimie organique ; cette attention peut être attribuée à leur éventail fascinant de propriétés thérapeutiques et pharmacologiques, comme antiviral, antitumoral (**Fig : I.1**), antibactérien, anti-inflammatoire ⁴, en outre certains d'entre eux ont émergé comme bloqueurs de canaux calciques (**Fig : I.2**), ou comme des antihypertenseurs, ou des antagonistes. (**Fig : I.3**) ⁵

La réaction de Biginelli implique plusieurs critères de la chimie verte comme la réduction du nombre d'étapes, qui permet une réduction des exigences de purification et donc une économie de temps et d'argent, une sélectivité qui permet la production de molécules hautement pures et actives en minimisant la quantité des sous produits et donc une élimination de la pollution.

**Fig : I.1** : (S)-monastrol (anticancer)**Fig : I.2** : (R)-SQ 32,926 (inhibiteur des canaux calciques)**Fig : I.3** : (S)-L-771,668 (antagoniste des α -1A-adrenorecepteurs)

La méthode rapportée par Biginelli a connu un essort fulgurant; néanmoins elle souffre de la longue durée de la réaction, d'une forte acidité du milieu réactionnel et de faibles rendements.

Plusieurs procédures nouvelles et améliorées qui répondent aux exigences de la chimie verte ont été signalées, et qui conduisent à des produits chimiques respectueux de l'environnement ; comme l'utilisation de divers catalyseurs, qui sont sûrs, sélectifs, disponibles et non toxiques ou d'utiliser un autre type de catalyseurs qui sont des matières recyclables tels que les liquides ioniques ⁶, nanoparticules ⁷, des supports solides ⁸, ou en appliquant des méthodes telles que les micro-ondes ⁹, les ultrasons ⁹ ou l'irradiation UV ¹⁰, sans solvant et sans catalyseur ¹¹, afin d'optimiser l'économie de l'énergie, du temps et de la matière.

I.1.1. Historique de la réaction de Biginelli.

La première structure des 3,4-dihydropyrimidinones a été formée à partir d'une condensation d'un aldéhyde aromatique, un β -cétoester avec l'urée dont le nom est 6-méthyl-2-oxo-4-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle. Depuis, trois librairies de réactifs de départ ont contribué dans l'élargissement de la production des DHPMs: il s'agit des aldéhydes, des composés à méthylène activé et des dérivés de l'urée. (**Fig : I.4**)

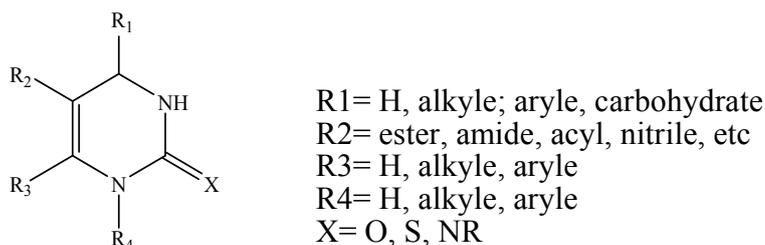


Fig : I.4

I.1.1.1 : Aldéhydes.

Plusieurs types d'aldéhydes ont été utilisés dans cette réaction. On peut trouver des aldéhydes hétérocycliques complexes, mais aussi des aldéhydes chiraux, des aldéhydes aromatiques qui sont les plus utilisés, des aldéhydes aliphatiques, ces derniers sont moins utilisés, à cause de leur faible réactivité. (**Fig : I.5-I.17**)

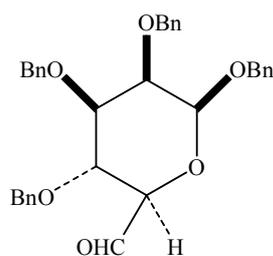


Fig: I.5

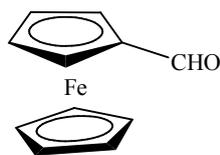


Fig: I.6

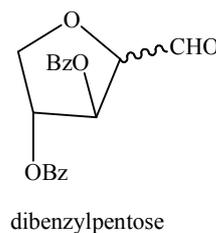


Fig: I.7

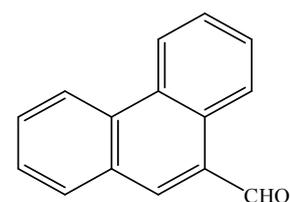


Fig: I.8

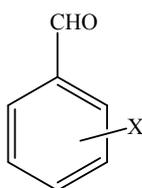


Fig: I.9

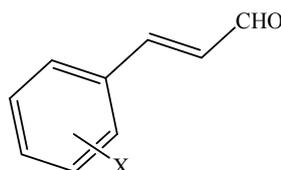


Fig: I.10

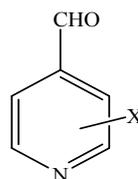


Fig: I.11

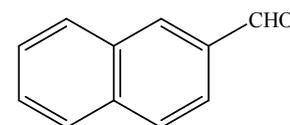


Fig: I.12

X= H, Cl, Br, R, OH, CF₃, NO₂, OR, etc

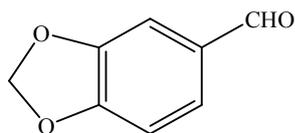


Fig: I.13

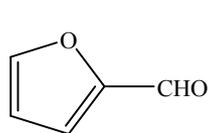


Fig: I.14

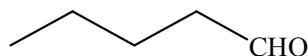


Fig: I.15

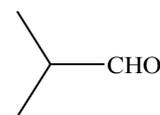


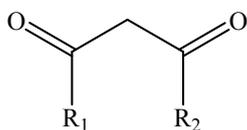
Fig: I.16



Fig: I.17

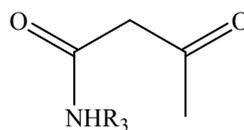
I.1.1.2 : Composés à méthylène activé.

Les DHPMs peuvent être synthétisés à partir des β -dicarbonylés acycliques ou cycliques, ou autres types de méthylènes activés. (Fig : I.18-I.26)



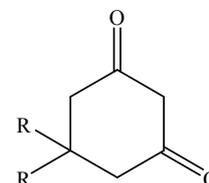
$R_1 = \text{Me, NEt}_2, \text{Ph, Et, NO}_2, \text{CH}_2\text{Cl, OCH}_2\text{Cl}$
 $R_2 = \text{Me, OEt, OMe}$

Fig: I.18



$R_3 = \text{Ph, H, Me, CO}_2\text{CH}_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{C}_2\text{H}_5$

Fig: I.19



$R = \text{H, CH}_3$

Fig: I.20

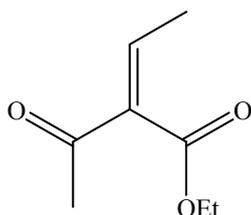


Fig: I.21

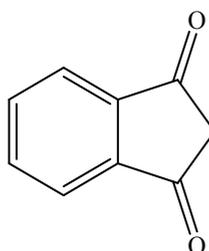


Fig: I.22

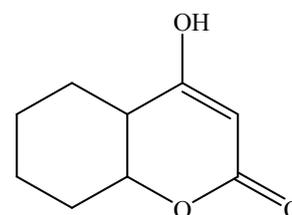


Fig: I.23

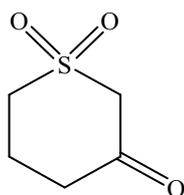


Fig: I.24

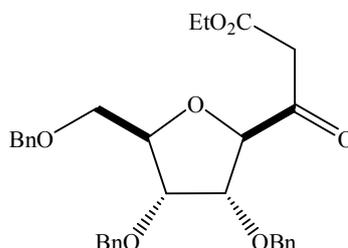


Fig: I.25

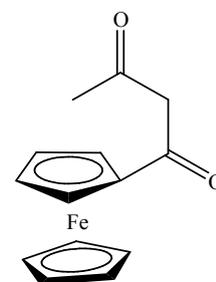
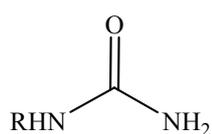


Fig: I.26

I.1.1.3 : L'urée et ses dérivés.

Dans la condensation de Biginelli, l'urée et ses dérivés sont utilisés comme source d'azote nécessaire pour obtenir le cycle tétrahydropyrimidine. Cependant la thiourée et ses dérivés sont moins intégrées pour raison des rendements obtenus plus faibles des DHPMs, et de la longue durée de la réaction. (Fig: I.27-I.31)



R= H, Ph, Me,

Fig: I.27

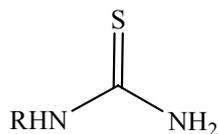
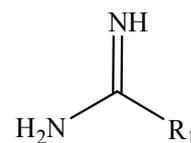


Fig: I.28



R1= NH2, OMe

Fig: I.29

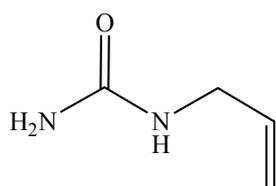


Fig: I.30

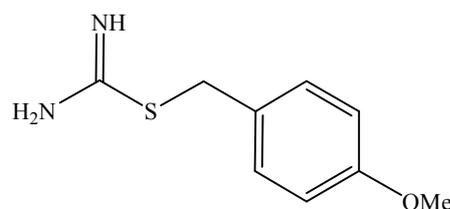


Fig: I.31

I.1.2. Mécanisme de la réaction de Biginelli.

Le mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli reste toujours en discussion pour les chimistes. Plusieurs propositions ont été formulées, et elles passent par les intermédiaires suivants : (Fig: I.32-I.36)

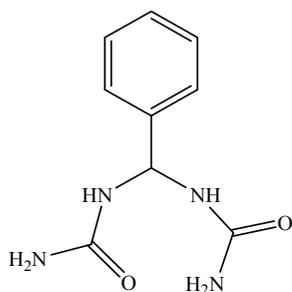


Fig: I.32

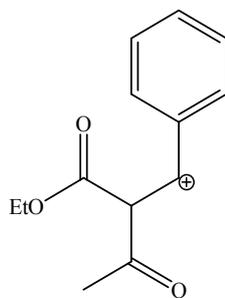


Fig: I.33

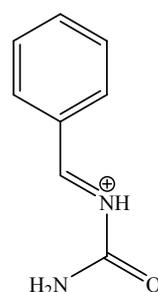


Fig: I.34

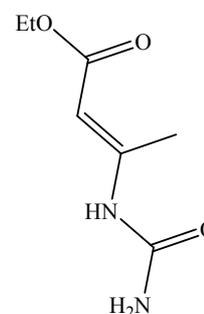


Fig: I.35

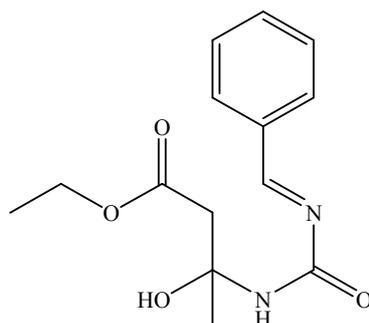


Fig: I.36

En 1933, Folkers et Johnson¹² ont réalisé la première étude sur le mécanisme de cette réaction. Ils ont prouvé la formation de l'intermédiaire **Fig: I.32**, ce qui indique une condensation entre un aldéhyde et deux molécules de l'urée via (N,N-benzylidenebisurée), ce bis-uréide va ensuite réagir avec l'acétoacétate d'éthyle par une addition nucléophile (Schéma I.2).

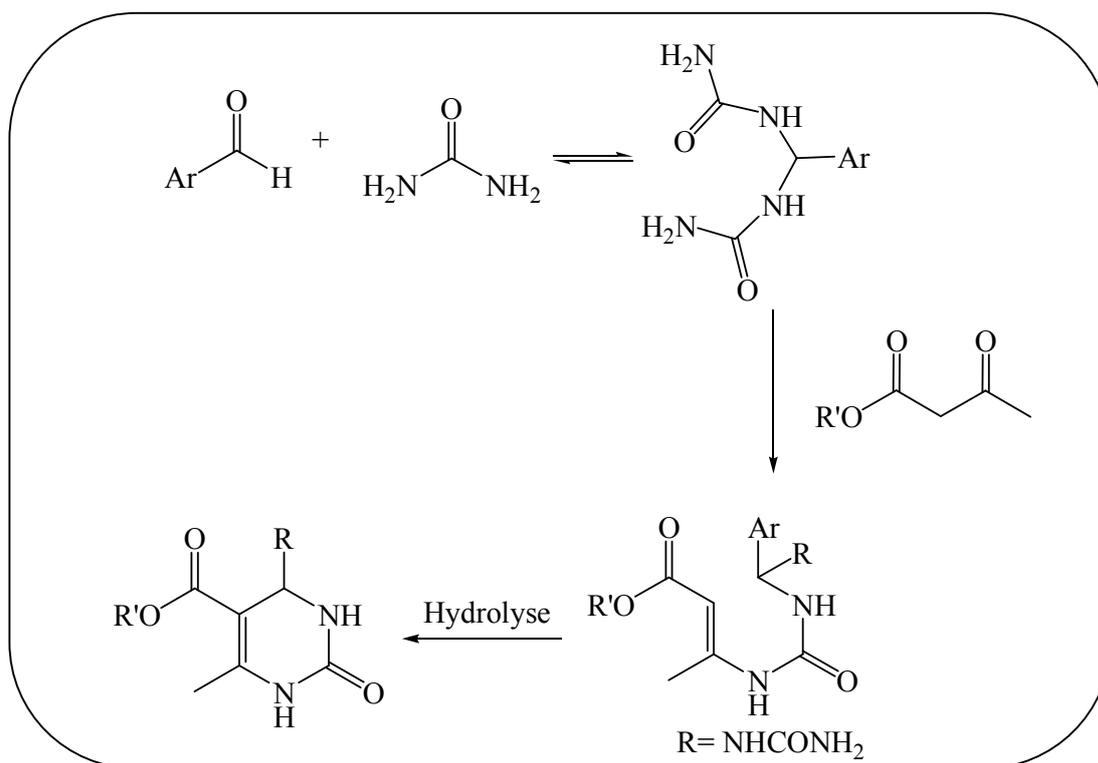


Schéma:I.2

En 1973, Sweet et Fissekis¹³ ont rapporté le mécanisme de la condensation de Biginelli par l'intermédiaire d'un catalyseur acide, où l'aldéhyde et l'acétoacétate d'éthyle réagissent par

une condensation aldolique, pour obtenir un carbocation, et par une addition nucléophile de l'urée suivie d'une cyclisation intramoléculaire et une déshydratation pour conduire au produit final (Schéma I.3).

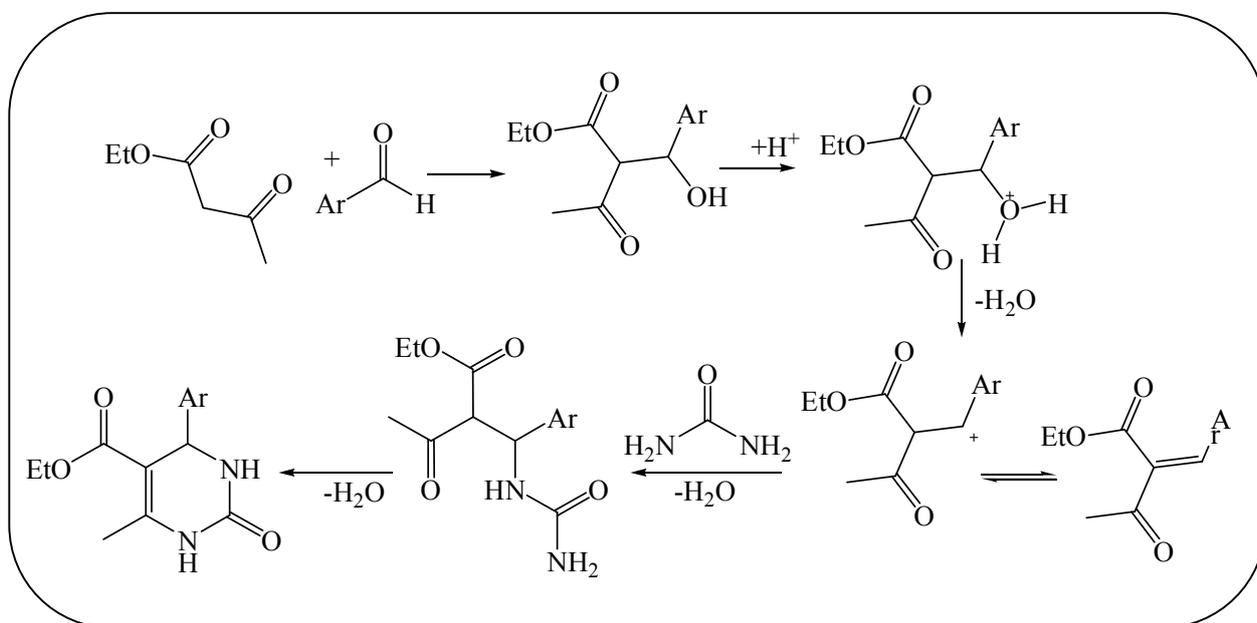


Schéma: I.3

En 1997, Kappe ¹⁴ observe la formation du *N*-acyliminium (Fig: I.34) après une attaque nucléophile de l'urée sur l'aldéhyde, suivie d'une addition nucléophile de l'acétoacétate d'éthyle (Schéma I.4).

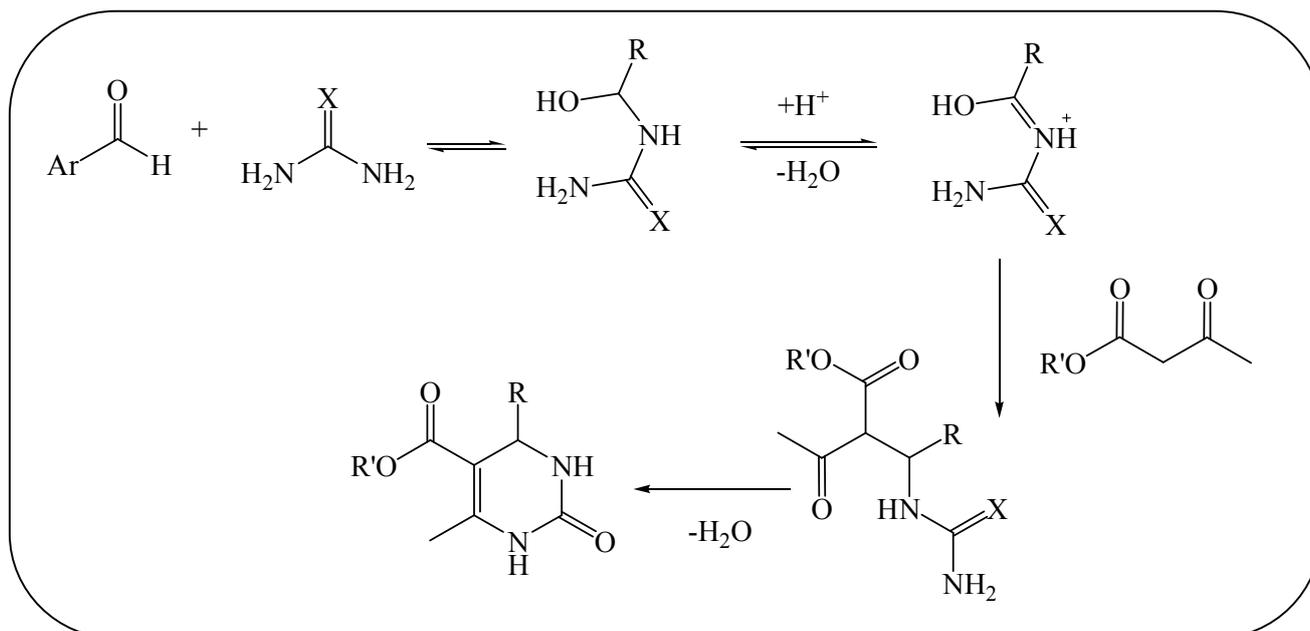


Schéma: I.4

En 2007, Capanec ¹⁵ ont rapporté une étude sur le mécanisme réactionnel de la synthèse des produits de Biginelli via le l'intermédiaire **Fig: I.35** (Schéma I.5).

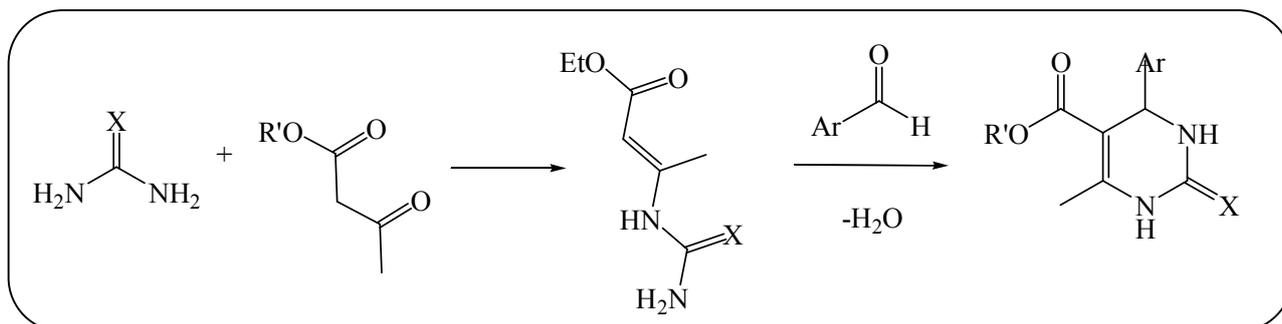


Schéma: I.5

En 2011, Raj et *Coll.* ¹⁶ ont rapporté le mécanisme de la réaction de biginelli en utilisant une base (K_2CO_3) comme catalyseur, et en suivant le déroulement de la réaction par spectrométrie de Masse.

Les résultats remarquables sont les suivants :

- Aucun signe de formation de bis-uréide ce qui exclut la possibilité de la voie bis-uréide.
- Une condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde et l'acétoacétate d'éthyle ne donne pas le produit final désiré.
- Apparition d'un pic détecté par spectrométrie de Masse, décrit l'intermédiaire **Fig: I.36**, qui confirme une condensation initiale entre l'urée et l'acétoacétate d'éthyle (via 3-ureido-crotonate), suivie d'une attaque du centre nucléophile résultant de la condensation sur l'aldéhyde.

Le mécanisme final rapporté par Raj et *Coll.* est le suivant (Schéma I.6) :

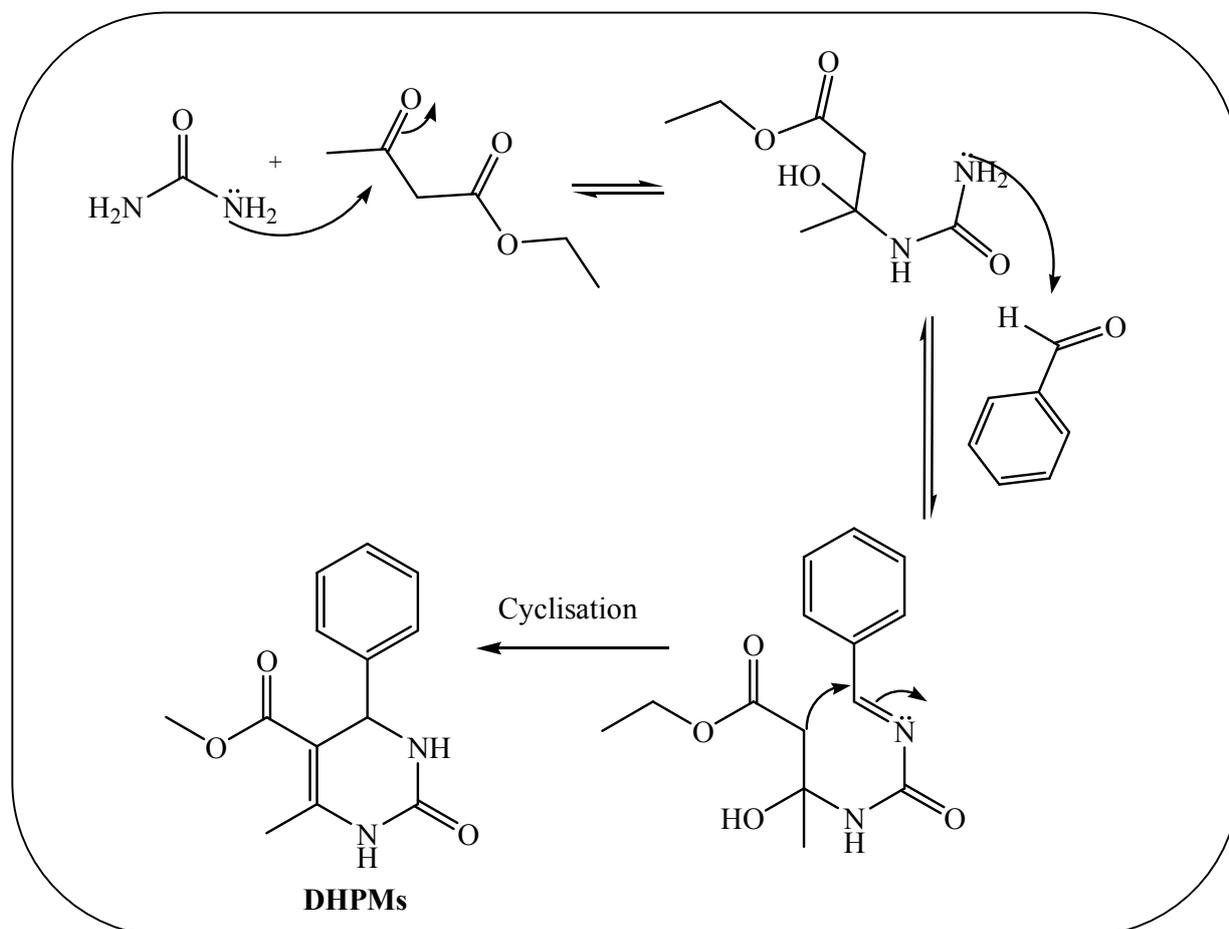
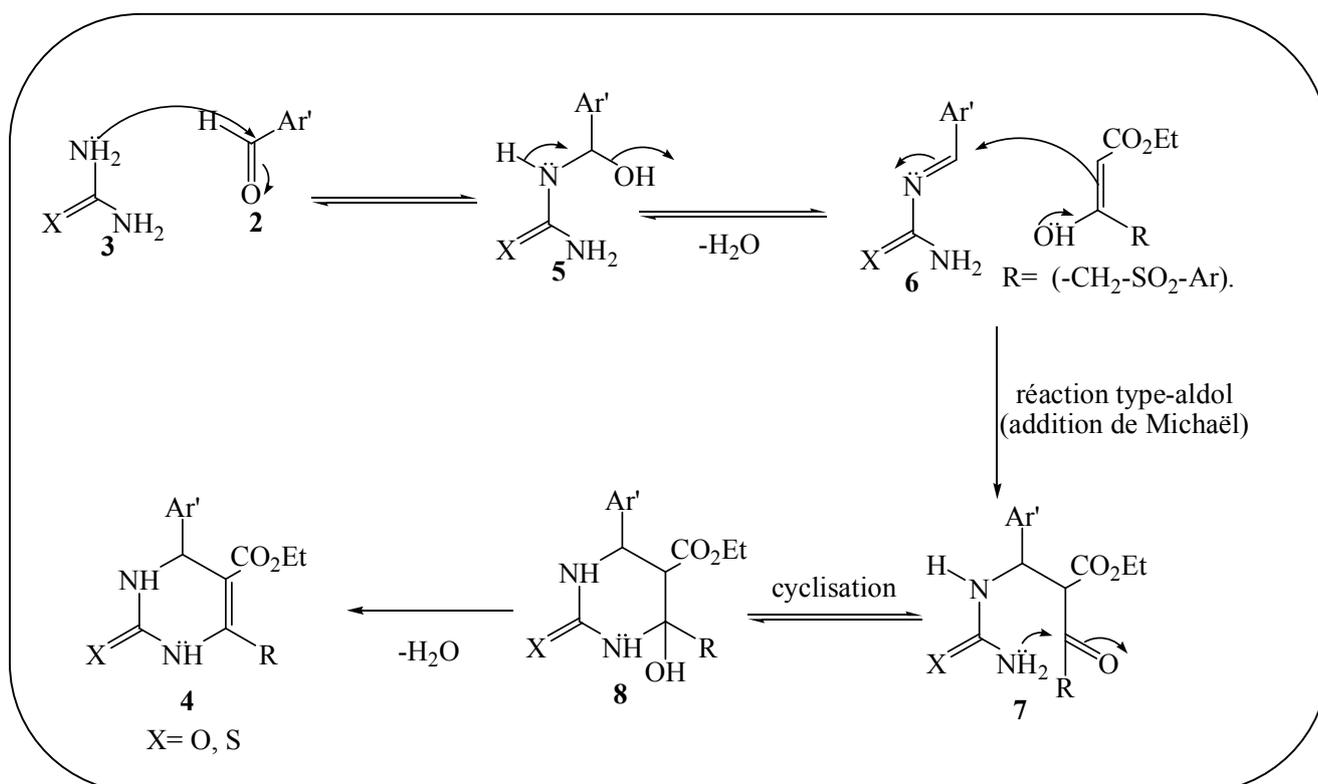


Schéma : I.6

En 2013, P. S. Harikrishnan et son équipe¹⁷ ont rapporté un mécanisme réactionnel pour cette réaction, ils ont prouvé que la réaction de Biginelli peu être réalisée dans des conditions : sans solvant, par irradiation des micro-ondes, et surtout sans catalyseur.

L'absence de ce dernier prouve que la première étape n'est pas l'ionisation du β -cétoester, et que c'est plutôt l'intermédiaire résultant de la condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde et l'urée / thiourée (**Fig: I.33**) qui provoque l'énolisation du β -cétoester (Schéma I.7).

Le mécanisme est illustré dans le schéma suivant :



Shéma : I.7

I.2. Intérêts biologiques des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones et dérivés.

I.2.1. Activité antiparasitaire.

- Des séries de 4-aryl-2-sulfanyl-6-méthyl-1, 4-dihydropyrimidines qui sont obtenues par une simple alkylation des 3, 4-dihydropyrimidin-2-thiones ont été étudiées pour une activité antiparasitaire (contre *Brugia Malayi* : parasites filaires lymphatiques) par Singh et son équipe¹⁸, un des produits a montré une puissante activité adulticide avec la stérilisation de vers femelles (68.61%) **Fig: I.37**, et il peut servir comme conducteur de prototype pour de plus amples optimisations et le développement de nouveaux agents antiparasitaires.

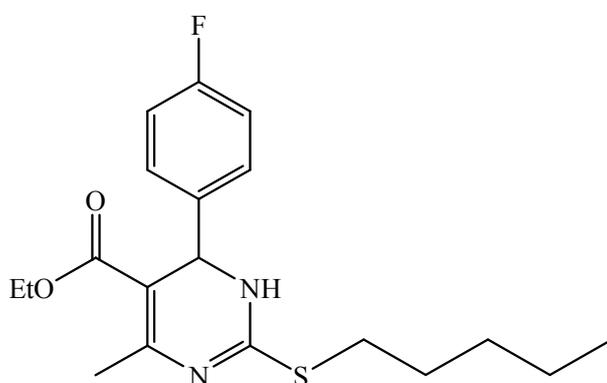


Fig: I.37

I.2.2. Activité antifongique et antimicrobienne.

- Une série de produits issue de la réaction de Biginelli, a été synthétisée et testée pour son activité antifongique et antimicrobienne par Akhaja et Coll.¹⁹, quatre produits ont montré une excellente activité contre tous les microbes et les souches fongiques utilisées, il s'agit des molécules suivantes: **Fig: I.38- Fig: I.41**.

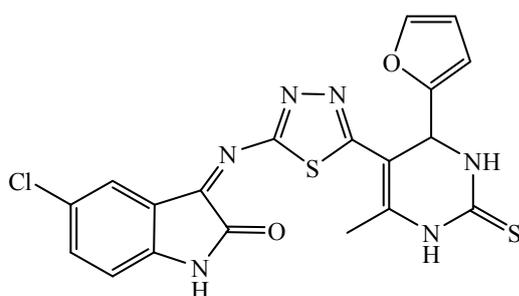


Fig : I.38

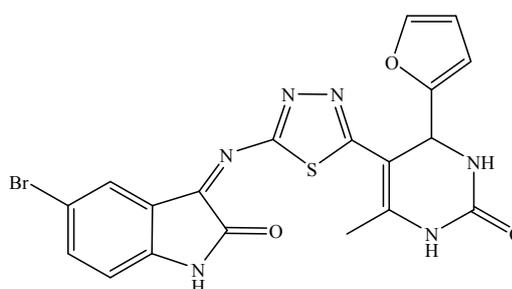


Fig : I.39

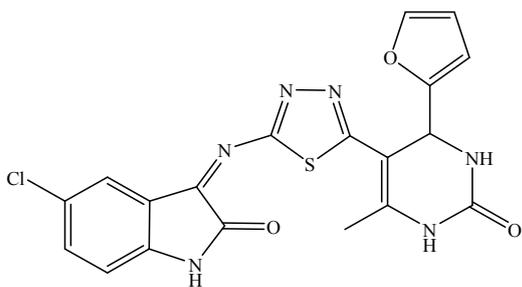


Fig : I.40

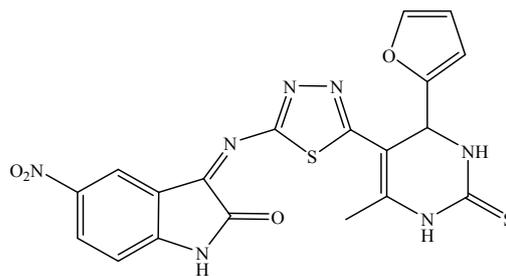


Fig : I.41

- Les tétrahydropyrimidinyl-1, 3, 4-thiadiazolylimino-1, 3-dihydro-2H-indol-2-ones et dérivés ont été synthétisés et ensuite leurs activités biologiques étudiées. Les produits: (Fig: I.42 et Fig: I.4) ont montré une activité antibactérienne et antifongique. Le groupement électroattracteur (l'halogène) qui est en position 5 dans le 1 H-indole-2, 3-dione aide à renforcer la puissance du médicament synthétisé: plus l'halogène est électroattracteur plus l'activité biologique est excellente ²⁰.

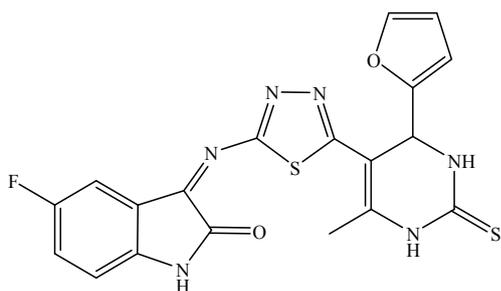


Fig: I.42

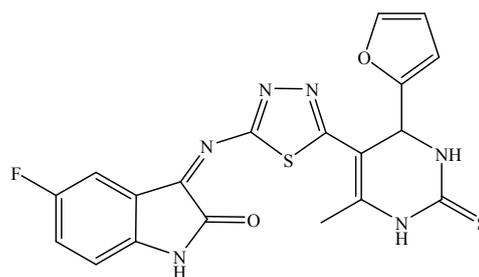


Fig: I.43

- Une série des dérivés de la dihydropyrimidine-2(1H)-thione a montré une activité antibactérienne meilleure en comparaison avec d'autres médicaments selon une étude rapportée par Rajasekaran et son équipe ²¹. Les molécules comportants le groupement nitro comme substituant, possèdent un large spectre d'activité antibactérienne, et ont tendance à supprimer les radicaux libres. (Fig: I.44 et Fig: I.45).

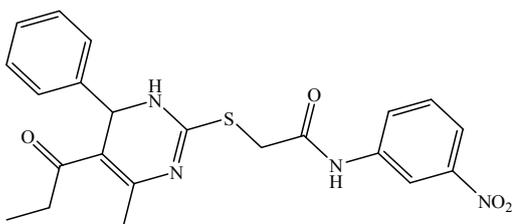


Fig : I.44

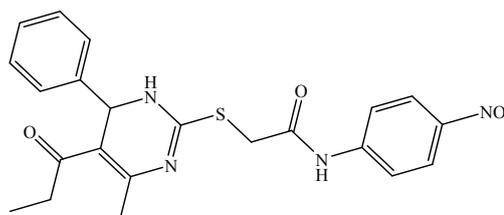
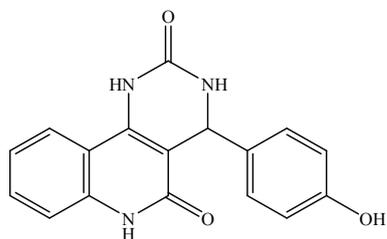
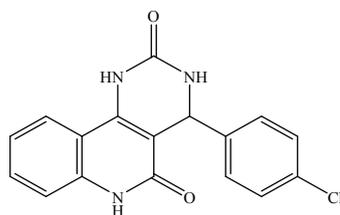
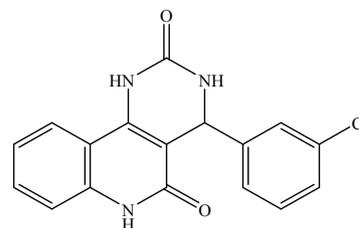


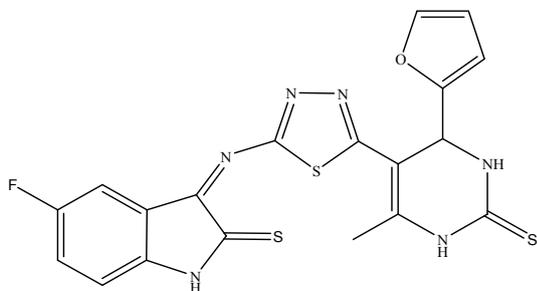
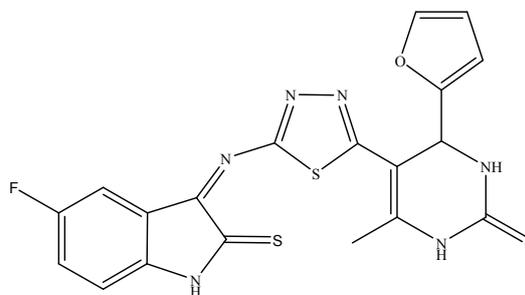
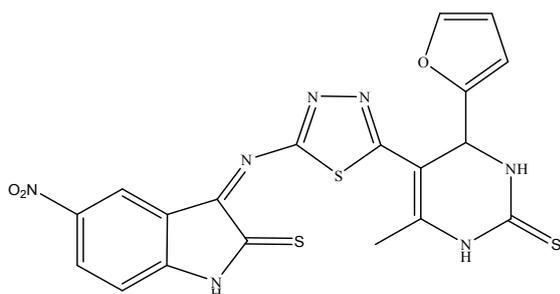
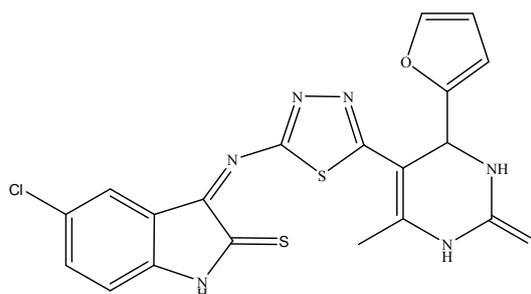
Fig : I.45

- Une série de Pyrimido[4,5-*c*]quinoléines N-substituées et non substituées est obtenue via la réaction de Biginelli par Nadaraj et *Coll.*²², tous les produits sont testés sur leur activité antibactérienne, certains produits n'ont pas montré une activité, tandis que autres ont montré une activité excellente (**Fig : I.46**) ou modérée (**Fig : I.47 et I.48**).

**Fig : I.46****Fig : I.47****Fig : I.48**

I.2.3. Activité antituberculeuse.

- Akhaja et *Coll.*²³ ont étudié l'activité biologique des 1, 3-dihydro-2*H*-indol-2-ones contre le *M. tuberculosis H₃₇Rv*, la majorité des produits synthétisés ont prouvé une activité antituberculeuse, mais avec des degrés qui se différent d'une molécule à une autre. Cinq produits ont donné de bons résultats (**Fig: I.49-I.53**).

**Fig : I.49****Fig : I.50****Fig : I.51****Fig : I.52**

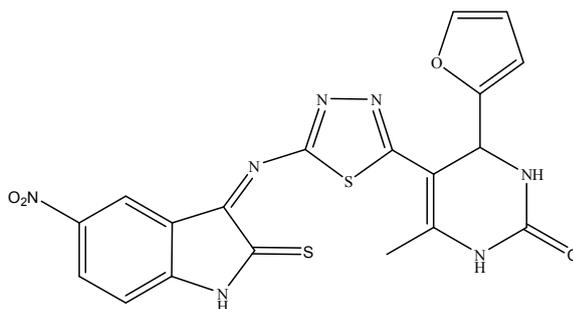


Fig : I.53

- En 2012, Akhaja et son équipe ²⁴ ont développé leurs recherches sur l'intérêt biologique des produits issus de la réaction de Biginelli, et ils ont continué sur l'activité antituberculeuse des 1, 3-dihydro-2H-indol-2-ones. Parmi une série de composé, deux produits qui sont le 5-chloro-3-(5-(4-(furan-2-yl)-6-methyl-2-oxo/thioxo-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-1, 3, 4-thiadiazol-2-ylimino) indolin-2-one ont prouvé une excellente activité contre le *M. tuberculosis H₃₇Rv*, avec un pourcentage d'inhibition de 99% pour les deux produits (Fig: I.54 et Fig: I.55).

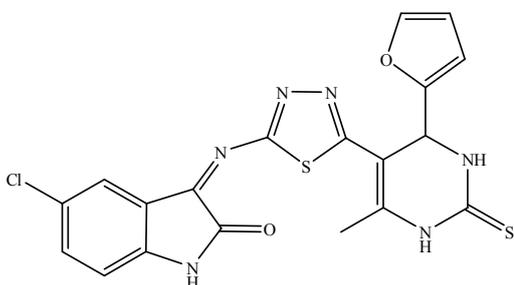


Fig: I.54

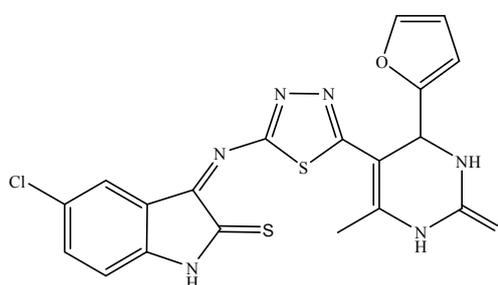


Fig: I.55

- Tous les produits synthétisés par Rajasekaran et son équipe ²⁵ ont montré une bioactivité contre les oxydants, les bactéries et la tuberculose.

Néanmoins, Les composés portant le groupement nitro ont donné des résultats les plus satisfaisants, et possèdent une activité très puissante contre le *Mycobacterium tuberculi* (Fig : I.56 et Fig : I.57).

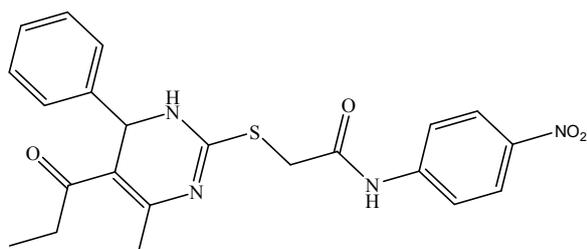


Fig: I.58

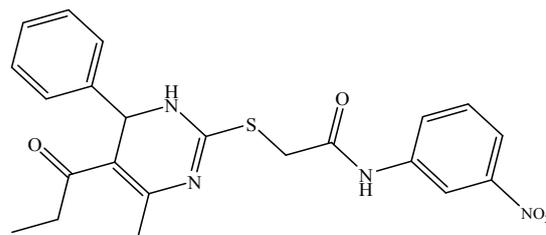
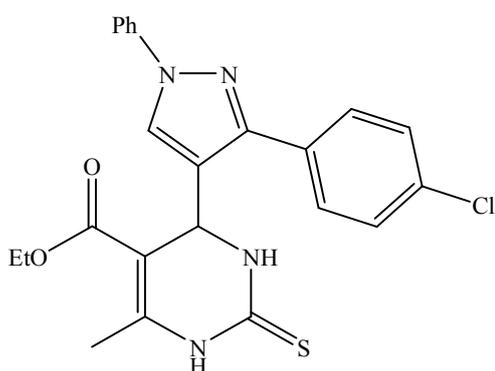


Fig : I.57

- Une série des dérivés des dihydropyrimidines provenant de la condensation entre l'urée ou thiourée, un β -cétoester avec un aldéhyde de type : 1, 3-diaryl-1H-Pyrazole-4-carbaldéhyde a été préparée par Yadlapalli et *Coll.* ²⁶.

L'évaluation de la bioactivité des produits synthétisés indique une forte activité contre le *Mycobacterium Tuberculosis* MTB H₃₇Rv (99% d'inhibition avec une très petite concentration: 0.125 μ g/ml) remarquée pour le composé **Fig : I.58**.

Les autres produits ont donné de bons résultats comme le **Fig : I.59**.



Fi: I.58

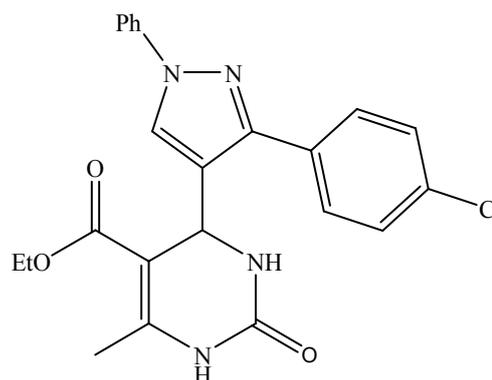


Fig : I.59

I.2.4. Activité antioxydante.

- Trois produits ont été synthétisés et identifiés pour la première fois par Chavda et *Coll.* ²⁷ et ils ont montré une activité antioxydante, qui est toujours en rapport avec l'électronégativité des substituants du cycle dihydropyrimidine.

Le composé avec un groupe NH est plus antioxydant que celui avec un S, et ce dernier est plus actif que celui avec un O. **Fig : I.60-I.62**

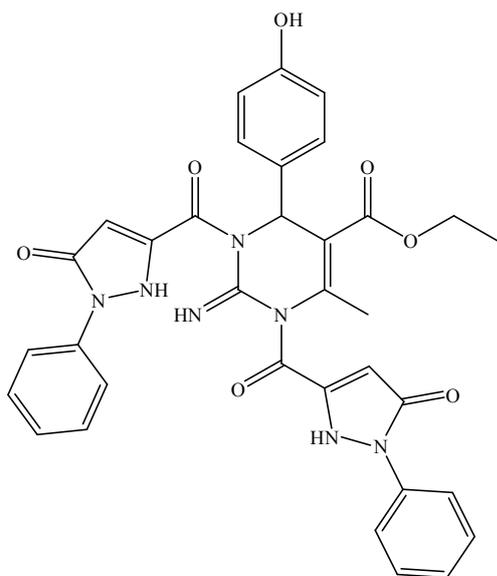


Fig : I.60

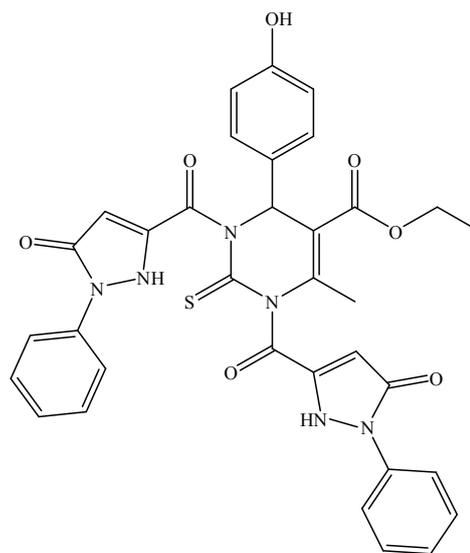


Fig : I.61

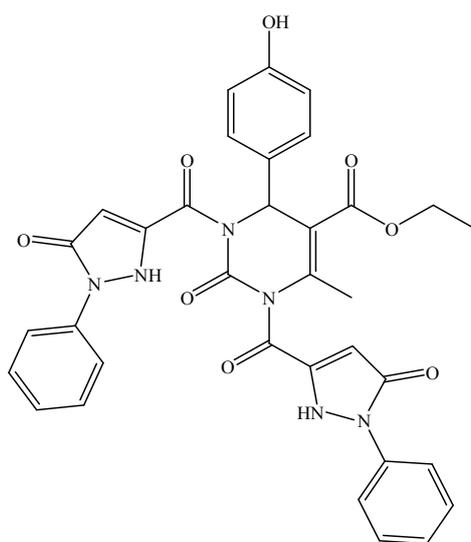


Fig : I.62

- Une série de produits qui a déjà été citée parmi les molécules ayant une activité antibactérienne rapporté par Rajasekaran et *Coll.*²⁸, montre aussi sa haute capacité et activité antioxydante (Fig : I.63-I.66).

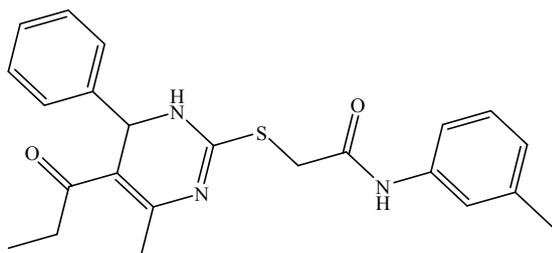


Fig : I.63

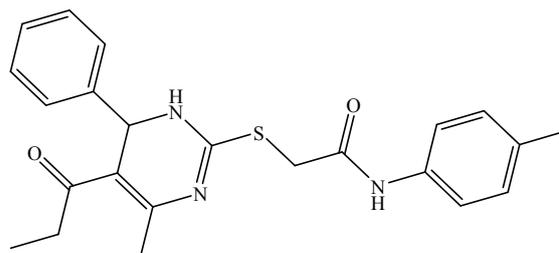


Fig : I.64

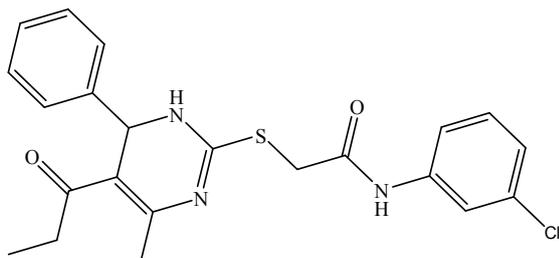


Fig : I.65

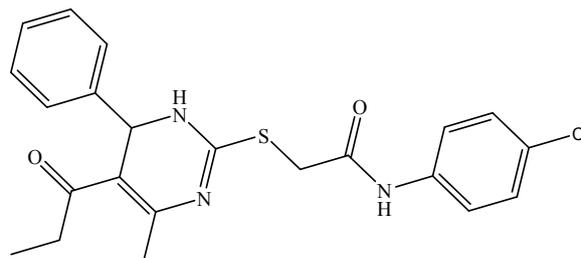


Fig : I.66

I.2.5. Activités anticancéreuse et antivirale (contre HIV-1).

- Le monastrol (**Fig : I.67**) bloque la mitose par l'inhibition spécifique de l'activité mitotique de la kinésie Eg5, qui est une protéine motrice nécessaire pour la bipolarité spinale. Le monastrol est la seule molécule cellulièrement perméable connue à l'heure actuelle comme inhibiteur de la kinésie mitotique Eg5 et peut être considéré comme un leader pour le développement de nouveaux médicaments anticancéreux ²⁹.

- Activité antiproliférative:

Le potentiel de piéger les espèces réactives de l'oxygène ou l'azote, ainsi que d'inhiber la croissance des cellules cancérigènes a été étudié sur une série de 20 produits DHPMs. 16 produits analogues ³⁰ du monastrol (**Fig : I.67**), quelques uns sont représentés dans les figures **I.68-I.70**.

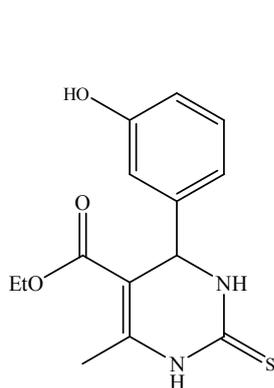


Fig : I.67

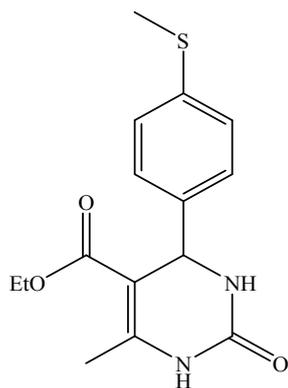


Fig : I.68

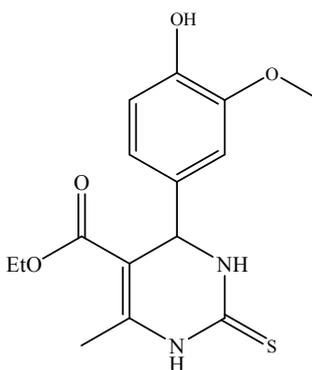


Fig : I.69

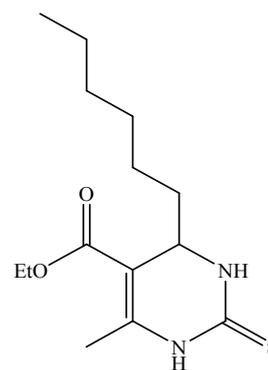


Fig : I.70

- Le produit **Fig: I.71**, qui a prouvé son activité contre la tuberculose, montre une inhibition maximale contre les cellules cancérigènes, d'après l'étude lancée par Yadlapalli et *coll.*³¹ sur la relation entre la structure et l'activité. Ils ont conclu que les composés contenant un atome de sulfure étaient plus puissants que ceux qui portent l'oxygène ; par conséquent, la présence de la thiourée est plus importante que celle de l'urée.

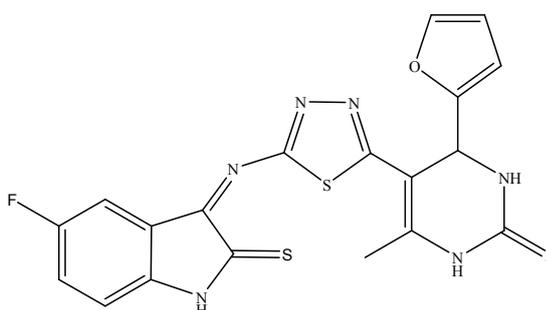


Fig : I.71

- Une étude a été réalisée par Kim et *Coll.*³², en faisant une optimisation sur les produits dihydropyrimidinones et analogues, afin de trouver le meilleur ester qui permet d'inhiber la réplication des virus avec une stabilité métabolique améliorée. Pour cela, ils ont utilisé différents lactones, cétones et bioisosters. Les plus actifs sont représentés dans les figures: **I.72-I.74**.

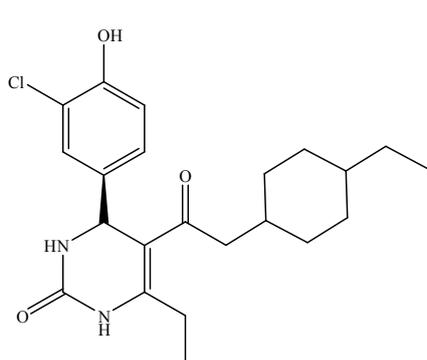


Fig : I.72

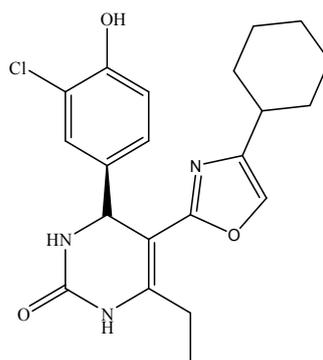


Fig : I.73

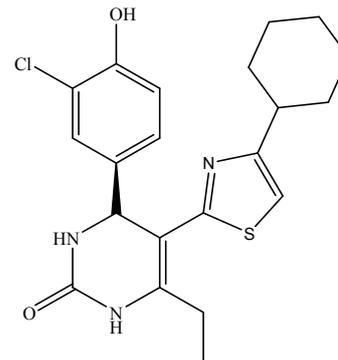


Fig : I.74

I.2.6. Activité de blocage des canaux calciques.

- Cette activité a été remarquée pour la première fois en 1975 pour les DHPs, et elles sont devenues, comme la nifedipine (**Fig : I.75**), indispensables pour le traitement des maladies cardiovasculaires, et différents analogues qui sont maintenant des produits commerciaux³³.

Cependant, ces produits n'ont pas montré une activité hypertensive, ce qui a mené les chercheurs à étudier ces activités sur les DHPMs pour leurs ressemblances structurales aux DHPs; ces derniers ont montré une grande activité cardiovasculaire, ainsi une activité de blocage des canaux calciques similaire à celles des DHPs comme les produits: **Fig: I.76-I.79**. Notant que la modification des substituant en position N³ permet d'avoir une activité plus durable³⁴.

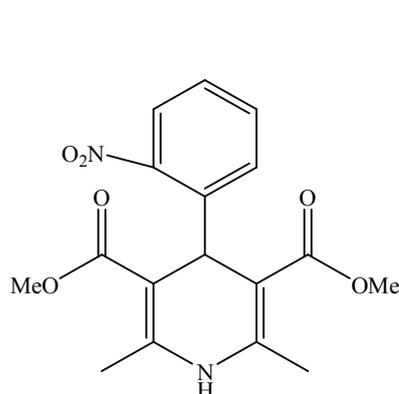


Fig : I.75

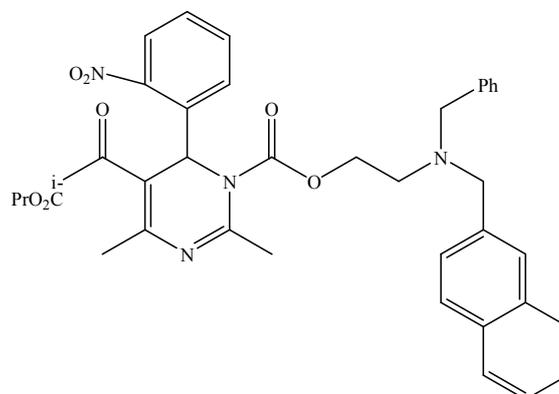


Fig : I.76

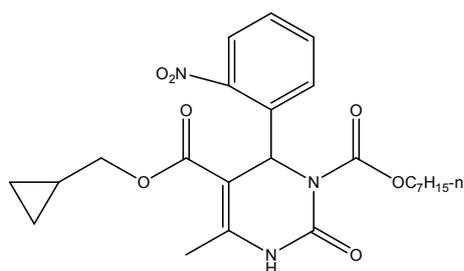


Fig : I.77

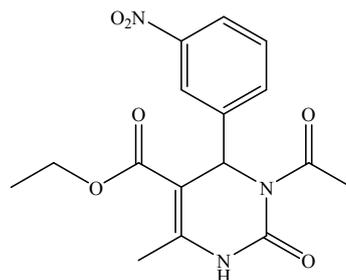


Fig : I.78

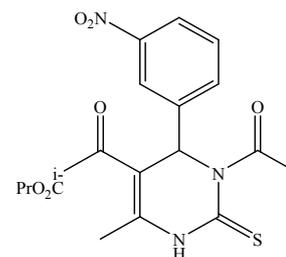


Fig : I.79

Autres dérivés des DHPMs qui comportent des bicycles dans leurs structures ont aussi prouvé leur activité de blocage des canaux calciques, **Fig : I.80**.

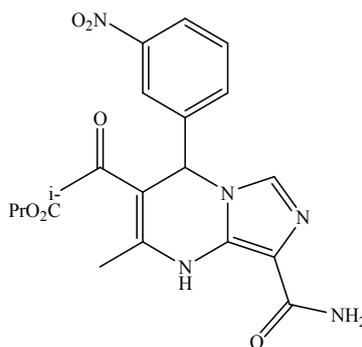


Fig: I.80

I.2.7. Antagonistes des récepteurs α_{1a} adrénergiques.

- Les antagonistes non sélectifs des récepteurs α_{1a} adrénergiques telle la térazosine (**Fig : I.81**), sont actuellement employés dans le traitement de la BPH (L'hyperplasia prostatique bénigne), cependant le potentiel des antagonistes α_{1a} se corrèle bien avec l'affinité de fixation du sup-type α_{1a} avec un récepteur humain cloné. Pour cela, Plusieurs modifications ont remplacé le corps DHP par celui de la DHPMs comme dans le SNAP6201 (**Fig: I.82**), et ce pour éviter les problèmes associés avec l'oxydation des DHPs ³⁵. Le SNAP6201 et ses analogues ont montré une très grande efficacité sans aucuns effets cardiovasculaires.

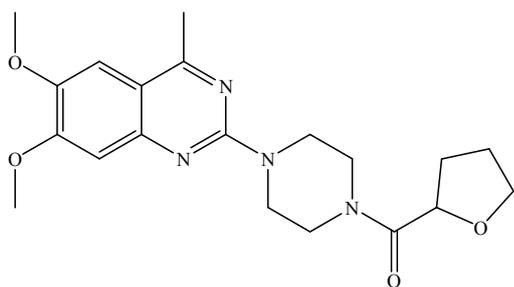


Fig : I.81

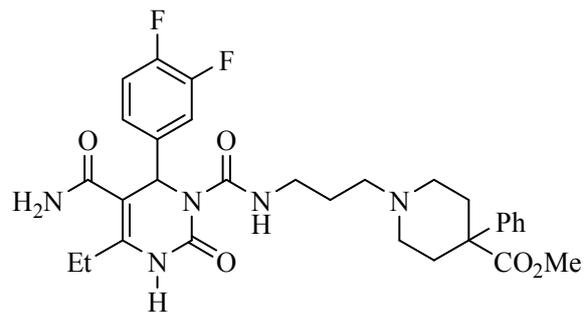


Fig : I.82

I.3. Méthodes de préparations des DHPMs.

La réaction de Pietro Biginelli a été décrite en 1891, mais ce n'est qu'après une vingtaine d'années qu'elle a connue un grand intérêt. Et depuis, tous les travaux sont orientés pour améliorer l'efficacité de cette réaction.

I.3.1. Utilisation de l'organocatalyse.

Durant ces dernières années, plusieurs méthodes catalytiques ont été développées afin d'améliorer les rendements des produits ayant des activités biologiques, qui sont fournis via la réaction de Biginelli, peu d'exemples des organocatalyseurs ont été décrits :

- La β -cyclodextrine est une molécule naturelle de la famille d'oligosaccharides, non toxique, recyclable, elle a été utilisée par Liberta et son équipe³⁶ pour catalyser la condensation de Biginelli ; après avoir testé l'effet du solvant sur les trois familles de ce catalyseur qui sont (α , β et γ cyclodextrine), c'est la β -cyclodextrine qui a donné un bon rendement, dans un milieu sec, la quantité catalytique utilisée est 0.5mol% et 3heures de temps de réaction (Schéma I.8).

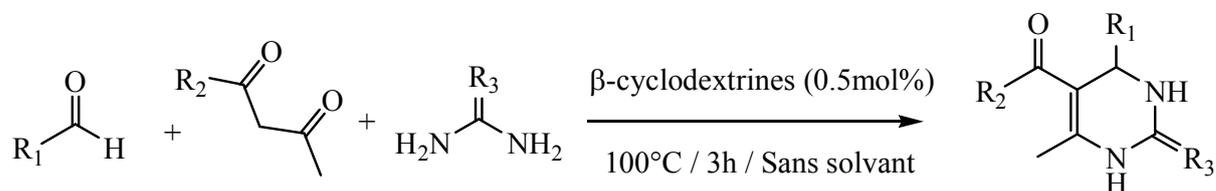


Schéma : I.8

Une série de produits a été réalisée avec de bons rendements.

I.3.2. Utilisation de la méthode de transfert de phase.

- Les halogénures d'ammonium trialkyles forment aujourd'hui une classe très importante dans la catalyse par transfert de phase ; K. R. Reddy et *Coll.*³⁷ ont fait trois tests pour la condensation de Biginelli.

Le schéma ci-dessous montre le déroulement de la réaction : sans catalyseur, avec le Bromure d'ammonium et le bromure de N-butyl-N,N-diméthyl- α -

phenylethylammonium pour la première fois. Le nouveau catalyseur a donné de bons résultats (Schéma I.9).

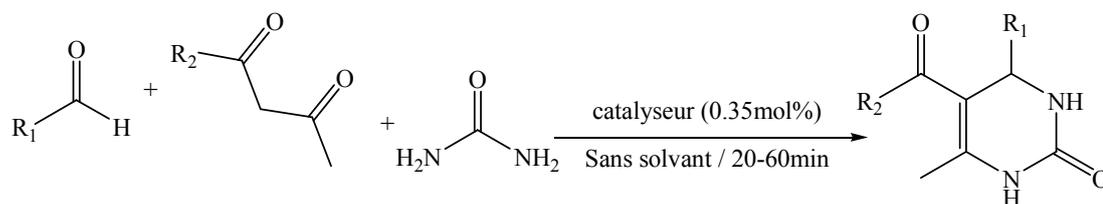


Schéma : I.9

I.3.3. Utilisation des acides de Lewis.

- J. M. Blacquiere et *Coll.*³⁸ ont développé une nouvelle méthode dans la réaction de Biginelli ; qui est de remplacer l'aldéhyde simple par un dérivé de l'acide boronique, sans l'utilisation d'un catalyseur pour activer la réaction, cela est dû aux propriétés et au caractère unique de cet acide, puisqu'il réagit comme un acide de Lewis ; c.-à-d. par la fonction (CHO), il peut réagir comme carbonyle, et par la fonction acide (-B(OH)₂) il peut catalyser la réaction (Schéma I.10).

Le Bore est connu pour son effet dans la chimiothérapie, donc sa présence dans les composés DHPMs renforce leurs activités anticancéreuses. Les composés trouvés ont été examinés pour leur habilité à inhiber la lignée cellulaire MCF7 du cancer du sein.

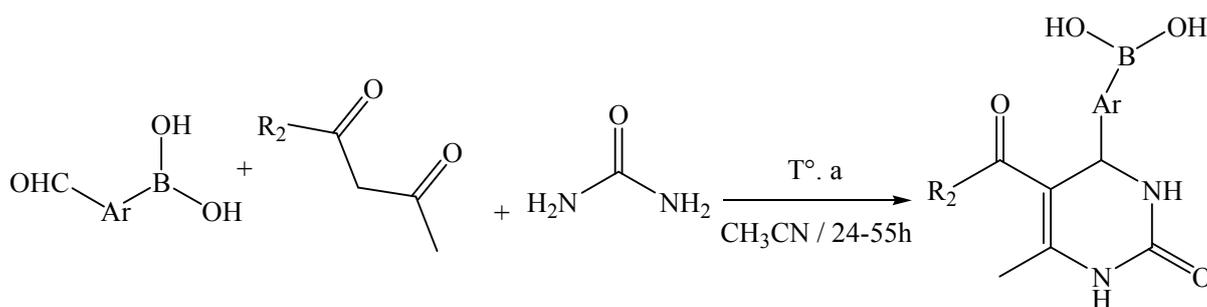


Schéma : I.10

- Co(HSO₄)₂ : l'hydrosulfate de cobalt, utilisé comme un catalyseur acide de Lewis dans la réaction de Biginelli par : Memarian et Ranjbar³⁹.

La réaction ci-dessous montre les conditions optimales finales.

Les produits trouvés sont recristallisés dans l'éthanol, et les rendements obtenus sont très élevés (Schéma I.11).

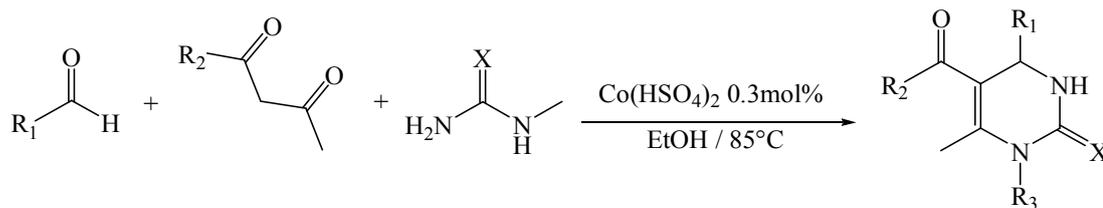


Schéma: I.11

- D. S. Bose et *Coll.*⁴⁰ ont utilisé le Chlorure de Cerium III, pour catalyser la condensation de Biginelli.

Le catalyseur a bien réagi dans l'éthanol (5ml), en présence de 25mol% du catalyseur ; les rendements en produits formés sont très élevés, dans un temps court de 2.5heures.

Les conditions optimales sont représentées par le schéma suivant (Schéma I.12) :

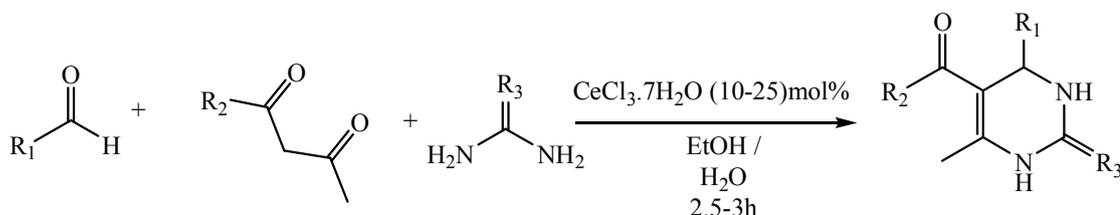


Schéma : I.12

- J. Lu et *Coll.*⁴¹ ont rapporté une nouvelle méthode dans le but d'améliorer le rendement des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones en employant le Chlorure de Lanthanum hydraté ($\text{LaCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 5mmol) dans le mélange réactionnel, les rendements trouvés sont excellents (Schéma I.13).

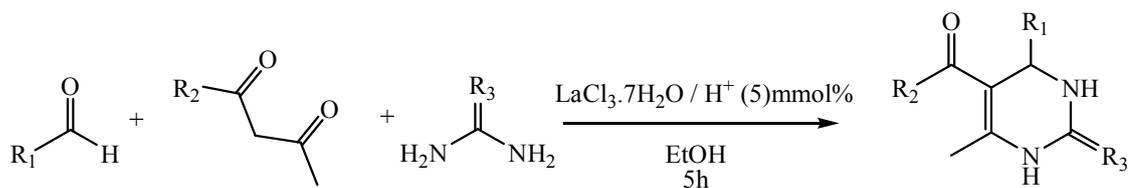


Schéma : I.13

- J. S. Yadav et *Coll.*⁴² ont utilisé le perchlorate de Lithium (LiClO_4), dans la synthèse de Biginelli avec une quantité catalytique de 20mol% dans l'acétonitrile comme solvant de la réaction, la durée de la réaction varie entre 5 et 8 heures et les rendements des produits sont excellents (Schéma I.14).

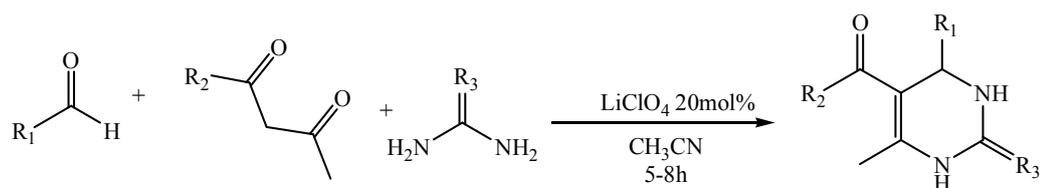


Schéma : I.14

- D. S. Bose et *Coll.*⁴³ ont décrit une nouvelle voie de synthèse des DHPMs en utilisant le Triflate de triméthylsilyle avec une quantité de 1 mol% et à température ambiante, comme le montre le schéma ci-dessous (Schéma I.15) :

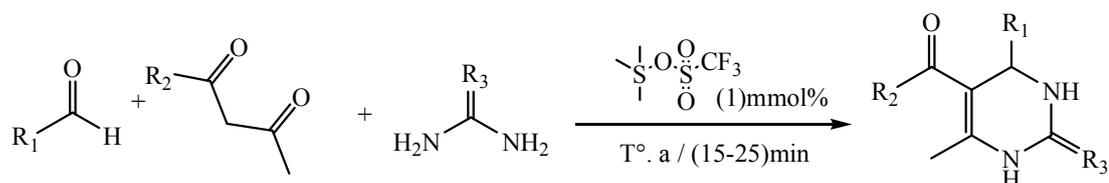


Schéma : I.15

En comparaison avec les méthodes classiques, le temps de la réaction est réduit de (18-48) heures jusqu'à (15-25) minutes ; avec des rendements très élevés.

- Shima Khodadoost et *Coll.*⁴⁴ ont rapporté la synthèse des DHPMs avec le chlorotriméthylsilane comme catalyseur et le DMF comme solvant aprotique de la réaction.

Les trois réactifs utilisés dans cette condensation sont : la thiorée, le benzoyl-acétone comme β -cétoester et un nouvel aldéhyde synthétisé pour la première fois qui comporte le cycle thiazole (Schéma I.16).

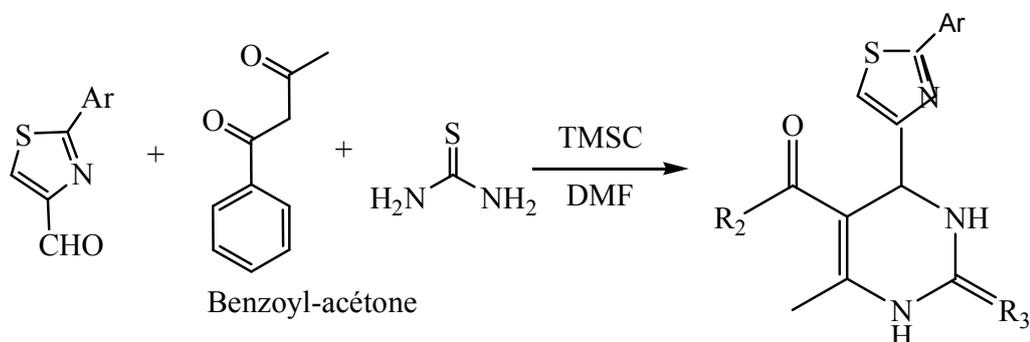


Schéma : I.16

- Le tosylate de fer ($\text{Fe}(\text{OTs})_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) est rapporté par J.T. Starcevich et son équipe⁴⁵ comme un non toxique, recyclable, dans la synthèse de Biginelli suivant le schéma ci-dessous (Schéma I.17) :

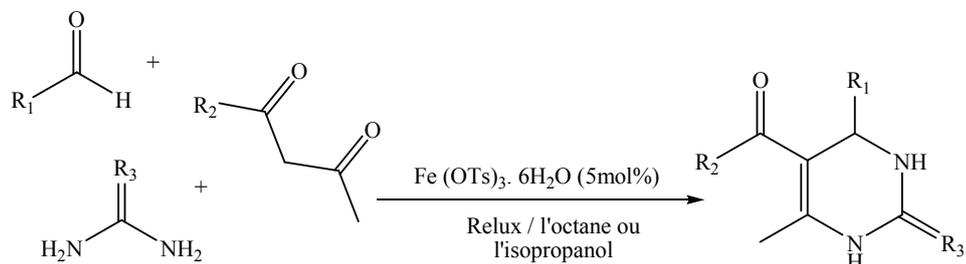


Schéma : I.17

Les meilleurs solvants trouvés après les tests dans différentes conditions, sont l'isopropanol (83% ; 15heures ; 70°C) et l'octane (82% ; 3.5heures ; 125°C) ; sauf que le solvant isopropanol est plus respectueux de l'environnement par rapport à l'octane.

Les produits obtenus sont recristallisés dans l'EtOH, et montrent d'excellents rendements.

- A. Debache et son équipe⁴⁶ ont rapporté une nouvelle synthèse efficace des dérivés des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones, via la condensation de l'aldéhyde, de l'acétoacétate d'éthyle et l'urée ou la thiourée, en la présence d'une quantité catalytique 10%mol de l'acide phenylboronique utilisé pour la première fois dans cette réaction.

Ce catalyseur a prouvé son efficacité dans les travaux précédents, comme les condensations, l'amidation. Dans ce travail, une série de douze produits a été préparée à reflux dans l'acétonitrile, les rendements trouvés sont excellents dans un temps relativement court (Schéma I.18).

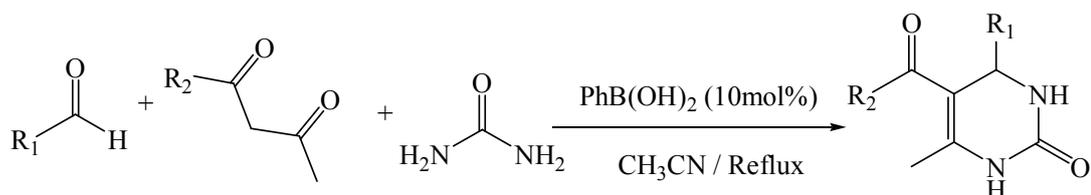


Schéma : I.18

➤ **Autres :**

D'autres travaux ont été réalisés, nous citons quelques uns :

L'utilisation du triflate de l'Anthanide : $(Yb(OTf)_3)^{47}$; le chlorure de Bismuth III : $(BiCl_3)^{48}$; l'acide Borique : $(H_3BO_3)^{49}$; le chlorure d'Etain II : $(SnCl_2)^{50}$.

I.3.4. L'utilisation de l'Iode (I_2).

R.S. Bhosale et *Coll.*⁵¹ ont synthétisé le DHPMs en utilisant l'iode moléculaire qui est un catalyseur doux type acide de Lewis, dans le toluène, sous reflux pendant une période de 3 à 5 heures.

La quantité catalytique utilisée est de 15 mol%, ce qui était nécessaire pour donner les produits désirés avec de bons rendements (Schéma I.19).

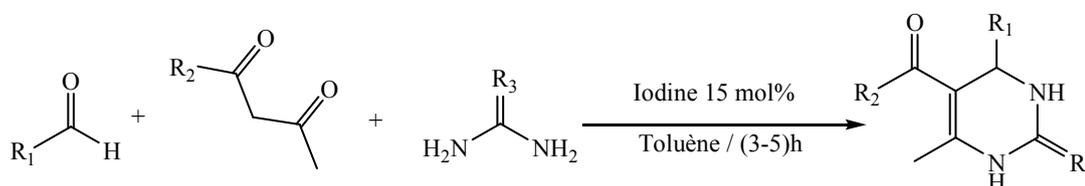


Schéma : I.19

Cette méthodologie simple représente une alternative valable aux procédures existantes en particulier pour les composés portant des groupes sensibles à l'acide.

I.3.5. Utilisation des Bases de Lewis.

- Une méthode simple et efficace pour la synthèse des dérivés des 3,4-dihydropyrimidin-2-ones en une seule étape utilisant la triphénylphosphine comme catalyseur, a été décrite et rapportée par A. Debache et son équipe⁵², dans un milieu sans solvant et à 100°C.

Les produits obtenus sont recristallisés dans l'éthanol 95%, et les résultats trouvés sont excellents (Schéma I.20).

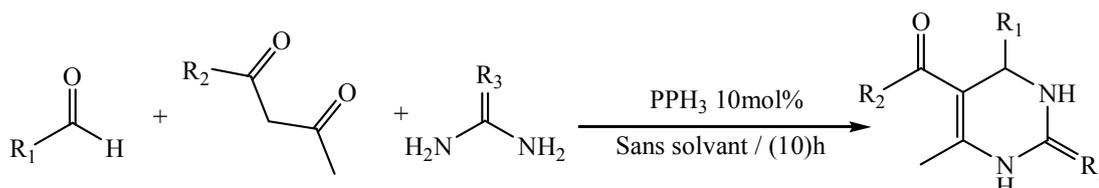


Schéma : I.20

I.3.6. Utilisation des acides de Brønsted.

- A. D. Sagar et *Coll.*⁵³ ont catalysé la réaction de Biginelli par un acide de Brønsted qui est l'acide phenylphosphonique (PPA, 10mol%), dans l'acétonitrile comme solvant à reflux pendant huit heures. Une série de quatorze produits a été synthétisée avec des rendements très élevés (Schéma I.21).

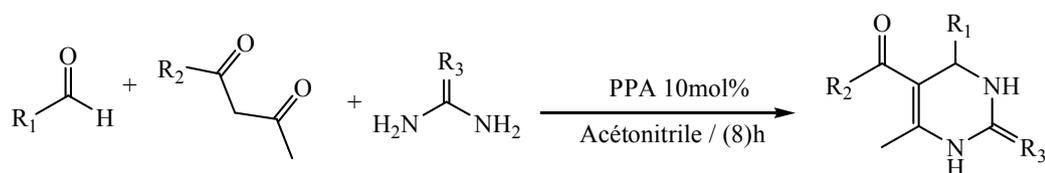


Schéma: I.21

- M. A. Bigdeli et *Coll.*⁵⁴ ont utilisé l'acide p-dodecylbenzensulfonique (DBSA) ; ils ont testé l'effet catalytique sur le rendement des produits, en changeant les conditions de la réaction. Pour cela ils ont utilisé deux milieux réactionnels : 20mol% du catalyseur dans l'eau à 54°C et 20mol% du catalyseur dans un milieu sec sans solvant à 100°C. Les deux milieux ont été favorables pour un bon déroulement de la réaction, les rendements trouvés ont été excellents, sauf que le temps nécessaire fait la différence. Ils ont remarqué que la réaction en présence d'eau dure plus longtemps (Schéma I.22).

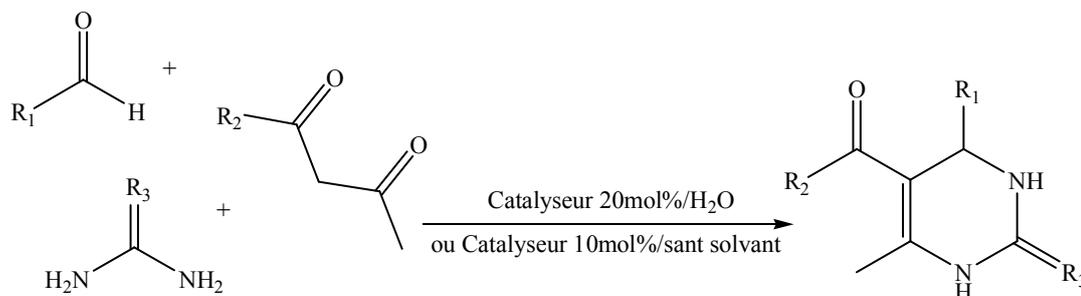


Schéma: I.22

I.3.7. Synthèse asymétrique.

Les DHPMs montrent différentes activités biologiques, les études sur ces composés chiraux ont montré que la chiralité de ces produits et précisément le carbone en position quatre est le centre qui détermine leurs propriétés biologiques, le (s)-Monastrol (**Fig. : 1.83**), par exemple est un énantiomère qui présente une activité anticancéreuse, le (R)-SQ32926 (**Fig. : 1.84**), exhibé un effet antihypertensif.

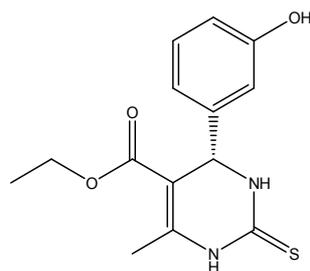


Fig. : I.83

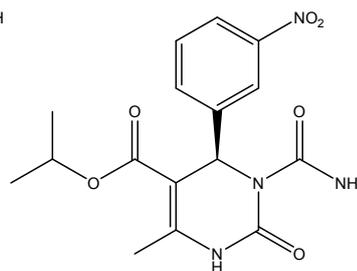


Fig. : I.84

- R. Gonzalez-Olvera et *Coll.*⁵⁵ ont développé plusieurs dérivés de (1*s*,4*s*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane comme organocatalyseurs chiraux dans la réaction de Biginelli.

Après avoir fait une comparaison de l'effet catalytique de trois dérivés du catalyseur chiral à température ambiante pendant cinq jours :

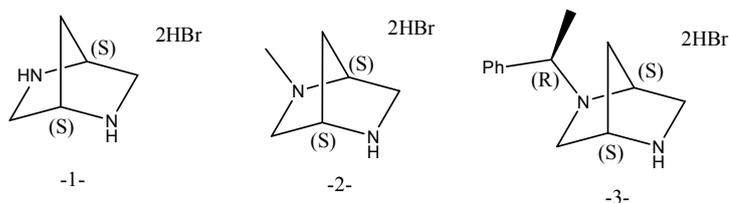


Fig. : I.85

C'est la troisième diamine chirale qui donne un très bon rendement, avec une quantité catalytique de 10mol% en présence d'un mélange isopropanol-méthanol (6 : 1) comme solvant (Schéma I.23). La majorité des produits synthétisés sont des énantiomères (S).

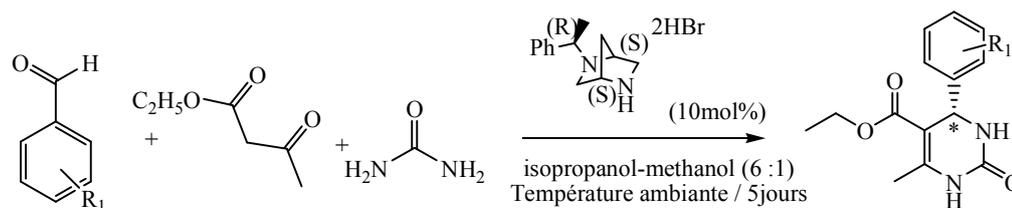


Schéma : I.23

- Xiao-Hua Chen et *Coll.*⁵⁶ ont appliqué la synthèse asymétrique à la réaction de Biginelli, en impliquant les acides phosphoriques à base de BINOL, avec une meilleur énantiosélectivité, ils ont utilisé 10mol% dans le dichlorométhane pour obtenir des produits optiquement purs (de 85% ee jusqu'à 97% ee) (Schéma I.24).

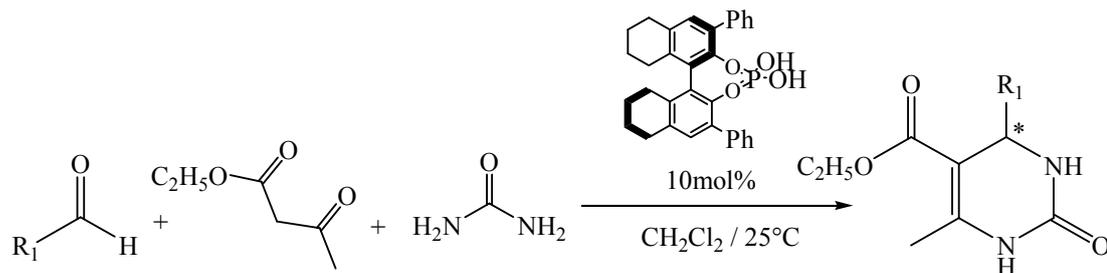


Schéma : I.24

- A. K. Prasad et *Coll.*⁵⁷ ont utilisé la biocatalyse sélective pour séparer le mélange racémique formé par la condensation de Biginelli: le (±)-4-aryl-6-méthyle-3,4-dihydropyrimidin-2-one-5-carboxylate d'éthyle. Ils ont utilisé la lipase immobilisée *Candida antarctica* CAL (A) qui a montré une sélectivité très importante à une température qui varie entre 55 et 60°C, en présence de 20ml THF, et un mélange d'acides anhydres (acétique, propanoïque, butanoïque, valérique et heptanoïque) pendant une période de 10 à 35 heures.

Les résultats trouvés montrent que les produits énantiomériques (-)-4-aryl-6-méthyle-3,4-dihydropyrimidin-2-one-5-carboxylate d'éthyle sont majoritaires dans toutes les séparations (Schéma I.25).

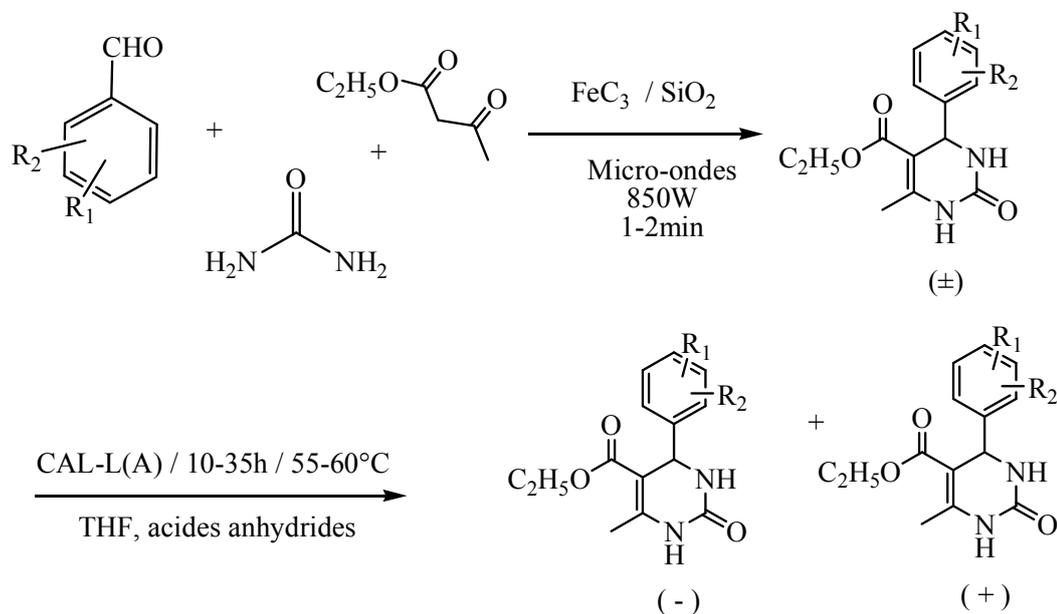


Schéma : I.25

I.3.8. Utilisation de la biocatalyse.

Pour une synthèse propre, les chimistes cherchent toujours à introduire des méthodes vertes qui respectent l'environnement et qui sont efficaces en même temps.

- Après son utilisation dans la synthèse des alcènes trisubstitués, et les colorants styryles, B. N. Borse et son équipe⁵⁸ ont utilisé la lipase de *Rhizopus Oryzae* comme catalyseur bio-organique. Cette lipase a montré une grande efficacité en présence du solvant eutectique profond (DES) qui est un mélange de chlorure de choline et de l'urée, ce qui va entraîner une très forte dépression du point de congélation, les propriétés physiques de ce solvant sont semblables aux liquides ioniques.

La réaction proposée est la suivante (Schéma I.26) :

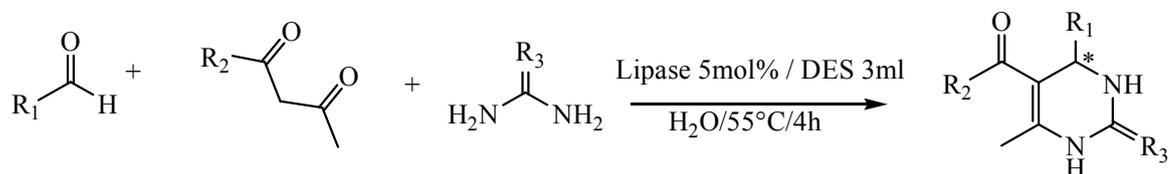


Schéma : I.26

- K. Konkala et *Coll.*⁵⁹ ont rapporté un protocole nouveau dans la synthèse de Biginelli, en employant comme catalyseur le carbone fonctionnalisé en acide sulfonique à base de bio-glycérol ; ce catalyseur a permis d'obtenir de très bons rendements (Schéma I.27).

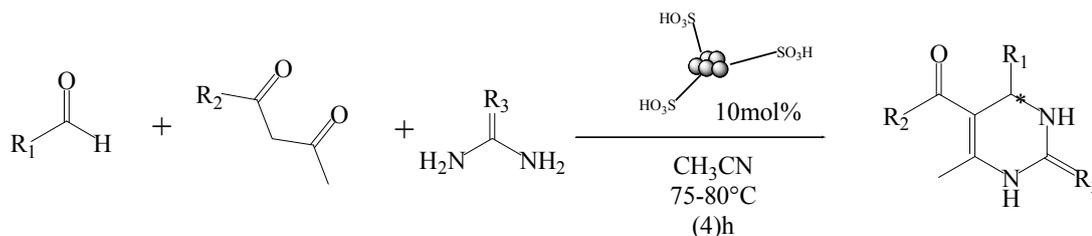


Schéma : I.27

I.3.9. Utilisation des supports solides.

- S. Reddy Narahari et son équipe⁶⁰ ont réalisé la synthèse des 4-aryl dihydropyrimidin-2(1H)-ones, en utilisant le gel de silice dopé par 5% d'acide perchlorique sous forme d'un acide doux ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$) ; la réaction est faite dans un milieu sans solvant, le gel de silice est ensuite récupéré et peut être réutilisé sans baisser le rendement de la

réaction ; ce catalyseur a montré son efficacité par rapport à l'utilisation de l'acide perchlorique seule dans l'EtOH (Schéma I.28) .

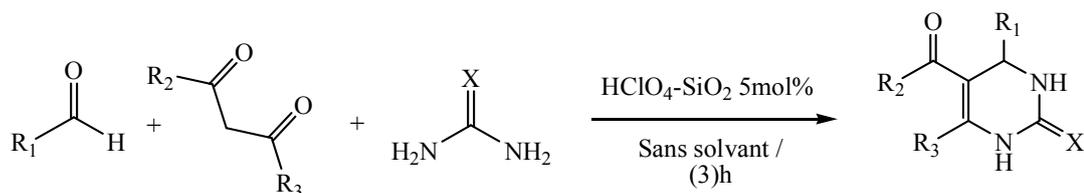


Schéma : I.28

- Kulkarni et *Coll.*⁶¹ ont fait la synthèse des dihydropyrimidinones, dont le monastrol qui est l'inhibiteur de la Kinésine Eg5, dans les conditions suivantes: sans solvant et avec une quantité catalytique de Zéolite qui est recyclable, cette réaction est adaptable à l'échelle multigramme (Schéma I.29).

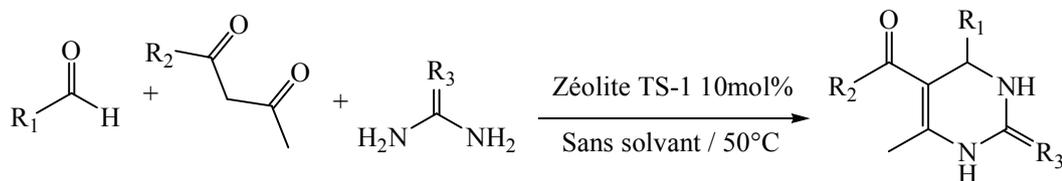


Schéma : I.29

- M. Tajbakhsh et son équipe⁶² ont développé la synthèse de Biginelli, en utilisant les Heulandites naturelles type Zeolite (HTMA) comme catalyseurs ; en présence de l'acide acétique glacial dans la réaction, la quantité du HTMA est calculée par rapport à l'aldéhyde (0.2g pour 0.006mol de l'aldéhyde).

Les produits désirés sont obtenus dans un temps relativement court et avec de bons rendements (Schéma I.30).

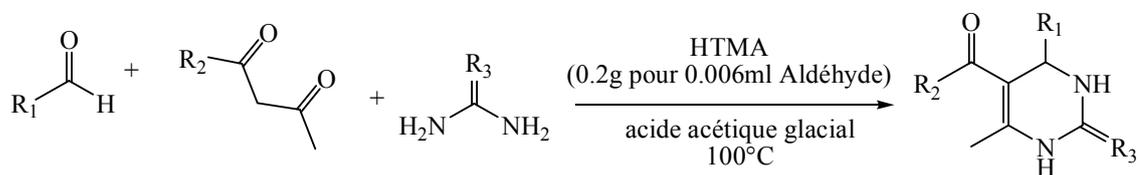


Schéma: I.30

- M. A. Chari et K. Syamasundar⁶³ ont utilisé un catalyseur hétérogène, le sodium bisulfate dopé sur le gel de silice pour la synthèse des DHPMs.

Les conditions de cette réaction permettent d'obtenir de bons rendements dans un minimum de temps (Schéma I.31).

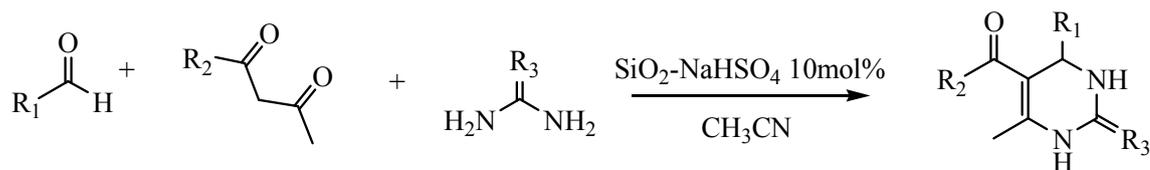


Schéma : I.31

- M. Moosavifar⁶⁴ a réalisée la synthèse des dihydropyrimidinones, en utilisant un catalyseur peu couteux et facile à récupérer, qui est un hétéropolyacide supporté sur Zéolite. Les rendements trouvés sont très élevés par rapport à ceux trouvés en utilisant le Zéolite seul (Schéma I.32).

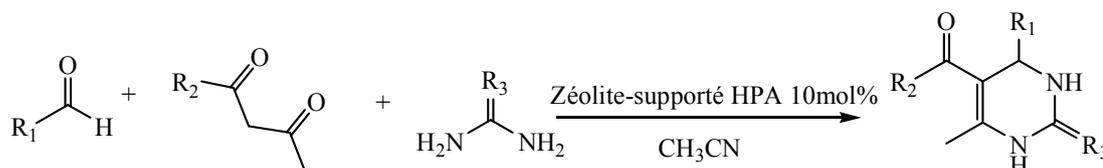


Schéma : I.32

- M. Salmon et *Coll.*⁶⁵ ont réalisé la synthèse de Biginelli en employant l'argile Bentonite comme catalyseur, sans solvant et l'infrarouge comme moyen d'énergie (Schéma I.33).

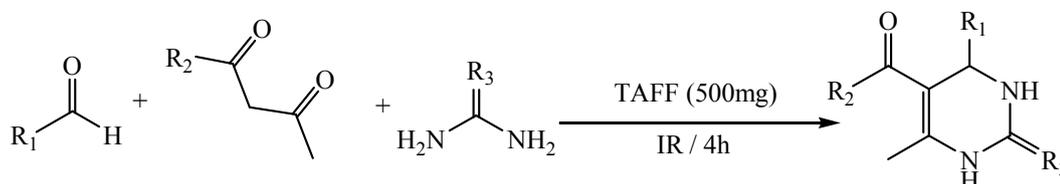


Schéma : I.33

- A. Hasaninejad et *Coll.*⁶⁶ ont rapporté un nouveau protocole vert pour la synthèse des DHPMs, en faisant réagir un aldéhyde, un β-cétoester, l'urée ou la thiourée en présence de pentoxyde de phosphore supporté sur le gel de silice (P₂O₅ / SiO₂ : 3.5/1.5 g). Après l'optimisation, la réaction est menée sans solvant à 80°C, les produits sont ensuite recristallisés dans EtOH (Schéma I.34).

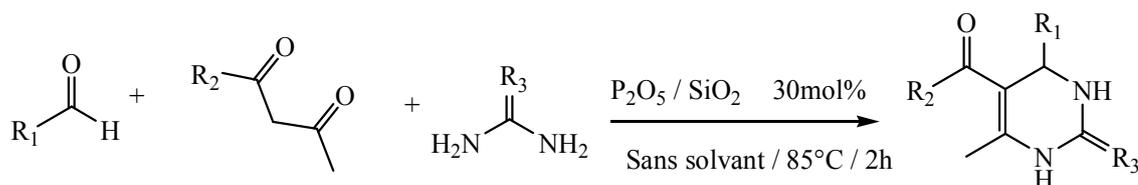


Schéma: I.34

➤ **Autres :**

D'autres études ont été réalisées sur la réaction de Biginelli, en utilisant les supports solides, on peut citer :

- Yb III –résine et polymère supporté⁶⁷.
- ZnCl₂ supporté sur gel⁶⁸.

I.3.10. Utilisation des micro-ondes.

Actuellement, l'utilisation des micro-ondes dans les réactions à composants multiples est pratiquée largement en raison de leurs prouesses à minimiser le temps de réaction, la consommation d'énergie et la production de déchets.

- K. K. Pasunooti et *Coll.*⁶⁹ ont développé la réaction de Biginelli en utilisant le micro-ondes comme source d'énergie et le triflate de cuivre Cu(OTf)₂, qui est un catalyseur de Lewis peu couteux et peu toxique, dans les conditions suivantes (Schéma I.35):

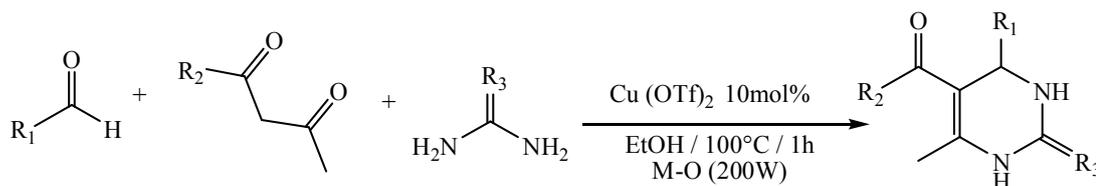


Schéma : I.35

Le chauffage uniforme des micro-ondes permis d'obtenir des rendements excellents.

- M. Kidwai et *Coll.*⁷⁰ ont appliqué une méthode verte sans l'utilisation d'un catalyseur et dans un milieu sans solvant, les résultats étaient très satisfaisants (Schéma I.36).

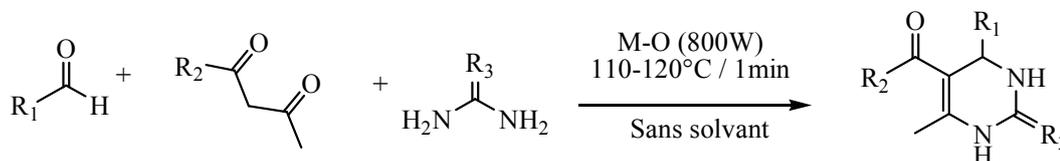


Schéma: I.36

- En 2013, P. S. Harikrishnan et *Coll.*¹⁷ ont réalisé l'optimisation sur la réaction de Biginelli avec différents catalyseurs et sans catalyseur, la méthode sans catalyseur était satisfaisante ; sans solvant et sous reflux et avec l'irradiation des micro-ondes comme source d'énergie, cette réaction était très rapide; elle se fait en 10 minutes.

Par conséquent, sans catalyseur, sans solvant, et sous micro-ondes, est une méthode très intéressante et entre dans le domaine de la chimie verte (Schéma I.37).

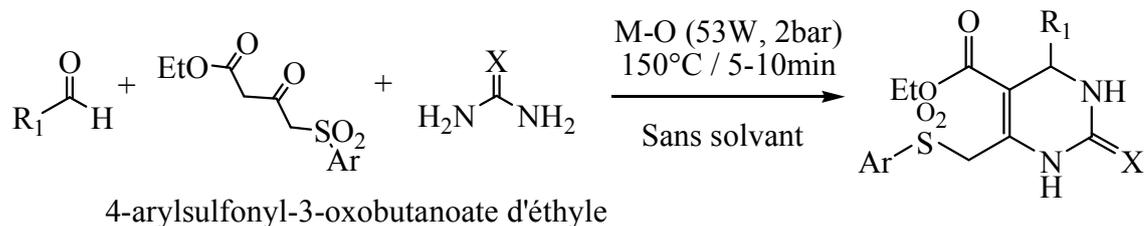


Schéma : I.37

- V, R, Choudhary et son équipe⁷¹ ont utilisé la méthode du support solide dans la réaction de Biginelli : un acide de Lewis (FeCl_3) porté sur une argile qui est la montmorillonite [K10], formant le catalyseur : $\text{FeCl}_3 / \text{Si-MCM-41}$, avec les micro-ondes comme moyen d'énergie (Schéma I.38).

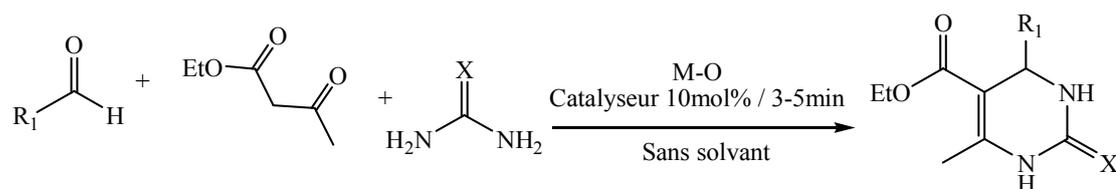


Schéma : I.38

- La réaction de Biginelli a également été réalisée sous micro-ondes en 2011 par Fang et Lam⁷², en utilisant l'acide trifluoroacétique pour donner les 5-substitué-3,4-dihydropyrimidin-2-ones/thiones, avec de bons rendements selon le schéma (Schéma I.39) :

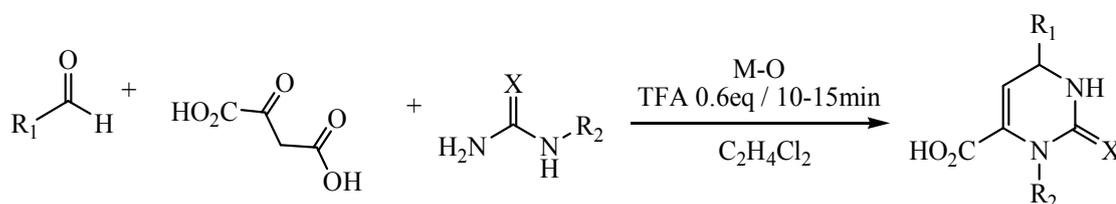


Schéma : I.39

- Le nitrate de bismuth utilisé pour catalyser la réaction de Biginelli dans un milieu sans solvant et les micro-ondes pour un chauffage uniforme, sont les conditions proposées par Banik et son équipe⁷³, pour une synthèse verte des DHPMs avec de bons rendements et dans un minimum de temps (Schéma I.40).

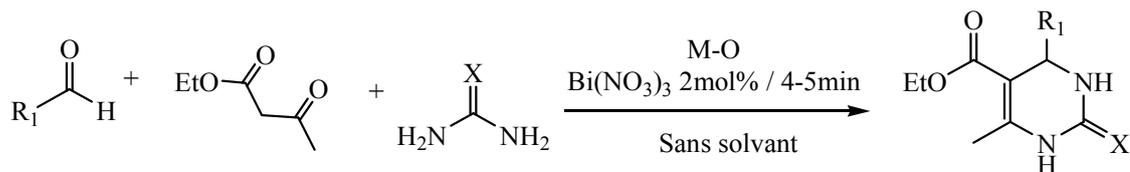


Schéma : I.40

I.3.11. Utilisation des ultrasons.

- L'équipe de Ji-Taili⁷⁴ a utilisé les ultrasons (fréquence : 40.59 KHZ, puissance minimale : 250w), dans la synthèse des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones, en présence de l'acide amidosulfonique (NH₂SO₃H).

Les conditions optimales ont été fixées comme démontre le schéma (Schéma I.41):

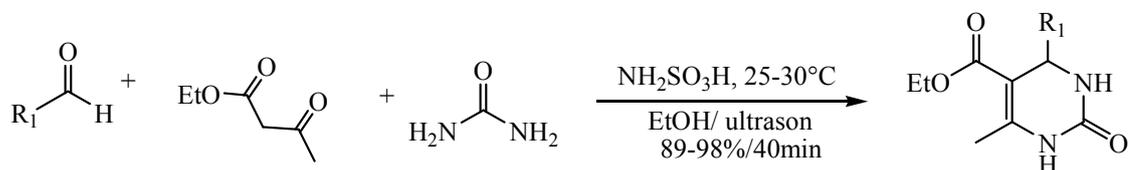


Schéma : I.41

- Un simple protocole de synthèse a été mené par Stefani et Coll.⁷⁵ sur la réaction de Biginelli, en utilisant les ultrasons (Fréquence : 40 KHZ, Puissance: 130W, T°=60°C), en présence du chlorure d'ammonium comme acide de Lewis.

Après une purification par colonne (Hexane / Acétate d'éthyle 7 :3), les produits sont obtenus avec de très bon rendements (Schéma I.42).

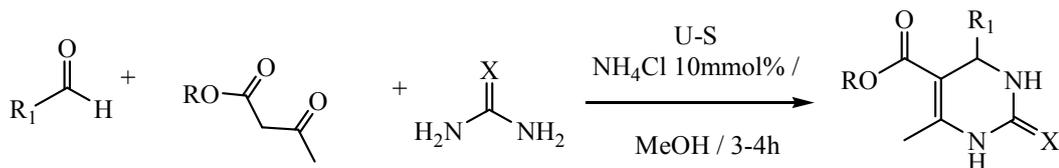


Schéma : I.42

- A. M. A Al-Kadasi et G. M. Nazeruddin⁷⁶ ont utilisé l'acide chlorosulfonique pour catalyser la réaction de Biginelli.

(HClSO₃) est une molécule très toxique et dangereuse souvent appelée gaz de combat, surtout en présence de l'H₂O et du chauffage, comme démontre le schéma (Schéma I.43):

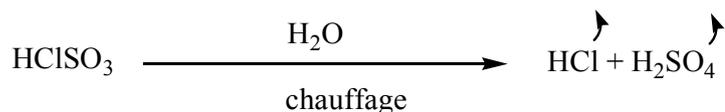


Schéma : I.43

Ce nouveau protocole lancé dans les ultrasons (fréquence : 36 ± 3 KHZ, puissance : 100w) est réalisé dans des conditions sèches, pour éviter la décomposition du catalyseur, a permis d'obtenir les DHPMs avec de bons rendements (Schéma I.44).

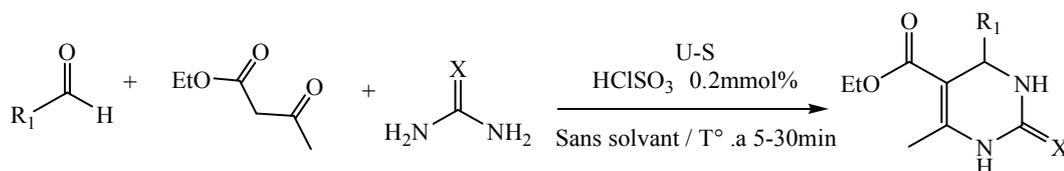


Schéma : I.44

I.3.12. Utilisation des liquides ioniques.

Les liquides ioniques sont des sels formés à partir de cations organiques et sont définis comme des entités liquides à une température inférieure à 100°C . Ces liquides ont une très faible pression de vapeur, une forte polarité et dans certains cas une forte hydrophobie. Ils ne sont pas solubles dans les solvants organiques usuels, ainsi ils sont disponibles et recyclables. Ces caractéristiques en font des solvants intéressants.

- H. Khabazzadeh et *Coll.*⁷⁷ ont préparé les 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones, via un sel d'ammonium de l'acide sulfurique $[\text{Et}_3\text{NH}] [\text{HSO}_4]$, qui est un liquide ionique avec un caractère d'un acide doux.

La réaction était menée à 100°C , dans un milieu sans solvant avec une quantité catalytique (3mmol) de triéthyle ammonium hydrosulfate; et les rendements varient de (75-87)% avec des temps de réaction qui varient entre 55-120 minutes (Schéma I.45).

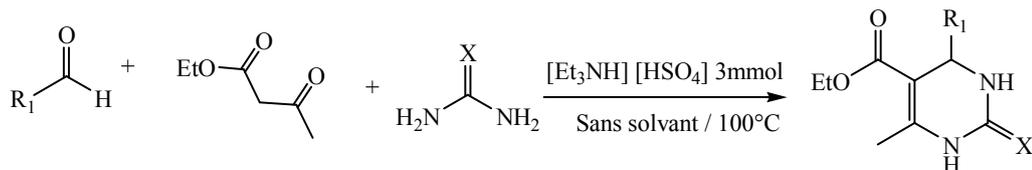


Schéma: I.45

- F. Dong et son équipe⁷⁸ ont proposé une méthode en utilisant un liquide ionique dans la réaction de Biginelli à température de 90°C; ce catalyseur recyclable porte un groupe acide sulfonique d'alcane dans un cation trialkyle ammonium acyclique :

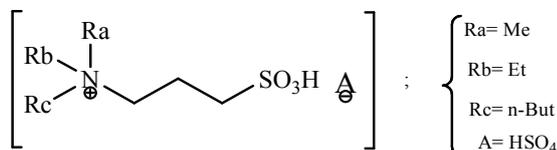


Figure : I.86

Les rendements trouvés varient entre 72-94% dans un temps très court (Schéma I.46).

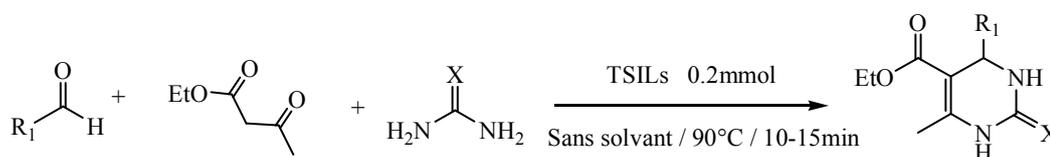


Schéma : I.46

I.3.13. Utilisation des nanoparticules.

Durant les dernières années la nanotechnologie se développe à un rythme accéléré, et les nanoparticules sont de plus en plus utilisées comme catalyseurs efficaces en synthèse organique.

- F. Tamaddon et S. Moradi⁷⁹ ont utilisé les nanoparticules d'oxyde de zinc (nano ZnO) dans la réaction de Biginelli, pour catalyser la condensation d'un aldéhyde, un β-cétoester et l'urée et contrôler la sélectivité de la réaction. Ce catalyseur n'est pas cher et disponible, non toxique et recyclable (Schéma I.47).

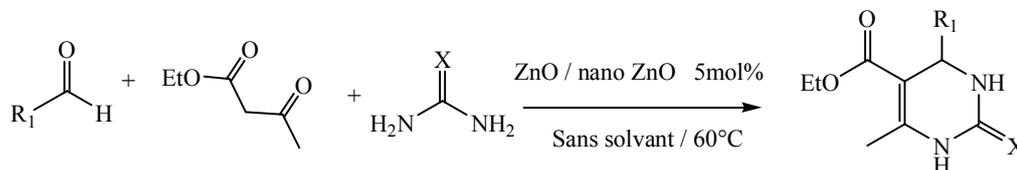


Schéma : I.47

Les rendements trouvés sont très élevés dans des temps très courts.

- J. Safari et S. Gandomi-Ravandi⁸⁰ ont développé la réaction de Biginelli en utilisant le nano composant (Métal-Organique) : l'oxyde du manganèse (0.03mg) avec un carbone

nanotube (MnO₂)-CNT, sous conditions sans solvant, et une irradiation par micro-ondes (80w), pour la condensation d'un aldéhyde, l'acétophénone et l'urée.

Ils ont fait une comparaison entre l'oxyde du manganèse (MnO₂), et le nano composant de MnO₂ ; les résultats trouvés en utilisant le nano MnO₂ sont excellents, qui varient entre 87 et 97%, avec des temps de réaction très courts, qui varient entre 5 et 25 minutes.

Ce catalyseur peut être séparé après une filtration, rincé avec une solution de bicarbonate de sodium, puis séché dans l'autoclave pendant 1heure (Schéma I.48).

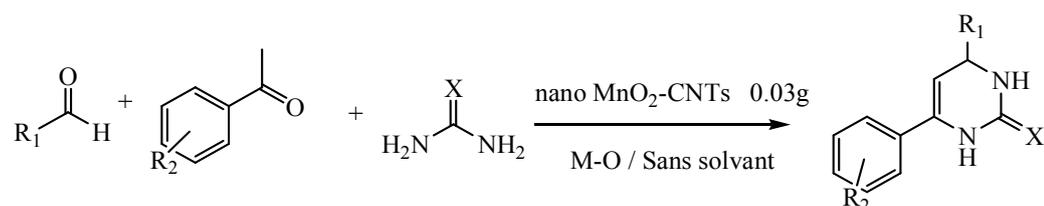


Schéma : I.48

- G. Sabiha et *Coll.*⁸¹ ont synthétisé les DHPMs via l'utilisation de 10mol% d'un catalyseur nano composant [oxyde de Cérium/vinyle pyridine polymère] ce couple forme la structure [4vp-co-dvb] (Schéma I.49).

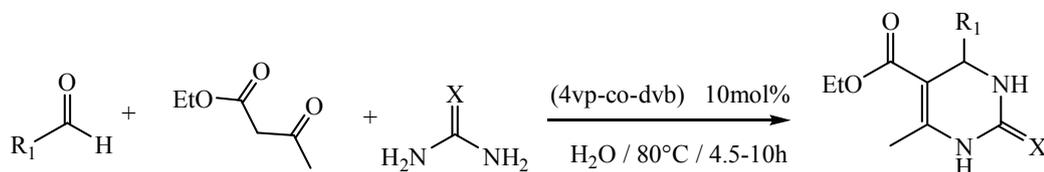


Schéma : I.49

Les résultats trouvés sont bons avec un temps relativement court.

I.3.14. Utilisation des catalyseurs naturels.

Le souci de développer des méthodes propres et respectueuses de l'environnement et de la vie a amené les chercheurs à trouver des catalyseurs naturels. C'est ainsi que quelques procédures utilisant des catalyseurs naturels ont été appliquées à la synthèse des produits de Biginelli.

- Ramu et son équipe⁸² ont décrit un simple et nouveau protocole pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2-ones, qui entre dans le domaine de la chimie verte.

Ils ont fait des tests dans les mêmes conditions de plusieurs catalyseurs types organo-catalyseurs, qui sont solubles dans l'eau, comme l'acide maléique, l'acide malonique, l'acide paratoluène sulfonique et l'acide citrique.

Ce dernier a donné le meilleur rendement (92%), par rapport aux autres qui ont donné respectivement : 72%, 75%, 55%.

Ce catalyseur naturel est relativement fort, il est non toxique, non corrosif et facilement biodégradable (Schéma I.50).

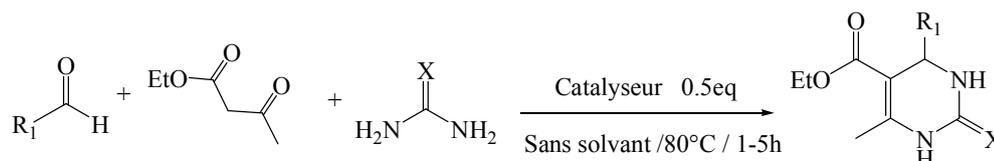


Schéma : I.50

- Patil et son équipe⁸³ ont utilisé le jus de citron pour catalyser la condensation de Biginelli.

Le jus de citron contient principalement 85% d'humidité, 11.2% de carbohydrates, 5-7% de l'acide citrique, 1% de protéines, 0.5% du vitamine C, 0.31% minérales, 1.6% des fibres, 0.9% de matières grasses, avec un PH=2-3 .

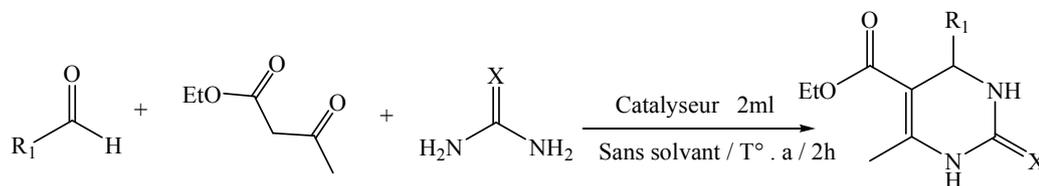


Schéma : I.51

La réaction ci-dessus montre les conditions optimales pour cette synthèse, tous les produits obtenus ont été recristallisés dans l'éthanol, avec de très bons rendements (Schéma I.51).

I.3.15. Utilisation d'autres catalyseurs.

- R. Tayeb et son équipe⁸⁴, en 2013, ont appliqué une nouvelle méthode en utilisant un catalyseur acide solide type : (organique – matériau hybride inorganique) : $H_5PW_{10}V_2O_{40}$ /pipérazine-SBA-15, dans un milieu sec.

La préparation de ce catalyseur hétérogène, commence par la préparation de la partie organique : la silice mesoporeuse nanoparticules (pipérazine-SBA-15) suivant la littérature, le $H_5PW_{10}V_2O_{40}$ est ensuite supporté sur cette silice.

La réaction de Biginelli est lancée à $100^\circ C$ dans un milieu sec et en présence de 2mol% du catalyseur (Schéma I.52).

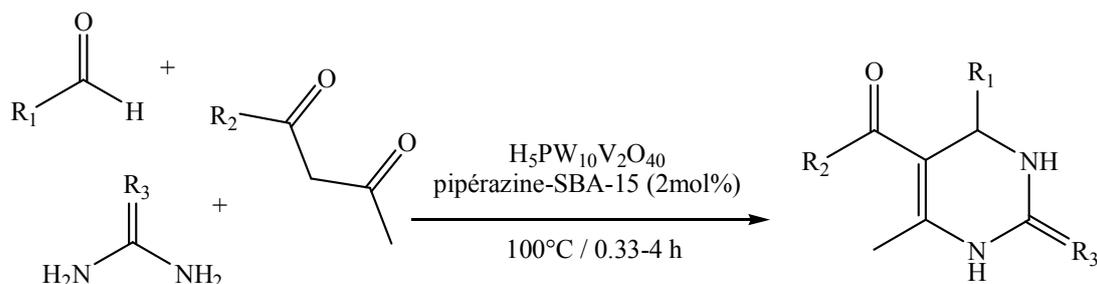


Schéma : I.52

Ce système catalytique a prouvé une efficacité intéressante en comparaison avec les autres systèmes, et autres catalyseurs, en étant à la fois recyclable et respectueux de l'environnement.

- K/ Singh et Coll.⁸⁵ ont fait la synthèse de Biginelli, en utilisant la résine échangeuse d'ions Dowex, qui est une molécule immense comportant des groupements ionisables, utilisée généralement dans la séparation des produits. Les rendements trouvés montrent l'efficacité de ce catalyseur (Schéma I.53).

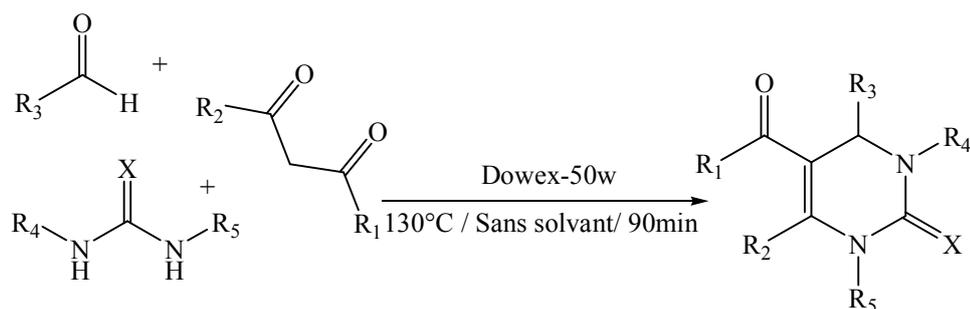


Schéma : I.53

- Les métallophthalocyanines sont des complexes organiques avec un noyau métallique, et un caractère insoluble dans les solvants usuels, cela permet une séparation plus facile. S. L. Jain et son équipe⁸⁶ ont introduit ce complexe comme catalyseur hétérogène recyclable dans la condensation de Biginelli.

Après avoir fait le test sur différents métallophthalocyanines dans différents solvants et différentes concentration catalytiques, le Cobalt II pc a donné de très bons rendements dans un temps très court (Schéma I.54).

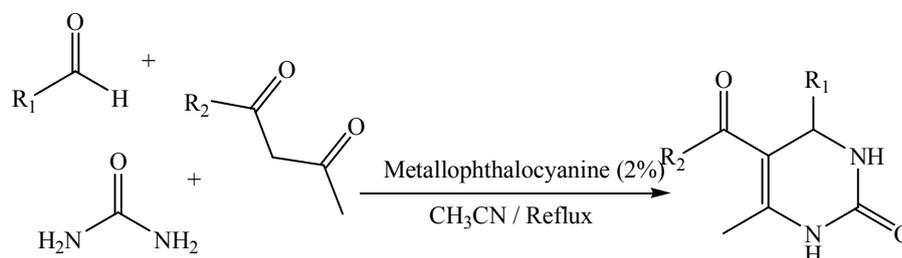


Schéma : I.54

Une série de 21 produits a été préparée avec de bon rendements, le catalyseur a prouvé son efficacité après cinq utilisations.

➤ **Autres :**

Fluorapatite ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$) supporté avec un métal halogène⁸⁷, Ziegler –Natta : (MgCl_2 cocatalyse le TiCl_4)⁸⁸.

I.4. Résultats et discussion.

L'étude de la réaction de Biginelli dans le domaine de la chimie verte a commencé il y a déjà quelques années, soit par l'utilisation de méthodes économiques et sécuritaires à la fois, ou par l'intermédiaire des catalyseurs, non toxiques, recyclables ou naturels.

Dans ce cadre, on se propose d'étudier le pouvoir catalytique de deux catalyseurs d'origine naturels qui sont l'acide ascorbique et l'acide acétylsalicylique sur la réaction de Biginelli.

- l'acide ascorbique :

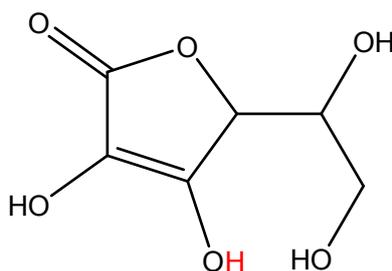


Fig : I.86

Origine:

On trouve l'acide ascorbique dans le corps humain, notamment dans le foie, la rate, le cerveau, et les glandes endocrines.

Il est aussi disponible dans les légumes verts, et dans les fruits acides: l'orange, le citron, le kiwi, les pamplemousses, les tomates, et dans le poivre, la pomme de terre ...etc

Caractéristiques:

De formule brute : $C_6H_8O_6$, poudre de couleur blanche ; $pka=4.1$.

Il est soluble dans l'eau, en milieu acide, il fixe l'oxygène dissous à la température ordinaire, en formant l'acide déhydroascorbique, il est aussi indispensable pour la production des enzymes et des hormones.

Rôle :

L'acide ascorbique ayant deux atomes de carbone asymétriques et étant sans plan de symétrie, il se présente sous la forme de deux paires d'énantiomères, diastéréoisomères entre elles.

Il accélère la cicatrisation, est antioxydant, favorise la formation du collagène et facilite l'absorption du fer.

- l'acide acétylsalicylique :

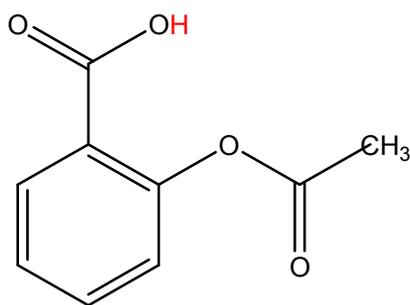


Fig : I.87

Origine :

Plus connu sous le nom d'aspirine, il vient de l'acétylation de l'acide salicylique, qui est un acide naturel isolé de l'écorce de "saule" du nom latin "Salix".

Caractéristiques:

De formule brute : $C_9H_8O_4$, poudre de couleur blanche ; $pka=3.5$.

Rôle :

C'est un des médicaments les plus consommés au monde, pour ses activités très intéressantes : antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire, et antiagrégant.

L'importance de ces deux catalyseurs en comparaison avec les autres acides de Brønsted simples rapportés dans la littérature, c'est qu'ils sont : d'origine naturels, très disponibles, peu coûteux et non toxiques.

Dans cette partie de notre travail, nous avons étudié l'effet catalytique de l'acide ascorbique et de l'acide acétylsalicylique sur la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones. Pour cela on s'est intéressé à la synthèse de quatre séries (2 séries de dérivés pour chaque catalyseur) et les modèles que nous avons choisis sont:

- 1) aldéhyde aromatique + urée + acétoacétate d'éthyle
- 2) aldéhyde aromatique + urée + dimédone

Sur les deux modèles, nous avons évalué l'efficacité de chaque catalyseur et pour pouvoir comparer les différents résultats nous avons utilisé les mêmes réactifs, **Tableau: I.4.**

Dans un premier temps, nous avons étudié l'optimisation des conditions opératoires, afin de trouver les meilleures pour chaque catalyseur séparément.

Pour cela, nous avons testé l'effet de plusieurs solvants et l'effet d'un milieu sec, en fixant les autres facteurs: la quantité catalytique (20 mol%). Nous avons contrôlé les cinq réactions tests par chromatographie sur couche mince (CCM), la cinquième réaction est complétée après dix heures pour l'acide ascorbique, sans dire qu'elle est complétée après neuf heures pour l'acide acétylsalicylique ; nous avons arrêté les autres réactions pour comparer les rendements.

Le milieu sans solvant s'est avéré le meilleur choix pour la condensation en terme de rendement et de temps de réaction, que ce soit avec le premier catalyseur (77%) ou avec le second (76%). **Tableau: I.1.**

Tableau: I.1 :

Entrée	Solvants	Cat (mol %)	Catalyseurs			
			Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique	
			Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)
1	Acétonitrile ^a	20	10	62	9	28
2	THF ^a	20	10	18	9	14
3	Toluene ^a	20	10	60	9	45
4	EtOH ^a	20	10	29	9	60
5	Sans solvant ^b	20	10	77	9	76

^a Les réactions sont menées à reflux du solvant, ^b la réaction est menée à 80°C.

Nous avons par la suite évalué la quantité catalytique nécessaire dans ce milieu sec pour améliorer les résultats. Pour cela, nous avons utilisé des quantités décroissantes comme suit : (50%, 20%, 10%, 5%) pour chaque catalyseur en fixant le dernier facteur qui est la température (80°C). L'utilisation de 5 mol% dans les conditions sans solvant / 80°C a amélioré le rendement, et a réduit le temps de réaction pour chaque catalyseur (82%, 8h), (98%, 7h). **Tableau: I.2.**

Tableau: I.2 :

Entrée	Cat (mol %)	Catalyseurs			
		Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique	
		Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)
1	50	8	64	7	55
2	20	8	77	7	69
3	10	8	77	7	76
4	5	8	82	7	99

La troisième étape de cette étude, est de trouver la meilleure température pour le déroulement de la réaction. Pour cela, nous avons testé trois températures : 80°C, 60°C et Température ambiante, et fixé les autres facteurs déjà étudiés (5 mol% cat, milieu sans solvant) pour chaque catalyseur. Les meilleurs résultats sont calculés dans une réaction menée à 80°C, comme le montre le **Tableau: I.3** ci-dessous :

Entrée	T (°C)	Catalyseurs			
		Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique	
		Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)
1	80	8	82	7	99
2	60	8	66	7	70
3	T°. a	8	17	7	19

Les conditions optimales trouvées pour la condensation de Biginelli sont les mêmes pour les deux catalyseurs. **Schéma: I.55**.

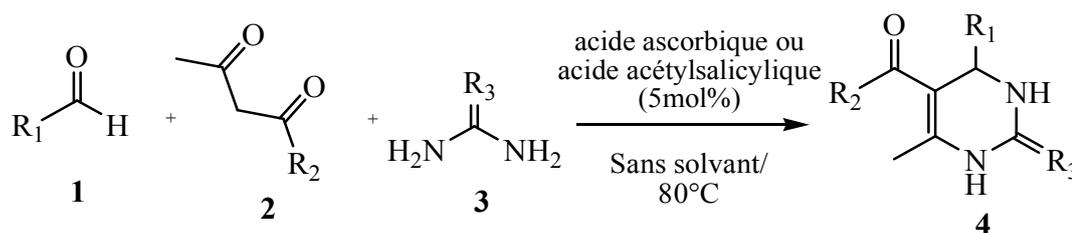


Schéma: I.55

Tous les rendements des DHPMs synthétisés via la réaction de Biginelli calculés après purification et sont bons à excellents, dans des temps relativement courts. On remarque que les résultats obtenus sont légèrement meilleurs avec l'acide acétylsalicylique ceci s'explique probablement par le caractère plus acide de ce dernier. **Tableau: I.4**.

Tableau: I. 4 :

Entrée	Produits	R1	R2	R3	Catalyseurs				Tf mesurée (°C)	Tf rapportée (°C)
					Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique			
					Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)		
1	4a	C ₆ H ₅ -	OEt	O	8	82	7	99	205-206	202-204
2	4b	4-(Me)-C ₆ H ₄ -	OEt	O	7	78	7	75	215-217	215-216
3	4c	2-(Me)-C ₆ H ₄ -	OEt	O	6	85	11	76	206-208	208-210
4	4d	4-(OH)-C ₆ H ₄ -	OEt	O	6	61	6	76	214-216	213-215
5	4e	4-(OH)-3-(OMe)-C ₆ H ₃ -	OEt	O	7	60	7	73	230-232	231-232
6	4f	4-(NMe ₂)-C ₆ H ₄ -	OEt	O	7	70	7	82	255-256	256-258
7	4g	3-(Cl)-C ₆ H ₄ -	OEt	O	7	80	7	80	196-198	194-196
8	4h	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄ -	OEt	O	8	81	14	77	222-224	227-228
9	4i	2-thienyl	OEt	O	9	74	9	65	207-210	215-217
10	4j	(Me) ₂ CH-	OEt	O	6	25	6	26	168-170	170-171
11	4k	C ₆ H ₅ -	Me	O	6	78	5	69	234-236	233-236
12	4l	4-(Me)-C ₆ H ₄ -	Me	O	8	87	7	84	196-198	192-193
13	4m	C ₆ H ₅ -	OEt	S	12	55	12	41	204-206	208-210
14	4n	4-(Me)-C ₆ H ₄ -	OEt	S	12	53	13	59	194-196	192-194

Dans notre étude, nous avons utilisé une variété d'aldéhydes : les aldéhydes aromatiques ont donné d'excellents rendements quelque soit la nature des substituants portés par le noyau aromatique (entrées 1-9). La réaction a également été effectuée avec un aldéhyde hétérocyclique le thiophène-2-carbaldéhyde (entrée 9) qui a donné un bon rendement. Cependant, l'aldéhyde aliphatique tel que l'isobutyraldéhyde a donné un rendement modéré avec un temps relativement long (entrée 10).

Nous avons aussi utilisé à la place de l'acétoacétate d'éthyle le 2, 4-pentadione, ce dernier a été très réactif et a donné de très bons rendements (entrées 11, 12), tandis que les rendements obtenus par l'utilisation de la thiourée dans cette condensation n'ont pas été élevés et ils sont obtenus avec des temps de réaction plus longs (entrées 13, 14).

Pour élargir notre étude, nous avons utilisé également la dimédone à la place de l'acétoacétate d'éthyle pour synthétiser deux séries de neuf produits DHPs pour chaque catalyseur. **Schéma: I.56.**

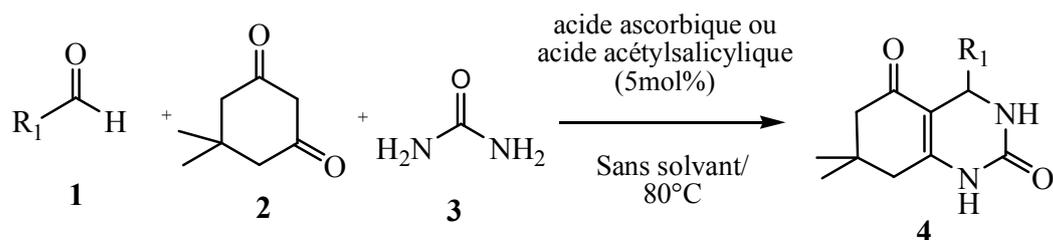


Schéma: I.56

Tableau: I.5 :

entrée	Produits	R1	Catalyseurs				Tf mesurée (°C)
			Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique		
			Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)	
15	4o	C ₆ H ₅ -	51	67	51	67	212-214
16	4p	4-(NMe ₂)-C ₆ H ₄ -	26	74	26	62	210-212
17	4q	4-(Cl)-C ₆ H ₄ -	39	89	39	97	268-270
18	4r	4-(MeO)-C ₆ H ₄ -	28	79	27	84	280-282
19	4s	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄ -	47	88	47	80	201-203
20	4t	3-(Cl)-C ₆ H ₄ -	24	85	23	46	194-196
21	4u	4-(Me)-C ₆ H ₄ -	22	86	19	81	298-300
22	4v	4-(Br)-C ₆ H ₄ -	33	86	34	93	242-244
23	4w	(Me) ₂ CH-	58	69	54	62	253-255

D'après les résultats obtenus **Tableau: I.5** de la condensation des aldéhydes avec la dimédone et l'urée, on remarque que la synthèse a donné de bons rendements de produits DHPMs, mais les réactions ont nécessité plusieurs heures en comparaison avec les résultats des deux premières séries. Les résultats sont identiques pour les deux catalyseurs.

Dans tous les cas, toutes les réactions ont été propres, et les produits obtenus ont été refroidis et versés sur l'eau glacée, puis isolés par filtration et purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

Nous proposons ci-dessous le mécanisme réactionnel pour cette réaction :

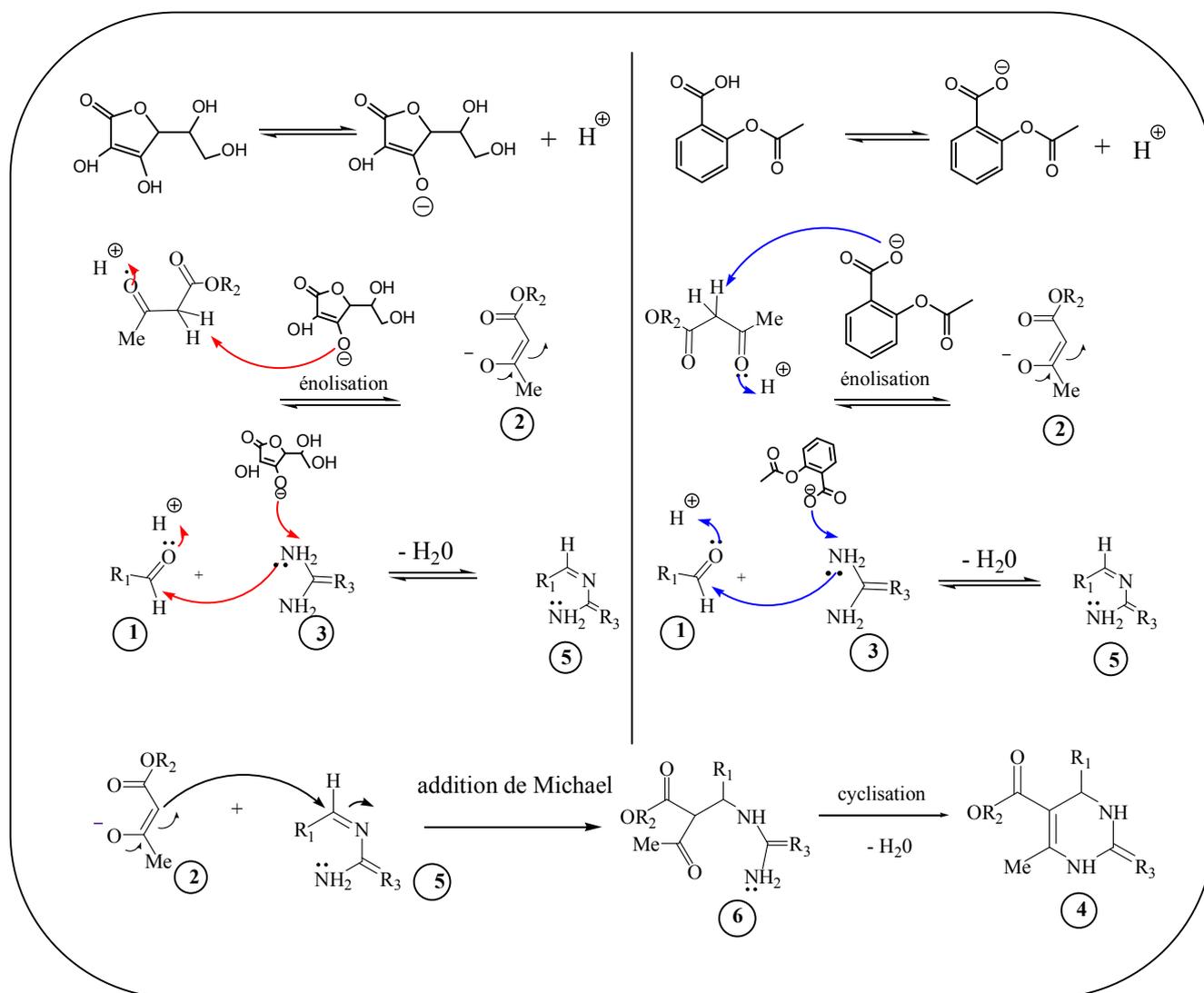


Schéma: I.57

Les structures des DHPMs préparées ont été bien établies par les méthodes spectroscopiques usuelles qui sont IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C et les points de fusion, et sont en parfait accord avec les données bibliographiques.

Les spectres « Infrarouge » des dihydropyrimidinones sont caractérisés par la présence de deux bandes successives correspondantes à l'élongation de deux liaisons N-H du noyau DHPM qui apparaissent respectivement vers $3256\text{-}3290\text{cm}^{-1}$ et $3107\text{-}3121\text{cm}^{-1}$.

Le groupement carbonyle (C=O) de la fonction ester (ou cétone pour les DHPMs **4k** et **4l**, **4o-4w**), est caractérisé par la bande qui sort vers $1701-1709\text{cm}^{-1}$, suivie par la bande d'un autre groupement (C=O) qui appartient à la fonction amide en C² qui donne une bande intense à $1636-1667\text{cm}^{-1}$ (alors que pour les composés **5m** et **5n** le groupement C=S donne une bande à $1575-1576\text{cm}^{-1}$).

D'autres bandes enregistrées vers $1615-1615\text{cm}^{-1}$ sont attribuées aux doubles liaisons C=C du cycle aromatique et du noyau DHPM.

Les données fournies par la RMN ¹H des structures de produits de la réaction de Biginelli sont en accord avec celles dans la littérature.

Les deux protons caractéristiques des deux groupements amine N1 et N3 des produits (**a-l**) qui résonnent sous forme de signaux singulets larges à champs faibles respectivement vers 7.75-9.30 et 5.70-9.29 ppm pour le noyau dihydropyrimidinone.

Alors que ceux du noyau dihydropyrimidinethione des produits (**m, n**) sortent plus déblindés successivement vers 10.31-10.34 et 9.62-9.66 ppm.

Le proton caractéristique **H⁴** sort sous forme d'un singulet entre 5.04 et 5.87 pmm.

Les spectres des produits préparés à partir de l'acétoacétate d'éthyle, font apparaître deux signaux à champ fort concernant les protons du groupement éthyle de la fonction ester, un quadruplet de deux protons (CH₂) vers 3.89-4.75 ppm ($J= 5.2-8.2\text{Hz}$) et un triplet de trois protons (CH₃) à 0.99-1.36 ppm ($J= 7-8.3\text{Hz}$); alors que **les produits préparés à partir de 2,4-pentanedione (5k et 5l)** sont caractérisés par la présence d'un singulet vers 2.08-2.10 ppm correspondant aux protons du groupement méthyle de la fonction cétone.

Le groupement méthyle lié à la double liaison du noyau DHPM résonne entre 2.08 et 2.50 ppm sous forme de singulet.

Les spectres des produits préparés à partir de la dimédone, font apparaitre:

Les deux protons caractéristiques des deux groupements amine N1 et N3, résonnent respectivement vers : 8.61-9.69 et 4.92-8.57 ppm.

Le proton caractéristique **H⁴** sort sous forme d'un singulet entre 3.90 et 6.52 pmm

Les protons des groupements méthyles, apparaissent sous forme de deux singulets très intenses respectivement vers : 0.86-0.97 et 1.01-1.04 ppm.

Les deux (CH₂) du cycle hexanedione, résonnent come suit :

Les deux protons portés par le C⁶ qui est le plus déblindé (CH₂ adjacent de la fonction cétone) : sous forme d'un singulet vers 2.44-3.36 ppm.

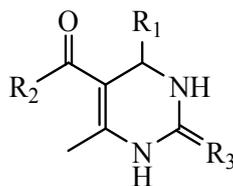
Les deux autres protons portés par le C⁸ résonnent souvent sous forme d'un multiplet dû au couplage géminale avec un déplacement chimique qui varie entre 1.99-2.37 ppm et une constante de couplage qui varie entre 16-16.1 Hz, et ils peuvent être singulets comme pour les composés (**4p**, **4q**, **4s**, **4v**).

Les spectres de RMN ¹³C sont caractérisés par la présence des signaux suivants :

Pour le carbone de la fonction carbonyle de l'ester : un signal déblindé sort vers 164.6-166.5 ppm correspondant aux produits (**a-j**), et un signal plus déblindé apparaît vers 174.1-174.2 ppm pour les composés (**k**, **l**), pour la fonction cétone : (des composés **4m** et **4n**) ils apparaissent vers 192.2, 194.3 ppm. Cependant, les composés (**o-w**) résonnent entre 192.8 et 196.1 ppm.

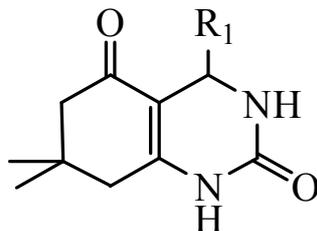
- pour les composés dihydropyrimidinones, le signal correspondant au carbone C=O de la fonction diamide apparaît vers 151.5-157.0 ppm, alors que le carbone C=S des produits dihydropyrimidithiones résonne à 165.1 ppm. Les composés obtenus via une condensation avec la dimédone (**o-w**), le C=O de l'amide apparaît vers 150.8-162.5 ppm.
- Les carbones hybridés sp² de la double liaison du cycle DHPM (C⁶, C^{8a}) résonnent avec les carbones aromatiques et les autres carbones (C⁵, C^{4a}) respectivement et sortent plus blindés comme suit : (145.0-150.8 et 120.0-152.0) ppm, et (98.3-143.6 et 106.9-114.5) ppm.
- Le carbone asymétrique C⁴ caractéristique du cycle DHPM résonne à champ moyen entre 40.3 ppm et 55.8 ppm pour les cétones tandis qu'il n'est pas très déblindé pour leurs analogues soufrés **5m** et **5n** (54 et 53 ppm).

Tableau: I.6 : Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones/thiones :



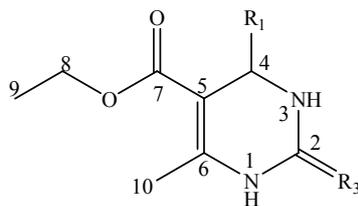
Ent-rée	R1	NH	HC ⁴	R2	CH ₃
4a	7.29-7.36(m,5H)	5.70(s _i ,1H,NH) 7.75(s _i ,1H,NH)	5.43(d, <i>J</i> =2.9,1H,C ⁴ H)	1.19(t, <i>J</i> =7.2,3H,CH ₃) 4.10(q, <i>J</i> =7.2,2H,CH ₂);	2.38(s,3H,CH ₃)
4b	2.34(s,3H,CH ₃) 7.13(d, <i>J</i> =8.0,2H) 7.23(d, <i>J</i> =8.1,2H)	5.83(s _i ,1H,NH) 8.26(s _i ,1H,NH)	5.38(s,1H, C ⁴ H)	4.10(q, <i>J</i> =7.1,2H,CH ₂) 1.22(t, <i>J</i> =7.1,3H,CH ₃)	2.34(s,3H,CH ₃)
4c	7.11-7.18 (m, 4H), 2.42 (s, 3H),	7.62 (s, 1H) 9.15 (s, 1H)	5.40 (s,1H)	0.99 (t, <i>J</i> =7.1Hz, 3H), 3.89 (q, <i>J</i> =7.1, 2H),	2.30(s, 3H)
4d	6.70(d, <i>J</i> =8.1,2H) 7.03(d, <i>J</i> =8.1,2H) 9.36(s,1H,OH)	7.63(s,1H,NH) 9.12(s,1H,NH)	5.04(d, <i>J</i> =3.2,1H,C ⁴ H)	1.09(t, <i>J</i> =7.0,3H,CH ₃) ; 3.98(q, <i>J</i> =7.0,2H,CH ₂)	2.23(s,3H,CH ₃)
4e	6.80(s,2H, H ² .H ⁵) 3.87(s,3H,OCH ₃) 5.31(s,1H,OH)	5.83(s,1H,NH) 8.13(s,1H,NH)	5.87(s,1H,C ⁴ H)	1.18(t, <i>J</i> =7.0,3H,CH ₃); 4.08(q, <i>J</i> =7.0,2H,CH ₂);	2.35(s,3H,CH ₃)
4f	7.04(d, <i>J</i> =8.4,2H) 6.67(d, <i>J</i> =8.5,2H) 2.85(s,6H,2CH ₃)	9.13(s,1H,NH) 7.63(s,1H,NH)	5.04(s,1H,HC ⁴);	3.99(q, <i>J</i> =6.9,2H,CH ₂) 1.11(t, <i>J</i> =7,3H,CH ₃)	2.23(s,3H,CH ₃)
4g	7.20-7.37 (m,4H)	7.79 (s, 1H) 9.27 (s, 1H)	5.17 (s, 1H)	3.99 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H) 1.10 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)	2.27(s, 3H),
4h	8.38-7.67(m,4H)	9.29(s,1H,NH)	5.61(d, <i>J</i> =3.3,1H,HC ⁴)	4.24(q, <i>J</i> =7.1,2H,CH ₂) 1.36(t, <i>J</i> =7.1,3H,CH ₃)	2.53(s,3H,CH ₃)
4i	6.89-6.95 (m, 2H) 7.35 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H)	7.90 (s, 1 H) 9.30 (s, 1H)	5.42 (s, 1H),	1.17 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H) 4.06 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H)	2.22 (s, 3H)
4j	1.88-1.81(m,1H) 0.84(d, <i>J</i> =7.5,6H,2CH ₃)	6.19(d, <i>J</i> =12,1H,NH)	5.61(d, <i>J</i> =4,1H,HC ⁴)	4.75(q, <i>J</i> =8,2H,CH ₂) 1.05(t, <i>J</i> =8,3H,CH ₃)	3.33(s,3H,CH ₃)
4k	7.24-7.35(m,5H)	7.84(s,1H,N ³ H) 9.19(s,1H,N ¹ H)	5.20(s,1H,C ⁴ H)	3.36(s,3H,CH ₃)	2.10(s,3H,CH ₃)
4l	7.25(d, <i>J</i> =5,2H) 7.34(d, <i>J</i> =5,2H) 3.35(s,3H,CH ₃)	7.78(s,1H,N ³ H) 9.15(s,1H,N ¹ H)	5.21(s,1H, C ⁴ H)	2.50(s,3H,CH ₃)	2.08(s,3H,CH ₃)
4m	7.21-7.36(m,5H);	9.66(s,1H,N ³ H) 10.34(s,1H,N ¹ H)	5.17(s,1H,C ⁴ H)	1.10(t, <i>J</i> =7.5,3H,CH ₃) 4.01(q, <i>J</i> =7.5,2H,CH ₂)	2.50(s,3H,CH ₃)
4n	7.09(d, <i>J</i> =7.5,2H) 7.23(d, <i>J</i> =7.5H) 2.26(s,3H,CH ₃)	9.62(s,1H,N ³ H) 10.31(s,1H,N ¹ H)	5.13(s,1H, C ⁴ H)	4(q, <i>J</i> =5,2H,CH ₂) 1.10(t, <i>J</i> =7.5,3H,CH ₃)	2.50(s,3H,CH ₃)

Tableau: I.6 : Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones :



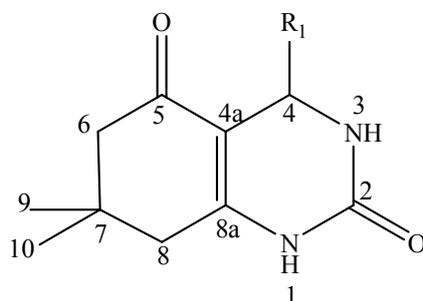
Entrée	R1	NH	HC ⁴	2CH ₂	2CH ₃
4o	7.15-7.33(m,5H)	7.76(s,1H,N ³ H) ; 9.47(s,1H,N ¹ H)	5.15(s,1H,C ⁴ H) ;	2.02(d,j=16,1H,CH ₂); 2.19(d,j=16,1H,CH ₂); 3.35(s,2H,CH ₂);	0.89(s,3H,CH ₃) 1.02(s,3H,CH ₃)
4p	7.05-6.52(m,4H) ; 2.86(s,3H,CH ₃); 2.82(s,3H,CH ₃);	8.57(s,1H,NH) ;	6.52(s,1H,HC ⁴);	2.50(s,2H,CH ₂); 2.31(s,2H,CH ₂);	1.04(s,3H,CH ₃); 0.97(s,3H,CH ₃).
4q	7.11-7.14(m,4H)	7.71(s,1H,N ³ H) ; 9.42(s,1H,N ¹ H)	5.10(s,1H,C ⁴ H)	2.25(s,2H,CH ₂); 3.33(s,2H,CH ₂);	0.89(s,3H,CH ₃) 1.01(s,3H,CH ₃)
4r	6.85(d, j=7.5,2H _{arom}); 7.14(d, j=5,2H _{arom}); 3.71(s,3H,CH ₃) ;	7.69(s,1H,N ³ H); 9.42(s,1H,N ¹ H)	5.09(s,1H, C ⁴ H);	1.99-2.37(m,2H,CH ₂); 2.50(s,2H,CH ₂);	0.90(s,3H,CH ₃) 1.01(s,3H,CH ₃)
4s	7.52-8.39(m,4H);	5.74(s,1H,NH); 9.69(d,j=6.3,1H,NH);	4.43(s,1H,HC ⁴);	2.51(s,2H,CH ₂); 2.08(s,2H,CH ₂);	1.04(s,3H,CH ₃) 0.86(s,3H,CH ₃)
4t	6.93-7.19(m,4H):	8.61(s,1H,NH); 4.92(s,1H,NH);	4.61(s,1H,HC ⁴);	2.44(s,2H,CH ₂); 2.18(d,j=16,1H); 2.09(d,j=16,1H);	1.04(s,3H,CH ₃) 0.93(s,3H,CH ₃)
4u	6.85(d, j=7.5,2H _{arom}); 7.13(d, j=7.5,H _{arom}); 3.71(s,3H,CH ₃) ;	7.70(s,1H,N ³ H); 9.43(s,1H,N ¹ H)	5.09(s,1H, C ⁴ H);	2.01(d,j=16,1H,CH ₂) ; 2.18(d,j=16,1H,CH ₂); 3.36(s,2H,CH ₂) ;	0.89(s,3H,CH ₃) 1.01(s,3H,CH ₃)
4v	7.18(d, j=7.5,2H _{arom}); 7.51(d, j=7.5H _{arom});	7.80(s,1H,N ³ H); 9.53(s,1H,N ¹ H)	5.13(s,1H, C ⁴ H);	2.50(s,2H,CH ₂) ; 3.35(s,2H,CH ₂) ;	0.87(s,3H,CH ₃) 1.01(s,3H,CH ₃)
4w	0.64(d, j=7.5,6H,2CH ₃) ; 1.63-1.56(m, 1H,CH);	8.50(s,1H,NH) ;	3.90(d,j=3.8,1H, C ⁴ H) ;	2.26(s,4H,2CH ₂);	2.13(s,6H,2CH ₃)

Tableau: I.7 : Données de RMN¹³C (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones/thiones :



THP	C ⁷ O(ester-cetone)	C ² O	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰ (CH ₃)	C _{arom}	Ar
4a	165.5	152.9	55.8	143.6	148.5	60.1	14.1	18.8	128.7-126.6	-
4b	165.7	153.4	55.4	101.5	146.1	60.0	14.1	18.6	126.5-140.8	28.1
4c	165.2	151.5	50.4	99.1	148.4	59.0	13.9	17.6	143.2-126.5	18.6
4d	165.8	157.0	53.8	100.1	148.2	59.5	14.5	18.2	152.6; 135.9-115.4	-
4e	165.7	153.3	53.9	101.4	146.3	60.0	14.2	18.6	150.1; 145.7-110.6	55.2
4f	166.5	153.4	54.3	100.9	150.8	60.2	15.2	18.8	148.6-113.3	41.5
4g	165.1	151.9	53.6	98.6	148.9	59.2	14.0	17.7	147.2-124.8	-
4h	164.8	152.0	53.5	98.3	147.3	59.1	13.5	17.7	148.5; 146.2-121.0	-
4i	165.0	152.2	49.3	99.8	148.8	59.3	14.1	17.6	148.6-123.4	-
4j	164.6	152.5	54.4	97.3	146.8	57.7	12.8	14.5	-	33.1; 17.1,16.5
4k	192.2	152.1	53.8	109.5	148.1	30.3	18.9	-	144.2-126.4	-
4l	194.3	152.1	53.5	109.5	147.9	30.1	18.8	-	141.3-126.3	20.6
4m	174.2	165.1	54.0	100.7	145.0	59.5	14.0	17.1	143.4-126.3	-
4n	174.1	165.1	53.7	100.8	144.8	59.5	14.0	17.1	140.5-126.2	20.6

Tableau: I.8 : Données de RMN¹³C (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones :



THP	C ⁵ O	C ² O	C _{4a}	C _{8a}	C ⁴	C ⁶⁻⁸ (2CH ₂)	C ⁷	C ^{9,10} (2CH ₃)	C _{arom}	Ar
4o	192.8	151.9	107.4	149.3	49.8	51.9-32.2	28.7	26.8	144.6-127.1	-
4p	194.7	150.0	111.8	147.6	46.5	51.3-32.1	27.5	27.8	148.2; 129.7- 114.9	31.2
4q	192.8	152.1	107.5	151.9	49.8	51.6-32.2	28.7	26.8	152.1; 141.7- 126.0	-
4r	192.8	152.0	107.6	151.9	49.8	51.3-32.2	28.7	26.8	158.3; 136.8- 113.6	55.0
4s	195.4	153.4	111.3	148.1	50.8	56.8-33.0	29.8	27.1	150.9; 144.4- 121.7	-
4t	196.1	162.5	114.5	148.9	40.3	50.4-31.8	28.8	26.9	145.9-126.2	-
4u	192.8	158.3	107.6	152.0	51.3	55.0-49.8	32.2	28.7	151.9-113.6	26.8
4v	192.8	152.5	106.9	151.7	49.7	51.5-32.2	28.7	26.8	144.0-120.1	-
4w	195.8	150.8	110.4	120.0	50.9	35.0-31.9	29.8	26.9	-	31.3; 19.2

Conclusion.

Dans ce chapitre, nous avons présenté la réaction de Biginelli qui est une réaction à composants multiples, et aussi l'importance des produits issus de cette réaction (DHPMs) sur le plan biologique et pharmacologique.

Durant toutes ces années, plusieurs méthodes et protocoles pour la synthèse des -3, 4-dihydropyrimidin-2-ones et ses dérivés ont été appliqués afin d'améliorer les conditions optimales et par conséquent le rendement de ces produits. De notre part, nous avons pu faire une approche « verte de la synthèse » de Biginelli, en employant deux nouveaux catalyseurs (acides de Brønsted) d'origine naturels qui sont l'acide ascorbique et l'acide acétylsalicylique avec une quantité de 5 mol% dans des conditions sans solvant et 80°C. Ces deux catalyseurs répondent aux exigences de la chimie moderne, qui évoque l'utilisation de réactifs, catalyseurs, et méthodes de synthèse, économiques et respectueuses de l'environnement.

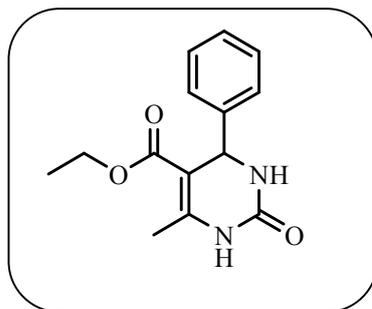
Les rendements des produits obtenus par cette condensation étaient excellents; les structures des produits obtenus ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , RMN ^{13}C et IR).

I.6. Partie expérimentale.

Mode opératoire générale:

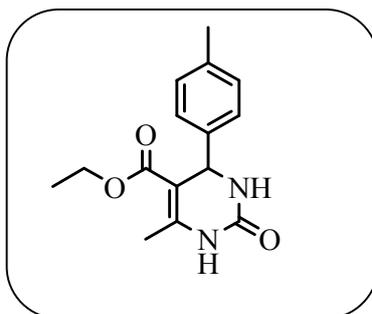
Un mélange réactionnel de (2mmol) de l'aldéhyde, (2mmol) du β -cétoester, (3mmol) de l'urée ou de la thiourée, avec (5mol%) de l'acide ascorbique ou de l'acide acétylsalicylique, dans un milieu sans solvant est chauffé à 80°C. la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), après l'achèvement de la réaction, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et ensuite versé sur de l'eau glacée avec une agitation de 10 minutes. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacée et purifié par recristallisation dans l'Ethanol 95%. Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques : IR, RMN H^1 , RMN C^{13} , T°fusion.

4a) : 6-méthyl-2-oxo-4-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle :



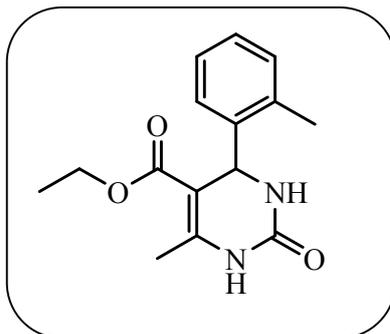
T°fus : 205-206°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3414, 3230, 3109, 2936, 1702, 1649, 1599; RMN H^1 (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.29-7.36(m, 5H); 5.70(si, 1H, NH); 7.75(si, 1H, NH); 5.43(d, $J=2.9$, 1H, C^4H); 1.19(t, $J=7.2$, 3H, CH_3); 4.10(q, $J=7.2$, 2H, CH_2); 2.38(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, DMSO- d_6) δ : 165.5; 152.9; 148.7; 146.0; 143.6; 128.7; 127.9; 126.6; 60.1; 55.8; 18.8; 14.1 .

4b) : 6-méthyl-2-oxo-4-p-tolyl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle :



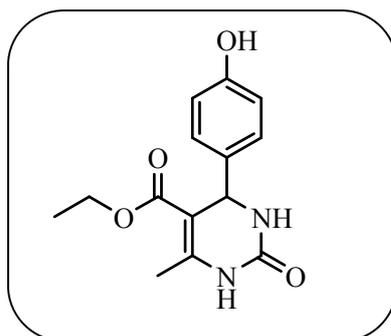
T°fus : 215-217 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3240, 3110, 1695, 1665, 1560; RMN H^1 (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.34(s, 3H, CH_3); 7.13(d, $J=8.0$, 2H_{arom}); 7.23(d, $J=8.1$, 2H_{arom}); 5.83(st, 1H, NH); 8.26(st, 1H, NH); 5.38(s, 1H, C^4H); 4.10(q, $J=7.1$, 2H, CH_2); 1.22(t, $J=7.1$, 3H, CH_3); 2.34(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, DMSO- d_6) δ : 165.6 ; 153.4 ; 146.1 ; 140.8 ; 137.6 ; 129.3 ; 126.4 ; 101.4 ; 59.9 ; 55.3 ; 28.0 ; 21.0 ; 18.6 ; 14.1.

4c : 6-méthyl-2-oxo-4-*o*-tolyl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle :



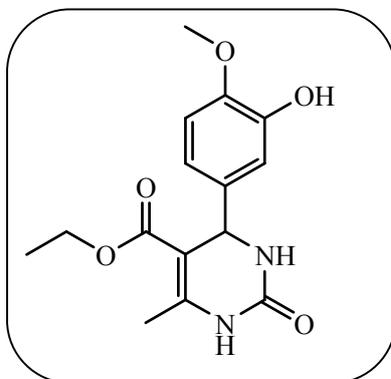
T°fus : 206-208 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3249, 3112, 1688, 1661, 1562; RMN H^1 (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.11-7.18 (m, 4H) ; 2.42 (s, 3H); 7.62 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 0.99 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); 3.89 (q, $J=7.1$, 2H); 2.30(s, 3H); RMN C^{13} (62.9MHz, DMSO- d_6) δ : 165.2 ; 151.5 ; 148.4 ; 143.2 ; 134.6 ; 130.0 ; 127.1 ; 126.5 ; 99.1 ; 59.0 ; 50.4 ; 18.6 ; 17.6 ; 13.9.

4d : 4-(4-hydroxyphényl)-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle :



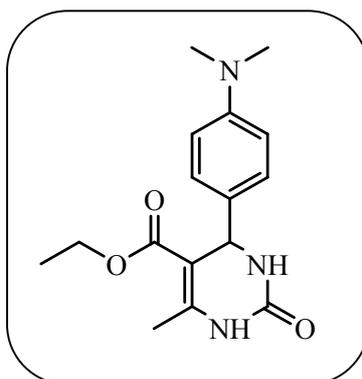
T°fus : 214-216°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3416, 3237, 3085, 2941, 1728, 1694, 1588, 1509; RMN H^1 (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.70(d, $J=8.1$, 2H_{arom}); 7.03(d, $J=8.1$, 2H_{arom}); 9.36(s, 1H, OH); 7.63(s, 1H, NH); 9.12(s, 1H, NH); 5.04(d, $J=3.2$, 1H, C^4H); 1.09(t, $J=7.0$, 3H, CH_3); 3.98(q, $J=7.0$, 2H, CH_2); 2.23(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, DMSO- d_6) δ : 165.8 ; 156.9 ; 152.6 ; 148.2 ; 135.8 ; 127.8 ; 115.4 ; 100.1 ; 80.6 ; 59.5 ; 53.8 ; 18.1 ; 14.5.

4e : 4-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle :



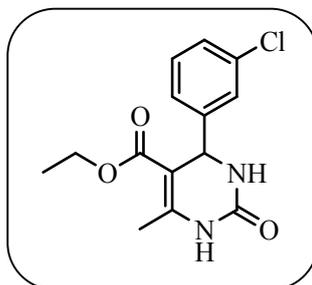
T°fus : 230-232°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3415, 3241, 3114, 2954, 1708, 1646, 1512; RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.80(s, 2H, H^2 , H^5_{arom}); 3.87(s, 3H, OCH_3); 5.31(s, 1H, OH); 5.83(s, 1H, NH); 8.13(s, 1H, NH); 5.87(s, 1H, C^4H); 1.18(t, $J=7.0$, 3H, CH_3); 4.08(q, $J=7.0$, 2H, CH_2); 2.35(s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 165.6 ; 153.2 ; 150.1 ; 146.3 ; 145.7 ; 137.0 ; 118.2 ; 112.9 ; 110.5 ; 101.3 ; 59.9 ; 55.2 ; 53.9 ; 18.6 ; 14.1.

4f : 4-(4-(diméthylamino)phényl)-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle :



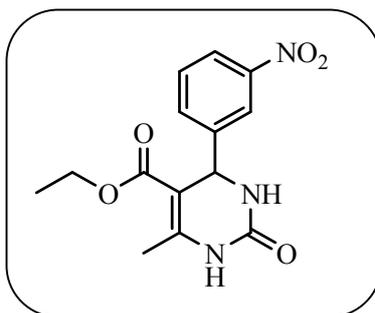
T°fus : 255-256°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3240.2, 3116.8, 1643.2, 1701.1, 1454.2, 1226.6; RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.04(d, $J=8.4$, 2H); 6.67(d, $J=8.5$, 2H); 2.85(s, 6H, 2 CH_3); 9.13(s, 1H, NH); 7.63(s, 1H, NH); 5.04(s, 1H, HC^4); 3.99(q, $J=6.9$, 2H, CH_2); 1.11(t, $J=7$, 3H, CH_3); 2.23(s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 166.6 ; 153.4 ; 150.8 ; 148.7 ; 133.7 ; 127.9 ; 113.3 ; 100.9 ; 60.2 ; 54.3 ; 18.8 ; 15.2.

4g : 4-(3-chlorophényl)-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle :



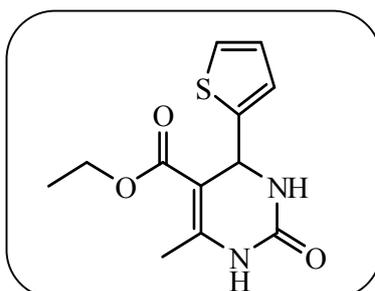
T°fus : 196-198°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3227, 3117, 1707, 1657, 1475, 1088, 1429, 1227, 759; RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.20-7.37 (m, 4H); 7.79 (s, 1H); 9.27 (s, 1H); 5.17 (s, 1H); 3.99 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); 2.27 (s, 3H); RMN ^{13}C (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 165.1 ; 151.9 ; 148.9 ; 147.2 ; 132.9 ; 130.4 ; 127.2 ; 126.2 ; 124.9 ; 98.6 ; 59.2 ; 53.6 ; 17.8 ; 14.0.

4h : 6-méthyl-4-(3-nitrophényl)-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle :



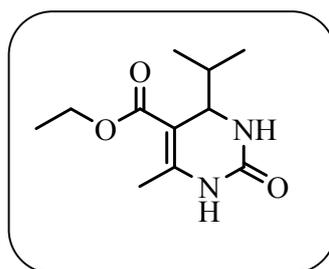
T°fus : 222-224°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3328.9, 3101.3, 1701.1, 1627.8, 1315.4, 1222.8; RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.38-7.67 (m, 4H); 9.29 (s, 1H, NH); 5.61 (d, $J=3.3$, 1H, HC^4); 2.24 (q, $J=7.1$, 2H, CH_2); 1.36 (t, $J=7.1$, 3H, CH_3); 2.53 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 164.8; 152.0; 48.5; 147.3; 146.2; 132.3; 128.8; 121.6; 121.0; 98.3; 59.1; 53.5; 17.7; 13.5.

4i : 6-méthyl-2-oxo-4-(thiophèn-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle :



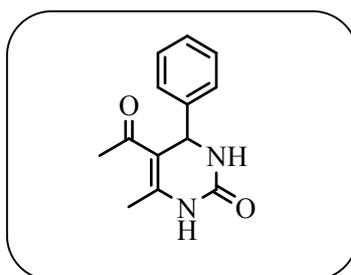
T°fus : 207-210°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3418, 3235, 3092, 2941, 1728, 1690, 1591, 1512; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.89-6.95 (m, 2H); 7.35 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); 7.90 (s, 1H); 9.30 (s, 1H); 5.42 (s, 1H); 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); 4.06 (q, $J=7.1$ Hz, 2H); 2.22 (s, 3H); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 165.0 ; 152.2 ; 148.8 ; 148.6 ; 126.6 ; 124.6 ; 123.5 ; 99.8 ; 59.3 ; 49.3 ; 17.6 ; 14.1.

4j) : 4-isopropyl-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle :



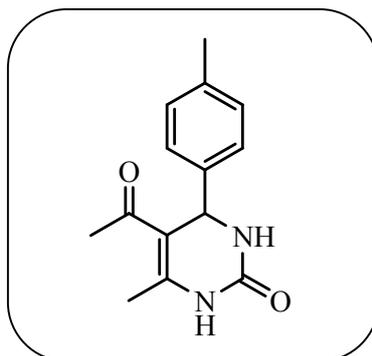
T°fus : 168-170°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3325.0, 3174.6, 1670.2, 1569.9, 1280.6; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.88-1.81(m, 1H); 0.84(d, $J=7.5$, 6H, 2 CH_3); 6.19(d, $J=12$, 1H, NH); 5.61(d, $J=4$, 1H, HC^4); 4.75(q, $J=8$, 2H, CH_2); 1.05(t, $J=8$, 3H, CH_3); 3.33(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 164.6, 152.5, 146.8, 97.3, 57.7, 54.4, 33.1, 17.1, 16.5, 14.5, 12.8.

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



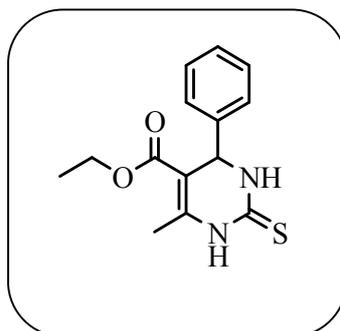
T°fus : 234-236°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3259, 1701, 1676, 1236; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.24-7.35(m, 5H); 7.84(s, 1H, N^3H); 9.19(s, 1H, N^1H); 5.20(s, 1H, C^4H); 3.36(s, 3H, CH_3); 2.10(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 194.2152.1; 148.1; 144.2; 128.5; 127.3; 126.4; 109.5; 53.8; 30.3; 18.9.

4l) : 5-acétyl-6-méthyl-4-p-tolyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one:



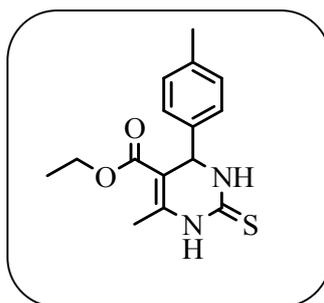
T°fus : 196-198°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3290, 1701, 1620, 1238; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.25(d, $J=5$, 2H_{arom}); 7.34(d, $J=5$, 2H_{arom}); 3.35(s, 3H, CH_3); 7.78(s, 1H, N^3H); 9.15(s, 1H, N^1H); 5.21(s, 1H, C^4H); 2.50(s, 3H, CH_3); 2.08(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 194.3; 152.1; 149.9; 147.9; 141.3; 136.5; 129.0; 126.3; 109.5; 53.5; 30.1; 20.6; 18.8.

4m) : 6-méthyl-4-phényl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle:



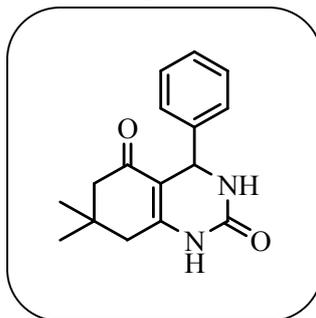
T°fus : 204-206°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3229, 1670, 1176, 1195; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.10(t, $J=7.5$, 3H, CH_3); 2.50(s, 3H, CH_3); 4.01(q, $J=7.5$, 2H, CH_2); 5.17(s, 1H, C^4H); 7.21-7.36(m, 5H); 9.66(s, 1H, N^3H); 10.34(s, 1H, N^1H); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 174.2 ; 165.1; 145.0; 143.4; 128.3; 127.6; 126.3; 100.7; 59.5; 53.9; 17.1; 13.9.

4n) : 6-méthyl-2-thioxo-4-p-tolyl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle:



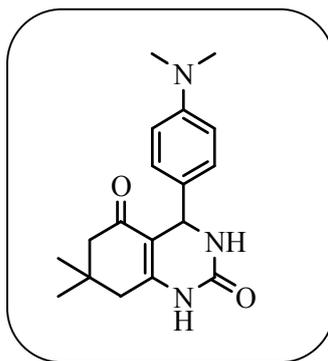
T°fus : 194-196°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3312, 3171, 2984, 1666, 1576, 1460, 1179, 1119, 768; RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.10(t, $J=7.5$, 3H, CH_3); 2.26(s, 3H, CH_3); 2.50(s, 3H, CH_3); 4(q, $J=5$, 2H, CH_2); 5.13(s, 1H, C^4H); 7.09(d, $j=7.5$, 2H_{arom}); 7.23(d, $J=7.5$ H_{arom}); 9.62(s, 1H, N^3H); 10.31(s, 1H, N^1H); RMN ^{13}C (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 174.1; 165.1; 144.8; 140.5; 136.9; 128.9; 126.2; 100.7; 59.5; 53.7; 20.6; 17.1; 13.9.

4o : 7,7-diméthyl-4-phényl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5(1H,6H)-dione:



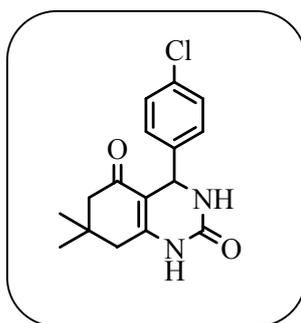
T°fus : 212-214°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3255.6, 3124.5, 1705.0, 1604.7; RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.89(s, 3H, CH_3); 1.02(s, 3H, CH_3); 2.02(d, $J=16$, 1H, CH_2); 2.19(d, $J=16$, 1H, CH_2); 3.35(s, 2H, CH_2); 5.15(s, 1H, C^4H); 7.15-7.33(m, 5H); 7.76(s, 1H, N^3H); 9.47(s, 1H, N^1H); RMN ^{13}C (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 192.8; 151.9; 149.3; 144.6; 128.0; 127.5; 127.1; 107.4; 51.9; 49.8; 32.2; 28.7; 26.8.

4p : 4-(4-(diméthylamino)phényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5(1H,6H)-dione :



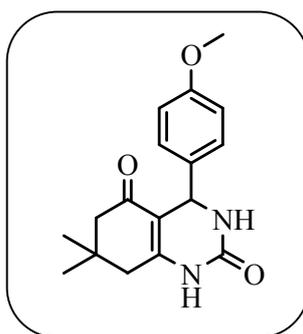
T°fus : 210-212°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3425.3, 3301.9, 1716.5, 1593.1, 1369.4; RMN ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.57(s, 1H, NH); 7.05-6.52(m, 4H); 6.52(s, 1H, HC^4); 2.86(s, 3H, CH_3); 2.82(s, 3H, CH_3); 2.50(s, 2H, CH_2); 2.31(s, 2H, CH_2); 1.04(s, 3H, CH_3); 0.97(s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 194.7; 149.9; 148.2; 147.6; 129.7; 127.3; 127.0; 114.9; 111.8; 51.3; 46.5; 32.1; 31.2; 27.8; 27.5.

4q) : 4-(4-chlorophényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5(1H,6H)-dione:



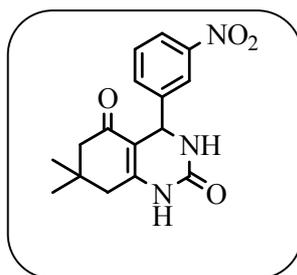
T°fus : 268-270°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3244.0, 3116.8, 1705.0, 1643.2; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.89(s, 3H, CH_3); 1.01(s, 3H, CH_3); 2.25(s, 2H, CH_2); 3.33(s, 2H, CH_2); 5.10(s, 1H, C^4H); 7.11-7.14(m, 4H); 7.71(s, 1H, N^3H); 9.42(s, 1H, N^1H); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 192.8; 152.1; 151.9; 141.7; 136.1; 128.8; 126.1; 107.5; 51.6; 49.8; 32.2; 28.7; 26.8.

4r) : 4-(4-méthoxyphényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5(1H,6H)-dione:



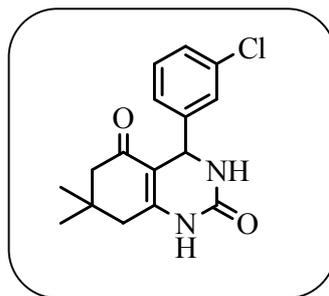
T°fus : 280-282°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3247.9, 2958.6, 1678.0, 1612.4, 1033.8; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.90(s, 3H, CH_3); 1.01(s, 3H, CH_3); 1.99-2.37(m, 2H, CH_2); 2.50(s, 2H, CH_2); 3.71(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 5.09(s, 1H, C^4H); 6.85(d, $J=7.5$, 2H_{arom}); 7.14(d, $J=5$, 2H_{arom}); 7.69(s, 1H, N^3H); 9.42(s, 1H, N^1H); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 192.8; 158.3; 152.0; 151.9; 136.8; 128.9; 113.6; 107.6; 55.0; 51.3; 49.8; 32.2; 28.7; 26.8; 20.6.

4s) : 7,7-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5(1H,6H)-dione:



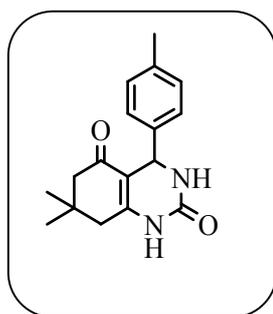
T°fus : 201-203°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3328.9, 3097.5, 1701.1, 1631.7, 1357.8, 1226.6; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.52-8.39(m, 4H); 5.74(s, 1H, NH); 4.92(s, 1H, NH); 4.43(s, 1H, HC^4); 2.51(s, 2H, CH_2); 2.08(s, 2H, CH_2); 1.04(s, 3H, CH_3); 0.86(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.4; 153.4; 150.9; 148.1; 144.4; 133.5; 130.0; 122.8; 121.7; 111.3; 56.8; 50.8; 33.0; 29.8; 27.1.

4t : 4-(3-chlorophényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5(1H,6H)-dione :



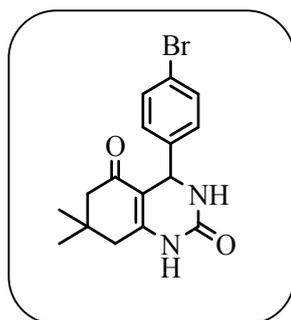
T°fus : 194-196°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3367.5, 3078.2, 1670.2, 1469.7 ; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.61(s, 1H, NH); 6.93-7.19(m, 4H); 4.92(s, 1H, NH); 4.61(s, 1H, HC^4); 2.44(s, 2H, CH_2); 2.18(d, $J=16$, 1H); 2.09(d, $J=16$, 1H); 1.04(s, 3H, CH_3); 0.93(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.1; 162.5; 148.9; 145.9; 133.3; 128.9; 128.2; 126.3; 126.2; 114.5; 50.4; 40.3; 31.9; 28.8; 26.9.

4u : 7,7-diméthyl-4-p-tolyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5(1H,6H)-dione:



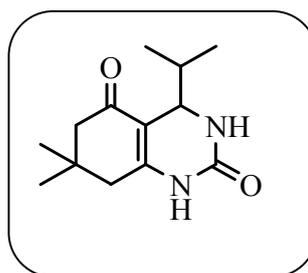
T°fus : 298-300 °C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3251.8, 2962.5, 1705.0, 1616.2; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.89(s, 3H, CH_3); 1.01(s, 3H, CH_3); 2.01(d, $J=16$, 1H, CH_2); 2.18(d, $J=16$, 1H, CH_2); 3.36(s, 2H, CH_2); 3.71(s, 3H, CH_3); 5.09(s, 1H, C^4H); 6.85(d, $J=7.5$, 2H_{arom}); 7.13(d, $J=7.5$, H_{arom}); 7.70(s, 1H, N^3H); 9.43(s, 1H, N^1H); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 192.8 ; 158.3; 152.0; 151.9; 136.8; 127.3; 113.6; 107.6; 55.0; 51.3; 49.8; 32.2; 28.7; 26.8.

4v : 4-(4-bromophényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5(1H,6H)-dione:



T°fus : 242-244°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3325.0, 2958.6, 1670.2, 1612.4; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.87(s, 3H, CH_3); 1.01(s, 3H, CH_3); 2.50(s, 2H, CH_2); 3.35(s, 2H, CH_2); 5.13(s, 1H, C^4H); 7.18(d, $J=7.5$, 2H_{arom}); 7.51(d, $J=7.5\text{H}_{\text{arom}}$); 7.80(s, 1H, N^3H); 9.53(s, 1H, N^1H); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 192.8; 152.5 ; 151.7 ; 143.9 ; 131.2 ; 128.5 ; 120.1 ; 106.9 ; 51.5 ; 49.7 ; 32.2 ; 28.7 ; 26.8.

4w : 4-isopropyl-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5(1H,6H)-dione:



T°fus : 253-255°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3282.6, 3190.0, 1635.5, 1608.5; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.64(d, $J=7.5$, 6H, 2CH_3); 1.63-1.56(m, 1H, CH); 2.13(s, 6H, 2CH_3); 2.26(s, 4H, 2CH_2); 3.90(d, $J=3.8$, 1H, C^4H); 8.5(s, 1H, NH); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.8 ; 150.9; 120.0; 110.4; 50.9; 35.0; 31.9; 31.3; 29.8; 26.8; 19.2.

Bibliographie.

- [1]: Weber, L. *Drug. Disc. Today*. **2002**, 7, 143.
- [2]: Dolle, R. E.; Nelson, K. H. *J. Com. Chem.* **1999**, 1, 235.
- [3]: Biginelli, P. *Gazz. Chem. Ital.* **1893**, 23, 360.
- [4]: Kappe, C.O. *Tetrahedron* . **1993**, 49, 6937.
- [5]: (a) Atwal, K.S.; Rovnyak, G.C.; Kimball, S.D.; Floyd, D.M.; Moreland, S.; Swanson, B.N.; Gougoutas, J.Z.; Schwartz, J.; Smillie, K.M.; Malley, M.F. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2629. (b) Rovnyak, G.C.; Kimball, S.D.; Beyer, B.; Cucinotta, G.; Di Marco, J.D.; Gougoutas, J.Z.; Hedberg, A.; Malley, M.F.; McCarthy, J.P.; Zhang, R.; Moreland, S. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 119.
- [6]: Peng, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5917.
- [7]: Tamaddon, F.; Moradi, S. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2013**, 370, 117
- [8]: (a) Caddick, S. *Tetra Lett.* **1995**, 51, 10403; (b) Abramovitch, R.A. *Org. Prep. Proc. Int.* **1991**, 23, 685; (c) Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boulet, F.; Jacquault, P.; Mathe, D. *Synthesis* **1998**, 1213.
- [9]: Kapoor, K.K.; Ganai, B.A.; Kemar, S.; Andotra, C.S. *Can. J. Chem.* **2006**, 84, 433.
- [10]: Foroughifar, N.; Mobinikhaledi, A.; Fathinejad Jirandehi, H. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem.* **2003**, 178, 495.
- [11]: (a) Ranu, B.C.; Hajra, A.; Dey, S.S. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 817; (b) Wang, R.; Liu, Z.Q. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3952.
- [12]:Folkers, K. ; Johnson, T.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 3784.
- [13]: Sweet, F.S.; Fissekis, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8741.
- [14]: Kappe, C.O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.
- [15]: Capanec, I. ; Liitvic, M. ; Gringold, I. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 11822.

- [16]: Raj, M.K.; Rao, H.S.P.; Manjunatha, S.G.; Sridharan, R.; Nambiar, S.; Keshwan, J.; Rappai, J.; Bhagat, S.; Shwetha, B.S.; Hegde, D.; Santthosh, U. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *28*, 3605.
- [17]: Harikrishnan, P.S.; Rajeh, S.M.; Perumal, S.; Al mansour, A.I. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1076.
- [18]: Singh, B.K.; Mishra, M.; Saxena, N.; Yadav, G.P.; Maulik.P.R.; Sahoo, M.K.; Gaur, R.L.; Murthy, P.K.; Tripathi, R.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2717.
- [19]: Akhaja, T.N.; Raval, J.P. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 446.
- [20]: Akhaja, T.N.; Raval, J.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5573.
- [21]: Rajasekaran, S.; Rao, G.K.; Sanjay, P.P.N.; Ajay, A.K. *Int. J. PharmTech. Res.* **2011**, *3*, 626.
- [22]: Nadaraj, V.; Selvi, S.T.; Thangadurai, T.D. *J. Pharm. Res.* **2011**, *4*, 1541.
- [23]: Akhaja, T.N.; Raval, J.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5573.
- [24]: Akhaja, T.N.; Raval, J.P. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 446.
- [25]: Rajasekaran, S.; Rao, G.K.; Sanjay, P.P.N.; Ajay, A.K. *Int. J. PharmTech. Res.* **2011**, *3*, 626.
- [26]: Yadlapalli, R.K.; Chourasia, O.P.; Vemuri, K.; Stritharan, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2708.
- [27]: Chavda, D.R.; Modiya, P.R.; Marvaniya, H.M.; Sen, D.J. *Int. J. Drug Dev. Res.* **2010**, *2*, 348.
- [28]: Rajasekaran, S.; Rao, G.K.; Sanjay, P.P.N.; Ajay, A.K. *Int. J. PharmTech. Res.* **2011**, *3*, 626.
- [29]: Haggarty, S.J.; Mayer, T.U.; Miyamoto, D.T.; Fathi, R.; King, R.W.; Mitchison, T.J.; Schreiber, S.L. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 275.
- [30]: Da silva, D.L.; Reis, F.S.; Muniz, D.R.; Ruiz, A.L.T.G.; De carvalho, J.E.; Sabino, A.A.; Modolo, L.V.; De fatima, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2645.

- [31]: Yadlapalli, R.K.; Chourasia, O.P.; Vemuri, K.; Stritharan, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2708.
- [32]: Kim, J.; Ok, T.; Park, C.; So, W.; Jo, M.; Kim, Y.; Seo, M.; Lee, D.; Jo, S.; Ko, Y.; Choi, I.; Park, Y.; Yoon, J.; Ju, M.K.; Ahn, J.; Kim, J.; Han, S.J.; Kim, T.H.; Cechetto, J.; Nam, J.; Liuzzi, M.; Sommer, P.; No, Z. *Bioorg. & Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2522.
- [33]: Janis, R.A.; Silver, P.J.; Triggle, D.J. *Adv. Drug Res.* **1987**, *16*, 309.
- [34]: Kappe, C.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.
- [35]: Kappe, C.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2**.
- [36]: Liberto, D.A.; Silva, S.P.; Fatima, A.; Fernandes, S.A. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 8245
- [37]: Reddy, K.R.; Reddy, C.V.; Mahesh, M.; Raju, P.V.K.; Reddy, V.V.N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8173.
- [38]: Johanna, M.B.; Sicora, O.; Vogel, C.M.; Cuperlovic-Culf, M.; Decken, A.; Quелlette, R.J.; Westcoll, S.A. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 2052.
- [39]: Memarian, H.R.; Ranjbar, M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2011**, *58*, 522.
- [40]: Bose, D.S.; Fatima, L.; Mereyala, H.B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 587.
- [41]: Lu, J.; Bai, Y.; Xang, Z.; Yang, B.; Ma, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9075.
- [42]: Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Srinivas, R.; Venugopal, C.; Ramalingam, T. *Synlett.* **2001**, *9*, 1341.
- [43]: Bose, D.S.; Kumar, R.K.; Fatima, L. *Synlett.* **2003**, *2*, 279.
- [44]: Khodadoost, S.; Alipoor, E.; Amini, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *2*, 85.
- [45]: Starcevich, J.T.; Langhlin, T.J.; Mohan, R.S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 983.
- [46]: Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5697.
- [47]: Ma, Y.; Qian, C.; Wang, L.; Yang, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864
- [48]: Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T.N.B. *Synlett.* **2001**, *6*, 863

- [49]: Tu, S.; Fang, F.; Miav, C.; Jiang, H.; Feng, Y.; Shi, D.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6153
- [50]: Russowsky, D.; Lopes, F.A.; Da Silva, V.S.S.; Canto, K.F.S.; Montes D'oca, M.G.; Godoi, M.N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165
- [51]: Bhosale, R.S.; Bhosale, S.V.; Wang, T.; Zubaidah, P.K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9111
- [52]: Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6119
- [53]: Sagar, A.D.; Reddy, S.M.; Pulle, J.S.; Yadav, M.V. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 649
- [54]: Bigdeli, M.A.; Gholami, G.; Sheikhsosseini, E. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 903.
- [55]: Olvera, R.G.; Demare, P.; Regla, I.; Juaristi, E. *Arkivoc.* **2008**, *6*, 61
- [56]: Chen, X.H.; Xu, X.Y.; Liu, H.; Cun, L.F.; Gong, L.Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802
- [57]: Prasad, A.K.; Arya, P.; Bhatia, S.; Sharma, R.K.; Singh, R.; Singh, B.K.; Van Der Eycken, E.; Singh, R.; Olsen, C.E.; Parmar, V.S. *Indian J. Chem.* **2009**, *48*, 1738
- [58]: Borse, B.N.; Borude, V.S.; Shukla, S.R. *Current. Chem. Lett.* **2012**, *1*, 59
- [59]: Konkala, K.; Sabbavarapu, N.M.; Natla, R.; Durga, N.Y.V.; Reddy, V.K.T.; Devi, B.L.A.P.; Prasad, R.B.N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1968
- [60]: Narahari, S.R.; Reguri, B.R.; Gudaparthi, O.; Mukkanti, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1543
- [61]: Kulkarni, M.G.; Chavham, S.W.; Shinde, M.P.; Gaikwad, D.D.; Borhade, A.S.; Dondge, A.P.; Shaikh, Y.B.; Ningdale, V.B.; Desai, M.P.; Birhade, D.R. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 4.
- [62]: Tatbakhsh, M.; Mohajerani, B.; Heravi, M.M.; Ahmadi, A.N. *J. Mol. Catal.* **2005**, *236*, 216
- [63]: Chari, M.A.; Syamasundar, K. *J. Mol. Catal.* **2004**, *221*, 137

- [64]: Moosavifar, M.C. *C. R. Chim.* **2012**, *15*, 444
- [65]: Salmon, M.; Osnaya, R. ; Gomez, L.; Arroya, G.; Delgado, F.; Miranda, R. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2001**, *45*, 206
- [66]: Hasaninejad, A.; Zare, A.; Jafari, F.; Moosavi-Zare, A.R. *Eur. J. Chem.* **2009**, *6*, 459
- [67]: Dondoni, A.; Massi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7975
- [68]: Lee, K.Y.; Ko, K.Y.B. *Korean. Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1929.
- [69]: Pasunooti, K.K.; Chai, H.; Jensen, C.N.; Gorityala, B.K.; Wang, S.; Liu, X.W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 80
- [70]: Kidwai, M.; Saxena, S.; Mohan, R.; Venkataramanan, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, *1*, 1845-1846
- [71]: Choudhary, V.R.; Tillu, V.H.; Narkhede, V.S.; Borate, H.B.; Wakharkhar, R.D. *Catal. Commu.* **2003**, *4*, 449
- [72]: Fang, Z.; Lam, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *67*, 1294
- [73]: Banik, B.K.; Reddy, A.T.; Datta, A.; Mukhopadhyay, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7392
- [74]: Li, J.T.; Han, J.F.; Yang, J.H.; Li, T.S. *Ultrason. Sonochem.* **2003**, *10*, 119
- [75]: Stefani, H.A.; Oliviera, C.B.; Almeida, R.B.; Pareira, C.M.P.; Braga, R.C.; Cella, R.; Borges, V.C.; Savegnago, L.; Nogueira, C.W. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 513
- [76]: Al-Kadasi, A.M.A.; Nazeruddin, G.M. *J. Chem. Pharm. Res.* **2010**, *2*, 536
- [77]: Khabazzadeh, H.; Kermani, E.T.; Jazinizadeh, T. *Arab. J. Chem.* **2012**, *5*, 485
- [78]: Dong, F.; Jun, Jun, L.; Xinli, Z.; Zhiwen, Y.; Zuliang, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *274*, 208
- [79]: Tamaddon, F.; Moradi, S. *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2013**, *370*, 117
- [80]: Safari, J.; Gandomi-Rawandi, S. *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2013**, *373*, 72

- [81]: Sabitha, G.; Reddy, K.B.; Yadav, J.S.; Shailaja, D.; Sivudu, K.S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8221
- [82]: Ramu, E.; Kotra, V.; Bansal, N.; Varala, R.; Adapa, S.R. *Rasayan J. Chem.* **2008**, *1*, 188
- [83]: Patil, S.; Jadhav, S.D.; Deshmukh, M.B. *Arch. App. Sci. Res.* **2011**, *3*, 203
- [84]: Tayebee, R.; Amini, M.M.; Ghadangahi, M.; Armaghan, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *366*, 266
- [85]: Singh, K.; Arora, D.; Singh, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4205
- [86]: Jain, S.L.; Joseph, J.K.; Singhal, S.; Sain, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *268*, 134
- [87]: El Badaoui, H.; Bazi, F.; Tahir, R.; Lazrek, H.B.; Sebti, S. *Catal. Comm.* **2005**, *6*, 455
- [88]: Kumar, A.; Mauryaa, R.A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *272*, 53

Chapitre II

**Nouvelles procédures « vertes » dans la
synthèse des dérivés de la 1,4-
dihydropyridine**

II.1. Introduction.

La synthèse des composés hétérocycliques, et la production de nouvelles molécules complexes et diversifiées a importance biologique et pharmacologique est l'objectif majeur des chimistes de synthèse ¹. Les réactions à composants multiples (MCR) sont désignées comme la méthode la plus facile, économique et sélective à la fois, pour générer toute une bibliothèque de produits avec des propriétés thérapeutiques très importantes ²⁻⁴.

Il y a plus d'un siècle (1882), Arthur Hantzsch⁵ rapporta la synthèse des 1,4-dihydropyridines (DHPs), qui sont des esters obtenus via une condensation en une seule étape d'un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle avec l'ammoniaque ou sel d'ammonium dans l'éthanol sous reflux (**Schéma : II.1**). Cette réaction fait partie de la classe des réactions à composants multiples, elle est considérée comme la première synthèse hétérocyclique.

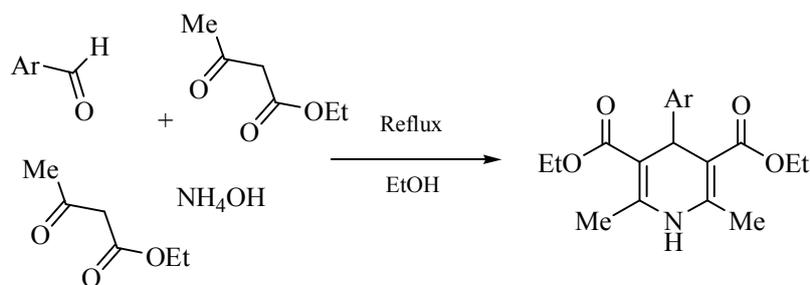


Schéma: II.1

Les composés 1,4-dihydropyridines comportent principalement dans leur structure un noyau pyridine (**Fig : II.1**), ce qui leur confère une ressemblance structurelle aux nicotinamides adénines dinucléotides (NADH) (**Fig : II.2**), qui sont les cofacteurs les plus importants pour l'oxydo-réduction dans les systèmes vivants⁶. Depuis, les esters de Hantzsch ont pris une large importance dans le domaine de la chimie médicinale⁷; ils sont employés comme agents antihypertensifs telle que la nifedipine (**Fig : II.3**) et ses analogues comme l'Amlodipine et la Nicardipine (**Fig : II.4 et II.5**)⁸, ils ont prouvés aussi des activités anti-inflammatoires⁹, antituberculeuses¹⁰, anticancer¹¹, anticonvulsant¹², anti-Alzheimer¹³ etc.

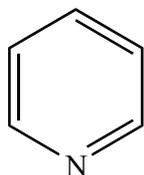


Fig: II.1

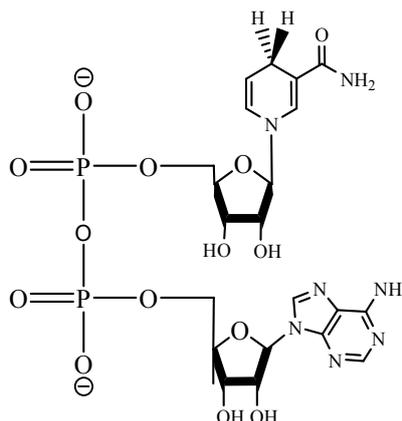


Fig: II.2

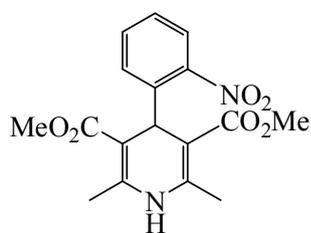
Nifedipine
(troisième génération)

Fig: II.3

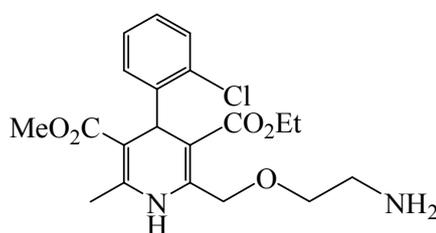
Amlodipine
(Première génération)

Fig: II.4

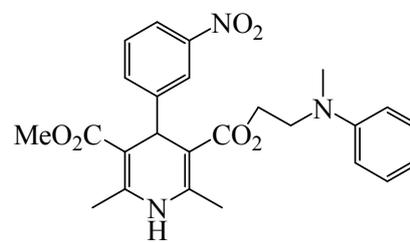
Nicardipine
(Deuxième génération)

Fig: II.5

La synthèse originale de Hantzsch a connu une grande amélioration par le développement de plusieurs stratégies et méthodologies de synthèse vertes et plus efficaces, c'est-à-dire qui sont propres, économiques, et respectueuses de l'environnement, y compris l'utilisation des micro-ondes ¹⁴, l'ultrason ¹⁵, la méthode sans solvant ¹⁶, ou en utilisant les liquides ioniques ¹⁷, les nanoparticules ¹⁸, les supports solides ¹⁹ etc, ce qui rend cette réaction très utile aussi bien dans le domaine académique qu'industriel ²⁰.

II.1.1. Historique de la réaction de Hantzsch.

La première structure des 1,4-dihydropyrimidines a été formée à partir d'une condensation d'un aldéhyde (acétaldéhyde), deux molécules d'acétoacétate d'éthyle avec l'ammoniaque dont le nom est : 2,4,6-triméthyl-2,3-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (**Fig: II.6**). Puis, elle a été remplacée par une autre structure plus stable : 2,4,6-triméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (**Fig: II.7**)^{21, 22, 23, 24}. Trois librairies de réactifs de départ ont contribué dans l'élargissement de la synthèse des DHPs : les aldéhydes, les composés à méthylène activé et l'ammoniac et ses dérivés.

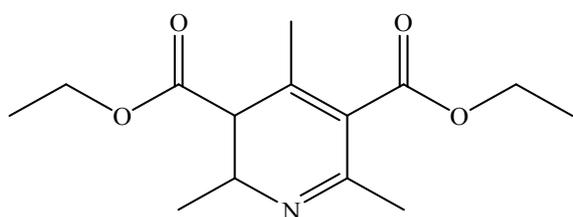


Fig: II.6

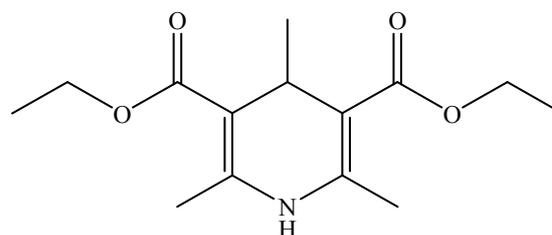


Fig: II.7

II.1.1.1. Aldéhydes.

Tous les types d'aldéhydes classiques ont été utilisés dans cette réaction à la place de l'acétaldéhyde ou le formaldéhyde qui sont utilisés au départ. On trouve les aldéhydes aliphatiques²⁵⁻³⁷, aromatiques³⁵⁻⁴⁹, spiroaldéhydes⁵⁰, et autre aldéhydes hétérocycles^{35, 37, 42-44, 51-53}.

II.1.1.2. Composés à méthylène active.

A la place de l'acétoacétate d'éthyle, les 1, 3-dicétones^{35-37, 42, 43, 45, 54-56}, les oméga-cyanoacétophénones⁵⁷ ou les oméga-phénylthioacétophénones sont utilisés dans cette réaction, pour obtenir des bases symétriques de Hantzsch; et l'amino crotonate⁵⁸, l'énamino cétone⁵⁹, ou l'indane-1, 3-dione⁶⁰, pour obtenir des produits de Hantzsch dissymétriques.

II.1.1.3. L'ammoniac et ses dérivés.

Les composés le plus utilisés dans la synthèse de Hantzsch sont l'ammoniac^{42-44, 52}, et l'acétate d'ammonium^{61, 49, 54, 62-63}.

Autres dérivés sont employés comme les nitrate d'ammonium ^{64, 65}, le formate d'ammonium ⁶⁶, l'hydroxylamine ⁶⁷, l'héxaméthyllènetétramine ⁵⁴, les hydrazines ⁶⁸, l'urée ^{69,70}, les amines primaires et secondaires ^{71, 72}.

II.1.2. Mécanisme de la réaction de Hantzsch.

Plusieurs mécanismes pour la réaction de Hantzsch ont été rapportés ^{73, 74}. Knoevenagel a rapporté dans son étude, que le produit intermédiaire qui détermine la voie de la réaction dépend des conditions utilisées dans la réaction (catalyseurs, réactifs, etc) ^{75, 76} (**Fig: II.8 et II.9**).

En 1986, le mécanisme a été étudié par une méthode spectroscopique RMN, les résultats confirment la formation de l'intermédiaire (**Fig: II.8**) issu d'une réaction entre un méthylène activé et l'ammoniac, qui va réagir par une addition de Michael avec le produit (**Fig: II.9**) qui est obtenu via une condensation de Knoevenagel entre un aldéhyde et un composé à méthylène activé ⁷⁷, et par une cyclisation et une déshydratation on peut avoir les produits désirés qui sont les DHPs (schéma: II.2).

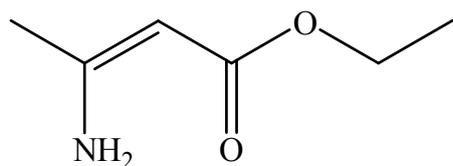


Fig: II.8

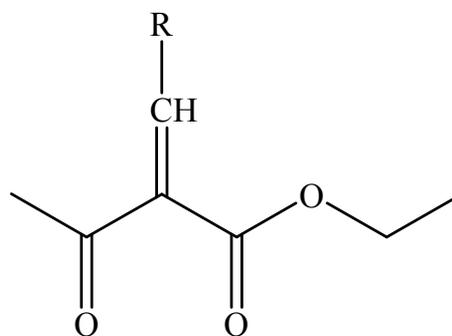
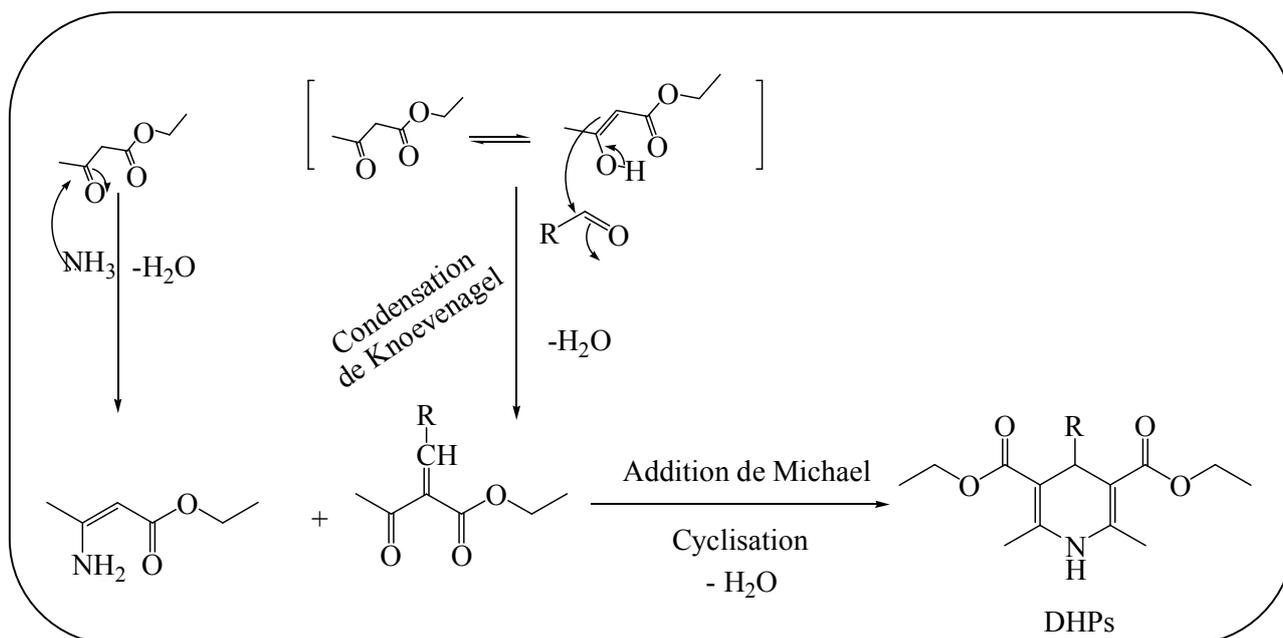


Fig: II.9

Le mécanisme :**Schéma: II.2**

Ce deuxième chapitre est une continuité du chapitre précédent. On se propose aussi d'étudier l'efficacité des deux catalyseurs objets de notre étude sur la réaction de Hantzsch.

II.1.3. Utilisation des produits DHPs.

Le noyau pyridine est un précurseur très important dans la fabrication de plusieurs médicaments et autres composés actifs comme les insecticides, les herbicides, les désinfectants, les arômes alimentaires, les colorants, les adhésifs, les peintures, et les explosifs .

L'oxydation des 1,4-dihydropyridines permet d'obtenir des noyaux pyridines. Des lors, plusieurs méthodes ont été développées dans le but de synthétiser des composés à noyau pyridine à partir des dihydropyridines (**schéma:II.3**).

- Mark C. Bagley et M. C. Lubinuont⁷⁸ ont réalisé une aromatisation des produits issus de la réaction de Hantzsch : l'oxydation des 1,4-dihydropyridines est assistée par micro-ondes, en employant le dioxyde de manganèse (MnO₂) pour catalyser cette oxydation ; les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements en seulement une minute.

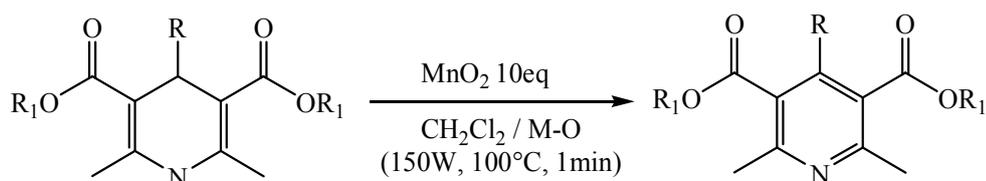


Schéma: II.3

Les esters de Hantzsch sont aussi employés comme des agents réducteurs (**schéma: II.4**), ou comme des catalyseurs (**schéma: II.5**), ce qui va donner par conséquent des cycles pyridines.

- P. Chauhan et *Coll.*⁷⁹ ont développé un nouveau protocole pour la réduction des nitro-oléfines, ils ont utilisé les esters de Hantzsch comme réducteurs pour ce but.

Pour trouver les conditions optimales pour cette réaction, ils ont utilisé les *trans* β -nitrostyrènes qui vont se réduire en nitroalkanes. Les polyhydroquinolines utilisés vont s'oxyder de leur part, et par conséquent les cycles 1,4-dihydropyridines vont s'aromatiser.

Le schéma ci-dessous montre les conditions finales trouvées :

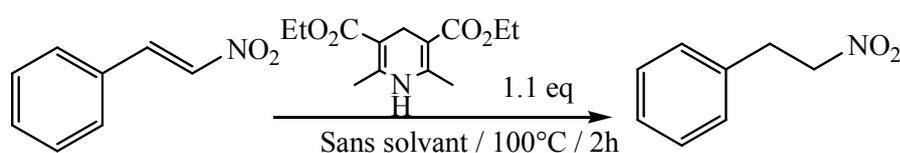


Schéma: II.4

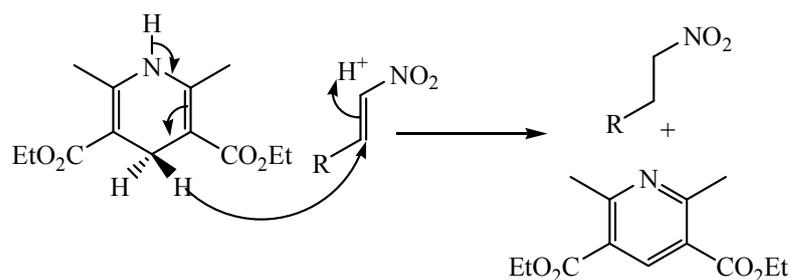


Schéma: II.5

- Q. P. B. Nguyen et T. H. Kim⁸⁰ ont préparé les amines secondaires et tertiaires, via une amination des carbonyles (aldéhydes ou cétones) avec une amine primaire via les esters de Hantzsch comme réducteur (Schéma : II.6).

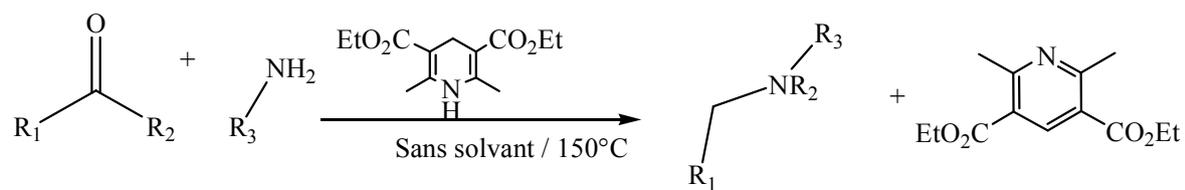


Schéma: II.6

II.2. Intérêts biologiques des 1, 4-dihydropyridines et dérivés.

II.2.1. Activités "antimicrobienne, antibactérienne et antifongique".

- Douze produits séparés en deux séries via la réaction de Hantzsch et rapportés par Vijesh et Coll.⁸¹ ont tous montré leur activité antifongique; deux composés ont montré une excellente activité antimicrobienne contre les souches choisies: (*Escherichia coli* ATCC 25922, *staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) pour leur nature infectieuse avec une concentration de 1, 0.5 et 0.25 mg/ml : (Fig : II.10 et Fig : II.11).

Deux autres produits ont réagi avec une bonne activité contre (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) : (Fig : II.12 et Fig : II.13).

Les deux derniers composés ont montré une activité modérée face aux souches proposées et qui sont les composés: (Fig : II.14 et Fig : II.15).

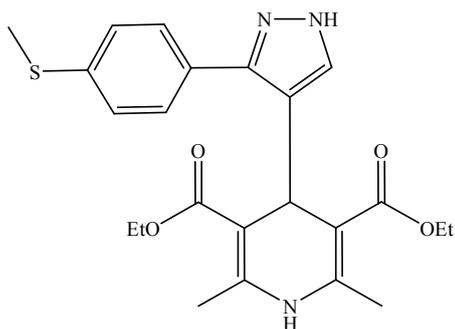


Fig : II.10

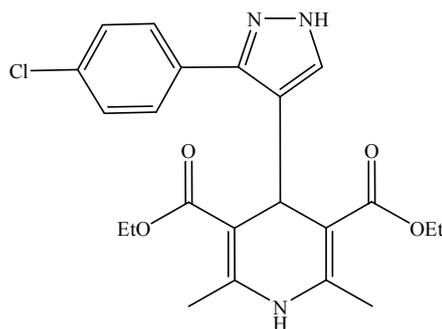


Fig : II.11

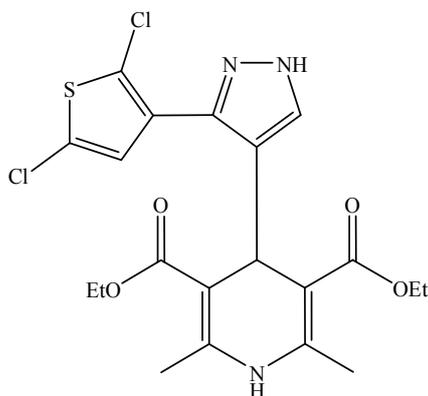


Fig : II.12

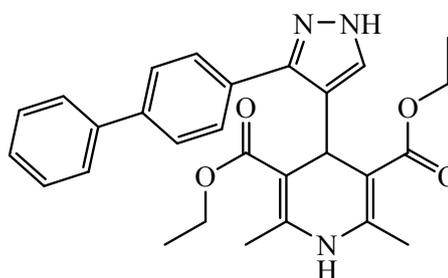


Fig : II.13

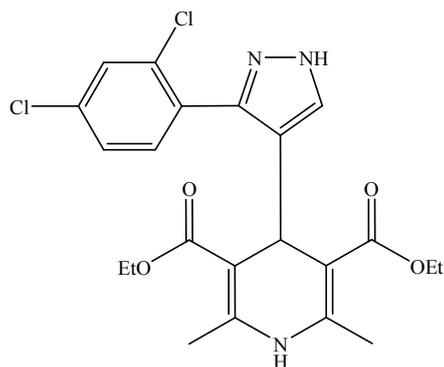


Fig : II.14

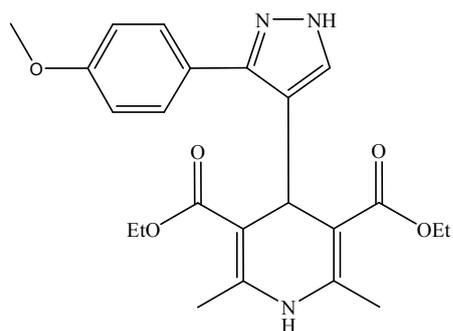


Fig : II.15

- D'après les études effectuées par Tale et son groupe⁸² sur l'activité antibactérienne des composés 4-(3-aryleido)phenyl-1, 4-dihydropyridines, trois composés ont montré une forte action contre les souches testées, avec des concentration minimales d'inhibition, ces composés sont représentés par les **Fig :II.16-II.18**.

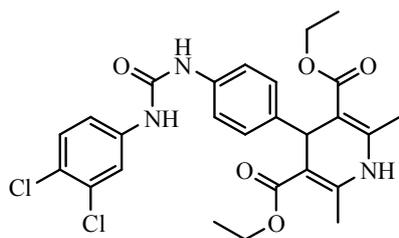


Fig :II.16

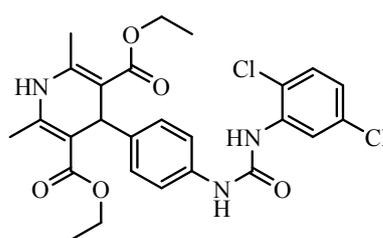


Fig :II.17

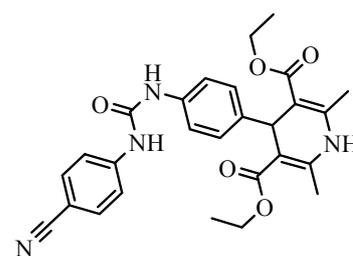


Fig :II.18

- Une série de produits a été évaluée pour son activité antibactérienne⁸³, deux parmi neuf produits ont montré une bioactivité contre les organismes de Gam (+) et Gam (-) en même temps et qui sont (**Fig: II.19 et II.20**), tandis que les autres ont montré une activité modérée soit pour les souches de Gam (+) ou Gam (-).

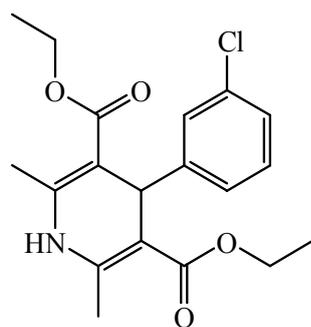


Fig :II.19

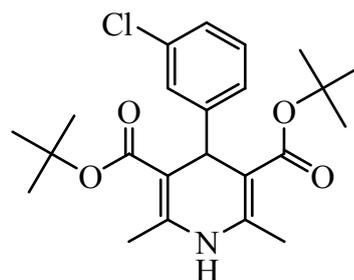


Fig :II.20

II.2.2. Activité antioxydante.

- L'activité antioxydante de la série des composés de Hantzsch (Fig: II.21-II.29) a été étudiée et leur efficacité a été démontrée⁸⁴⁻⁸⁵.

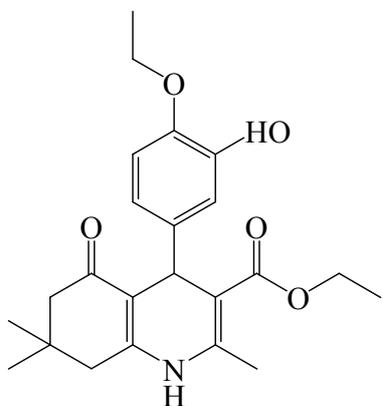


Fig: II.21

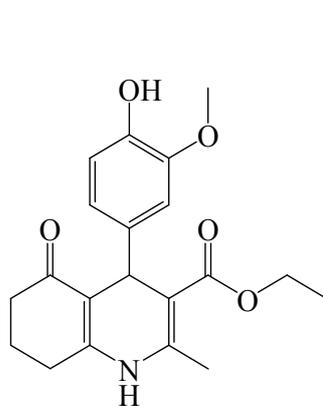


Fig: II.22

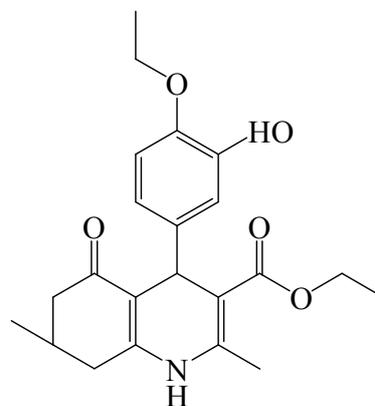


Fig: II.23

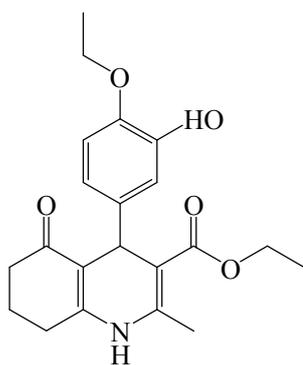


Fig: II.24

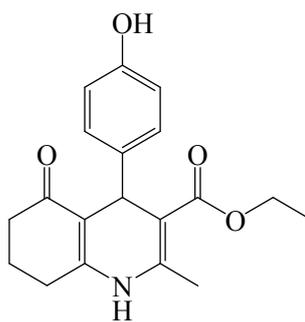


Fig: II.25

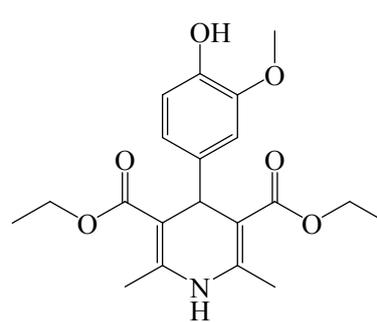


Fig: II.26

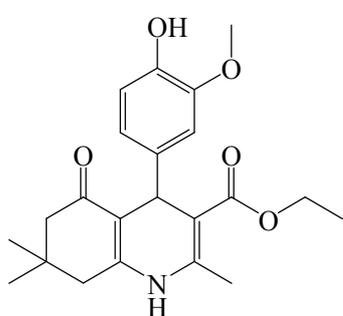


Fig: II.27

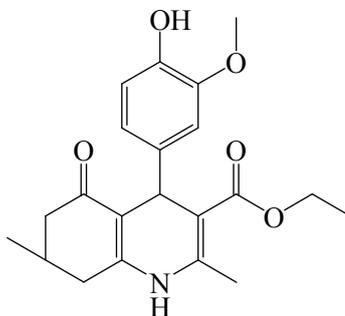


Fig: II.28

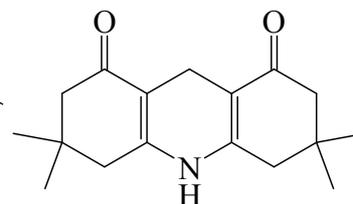


Fig: II.29

II.2.3. Activité anti-inflammatoire.

- Une série structurellement diverse de la 4 - (3-ary-ureido) phényl-1,4-dihydropyridine a été étudiée pour son activité anti-inflammatoire ⁸⁶, parmi les produits on trouve trois composés (**Fig: II.30-II.32**) qui montrent une activité contre le TNF- α et IL-6 avec un pourcentage d'inhibition de 73-96% et une concentration de 10 Mm.

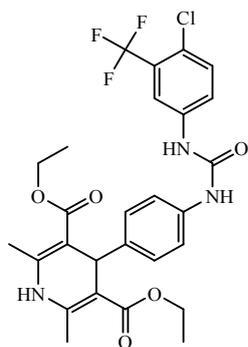


Fig: II.30

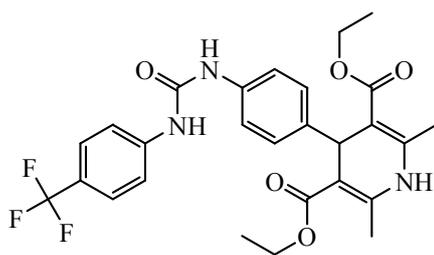


Fig: II.31

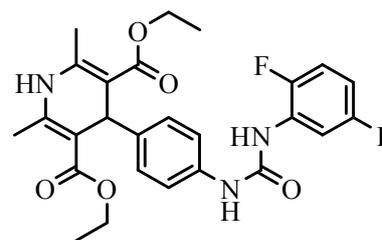


Fig: II.32

II.2.4. Activité antituberculeuse.

- Les études récentes ont montré que les dérivés des 1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarbamoyl avec des groupes lipophiles ont une activité significative antituberculeuse. Trivedi et *Coll.* ⁸⁷ ont synthétisé une série de produits via la réaction de Hantzsch, ils ont évalué leurs activités contre les souches de mycobactéries (M.TB H₃₇Rv), considéré comme cause de la maladie tuberculeuse.

Trois composés (**Fig: II.33-II.35**) parmi les analogues préparés ont montré une puissante activité avec seulement 0.02 μ g/ml, cela est dû à leur caractère lipophile.

Par conséquent, ces composés offrent d'excellentes pistes en tant que nouvelles molécules antituberculeuses.

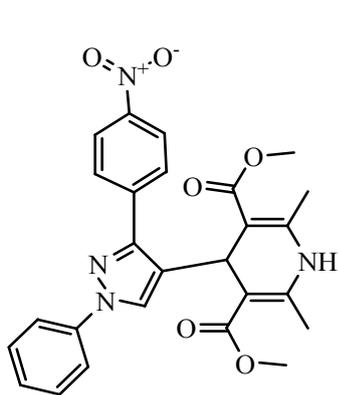


Fig: II.33

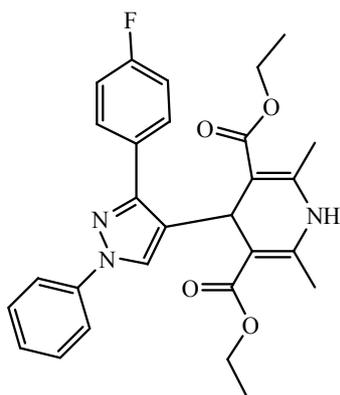


Fig: II.34

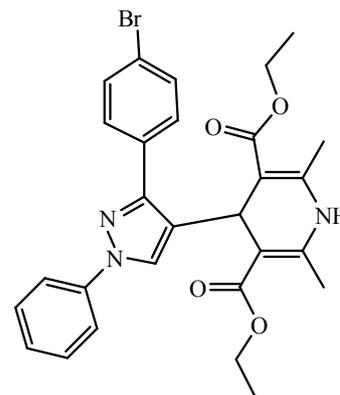


Fig: II.35

II.2.5. Activités antihypertensive et vasodilatation.

- Une série de 4-phenyl-1, 4-DHPs a été synthétisée et étudiée pour leur potentiel antihypertensif, le produit (Fig: II.36) avec un ester isopropyle substitué en position *mé*ta a diminué la moyenne de pression artérielle systolique à une dose comparable à la nifédipine, et a diminué par conséquent la probabilité d'une attaque cardiaque.

En général, les DHPs comportant une fonctionnalité isobutyryle sur le cycle 4-phényl, présentent une activité vasodilatatrice puissante indépendamment de substitutions d'esters symétriques ou asymétriques. Les composés DHPs synthétisés par Bansal et Coll.⁸⁸(avec un isobutyryle comme substituant dans la structure) ont été comparés sur leur potentiel vasodilatateur avec la nifédipine. Deux produits (Fig: II.36 et Fig: II.37) ont montré une excellente activité avec une concentration de 0.35 μ M :

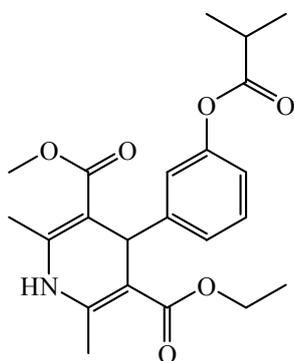


Fig: II.36

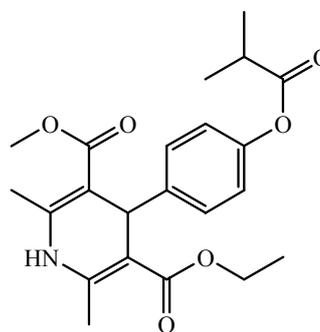


Fig: II.37

II.2.6. Activité myorelaxante.

- Une étude est rapportée par Şafak et son groupe ⁸⁹ sur vingt cinq nouveaux produits synthétisés via la condensation de Hantzsch. Ils ont évalué leurs activités de modulateurs des canaux calciques sur un fond gastrique isolé d'un lapin.

Les bloqueurs des canaux calciques inhibent sélectivement l'influx de calcium à travers la membrane cellulaire, ce qui induit une relaxation des cellules neuronales et les muscles ⁹⁰.

Les résultats obtenus par cette étude indique une efficacité trouvée pour sept (**Fig: II.38-II.44**) produits parmi les vingt synthétisés avec un potentiel qui est relativement moindre en comparaison à celui de la nifedipine, considérée comme un antagoniste calcique.

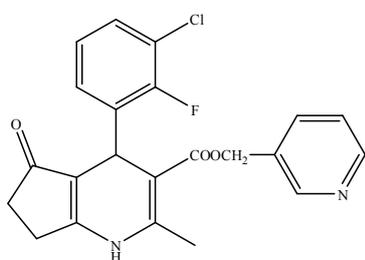


Fig: II.38

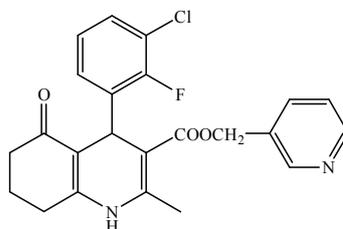


Fig: II.39

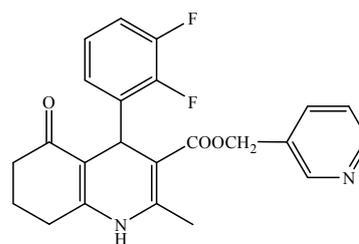


Fig: II.40

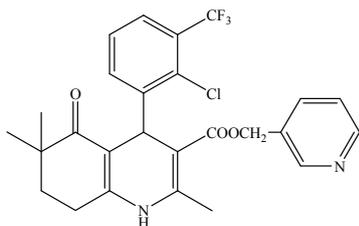


Fig: II.41

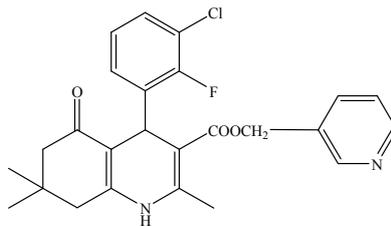


Fig: II.42

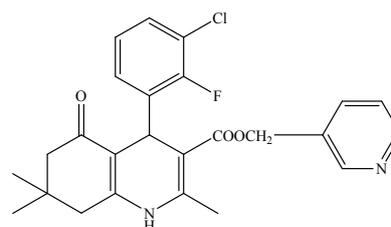


Fig: II.43

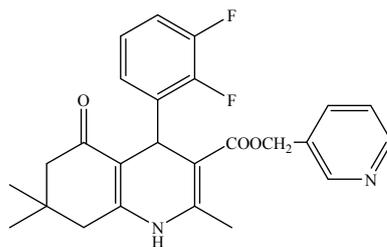


Fig: II.44

II.2.7. Activité anticancereuse.

➤ Amgoth et son équipe⁹¹ ont synthétisé quatorze nouveaux produits DHPs via la condensation de Hantzsch, seulement deux produits parmi huit produits actifs contre le cancer ont montré une grande action contre les cellules cancéreuses (**Fig : II.45, II.46**), et un seul contre l'activité de l'ATPase avec une concentration de 16 μ M (**Fig : II.45**).

- Le composé (**Fig: II.38**) a montré une activité contre les lignées cellulaires de cancer du sein (MDA-MB).

- Le composé (**Fig: II.46**) a montré une activité contre les lignées cellulaires de cancer du côlon (HT-29).

Tandis que le médicament de référence le Cisplatine était plusieurs fois plus puissant contre les deux types de lignées cellulaires cancéreuses (6.56 μ M).

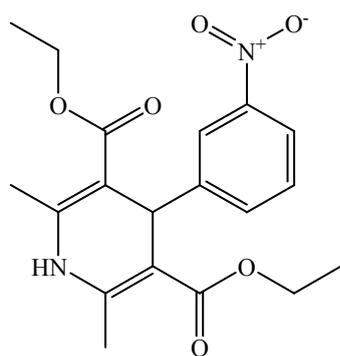


Fig: II.45

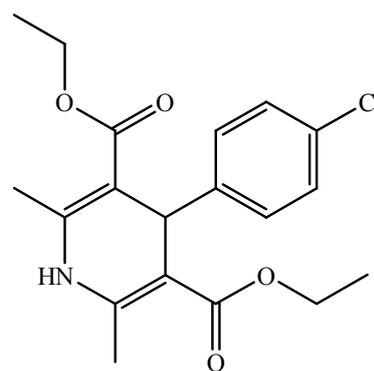


Fig: II.46

II.3. Méthodes de préparations des DHPs.

Après la synthèse des DHPs par l'allemand Arthur Hantzsch en 1882, les 1,4-dihydropyridines ont pris beaucoup d'intérêt à cause de leurs propriétés biologiques et pharmacologiques qui sont très riches, et ils ont attiré l'attention de nombreux groupes de chercheurs chimistes organiciens.

Nous rapportons ci-dessous quelques méthodes de préparation des polyhydroquinolines dérivants de la réaction de Hantzsch.

II.3.1. Utilisation des acides de Lewis.

Les triflates de métaux rares, sont été très utilisés récemment dans plusieurs réactions, ils sont utilisés dans la réaction de Hantzsch comme acides de Lewis recyclables ; citons par exemples: $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ et $\text{Sc}(\text{OTf})_3$.

- Li-Min Wang et *Coll.*⁹² ont utilisé l'Ytterbium(III) triflate ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) pour catalyser la condensation de l'aldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle, avec la dimédone en présence de l'acétate d'ammonium pou donner les 1,4-dihydropyridines avec de bons rendements (schéma: II.7).

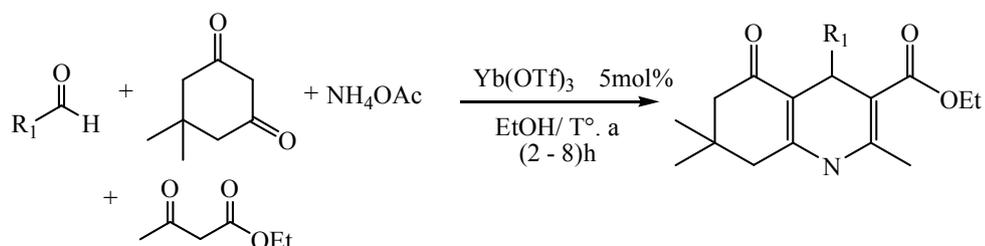


Schéma: II.7

- J. L. Donelson et *Coll.*⁹³ ont rapporté les propriétés catalytiques du Scandium Triflate ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) dans la réaction de Hantzsch dans l'Ethanol et à température ambiante, les produits sont obtenus avec des rendements très élevés (schéma: II.8).

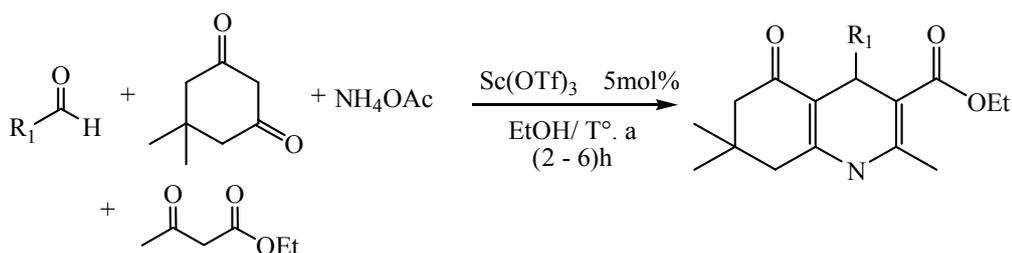


Schéma: II.8

- R. Surasani et *Coll.*⁹⁴ ont utilisé le FeF_3 comme un catalyseur recyclable dans la réaction de Hantzsch, le catalyseur a montré une grande efficacité, cela est dû à sa grande acidité et sa stabilité thermique. Les rendements trouvés sont excellents dans un temps très court (schéma: II.9).

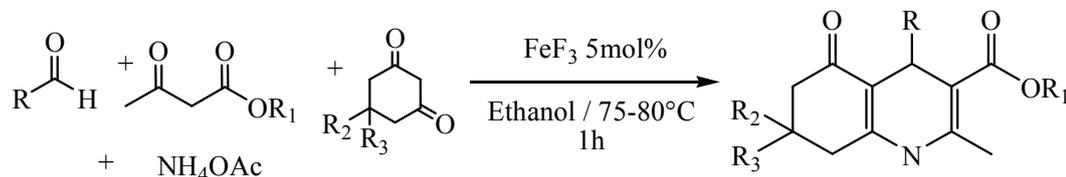


Schéma: II.9

- S.i Ko et Ching-Fa Yao⁹⁵ ont utilisé le nitrate d'ammonium cérique (CAN), pour obtenir les polyhydroquinoléines et dérivés issus de la condensation de Hantzsch. Une variété d'aldéhydes et de β -cétoesters ont été employés, les rendements obtenus dans un minimum de temps sont excellents (schéma: II.10).

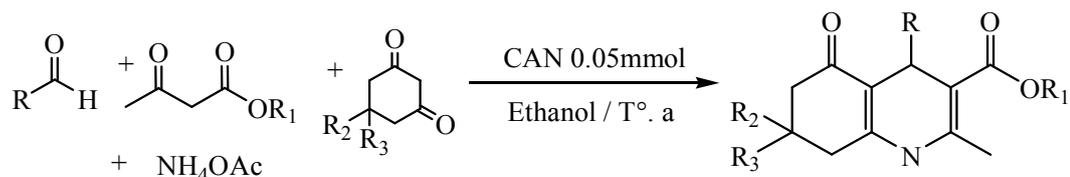


Schéma: II.10

- M. A. Zolfigol et *Coll.*⁹⁶ ont préparé les *N*-hydroxyéthyl-1,4-dihydropyridines via la condensation schématisée ci-dessous (schéma: II.11):

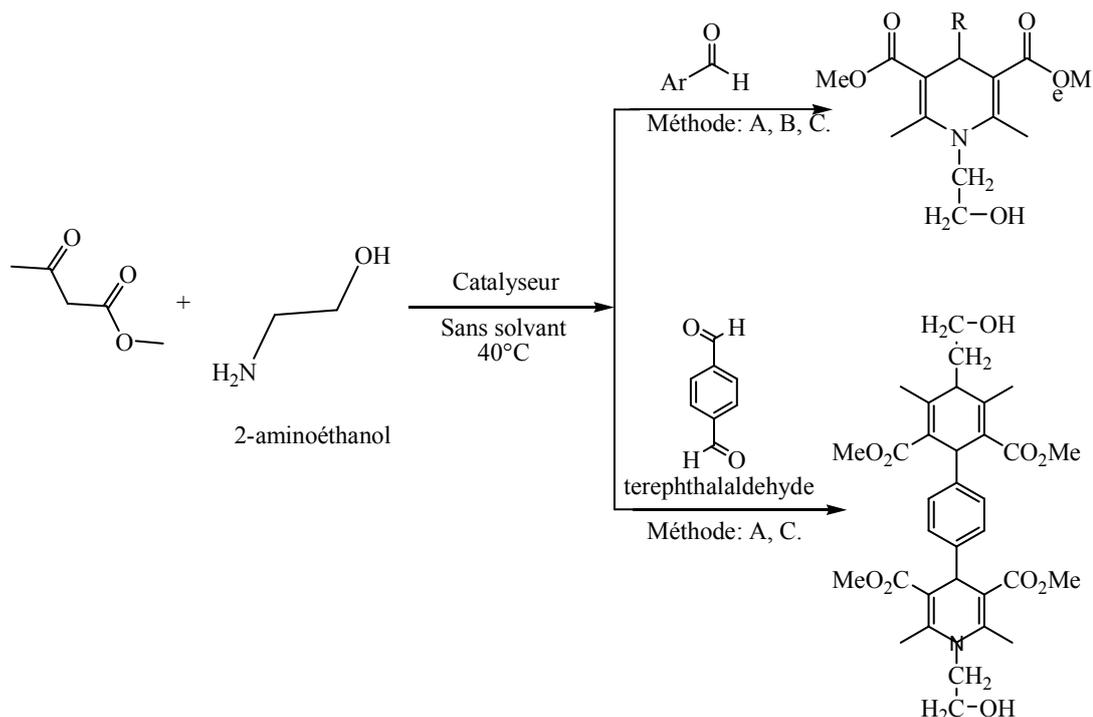


Schéma: II.11

Ils ont synthétisé une série des dérivés des DHPs en appliquant trois méthodes qui ont donné de très bons rendements:

- Méthode A : catalyseur = (CH₃COOH+I₂) : (1.5 : 0.15) mmol.
- Méthode B : catalyseur = (CH₃COOH) : (1.5) mmol
- Méthode C : catalyseur = (I₂) : (0.15) mmol.

Les produits obtenus peuvent former une nouvelle série d'aldéhydes à structures complexes, par une simple oxydation.

II.3.2. L'utilisation de l'Iode (I₂).

- S. Ko et son équipe⁹⁷ ont exploré la réaction de Hantzsch par l'utilisation de l'iode moléculaire, à température douce (25°C / 40°C). Les produits 1,4-dihydropyridines sont obtenus via la condensation d'un aldéhyde, l'acétate d'ammonium, et un β-cétoester (l'acétoacétate d'éthyle et la dimédone ou son dérivé qui est ici le 1,3-cyclohexandione) [1 : 1 : 1] comme montre le (schéma: II.12).

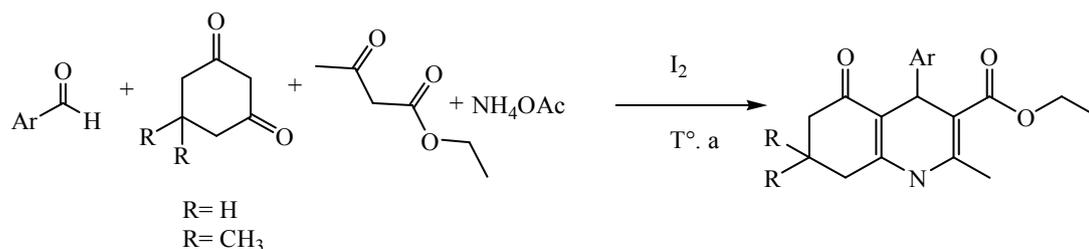


Schéma: II.12

Les rendements trouvés sont de (85-99)%, dans des temps qui varient de 25min à 6h.

II.3.3. Utilisation des acides de Brønsted.

Scott et *Coll.*⁹⁸ ont utilisé l'acide acétique glacial en présence de la pipéridine pour catalyser la condensation d'un aldéhyde aromatique, un β-cétoester avec un dérivé énaminoester. Les rendements varient entre 5 et 99% en fonction du réactif mis en jeu (schéma: II.13).

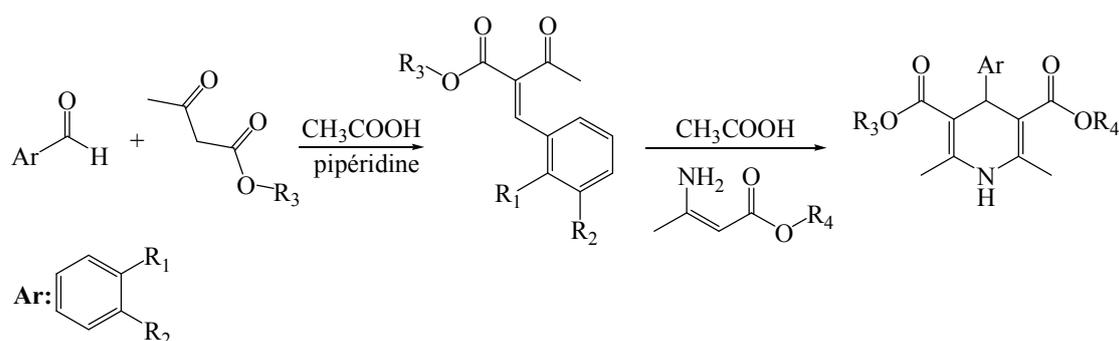


Schéma: II.13

II.3.4. Utilisation de la levure de boulanger.

- A. Kumar et R. A. Maurya⁹⁹ ont utilisé la levure de boulanger (*saccharomyces cerevisiae*) pour la synthèse des dérivés des polyhydroquinoléines, ils ont fait la condensation avec différents aldéhydes aromatiques et avec l'acétaldéhyde, les résultats varient entre 62 et 82 % en 24h. les conditions optimales trouvées sont décrites dans le schéma suivant (schéma: II.14):

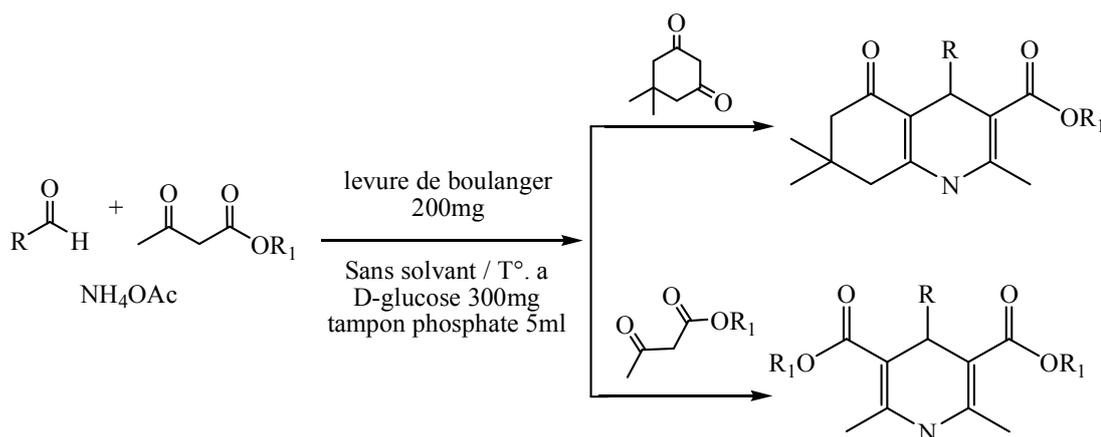


Schéma: II.14

II.3.5. Synthèse asymétrique.

- L. Zare et M. Nikpassand¹⁰⁰ ont synthétisé les 1,4-dihydropyridines, en présence d'un catalyseur organique recyclable, la L-Proline, dans un milieu aqueux, les produits obtenus sont ensuite recristallisés dans l'Ethanol, avec des rendements très élevés qui varient entre 80 et 95% (schéma: II.15).

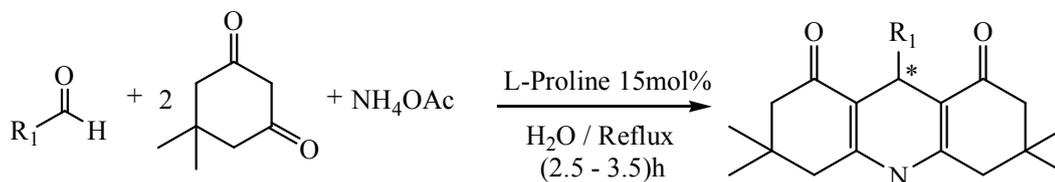


Schéma: II.15

- A. Kumar et R. A. Maurya¹⁰¹ ont synthétisé les dérivés polyhydroquinolines, dans un milieu sec et à température ambiante, en utilisant la L-Proline (10mol%) ; les produits sont ensuite purifiés par une recristallisation dans le méthanol. Pour trouver les conditions optimales, ils ont testé la réaction sans catalyseur, mais les rendements étaient très faibles (8-15%), avec plusieurs solvants, en utilisant plusieurs organocatalyseurs, mais les meilleures conditions qui permettent de donner des résultats qui varient de 83% à 95%, sont montrées dans le schéma suivant (schéma: II.16):

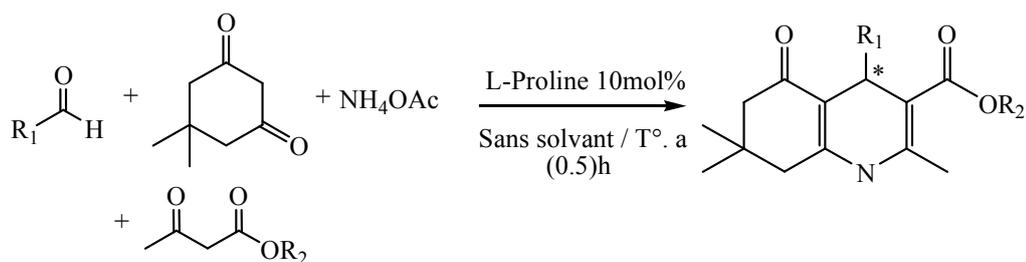


Schéma: II.16

- N. N. Karade et son équipe¹⁰² ont rapporté de leur côté la synthèse des dérivés polyhydroquinoléiniques par la L-Proline, pour la condensation de (3mmol) d'un aldéhyde, (3mmol) de la dimédone, (3mmol) de l'acétoacétate d'éthyle avec (6mmol) de l'acétate d'ammonium (schéma: II.17).

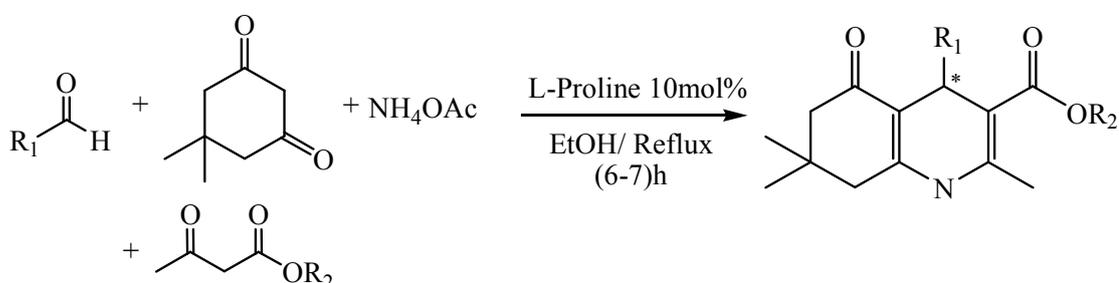


Schéma: II.17

II.3.6. Utilisation de la biocatalyse.

- La catalyse enzymatique est un outil efficace de la biotransformation, que se soit dans la synthèse organique ou bioorganique¹⁰³; Jun-Liang Wang et Coll.¹⁰⁴ ont rapporté l'emploi de la lipase B dans la synthèse de Hantzsch, ils ont utilisé pour la première fois l'acétamide comme source d'ammonium. La réaction est menée dans le méthyl tert-butyl ether (MTBE : 0.6ml), en présence de (100mg) de CAL-B pendant trois jours (schéma: II.18).

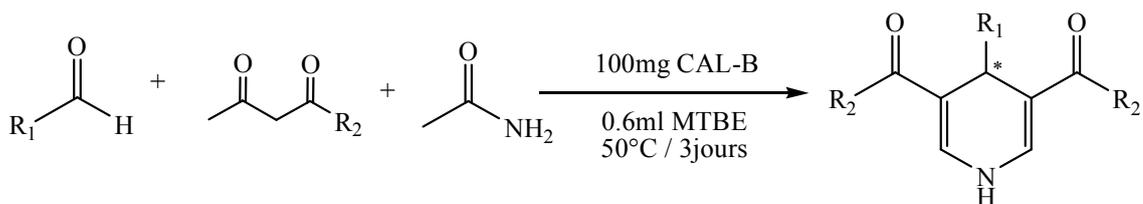


Schéma: II.18

II.3.7. Utilisation des supports solides.

- A. M. Zonouz et N. Sharanavard¹⁰⁵ ont développé la réaction de Hantzsch en utilisant la montmorillonite [K10], dans un milieu aqueux ; ce catalyseur a prouvé son efficacité dans d'autres réactions chimiques, en plus de son caractère non corrosif et recyclable, et sa grande disponibilité.

Les produits DHPs ont été préparés par la condensation de (1eq) de l'aldéhyde, (2eq) de l'acétoacétate d'éthyle avec (1.2eq) de l'ammoniac qui a été ajouté à plusieurs reprises, pendant 48h en présence de 20mol% du catalyseur.

Les résultats trouvés sont beaucoup plus élevés en comparaison avec ceux trouvés à partir de l'acétate d'ammonium (schéma: II.19).

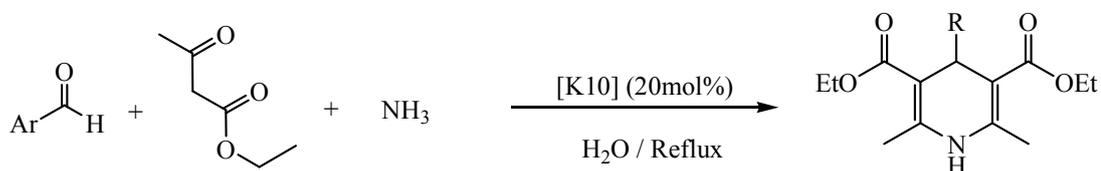


Schéma: II.19

- M. Maheswara et *Coll.*¹⁰⁶ ont réalisé la synthèse de Hantzsch, dans un milieu sec et à une température de 80°C ; par le biais d'un catalyseur hétérogène recyclable sous forme de support solide, qui est le HClO₄-SiO₂ (schéma: II.20).

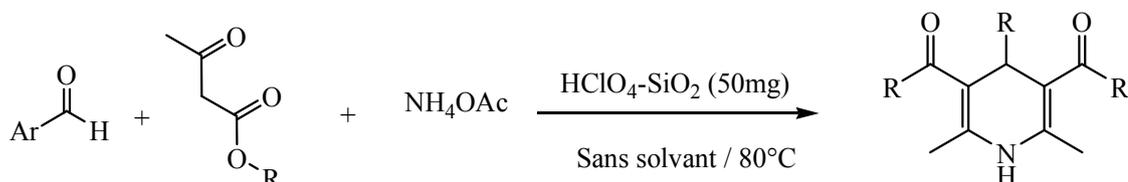


Schéma: II.20

Les produits sont obtenus dans un minimum de temps et avec de très bons rendements, ils sont ensuite purifiés par chromatographie sur colonne.

- L. S. Gadekar et son équipe¹⁰⁷ ont effectué la synthèse des dérivés de la polyhydroquinoline via l'utilisation d'un catalyseur hétérogène qui est la Scolicite (Ca(Al₂Si₃O₁₀).3H₂O), ce composé inorganique dérive de la famille des Zéolites. La réaction est réalisée en présence d'éthanol comme solvant de réaction.

Ce catalyseur est recyclable même après quatre fois d'utilisation avec une bonne efficacité. Les rendements trouvés varient entre 81 et 95% (schéma: II.21).

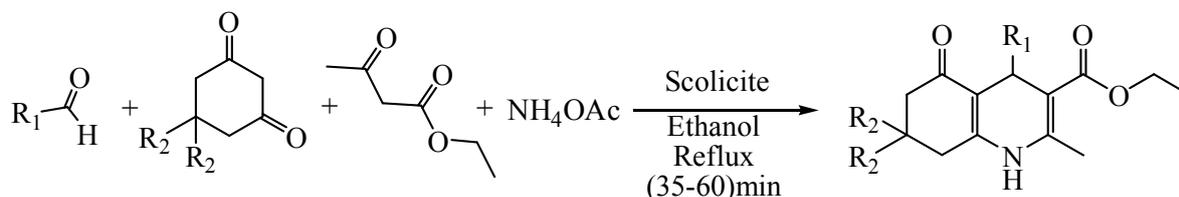


Schéma: II.21

- L'acide polyphosphorique supporté sur gel de Silice (PPA-SiO₂) est employé dans la préparation des DHPs par A. Khojastehnezhad et *Coll.*¹⁰⁸, avec une quantité (0.03g, 0.0150mmol H⁺) du catalyseur, dans un milieu sans solvant, selon le schéma suivant (schéma: II.22):

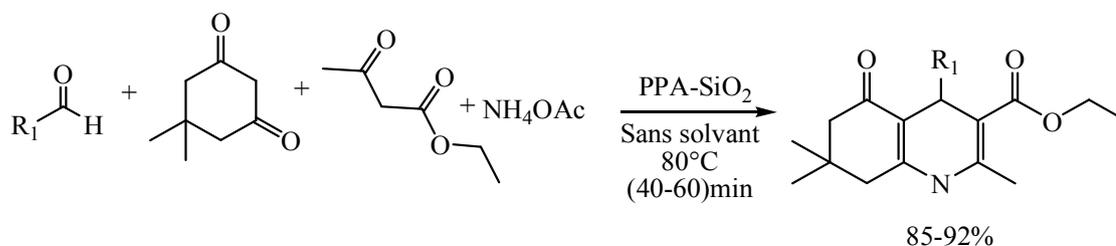


Schéma: II.22

- J. Safari et son équipe¹⁰⁹ ont rapporté une méthode catalytique efficace pour la synthèse de molécules biologiquement actives issues de la réaction de Hantzsch, catalysée par un catalyseur recyclable et biodégradable, sous forme d'un support solide qui est : cellulose acide sulfurique (CSA). Après avoir préparé le catalyseur, 0.05g de cette poudre blanche est la quantité catalytique nécessaire pour la condensation en one-pot de trois composants : un dérivé de chalcone (1, 3-diphényl-2-propèn-1-one), un acétoacétate d'éthyle avec l'acétate d'ammonium, en présence de H₂O, à reflux (schéma: II.23).

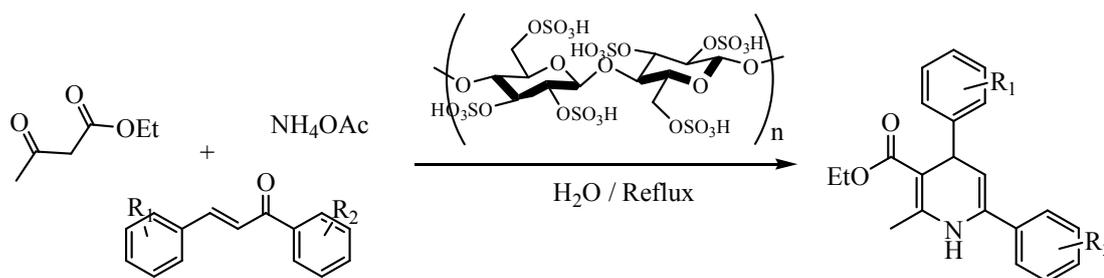


Schéma: II.23

II.3.8. Utilisation des micro-ondes.

- S. A. Kotharkar et D. B. Shinde¹¹⁰ ont rapporté la synthèse de Hantzsch, via la condensation d'un aldéhyde, un acétoacétate d'éthyle et acétate d'ammonium, dans un milieu sec sans l'utilisation du catalyseur, en utilisant l'irradiation micro-ondes ; les produits obtenus sont ensuite purifiés par chromatographie sur colonne (schéma: II.24).

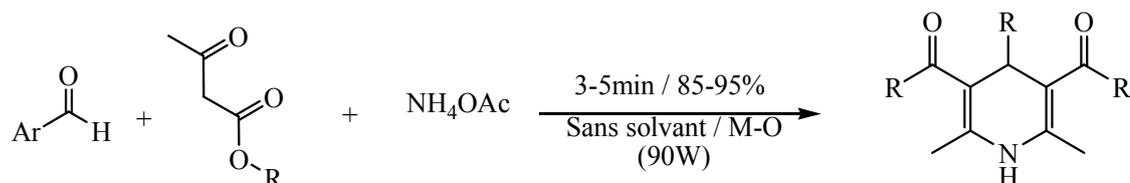


Schéma: II.24

- S. Balalaie et E. Kowsari¹¹¹ ont rapporté la synthèse des *N*-substituées 4-aryl-1,4-dihydropyridines avec l'utilisation des micro-ondes pendant 4 minutes ; pour catalyser cette condensation ils ont testé plusieurs supports solides (gel de Silice, montmorillonite K-10, la Zéolite HY) à la place de l'acide acétique ; les résultats trouvés montrent que le gel de Silice (SiO₂ : 2g) était le plus efficace, cela est dû à sa grande surface (schéma: II.25).

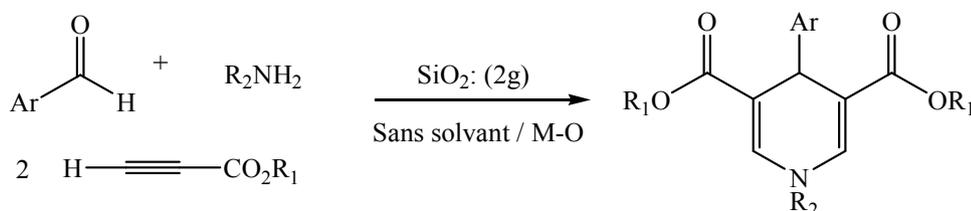


Schéma: II.25

- M.A. Zolfigol et M. Mokhlesi¹¹² ont développé la synthèse des dérivés de la DHP avec des rendements très élevés, par la condensation d'un aldéhyde, un aminoacétaldéhyde diméthyl acétal avec l'acétylène carboxylate d'éthyle, dans un milieu sec, suivie d'une déprotection : les produits obtenus ont permis de fournir une vaste gamme d'aldéhydes qui peuvent être ensuite des produits de départ de plusieurs réactions chimiques (schéma: II.26).

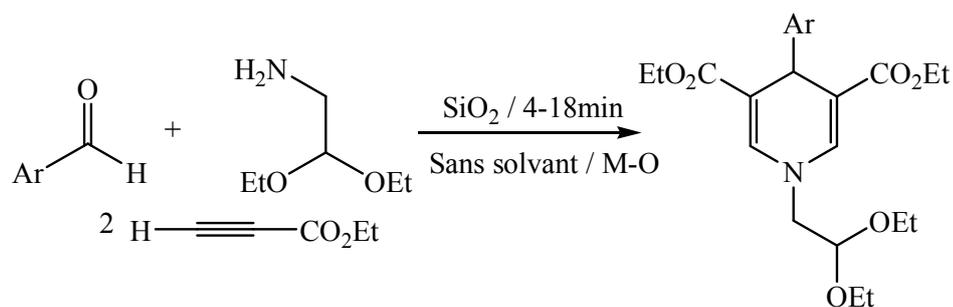


Schéma: II.26

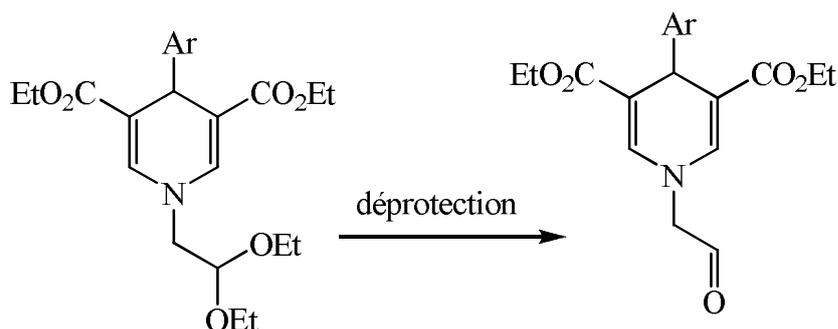


Schéma: II.27

II.3.9. Utilisation des ultrasons.

- Shu-Xiang Wang et *Coll.*¹¹³ ont fait la synthèse des 1,4-dihydropyridines via la condensation de (1mmol) aldéhyde, (2.5mmol) acétoacétate d'éthyle et (1.2mmol) acétate d'ammonium, sans la présence du catalyseur et du solvant ; sous l'irradiation ultrason et à température ambiante (schéma: II.28).

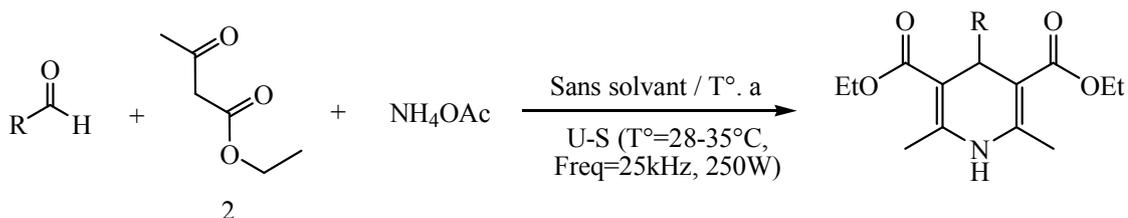


Schéma: II.28

L'utilisation de cette méthode a permis d'obtenir des rendements très élevés dans un temps court qui varie entre 25minutes et 70minutes.

II.3.10. Utilisation de l'irradiation infrarouge.

- R. Gómez-Pliego et *Coll.*¹¹⁴ ont synthétisé les 1,4-DHPs avec une méthode verte, la réaction est menée dans un milieu aqueux, à température ambiante avec l'utilisation l'irradiation infrarouge par un lampe (375W / 220V).

Les rendements varient entre 70 et 97%, dans une période courte (0.7-2.5h), les produits obtenus sont recristallisés dans l'éthanol (schéma: II.29).

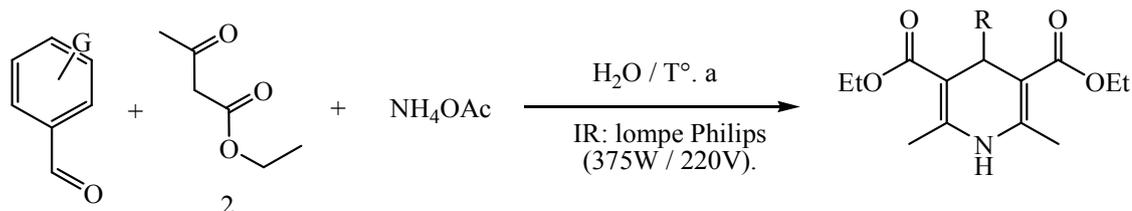


Schéma: II.29

II.3.11. Utilisation des liquides ioniques.

- M. Tajbakhsh et *Coll.*¹¹⁵ ont employé un liquide ionique pour la synthèse des 1,4-DHPs: (1mol%) du 2-méthylpyridinium trifluorométhanesulfonate, en présence de H₂O, et à température ambiante, sont les conditions optimales pour donner de bons rendements dans un temps très court (1-15) min (schéma: II.30).

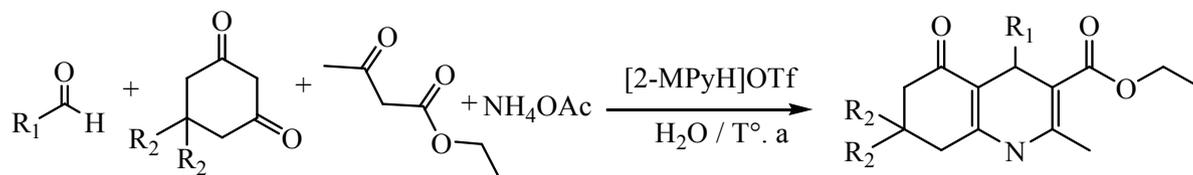


Schéma: II.30

II.3.12. Utilisation du couple Oxyde-Métal.

- La surface d'oxydes métalliques présente à la fois un acide de Lewis et des caractères de base de Lewis. Ceci est caractéristique de nombreux oxydes de métaux, en particulier TiO₂, Al₂O₃, ZnO, etc.... et ils sont d'excellents adsorbants pour une grande variété de composés organiques et ainsi ils augmentent la réactivité de la réaction¹¹⁶. F. M. Moghaddam et son équipe¹¹⁷ ont utilisé un catalyseur hétérogène non toxique, et recyclable qui est le ZnO.

Le schéma ci-dessous montre les conditions optimales pour la synthèse de deux séries des dérivés des DHPs avec de bons rendements (schéma: II.31).

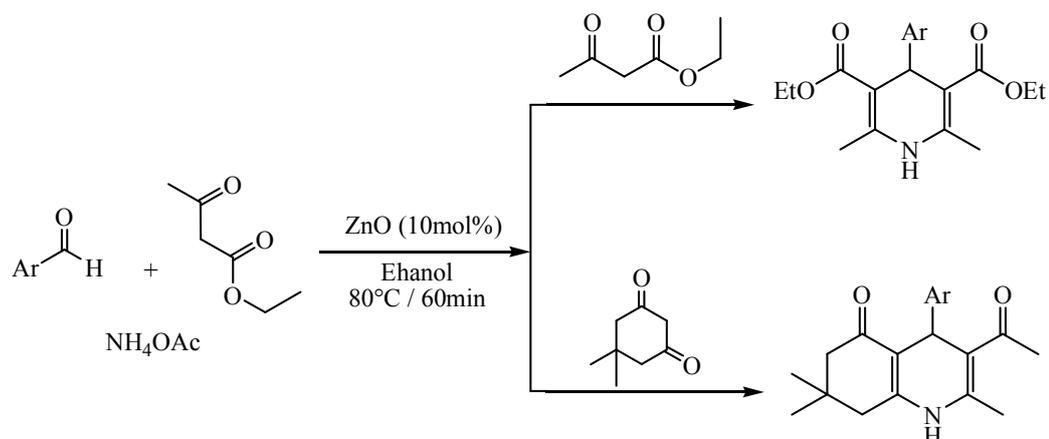


Schéma: II.31

II.3.13. Utilisation des nanoparticules.

- S. B. Sapkal et *Coll.*¹¹⁸ ont rapporté la synthèse des DHPs en utilisant pour la première fois un catalyseur hétérogène qui est le Nickel nanoparticule (nano Ni : 80±0.5 nm), ce catalyseur est recyclable, et comporte une large surface, il est préparé par la méthode micro-émulsion (schéma: II.32).

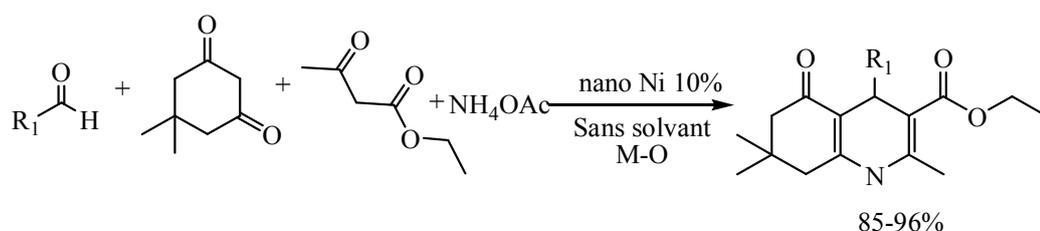


Schéma: II.32

- J. Safari et *Coll.*¹¹⁹ ont réalisé la réaction de Hantzsch par la condensation d'un aldéhyde (1mmol), la dimédone (1mmol), l'acétophénone ou un β-cétoester (1mmol) et l'acétate d'ammonium (1mmol). La réaction est menée dans un milieu sec, à température ambiante, dans une période entre (1-2) h, en la présence d'un catalyseur hétérogène qui est le Cobalt nanoparticule (nano Co : 10mol%); les rendements trouvés sont très élevés, en comparaison avec la réaction menée dans la présence du Cobalt commercial (6h, 50%).

Le catalyseur est recyclable même après quatre usages, et il est séparé par une décantation magnétique (schéma: II.33).

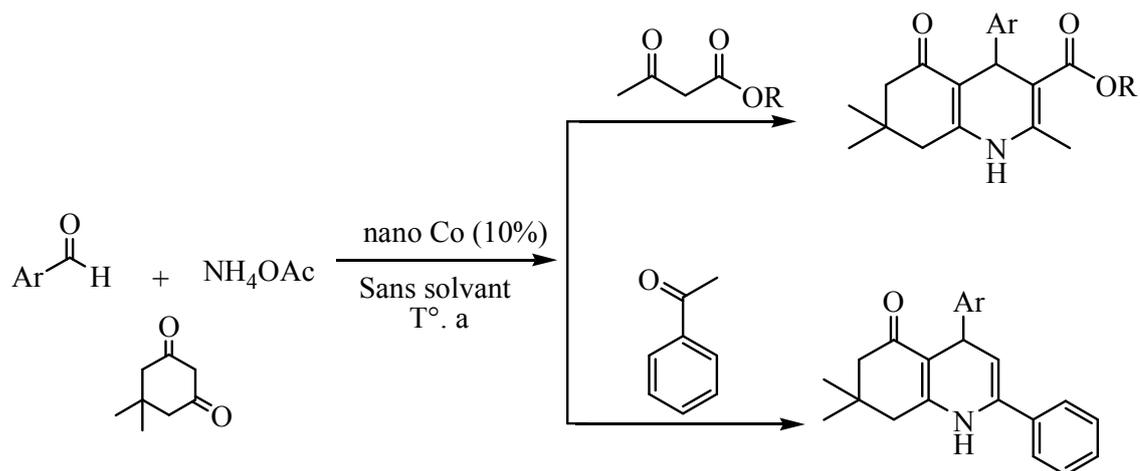


Schéma: II.33

- En 2013, S. M. Vahdat et *Coll.*¹²⁰ ont apporté la synthèse des polyhydroquinolines par l'emploi d'un catalyseur hétérogène recyclable qui est le dioxyde d'étain nanoparticule (nano SnO₂) ; les rendements trouvés sont très élevés, et le catalyseur peut être réutilisé jusqu'à cinq fois avec une grande efficacité (schéma: II.34).

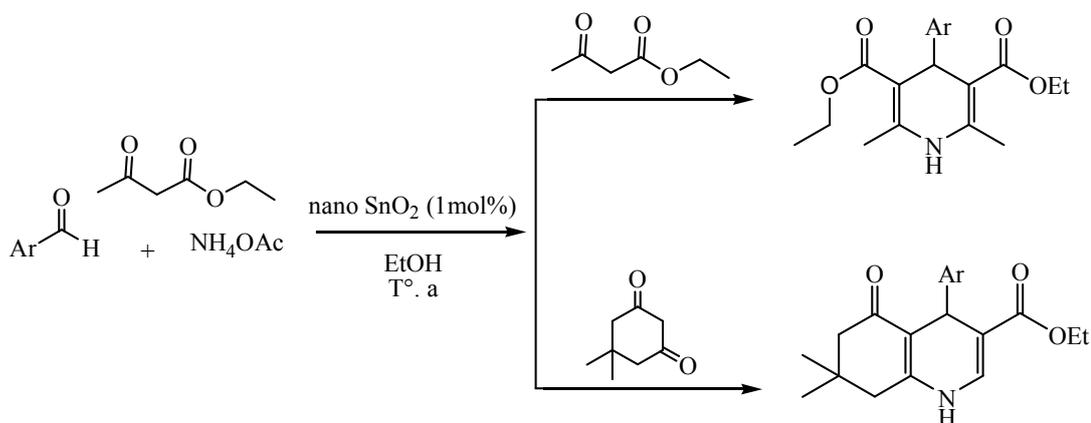


Schéma: II.34

II.3.14. Utilisation de la méthode sans catalyseur.

- A. Heydari et *Coll.*¹²¹ ont préparé une diversité structurale à base de l'unité dihydropyridine avec de bons rendements, par l'emploi de différentes structures d'aldéhydes, dans les conditions : sans catalyseur, 70°C, pendant 3h.

Le solvant utilisé dans cette réaction c'est le trifluoroéthanol (TFE), ce solvant a comme propriété : recyclable, une forte polarité, faible nucléophilie, soluble dans l'eau, une forte capacité de donner une liaison hydrogène (schéma: II.35).

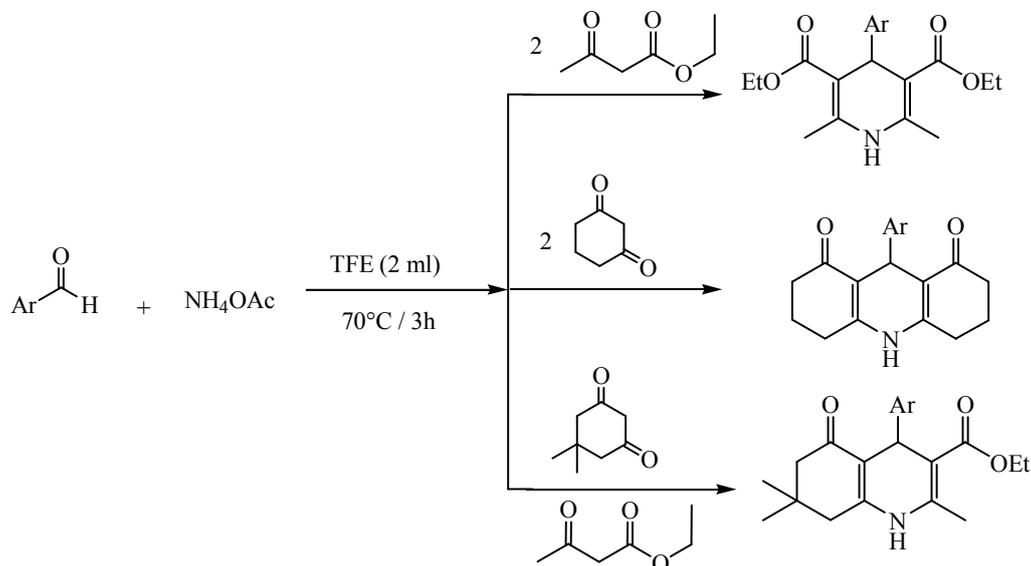


Schéma: II.35

- K.A. Undale et son équipe¹²² ont réalisé la synthèse des polyhydroquinolines, sans l'utilisation du catalyseur, avec un excès de l'acétate d'ammonium.

La réaction est menée en présence d'éthanol, à température ambiante selon le schéma suivant (schéma: II.36):

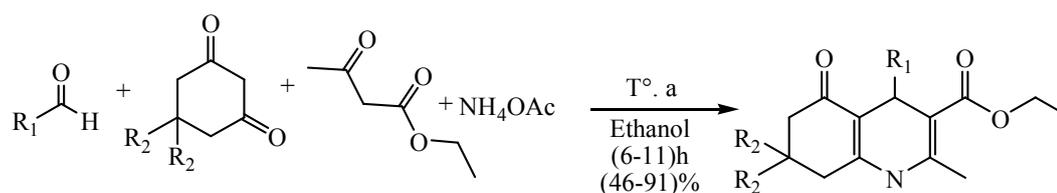


Schéma: II.36

- S. Kumar et Coll.¹²³ ont développé une synthèse économique des DHPs puisqu'elle rentre dans le domaine de la chimie verte, en faisant la condensation en utilisant la méthode du broyage, dans un milieu sec, et en absence de catalyseur (schéma: II.37).

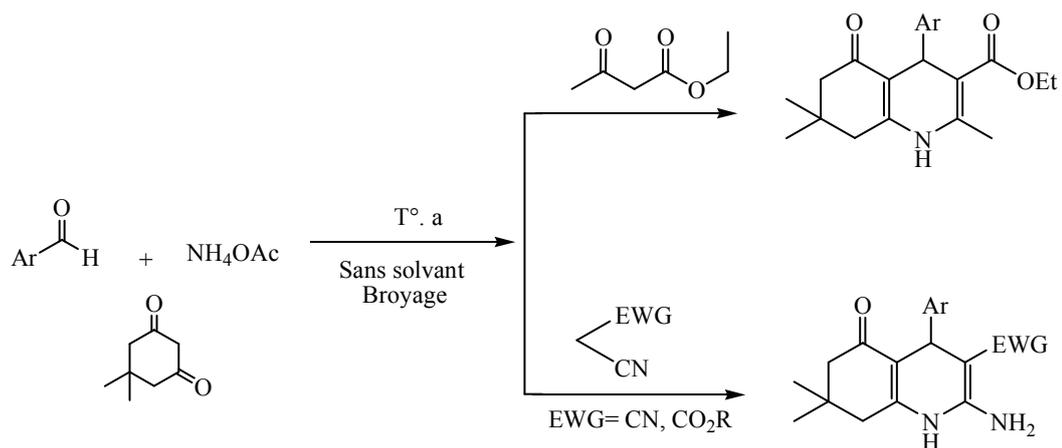


Schéma: II.37

Les produits synthétisés à partir de l'acétoacétate d'éthyle sont obtenus avec de bons rendements (80-95)%, dans un temps qui varient de 12 minutes à 45 minutes ; tandis que les produits obtenus à partir d'un dérivé du malononitrile sont relativement bons et la durée de la réaction varie entre (15-25) min.

II.4. Résultats et discussion.

Jusqu'à présent, beaucoup de méthodes ont été appliquées dans la synthèse de Hantzsch, dont les micro-ondes, les ultra-sons, la méthode sans solvant, sans catalyseur qui sont des protocoles verts (voire la partie méthodes de préparation). Cependant, l'application des catalyseurs naturels dans cette réaction non pas été rapportés dans la bibliographie. L'importance des produits issus de cette condensation (les 1,4-dihydropyridines dans le domaine pharmacologique et biologique, nous a poussés à continuer notre étude de cette réaction en utilisant les deux nouveaux catalyseurs d'origine naturelle les acides ascorbique et acétylsalicylique (qui ont déjà prouvés leur efficacité dans la réaction de Biginelli : Chapitre I).

Nous avons commencé notre étude par l'optimisation des conditions opératoires avec les deux catalyseurs pour la condensation de: 1mmol du Benzaldéhyde, 2mmol de dimédone, avec 4mmol d'acétate d'ammonium.

Pour choisir le meilleur solvant, nous avons utilisé quatre solvant variés (disponible dans notre laboratoire), et nous avons également utilisé le milieu sec :

-L'éthanol étant protique polaire.

-L'acétonitrile: aprotique polaire.

-Le tétrahydrofurane (THF): aprotique polaire.

-Le toluène: aprotique apolaire.

Les autres facteurs dont la quantité catalytique (10 mol%) sont fixés, les résultats pour les deux catalyseurs sont réunis dans le **Tableau: II.1**.

Tableau: II.1 :

Entrée	Solvants	Cat (mol %)	Catalyseurs			
			Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique	
			Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)
1	Acétonitrile ^a	10	7	75	6	51
2	THF ^a	10	7	71	6	60
3	Toluene ^a	10	7	64	6	75
4	EtOH ^a	10	7	93	6	77
5	Sans solvant ^b	10	7	96	6	82

^a Les réactions sont menées à reflux du solvant, ^b la réaction est menée à 80°C.

Nous avons contrôlé les cinq réactions par (CCM), la réaction menée sans solvant est la première à être complète pour les deux catalyseurs: (sept heures pour l'acide ascorbique), (six

heures pour l'acide acétylsalicylique), nous avons arrêté les autres réactions pour comparer rendements.

D'après les résultats de rendements des 1,4-dihydropyridines, le milieu sans solvant est meilleur choix pour la condensation, que ce soit avec le premier catalyseur (96%, 7h) ou avec le second (82%, 6h). **Tableau: I.1.**

Nous avons ensuite étudié l'effet du deuxième facteur, qui est le plus important : il s'agit des quantités optimales du catalyseur.

Nous avons utilisé des quantités catalytiques décroissantes (50%, 20%, 10%, 5%), nécessaires pour améliorer le rendement et le temps de réaction pour chaque catalyseur dans ce milieu sec, en fixant le dernier facteur qui est la température (80°C). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau: II.2.**

Les résultats trouvés montrent qu'une quantité catalytique de 5mol%, était suffisante pour donner un très bon rendement dans un minimum de temps (92%, 4.5h) pour l'acide ascorbique, et (97%, 3.5h) en utilisant l'acide acétylsalicylique, comme le montre le tableau ci-dessous:

Tableau: II.2 :

Entrée	Cat (mol %)	Catalyseurs			
		Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique	
		Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)
1	50	4.5	67	3.5	71
2	20	4.5	68	3.5	58
3	10	4.5	68	3.5	70
4	5	4.5	92	3.5	97

Le dernier facteur à trouver dans cette étude est la température nécessaire pour un bon déroulement de la réaction. Nous avons testé trois températures (80°C, 60°C, Température ambiante), en fixant les autres conditions: (5 mol% de catalyseur et sans solvant) pour chaque catalyseur.

Les meilleurs résultats sont trouvés à une température de 80°C, **Tableau:II.3.**

Tableau: II.3 :

Entrée	T (°C)	Catalyseurs			
		Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique	
		Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)
1	80	4.5	91	3.5	96
2	60	4.5	84	3.5	68
3	T°. a	4.5	35	3.5	49

Les conditions optimales finales pour la condensation de Hantzsch pour les deux catalyseurs sont schématisées ci-dessous. **Schéma: II.37.**

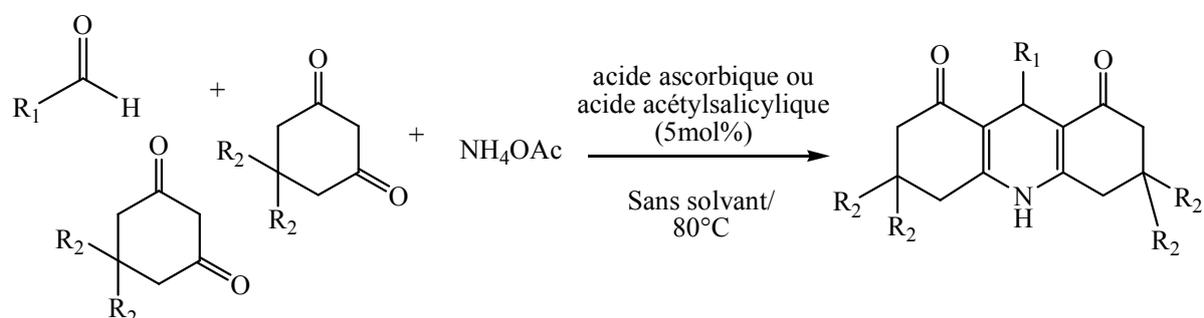


Schéma: II.37

Nous avons préparé deux séries via cette condensation **5a-5l**, en utilisant une variété d'aldéhydes, la première série est catalysée par l'acide ascorbique, la deuxième série par l'acide acétylsalicylique **Tableau: II.4.**

Tableau: II.4 :

Entrée	Produits	R1	R2	Catalyseurs				Tf mesurée (°C)
				Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique		
				Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)	
1	5a	4-(Me)-C ₆ H ₄ -	Me	2.5	80	2	75	271-272
2	5b	2-(Me)-C ₆ H ₄ -	Me	3	66	2.5	85	>300°C
3	5c	C ₆ H ₅ -	Me	4.5	91	3.5	96	192-194
4	5d	2-thienyl	Me	4	83	4.5	99	236-238
5	5e	4-Ethyl-C ₆ H ₄ -	Me	3	86	3	87	>300°C
6	5f	4-(NMe ₂)-C ₆ H ₄ -	Me	4	91	3.5	83	266-268
7	5g	4-(Cl)-C ₆ H ₄ -	Me	3	89	2.5	90	229-230
8	5h	4-(Br)-C ₆ H ₄ -4-	Me	2.5	88	2	91	241-243
9	5i	4-MeO- C ₆ H ₄ -	Me	3.5	95	3.5	96	270-272
10	5j	(CH ₃) ₂ -CH-	Me	6	35	7	33	244-246
11	5k	4-Cl- C ₆ H ₄ -	H	5	85	4.5	84	268-270
12	5l	4-(NMe ₂)-C ₆ H ₄ -	H	3.5	47	2.75	77	310-312

D'après les résultats trouvés, tous les DHPs synthétisés sont obtenus purs, même avant purification avec d'excellents rendements, et dans des temps records. Notant, que l'utilisation des aldéhydes aromatiques comportant des groupements électroattracteurs, a donné les meilleurs résultats, que ce soit pour le premier catalyseur "Vit. C" Ou bien pour le deuxième catalyseur "Aspirine", voir les composés (l'entrées **7, 8, 9**), avec l'emploi de la dimédone dans la condensation et le composé (l'entrée **11**) avec le 1,3-cyclohexandione.

Nous avons remarqué aussi que le catalyseur qui a donné le meilleur rendement était l'acide acétylsalicylique, avec l'utilisation de l'aldéhyde hétérocyclique, le thiophène-2-carbaldehyde (99%, 4.5h pour le composé: **5d**).

Les résultats satisfaisants remarquables pour les deux catalyseurs, nous a permis de réaliser d'autres manipulations avec d'autres réactifs afin d'élargir notre étude, et obtenir une bibliographie des 1,4-dihydropyridines.

- **Avec l'utilisation de (1mmol) du 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione, et (1mmol) du cyclohexane-1,3-dione:**

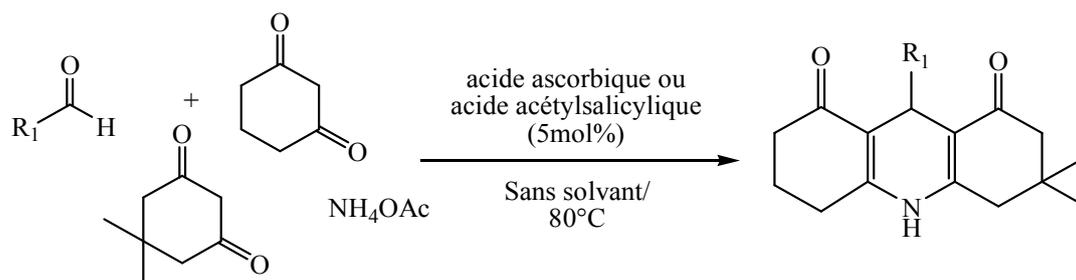


Schéma: II.38

Tableau: II.5

entrée	Produits	R1	Catalyseurs				Tf mesurée (°C)
			Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique		
			Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)	
13	5m	4-OH-C ₆ H ₄ -	2	76	1.5	58	>300°C
14	5n	4-MeO-C ₆ H ₄ -	6	86	5	82	182-184

Les composés synthétisés sont obtenus avec de bons rendements, dans un court temps.

- **Avec l'utilisation de (1mmol) du 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione / cyclohexane-1,3-dione et (1mmol) de l'acétoacétate d'éthyle:**

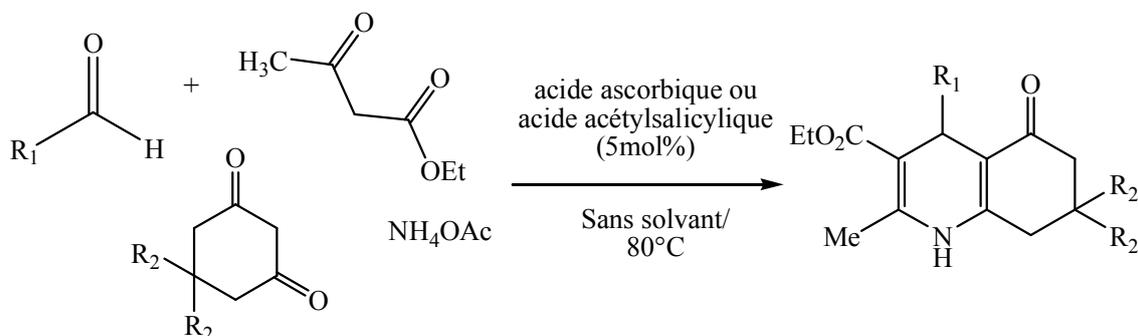


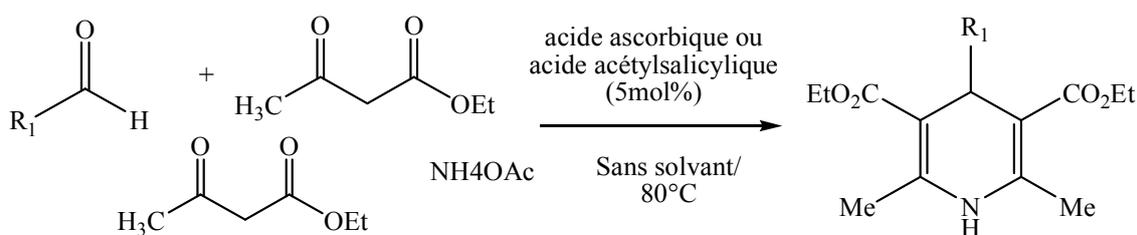
Schéma: II.39

Tableau: II.6

entrée	Produits	R1	R2	Catalyseurs				Tf mesurée (°C)
				Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique		
				Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)	
1	5o	4-OH-C ₆ H ₄ -	Me	1.5	85	2	94	238-240
2	5p	4-MeO-C ₆ H ₄ -	Me	5	99	6	97	260-262
3	5q	4-Ethyl-C ₆ H ₄ -	H	2	80	2.5	83	231-233
4	5r	3Cl-C ₆ H ₄ -	H	3	81	3.5	82	>300°C

Tous les composés sont obtenus avec de très bons rendements. Néanmoins, le couple (dimédone - acétoacétate d'éthyle: **5p**) était légèrement meilleur que le couple (1,3-cyclohexanedione - acétoacétate d'éthyle: **5q**, **5r**) pour les deux catalyseurs.

- **Avec l'utilisation de (2mmol) de l'acétoacétate d'éthyle:**

**Tableau: II.7**

entrée	Produits	R1	Catalyseurs				Tf mesurée (°C)
			Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique		
			Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)	
19	5s	Furfurald-	3	92	3	75	158-160
20	5t	2-Thienyl	2	77	2.5	68	152-154

Tous les produits synthétisés sont obtenus avec de bons rendements, le meilleur résultat trouvé était avec le furfuralde comme aldéhyde, et l'acide ascorbique comme catalyseur (**5s**: 92%, 3h).

Nous proposons ci-dessous le mécanisme réactionnel pour cette réaction :

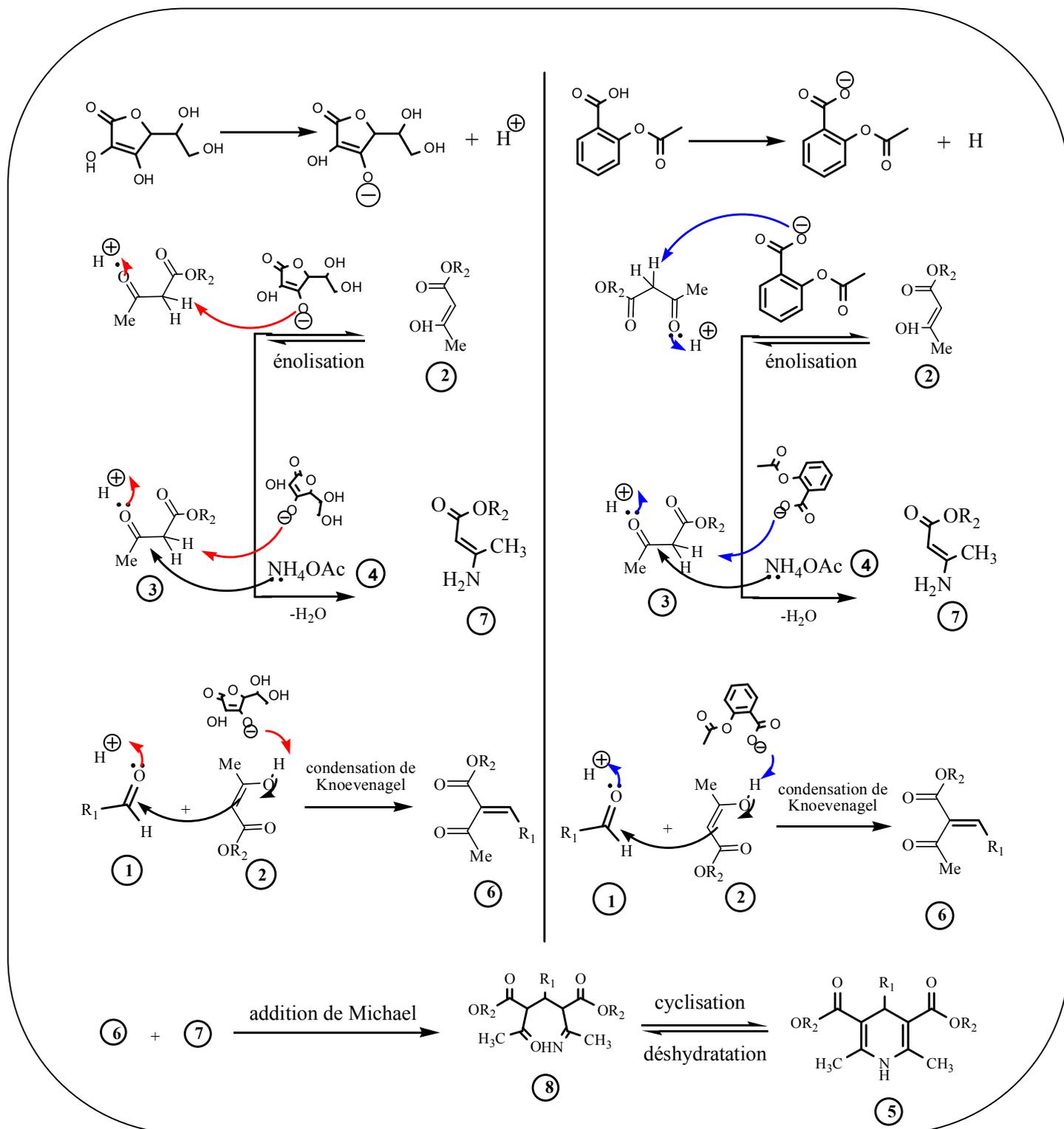


Schéma: II.41

Les structures des DHPs préparées ont été bien établies par les méthodes spectroscopiques usuelles qui sont IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C .

Les spectres Infrarouge des dihydropyridines (**5a-5t**) sont caractérisés par la présence d'une bande correspondante de la fonction amine (N-H) du noyau DHP qui apparaît vers $2958.6\text{-}3448.5\text{cm}^{-1}$, d'une bande (C-H) qui se situe vers $2877.6\text{-}2981.7\text{cm}^{-1}$, le groupement carbonyle (C=O) de la fonction cétone pour les produits (**5a-5r**), ou ester pour les produits (**5o-5t**), sont caractérisés par deux bandes qui sortent respectivement vers $1508.5\text{-}1647.1\text{cm}^{-1}$ et $1654.8\text{-}1701.1\text{cm}^{-1}$.

D'après les résultats d'analyse des spectres fournis par la RMN ^1H des structures de produits DHPs obtenus via la réaction de Hantzsch:

Deux pics caractéristiques des DHPs (**5a-5t**) qui sont: un singulet correspondant au proton porté par le carbone asymétrique (C^4) du noyau dihydropyridine qui sort vers 3.87-5.63 ppm, l'autre pic c'est le proton de la fonction amine du noyau dihydropyridine qui sort un peu déblindé vers 5.71-12.31 ppm.

- Les spectres des produits préparés à partir de la dimédone et de la cyclohexanedione :

Font apparaître deux singulets à champ fort concernant les protons des deux groupements méthyles qui sortent respectivement vers (0.84-1.34) ppm et (0.97-1.48) ppm pour les produits (**5a-5p**).

Les groupements (CH_2) pour les produits (**5a-5r**) apparaissent vers (1.69-2.55) ppm, et résonnent généralement sous forme de multiplet pour le cycle hexanedione, pour la dimédone, les deux protons du CH_2 en α de la fonction cétone apparaissent déblindés sous forme de singulet, tans dis que les deux protons en α de la double liaison du noyau dihydropyridine résonnent sous forme de deux doublets à cause du couplage géminale entre eux.

-Les spectres des produits préparés à partir de l'acétoacétate d'éthyle pour les produits (5o-5t**), on observe:**

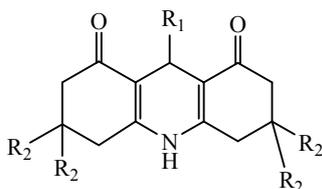
Un singulet correspondant aux protons du groupement méthyle qui sort vers 2.23-2.73 ppm.

Le groupement (CH_2) apparaît vers 3.97-4.08 ppm sous forme de quadruplet avec une constante de couplage entre (7 et 8) Hz.

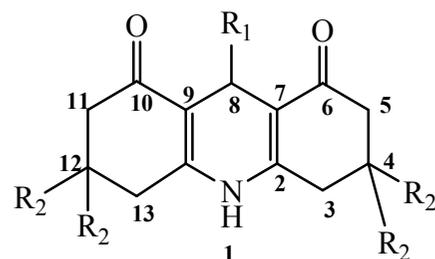
Un triplet qui correspond au groupement (CH_3) sort vers 1.11-1.27 ppm avec une constante de couplage vers (7-8) Hz.

Les spectres de la RMN ^{13}C sont caractérisés par la présence des signaux suivants :

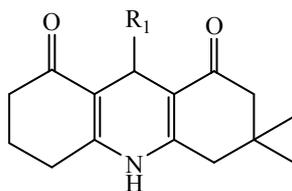
- Le carbone asymétrique C^4 caractéristique du cycle DHP pour les produits (**5a-5t**) résonne entre 29.2 et 37.2 ppm.
- Les carbones de la fonction cétone apparaissent entre 189.9 ppm et 196.5 ppm.
- Pour les carbones de la fonction carbonyle de l'ester des produits DHPs (**5o-5t**) résonnent entre 166.9 ppm et 168.0 ppm.
- Le carbone quaternaire porteur de deux groupements méthyles résonne blindé entre 26.4 ppm et 37.2 ppm.
- Les (CH_2) résonnent comme suit :
 - Le CH_2 en α de la fonction cétone apparaissent vers 47.0-60.0 ppm, tandis que celui en α de la double liaison du noyau pyridine résonne vers 31.2-50.7 ppm.
 - Les autres CH_2 qui appartiennent au cycle hexanedione sortent plus blindés vers 20.8-37.1 ppm.
- Pour les composés obtenus via une condensation avec l'acétoacétate d'éthyle, les CH_3 résonnent vers (18.2-19.8) ppm, les carbones CH_3 et CH_2 de la fonction ester apparaissent respectivement vers (14.1-14.8) ppm et (59.8-79.5) ppm.

Tableau: II.8 Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 1, 4-dihydropyridines.

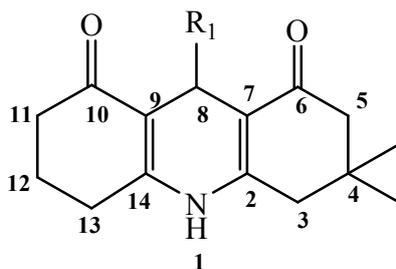
DHP	R ₁	NH	HC ⁴	R ₂	CH ₂
5a	7.07(d, <i>J</i> =9, 2H); 6.98(d, <i>J</i> =9, 2H); 2.29(s,3H,CH ₃);	11.9(s,1H,NH)	5.50(s,1H, C ⁴ H);	1.22(s,6H,2CH ₃); 1.09(s,6H,2CH ₃).	2.19- 2.47(m,8H,4CH ₂);
5b	7.09-6.88(m,4H); 2.73(s,3H,CH ₃).	8.85(s,1H,NH)	4.90(s,1H, C ⁴ H);	1.01(s,6H,2CH ₃); 0.85(s,6H,2CH ₃).	2.36(d, <i>J</i> =16.9,2H); 2.26(d, <i>J</i> =17.1,2H); 4.11(d, <i>J</i> =16.3,2H); 1.95(d, <i>J</i> =16.3,2H);
5c	7.35-7.05(m,5H);	7.65(s,1H,NH)	5.08(s,1H, C ⁴ H) ;	1.06(s,6H,2CH ₃); 0.95(s,6H,2CH ₃).	2.32- 2.12(m,8H,4CH ₂);
5d	7.12-7.10(m,1H); 6.87(dd, <i>J</i> =5.5;3.6;1H); 6.64-6.63(m,1H);	12.31(s,1H,NH)	5.63(s,1H, C ⁴ H) ;	1.22(s,6H,2CH ₃) ; 1.10(s,6H,2CH ₃).	2.25- 2.40(m,8H,4CH ₂);
5e	7.24(d, <i>J</i> =5,2H); 7.01(d, <i>J</i> =5,2H); 1.15(t, <i>J</i> =5,CH ₃); 2.51(q, <i>J</i> =7.5;CH ₂);	7.26(s,1H,NH)	5.07(s,1H, C ⁴ H) ;	1.06(s,6H,2CH ₃) ; 0.96(s,6H,2CH ₃).	2.13-2.33 (m,8H,4CH ₂);
5f	7.18(d, <i>J</i> =9,2H); 6.54(d, <i>J</i> =9,2H); 2.80(s,6H,2CH ₃);	7.26(s,1H,NH)	4.99(s,1H, C ⁴ H);	1.05(s,6H,2CH ₃); 0.95(s,6H,2CH ₃).	2.24- 2.10(m,8H,4CH ₂);
5g	7.28(d, <i>J</i> =9,2H); 7.16(d, <i>J</i> =9,2H);	7.86(s,1H,NH)	5.06(s,1H, C ⁴ H) ;	1.07(s,6H,2CH ₃) ; 0.95(s,6H,2CH ₃) .	2.30-2.13 (m,8H,4CH ₂);
5h	7.67(d, <i>J</i> =8.5,2H); 7.59(d, <i>J</i> =8.5,2H);	9.12(s,1H,NH)	5.35(s,1H, C ⁴ H);	1.48(s,6H,2CH ₃) ; 1.34(s,6H,2CH ₃) .	2.80(d, <i>J</i> =16.9,1H); 2.70(d, <i>J</i> =17.0,1H); 2.59(d, <i>J</i> =16.3,1H); 2.48(d, <i>J</i> =16.3,1H);
5i	3.65(s,3H,CH ₃ -O); 7.10(d, <i>J</i> =8.6,2H); 6.62(d, <i>J</i> =8.6,2H);	8.86(s,1H,NH)	4.81(s,1H, C ⁴ H) ;	1.01(s,6H,2CH ₃) ; 0.88(s,6H,2CH ₃) .	2.35(d, <i>J</i> =17.0,1H); 2.26(d, <i>J</i> =16.3,1H); 2.12(d, <i>J</i> =15.9,1H); 1.99(d, <i>J</i> =16.2,1H);
5j	0.65(s,3H,CH ₃); 0.61(s,3H,CH ₃); 1.64- 1.51(m,1H,CH);	8.62(s,1H,NH)	3.87(d, <i>J</i> =4,1H,C ⁴ H)	1.04(s,3H,CH ₃); 1.01(s,3H,CH ₃);	2.26(s,4H,2CH ₂); 2.17(d, <i>J</i> =16.5,1H); 2.09(d, <i>J</i> =16.6,1H);
5k	7.20(d, <i>J</i> =8, 2H); 7.15(d, <i>J</i> =8, 2H);	9.48(s,1H,NH)	4.88(s,1H,C ⁴ H);	-	2.55-2.40(m,4H); 2.26-2.14(m,4H); 1.95-1.88(m,2H); 1.83-1.73(m,2H).
5l	7.17(d, <i>J</i> =8, 2H); 6.55(d, <i>J</i> =8, 2H); 2.81(s,6H,2CH ₃);	8.26(s,1H,NH)	5.07(s,1H, C ⁴ H);	-	2.37-2.33(m,9H); 1.97-1.83(m,3H).

Tableau: II.9 Données de RMN¹³C (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 1, 4-dihydropyridines.

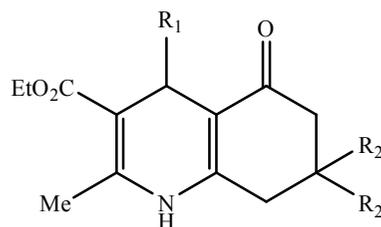
THP	<u>C</u> O	<u>C</u> (NH)	<u>C</u> (CO)	<u>CH</u>	<u>CH</u> ₂ (CO)	<u>CH</u> ₂ (NH)	CH ₂	R ₂	<u>C</u> (R ₂)	<u>Carom</u>	R ₁
5a	190.4	135.3	115.7	32.4	47.1	46.5	-	29.7,27.4	31.4	134.9-126.7	20.9
5b	194.1	147.8	112.9	28.6	49.7	31.2	-	25.7	28.4	145.9-124.2	18.7
5c	195.8	148.9	113.3	33.6	50.9	40.8	-	29.5,27.1	32.6	146.6-126.0	-
5d	189.9	143.7	116.0	30.4	47.0	46.3	-	29.9,26.8	31.2	126.4-123.5	-
5e	195.9	148.5	113.7	32.8	50.9	41.0	-	27.4	29.6	143.9-127.5	31.1;15.4
5f	196.1	148.7	113.5	32.6	50.9	40.6	-	29.6,27.2	32.4	148.7-128.6, 112.2	40.6
5g	195.9	149.1	112.9	33.4	50.8	40.7	-	29.5,27.1	32.6	145.2-128.1	-
5h	194.8	148.7	111.9	30.5	50.3	32.9	-	26.6,29.1	32.0	145.8-118.7	-
5i	194.4	148.4	112.1	30.3	50.3	31.9	-	26.5	29.0	156.8; 139.2- 112.4	54.4
5j	195.4	150.4	109.8	29.2	50.3	34.4	-	26.3	30.7	-	31.3;18.6
5k	194.8	151.4	112.0	31.9	-	-	36.7,26.3, 20.7	-	-	146.2-127.6	-
5l	196.5	150.9	114.5	31.9	-	-	37.3,27.1, 21.1	-	-	148.9-128.5; 112.4	40.7

Tableau: II.10 Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 1, 4-dihydropyridines.

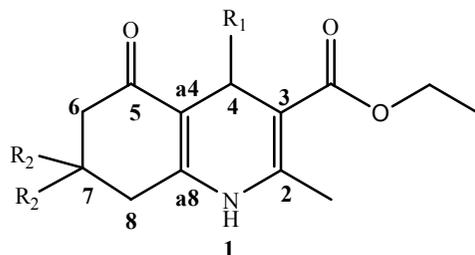
DHP	R1	NH	HC ⁴	CH ₂	2CH ₃
5m	6.89(d, <i>J</i> =8, 2H); 6.49(d, <i>J</i> =9, 2H); 9.23(s, 1H, OH);	9.16(s, 1H, NH);	4.72(s, 1H, C ⁴ H);	2.50- 1.69(m, 10H);	0.97(s, 3H, CH ₃); 0.84(s, 3H, CH ₃).
5n	7.24(d, <i>J</i> =8, 2H); 6.71(d, <i>J</i> =8, 2H); 3.66(s, 3H, CH ₃ -O);	7.99(s, 1H, NH);	5.03(s, 1H, C ⁴ H);	2.34- 2.11(m, 10H);	1.06(s, 3H, CH ₃); 0.95(s, 3H, CH ₃).

Tableau: II.11 Données de RMN¹³C (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 1, 4-dihydropyridines.

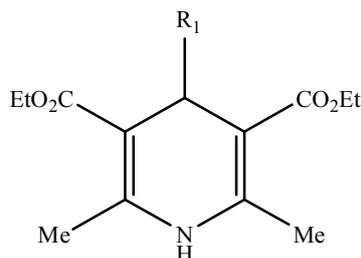
DHP	<u>C</u> O	<u>C</u> (NH)	<u>C</u> (CO)	<u>C</u> H	<u>C</u> H ₂ (CO)	<u>C</u> H ₂ (NH)	CH ₂	R ₂	<u>C</u> (R ₂)	<u>C</u> arom	R ₁
5m	194.4, 194.3	150.8, 148.8	113.0, 111.9	31.4	50.3	37.1	20.8, 32.1, 32.0	26.5, 29.1	26.4	155.0; 137.9-114.3	-
5n	196.3, 196.1	150.8, 149.1	114.5, 113.3	32.8	50.9	40.6	21.1, 32.6, 32.5	27.1, 29.6	37.2	157.7; 139.2; 128.9; 113.3	55.0

Tableau : II.12: Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 1, 4-dihydropyridines.

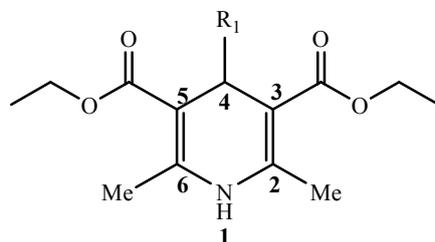
Entrée	R ₁	NH	HC ⁴	CH ₂	R ₂	CH ₃	Ethyl
5o	6.93(d, <i>J</i> =8,2H); 6.55(d, <i>J</i> =8,2H); 9.02(s,1H,OH);	8.94(s,1H,NH)	4.74(s,1H,C ⁴ H)	2.39(d, <i>J</i> =16, 1H); 2.27(d, <i>J</i> =16, 1H); 2.14(d, <i>J</i> =16, 1H); 1.97(d, <i>J</i> =16, 1H);	1.01(s,3H,CH ₃) ; 0.86(s,3H,CH ₃).	2.26(s,3H,CH ₃)	3.97(q, <i>J</i> =8.0, 2H) 1.13(t, <i>J</i> =8.0,CH ₃)
5p	7.06(d, <i>J</i> =8, 2H); 6.74(d, <i>J</i> =8, 2H); 3.66(s,3H,CH ₃ -O);	9.02(s,1H,NH)	4.80(s,1H,C ⁴ H)	2.41(d, <i>J</i> =16, 1H); 2.28(d, <i>J</i> =16, 1H); 2.16(d, <i>J</i> =16, 1H); 1.97(d, <i>J</i> =16, 1H);	1.00(s,3H,CH ₃); 0.85(s,3H,CH ₃).	2.51(s,3H,CH ₃)	3.97(q, <i>J</i> =8.0,CH ₂); 1.11(t, <i>J</i> =8.0,CH ₃);
5q	7.20(d, <i>J</i> =8, 2H); 7.02(d, <i>J</i> =8, 2H); 1.17(t, <i>J</i> =8,CH ₃) ; 2.56(q, <i>J</i> =8,CH ₂).	6.74(s,1H,NH)	5.06(s,1H,HC ⁴)	2.42-2.38(m,2H); 2.32-2.25(m,2H); 2.01-1.88(m,2H);	-	2.23(s,3H,CH ₃)	1.20(t, <i>J</i> =8.0,CH ₃) 4.05(q, <i>J</i> =8.0,CH ₂)
5r	7.20(d, <i>J</i> =6.7,1H); 7.10-7.01(m,3H)	6.42(s,1H,NH)	5.19(s,1H,HC ⁴)	2.01-1.80(m,2H); 2.47-2.29(m,4H)	-	2.73(s,3H,CH ₃)	4.08(q, <i>J</i> =7.0,CH ₂) ; 1.20(t, <i>J</i> =7.2,CH ₃)

Tableau: II.13 Données de RMN¹³C (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 1, 4-dihydropyridines.

Entrée	\underline{C}^{5O}	\underline{CO}	C^4	R_2	C^7	$\underline{CH}_2(C^6, C^8)$	\underline{C}^7H_2	\underline{C}^{a8}	\underline{C}^{a4}	$\underline{C}^3(CO)$	C^2	CH_3	$\frac{\underline{CH}_2-}{\underline{CH}_3}$	C_{arom}	R_1
5o	196.1	168.0	35.5	29.8, 26.9	32.7	60.0,50.7	-	145.1	110.9	105.1	150.8	18.8	79.5, 14.8	155.7; 139.2- 112.6	-
5p	194.3	166.9	34.9	29.1, 26.4	32.1	50.2,39.8	-	144.6	110.2	103.9	149.2	18.2	60.0, 14.1	157.2; 140.0- 113.0	54.8
5q	195.9	167.6	35.9	-	-	37.1,28.4	21.1	144.5	113.4	106.2	149.9	19.3	59.8, 14.2	143.3- 127.4	15.4, 27.4
5r	196.1	167.8	37.2	-	-	32.9,27.6	21.0	147.2	114.7	107.5	149.9	19.6	59.9, 14.4	135.9- 126.0	-

Tableau : II.11: Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 1, 4-dihydropyridines.

DHP	R ₁	NH	HC ⁴	CH ₃	CH ₂ -CH ₃
5s	7.23(dd, $J=1.8;0.8, H^2$); 6.21(s, 1H, H^3); 5.94(s, 1H, H^4);	5.71(s, 1H, NH);	5.19(s, 1H, HC^4);	2.33(s, 6H, 2CH ₃);	4.21-4.11(m, 4H, 2CH ₂); 1.24(t, $J=7.2, 2CH_3$).
5t	7.04(dd, $J=5.5; 1.3; 1H$); 6.84(dd, $J=5.5; 3.6; 1H$); 6.97-6.80(m, 1H);	5.86(s, 1H, NH);	5.35(s, 1H, C^4H);	2.33(s, 6H, 2CH ₃);	4.23-4.11(m, 4H, 2CH ₂); 1.27(t, $J=8.0, 2CH_3$).

Tableau: II.13 Données de RMN¹³C (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 1, 4-dihydropyridines.

DHP	CO	C ⁴	C ²	C ³	CH ₃	CH ₂ -CH ₃	R ₁ (C _{arom})
5s	167.6	33.6	145.2	101.0	19.8	60.0, 14.6	158.8; 141.1-104.7
5t	167.3	34.4	151.6	103.6	19.5	59.9, 14.3	144.5-123.1

II.5. Conclusion.

Dans ce deuxième chapitre, nous nous sommes intéressés à la réaction de Hantzsch; l'importance des produits 1,4-dihydropyridines issus de cette condensation dans le domaine biologique et pharmacologique (comme la Nifédipine), nous a poussés à essayer l'application de la méthode verte, en employant nos deux nouveaux catalyseurs qui sont l'acide ascorbique (acide naturel: la vitamine. C), et l'acide acétylsalicylique (acide d'origine naturel: Aspirine) pour la préparation des DHPs.

Cette voie présente des avantages très intéressants en comparaison avec les méthodes rapportées, puisqu'elle améliore les rendements dans un temps record, et facilite la manipulation d'un côté et évite la toxicité et les risques qui résultent après, ce qui permet une synthèse douce et respectueuse de l'environnement d'un autre côté.

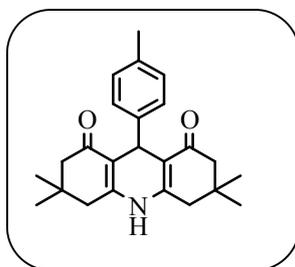
Les résultats que nous avons trouvés étaient très satisfaisants, nous avons pu synthétiser une gamme de produits avec d'excellents rendements, nous avons également élargi notre étude par la synthèse de quelques nouvelles molécules avec une grande pureté et un excellent rendement.

II.5. Partie expérimentale.

Mode opératoire générale:

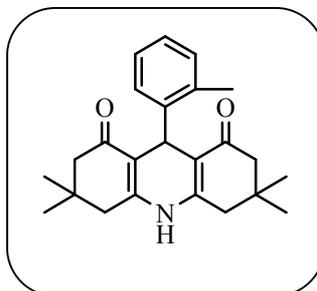
Un mélange réactionnel de (1mmol) de l'aldéhyde, (2mmol) du β -cétoester, (4mmol) de l'acétate d'ammonium, avec (5mol%) de l'acide ascorbique ou de l'acide acétylsalicylique, dans un milieu sans solvant est chauffé à une température 80°C. la réaction est suivie par (CCM). Après l'achèvement de la réaction, le mélange est refroidi à température ambiante et ensuite versé sur de l'eau glacée avec une agitation de 10 minutes. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacée et purifié par recristallisation dans l'éthanol 95%. Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques : IR, RMN H^1 , RMN C^{13} , T°fusion.

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



T°fus : 271-272 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 2958.6, 2877.6, 1569.9, 1369.4; RMN H^1 (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.9(s, 1H, NH); 7.07(d, $J=9$, 2H); 6.98(d, $J=9$, 2H); 5.50(s, 1H, C^4H); 2.29(s, 3H, CH_3); 2.19-2.47(m, 8H, 4 CH_2); 1.22(s, 6H, 2 CH_3); 1.09(s, 6H, 2 CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, DMSO- d_6) δ : 190.4; 135.3; 134.9; 129.0; 128.6; 126.7; 115.7; 47.1; 46.5; 32.4; 31.4; 29.7; 27.4; 20.9.

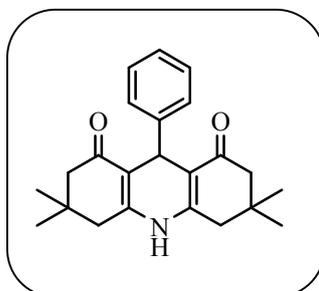
5b): 3,3,6,6-tétraméthyl-9-*o*-tolyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2*H*,5*H*,9*H*,10*H*)-dione:



T°fus : >300 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3182.3, 2958.6, 1635.0, 1490.0, 1365.5; RMN H^1 (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.85(s, 1H, NH); 7.09-6.88(m, 4H); 4.90(s, 1H, C^4H); 2.36(d, $J=16.9$, 2H); 2.26(d, $J=17.1$, 2H); 4.11(d, $J=16.3$, 2H); 1.95(d, $J=16.3$, 2H); 2.73(s, 3H, CH_3);

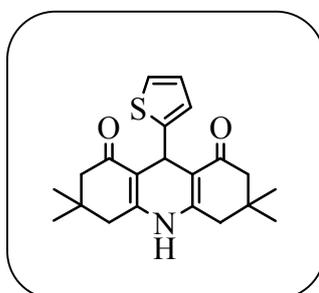
1.01(s, 6H, 2CH₃); 0.85(s, 6H, 2CH₃); RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 194.1; 147.8; 145.9; 134.8; 128.1; 127.1; 124.5; 124.2; 112.9; 49.7; 31.3; 28.7; 28.4; 25.7; 18.7.

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



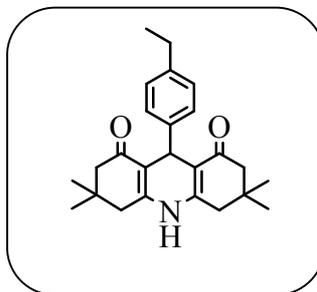
T°fus : 192-194 °C ; IR (KBr, cm⁻¹) ν : 3278.8, 2954.7, 1631.7, 1365.5; RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.65(s, 1H, NH); 7.35-7.05(m, 5H); 5.08(s, 1H, C⁴H); 2.32-2.12(m, 8H, 4CH₂); 1.06(s, 6H, 2CH₃); 0.95(s, 6H, 2CH₃); RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 195.8; 148.9; 146.6; 128.0; 127.9; 126.0; 113.3; 50.9; 40.8; 33.6; 32.6; 29.5; 27.1.

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



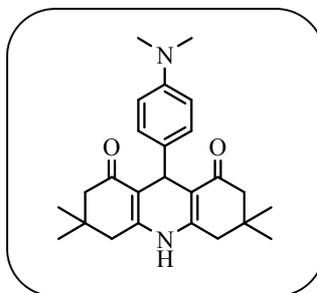
T°fus : 236-238 °C ; IR (KBr, cm⁻¹) ν : 3274.9, 2958.6, 1593.1, 1477.4, 1373.2; RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.31(s, 1H, NH); 7.12-7.10(m, 1H); 6.87(dd, *J* =5.5;3.6, 1H); 6.64-6.63(m, 1H); 5.63(s, 1H, C⁴H); 2.25-2.40(m, 8H, 4CH₂); 1.22(s, 6H, 2CH₃); 1.10(s, 6H, 2CH₃); RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 189.9; 143.7; 126.4; 124.6; 123.5; 116.0; 47.0; 46.3; 31.2; 30.4; 29.9; 26.8; SMHR (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₂₁H₂₆NO₂S) 356.1606, trouvée 356.1679.

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



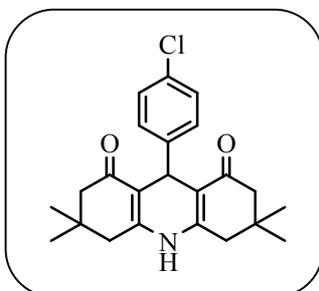
T°fus : >300 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3278.8, 2958.6, 1604.7, 1492.8, 1369.4; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.26(s, 1H, NH); 7.24(d, $J=5$, 2H); 7.01(d, $J=5$, 2H); 5.07(s, 1H, C^4H); 2.51(q, $j=7.5$; CH_2); 2.13-2.33 (m, 8H, 4 CH_2); 1.15(t, $j=5$, CH_3); 1.06(s, 6H, 2 CH_3); 0.96(s, 6H, 2 CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.8; 148.5; 143.9; 141.4; 128.0; 127.4; 113.5; 50.9; 41.0; 32.8; 31.1; 29.6; 27.4; 15.4.

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



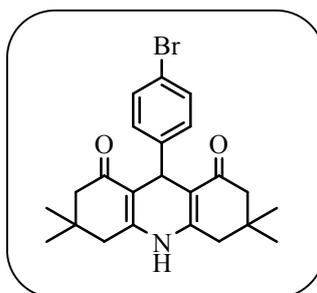
T°fus : 266-268 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3274.9, 2877.6, 1608.5, 1485.1, 1361.7; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.26(s, 1H, NH); 7.18(d, $J=9$, 2H); 6.54(d, $J=9$, 2H); 4.99(s, 1H, C^4H); 2.80(s, 6H, 2 CH_3); 2.24-2.10(m, 8H, 4 CH_2); 1.05(s, 6H, 2 CH_3); 0.95(s, 6H, 2 CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.1; 148.7; 135.4; 128.6; 113.5; 112.2; 50.9; 40.6; 40.6; 32.6; 32.4; 29.6; 27.2.

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



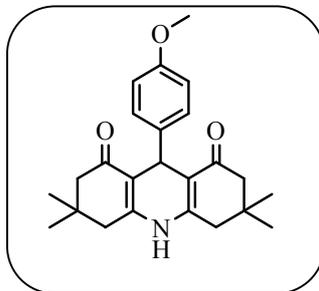
T°fus : 229-230 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3436.9, 2954.7, 1647.1, 1612.4, 1365.5; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.86(s, 1H, NH); 7.28(d, $J=9$, 2H); 7.16(d, $J=9$, 2H); 5.06(s, 1H, C^4H); 2.30-2.13 (m, 8H, 4 CH_2); 1.07(s, 6H, 2 CH_3); 0.95(s, 6H, 2 CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 195.9; 149.1; 145.2; 131.6; 129.5; 128.1; 112.9; 50.8; 40.7; 33.4; 32.6; 29.5; 27.1.

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



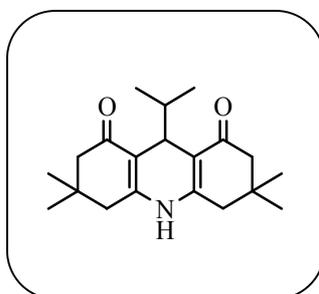
T°fus : 241-243 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3174.6, 2954.7, 1647.1, 1608.5, 1365.5; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.12(s, 1H, NH); 7.67(d, $J=8.5$, 2H); 7.59(d, $J=8.5$, 2H); 5.35(s, 1H, C^4H); 2.80(d, $J=16.9$, 1H); 2.70(d, $J=17.0$, 1H); 2.59(d, $J=16.3$, 1H); 2.48(d, $J=16.3$, 1H); 1.48(s, 6H, 2 CH_3); 1.34 (s, 6H, 2 CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 194.8; 148.7; 145.8; 130.2; 129.5; 118.7; 111.9; 50.3; 32.9; 32.0; 30.5; 29.1; 26.6.

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



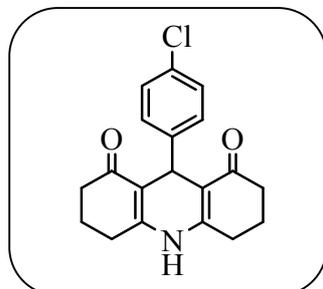
T°fus : 270-272 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3448.5, 2954.7, 1643.2, 1612.4, 1365.5, 1141.8; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.86(s, 1H, NH); 7.10(d, $J=8.6$, 2H); 6.62(d, $J=8.6$, 2H); 4.81(s, 1H, C^4H); 3.65(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 2.35(d, $J=17.0$, 1H); 2.26(d, $J=16.3$, 1H); 2.12(d, $J=15.9$, 1H); 1.99(d, $J=16.2$, 1H); 1.01(s, 6H, 2 CH_3); 0.88(s, 6H, 2 CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 194.4; 156.8; 148.4; 139.2; 128.3; 112.4; 112.1; 54.4; 50.3; 31.9; 30.3; 29.0; 26.5.

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



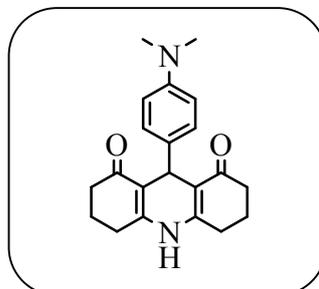
T°fus : 244-246 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3282.6, 2954.7, 2873.7, 1608.5, 1380.9; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.62(s, 1H, NH); 3.87(d, $J=4$, 1H, C^4H); 2.26(s, 4H, 2 CH_2); 2.17(d, $J=16.5$, 1H); 2.09(d, $J=16.6$, 1H); 1.64-1.51(m, 1H, CH); 1.04(s, 3H, CH_3); 1.01(s, 3H, CH_3); 0.65(s, 3H, CH_3); 0.61(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.4; 150.4; 109.8; 50.3; 34.4; 31.3; 30.7; 29.2; 26.3; 18.6; SMHR (MS-ESI $^+$, M/Z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour ($\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2$) 315.2198, trouvée 315.2277.

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



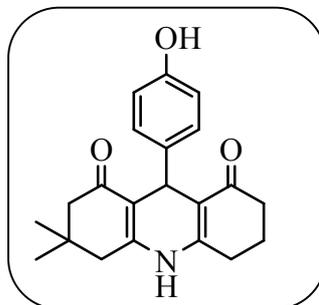
T°fus : >300 °C ; IR (KBr, cm⁻¹) v : 3271.0, 2931.6, 1643.2; RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.48(s, 1H, NH); 7.20(d, *J*=8, 2H); 7.15(d, *J*=8, 2H); 4.88(s, 1H, C⁴H); 2.55-2.40(m, 4H); 2.26-2.14(m, 4H); 1.95-1.88(m, 2H); 1.83-1.73(m, 2H); RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 194.8; 151.4; 146.2; 130.0; 129.3; 127.6; 112.0; 36.7; 31.9; 26.3; 20.7.

5l): 9-(4-(diméthylamino) phényl)-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H,5H,9H,10H)-dione:



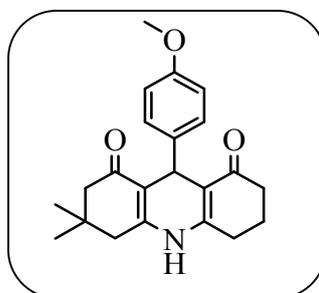
T°fus : 310-312°C ; IR (KBr, cm⁻¹) v : 3278.8, 2947.0, 1604.7, 1357.8.; RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.26(s, 1H, NH); 7.17(d, *J*=8, 2H); 6.55(d, *J*=8, 2H); 5.07(s, 1H, C⁴H); 2.81(s, 6H, 2CH₃); 2.37-2.33(m, 9H); 1.97-1.83(m, 3H); RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 196.5; 150.9; 148.9; 135.5; 128.5; 114.5; 112.4; 40.7; 37.3; 31.9; 27.1; 21.1; SMHR (MS-ESI⁺, M/Z): [M+H]⁺ calculée pour (C₂₇H₂₅N₂O₂) 336.1838, trouvée 336.1911.

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



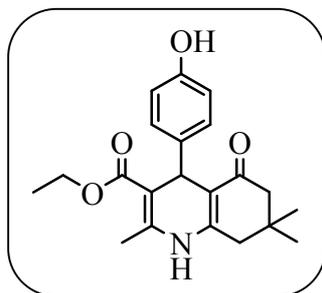
T°fus : >300 °C ; IR (KBr, cm⁻¹) ν : 3278.8, 2954.7, 1608.5, 1481.2, 1369.4; RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.23(s, 1H, OH); 9.16(s, 1H, NH); 6.89(d, *J*=8, 2H); 6.49(d, *J*=9, 2H); 4.72(s, 1H, C⁴H); 2.50-1.69(m, 10H); 0.97(s, 3H, CH₃); 0.84(s, 3H, CH₃); RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 194.3; 155.0; 150.8; 148.8; 137.9; 128.3; 114.3; 113.0; 111.9; 50.3; 37.1; 32.1; 32.0; 29.1; 26.5; 26.4; 20.8.

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



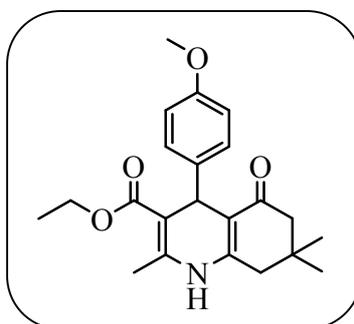
T°fus : 182-184 °C ; IR (KBr, cm⁻¹) ν : 3278.8, 2954.7, 1608.5, 1481.2, 1365.5; RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.99(s, 1H, NH); 7.24(d, *J*=8, 2H); 6.71(d, *J*=8, 2H); 5.03(s, 1H, C⁴H); 3.66(s, 3H, CH₃-O); 2.34-2.11(m, 10H); 1.06(s, 3H, CH₃); 0.95(s, 3H, CH₃); RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 196.1; 157.7; 149.1; 139.2; 128.9; 113.3; 113.2; 55.0; 50.9; 40.6; 37.2; 32.8; 32.6; 32.5; 29.6; 27.1; 21.1.

5o): 4-(4-hydroxyphényl)-2,7,7-triméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-héxahydroquinoline-3-carboxylate d'éthyle:



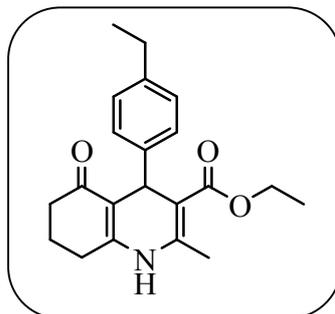
T°fus : 238-240 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3282.6, 2958.6, 1685.7, 1612.4, 1377.1, 1218.9; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.02(s, 1H, OH); 8.94(s, 1H, NH); 6.93(d, $J=8$, 2H); 6.55(d, $J=8$, 2H); 4.74(s, 1H, C^4H); 3.97(q, $J=8$, 2H); 2.26(s, 3H, CH_3); 2.39(d, $J=16$, 1H); 2.27(d, $J=16$, 1H); 2.14(d, $J=16$, 1H); 1.97(d, $J=16$, 1H); 1.13(t, $J=8$, CH_3); 1.01(s, 3H, CH_3); 0.86(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.1; 168.0; 155.7; 150.8; 145.1; 139.2; 129.1; 115.2; 112.6; 110.9; 105.1; 79.5; 60.0; 50.7; 35.5; 32.7; 29.8; 26.9; 18.8; 14.8.

5p): 4-(4-méthoxyphényl)-2,7,7-triméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-héxahydroquinoline-3-carboxylate d'éthyle:



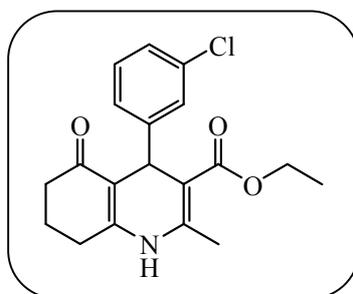
T°fus : 260-262 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3201.6, 2958.6, 1701.1, 1604.7, 1380.9, 1033.8; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9.02(s, 1H, NH); 7.06(d, $J=8$, 2H); 6.74(d, $J=8$, 2H); 4.80(s, 1H, C^4H); 3.97(q, $J=8$, CH_2); 3.66(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 2.51(s, 3H, CH_3); 2.41(d, $J=16$, 1H); 2.28(d, $J=16$, 1H); 2.16(d, $J=16$, 1H); 1.97(d, $J=16$, 1H); 1.11(t, $J=8$, CH_3); 1.00(s, 3H, CH_3); 0.85(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 194.3; 166.9; 157.2; 149.2; 144.6; 140.0; 128.4; 113.0; 110.2; 103.9; 58.9; 54.8; 50.2; 34.9; 32.1; 29.1; 26.4; 18.2; 14.1.

5q): 4-(4-éthylphényl)-2-méthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-héxahydroquinoline-3-carboxylate d'éthyle:



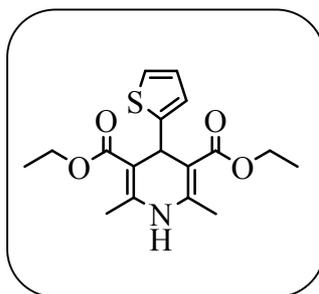
T°fus : 231-233 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3236.5, 2950.9, 1697.2, 1508.5, 1461.2, 1360.9; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.20(d, $J=8$, 2H); 7.02(d, $J=8$, 2H); 6.74(s, 1H, NH); 5.06(s, 1H, HC^4); 4.05(q, $J=8$, CH_2); 2.56(q, $J=8$, CH_2); 2.23(s, 3H, CH_3); 2.42-2.38(m, 2H); 2.32-2.25(m, 2H); 2.01-1.88(m, 2H); 1.20(t, $J=8$, CH_3); 1.17(t, $J=8$, CH_3) ; RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.9 ; 167.6 ; 149.9 ; 144.5 ; 143.3 ; 141.7 ; 127.8 ; 127.4 ; 113.4 ; 106.2 ; 59.8 ; 37.1 ; 35.9 ; 28.4 ; 27.4 ; 21.0 ; 19.3 ; 15.4 ; 14.2; SMHR (MS-ESI⁺, M/Z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3$) 339.1834, trouvée 339.1907.

5r): 4-(3-chlorophényl)-2-méthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-héxahydroquinoline-3-carboxylate d'éthyle:



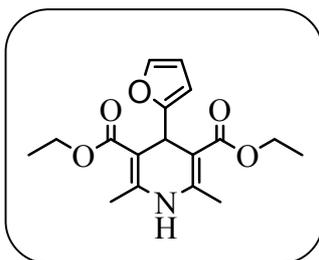
T°fus : >300 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3282.6, 2947.0, 1697.2, 1613.2, 1485.0, 1377.1; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.20(d, $J=6.7$, 1H); 7.10-7.01(m, 3H); 6.42(s, 1H, NH); 5.19(s, 1H, HC^4); 2.73(s, 3H, CH_3); 2.47-2.29(m, 4H); 2.01-1.80(m, 2H); 4.08(q, $J=7.0$, CH_2); 1.20(t, $J=7.2$, CH_3) ; ; RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.1; 167.8; 149.9; 147.2; 135.9; 129.9 ; 129.0 ; 126.0; 114.7; 107.5; 59.9; 32.9; 27.6; 21.0; 19.6; 14.4; SMHR (MS-ESI⁺, M/Z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculée pour ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_3$) 345.1132, trouvée 345.1204.

5s): diéthyl 2,6-diméthyl-4-(thiophèn-2-yl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate:



T°fus : 158-160 °C ; IR (KBr, cm⁻¹) v : 3344.3, 2981.7, 1654.8, 1029.9; RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.04(dd, *J* =5.5; 1.3, 1H); 6.84(dd, *J* =5.5; 3.6, 1H); 6.97-6.80(m, 1H); 5.86(s, 1H, NH); 5.35(s, 1H, C⁴H); 4.23-4.11(m, 4H, 2CH₂); 2.33(s, 6H, 2CH₃); 1.27(t, *J* =8, 2CH₃) ; RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 167.3; 151.6; 144.5; 126.3; 123.2; 123.1; 103.6; 59.9; 34.4; 19.5; 14.3.

5t): diéthyl 4-(furan-2-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate :



T°fus : 152-154 °C ; IR (KBr, cm⁻¹) v : 3344.3, 2981.7, 1701.1, 1370.1; RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.23(dd, *J* =1.8;0.8, H²); 6.21(s, 1H, H³); 5.94(s, 1H, H⁴); 5.71(s, 1H, NH); 5.19(s, 1H, HC⁴); 4.21-4.11(m, 4H, 2CH₂); 2.33(s, 6H, 2CH₃); 1.24(t, *J* =7.2, 6H, 2CH₃); RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 167.6; 158.9; 145.2; 141.1; 110.2; 104.7; 101.0; 60.0; 33.6;19.8;14.6.

Bibliographie.

- [1]: (a) Couladourous, E.A.; Strongilos, A.T. *Angew. Chem. Int.* **2002**, *41*, 3677; (b) Gan, Z.; Reddy, P.T.; Quevillon, S.; Couve-Bonnaire, S.; Arya, P. *Angew. Chem. Int.* **2005**, *44*, 1366 ; (c) Katritzky, A.R.; Rees, C.W. *Comprehensive. Heterocycl. Chem.* **1984**, *3*, 737.
- [2]: Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int.* **2000**, *39*, 3168.
- [3]: Dömling, A. *Chem Rev.* **2006**, *106*, 17.
- [4]: Kalinski, C.; Lemoine, H.; Schmidt, J.; Burdack, C.; Kolb, J.; Umkehrer, M.; Ross, G. *Synthesis* **2008**, *24*, 4007.
- [5]: Hantzsch, A. *Ber.* **1881**, *14*, 1637.
- [6]: Hantzsch, A. *Ann. Chem.* **1892**, *215*, 1.
- [7]: (a) Bossert, F.; Meyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 762; (b) Goldmann, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559; (c) Nakayama, H.; Kasoaka, Y. *Heterocycl.* **1996**, *42*, 901.
- [8]: Bossert, F.; Meyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 762.
- [9]: Briukhanov, V.M.; Zverev-laf Elkin, V.I. *Exp. Clin. Pharmacol.* **1994**, *57*, 47.
- [10]: (a) Wachter, G.A.; Davis, M.C.; Martin, A.R.; Franzblau, S.G. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2436; (b) Desai, B.; Sureja, D.; Naliapara, Y.; Shah, A.; Saxena, A.K. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1993.
- [11]: Boer, R.; Gekeler, V. *Drug Fut.* **1995**, *20*, 499.
- [12]: Tusell, J.M.; Barron, S.; Serratos, J. *Brain Res.* **1993**, *622*, 99.
- [13]: Choi, S.J.; Cho, J.H.; Im, I. ; Lee, S.D.; Jang, L.Y.; Oh, Y.M.; Jung, Y.K.; Jeon, E.S.; Kim Eur, Y.C. *J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2578.
- [14]: (a) Kotharkar, S.A.; Shinde, D. B. *Ukr. Bioorg. Acta.* **2006**, *1*, 3; (b) Kidwai, M.; Saxena, S.; Mohan, R.; Venkataramanan, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1845**, *1*, 2002; (c) Öhberg, L.; Westman, J. *Synlett* **2001**, 1296.

- [15]: (a) Wang, S.X.; Li, Z.Y.; Zhang, J.C.; Li, J.T. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 677; (b) Shaabni, A.; Rezayan, A.H.; Rahmati, A.; Sharifi, M. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 77.
- [16]: (a) Varma, R.S. *Green Chem.* **1999**, *1*, 43; (b) Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boulet, F.P.; Jacquault,.; Mathe, D. *Synthesis.* **1998**, 1213.
- [17]: (a) Legeay, J.; Eyndeb, J.J.V.; Bazureau, J.P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 12386; (b) Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Basak, A.K.; Narsaiah, A.V. *Green Chem.* **2003**, *5*, 60; (c) Xia, J.J.; Wang, G.W. *Synthesis.* **2005**, 2379.
- [18]: Sapkal, S.B.; Shelke, K.F.; Shingate, B.B.; Shingare, M.S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1754.
- [19]: Zonouz, A.M.; Sahranavard, N. *Eur. J. Chem.* **2010**, *7*, 372.
- [20]: (a) Ramón, D. J.; Miguel, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602. (b) Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synth.* **2003**, 1471. (c) Ugi, I.; Heck, S. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2001**, *4*, 1-34. (d) Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M. *Synth. Lett* **1999**, 366.
- [21]: (a) Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1; (b) Kutney, J.P. *Heterocycl.* **1977**, *7*, 593; (c) Stout, D.M.; Meyers, A.I. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 233; (d) Fowler, F.W. in *Comprehensive. Heterocycl. Chem.* **1984**, *2*, 365; (e) Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycl.* **1988**, *27*, 291; (f) Sausins, A.; Duburs, G. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1993**, 579; (g) Kumar, R.; Chandra, R. *ADV. Heterocycl. Chem.* **2001**, *78*, 269; (h) Lavilla, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **2002**, 1141.
- [22]: Kartrizky, A.R.; Ostercamp, D.L.; Yousaf, T.I. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *42*, 5529.
- [23]: Kartrizky, A.R.; Ostercamp, D.L.; Yousaf, T.I. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *43*, 5171.
- [24]: Brignell, P.J.; Eisner, U.; Farrel, P.G. *J. Chem. Soc. (B).* **1966**, 4819.
- [25]: Jean renaud, A. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 1783.
- [26]: Kaft, F.; Mai, J. *Chem. Ber.* **1889**, *22*, 1757.
- [27]: Gottfried, S.; Ulzer, F. *Chem. Abstr.* **1929**, *23*, 1902.
- [28]: Singer, A.; McElvain, S.M. *Org. Syn.* **1934**, *14*, 30.
- [29]: Ayling, E.E. *J. Chem. Soc.* **1938**, 1014.

- [30]: Schalit, J. *Wiss Mitt Oesterr Heilmittelstelle*. **1934**, 12, 6; *Chem. Abstr.* **1940**, 34, 6237.
- [31]: Huntress, E.H & Shaw, E.N. *J. Org. Chem.* **1948**, 13, 674.
- [32]: Baliah, V.; Gopalakrishnan, V.; Govindarajan, T.S. *J. Indian Chem. Soc.* **1954**, 31, 832.
- [33]: Brignell, P.J.; Bullock, E.; Eisner, U.; Gregory, B.; Johnson, A.W.; Williams, H. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4819.
- [34]: Brignell, P.J.; Eisner, U.; Farrel, P.G. *J. Chem. Soc. (B)*. **1966**, 4819.
- [35]: Sabitha, G.; Reddy, G.S.K.K.; Reddy, Ch.S.; Yadav, J.S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4129.
- [36]: Ko, S.; Sastry, M.N.V.; Lin, C.; Yao, C-F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5771.
- [37]: Gupta, R.; Gupta, R.; Paul, S.; Loupy, A. *Synthesis* **2007**, 2835.
- [38]: Hinkel, L.E.; Cremer, H.W. *J. Chem. Soc.* **1920**, 117, 137.
- [39]: Emmert, B.; Diefenbach, E.; Eck, R. *Ber.* **1920**, 60, 137.
- [40]: Hinkel, L.E.; Madel, W.R. *J. Chem. Soc.* **1929**, 750.
- [41]: Borsche, W.; Hahn, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1939**, 537, 219.
- [42]: Phillips, A.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 4003.
- [43]: Phillips, A.P. *J. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2248.
- [44]: Wiler, R.H.; Ridgway, J.S. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 595.
- [45]: Antaki, H. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4877.
- [46]: Zhang, Y.W.; Shen, Z.X.; Pan, B.; Lu, X.H.; Chen, M.H. *Syn. Commun.* **1995**, 25, 857.
- [47]: Gordeev, M.F.; Patel, D.V.; Gordon, E.M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 924.
- [48]: Gordeev, M.F.; Patel, D.V.; England, B.P.; Supriya, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 883.
- [49]: Anniyappan, N.; Muralidharan, D.L.; Perumal, P.T. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 659.
- [50]: Foos, J.; Steel, F.; Rizvi, S.; Fraenkel, G. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2422.

- [51]: Cook, A.H.; Heilbron, I.M.; Steger, L. *J. Chem. Soc.* **1943**, 413.
- [52]: Homer, R.F. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1574.
- [53]: Foroumadi, A.; Analuie, N.; Rezvanipour, M.; Sepehri, G.; Najafipour, H.; Javanmardi, K.; Esmaeeli, S. *Il Farmaco*. **2002**, *57*, 195.
- [54]: Dubur, G.; Ogle, Z.; Uldrikis, R. *Chem. Heterocycl. Compds.* **1974**, 1443.
- [55]: Grinshtein, E.E.; Stankevich, E.I.; Duburs, G. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1967**, 583. *Chem Abstr.* **1968**, *69*, 31146.
- [56]: Stankevich, E.I.; Grinshtein, E.E.; Vanags, G. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1966**, 583. *Chem Abstr.* **1967**, *66*, 31146.
- [57]: Zecher, W.; Krohnke, F. *Chem Ber.* **1961**, *94*, 707.
- [58]: Collie, J.N. *Justus Liebig's Ann Chem.* **1884**, 226, 294.
- [59]: Bhuyan, P.J.; Borah, R.C.; Sandhu, J.S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 568.
- [60]: (a) Stankevich, E.I.; Vanags, G. *Dokl Akad Nauk USSR.* **1961**, *140*, 607; *Chem. Abstr.* **1962**, *56*, 4728; (b) Duburs, G.; Vanags, G. *Latv PSR Zinat Akad Vestis.* **1962**, 311; *Chem. Abstr.* **1963**, *59*, 6356.
- [61]: Sabitha, G.; Reddy, G.S.K.K.; Reddy, Ch.S.; Yadav, J.S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4129.
- [62]: Ohberg, L.; Westman, J. *Synlett.* **2002**, 1296.
- [63]: Zolfigol, M.A.; Safaie, M. *Synlett.* **2004**, 827.
- [64]: Penieres, G.; Garcia, O.; Franco, K.; Hernandez, O.; Alvarez, C. *Heterocyclic. Commun.* **1996**, *2*, 359.
- [65]: Cotterill, I.C.; Usyatinsky, A.Y.; Arnold, J.M.; Clark, D.S.; Dordick, J.S.; Michels, P.C.; Khmelnitsky, Y.L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1117.
- [66]: Chubb, F.; Hay, A.S.; Sandin, R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6042.
- [67]: Klingsberg, E. *Interscience, New York.* **1960**, 307.

- [68]: Bayer, A.; Piccard, J.; Gruber, W. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1915**, 407, 332.
- [69]: Kidwai, M.; Saxena, S.; Mohan, R.; Venkataramanan, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **2002**, 1845.
- [70]: Yadav, J.S.; Reddy, D.V.S.; Reddy, P.T. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 425.
- [71]: Furdik, M.; Gvozdjakova, A. *Acta Fac Rerum Natur Univ. Comeniana Chim.* **1964**, 8, 581. *Chem. Abstr.* **1964**, 61, 13277.
- [72]: Mohr, E.; Schneider, W. *J. Prakt. Chem.* **1904**, 69, 245.
- [73]: Beyer, C. *Chem. Ber.* **1891**, 24, 1662.
- [74]: Knoevenagel, E.; Ruschhaupt, W. *Chem. Ber.* **1898**, 31, 1025.
- [75]: Knoevenagel, E. *Chem. Ber.* **1894**, 27, 2345.
- [76]: Knoevenagel, E. *Chem. Ber.* **1896**, 29, 172.
- [77]: Berson, J.A.; Brown, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 444.
- [78]: Vijesh, A.M.; Isloor, A.M.; Peethambar, S.K.; Shivananda, K.N.; Arumoli, T.; Isloor, N.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5591.
- [79]: Tale, R.H.; Rodge, A.H.; Hatnapure, G.D.; Keche, A.P.; Patil, K.M.; Pawar, R.P. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 1450.
- [80]: Mehta, P.; Verma, P. *Hindawi Publishing Corporation . J. Chem.* **2013**, 2013, 1.
- [81]: Sharma, O.P.; Bhat, T.K. *Food Chem.* **2009**, 113, 1202.
- [82]: Montes-Avila, J.; Delgado-Vergas, F.; Diaz-Camacho, S.P.; Rivero, I.A. *RSC Adv.* **2012**, 2, 1827.
- [83]: Tale, R.H.; Rodge, A.H.; Hatnapure, G.D.; Keche, A.P.; Patil, K.M.; Pawar, R.P. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 1450.
- [84]: Trivedi, A.; Dodiya, D.; Dholariya, B.; Kataria, V.; Bhuvva, V.; Shah, V. *Chem. Bio. Drug Des.* **2011**, 78, 881.

- [85]: Bansal, R.; Narang, G.; Calle, C.; Carron, R.; Pemberton, K.; Harvey, A.L. *Drug Dev. Res.* **2013**, *74*, 50.
- [87]: Edraki, N.; Mehdipour, A.R.; Khoshneviszadeh, M.; Miri, R. *Drug Discov. Today.* **2009**, *14*, 1058.
- [86]: Şafak, C.; Gündüz, G.M.; İlhan, S.Ö.; Şimşek, R.; Işli, F.; Yildirim, Ş.; Fincan, G.S.Ö.; Sarioğlu, Y.; Linden, A. *Drug De. Res.* **2012**, *73*, 332.
- [88]: Amgoth, S.N.; Porika, M.; Abbagani, S.; Garlapati, A.; Vanga, M.R. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 147.
- [89]: Bagley, M.C.; Lubinu, M.C. *Synthesis* **2006**, 1283.
- [90]: Chauhan, P.; Kaur, K.; Bala, N.; Kumar, V.; Chimni, S.S. *Indian J. Chem.* **2011**, *50B*, 304.
- [91]: Nguyen, Q.P.B.; Kim, T.H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *69*, 4938.
- [92]: Wang, L.M.; Sheng, j.; Zhang, L.; Han, J.W.; Fan, Z.Y.; Tian, H.; Qian, C.T. *Tetrahedron* . **2005**, *61*, 1539.
- [93]: Donelson, J.L.; Gibbs, R.A.; De, S.K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *256*, 309.
- [94]: Surasani, R.; Kalita, D.; Rao, A.V.D.; Yarbagi, K.; Chandrasekhar, K.B. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 91.
- [95]: Ko, S.; Yao, C.F. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 7293.
- [96]: Zolfigol, M.A.; Salehi, P.; Khorramabadi-Zad, A.; Shayegh, M.J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *261*, 88.
- [97]: Ko, S.; Sastry, M.N.V.; Lin, C.; Yao, C.F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5771.
- [98]: Correa, W. H.; Scott, J. L. *Green Chem.* **2001**, *3*, 296.
- [99]: Kumar, A.; Maurya, R.A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3887.
- [100]: Zare, L.; Nikpassand, M. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 531.
- [101]: Kumar, A.; Maurya, R.A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *63*, 1946.

- [102]: Karade, N.N.; Budhewar, V.H.; Shinde, S.V.; Jadhav, W.N. *Lett.Org. Chem.* **2007**, *4*, 16.
- [103]: Hulk, K.; Berglund, P. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2003**, *14*, 395.
- [104]: Wang, J.L.; Liu, B.K.; Yin, C.; Lin, X.F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *67*, 2689.
- [105]: Zonouz, A.M.; Sahranavard, N. *Eur.J.Chem.* **2010**, *7*, 372.
- [106]: Maheswara, M.; Siddaiah, V.; Rao, Y.K.; Tzeng, Y.M.; Sridhar, C. *J. Mol. Catal. A: Chim.* **2006**, *260*, 179.
- [107]: Gadekar, L.S.; Katkar, S.S.; Mane, S.R.; Arbad, B.R.; Lande, M.K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2532.
- [108]: Khojastehnezhad, A.; Moeinpour, F.; Davoodnia, A. *Chin.Chem.Lett.* **2011**, *22*, 807-810.
- [109]: Safari, J.; Banitaba, S.H.; Khalili, S.D. *J. Mol. Catal. A: Chemical.* **2011**, *335*, 46.
- [110]: Kotharkar, S.A.; Shinde, D.B. *Ukrainica Bioorg. Acta.* **2006**, *1*, 3.
- [111]: Balalaie, S.; Kowsar, E. *Monatshefte Für Chem.* **2001**, *132*, 1551.
- [112]: Zolfigol, M.A.; Mokhlesi, M. *J. Iran. Chem.Soc.* **2008**, *5*, 91.
- [113]: Wang, S.X.; Li, Z.Y.; Zhang, J.C.; Li, J.T. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 677.
- [114]: Gómez-Pliego, R.; Osnaya, R.; Zamora, I.; Velasco-Bejarano, B.; Arroyo, G.; Juan, E.R.S.; Trujillo, J.; Delgado, F.; Miranda, R. *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, *51*, 181.
- [115]: Tajbakhsh, M.; Alinezhad, H.; Norouzi, M.; Baghery, S.; Akbari, M. *J. Mol. Liq.* **2013**, *177*, 44.
- [116]: K. Tanabe, *Solid Acids and Bases*, Academic Press, New York. **1970**.
- [117]: Moghaddam, F. M.; Saeidian, H.; Mirjafary, Z.; Sadeghi, A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2009**, *6*, 317
- [118]: Sapkal, S.B.; Shelke, K.F.; Shingate, B.B.; Shingare, M.S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1754.

[119]: Safari, J.; Banitaba, S.H.; Khalili, S.D. *Chin. J. Catal.* **2011**, *32*, 1850.

[120]: Vahdat, S.M.; Chekin, F.; Hatami, M.; Khavarpour, M.; Baghery, S.; Roshan-Kouhi, Z. *Chin. J. Catal.* **2013**, *34*, 758.

[121]: Heydari, A.; Khaksar, S.; Tajbakhsh, M.; Bijanzadeh, H.R. *J. Fluorine. Chem.* **2009**, *130*, 609.

[122]: Undale, K.A.; Shaikh, T.S.; Gaikwad, D.S.; Pore, D.M. *C.R Chim.* **2011**, *14*, 511.

[123]: Kumar, S.; Sharma, P.; Kapoor, K.K.; Hundal, M.S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *64*, 536.

Chapitre III

**Nouvelles procédures « vertes » dans la
synthèse des dérivés du
tétrahydrobenzo[b]pyrane**

III.1. Introduction.

Le développement de méthodes de synthèse respectueuses de l'environnement et propres, est devenu l'objectif de la synthèse organique ces dernières années.

La méthode RCM présente des avantages significatifs puisqu'elle permet l'économie de temps et d'effort de synthèse avec une haute efficacité de formation des produits désirés, qui peut s'appliquer à la recherche dans le domaine de la chimie médicinale¹.

Beaucoup de synthèses hétérocycliques très importantes sont réalisés par des réactions à composants multiples, comme la réaction de Biginelli², et Hantzsch³. Récemment, les tétrahydrobenzo[b]pyranes et les dihydropyrano[c]chromènes ont attiré attention pour leurs activités biologiques et propriétés pharmacologiques très variées.

Ces molécules comportent principalement dans leurs structures un noyau pyrane, qui constitue l'unité structurale d'une gamme de produits naturels⁴ employés généralement comme additifs alimentaires, agents cosmétiques, et aussi utilisés comme agrochimiques biodégradables potentiels⁵⁻⁸. Les 4H-pyranes ont des activités anticoagulante, spasmolytique, diurétique, anticancéreuse⁹, antibactérienne, anti-malaria¹⁰⁻¹⁴, et ils peuvent être utilisés comme matériaux photo actifs¹⁵, ils sont actifs contre les maladies neurodégénératives comme l'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la schizophrénie et la myoclonie¹⁶.

Les tétrahydrobenzo[b]pyranes sont les produits d'une condensation d'un aldéhyde avec un méthylène activé, et le malononitrile (cyanoacétate) en présence de la pipéridine en utilisant ou l'éthanol ou l'acétonitrile comme solvant de réaction (**Schéma: III.1**)¹⁷⁻¹⁹. Les méthodes décrites précédemment présentent des inconvénients tels que la toxicité ou de l'indisponibilité des réactifs, la longues durées de réaction, des solvants toxiques, volatils, coûteux. Plusieurs méthodes ont contribué au développement de cette réaction dans le domaine de la chimie verte, citant par exemple : les micro-ondes²⁰, les ultrasons²¹, les supports solides²², les liquides ioniques²³, les nanoparticules²⁴, récemment l'utilisation de seulement deux composants pour la synthèse des benzo[b]pyranes²⁵.

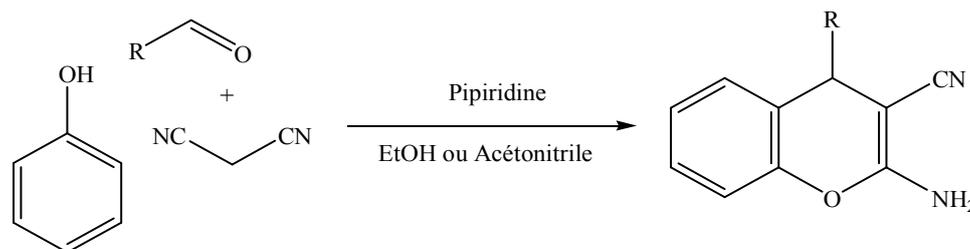


Schéma: III.1

III.1.1. Nomenclature des tétrahydrobenzo[b]pyranes.

Le tétrahydropyran est un composé hétérocyclique de formule C₅H₆O. Non aromatique, il est constitué de six chaînons, avec cinq atomes de carbone et un atome d'oxygène. Il contient deux doubles liaisons. Il existe deux isomères de dihydropyranne (**Fig: III.1**) qui diffèrent par la position des doubles liaisons. Dans le 2*H*-pyrane, les doubles liaisons sont en position 2 et 4 ; dans le 4*H*-pyrane, elles sont en position 2 et 5.

Les pyranes partiellement réduits sont toujours nommés en utilisant le suffixe 2H tels que les structures **3** et **4**. La structure **3** est nommée 3,4-dihydro-2H-pyranes. Il en va de même pour la structure **4** qui est nommée 5,6-dihydro-2H-pyranes (**Fig: III.2**).²⁶

La même terminologie est suivie lorsque le carbone saturé est remplacé par la fonction carbonyle dans les structures **5** et **6**. Ainsi les composés **5** et **6** sont nommés 2H-pyran-2-one et 4H-pyran-4-one selon la convention de l'IUPAC. Ils sont également nommés les 2-pyranones et 4-pyranones, respectivement (**Fig: III.3**).

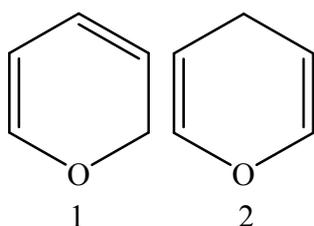


Fig: III.1

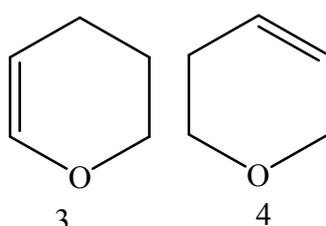


Fig: III.2

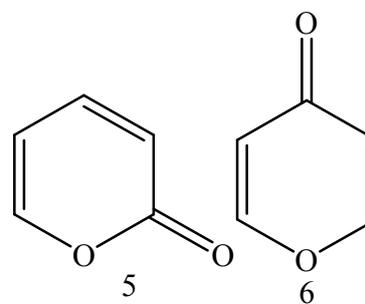


Fig: III.3

Avec le souci croissant sur la dégradation de l'environnement, l'utilisation de méthodes respectueuses de l'environnement telles que les conditions sans solvant, représentent des procédures de technologie chimique verte très intéressantes, à la fois du point de vue économique et synthétique. Afin de réduire la pollution, et bénéficier des avantages que nous propose la chimie verte, nous avons, dans ce chapitre, développé la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes en utilisant les deux catalyseurs bénins proposés et déjà testés sur leur efficacité dans les deux chapitres précédents.

III.1.2. Mécanisme de la formation des tétrahydrobenzopyranes.

Le mécanisme de la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes a été étudié et rapporté par plusieurs groupes de chercheurs^{27,28,29,59}, la majorité des mécanismes décrivent que les THPs sont obtenus via une réaction en one-pot d'un aldéhyde, un méthylène activé avec le malononitrile. La réaction commence par une condensation de Knoevenagel entre un aldéhyde protoné et le malononitrile activé par l'intermédiaire du catalyseur, le produit obtenu va réagir avec le méthylène activé de la dimédone par une addition de Michael, puis par un réarrangement et une cyclisation on obtient le produit désiré le 2-amino-4-aryl-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-4H-5,6,7,8-tétrahydrobenzopyrane.

Nous rapportons ici un mécanisme proposé par Ziarani et son équipe³⁰ **Schéma III.2**.

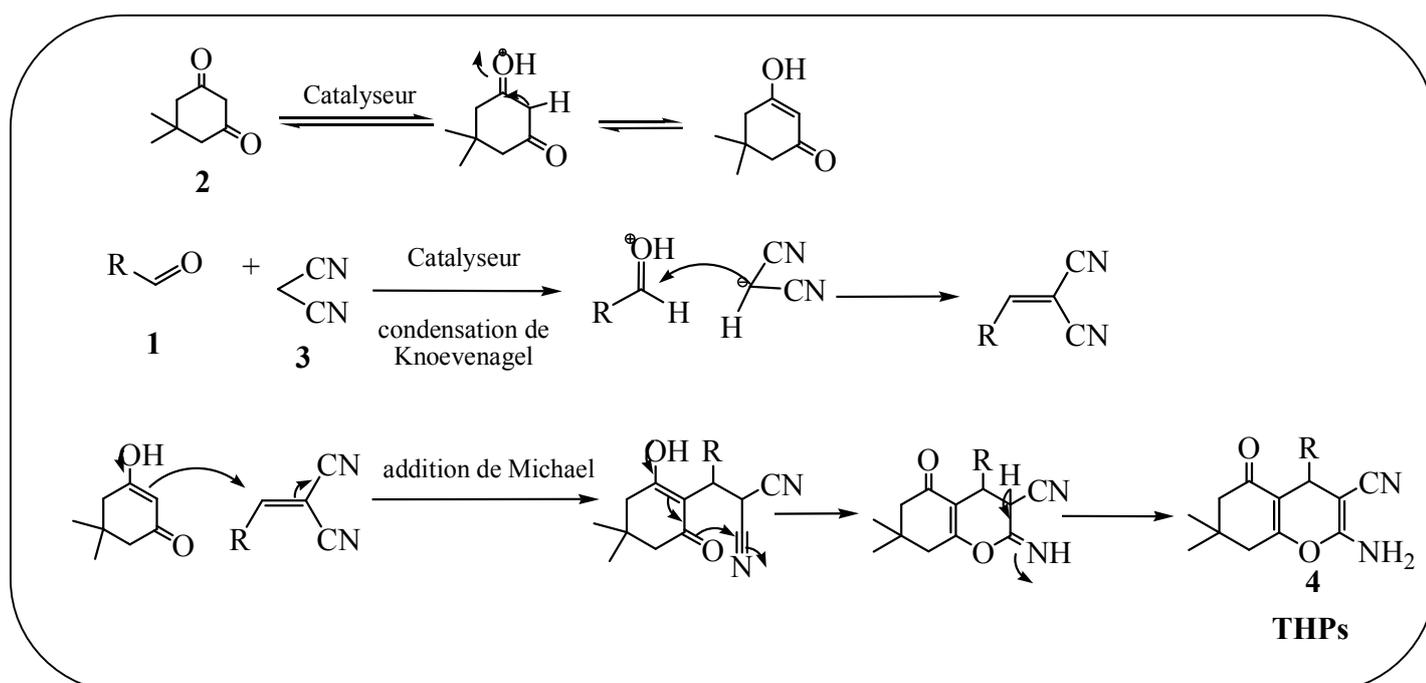


Schéma III.2

III.2. Intérêts biologiques des tétrahydrobenzo[b]pyranes.

III.2.1. Activités antimicrobienne, antibactérienne et antifongique.

- Deux séries de produits : les 2-amino-4H-pyranes et les 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromènes ont été préparées par Kumar et son équipe³¹, les composés synthétisés ont été testés pour leurs propriétés antibactériennes contre trois souches bactériennes, à savoir *Escherichia coli* (MTCC 41), *Staphylococcus aureus* (MTCC 1144) et *Pseudomonas putida* (MTCC 1072).

Huit produits (**Fig: III.4- Fig : III.11**) ont montré une inhibition complète à 128 mg / ml ou moins. Le reste des composés a montré une inhibition incomplète.

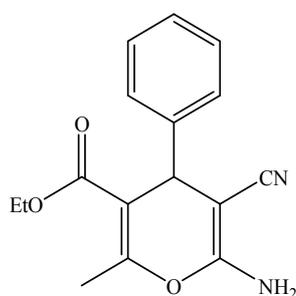


Fig: III.4

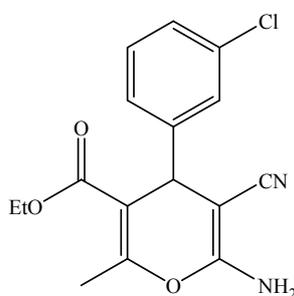


Fig: III.5

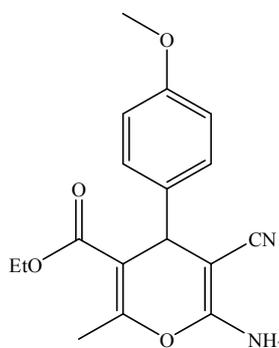


Fig: III.6

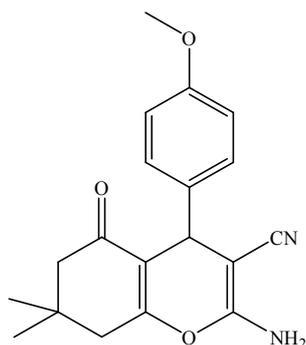


Fig: III.7

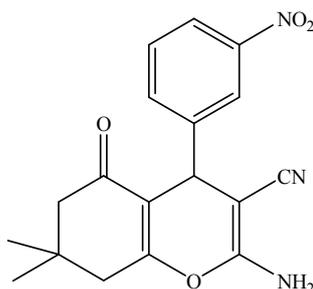


Fig: III.8

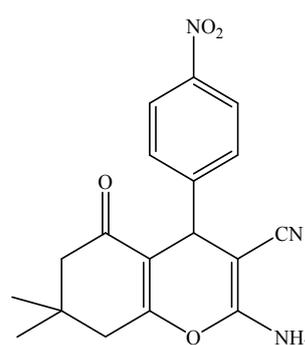


Fig: III.9

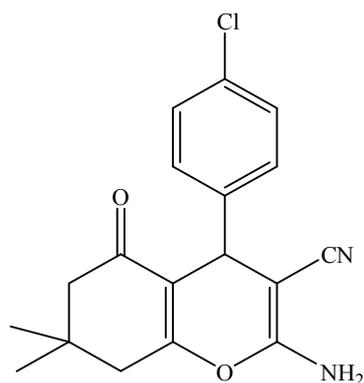


Fig: III.10

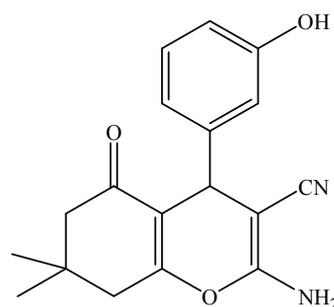


Fig: III.11

- Les dérivés 4H-chromènes et coumarines ont été choisis pour une étude rapportée par Sabry et son équipe ³². il est connu que ces dérivés font partie d'une famille importante de substances actives avec un large éventail de propriétés pharmacologiques. Vingt-et-un composés de deux dérivés 4H-chromènes et coumarines ont été préparés et examinés *in vitro* pour leurs activités antibactériennes et antifongiques contre divers champignons, et bactéries (gram-positives gram-négatif). Les composés (Fig: III.12- Fig : III.14) ont montré une forte activité contre tous les microorganismes testés.

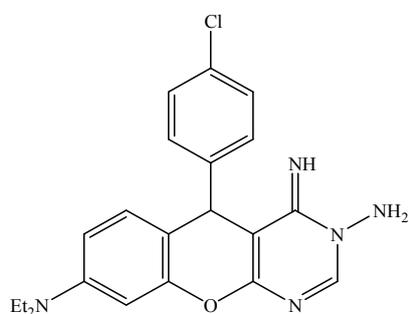


Fig: III.12

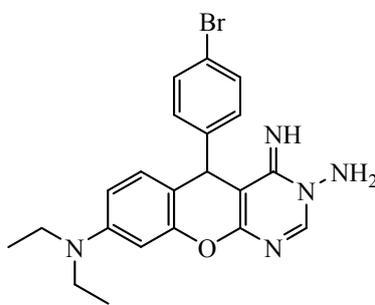


Fig: III.13

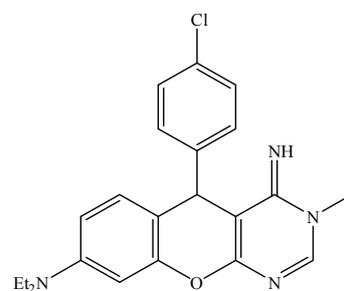


Fig: III.14

- Six composés (Fig: III.15- Fig : III.20) ont présenté³³ une excellente activité antibactérienne de MIC 3,39 à 7,38 IM et étaient plus efficaces que les médicaments standards comme l'éthambutol (MIC de 7,63 IM), la ciprofloxacine (CMI de 9,44 IM). Le composé (Fig : III.15) était le plus actif avec une MIC (3.39 IM). Les cinq autres composés ont montré une activité modérée dans l'actuelle série.

En général les composés ayant le groupe trifluorométhyle en sixième position sur le 1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle ont l'impact potentiel dans l'amélioration de l'activité par rapport au groupement méthyle, phényle et chlorométhyle. La substitution Nitro sur 4H-chromène à la 6ème position joue un rôle important dans l'amélioration de l'activité par rapport au brome, méthyle et phényle.

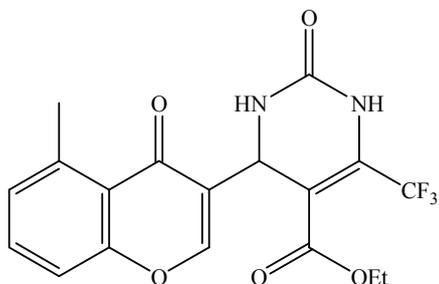


Fig: III.15

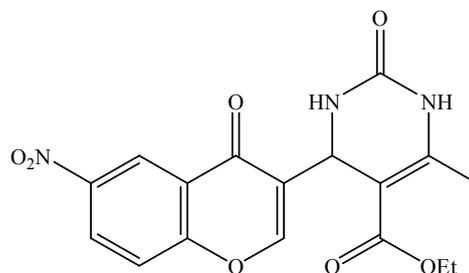


Fig: III.16

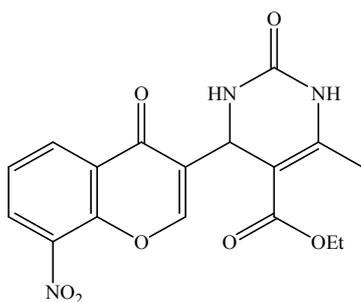


Fig: III.17

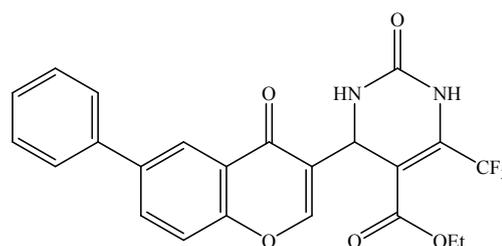


Fig: III.18

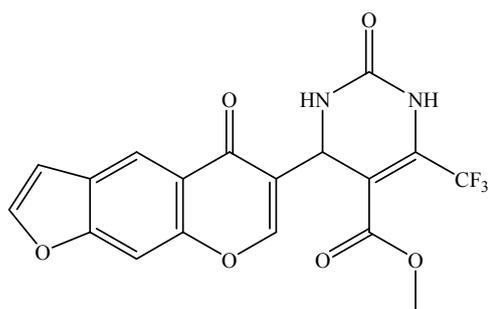


Fig: III.19

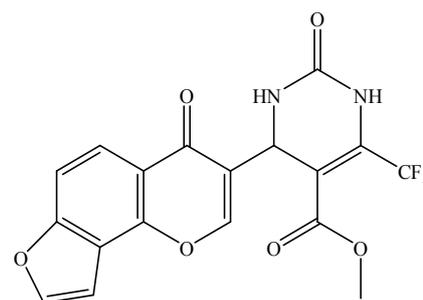


Fig: III.20

III.2.2. Activité anticancéreuse.

Le Cancer est une prolifération rapide et incontrôlée de cellules anormales et est la principale cause de la mort humaine. Malgré les progrès considérables de la biologie et de la pharmacologie le cancer reste un problème grave; une recherche sélective et puissante de nouveaux agents chimiothérapeutiques est nécessaire pour lutter contre ce danger ³⁴.

- Les résultats *in vitro* de l'activité anti-microbactérienne rapportés précédemment ont encouragés le groupe de Raju³⁵ a évaluer les effets anticancéreux des 2-oxo-4-(4-oxo-4H-chromén-3-yl)-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylates contre un groupe de trois lignées cellulaires de cancer humain, y compris le poumon (A549), SNC (SK - N- SH) , et du col utérin (HeLa), les résultats sont comparés avec un médicament standard le doxorubicine. Les produits (**Fig: III.21- Fig : III.34**) ont montré une activité anticancéreuse sur différentes cellules.

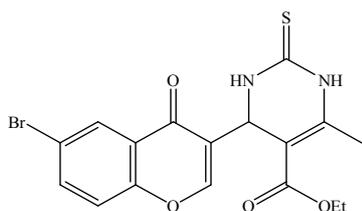


Fig: III.21

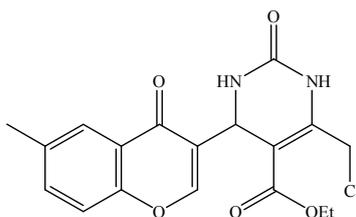


Fig: III.22

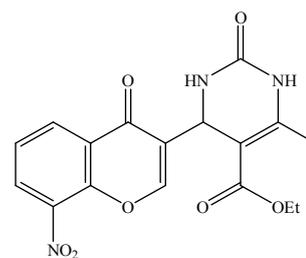


Fig: III.23

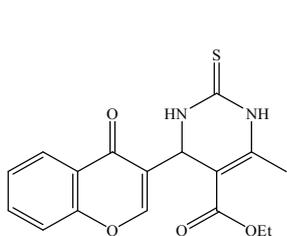


Fig: III.24

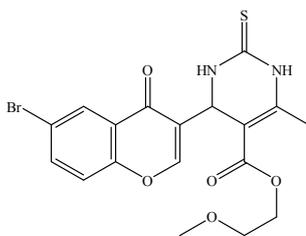


Fig: III.25

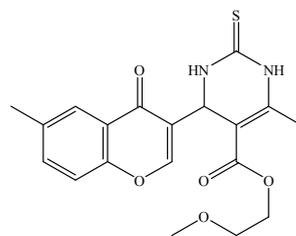


Fig: III.26

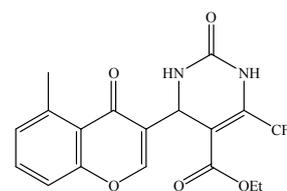


Fig: III.27

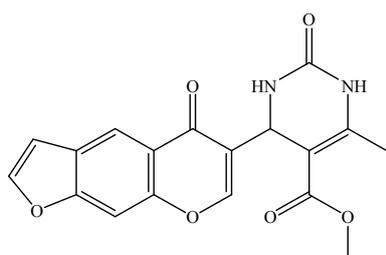


Fig: III.28

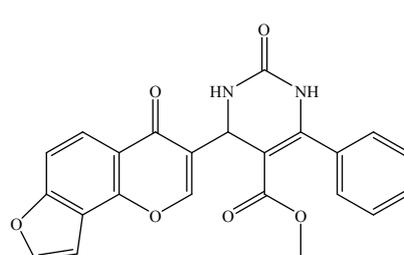


Fig: III.29

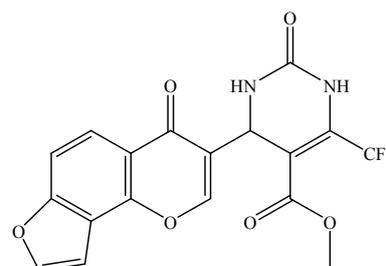


Fig: III.30

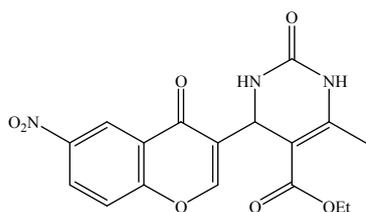


Fig: III.31

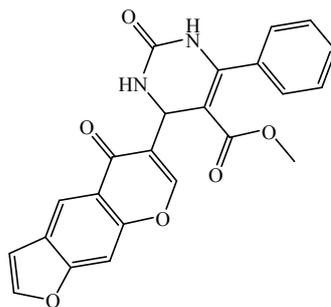


Fig: III.32

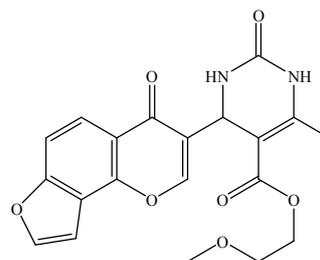


Fig: III.33

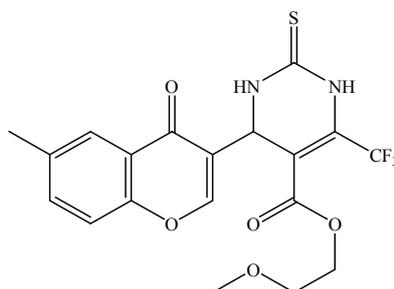


Fig: III.34

III.2.3. Activité antirhinovirus.

Les rhinovirus humains (VRC) sont d'importants agents pathogènes causant la plupart des infections des voies respiratoires supérieures chez les humains.³⁶ Les infections VRC sont également associées à plusieurs complications médicales graves comme l'otite moyenne, la bronchite chronique et l'asthme.³⁷ Plus de cent sérotypes de VRC ont permis le développement d'un vaccin mais qui était peu pratique ; pour cette raison, des efforts considérables ont été concentrés sur le développement d'agents antiviraux efficaces pour le traitement des infections aux rhinovirus humain (HRV).

- Une étude a été menée par Conti et Desideri³⁸, où une série de 3-benzylchromènes et chromanes a été synthétisée et testée *in vitro* contre deux sérotypes représentatifs des rhinovirus (HRV). Trois nouveaux composés (Fig : III.35-Fig : III.37) ont montré une activité puissante contre ces sérotypes (VRC) avec des indices thérapeutiques remarquables.

Les faibles cytotoxicité de tous les produits dérivés ont donné lieu à des composés ayant un indice thérapeutique élevé (TI).

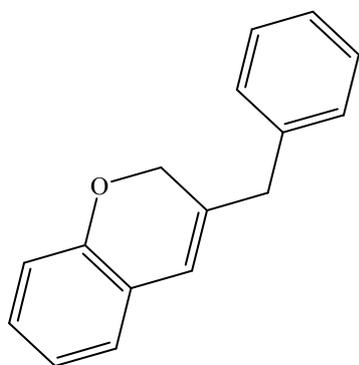


Fig: III.35

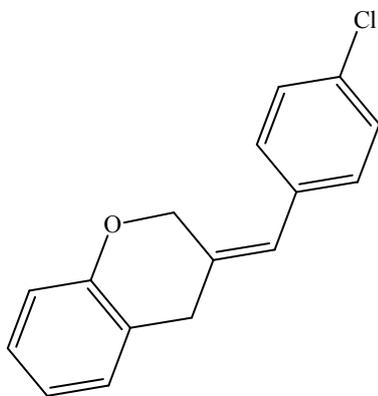


Fig: III.36

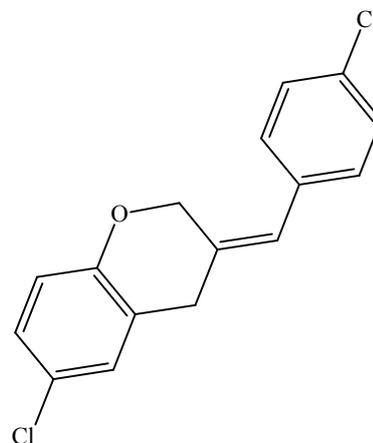


Fig: III.37

III.2.4. Activité neuroprotective.

La maladie d'Alzheimer (MA) est l'une des maladies neurodégénératives, elle est la plus fréquente des démences dégénératives primaires³⁹.

Au cours de la dernière décennie, l'inhibition du cholinestérase est devenue l'approche clinique la plus fréquente pour traiter la maladie d'Alzheimer, les inhibiteurs du cholinestérase (Achei), tel que la tacrine, qui est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase puissant et réversible,⁴⁰ a été le premier médicament approuvé aux États-Unis pour le traitement palliatif de la MA, mais il présentait des effets secondaires comme hepatotoxicité.⁴¹

Le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, ont aussi été approuvés par la FDA (**Food and Drug Administration**) et l'EMEA (European Medicines Agency) pour le traitement des symptômes de MA^{42, 43, 44}.

- De nouveaux analogues de tacrine tétracycliques multipotentes sont décrits par Marco-Contelles et Coll.⁴⁵ Les composés (**Fig: III.38- Fig:III.40**) ont montré un effet neuroprotecteur significatif sur les cellules de neuroblastome soumis à une surcharge de Ca²⁺ ou de la toxicité induite par les radicaux libres. Ces composés sont des inhibiteurs de l'AChE. Le meilleur inhibiteur (**Fig: III.40**) est 50 fois moins puissant que la tacrine. Sur la base de ces résultats, certaines de ces molécules peuvent être

considérées comme des candidats principaux pour le développement de médicaments anti-Alzheimer.

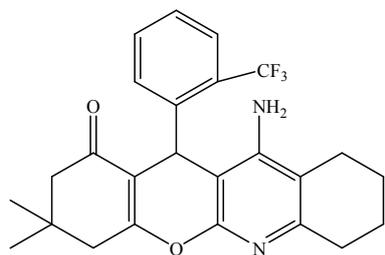


Fig: III.38

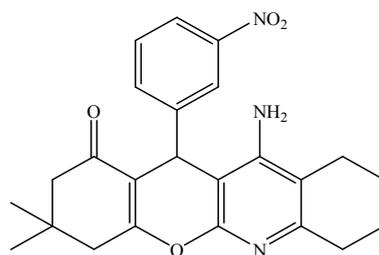


Fig: III.39

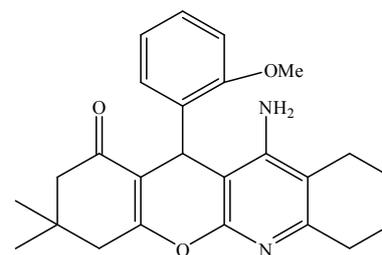
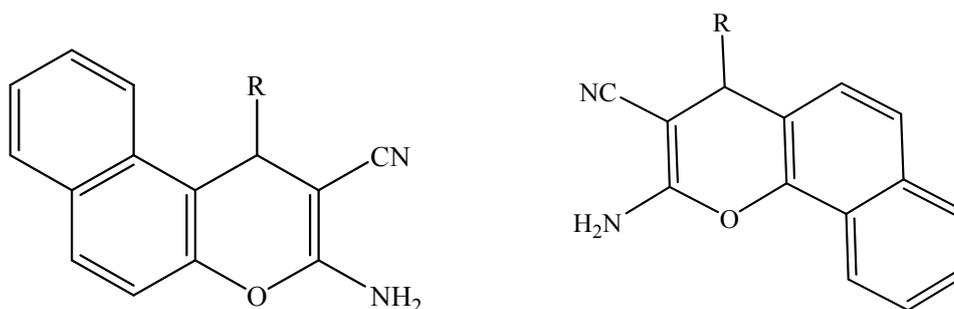


Fig: III.40

III.2.5. Activité antioxydante.

Les tanins sont des substances naturelles phénoliques qui peuvent précipiter les protéines à partir de leurs solutions aqueuses⁴⁶. On les retrouve dans le thé, les fruits et les légumes. Les tétrahydrobenzopyranes ont une structure de base similaire à celle des tanins. Après la découverte de leur effet antioxydant, plusieurs recherches ont été élaborées sur cette famille des produits.

- Heravi et *Coll.*⁴⁷ ont développé deux nouvelles séries de produits avec une activité antioxydante.



R= C₆H₅, 4-NO₂-C₆H₅, 4-MeO-C₆H₅, 4-Cl-C₆H₅, 3-NO₂-C₆H₅

Fig: III.41

III.2.6. Activité protectrice du cartilage.

- L'arthrite rhumatoïde fait partis des maladies dégénératives des joints articulateurs causées par la destruction du cartilage par les enzymes métalloprotéases matricielles⁴⁸. Kemnizer et *Coll.*⁴⁹ ont rapporté la synthèse des 2-amino-3-cyano-4-phényl-4H-naphtol [12-b] pyranes qui ont un rôle très important dans la prévention du cartilage. Ces composés ont la capacité de bloquer la synthèse des enzymes métalloprotéases matricielles. Ils ont rapporté aussi que le groupement succinimido sunbstitué en position 2 (2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4-(3-nitrophenyl)-4H-benzo[h]chromene-3-carbonitrile **Fig : III.42**) à la place du groupe amino (2-amino-4-(3-nitrophenyl)-4H-benzo[h]chromène-3-carbonitrile **Fig : III.43**), favorise une stabilité du produit dans le milieu acide, cette nouvelle structure a permis une synthèse des anti-tubilines sous une nouvelle forme (voie orale).

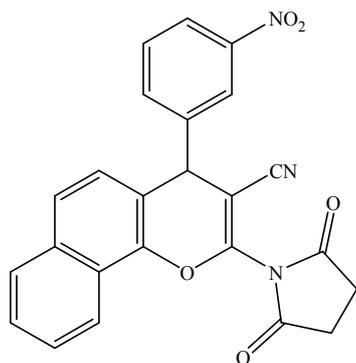


Fig: III.42

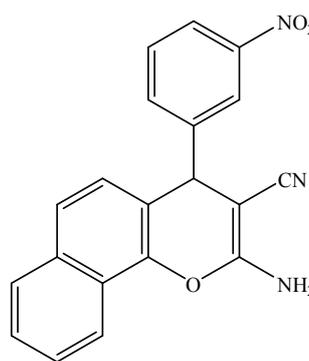


Fig: III.43

III.3. Méthodes de préparations des tétrahydrobenzopyranes.

Les 4-*H*-pyranes constituent un vaste groupe de structures des produits naturels, qui ont des activités biologiques et pharmacologiques comme : anti-spasmodiques, anticoagulants, anticancéreux, anti-anaphylactiques

III.3.1. Utilisation de la méthode électroorganique.

- L. Fotouhi et *Coll.*⁵⁰ ont développé la synthèse des tétrahydrobenzo[*b*]pyranes avec une méthode électroorganique où ils ont employé une base électrogénératrice (EGB), cette base est préparée comme suivant :

En faisant subir une pro-base à une réduction, on obtient un intermédiaire qui réagit comme une base, celui là est décrit comme base électrogénératrice (EGB).

La pro-base dans ce cas est le malononitrile, qui par une réduction dans une électrode qui contient le Platiniun comme cathode, et une bande de Magnésium comme anode (schéma: III.4).

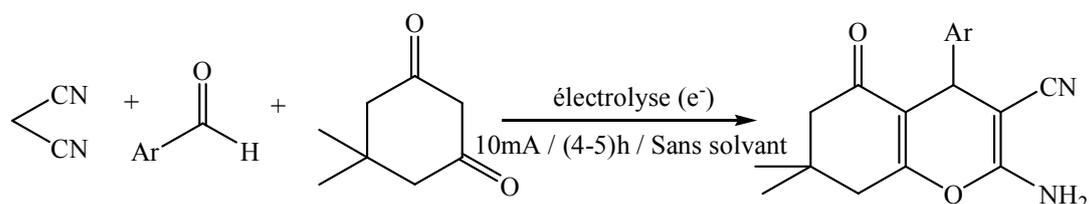


Schéma: III.4

La réaction a permis d'obtenir les composés actifs en « one-pot », dans des conditions très sécurisées, et sans l'utilisation de solvants organiques et de catalyseurs.

III.3.2.: Utilisation des acides de Lewis.

- Mohammad Seifi et Hassan Sheibani ⁵¹ ont utilisé un catalyseur hétérogène qui est l'oxyde de magnésium (MgO, 0.25g), dans la condensation d'un aldéhyde, une dimédone et un malonitrile.

Les composés à méthylène actif utilisés dans ce travail sont :

- La dimédone.
- 1, 3-cyclohexandiones.

-Hydroxycoumarines: (Fig: III.44)

-4-hydroxy-6-méthylpyrone: (Fig: III.45)

-1, 3-diméthylbarbiturique: (Fig: III.46)

-1, 3-diméthyl-6-aminouracil: (Fig: III.47)

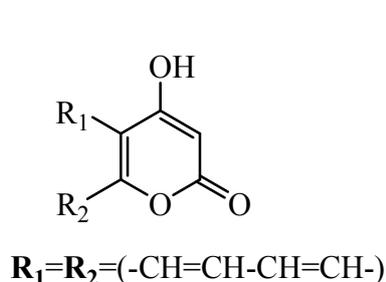


Fig: III.44

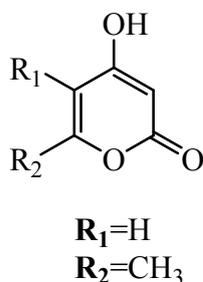


Fig: III.45

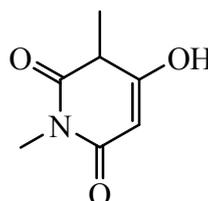


Fig: III.46

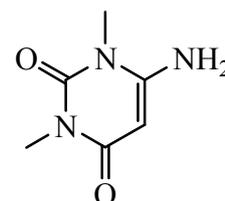


Fig: III.47

Le catalyseur (MgO) est préparé par une calcination de l'hydroxyde de magnésium ($Mg(OH)_2$), pendant deux heures, à 400-500°C de température avant d'être employé dans la réaction.

Ils ont aussi utilisé ce catalyseur :

-Dans la condensation de Knoevenagel (aldéhyde+malonitrile) pendant environ 5-7 minutes, avec (0.05g : MgO) en présence d'un mélange éthanol/eau ; les rendements obtenus sont excellents et varient entre : (93-96)% (schéma: III.5).

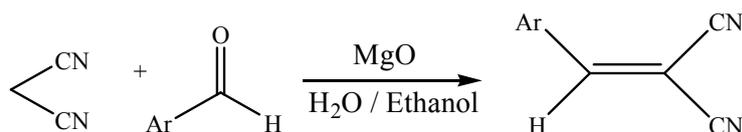


Schéma: III.5

-Dans l'addition de Michael (benzylidènemalononitrile+dimédone) pendant 20-28 minutes, et (0.2g MgO), dans le même milieu et qui donnent des rendements excellents : (92-96)% (schéma: III.6).

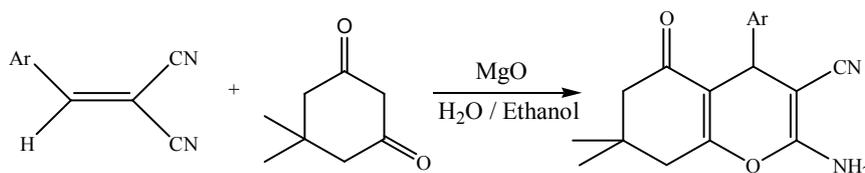


Schéma: III.6

- Wen-Bo Sun et son équipe⁵² ont synthétisé les tétrahydro-4-*H*-chromènes, dans un milieu aqueux, en utilisant le bromure de lithium qui est un catalyseur recyclable, peu coûteux, et permet d'obtenir des rendements très élevés dans un temps de réaction très court (schéma: III.7).

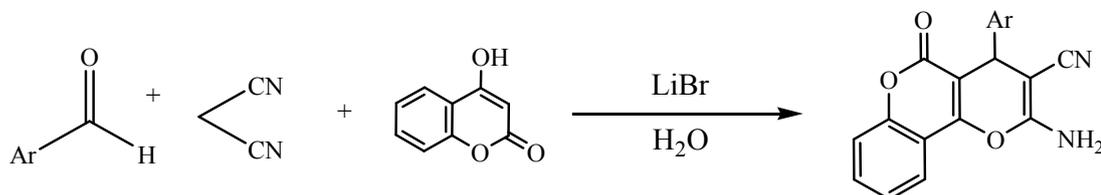


Schéma: III.7

- G. Sabitha et *Coll.*⁵³ ont préparé les 4-*H*-benzo[*b*]pyranes via la condensation d'un aldéhyde, un malononitrile et la dimédone, en utilisant le CeCl₃.7H₂O pour la catalyse de cette réaction (schéma: III.8).

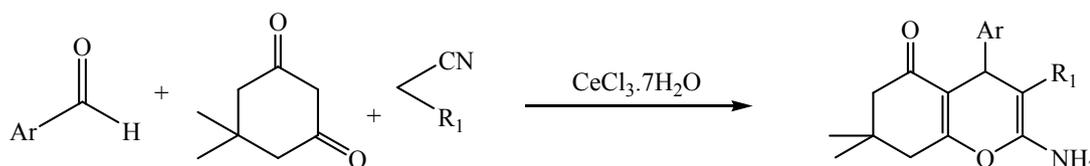


Schéma: III.8

- S. Nemouchi et *Coll.*⁵⁴ ont rapporté la synthèse des tétrahydrobenzo[*b*]pyranes, en utilisant l'acide phénylboronique ; ce catalyseur non toxique a prouvé son efficacité dans la réaction de Biginelli rapporté par A. Debache et son équipe.

Une quantité catalytique de 5mol%, à reflux, un milieu éthanol/eau, sont les conditions qui ont permis d'obtenir une série de 21 produits avec de bons rendements, dans un minimum de temps. Les produits sont ensuite recristallisés dans l'éthanol (schéma: III.9).

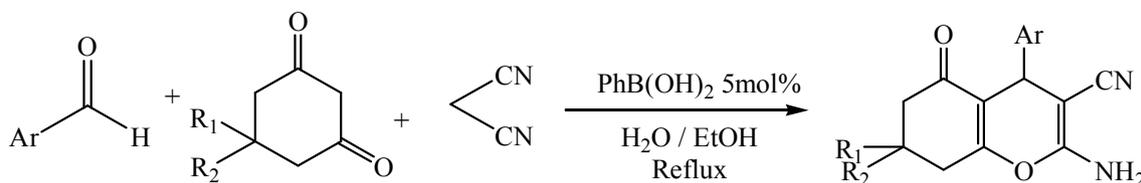


Schéma: III.9

- Le citrate de sodium ($C_6H_5Na_3O_7$) est utilisé comme un catalyseur recyclable, dans la synthèse des 4-*H*-pyranes et des dihydropyrano[*c*]chromènes développée par J. Zheng et Yi-Qun Li⁵⁵ (schéma: III.10).

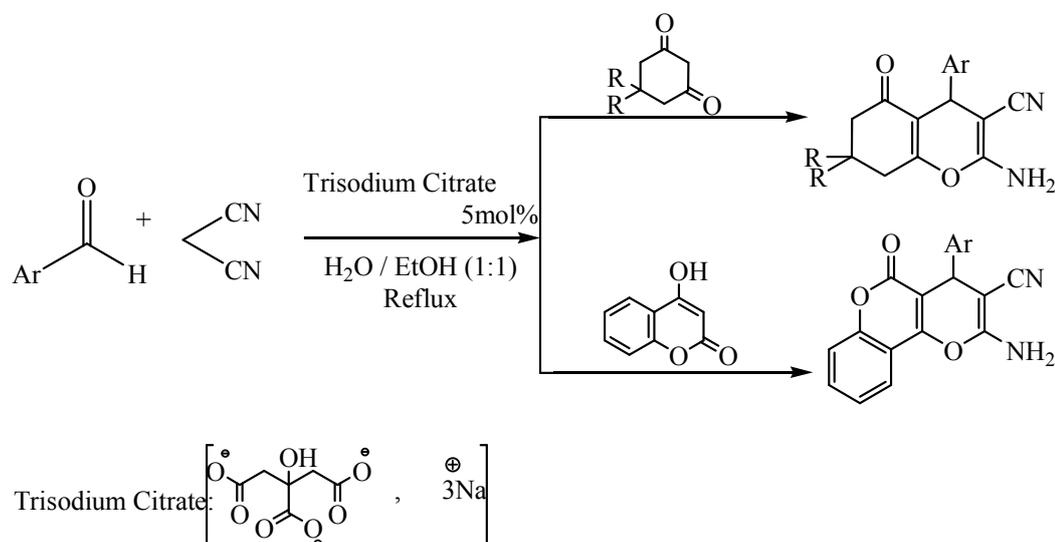


Schéma: III.10

III.3.4. Utilisation de l'Iode moléculaire (I_2 avec K_2CO_3).

- Yi-Ming Ren et C. Cai⁵⁶ ont synthétisé les 2-amino-2-chromènes dans les conditions suivantes : milieu aqueux, le couple : l'iode moléculaire avec le carbonate de potassium (I_2 / K_2CO_3), pour catalyser la condensation de l'aldéhyde avec 1-naphtol et le malononitrile.

Afin de trouver les conditions optimales, ils ont préparé le benzylidènemalononitrile par la réaction de Knoevenagel, ce composé va réagir avec le méthylène actif qui est le 1-naphtol pour donner le produit désiré ; la quantité catalytique nécessaire est (6mol%) à une température de 100°C dans un milieu aqueux (schéma: III.11).

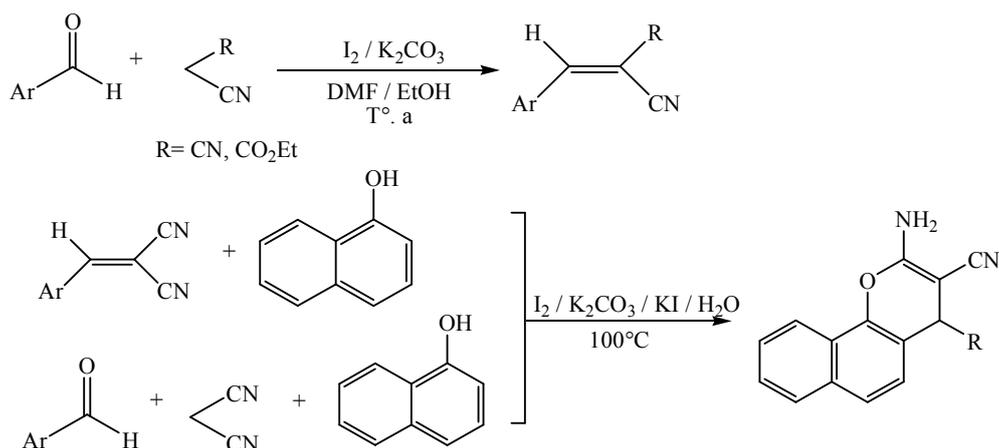


Schéma: III.11

Le (KI) est ajouté pour permettre la dissolution de l'iode dans l'eau.

III.3.5. Utilisation des bases de Lewis.

- Le phosphate de potassium (K_3PO_4) est utilisé comme catalyseur dans la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes à température ambiante, ce protocole est mené par D. M. Pore et son équipe⁵⁷ qui ont obtenu de très bons rendements.

Après plusieurs tests, les conditions optimales trouvées sont schématisées ci-dessous (schéma: III.12):

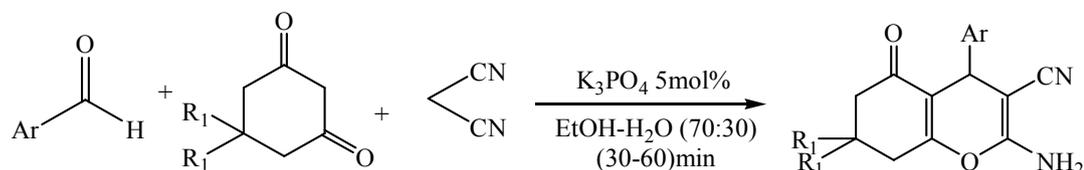


Schéma: III.12

- K.S. Niralwad et son équipe⁵⁸ ont utilisé pour la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes un catalyseur qui est l'hypochlorite de sodium ($NaClO_4$). La réaction est menée par broyage dans un mortier, sans solvant et à température ambiante, et elle est contrôlée par CCM. Les produits obtenus sont recristallisés dans l'éthanol (schéma: III.13).

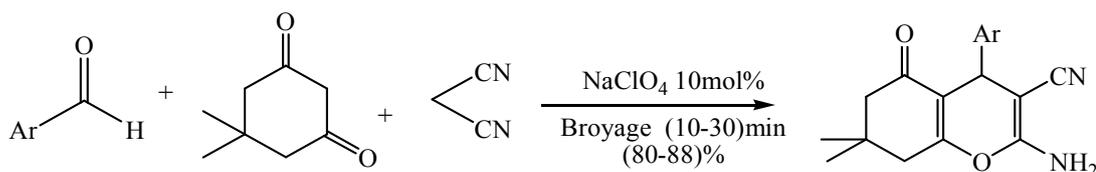


Schéma: III.13

- D. Tahmassebi et *Coll.*⁵⁹ ont rapporté l'utilisation du 1, 4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) pour la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes dans différentes conditions, comme montre le schéma ci-dessous (schéma: III.14) :

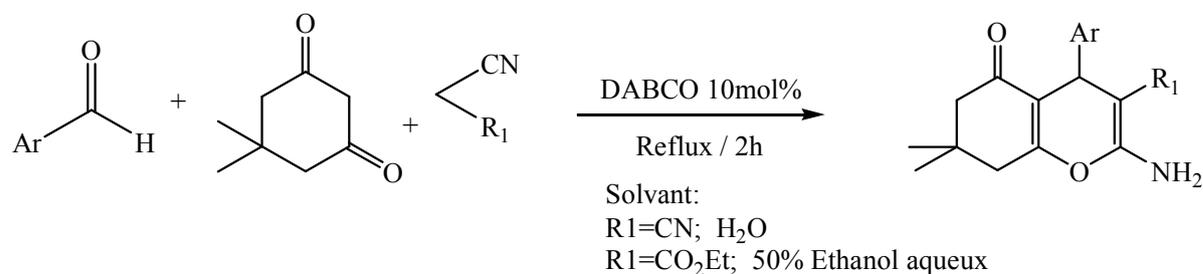


Schéma: III.14

III.3.6. Synthèse asymétrique.

- N. M. H. Elnagdi et N. S. Al-Hokbany⁶⁰ ont utilisé la L-Proline dans la synthèse en one-pot des tétrahydrobenzo[b]pyranes ou des thiopyranes.

Ils ont effectué plusieurs synthèses, avec une bonne sélectivité et de bons rendements en utilisant plusieurs méthylènes activés :

- La synthèse de 6-amino-3, 4-diméthyl-4-phényl-2, 4-dihydropyrano[2, 3-c]pyrazole-5-carbonitrile avec une activité optique = +247.02, ($[\alpha]_D$, 25°C, c=1, DMF).
- Le 2-amino-4, 6-diphényl-4*H*-pyran-3, 5-dicarbonitrile.
- Synthèse de (R) -6-amino-5-cyano-4-phényl-4*H*-pyran-3-carboxylate d'éthyle.

Les synthèses effectuées sont montrées dans le (schéma: III.15):

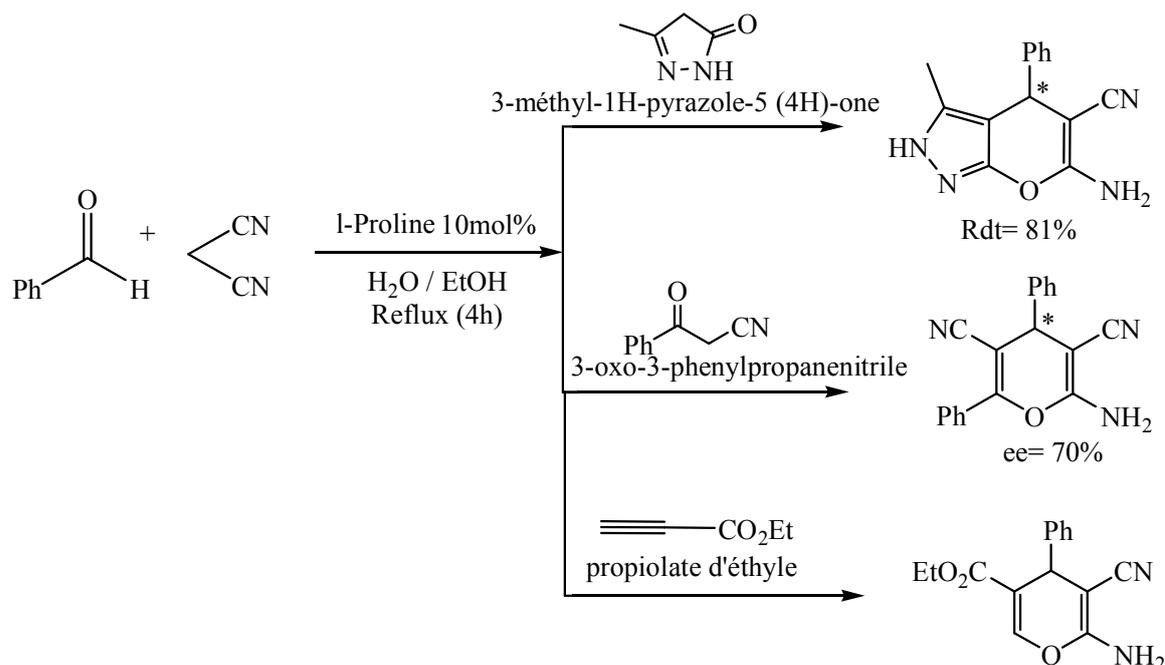


Schéma: III.15

La purification se fait par chromatographie sur une colonne (acétate d'éthyle comme éluant).

III.3.7. Utilisation des supports solides.

- K. S. Shriran et *Coll.*⁶¹ ont rapporté l'utilisation d'un catalyseur hétérogène, sous forme d'un ion métallique supporté sur gel : (ZnO-beta Zéolite) ; ce couple catalytique acide est recyclable, disponible, non toxique, non corrosif, doux et facile à manipuler. Il est déjà utilisé dans des réactions chimiques comme la réaction de Heck⁶² (schéma: III.16).

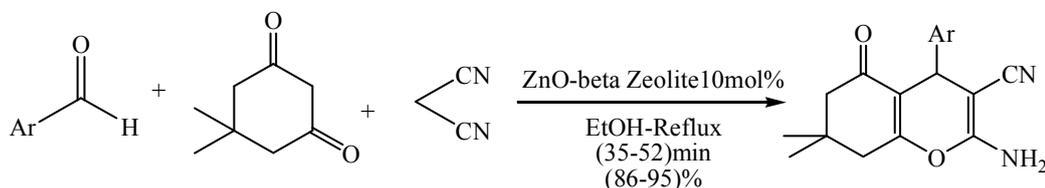


Schéma: III.16

- A. Davoodnia et *Coll.*⁶³ ont réalisé la synthèse des 2-amino-3-cyano-4-aryl tétrahydrobenzo[b]pyranes, en utilisant un catalyseur hétérogène qui est l'acide polyphosphorique supporté sur gel de silice (PPA-SiO₂) dans un milieu aqueux (schéma: III.17).

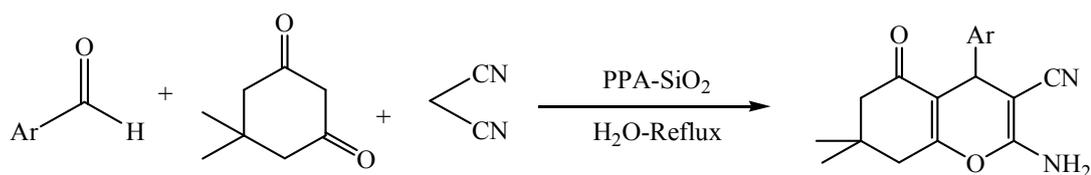


Schéma: III.17

- G. M. Ziarani et *Coll.*⁶⁴ ont employé la silice à base d'acide sulfonique ($\text{SiO}_2\text{-Pr-SO}_3\text{H}$) comme un catalyseur hétérogène nanoporeux acide pour la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes (schéma: III.18).

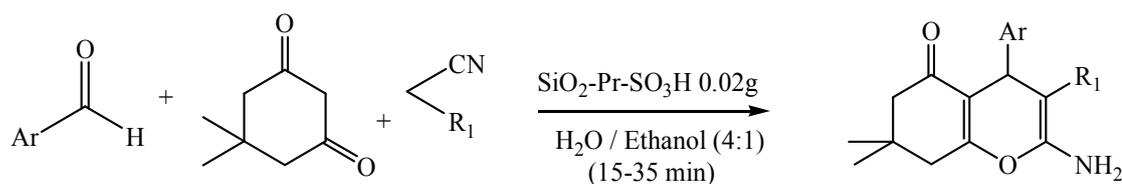


Schéma: III.18

III.3.8. Utilisation des micro-ondes.

- I. Devi et P. J. Bhuyan⁶⁵ ont utilisé l'irradiation aux micro-ondes pendant 10min, pour la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes.

Ils ont réalisé la condensation d'un aldéhyde, une dimédone et un dérivé de l'alkyl nitrile en présence de 0.4mmol de Bromure de Sodium (schéma: III.19).

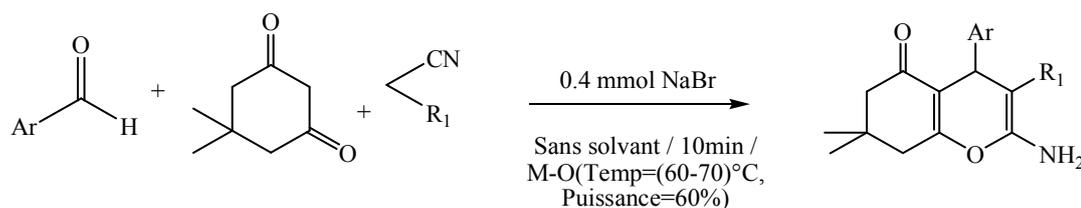


Schéma: III.19

III.3.9. Utilisation des liquides ioniques.

- H.R. Shaterian et *Coll.*⁶⁶ ont utilisé 0.27mmol du 2-Hydroxy éthyle Ammonium Formate : $[\text{NH}_3^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}] [\text{HCOO}^-]$ comme liquide ionique, pour catalyser la préparation des tétrahydrobenzo[b]pyranes et des dihydropyrano[c]chromènes ; les produits obtenus sont recristallisés dans l'éthanol (schéma: III.20).

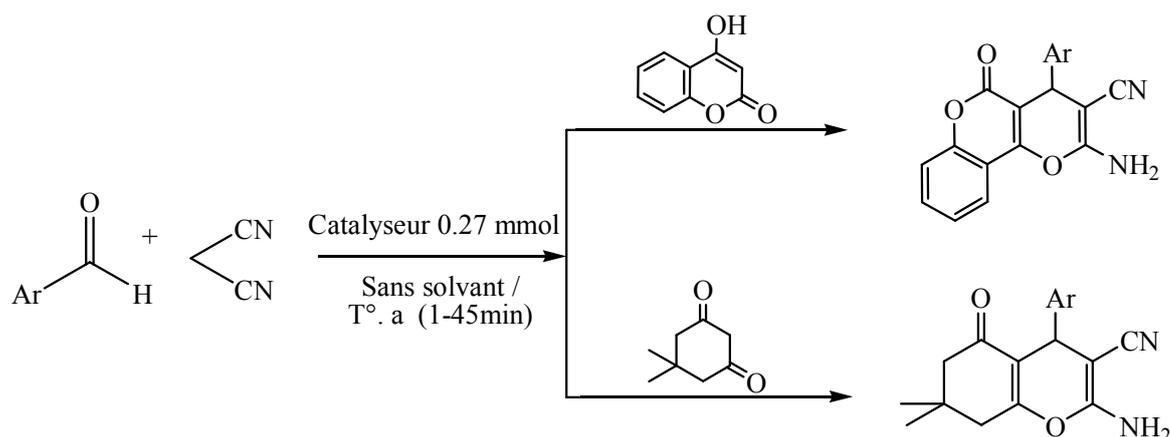


Schéma: III.20

Le catalyseur est recyclable, et on peut le séparer du produit par ajout d'eau et filtration.

- P.P. Salvi et *Coll.*⁶⁷ ont testé l'effet de plusieurs catalyseurs pour la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes, celui qui a donné de bons résultats avec le meilleur rendement et un minimum de temps est le 4-amino-1-(2, 3-dihydroxy propyl) hydroxide de pyridinium ([ADPPY]OH), avec une quantité catalytique de 10mol% (schéma: III.21).

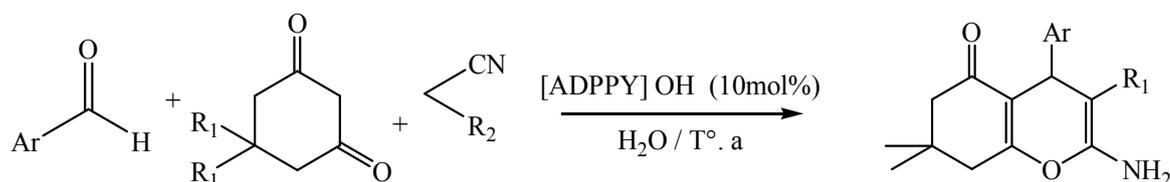


Schéma: III.21

- J. Zheng et Y. Li⁶⁸ ont utilisé un liquide ionique basique qui est le trifluoroacétate triéthyltétrammmonium ([TETA]TFA) pour la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes et des pyran[c]chromènes.

Ce catalyseur est préparé dans l'éthanol, en faisant réagir (0.05mol) de différents acides de Brønsted avec 0.05mol de différents acides de Lewis; le couple [TETA]TFA a formé le meilleur liquide ionique (schéma: III.22).

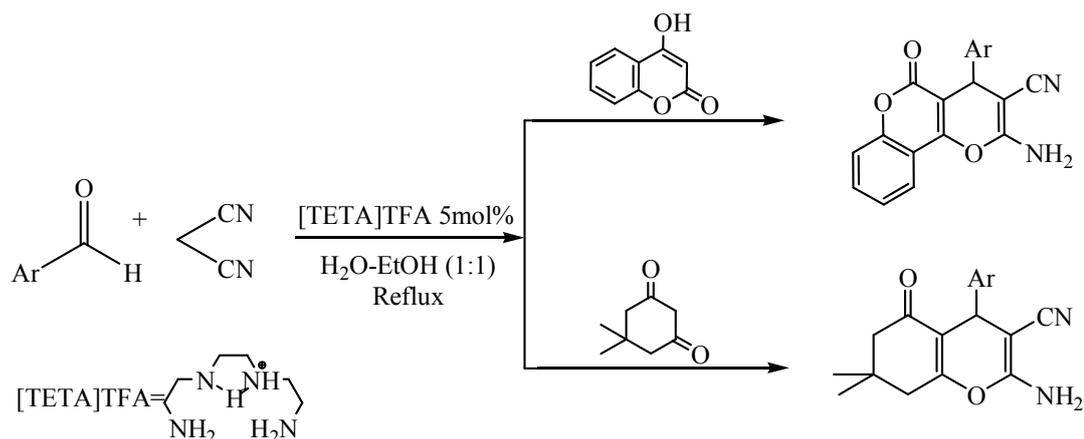


Schéma: III.22

- En 2009, S.Gurumurthi et *Coll.*⁶⁹ ont effectué la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes dans trois conditions : dans l'Ethanol, dans l'eau et sans solvant (avec broyage), à température ambiante en utilisant (10mol%) de bromure de tétrabutylammonium : [TBAB].

Le milieu sans solvant a donné de très bons rendements, dans un temps relativement court (schéma: III.23).

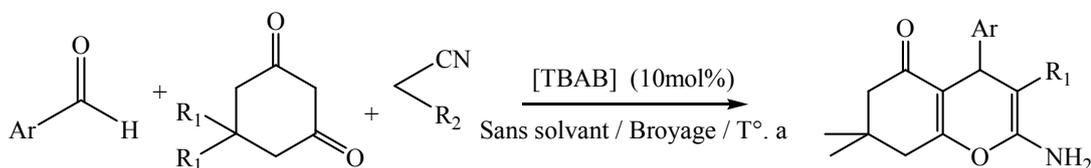


Schéma: III.23

- En 2010, A. Mobinikhaledi et *Coll.*⁷⁰ ont employé le [TBAB] dans un milieu aqueux à reflux, pour catalyser la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes et des pyrano[2, 3-d]pyrimidinones (schéma: III.24).

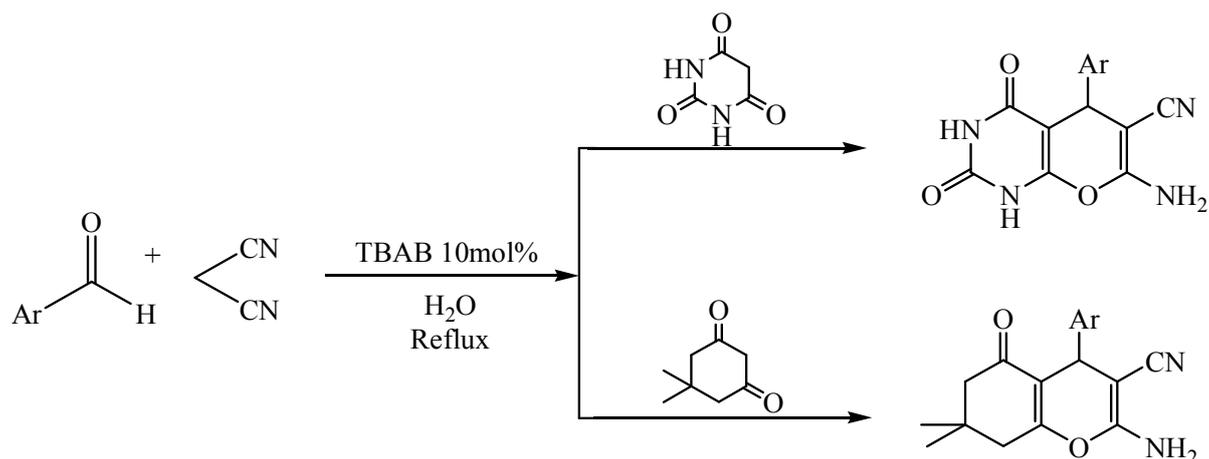


Schéma: III.24

➤ **Autres:**

L'hydroxyde de tétraméthylammonium ⁷¹, Fluorure de tétrabutylammonium ⁷², Bromure de tétrabutylammonium ⁷³, Bromure d'hexadécyldiméthyl benzyl ammonium ⁷⁴ ont également été utilisés.

III.3.10. Utilisation des nanoparticules.

- La synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes et des dihydropyranocromènes est développée par M. Khoobi et son équipe ⁷⁵, afin d'améliorer le rendement des produits à propriétés biologiques et pharmacologiques importantes, en employant un système catalytique magnétique nanoparticule, type : [inorganique-organique hybride : γ -F₂O₃ encapsulé par l'hydroxyapatite magnétique (γ -F₂O₃@HAP), supporté sur 2-aminométhyl-phénol qui est recyclable.

Le catalyseur a montré une très grande capacité pour catalyser la préparation des tétrahydrobenzo[b]pyranes et les dihydropyranocromènes dans un temps minimal de 10min, avec de très bons rendements (schéma: III.25).

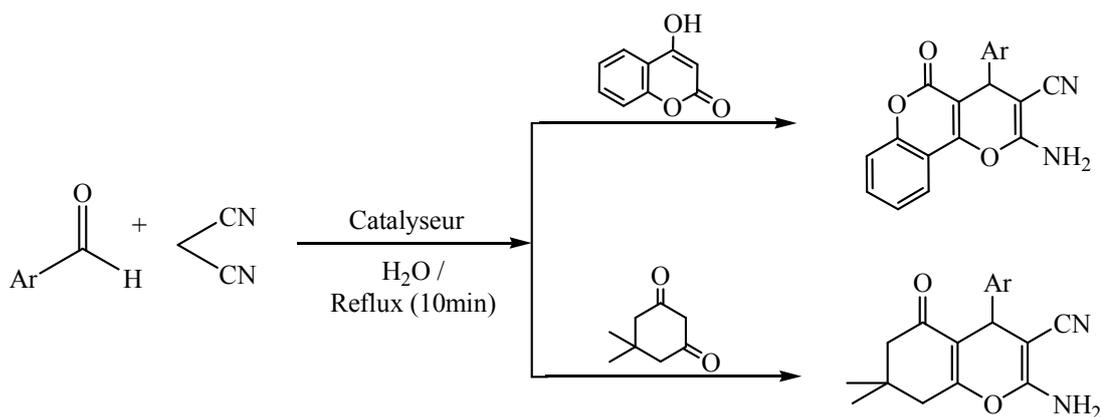


Schéma: III.25

- H. Hosseini-Savari et S. Shafiee-Haghighi⁷⁶ ont rapporté l'utilisation d'un catalyseur efficace recyclable qui est le nano ZnO, en raison de leur très petite taille (taille nanométrique), et de leur grande surface par rapport au volume (schéma: III.26).

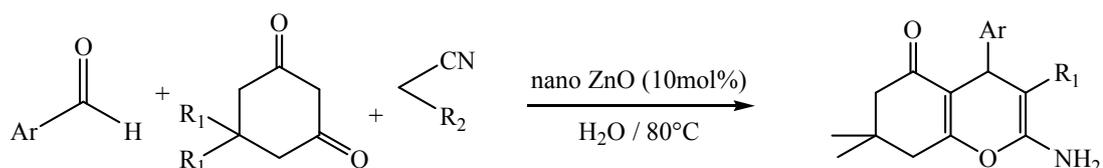
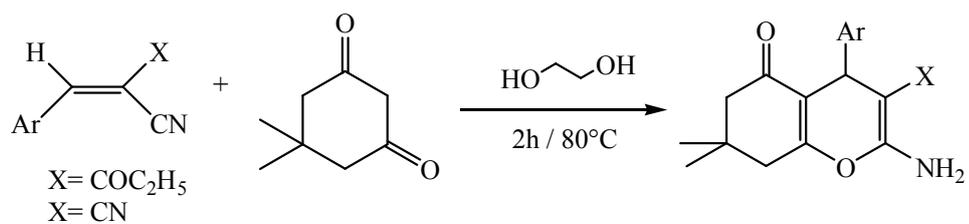


Schéma: III.26

III.3.11. Utilisation de la méthode sans catalyseur.

- S. J. Tu et son équipe⁷⁷ ont rapporté la synthèse des 2-amino-5, 6, 7, 8-tétrahydro-5-oxo-4-aryl-7, 7-diméthyle-4H-benzo[b]pyranes via une addition de Michael d'une dimédone avec un arylméthylène malononitrile ou un arylméthylène cyanoacétate, en présence de l'éthylène glycol comme solvant pendant 2h à 80°C, la réaction est menée sans catalyseur.

Ils ont testé la réaction avec l'acide acétique comme catalyseur, mais les rendements n'étaient pas satisfaisants (schéma: III.27).

**Schéma: III.27**

Deux séries de produits ont été préparées, les rendements trouvés montrent que l'arylméthylène malononitrile est plus réactif que l'arylméthylène cyanoacétate.

III.4. Résultats et discussions.

La synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes a été étudiée et rapportée dans la littérature en utilisant une variété de catalyseurs et plusieurs méthodes, afin d'améliorer les rendements. Récemment notre équipe a utilisé l'acide phenylboronique⁵⁹, qui est un catalyseur peu toxique, et peu coûteux.

Aujourd'hui, nous rapportons une approche verte à cette synthèse, en employant deux nouveaux catalyseurs d'origine naturels, qui ont déjà été testés dans les deux chapitres précédents et qui ont donné des produits purs avec de très bons rendements.

Nous avons préparé deux séries des produits benzopyranes par une condensation d'un aldéhyde (1mmol), avec un β -cétoester (la dimédone) (1mmol) et le malononitrile (1mmol), la première série est catalysée par l'acide ascorbique, la deuxième série est menée par l'acide acétylsalicylique.

Dans le but de faire une comparaison entre le pouvoir catalytique des deux catalyseurs, nous avons utilisé les mêmes réactifs de départ pour les deux séries. **Tableau: III.4.**

Nous avons suivi les mêmes étapes décrites dans les deux chapitres précédents, pour déterminer les conditions optimales avec les deux catalyseurs.

La première étape consiste à déterminer le meilleur solvant en fixant le facteur de temps (étant 28h : le temps réactionnel de la première réaction complétée, donc nous avons arrêté les autres réactions pour effectuer la comparaison), et 10mol% comme quantité catalytique. Pour cela, cinq conditions ont été testées, dont le milieu sec, ce dernier était le meilleur choix pour les deux catalyseurs, avec un rendement de 70% pour l'acide ascorbique, et 68% pour l'aspirine, nous avons aussi remarqué que cette synthèse nécessite plus de temps **Tableau: III.1.**

Tableau: III.1 :

Entrée	Solvants	Cat (mol %)	Catalyseurs			
			Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique	
			Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)
1	Acétonitrile ^a	10	28	45	28	62
2	THF ^a	10	28	43	28	50
3	Toluene ^a	10	28	44	28	48
4	EtOH ^a	10	28	46	28	67
5	Sans solvant ^b	10	28	70	28	68

^a Les réactions sont menées à reflux du solvant, ^b la réaction est menée à 80°C.

La deuxième étape, consiste à trouver la quantité catalytique nécessaire dans ce milieu sec pour améliorer les résultats.

Nous avons utilisé des quantités décroissantes comme suit : 50%, 20%, 10%, 5% pour chaque catalyseur en fixant le dernier facteur qui est la température (80°C). La quantité 5 mol% dans les conditions sans solvant à 80°C a donné de bons rendements, et a réduit un peu le temps de réaction, cela est constaté pour les deux catalyseurs (86%, 24h), (87%, 22h). **Tableau: III.2.**

Tableau: III.2 :

Entrée	Cat (mol %)	Catalyseurs			
		Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique	
		Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)
1	50	24	60	22	55
2	20	24	71	22	53
3	10	24	78	22	64
4	5	24	86	22	87

La troisième partie, consiste à étudier et fixer la meilleure température pour le déroulement de la synthèse. Nous avons testé trois températures 80°C, 60°C, température ambiante, et fixé les autres facteurs déjà étudiés (5 mol% cat, milieu sans solvant) pour les deux catalyseurs. Les meilleurs résultats sont trouvés à 80°C, comme le montre le **Tableau: III.3** ci-dessous :

Tableau: III.3 :

Entrée	T (°C)	Catalyseurs			
		Acide ascorbique		Acide acétylsalicylique	
		Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)
1	80	24	86	22	86
2	60	24	51	22	74
3	Temp° amb	24	30	22	19

Les conditions optimales finales trouvées avec les deux catalyseurs pour la synthèse des tétrahydrobenzopyranes sont les mêmes (Sans solvant, 5mol%, 80°C). **Schéma: III.50.**

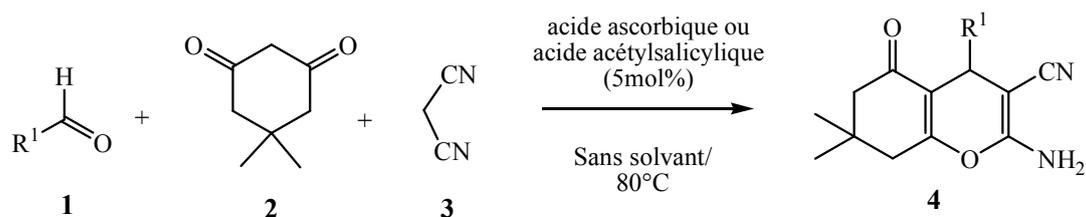


Schéma: III.29

Tous les THPs synthétisés sont obtenus pratiquement purs avant recristallisation et avec un excellent rendement, dans des temps relativement courts. **Tableau: III.4.**

Tableau: III.4 :

Entrée	Produits	R ₁	Catalyseurs				Tfus mesurée (°C)
			Acide Ascorbique		Acide Acétylsalicylique		
			Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)	
1	4a	C ₆ H ₅ -	24	85	22	86	232-234
2	4b	4-(OH)-C ₆ H ₄ -	12	84	11	82	214-216
3	4c	4-(Cl)- C ₆ H ₄ -	11	88	13	97	208-210
4	4d	4-(NMe ₂)- C ₆ H ₄ -	18	83	15	86	215-217
5	4e	4-(MeO)- C ₆ H ₄ -	13	75	11	85	202-204
6	4f	4-(Br)- C ₆ H ₄ -	14	86	12	98	206-208
7	4g	4-(Me)- C ₆ H ₄ -	19	85	19	84	215-217
8	4h	2-(Me)- C ₆ H ₄ -	17	76	21	61	211-213
9	4i	4-Ethyl- C ₆ H ₄ -	18	83	17	85	-

Deux séries de dix-huit produits (neuf composés pour chaque catalyseur) ont été préparées par une condensation d'un aldéhyde avec la dimédone et le malononitrile. D'après les résultats obtenus, on remarque que la synthèse a donné de bons rendements des THPs, mais qui ont nécessité plusieurs heures, ces résultats sont remarquables en utilisant les deux catalyseurs, le meilleur rendement trouvé dans la première série (en utilisant l'acide ascorbique) est 88% attribué au composé **4c** avec l'utilisation de l'aldéhyde 4-chlorobenzaldéhyde, tandis que le composé **4f** en utilisant le 4-bromobenzaldéhyde a donné 98% pour la deuxième série par la catalyse de l'acide acétylsalicylique **Tableau: I.5.**

Toutes et les produits obtenus ont été refroidis et versés sur l'eau glacée, puis isolés par filtration et purifiés par recristallisation dans l'éthanol, on peut dire que la méthode utilisée est efficace, économique et facile à mettre en oeuvre.

Nous proposons ci-dessous le mécanisme de la réaction:

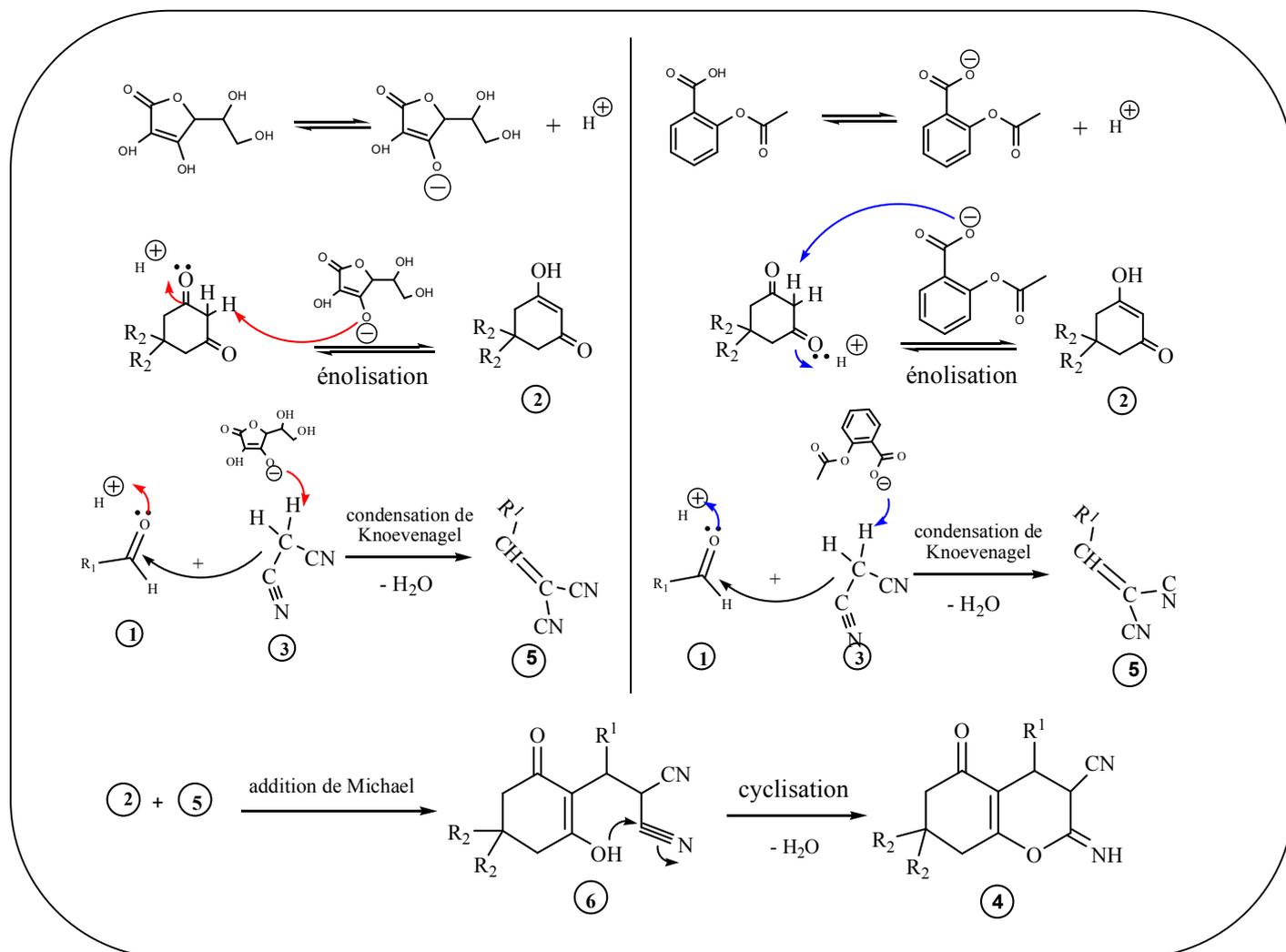


Schéma: III.29

Les structures des THPs préparées ont été déterminés et confirmés avec les méthodes spectroscopiques usuelles qui sont IR, RMN 1H , RMN ^{13}C , et sont similaire avec les données de la bibliographie.

Les spectres Infrarouge des tétrahydrobenzo[b]pyranes sont caractérisés par la présence de cinq bandes caractéristiques :

Une bande qui correspond à la fonction amine NH_2 qui apparaît vers $3321-3398cm^{-1}$, une bande qui apparaît entre 2958 et $3024cm^{-1}$ représente le C-H.

Une autre bande qui indique la présence du (CN) apparaît entre 2162 et $2198cm^{-1}$.

La bande du groupement carbonyle (C=O) du cycle hexanedione apparaît vers 1608-1681 cm^{-1} , et finalement, une bande qui se situe entre 1365 et 1369 cm^{-1} représente le CO du cycle pyrane.

Les spectres de la RMN ^1H des structures de produits de la synthèse des tetrahydrobenzopyrans sont en parfait accord avec ceux de la littérature.

-Les deux protons caractéristiques du groupement amine NH_2 résonnent sous forme de signal singulet vers 4.54-7.26 ppm, pour les produits (**4e**, **4f**) nous n'avons pas remarqué les pics du groupement NH_2 porté par le carbone en position 2.

-Le proton caractéristique H^4 sort sous forme d'un singulet entre 3.77 et 4.84 ppm.

Les protons des groupements méthyles, apparaissent sous forme de deux singulets très intenses respectivement vers : 0.62-0.97 et 0.70-1.11 ppm.

Les deux (CH_2) du cycle hexanedione, résonnent come suit :

Les deux protons portés par le C^6 qui est le plus déblindé (CH_2 adjacent de la fonction cétone) : sous forme d'un singulet vers 2.25-3.46 ppm.

Les deux autres protons portés par le C^8 résonnent souvent sous forme d'un multiplet dû au couplage géminale, le premier proton avec un déplacement chimique qui varie entre 1.72-2.19 ppm avec une constante de couplage ($J= 16.1\text{Hz}$) et un autre proton vers 1.83-2.37 ppm avec une constante de couplage qui varie entre 16.1-16.2Hz.

Les spectres de la RMN ^{13}C sont caractérisés par la présence des signaux suivants :

-Le carbone de la fonction carbonyle du cycle hexanedione (C^5O) apparaît sous forme d'un signal déblindé qui sort vers 194.8-196.7 ppm.

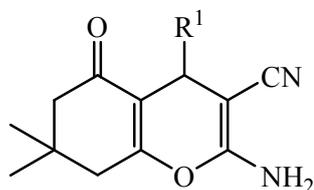
-Pour le carbone C^2 porteur du groupement amine, le pic apparaît déblindé vers 161.0 - 162.9 ppm; cependant le carbone C^3 porteur du groupement cyanure sort vers 50.8-60.6 ppm. Ce dernier (CN) se situe entre 119.0 et 125.6 ppm.

-Le signal correspondant au carbone C^4 apparaît vers 29.2-40.0 ppm.

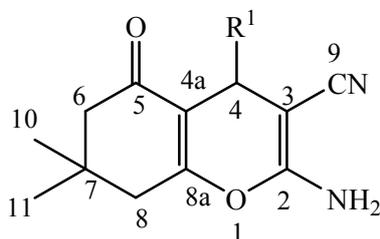
-Le carbone hybridé sp^2 de la double liaison du cycle DHPM (C^{8a}) résonne avec les carbones aromatiques et les autres carbones vers 143.2-158.9 ppm, le deuxième carbone hybridé sp^2 (C^{4a}) résonne vers 112.2-116.8 ppm.

-Le carbone quaternaire C^7 qui appartient au cycle hexanedione apparaît blindé entre 27.8 et 34.5 ppm.

-Les carbones des groupements méthyles sont les plus blindés, et sortent vers (26.3ppm et 28.4ppm), les carbone C^6 et C^8 sortent respectivement vers 40.9-50.5 et 31.8-38.9 ppm.

Tableau: III.5 : Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des tétrahydrobenzo[b]pyranes.

Entrée	R1	NH ₂	HC ⁴	2CH ₃	2CH ₂
4a	7.27-7.31(m, 2H); 7.14-7.20(m, 2H); 6.99(s, 1H);	5.75(s, 2H, NH ₂);	4.18(s, 1H, C ⁴ H)	1.05(s, 3H, CH ₃); 0.96(s, 3H, CH ₃);	3.36(s, 2H, CH ₂); 2.26(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂); 2.11(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂);
4b	8.81(s, 1H, OH); 7.02(d, <i>J</i> =8.4, 2H); 6.72(d, <i>J</i> =8.3, 2H);	5.82(s, 2H, NH ₂);	4.24(s, 1H, C ⁴ H)	1.10(s, 3H, CH ₃); 1.02(s, 3H, CH ₃);	3.07(s, 2H, CH ₂); 2.24(d, <i>J</i> =16.2, 1H, CH ₂); 2.15(d, <i>J</i> =16.3, 1H, CH ₂);
4c	7.05(d, <i>J</i> =8, 2H); 6.84(d, <i>J</i> =8, 2H);	5.75(s, 2H, NH ₂);	4.12(s, 1H, C ⁴ H)	1.04(s, 3H, CH ₃); 0.95(s, 3H, CH ₃);	3.34(s, 2H, CH ₂); 2.25(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂); 2.09(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂);
4d	2.91(s, 6H, 2CH ₃); 6.63(d, <i>J</i> =8.7, 2H); 6.22(d, <i>J</i> =8.7, 2H);	5.85(s, 2H, NH ₂);	3.77(s, 1H, C ⁴ H)	0.70(s, 3H, CH ₃); 0.62(s, 3H, CH ₃);	2.50(s, 2H, CH ₂); 1.83(d, <i>J</i> =16.2, 1H, CH ₂); 1.72(d, <i>J</i> =16.1, 1H, CH ₂);
4e	3.73(s, 3H, O-CH ₃); 7.07(d, <i>J</i> =8.6, 2H); 6.68(d, <i>J</i> =8.6, 2H);	-	4.14(s, 1H, C ⁴ H)	1.05(s, 3H, CH ₃); 0.96(s, 3H, CH ₃);	3.40(s, 2H, CH ₂); 2.37(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂); 2.10(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂);
4f	7.07-6.88(m, 4H);	-	4.84(s, 1H, C ⁴ H)	1.09(s, 3H, CH ₃); 0.97(s, 3H, CH ₃);	2.83(s, 2H, CH ₂); 2.21(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂); 2.13(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂);
4g	3.35(s, 3H, CH ₃); 7.08(d, <i>J</i> =8, 2H); 7.03(d, <i>J</i> =8, 2H);	5.74(s, 2H, NH ₂);	4.13(s, 1H, C ⁴ H)	1.04(s, 3H, CH ₃); 0.95(s, 3H, CH ₃);	2.25(s, 2H, CH ₂); 2.25(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂); 2.09(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂);
4h	2.83(s, 3H, CH ₃); 6.88-7.07(m, 4H);	7.26(s, 2H, NH ₂);	4.84(s, 1H, C ⁴ H)	1.09(s, 3H, CH ₃); 0.97(s, 3H, CH ₃);	2.46(s, 2H, CH ₂); 2.21(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂); 2.13(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂);
4i	7.41(d, <i>J</i> =8, 2H); 7.12(d, <i>J</i> =8, 2H); 1.24(t, <i>J</i> =8, 3H, CH ₃); 3.72(q, <i>J</i> =12, 2H, CH ₂);	4.54(s, 2H, NH ₂);	4.37(s, 1H, C ⁴ H)	1.11(s, 3H, CH ₃); 1.03(s, 3H, CH ₃);	2.45(s, 2H, CH ₂); 2.25(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂); 2.19(d, <i>J</i> =16, 1H, CH ₂);

Tableau: III.6 : Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des tétrahydrobenzo[b]pyranes.

THP	C ⁵ O	C ²	C ³	CN	C ⁴	2CH ₂	C _{8a}	C _{4a}	C ⁷	2CH ₃	(R ₁)C _{arom}	(R ₁)Ar
4a	196.1	162.9	58.8	120.2	36.0	50.4,32.3	158.9	113.2	28.9	27.3	145.2-127.0	-
4b	195.5	161.0	60.6	121.7	31.5	50.1,34.2	155.5	113.5	28.3	26.9	157.8,134.3,127.9, 114.8	-
4c	196.1	162.6	55.4	120.2	35.2	50.5,32.2	158.9	113.5	28.9	27.2	158.4-128.7; 114.1	-
4d	194.8	160.5	59.2	119.0	33.6	49.5,39.8	157.3	112.8	27.9	26.3	148.2-126.9; 111.3	30.9
4e	195.7	162.2	58.6	119.8	31.8	50.0,34.8	158.4	113.0	28.4	26.8	157.9-128.2; 113.7	55.0
4f	195.7	162.6	57.7	119.5	35.2	49.9,31.8	158.5	112.2	28.3	26.8	144.1-119.6	-
4g	196.0	162.7	58.9	120.2	35.6	50.5,32.2	158.9	113.3	28.9	27.2	142.3-127.5	21.1
4h	196.7	162.1	50.8	125.6	29.2	40.9,32.2	143.2	116.8	27.8	27.3	137.4-126.2	19.7
4i	195.6	161.8	58.9	119.9	40.0	50.0,38.9	158.3	113.2	34.5	28.4	149.2-127.7; 112.3	31.7, 26.7

III.5. Conclusion.

Dans ce chapitre consacré à la synthèse des tétrahydrobenzopyranes, une classe importante de molécules qui présentent une grande diversité d'activités biologiques et pharmacologiques, nous avons apporté notre contribution à l'enrichissement des nombreuses méthodes déjà décrites. Mais l'utilisation pour notre part de deux catalyseurs nouveaux d'origine naturels, peu coûteux, disponibles car commerciaux, non dangereux pour l'homme et bénins pour la nature, constitue un apport important au développement de la chimie verte et par conséquent à la préservation de la nature.

La méthode que nous proposons est simple à mettre en œuvre, efficace, propre et permet l'accès aux molécules cibles avec des rendements appréciables. Les produits étant tous solides, leur séparation du milieu réactionnel est aisée et leur purification, si nécessaire, se fait par une simple recristallisation.

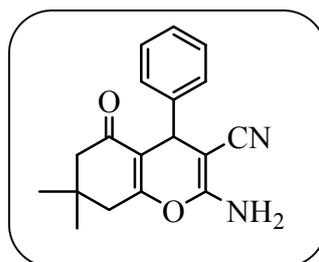
Par ailleurs les déterminations des structures se font aisément par les méthodes usuelles d'analyses qui sont l'IR, La RMN ^1H et la RMN ^{13}C .

III.5. Partie expérimentale.

Mode opératoire générale:

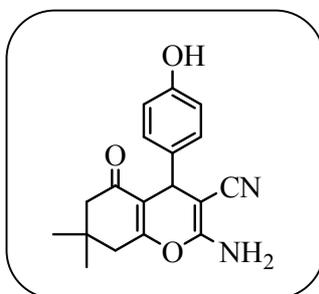
Un mélange réactionnel de (1mmol) de l'aldéhyde, (1mmol) de la dimédone, (1mmol) du malononitrile, avec (5mol%) de l'acide ascorbique ou de l'acide acétylsalicylique, dans un milieu sans solvant à température 80°C. La réaction est suivie par (CCM). Après l'achèvement de la réaction, le mélange est refroidi à température ambiante et ensuite versé sur de l'eau glacée avec une agitation de 10 minutes. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacée et purifié par recristallisation dans l'éthanol 95%. Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques : IR, RMN H¹, RMN C¹³ et température de fusion.

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



T°fus : 232-234°C; IR (KBr, cm⁻¹) v : 3394 ; 3024 ; 2198 ; 1670 ; 1369; RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.27-7.31(m, 2H); 7.14-7.20(m, 2H); 6.99(s, 1H); 5.75(s, 2H, NH₂); 4.18(s, 1H, C⁴H) ; 3.36(s, 2H, CH₂); 2.26(d, *J*=16, 1H, CH₂); 2.11(d, *J*=16, 1H, CH₂); 1.05(s, 3H, CH₃) ; 0.96(s, 3H, CH₃); RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 196.1 ; 163.0 ; 159.0 ; 145.2 ; 128.8 ; 128.6 ; 127.6 ; 127.0 ; 180.2 ; 113.2 ; 58.8 ; 50.5 ; 36.0 ; 32.3 ; 28.9 ; 27.3.

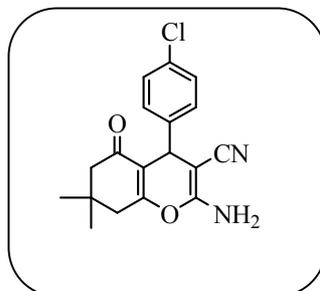
4b): 2-amino-4-(4-hydroxyphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile:



T°fus : 214-216°C; IR (KBr, cm⁻¹) v : 3598 ; 3259 ; 2962 ; 2194 ; 1681 ; 1369; RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.81(s, 1H, OH); 7.02(d, *J*=8.4, 2H); 6.72(d, *J*=8.3, 2H); 5.82(s, 2H, NH₂); 4.24(s, 1H, C⁴H); 3.07(s, 2H, CH₂); 2.24(d, *J*=16.2, 1H, CH₂); 2.15(d, *J*=16.3, 1H,

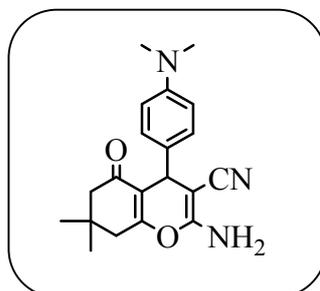
CH₂); 1.10(s, 3H, CH₃); 1.02(s, 3H, CH₃); RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 195.5; 161.0; 157.8; 155.5; 134.8; 127.9; 127.9; 121.7; 114.8; 113.5; 60.6; 50.1; 34.2; 31.5; 28.3; 26.9.

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



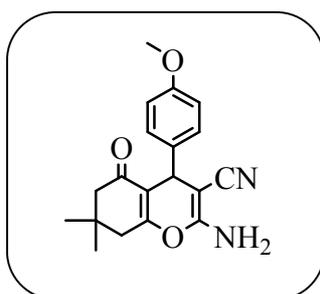
T°fus : 208-210°C; IR (KBr, cm⁻¹) ν : 3371 ; 2958 ; 2191 ; 1654 ; 1369; RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.05(d, *J* =8, 2H); 6.84(d, *J* =8, 2H); 5.75(s, 2H, NH₂); 4.12(s, 1H, C⁴H); 3.34(s, 2H, CH₂) ; 2.25(d, *J* =16, 1H, CH₂); 2.09(d, *J* =16, 1H, CH₂); 1.04(s, 3H, CH₃); 0.95(s, 3H, CH₃); RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 196.1 ; 162.6 ; 158.9 ; 158.4 ; 137.4 ; 128.7 ; 120.2 ; 114.1 ; 113.5 ; 55.5 ; 50.5 ; 35.2 ; 32.2 ; 28.9 ; 27.2.

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



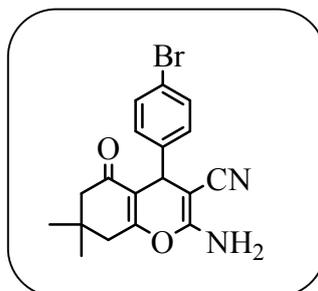
T°fus : 215-217°C; IR (KBr, cm⁻¹) ν : 3390 ; 2962 ; 2198 ; 1666 ; 1369; RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.63(d, *J* =8.7, 2H); 6.22(d, *J* =8.7, 2H); 5.85(s, 2H, NH₂); 3.77(s, 1H, C⁴H) ; 2.91(s, 6H, 2CH₃); 2.50(s, 2H, CH₂); 1.83(d, *J* =16.2, 1H, CH₂); 1.72(d, *J* =16.1, 1H, CH₂); 0.70(s, 3H, CH₃); 0.62(s, 3H, CH₃); RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 194.8 ; 160.5 ; 157.3 ; 148.2 ; 131.3 ; 126.9 ; 119.0 ; 112.8 ; 111.3 ; 59.2 ; 49.5 ; 39.8; 33.6 ; 30.9 ; 27.8 ; 26.3.

4e): 2-amino-4-(4-méthoxyphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile:



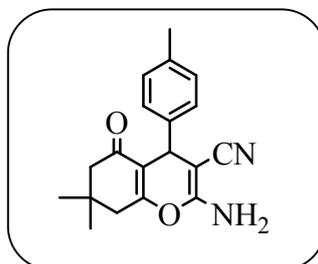
T°fus : 202-204°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3375 ; 2962 ; 2191 ; 1654 ; 1369 ; 1164; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.07(d, $j=8.6, 2\text{H}$); 6.68(d, $j=8.6, 2\text{H}$); 4.14(s, 1H, C^4H); 3.73(s, 3H, O- CH_3); 3.40(s, 2H, CH_2); 2.37(d, $j=16, 1\text{H}$, CH_2); 2.10(d, $j=16, 1\text{H}$, CH_2); 1.05(s, 3H, CH_3); 0.96(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.7; 162.2; 158.4; 157.9; 136.9; 128.2; 119.8; 113.7; 113.0; 58.6; 55.0; 50.0; 34.8; 31.8; 28.4; 26.8.

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



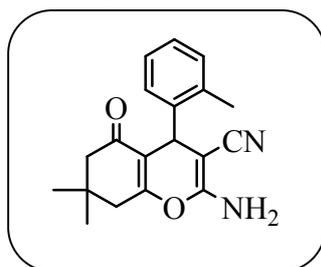
T°fus : 206-208°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3321 ; 2962 ; 2198 ; 1670 ; 1369; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.07-6.88(m, 4H); 4.84(s, 1H, C^4H); 2.83(s, 2H, CH_2); 2.21(d, $J=16$, 1H, CH_2); 2.13(d, $J=16$, 1H, CH_2); 1.09(s, 3H, CH_3); 0.97(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.7 ; 162.6 ; 158.5 ; 144.1 ; 131.1 ; 129.5 ; 119.6 ; 119.5 ; 112.2 ; 57.7 ; 49.9 ; 35.2 ; 31.8 ; 28.3 ; 26.8.

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



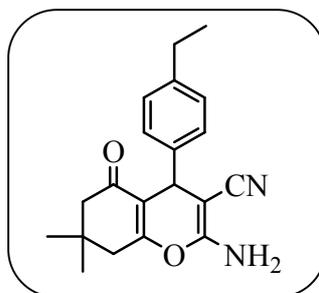
T°fus : 215-217°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3325; 2958; 2191; 1678; 1365.; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.08(d, $J=8$, 2H); 7.03(d, $J=8$, 2H); 5.74(s, 2H, NH_2); 4.13(s, 1H, C^4H); 3.35(s, 3H, CH_3); 2.25(s, 2H, CH_2); 2.25(d, $J=16$, 1H, CH_2); 2.09(d, $J=16$, 1H, CH_2); 1.04(s, 3H, CH_3); 0.95(s, 3H, CH_3); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.0 ; 162.7 ; 158.9 ; 142.3 ; 136.0 ; 129.3 ; 127.5 ; 120.1 ; 113.3 ; 58.9 ; 50.5 ; 35.6 ; 32.2 ; 28.9 ; 27.2 ; 21.0.

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



T°fus : 211-213°C; IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3371; 2962; 2187; 1674; 1365; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.26(s, 2H, NH₂); 6.88-7.07(m, 4H); 4.84(s, 1H, C⁴H); 2.83(s, 3H, CH₃); 2.46(s, 2H, CH₂); 2.21(d, $J=16$, 1H, CH₂); 2.13(d, $J=16$, 1H, CH₂); 1.09(s, 3H, CH₃); 0.97(s, 3H, CH₃); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.7 ; 162.1 ; 143.2 ; 137.4 ; 130.2 ; 127.6 ; 126.2 ; 125.6 ; 116.8 ; 50.8 ; 40.9 ; 32.2 ; 29.2 ; 27.8 ; 27.3 ; 19.7.

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



IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3382 ; 2958 ; 2191 ; 1608 ; 1365; RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.41(d, $J=8$, 2H); 7.12(d, $J=8$, 2H); 4.54(s, 2H, NH₂); 4.37(s, 1H, C⁴H); 3.72(q, $J=12$, 2H, CH₂); 2.25(d, $J=16$, 1H, CH₂); 2.45(s, 1H, CH₂); 2.19(d, $J=16$, 1H, CH₂); 1.24(t, $J=8$, 3H, CH₃); 1.11(s, 3H, CH₃); 1.03(s, 3H, CH₃); RMN C^{13} (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.8 ; 162.0 ; 158.4 ; 149.3 ; 132.6 ; 127.7 ; 120.0 ; 113.3 ; 112.4 ; 59.0 ; 50.1 ; 40.0 ; 38.7; 34.6 ; 31.8 ; 28.6 ; 26.8.

Bibliographie:

- [1]: (a) Domling, A.; Ugi, I. *Angew Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168; (b) Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2415; (c) Orra, R.V.A.; de Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471; (d) Balme, G.; Bossharth, E.; Monteiro, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101.
- [2]: Biginelli, P. *Gazz. Chem. Ital.* **1893**, *23*, 360.
- [3]: Hantzsch, A. *Ber.* **1881**, *14*, 1637
- [4]: (a) Hatakeyama, S.; Ochi, N.; Numata, H.; Takano, S. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1988**, 1202; (b) Gonzalez, R.; Martin, N.; Seoane, C.; Soto, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1985**, *1*, 1202.
- [5]: Hafez, E.A.; Elnagdi, M.H.; Elagamey, A.A.; El-Taweel, F.M.A.A. *Heterocycl.* **1987**, *26*, 903.
- [6]: Sofan, M.A.; El-Taweel, F.M.A.A.; Elnagdi, M.H. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 935.
- [7]: Abdel Galil, F.M.; Riad, B.Y.; Sherif, S.M.; Elnagdi, M.H. *Chem. Lett.* **1982**, *8*, 1123.
- [8]: Varma, R.S.; Dahiya, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8038.
- [9]: (a) Foye, W.O. *Principi di Chemico Farmaceutica; Piccin: Italy.* **1991**, 416; (b) Andreani, L.L.; Lapi, E. *Bull. Chem. Farm.* **1960**, *99*, 583; (c) Zhang, Y.L.; Chen, B.Z.; Zheng, K.Q.; Xu, M.L.; Lei, X.H.; Bao, Y.X.X. *Chem. Abstr.* **1982**, *17*, 17., *Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 35383e; (d) Bonsignore, L.; Loy, G.; Secci, D.; Calignano, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 517; (e) Witte, E.C.; Neubert, P.; Roesch, A. *Ger. Offen DE.* **1986**, 3427985; *Chem: Abstr.* **1986**, *104*, 224915f.
- [10]: El-Saghier, A.M.M.; Naili, M.B.; Rammash, B.K.; Saleh, N.A.; Kreddan, K.M. *Arkivoc.* **2007**, *16*,83.
- [11]: Kumar, R. R.; Rerumal, S.; Senthilkumar, P.; Yoreshwari, P.; Sriram, D. *Bioorg.Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*,6459.
- [12]: Failamb, I. J. S.; Marrison, I.R.; Dickinson, J. M.; Lu, f. J.; Schmidt, J.P. *Bioorg. Med.Chem.* **2004**, *12*, 4285.
- [13]: Aytemir, M.D.; Erol,D .D.; Hider, R.C.; Turk, O.M.J. *Org. Chem.* **2003**, *27*, 757.
- [14]: Kidwal, M.; Saxena, S.; Khan, M.K.R.; Thukral, S.S. *Bioorg. Med. Chem .Lett.* **2005**, *15*, 4295.
- [15]: Hatakeyama, S.; Ochi, N.; Numata,H.; Takano, S. *J. Chem. Soc., Chem.Commun.* **1988**,1202.

- [16]: Konkoy, C.S.; Fick, D.B.; Cai, S.X.; Lan, N.C.; Keana, J.F.W. *PCT Int. Appl.* **2000**, WO0075123; *Chem. Abstr.* **2001**, 134, 29313a.
- [17]: Varma, R.S.; Dahiya, R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8038.
- [18]: Bloxham, J.; Dell, C.P.; Smith, C.W. *Heterocycl.* **1994**, 38, 399-408.
- [19]: Elagamey, A.G.A.; El-Taweel, F.M.A.A.; Khodeir, M.N.M.; Elnagdi, M.H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 464.
- [20]: Tu, S.J.; Gao, Y.; Guo, C.; Shi, D.; Lu, Z. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2137.
- [21]: Li, J.T.; Xu, W.Z.; Yang, L.C.; Li, T.S. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 4565.
- [22]: Shriram, K.S.; Karbhari, L.M.; Ramrao, A.B.; Tukaram, G.S. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 199.
- [23]: Shaterian, H.R.; Arman, M.; Rigi, F. *J.Mol.Liq.* **2011**, 158, 145.
- [24]: Hosseini-Savari, M.; Shafiee-Haghighi, S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1403.
- [25]: Kaupp, G.; Naimi-jamal, M.R.; Schmeyers, J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3753.
- [26]: Engels, B.; Schoneboom, J. C.; Munster, A.F.; Groetsch, S.; Christl, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 287.
- [27]: Salvi, P.P.; Mandhare, A.M.; Sartape, A.S.; Pawar, D.K.; Han, S.H.; Kolehar, S.S. *C. R. Chimie.* **2011**, 14, 878.
- [28]: Balalaie, S.; Sheikh-Ahmadi, M.; Bararjanian, M. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1724.
- [29]: Mobinikhaledi, A.; Fard, M.A.B. *Acta. Chim. Slov.* **2010**, 57, 931.
- [30]: Ziarani, G.M.; Abbasi, A.; Badiei, A.; Aslani, Z. *Eur. J. Chem.* **2011**, 8, 293.
- [31]: Kumar, D.; Reddy, V. B.; Sharad, S.; Dube, U.; Kapur, S. *Eur.J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3805.
- [32]: Sabry, N.M.; Mohamedc, H.M.; Khattab, E.S.A.E.H.; Motlaq, S.S.; El-Agrody, A.M. *Eur.J. Med. Chem.* **2011**, 46, 765.
- [33]: Raju, B.C.; Rao, R.N.; Suman, P.; Yogeewari, P.; Sriram, D.; Shaik, T.B.; Kalivendi, S.V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2855.
- [34]: Jaracz, S.; Chen, J.; Kuznetsova, L.V.; Ojima, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5043
- [35]: Raju, B.C.; Rao, R.N.; Suman, P.; Yogeewari, P.; Sriram, D.; Shaik, T.B.; Kalivendi, S.V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2855.
- [36]: Couch, R.B.; Fields, B.N.; Knipe, D.M. Eds., 4th ed.; *Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA.* **2001**, 777.

- [37]: Rotbart, H. A. *Antiviral Res.* **2002**, *53*, 83.
- [38]: Conti, C.; Desideri, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3720.
- [39]: Guttman, R.; Altman, R.D.; Nielsen, N.H. *Arch. Fam. Med.* **1999**, *8*, 347.
- [40]: (a) Summers, W. K.; Majovski, L. V.; Marsh, G. M.; Tachiki, K.; Kling, A. N. *Eng. J. Med.* **1986**, *315*, 1241; (b) Sahakian, B. J.; Owen, A. M.; Morant, N. J.; Eagger, S.A.; Boddington, S.; Crayton, L. *Psychopharmacology.* **1993**, *110*, 395.
- [41]: Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W. *JAMA.* **1994**, *271*, 992.
- [42]: Lahiri, D. K.; Rogers, J.T.; Greig, N.H.; Sambamurti, K. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3111.
- [43]: Arias, E.; Alés, E.; Gabilán, N. H.; Cano-Abad, M. F.; Villarroya, M.; García, A. G.; López, M. G. *Neuropharmacology.* **2004**, *46*, 103.
- [44]: Arias, E.; Gallego-Sandín, S.; Villarroya, M.; García, A. G.; López, M. G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *315*, 1346.
- [45]: Marco-Contelles, J.; León, R.; de los Ríos, C.; García, A.G.; López, M.G.; Villarroya, M. *Bioorg.Med.Chem.* **2006**, *14*, 8176.
- [46]: Bruneton, J. *Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales, 4^e éd., revue et augmentée, Paris, Tec & Doc - Éditions médicales internationales.* **2009**, 1288.
- [47]: Heravi, M.M.; Derikvand, F.; Haghighi, M.; Bakhtiari, K. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 297.
- [48]: Chandrasekhar, S.; Harvey, A.K.; Dell, C.P.; Ambler, S.J.; Smith, C.W. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *273*, 1519.
- [49]: Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Zhao, J.; Crogan-Grundy, C.; Xu, L.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Denis, R.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S.X. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2858.
- [50]: Fotouhi, L.; Heravi, M.M.; Fatehi, A.; Bakhtiari, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5379-5381.
- [51]: Seifi, M.; Sheibani, H. *Catal. Lett.* **2008**, *126*, 275.
- [52]: Sun, W.B.; Zhang, P. ; Fan, J.; Chen, S.H.; Zhang, Z.H. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 587.
- [53]: Gowravaram, S.; Arundhathi, K.; Sudhakar, K.; Sastry, B.S.; Yadav, J.S. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 433.
- [54]: Nemouchi, S.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Debache, A. *C.R.Chim.* **2012**, *15*, 394.

- [55]: Zheng, J.; Li, Y.Q. *Scholars Research Library*. **2011**, 3, 381.
- [56]: Ren, Y.M.; Cai, C. *Catal. Commun.* **2008**, 9, 1017.
- [57]: Pore, D.M.; Undale, K.A.; Dongare, B.B.; Desai, U.V. *Catal Lett.* **2009**, 132, 104.
- [58]: Niralwad, K.S.; Shelke, K.F.; Sadaphal, S.S.; Shingate, B.B.; Shingare, M.S. *Bull. Catal. Soc. Ind.* **2009**, 8, 188.
- [59]: Tahmassebi, D.; Brison, J.A.; Binz, S.I. *Synth. Commu.* **2011**, 41, 2701.
- [60]: Elnagdi, N.M.H.; Al-Hokbany, N.S. *J. Mole.* **2012**, 17, 4300.
- [61]: Djakovitch, L.; Koehler, K.J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, 132, 5990.
- [62]: Shriram, K.S.; Karbhari, L.M.; Ramrao, A.B.; Tukaram, G.S. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 199.
- [63]: Davoodnia, A.; Allameh, S.; Fazli, S.; Tavakoli-Hoseini, N. *Chim. Pap.* **2011**, 65, 714.
- [64]: Ziarani, G.M.; Abbasi, A.; Badiei, A.; Aslani, Z. *Eur. J. Chem.* **2011**, 8, 293.
- [65]: Devi, I.; Bhuyan, P.J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8625.
- [66]: Shaterian, H.R.; Arman, M.; Rigi, F. *J. Mole. Liq.* **2011**, 158, 145-150.
- [67]: Salvi, P.P.; Mandhare, A.M.; Sartape, A.S.; Pawar, D.K.; Han, S.H.; Kolekar, S.S. *C. R. Chim.* **2011**, 14, 878.
- [68]: Zheng, J.; Li, Y. *Mendeleev commun.* **2011**, 21, 280.
- [69]: Gurumurthi, S.; Sundari, V.; Valliappam, R. *Eur. J. Chem.* **2009**, 6, 466.
- [70]: Mobinikhaledi, A.; Fard, M.A.B. *Acta Chim. Slov.* **2010**, 57, 931.
- [71]: Balalaie, S.; Sheikh-Ahmadi, M.; Bararjanian, M. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 1724.
- [72]: Gao, S.; Tsai, H.C.; Tseng, C.; Yao, C.F. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9143.
- [73]: Khurana, J.M.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4125.
- [74]: Jin, T.S.; Wang, A.Q.; Shi, F.; Han, L.S.; Liu, B.L.; Li, T.S. *Arkivoc.* **2006**, 14, 78.
- [75]: Khoobi, M.; Ma'mani, L.; Rezazadeh, F.; Zareie, Z.; Foroumadi, A.; Ramazani, A.; Shafiee, A. *J. Mol. Catal. A : Chim.* **2012**, 359, 74.
- [76]: Hosseini-Savari, M.; Shafiee-Haghighi, S. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, 48, 1403.
- [77]: Tu, S.J.; Liu, X.H.; MA, H.J.; Shi, D.Q.; Liu, F. *Chin. Chem. Lett.* **2002**, 13, 393.

Conclusion Générale

Conclusion générale:

Les exigences de la chimie moderne, comme le développement de nouvelles synthèses avec de nouveaux protocoles sécurisés et respectueux de l'environnement, nous orientent vers le domaine de la chimie verte.

C'est ainsi, nous avons contribué à cet effet à développer des approches vertes à trois réactions les plus connues "la réaction de Biginelli (chapitre I), la réaction de Hantzsch (chapitre II), et la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes (chapitre III)", qui sont considérées comme des synthèses vertes, économiques (one-pot), et sources très importantes des produits hautement thérapeutiques.

Nous nous sommes intéressés également dans ce travail de recherche au neuvième principe de la chimie verte: la catalyse, qui est le facteur clé dans une réaction, pour son influence sur le temps réactionnel et le rendement des produits cibles.

Nous avons proposé deux nouveaux catalyseurs d'origine naturels: l'acide ascorbique (Vit.C), et l'acide acétylsalicylique (l'aspirine). D'après les résultats des études effectuées dans notre laboratoire, ces deux acides de Brønsted non toxiques, disponibles, et peu coûteux ont prouvé un grand pouvoir catalytique, puisqu'ils ont permis d'avoir de bons rendements dans des temps relativement courts avec seulement (5mol%) du catalyseur.

Les trois réactions dont on a fait l'étude de ces deux nouveaux catalyseurs sont menées à une température de 80°C dans un milieu sans solvant. Ce dernier répond au cinquième principe de la chimie verte. Ce qui a rendu les procédés plus innovants et plus sécuritaires.

En fin, nous avons développé des procédés de synthèse sécuritaires, qui nous ont permis de produire une variété de produits actifs, et synthétiser de nouvelles molécules originales.

Annexe

Ascorbic acid-Catalyzed One-Pot Three-Component Biginelli Reaction: A Practical and Green Approach towards Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones

Imène Sehout,^a Raouf Boulcina,^a Boudjemaa Boumoud,^a Fabienne Berrée,^b Bertrand Carboni,^b and Abdelmajid Debache^{a,*}

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

^bSciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes CE-DEX, France

Received February 28, 2013; Revised May 22, 2013; Accepted June 11, 2013

Abstract: An efficient one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones via a three-component Biginelli condensation of aldehyde, ethyl acetoacetate, and urea or thiourea in the presence of a catalytic amount of ascorbic acid (5 mol %) is described. The reaction proceeded efficiently under solvent-free conditions at 80 °C to afford the desired products in moderate to good yields.

Keywords: Multicomponent reaction; one-pot synthesis; Biginelli reaction; 3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones; ascorbic acid.

INTRODUCTION

3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs) represent a heterocyclic system of remarkable pharmacological efficiency, and many exhibit antiviral, antitumor, antibacterial, antiinflammatory activities and more recently, appropriately functionalized DHPMs have emerged as calcium channel modulators [1-4] or α_1 -adrenergic receptor antagonists [5] and hepatitis B virus replication inhibitors [6-7]. Monastrol is the only cell-permeable molecule currently known to specifically inhibit mitotic kinesis Eg5 and is considered a lead for the development of new anticancer drugs [8], while some derivatives have been identified as potent orally active antihypertensive agents [9]. More recently, several marine natural products containing the dihydropyrimidine-5-carboxylate core and possessing interesting biological activities have been isolated [10], among them are the batzelladine alkaloids, which were found to be potent HIV gp-120-CD4 inhibitors [11].

The first reported synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones was described by Biginelli in 1893 [12]. This reaction was reported over one century ago, and yet considerable interest in this transformation has steadily increased over the two past decades [13]. To enhance the of a condensation of an aromatic aldehyde, urea, and ethyl acetoacetate in acidic conditions, improved procedures using different types of catalysts and conditions have been reported with the

aim of overcoming the main drawbacks of the Biginelli reaction [14]. So many catalysts have been used such as, for example: magnesium acetate [15], Indium bromide and chloride [16], Trichloroisocyanuric acid [17], Copper iodide and nitrate [18], Ammonium chloride [20], ammonium and tetrabutylammonium bromides [21], Ruthenium chloride [22], SiO₂-HClO₄ [23], CaF₂ [24], Al₂O₃-MeSO₃H [25], MgO-ZrO₂ [26], metal triflate [27], Iron trifluoro acetate and trifluoromethanesulfonate [28], thiamine hydrochloride [29], chlorotrimethylsilane [30], aluminum planted mesoporous silica [31], graphite supported lanthanum chloride [32], hexa-aquaaluminium(III) tetrafluoroborate [33] and ferric and nickel chloride [34]. DHPMs synthesis can be also catalyzed by ionic liquids [35]. Asymmetric and chemo/regioselective synthesis of Biginelli products using organocatalysts have been developed [36]. Recently syntheses of DHPMs have also been carried out using natural products as catalysts [37]. efficiency of the classical Biginelli protocol which consists.

RESULTS AND DISCUSSION

Recently, our own work found PhB(OH)₂ [38], PPh₃ [39] and NEt₃ [40] to be very efficient catalysts for three component Biginelli condensation. We wish to report here another remarkable catalytic activity of ascorbic acid for the one-pot condensation of aldehyde 1, 1,3-dicarbonyl compounds 2 and urea or thiourea 3 to DHPMs 4.

To our delight, this acid-catalyzed reaction was carried out under a mild, simple, and clean condition: No solvent is required during the reaction stage, which not only avoids the use of auxiliary reagents that may be toxic or flammable, but also simplifies the follow-up operation, and the purifications

*Address correspondence to this author at the Laboratoire de Synthèse des Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université de Constantine 1, 25000 Constantine, Algérie; Tel/Fax: (213) 31 81 88 16; E-mail: a_debache@yahoo.fr

Table 3. Temperature-effects on ascorbic acid-catalyzed Biginelli reaction.^a

Entry	T (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	80	8	82
2	60	8	66
3	Ambient Temperature	8	17

^a The reactions were carried out using benzaldehyde (2 mmol), ethyl acetoacetate (2 mmol), and urea (3 mmol) with 5 mol % of catalyst under solvent free conditions.

Table 4. Ascorbic acid-catalyzed efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones **4** under solvent-free conditions^a

Entry	R ¹	R ²	X	DHPM	Time (h)	Yield ^b (%)	M. P. (°C)	
							Found	Reported
1	C ₆ H ₅ -	OEt	O	4a	8	82	205-206	202-204[16a]
2	4-(Me)-C ₆ H ₄ -	OEt	O	4b	7	78	215-217	215-216[28]
3	2-(Me)-C ₆ H ₄ -	OEt	O	4c	6	85	206-208	208-210[16a]
4	4-(OH)-C ₆ H ₄ -	OEt	O	4d	6	61	214-216	213-215[17]
5	4-(OH)-3-(OMe)-C ₆ H ₃ -	OEt	O	4e	7	60	230-232	231-232[34]
6	4-(NMe ₂)-C ₆ H ₄ -	OEt	O	4f	7	70	255-256	256-258[34]
7	3-(Cl)-C ₆ H ₄ -	OEt	O	4g	7	80	196-198	194-196[18a]
8	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄ -	OEt	O	4h	6	81	222-224	227-228[16a]
9	2-thienyl	OEt	O	4i	9	74	207-210	215-217[6a]
10	(Me) ₂ CH-	OEt	O	4j	12	25	168-170	170-171 [34]
11	C ₆ H ₅ -	Me	O	4k	6	78	234-236	231[37b]
12	4-(Me)-C ₆ H ₄ -	Me	O	4l	8	87	196-198	192-193[17]
13	C ₆ H ₅ -	OEt	S	4m	12	55	204-206	208-210[16a]
14	4-(Me)-C ₆ H ₄ -	OEt	S	4n	12	53	194-196	192-194[16a]

^a Reaction conditions: aldehyde (2 mmol), (thio)urea (3 mmol), 1,3-dicarbonyl compounds (2 mmol), and ascorbic acid (5 mol%).

^b Isolated yields.

hydres with either electron-donating or electron-withdrawing substituents were reacted efficiently (Entries 1-8). Heterocyclic aldehydes such as thiophene-2-carboxaldehyde generally furnish acceptable yields of DHPM products (Entries 9). To aliphatic aldehydes such as *tert*-butyraldehyde, relatively long reaction time and low yield were found (Entry 10). 2, 4-pentanedione reacted with urea and aromatic aldehydes such as benzaldehyde and 4-methylbenzaldehyde to furnish the corresponding dihydropyrimidinones in good yields (Entries 11 and 12).

Under the same condition employed, also for thiourea, a slightly longer reaction time was required and only lower yields were observed owing to its lower activity (Entries 13 and 14).

CONCLUSION

In conclusion, we have presented a synthesis of dihydropyrimidinones derivatives using the efficient, easily available, and low quantities of an inexpensive ascorbic acid un-

der solvent free conditions. This method not only preserved the simplicity of Biginelli's one-pot condensation but also remarkably improved the yields of dihydropyrimidinones and was environment friendly by using a natural product as catalyst. The procedure gives the products in good yields and avoids problems associated with solvent use, and easy experimental work-up procedure.

EXPERIMENTAL

Melting points were measured using a fine control Electro thermal capillary apparatus and were uncorrected. IR spectra were recorded from KBr disk on a Shimadzu FR-IR-8201 PC spectrometer. The ¹H and ¹³C NMR spectra were obtained with a Bruker 300 MHz spectrometer in DMSO.

The Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones (4a-n).

A mixture of aldehyde **1** (2 mmol), ethyl acetoacetate or dimedone **2** (2 mmol), urea or thiourea (3 mmol) and ascor-

bic acid (5 mol%) was stirred at 80°C under solvent free conditions for indicated time in Table 4. Upon completion of the reaction, the residue was poured onto crushed ice and the mixture stirred for 5 min, and filtered to give the crude product, which was purified by recrystallization from EtOH. The spectral data of the selected products have been presented below.

5-Ethoxycarbonyl-4-phenyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinone (4a): m.p. 205-206 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ: 1.19 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.10 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.43 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H), 7.75 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 62.5 MHz) δ: 14.1, 18.8, 55.8, 60.1, 126.6, 127.9, 128.7, 143.6, 146.0, 148.7, 152.9, 165.5. IR ν: 3414, 3230, 3109, 2936, 1702, 1649, 1599 cm⁻¹.

5-Ethoxycarbonyl-4-(*p*-tolyl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinone (4b): m.p. 215-217 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ: 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 2.34 (s, 6H), 4.10 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.13 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 62.5 MHz) δ: 14.1, 18.6, 21.0, 28.0, 55.3, 59.9, 101.4, 126.4, 129.3, 137.6, 140.8, 146.1, 153.4, 165.6. IR ν: 3240, 3110, 1695, 1665, 1560 cm⁻¹.

5-Ethoxycarbonyl-4-(2-methylphenyl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinone (4c): m.p. 206-208 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ: 0.99 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.89 (q, *J*=7.1, 2H), 5.40 (s, 1H), 7.11-7.18 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 9.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 62.5 MHz) δ: 13.9, 17.6, 18.6, 50.4, 59.0, 99.1, 126.5, 127.1, 130.0, 134.6, 143.2, 148.4, 151.5, 165.2. IR ν: 3249, 3112, 1688, 1661, 1562 cm⁻¹.

5-Ethoxycarbonyl-4-(4-hydroxyphenyl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinone (4d): m.p. 214-216 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ: 1.09 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.98 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.04 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 62.5 MHz) δ: 14.5, 18.1, 53.8, 59.5, 80.6, 100.1, 115.4, 127.8, 135.8, 148.2, 152.6, 156.9, 165.8. IR ν: 3416, 3237, 3085, 2941, 1728, 1694, 1588, 1509 cm⁻¹.

5-Ethoxycarbonyl-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinone (4e): m.p. 230-232 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ: 1.18 (t, *J*=7.0, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.08 (q, *J*=7.0, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 8.13 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 62.5 MHz) δ: 14.1, 18.6, 53.9, 55.2, 59.9, 101.3, 110.5, 112.9, 118.2, 137.0, 145.7, 146.3, 150.1, 153.2, 165.6. IR ν: 3415, 3241, 3114, 2954, 1708, 1646, 1512 cm⁻¹.

5-Ethoxycarbonyl-4-(3-chlorophenyl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinone (4g): m.p. 196-198 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ: 1.10 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.99 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 7.20-7.37 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 9.27 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 62.5 MHz) δ: 14.0, 17.8, 53.6, 59.2, 98.6, 124.9, 126.2, 127.2, 130.4, 132.9, 147.2, 148.9, 151.9, 165.1. IR (KBr) ν: 3227, 3117, 1707, 1657, 1475, 1088, 1429, 1227, 759 cm⁻¹.

5-Ethoxycarbonyl-4-(2-thienyl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyrimidinone (4i): m.p. 207-210 °C. ¹H NMR

(250 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.17 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.06 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.89-6.95 (m, 2H), 7.35 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 9.30 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 62.5 MHz) δ: 14.1, 17.6, 49.3, 59.3, 99.8, 123.5, 124.6, 126.6, 148.6, 148.8, 152.2, 165.0. IR ν: 3418, 3235, 3092, 2941, 1728, 1690, 1591, 1512 cm⁻¹.

CONFLICT OF INTEREST

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

ACKNOWLEDGEMENTS

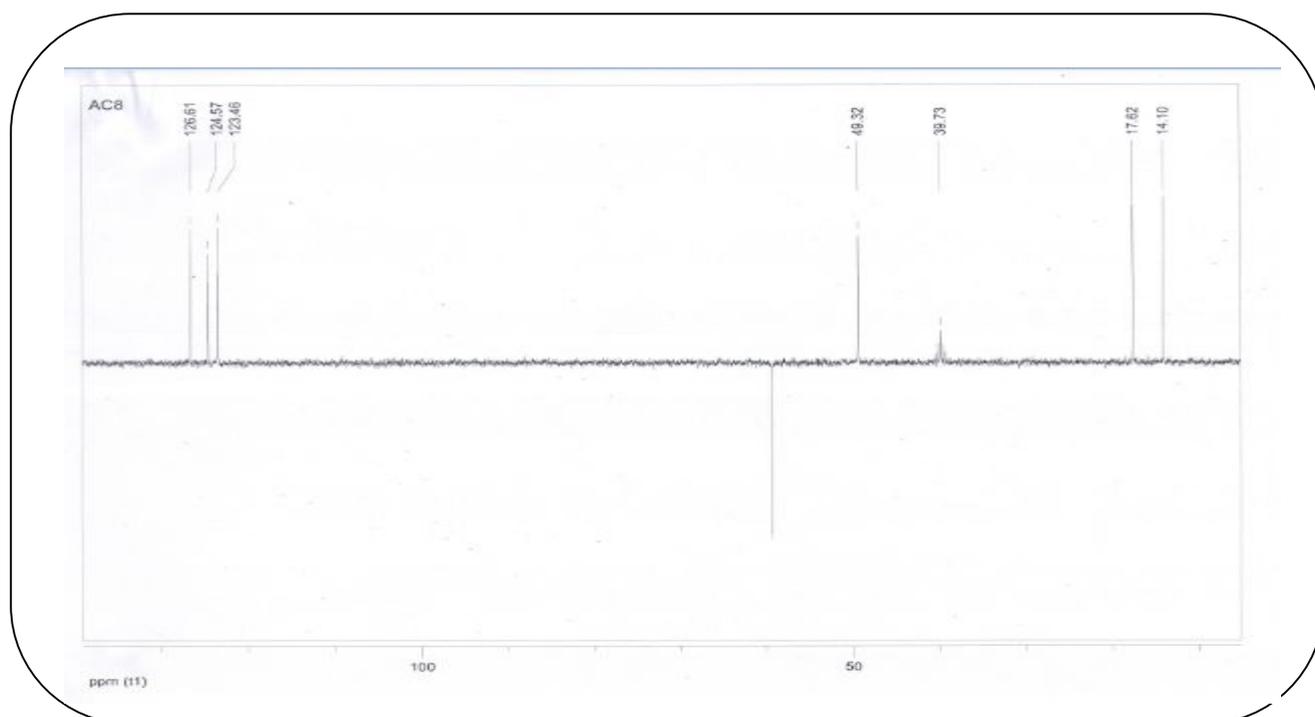
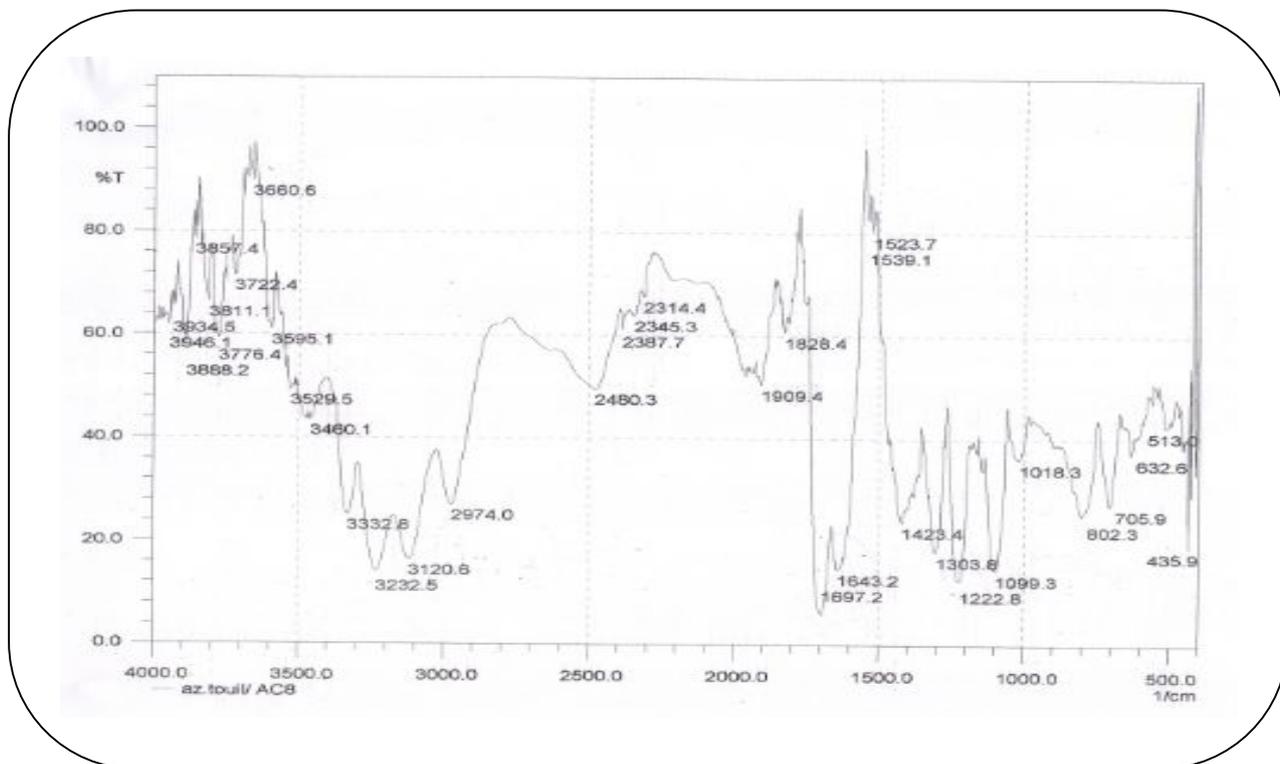
Declared none.

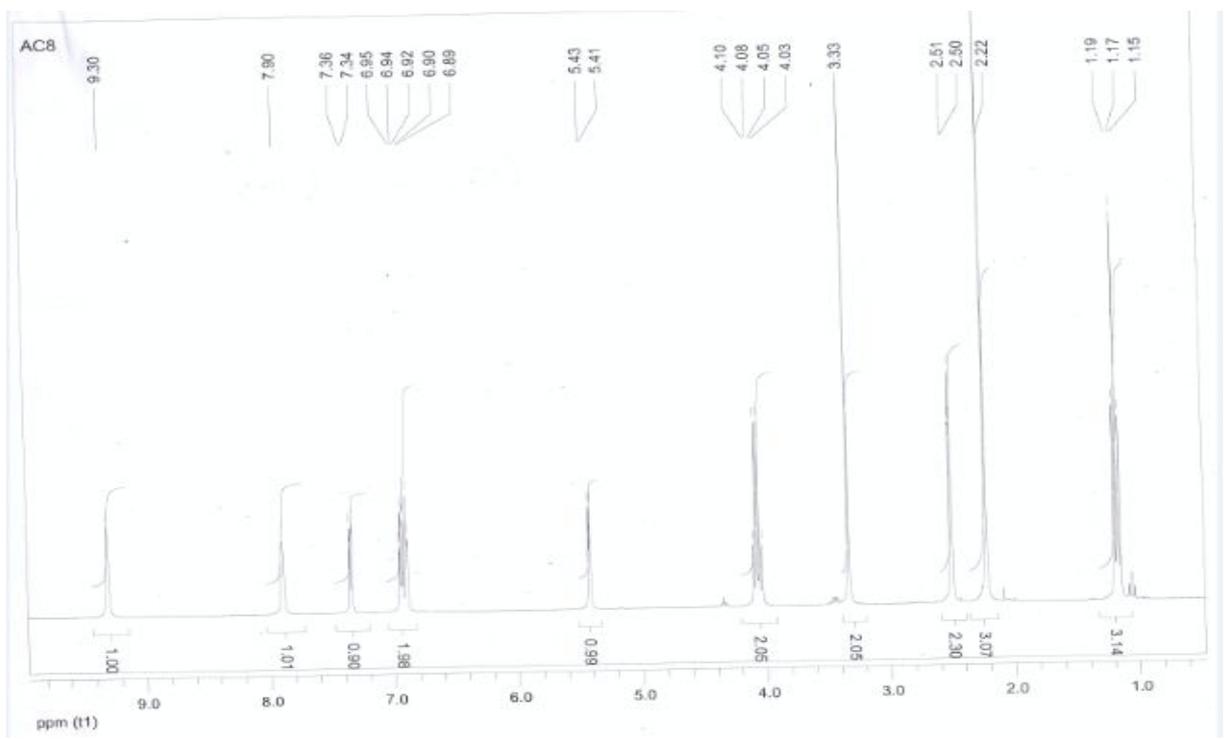
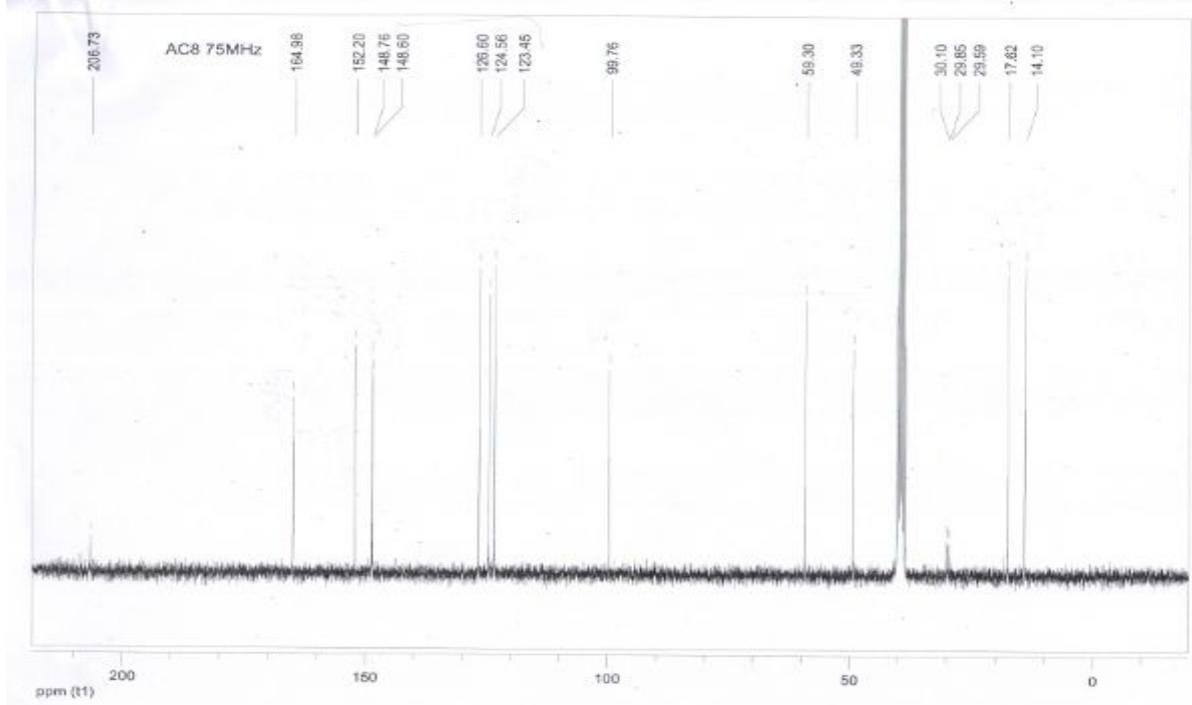
REFERENCES

- [1] Bahekar, S. S.; Shinde, D. B. Synthesis and anti-inflammatory activity of some [4,6-(4-substituted aryl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl]-acetic acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1733-1736.
- [2] Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. Dihydropyrimidine calcium-channel blockers. 3. 3-carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid-esters as orally effective anti-hypertensive agents. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806-811.
- [3] Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. Dihydropyrimidine calcium-channel blockers. 4. basic 3-substituted-4-aryl-1,4-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid-esters - potent antihypertensive agents. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254-3256.
- [4] (a) Kappe C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - a literature survey. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043-1052. (b) Kappe C. O. The generation of dihydropyrimidine libraries utilizing Biginelli multicomponent chemistry. *QSAR Comb. Sci.* **2003**, *22*, 630-645.
- [5] Nagarathnam, D.; Miao, S. W.; Lagu, B.; Chiu, G.; Fang, J.; Dhar, T. G. M.; Zhang, J.; and All. Design and synthesis of novel alpha(1a) adrenoceptor-selective antagonists. 1. Structure-activity relationship in dihydropyrimidones. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4764-4777.
- [6] Deres, K.; Schroder, C. H.; Paessens, A.; Goldmann, S.; Hacker, H. J.; Weber, O.; Kraemer, T.; Niewoehner, U.; Pleiss, U.; and All. Inhibition of hepatitis B virus replication by drug-induced depletion of nucleocapsids. *Science* **2003**, *299*, 893-896.
- [7] Lengar, A.; Kappe, C. O. Tunable carbon-carbon and carbon-sulfur Tunable carbon-carbon and carbon-sulfur cross-coupling of boronic acids with 3,4-dihydropyrimidine-2-thiones. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 771-774.
- [8] Kappe, C. O.; Shishkin, O. V.; Uray, G.; Verdino, P. Synthesis and reactions of Biginelli compounds, part 19 - X-ray structure, conformational analysis, enantioseparation, and determination of absolute configuration of the mitotic kinesin Eg5 inhibitor monastrol. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1859-1862.
- [9] Grover, G. J.; Dzwonczyk, S.; McMullen, D. M.; Normandin, D. E.; Parham, C. S.; Slep, P. G.; Moreland, S. Pharmacological profile of the dihydropyrimidine calcium-channel blockers sq-32,547 and sq-32,946. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1995**, *26*, 289-294.
- [10] Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C. and all. Novel alkaloids from the sponge batzella sp - inhibitors of HIV gp120-human CD4 binding. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182-1188.
- [11] Snider, B. B.; Chen, J.; Patil, A. D.; Freyer, A. Synthesis of the tricyclic portions of Batzelladines A, B and D. Revision of the stereochemistry of Batzelladines A and D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6977-6980.
- [12] Biginelli, P. Derivati Aldeiduredici Eteri Acetile Dossal-Acetic. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360-416.
- [13] Kappe, C. O. 100 years of the biginelli dihydropyrimidine synthesis. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937-6963.

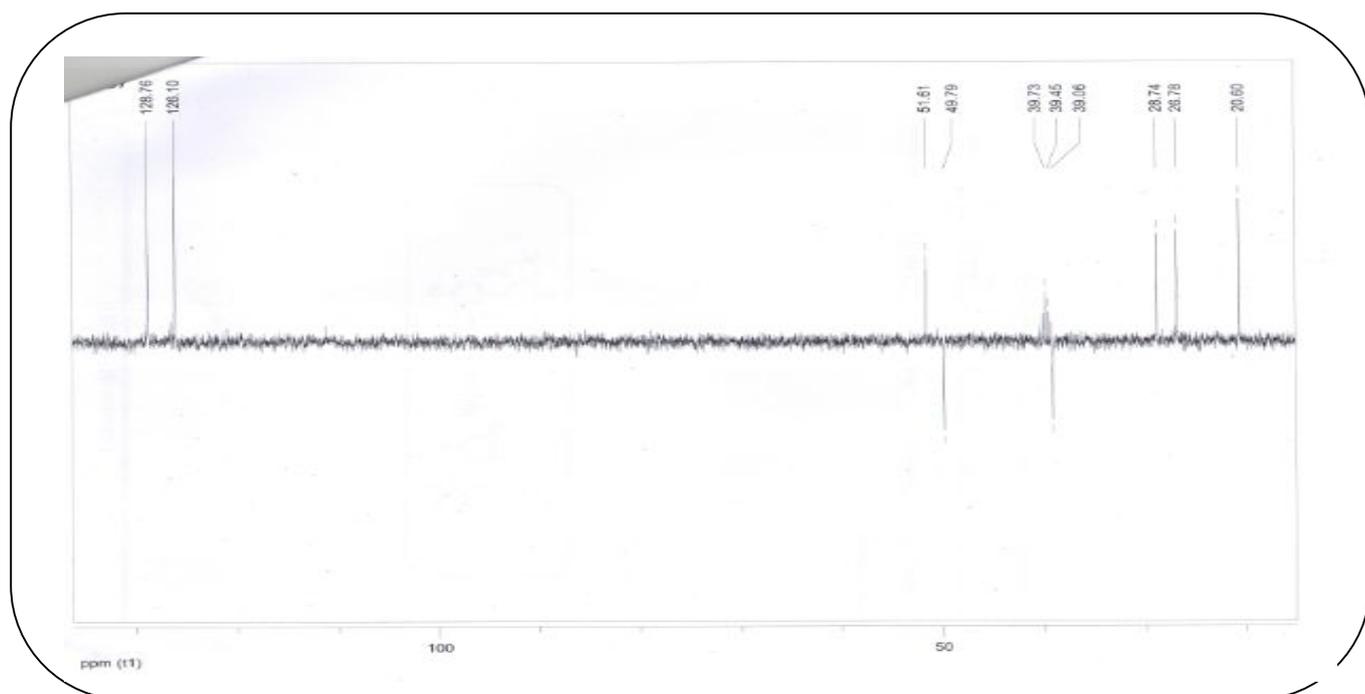
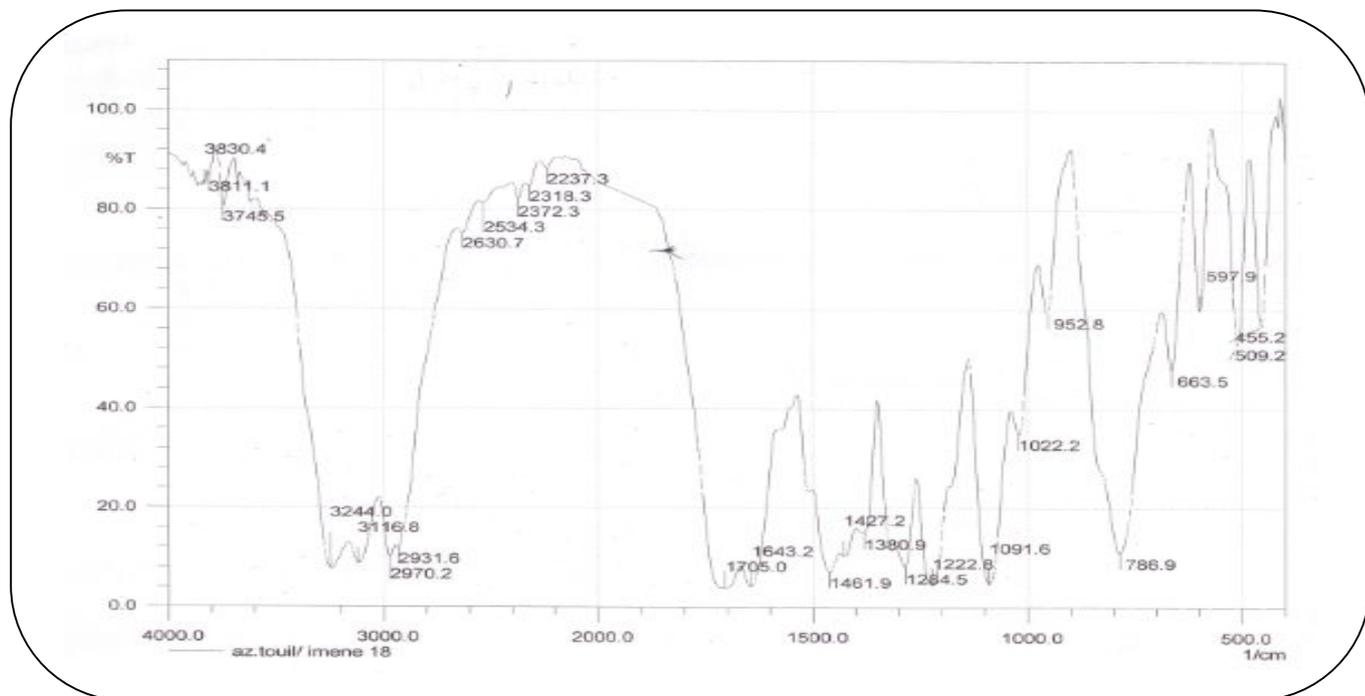
- [14] Sardhu, S. and J.S. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *ARKIVOC*, 2012 (1), 66-133.
- [15] Kumar, K. A.; Kasthuraiah, M.; Reddy, C. S.; Reddy, C. D. Mn(OAc)₂ center dot 2H₂O-mediated three-component, one-pot, condensation reaction: an efficient synthesis of 4-aryl-substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-ones. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7873-7875.
- [16] (a) Fu, N. Y.; Yuan, Y. F.; Cao, Z.; Wang, S. W.; Wang, J. T.; Peppo, C. Indium(III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction. *Tetrahedron* 2002, 58, 4801-4807. (b) Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. Indium(III) chloride-catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidinones by a three-component coupling of 1,3-dicarbonyl compounds, aldehydes, and urea: An improved procedure for the Biginelli reaction. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6270-6272.
- [17] Bigdeli, M.A.; Jafari, S.; Mahdavinia, G.H.; Hazarkhan, H. Trichloroisocyanuric acid, a new and efficient catalyst for the synthesis of dihydropyrimidinones. *Catal. Commun.* 2007, 8, 1641-1644.
- [18] (a) Kalita, H. R.; Phukan, P. CuI as reusable catalyst for the Biginelli reaction. *Catal. Commun.* 2007, 8, 179-182. (b) Wang, D.-C.; Guo, H.-M.; Qu, G.-R. Efficient, Green, Solvent-Free Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones via Biginelli Reaction Catalyzed by Cu(NO₃)₂·3H₂O. *Synth. Commun.* 2010, 40, 1115-1122.
- [19] Rafiq, E.; Jafari, H. A practical and green approach towards synthesis of dihydropyrimidinones: Using heteropoly acids as efficient catalysts. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2463-2466. (b) Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Bamoharram, F. F. 12-Molybdophosphoric acid: A recyclable catalyst for the synthesis of Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Catal. Commun.* 2006, 7, 373-376.
- [20] Shaabani, A.; Bazgir, A.; Teimouri, F. Ammonium chloride-catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent free conditions. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 857-859.
- [21] (a) De Souza, A. L. F.; de Oliveira, M. R. P.; Teixeira da Silva, E.; Fernandez, T. L.; Antunes, O. A. C. Biginelli reactions in molten ammonium bromides. *Heterocycl. Commun.* 2008, 14, 357-361. (b) Ahmed, B.; Khan, R. A.; Habibullah, Keshari, M. An improved synthesis of Biginelli-type compounds via phase-transfer catalysis. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 2889-2892.
- [22] De, S. K.; Gibbs, R. A. Ruthenium(III) chloride-catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. *Synthesis* 2005, 1748-1450.
- [23] Maheswara, M.; Oh, S. H.; Kim, K.; Do, J. Y. Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Using HClO₄·SiO₂ as a Heterogeneous and Recyclable Catalyst. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2008, 29, 1752-1754.
- [24] Chitra, S.; Pandiarajan, K. Calcium fluoride: an efficient and reusable catalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and their corresponding 2(1H)thione: an improved high yielding protocol for the Biginelli reaction. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 2222-2224.
- [25] Sharghi, H.; Jokar, M. Al₂O₃/MeSO₃H: A Novel and Recyclable Catalyst for One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones or Their Sulfur Derivatives in Biginelli Condensation. *Let. Org. Chem.* 2012, 9, 12-18.
- [26] Gawande, M. B.; Nagrik, D. M.; Ambhore, D. M. A One Pot Green Synthesis of 3,4 Dihydropyrimidin-2(1H)-ones/Thiones Catalyzed By MgO-ZrO₂ Under Solvent-Free Conditions. *Synth. Commun.* 2009, 39, 475-483.
- [27] (a) Varala, R.; Alam, M. M.; Adapa, S. R. Bismuth triflate catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones: An improved protocol for the Biginelli reaction. *Synlett* 2003, 67-70. (b) Su, W.; Li, J.; Zheng, Z.; Shena, Y. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by strontium(II) triflate under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6037-6040.
- [28] Adibi, H.; Samimi, K.A.; Beygzadeh, M. Iron(III) trifluoroacetate and trifluoromethanesulfonate: Recyclable Lewis acid catalysts for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones or their sulfur analogues and 1,4-dihydropyrimidines via solvent-free Biginelli and Hantzsch condensation protocols. *Catal. Commun.* 2007, 8, 2119-2124.
- [29] Mandlaue, P. G.; Joshi, R. S.; Nagargeje, D. R.; Gill, C. H. An efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones catalyzed by thiamine hydrochloride in water under ultrasound irradiation. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 3138-3140.
- [30] Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Ostapchuk, E. N.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. N-substituted ureas and thioureas in Biginelli reaction promoted by chlorotrimethylsilane: Convenient synthesis of N1-alkyl-, N1-aryl-, and N1,N3-dialkyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thiones. *Synthesis* 2007, 417-427.
- [31] Murata, H.; Ishitani, H.; Iwamoto, M. Synthesis of Biginelli dihydropyrimidinone derivatives with various substituents on aluminum-templated mesoporous silica catalyst. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 1202-1211.
- [32] Khabazzadeh, H.; Saidi, K.; Shebani, H. Microwave-assisted synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones using graphite supported lanthanum chloride as a mild and efficient catalyst. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 278-280.
- [33] Litvic, M.; Vecenaj, I.; Ladisic, Z. M.; Lovric, M.; Vinkovic, V.; Litvic, M. F. First application of hexaquaaluminum(III) tetrafluoroborate as a mild, recyclable, non-hygroscopic acid catalyst in organic synthesis: a simple and efficient protocol for the multigram scale synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones by Biginelli reaction. *Tetrahedron* 2010, 66, 3463-3471.
- [34] 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.
- [35] (a) Karthikeyan, P.; Aswar, S. A.; Muskarwar, P. N. Development and efficient 1-glycyl-3-methyl imidazolium chloride-copper(II) complex catalyzed highly enantioselective synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *J. Organomet. Chem.* 2013, 723, 154-162. (b) Kefayati, H.; Asghari, F.; Khanjarian, R. 1-Methylimidazolium hydrogen sulfate/chlorotrimethylsilane: An effective catalytic system for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and hydroquinazoline-2,5-diones. *J. Mol. Liq.* 2012, 172, 147-151.
- [36] Sohn, J.-H.; Choi, H. M.; Lee, S.; Joung, S.; Lee, H.-Y. Probing the Mode of Asymmetric Induction of Biginelli Reaction Using Proline Ester Salts. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 3858-3862. (b) Wan, J.-P.; Pan, Y.-J. Chemo-/regioselective synthesis of 6-unsubstituted dihydropyrimidinones, 1,3-thiazines and chromones via novel variants of Biginelli reaction. *Chem. Commun.* 2009, 2768-2770.
- [37] Patil, S.; Jadhav S.D.; Mane, S.Y. Pineapple Juice As a Natural Catalyst: An Excellent Catalyst for Biginelli Reaction. *J.OC.* 2011, 1, 125-131. (b) Patil, S.; Jadhav S.D.; Deshmukh, M.B. Natural Acid Catalyzed Multi-component Reactions as a Green Approach. *Arch. Appl. Sci. Res.* 2011, 3, 203-208.
- [38] Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. Phenylboronic acid as a mild and efficient catalyst for Biginelli reaction. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 5697-5699.
- [39] Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. A one-pot Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones catalyzed by triphenylphosphine as Lewis base. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6119-6121.
- [40] Debache, A.; Boulcina, R.; Tafer, 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. *Let. Org. Chem.* 2010, 7, 272-276.

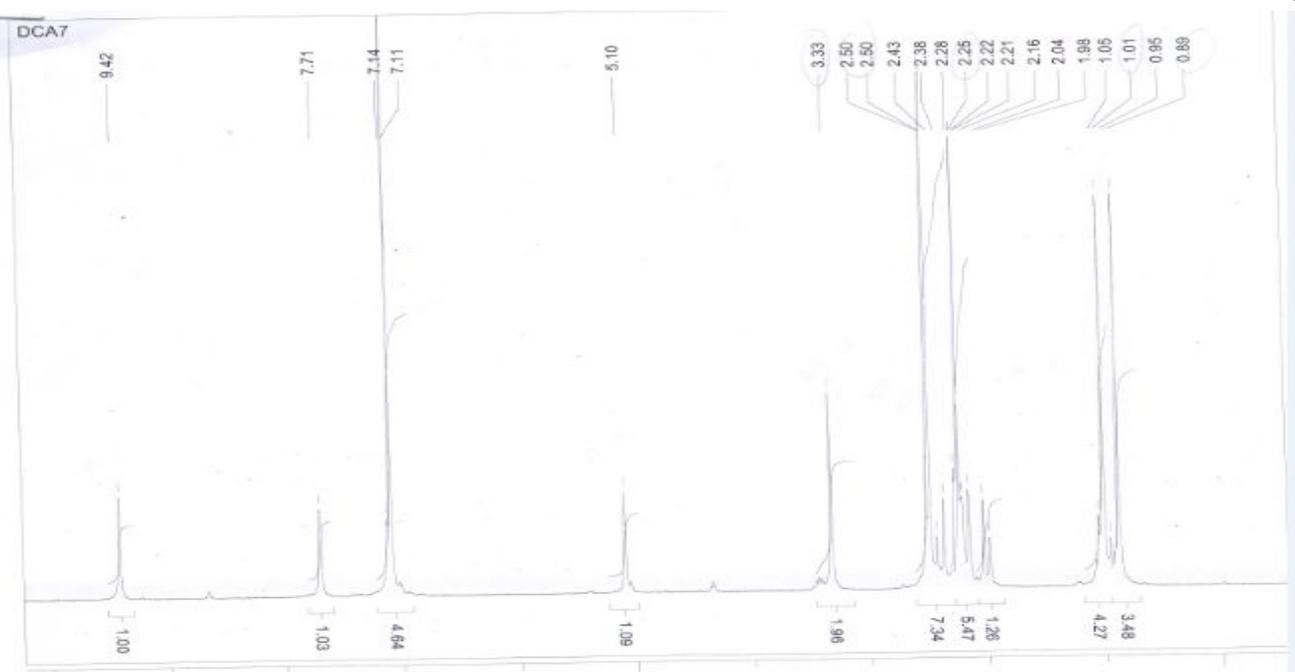
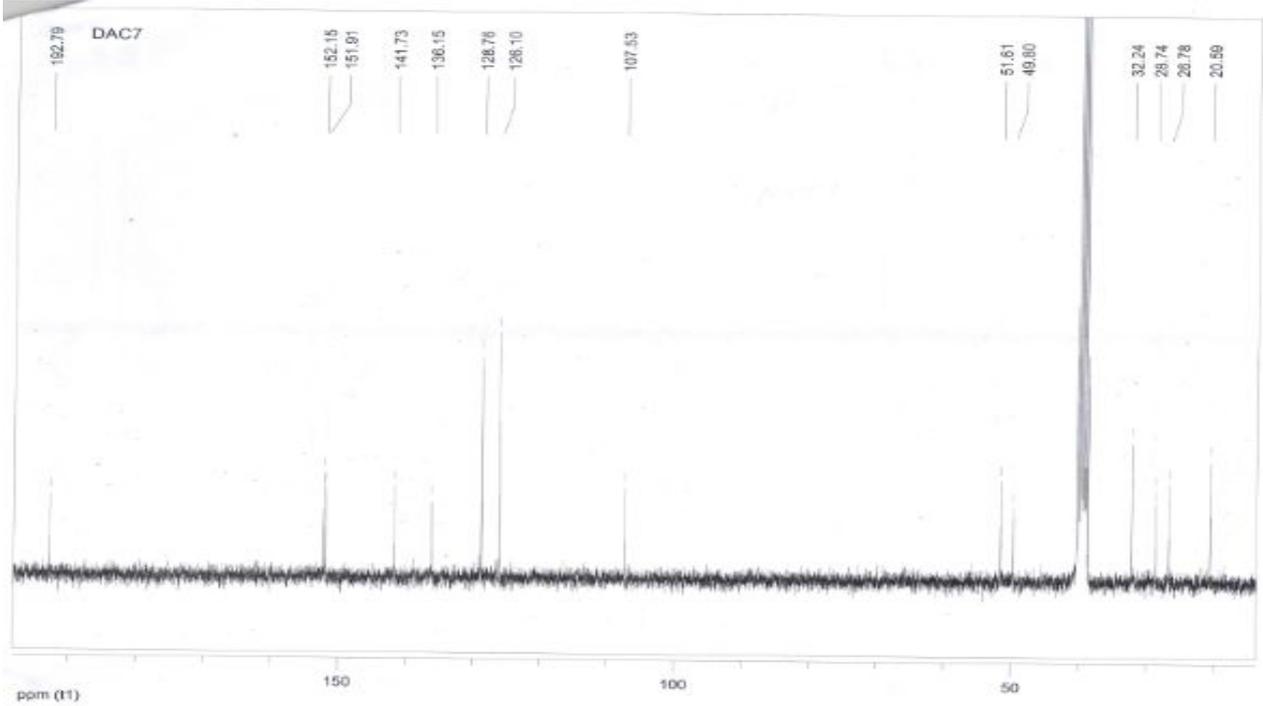
4i) : 6-méthyl-2-oxo-4-(thiophèn-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle :
(DHPMs)



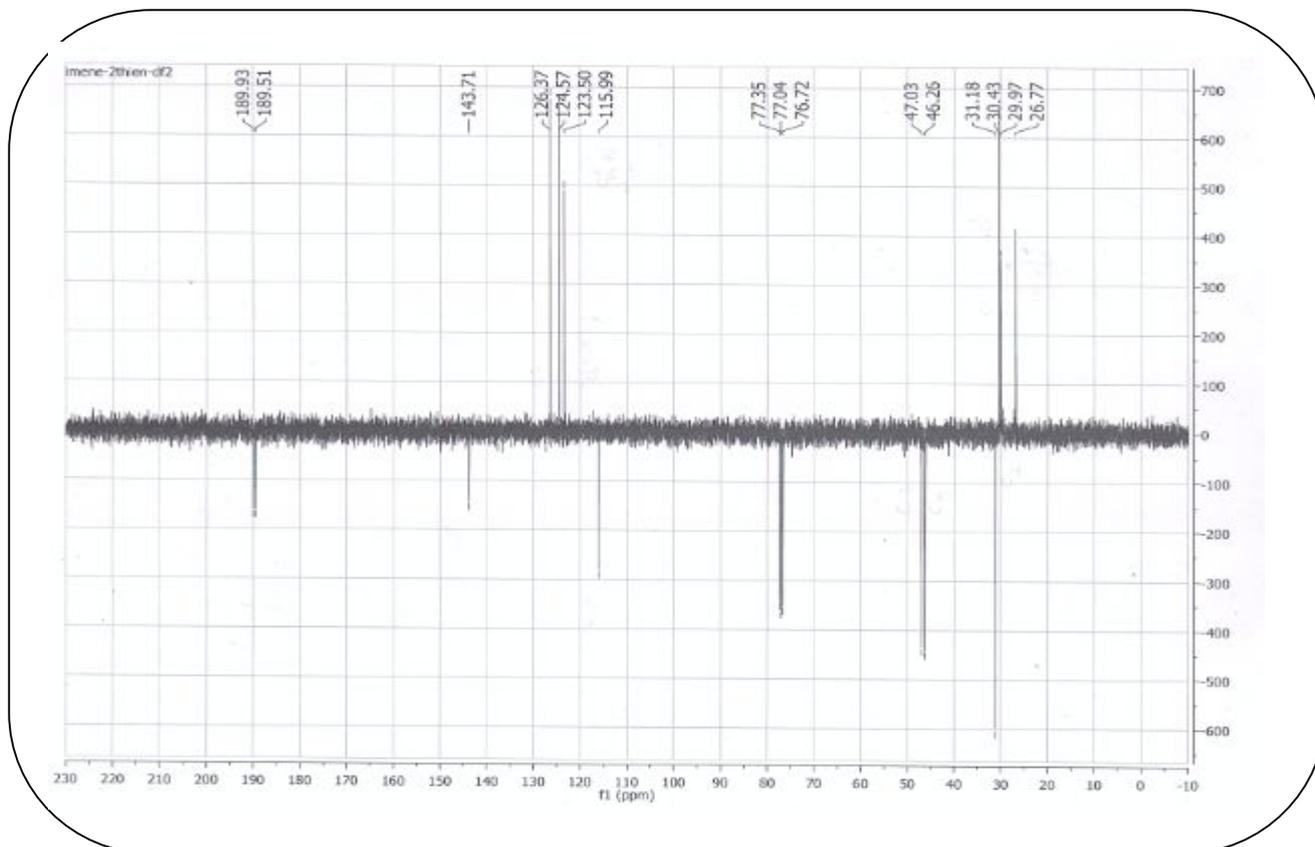
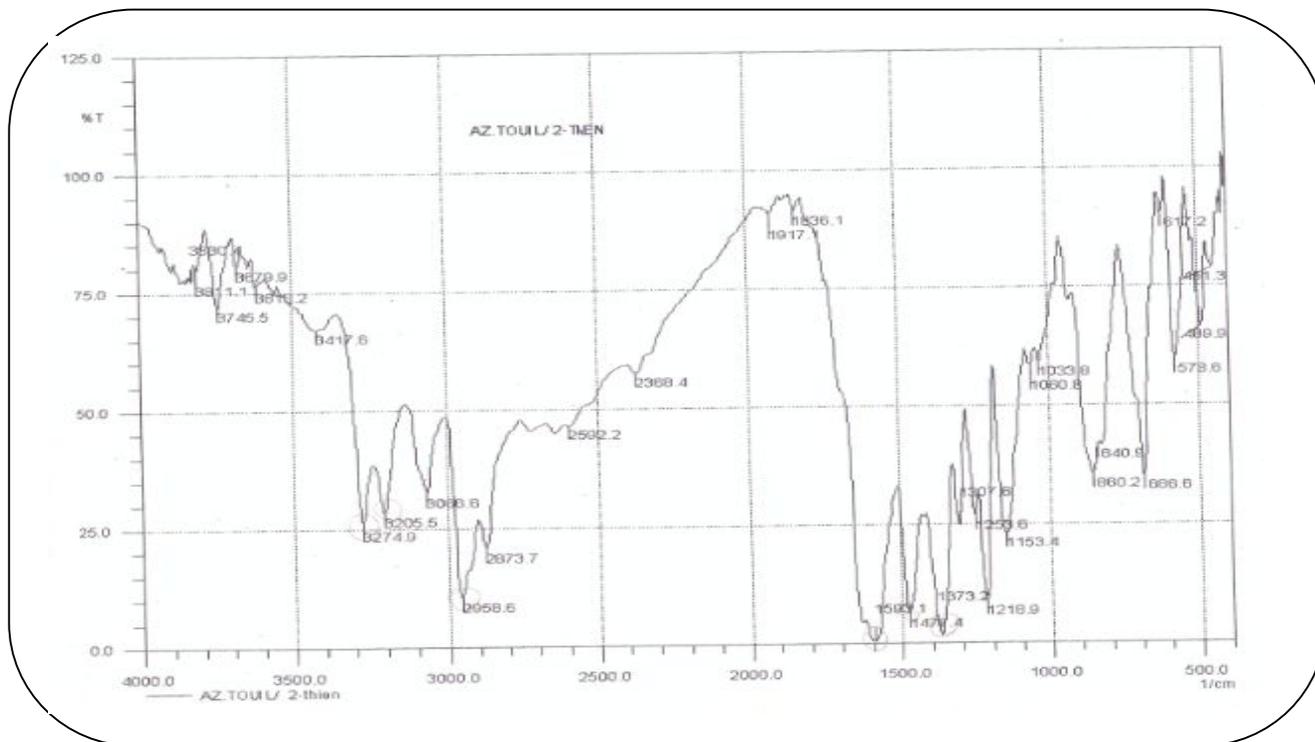


4q : 4-(4-chlorophényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5(1H,6H)-dione:
(DHPMs)

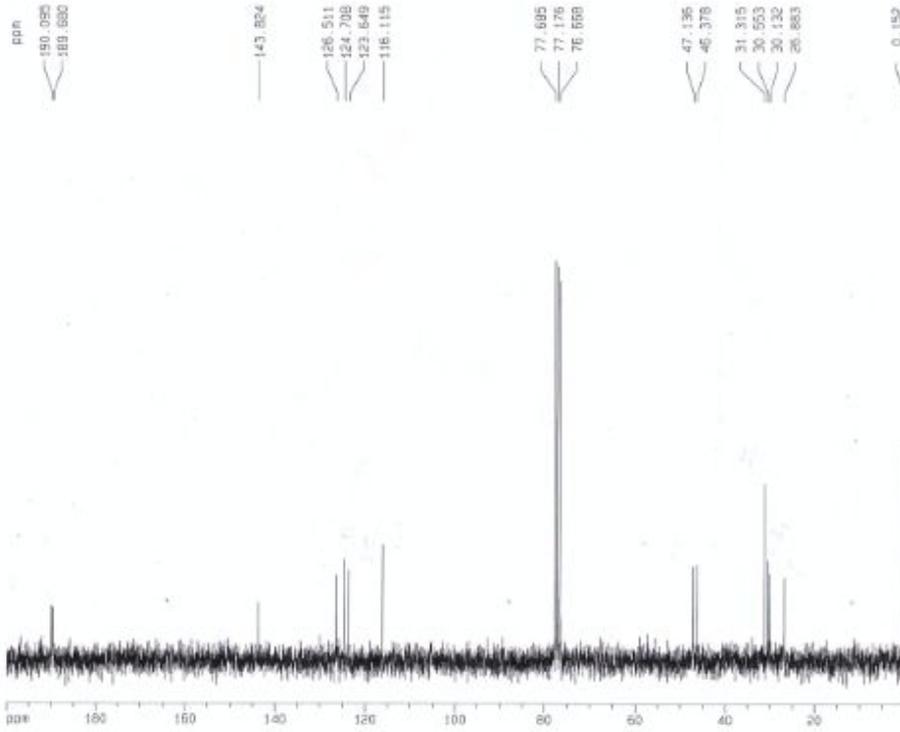




5d): 3,3,6,6-tétraméthyl-9-(thiophen-2-yl)-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H,5H,9H,10H)-dione: (DHPs)



Spectre carbone : ADS[2thiendf]



Current Data Parameters
NAME ads[2thiendf]
EXPNO 9
PROCNO 1

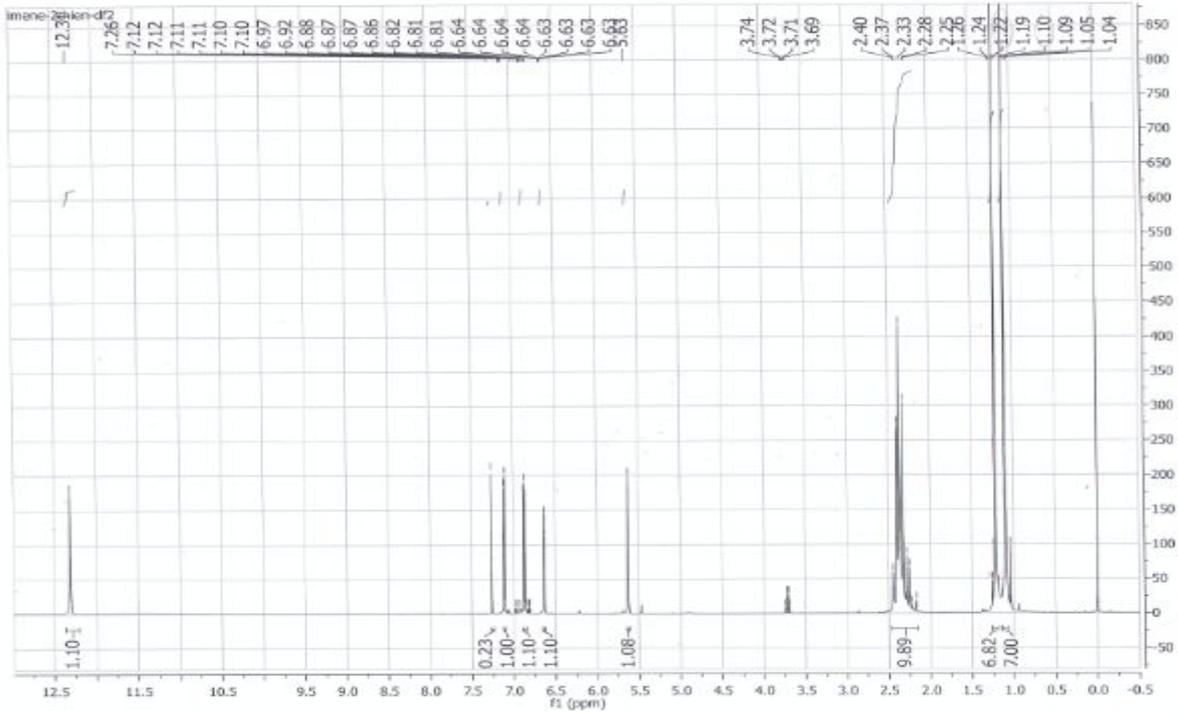
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 2013005
Time 15.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm SWH 14
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 339
DS 4
SWH 15773.271 Hz
FIDRES 0.23859 Hz
AQ 2.2645943 sec
RG 8152
DM 31.803 sec
DE 7.50 umol
TE 300.2 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
d12 0.0000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 7.00 umol
PL1 -6.00 dB
SFO1 62.902000 MHz

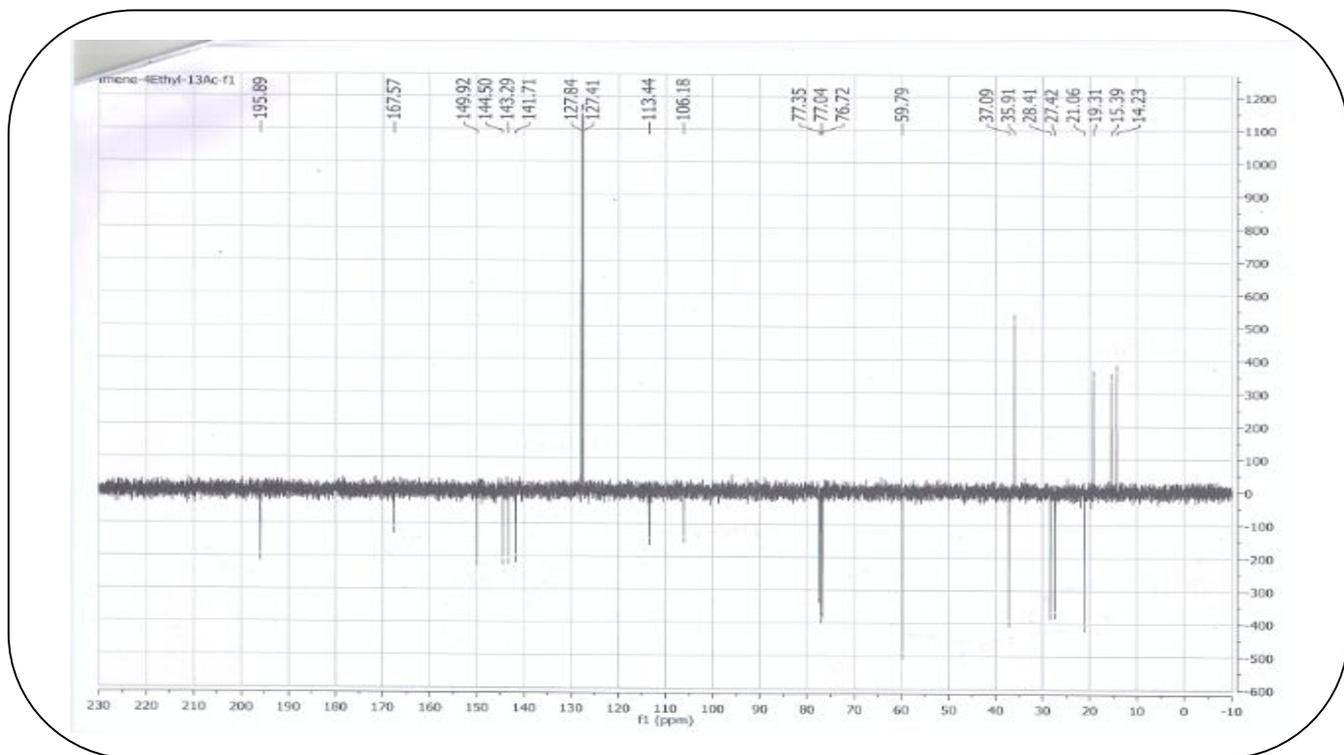
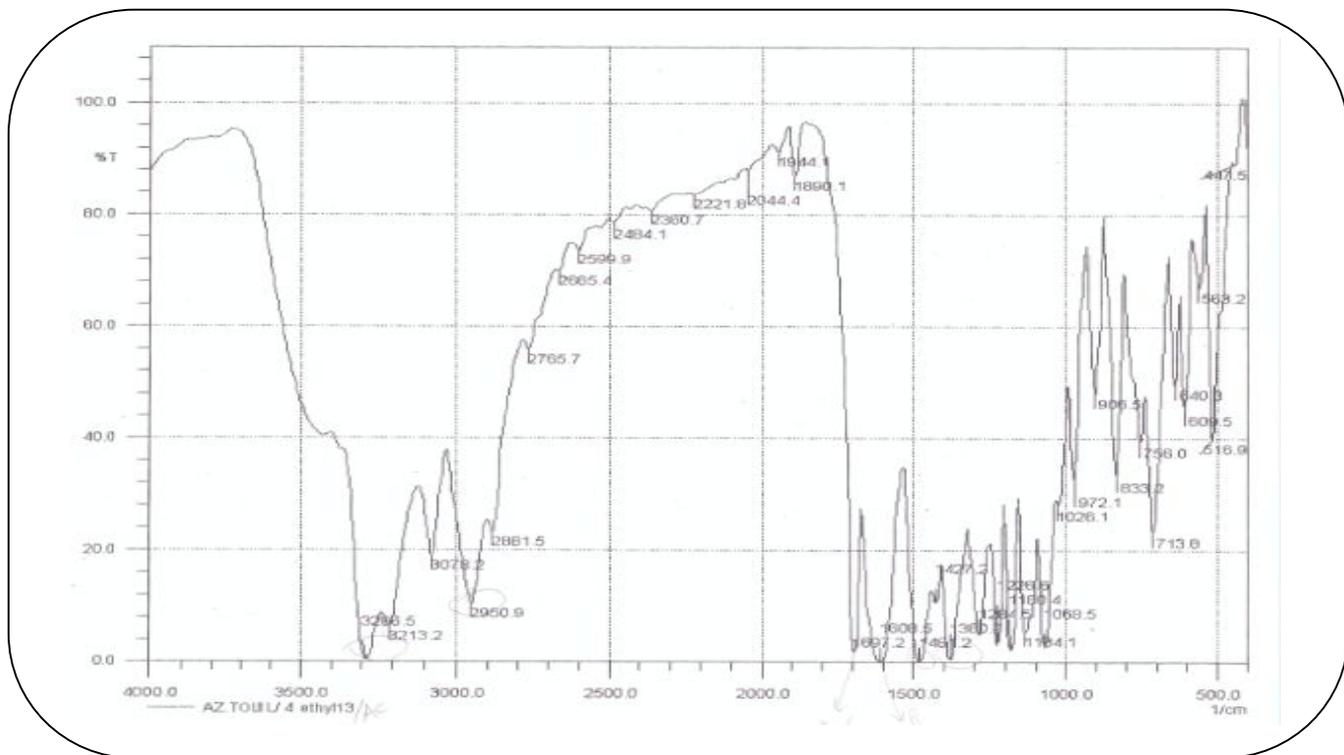
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 180.000 sec
PL2 -6.00 dB
PL32 90.00 dB
PL12 90.00 dB
SFO2 250.130000 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.9045321 MHz
RG 64
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

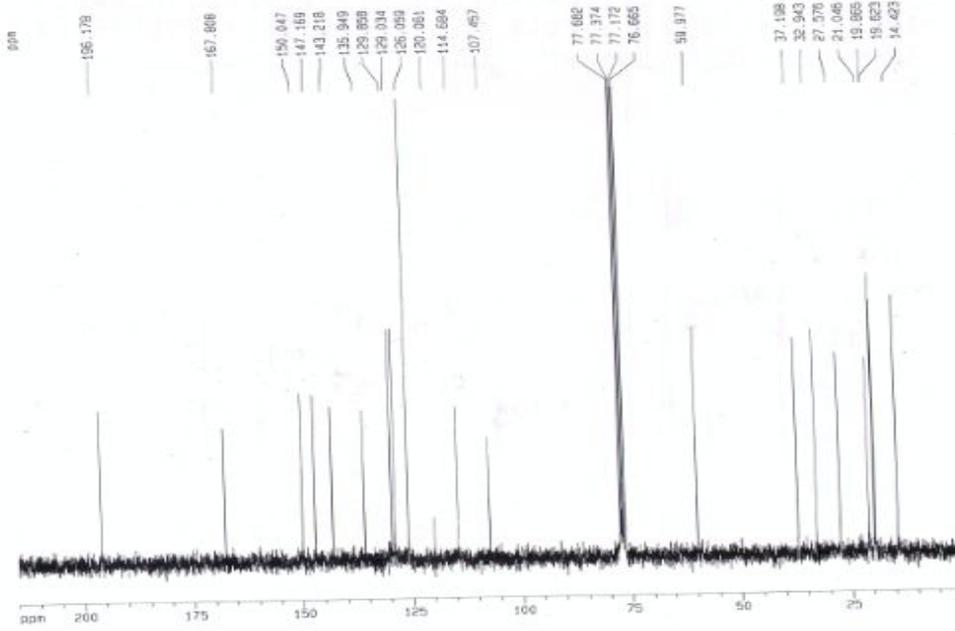
SD WFF post parameters
EX 20.00 cm
FOP 230.000 umol
F1 17576.59 Hz
FOP 0.000 umol
F2 0.00 Hz
FPMCH 13.00000 umol/cm
VCOM 021.54020 Hz/cm



5q): 4-(4-éthylphényl)-2-méthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-héxahydroquinoline-3-carboxylate d'éthyle: (DHPs)



AOSIF1-9 13C



Current Data Parameters
 NAME: aosif1-9
 EXPNO: 2
 PROCNO: 1

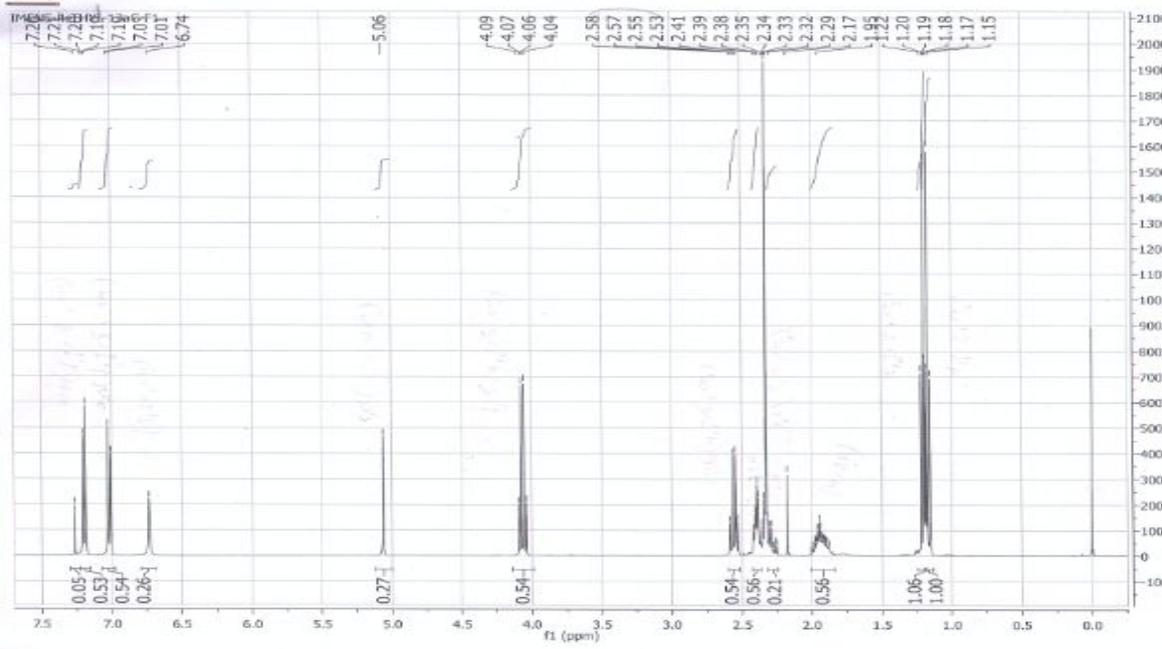
F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 201807
 Time: 13:00
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm QNP 1H
 PULPROG: zgpg30
 VS: 200.130
 SOLVENT: CDCl3
 NS: 641
 DS: 4
 SWH: 20015.555 Hz
 FIDRES: 0.330030 Hz
 AQ: 1.484400 sec
 RG: 652
 SW: 22.000 usec
 SE: 7.58 usec
 TE: 300.2 K
 D1: 2.0000000 sec
 d11: 0.1200000 sec
 d12: 0.0002000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1: 13C
 P1: 7.00 usec
 PL1: 0.00 dB
 SFO1: 101.6261260 MHz

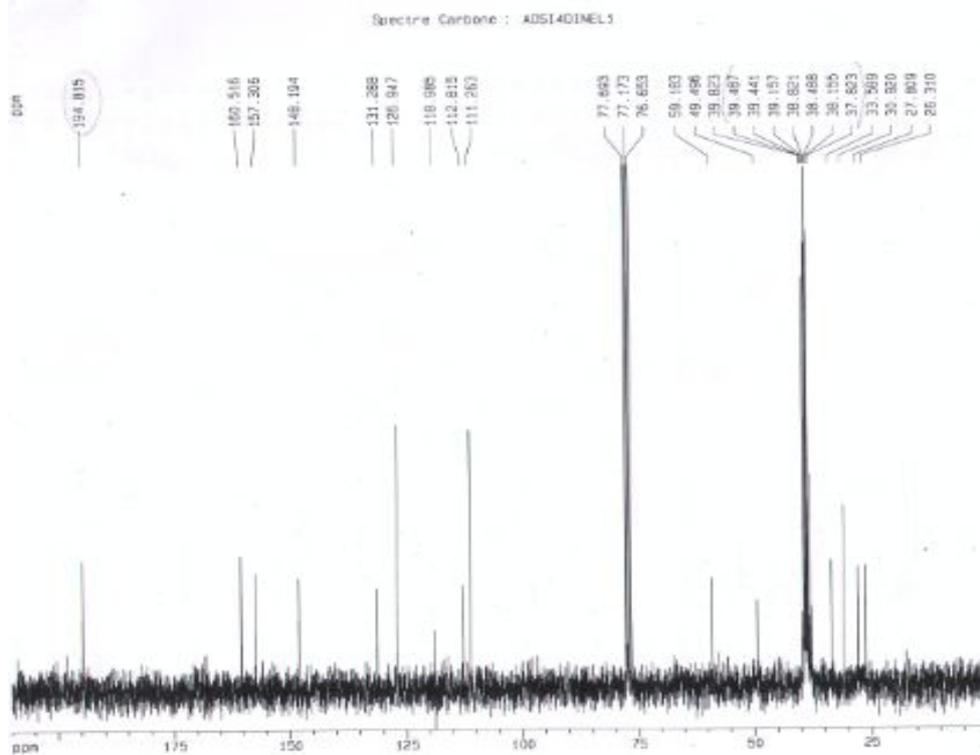
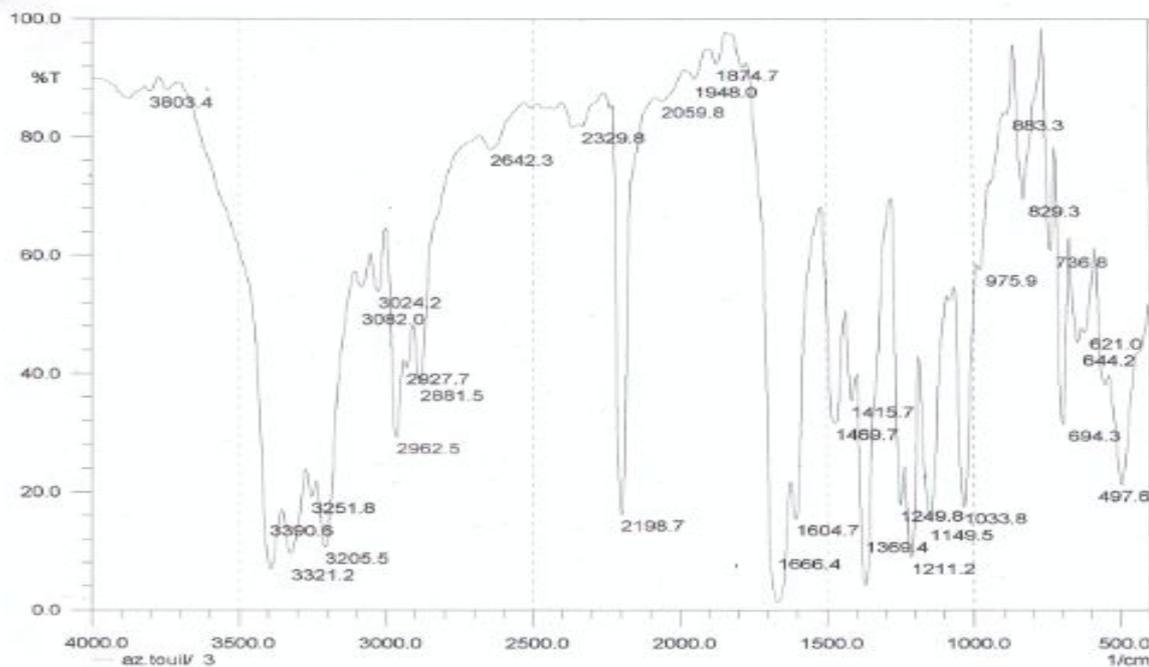
----- CHANNEL f2 -----
 NUC2: 1H
 P2: 3.00 usec
 PL2: 0.00 dB
 PL12: 19.00 dB
 PL13: 19.00 dB
 SFO2: 500.1360985 MHz

F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 101.6261260 MHz
 NW: 5.00 MHz
 SD: 0.00 Hz
 LB: 1.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.40

13C NMR data parameters
 CA: 20.00 usec
 T1R: 2.0000000 sec
 F1: 132.9246 MHz
 F2P: 0.0000000 Hz
 SFO: 101.6261260 MHz
 HMCW: 10.75000 ppm/cm
 K2C8: 406.12376 Hz/cm

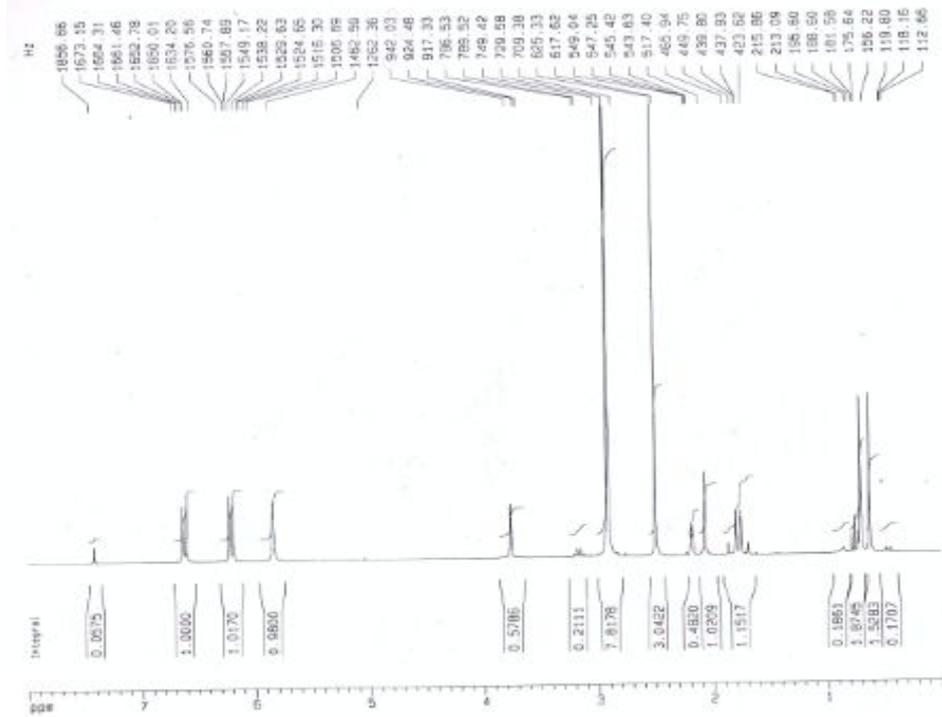


4d) : 2-amino-4-(4-(diméthylamino)phényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile : (THPs)



SPECTRE CARBONE : ADSI4DIMEL3
 ----- CHANNEL F1 -----
 NAME 4444444415
 EXPNO 2
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130321
 Time 14:26
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zgpg30
 ID 80030
 SOLVENT DMS-D
 NS 171
 DS 4
 SWH 10025.811 Hz
 FIDRES 0.218914 Hz
 AQ 2.684348 sec
 RG 11585.2
 CW 31.800 usec
 DE 7.50 usec
 TE 300.2 K
 D1 2.0000000 sec
 d12 0.0000000 sec
 a12 0.0000000 sec
 ----- CHANNEL F2 -----
 NAME 13C
 P1 7.50 usec
 PL1 -4.20 dB
 SFO1 81.921300 MHz
 ----- CHANNEL F3 -----
 NAME2
 P2
 PL2
 SFO2
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 81.9213155 MHz
 OF 0
 MHZ 1M
 SSB 0
 LB 0.83 Hz
 GB 0
 AC 1.49
 F3 - Raw data parameters
 CX 28.83 cm
 F10 100.000 dB
 F1 13028.03 Hz
 F2 0.900 dB
 F3 0.00 Hz
 GAIN 16.56000000
 LDC 48.882 Hz/Hz

Spectre Proton : A051401NEL1



Current Data Parameters
 NAME: a051401NEL1
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1

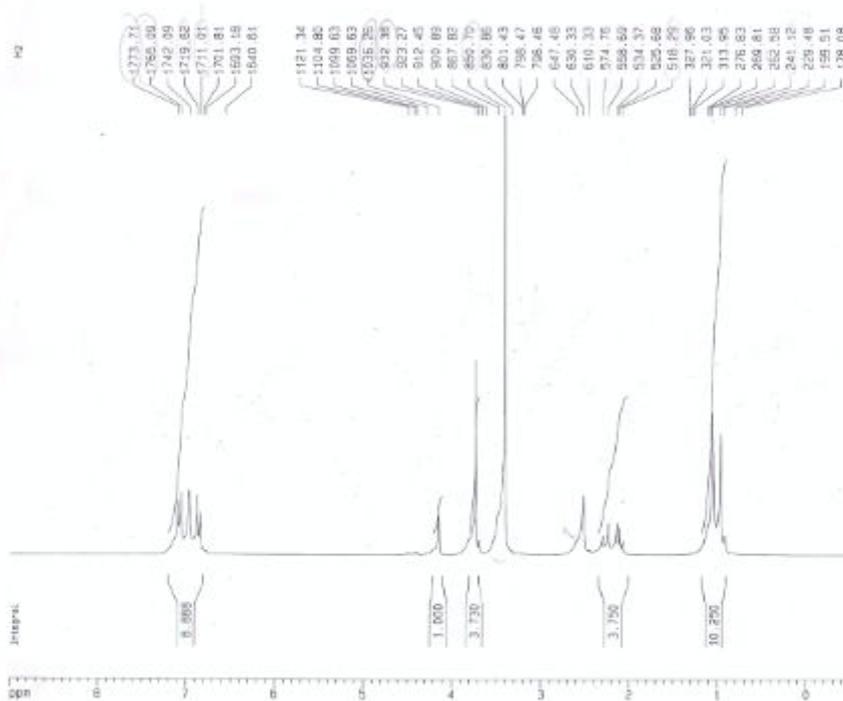
F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20120221
 Time: 14:19
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm QNP 1H
 PULPROG: zgpg30
 TD: 32768
 SOLVENT: DMSO
 NS: 64
 DS: 4
 SWH: 6175.882 Hz
 FIDRES: 0.137828 Hz
 AQ: 2.5924895 sec
 RG: 191.3
 DW: 36.600 nsec
 DE: 7.50 nsec
 TE: 300.2 K
 D1: 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1: 1H
 P1: 35.00 nsec
 PL1: -6.00 dB
 SFO1: 500.1375447 MHz

F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 260.1300845 MHz
 WDE: 0.00000000
 LB: 0.30 Hz
 GB: 0
 PC: 1.00

1D NMR list parameters
 CX: 20.00 cm
 FXP: 8.000 ppm
 F1: 895.04 Hz
 F2: 0.000 ppm
 F3: 0.00 Hz
 SWHCK: 0.40000 ppm/cm
 HZCM: 130.05263 Hz/cm

80s446012



Current Data Parameters
NAME 80s446012
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130908
Time 15.03
Date_ 0801
PROCNO 1
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 64
DS 0
SWH 10531.326 Hz
FIDRES 0.300000 Hz
AQ 1.2076322 sec
RG 64
SW 39.950 usec
DE 7.50 usec
TE 300.0 K
D1 1.0000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 35.00 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 250.1305447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR parameters
CH 00.00 cm
F3 0.000 ppm
F4 2051.17 Hz
F2P -0.500 ppm
F2 -125.07 Hz
PCNCH 0.47500 ppm/cm
PCN 108.81175 Hz/cm

Résumé:

Dans ce manuscrit, nous avons exposé l'objectif de notre étude, et les résultats obtenus. Nous nous sommes intéressés au développement de nouveaux protocoles qui rentrent dans le domaine de la chimie verte (chimie durable), en proposant deux nouveaux catalyseurs acides de Brønsted d'origine naturelle (l'acide ascorbique, et l'acide acétylsalicylique), les réactions dont on a fait l'étude sont des réactions à composants multiples: la réaction de Biginelli, Hantzsch et la synthèse des benzopyranes qui sont présentées dans trois chapitres.

Les trois réactions sont menées dans un milieu sec, ce qui a été un plus pour notre recherche, nous avons pu obtenir de très bons résultats, que ce soit pour les rendements, ou pour les temps nécessaires pour le déroulement des réactions. Nous avons aussi enrichi la bibliothèque des molécules, par la production de nouvelles molécules avec de très bons rendements dans des temps record.

Mots clés: chimie verte, acide ascorbique, acide acétylsalicylique, réactions à composants multiples, la réaction de Biginelli, Hantzsch et la synthèse des benzopyranes.

المخلص:

في هذا المخطوط، شرحنا الغرض من دراستنا، والنتائج التي تم الحصول عليها. ونحن مهتمون بتطوير بروتوكولات جديدة التي تقع ضمن مجال الكيمياء الخضراء (الكيمياء المستدامة) ، ولهذا نقدم اثنين من أحماض البرونستيد الجديدة و هي من المواد الحفازة ذات الأصل الطبيعي (حمض الاسكوريك وحمض أسيتيل الساليسيليك) ، التفاعلات التي قمنا بها في دراستنا هذه هي التفاعلات المتعددة المركبات مثل تفاعل بيجينيلى و هانتش و بينزوبيران

التفاعلات الثلاثة اجريت في وسط جاف ، الذي كان بمثابة اضافة لأبحاثنا فتمكنا من الحصول على نتائج جيدة جدا، و حصلنا على وقت و مردود جيدين، قمنا أيضا باثراء مكتبة المركبات ، وإنتاج جزيئات جديدة مع غلة جيدة جدا في وقت قياسي

الكلمات الرئيسية : الكيمياء الخضراء ، حمض الأسكوريك، حمض أسيتيل الساليسيليك ، التفاعلات المتعددة المكونات ، تفاعل بيجينيلى و هانتش و بينزوبيران

Abstract:

In this manuscript, we explained the purpose of our study, and the results obtained. We are interested in developing new protocols that fall within the field of green chemistry (sustainable chemistry), offering two new Brønsted acids of natural origin catalysts (ascorbic acid and acetylsalicylic acid); the reactions on which we did our study are multi-component reactions: reaction Biginelli, Hantzsch and synthesis of benzopyran which are divided into three chapters.

The three reactions are carried out in a dry environment, which was a plus for our research, we could obtain very good results, that are for returns or for necessary for the progress of the reactions, we have also enriched the library of molecules, the production of new molecules with very good yields in record time.

Keywords: green chemistry, ascorbic acid, acetylsalicylic acid, multicomponent reactions, the reaction of Biginelli, Hantzsch and synthesis of benzopyran.