

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
UNIVERSITE FRERES MENTOURI-CONSTANTINE 1
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :

N° Série :

THESE

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en
sciences

Spécialité :
Chimie Organique

Option :
Synthèse Organique

Thème :

*Élaboration de nouvelles voies catalytiques vis-à-vis
des RMCs type Biginelli et pseudo-Biginelli et
Synthèse de nouvelles molécules
tétrahydrobenzo[b]pyranes*

Par :

Ahmed Abderrahim YAHIAOUI

Devant le Jury :

Président :	S. RHOUATI	Prof.	Université des Frères Mentouri Constantine 1
Examineur :	H. HARKAT	Prof.	Université de Batna
Examineur :	A. GOUASMIA	Prof.	Université de Tébessa
Rapporteur :	B. BOUMOUD	Prof.	Université des Frères Mentouri Constantine 1

2019

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au « *Laboratoire de synthèse de molécules d'intérêt biologiques* » au département de chimie à l'université des Frères Mentouri Constantine1, dans le cadre d'une thèse de Doctorat en science chimie organique sous la direction de monsieur le professeur **B.BOUMOU**D. Je tiens à le remercier tout particulièrement de m'avoir accueilli 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.

Je tiens à remercier :

Monsieur **S. RHOUATI**, professeur à l'université des Frères Mentouri Constantine 1, pour avoir accepté de présider le jury de soutenance.

Madame **H. HARKAT**, professeure à l'université de Batna, Monsieur **A. GOUASMIA**, professeur à l'université de Tebessa, pour avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur **A. DEBACHE**, Madame **T. BOUMOU**D, pour leurs générosités, leur enthousiasme et tous leurs conseils scientifiques qu'ils m'ont prodigué.

Monsieur **R. BOULCINA** et Madame **W. GHANEM** avec qui j'ai fait mes premiers pas dans le laboratoire.

Je remercie mes amis, mes collègues au laboratoire, et tous 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.

Abréviations

MCR	Réaction à composants multiples	EtOH	Ethanol
DHPMs	Dihydropyrimidines	°C	Degré Celsius
THPs	Tétrahydropyranes	min	Minute
B-3CR	réaction à trois composants de Biginelli	T°	Température
6CR	réaction à six composants	T. amb	Température ambiante
Vit.C	Vitamine C	Δ	Chauffage
MIC	Isocyanate de méthyle	% mol	Pourcentage molaire
M-O	Micro-ondes	Cat	Catalyseur
U-S	Ultrasons	Rdt	Rendement
R	Radical	Ar	Aryle
CCM	Chromatographie sur Couche Mince	THF	Tétrahydrofurane
UV	Ultra-violet	m A	Milliampère
IR	Infra-rouge	ppm	Partie par million
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire	DMSO	Diméthylsulfoxyde
T° . fus	Température de fusion	Vit.E	Vitamine E
Eq	Equivalent	h	Heure
Freq	Fréquence	ss	Sans solvant
UIPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry		
EWG	Electron Withdrawing Groupe		

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.

Spectromètre à transformée de Fourier BRUCKER DPX 300 (300 MHz pour le ^1H , 75 MHz pour le ^{13}C) du département de Chimie de l'université Salerno.

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 ; **sL**: singulet large ; **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 :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre JASCO FT/ IR-6300 du département de physique de l'université des frères Mentouri-Constantine 1, Et Spectromètre Shimadzu F IR-8201 PC de l'université des frères Constantine1. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr ou L'utilisation de la technique Scan à résolution. 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 » et «Electrothermal Digital Melting Points Apparatus SMP30» et n'ont pas été corrigés.

Appareil à ultrasons :

L'appareil utilisé est VCX 130 PB / VCX 130 FSJ Appareil de laboratoire ultrasonique puissant (130 W, 20 kHz) pour fonctionnement en mode autonome, réglage automatique de la fréquence, amplitude réglable de 20 à 100%, impulsion réglable de 0 à 100%.

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
Chapitre I : Les Réactions Multicomposantes	
I-1- Introduction.....	06
I-2- Classification des réactions multi-composantes.....	07
I-2-1- Réactions multicomposantes de type (I).....	07
I-2-2- Réactions multicomposantes de type (II).....	08
I-2-3- Réactions multicomposantes de type (III).....	08
I-3- Chronologie des RMCs.....	09
I-3-1- Réaction de Laurent et Gerhardt	09
I-3-2- Réaction de Strecker.....	09
I-3-3- Réaction de Hantzsch	10
I-3-4- Réaction de Radziszewski.....	11
I-3-5- Réaction de Biginelli.....	11
I-3-6- Réaction de Mannich.....	12
I-3-7- Réaction de Passerini	13
I-3-8- Réaction de Bucherer-Bergs	13
I-3-9- Réaction d'Asinger	14
I-3-10- Réaction d'Ugi	14
I-3-11- Réaction de Gewalt	15
I-4- Conclusion.....	16

Chapitre II : NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX PRODUIT DE BIGINELLI	
II.1. Introduction.....	18
II-2 Evolution de la réaction de Biginelli.....	20
II-2-1- antihypertenseurs.....	22
II-2-2- Antiviraux.....	23
II-2-3- anti-tumoraux.....	23
II-2-4- Epileptique	25
II-2-5- Antibiotique et anti parasitaire.....	25
II-2-6- Action anti inflammatoire.....	27
Librairie des aldéhydes.....	29
Librairie de l'Urée et dérivés.....	31
Librairie des β -dicarbonylés et autres à hydrogène actif.....	32
II-3- Etude de la réaction de Biginelli.....	34
II-4- La réaction de Biginelli et la catalyse acide.....	35
II-4-1- De la catalyse par les acides de Bronsted.....	35
II-4-2- De la catalyse par les acides de Lewis.....	36
II.5 Résultats et discussion.....	37
II-5 -1- Etude du pouvoir catalytique du nitrate de sodium.....	38
II-5-1-1 Mécanisme réactionnel.....	42
II-5-2 Utilisation le nitrate de strontium.....	42
II-5-2-1 Étude du mécanisme.....	46
II.5-3 Analyse structurale	47
II.5-3-1 Spectroscopiques IR.....	47

II.5-3-2 Spectroscopie RMN ¹ H	48
II.5-3-3 Spectroscopie RMN ¹³ C.....	49
II.6-Conclusion	56
Chapitre III : Nouvelle voie catalytique d'accès aux Tétrahydrobenzo[b]pyrane	
III.1-Introduction	58
III-2- Propriétés biologiques et pharmacologiques.....	58
III-2-1- Activités antibactérienne	58
III-2-2- Propriétés anticancéreuses	59
III-2-3- Activité de kinase et activités antiproliférative.....	60
III-2-4- Activité antioxydante.....	61
III-2-5- Activités neuroprotectives	62
III-2-6- Activité protectrice du cartilage : antirheumatic.....	63
III-3- METHODES DE SYNTHÈSE	63
III.4.1 : Catalyse par les bases de Lewis	63
III.4.2 : Catalyse par les acides de Lewis.....	65
III-4-3 : Catalyse par les acides protoniques	66
III-4-4 Catalyse par les liquides ioniques.....	67
III-4-5 Catalyse par les nanoparticules	69
III.4.6 : Catalyse sur support.....	71
III.4.7 : Synthèse asymétrique.....	71
III-5- Étude, analyse et détermination de nouvelles conditions de synthèse des benzopyranes.....	72

III-5-1- Mise au point d'une nouvelle voie catalytique.....	72
III-5-1-1- Influence de la quantité de catalyseur	73
III-5-1-2- Influence du solvant	74
III-5-2- Applications des nouvelles voies dans la préparation des tétrahydrobenzopyranes	75
III-5-2-1- Préparation des tétrahydrobenzo[b]pyranes (4a-j).....	75
III-5-2-2 Etude du mécanisme réactionnel.....	77
III-5-3 Interprétation générale des spectres	78
III-5-3-1- Spectroscopiques IR.....	78
III-5-3-2- Spectroscopie RMN ¹ H	78
III-5-3-3- Spectroscopie RMN ¹³ C.....	79
III-5-4- Synthèse de nouveaux dérivés de tétrahydrobenzo[b]pyranes (5a-i).	84
III-5-4-1 Analyse structurale.....	85
III-5-4-1-1- Spectroscopiques IR.....	85
III-5-4-1-2- Spectroscopie RMN ¹ H.....	85
III-5-4-1-3- Spectroscopie RMN ¹³ C.....	85
III-5-5- Comparaison entre les deux dimédones	91
III-5-6- Utilisation d'un nouveau mode d'activation.....	91
III-5-6-1- Influence du solvant.....	92
III-5-6-2- Influence de la quantité de catalyseur.....	92
III-5-6-3- Influence de la puissance des US.....	93
III-5-6-4- Synthèse de dérivés de tétrahydrobenzopyranes.....	94
III-5-6-5- Comparaison des résultats entre la méthode de chauffage thermique et l'irradiation par ultrasons.....	96

III-6- Conclusion.....	98
<i>Chapitre IV : Partie expérimentale</i>	
IV- Partie expérimentale.....	100
IV-1 Partie expérimentale de DHPMs.....	100
IV-2 Partie expérimentale THPs.....	113
Conclusion générale.....	125
Annexe.....	127

INTRODUCTION GENERALE

La synthèse organique moderne guidée par le principe de la *Simplicité*, (*synthétisé des molécules complexes avec simplicité*), met l'accent sur la découverte et le développement de *multiples transformations*, permettant la création de plusieurs liaisons covalentes en une seule opération ; la synthèse et le contrôle de la sélectivité sous ces différentes formes représentent donc des objectifs majeurs de la synthèse organique moderne, qui use de l'une des stratégies :

- *la stratégie linéaire*¹ utilisant un produit de départ, qui par suite de transformations successives plus ou moins longues, aboutit à une *molécule cible* ; cette stratégie est très utilisée par la bibliographie, mais le rendement est généralement relativement médiocre, puisqu'il résulte des rendements successifs des différentes réactions mises en jeu « *Stratégie divergente* » stratégie non *éco-compatible*.

- **La stratégie convergente**, plus adaptée pour répondre aux critères de *l'éco-compatibilité*, permet d'obtenir le composé désiré avec une *économie* : en *temps*, en *énergie*, en *matière* et en *coût*. La *synergie* de ces critères fait de la *stratégie convergente* un choix des industriels et par ricocher, le chimiste devant ce défi use du peu des réactions répondant à ces critères en l'occurrence les *réactions multicomposants*¹, (Schéma 1).

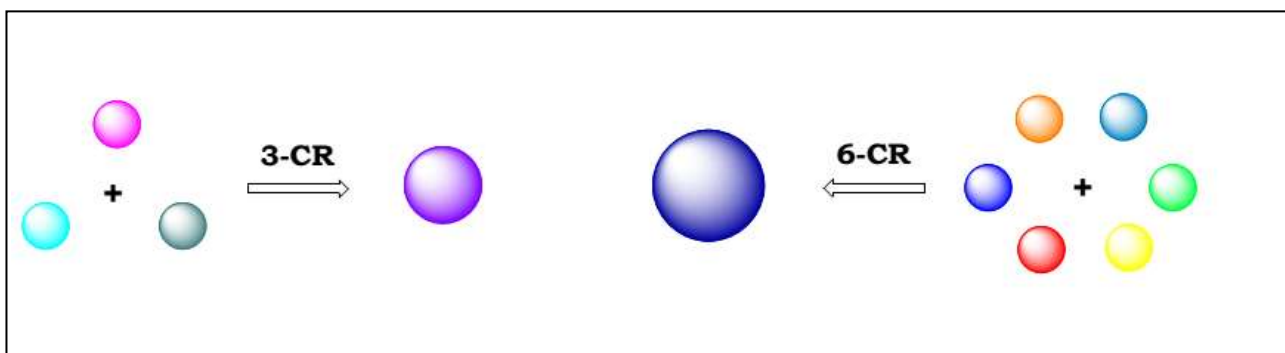


Schéma -1-

¹ Zhu, J.; Bienaymé, H. Multicomponent reactions, Wiley-VCH: Weinheim, (2005).

Les réactions à composants multiples (notées *MCRs*) font partie des réactions *monotope* (one-pot) dites domino, tandem ou cascade,² très utilisées dans la recherche industrielle et académique^{3,4} car elles *permettent* la synthèse des produits complexes poly-fonctionnalisés.⁵ Elles font l'actualité depuis une vingtaine d'années, il y'a même des RMCs à 7 et 8 réactifs.^{6,7}

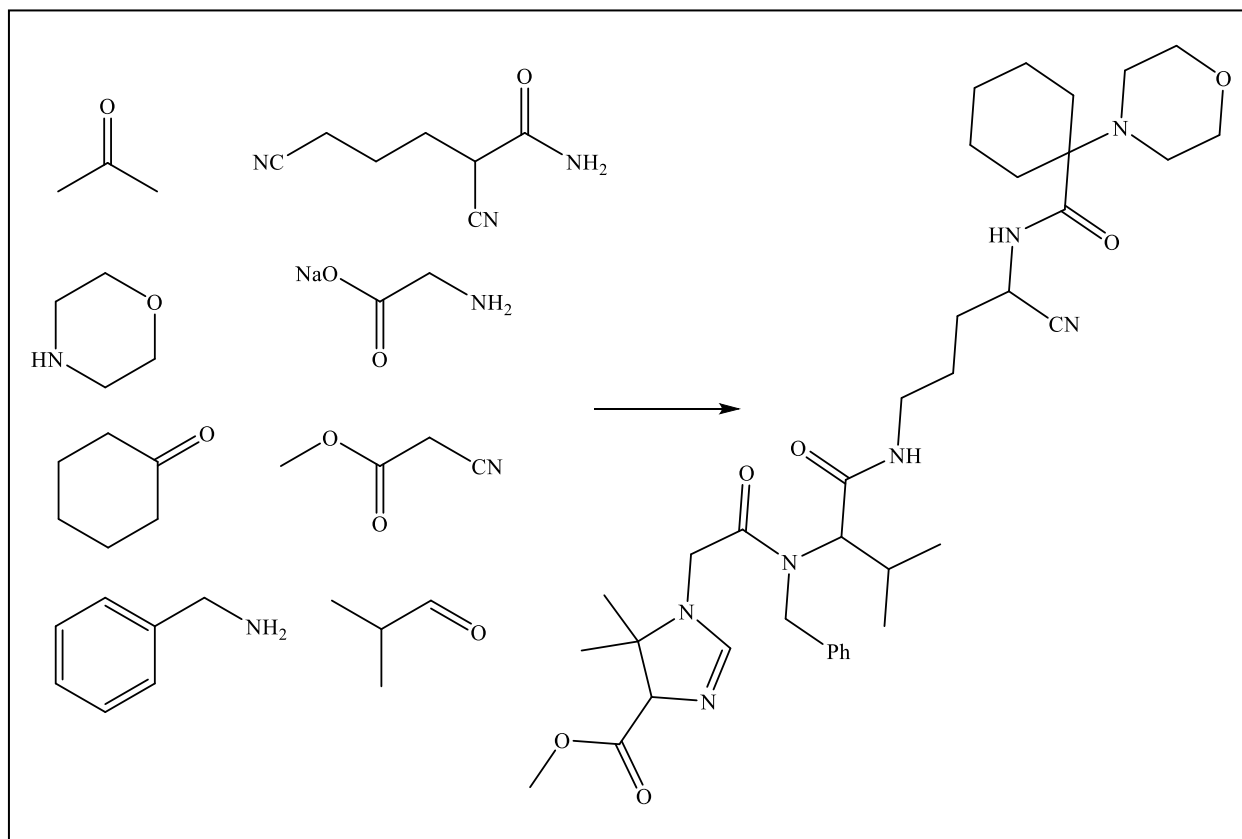


Schéma -2-

Parmi les RMCs, celles utilisant les dérivés *1,3 dicarboxylés* ont retenues notre attention et plus particulièrement la réaction donnant *les 3,4-dihydropyrimidinones*, nommée la réaction de Biginelli, et celle donnant accès aux *tétrahydrobenzo[b]pyranes afin* d'élaborer *de nouvelles voies* potentiellement *éco-compatibles* ; cet objectif nous impose à déterminer

² (a) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* (1993), 32, 131. (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* (1996), 96, 115. (c) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley, (2006).

³ Bruce, Ganem: "Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design". *Acc. Chem. Res.*, (2009), Vol. 42, pages 463–472.

⁴ Lutz, Weber: "Multi-component reactions and evolutionary chemistry". *DrugDiscovery Today*, (2002), Vol. 7, pages 143–147

⁵ Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A. *Molecules*, (2003), 8, 53-66.

⁶ Ugi, I.; Dömling A.; Hörl, W.; Endeavour, (1994), 18, 115-122. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1993), 32, 563-564. Elders, N.; van der Born D., Hendrickx L., Timmer B., Krause A., Janssen E., de Kanter F., Ruijter E., Orru, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2009), 48 (32), 5856-5859.

⁷ Tryfon, Z.T.; Ajay, L. C.; Alexander, D. *Chem. Rec.* (2015), 15, 981–996

avant tout à travers un criblage de la bibliographie de *nouveaux catalyseurs* à potentiel catalytique.

Sur le *plan méthodologique*, la suite du travail est organisée en trois chapitres :

- Le premier chapitre traitera les différents types de réactions à composants multiples. 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 synthèse et en chimie *combinatoire*, le fait qu'elles permettent de générer en un temps record et avec de bons rendements un nombre important de structures moléculaires *complexes* à travers une combinaison des réactifs.

- le deuxième chapitre, sera consacré à une nouvelle méthode d'accès aux dérivés du *5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyle-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one* (DHPMs) selon la réaction de Biginelli. En étudiant l'effet catalytique de la condensation d'un aldéhyde aromatique, d'un β dicarbone (la *dimédone* et l'*acétoacétate d'éthyle*), et l'urée comme le montre le schéma ci-dessous (Schéma 3).

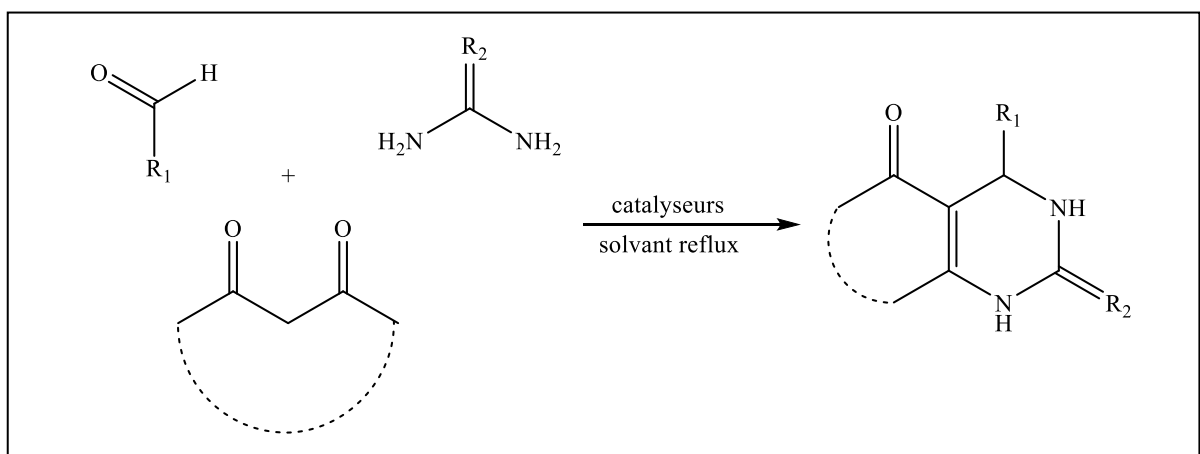


Schéma-3-

- Le troisième chapitre, sera consacré à la synthèse des dérivés du *2-amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-phényl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile* ou (des dérivés de *tétrahydrobenzo[b]pyranes*) par une réaction *-one pot* à trois composants. Il s'agit, en effet, d'une condensation à composants multiples utilisant les dérivés du *benzaldéhyde* (1), la *dimédone* (2) et le *malononitrile* (3) catalysée par *nitrate de nickel* sous *chauffage classique* et l'*acide acétylsalicylique* sous *irradiation ultrasonique* (Schéma 4).

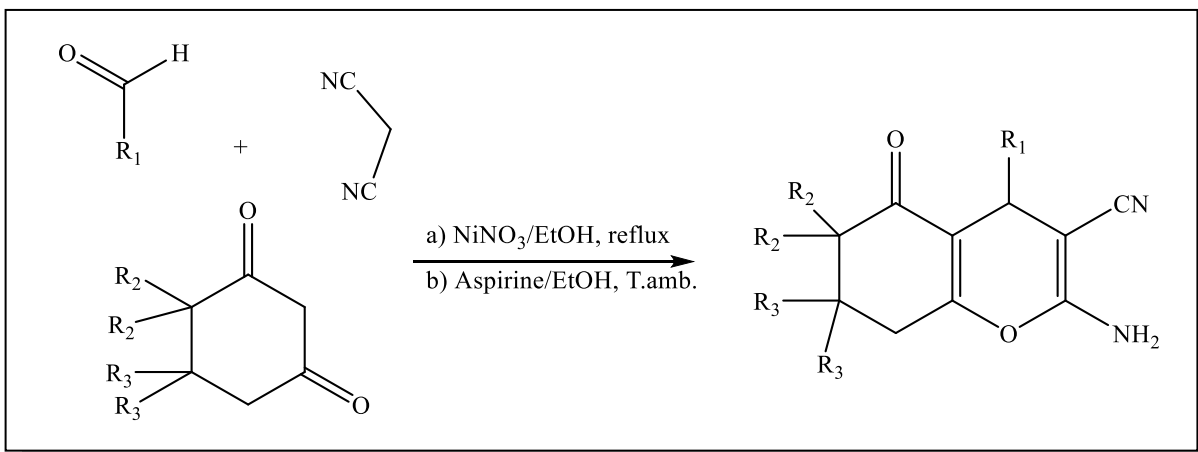


Schéma -4-

Ce chapitre sera couronné par *une étude comparative* de la réaction différemment activée : thermiquement et par les ultrasons.

On terminera notre manuscrit par une *conclusion générale* mettant en relief notre contribution dans la synthèse organique et nos aspirations futures dans le développement de cette famille de réactions.

Chapitre I :
Les Réactions
Multicomposants

I-1- Introduction

La prise de conscience de l'impact des activités humaines sur l'environnement d'une façon générale n'a pas laissé les chimistes insensibles pour faire à ce que l'approche de synthèse d'un produit soit *éco-compatible* « *respect des principes de la chimie verte* ». Le chimiste sous ces contraintes constate la réduction de la palette des réactions fondamentales pour satisfaire la demande en produits de plus en plus compétitifs et performants en termes de propriétés biologiques, et par conséquent en pureté et en sélectivité chimiques. Le criblage de l'arsenal réactionnel dégage peu de réactions répondant à ces exigences, parmi lesquelles nous retrouvons les réactions à composants multiples.^{1,2}

Par définition, une *réaction à composants multiples* est une réaction « monotope » ou « one pot » mettant en jeu dans le même réacteur au *minimum trois substrats*¹ qui réagissent selon une *cascade réactionnelle* pour former une grande diversité de composés avec diverses structures complexes où les réactifs sont présents en *totalité ou en partie*.²

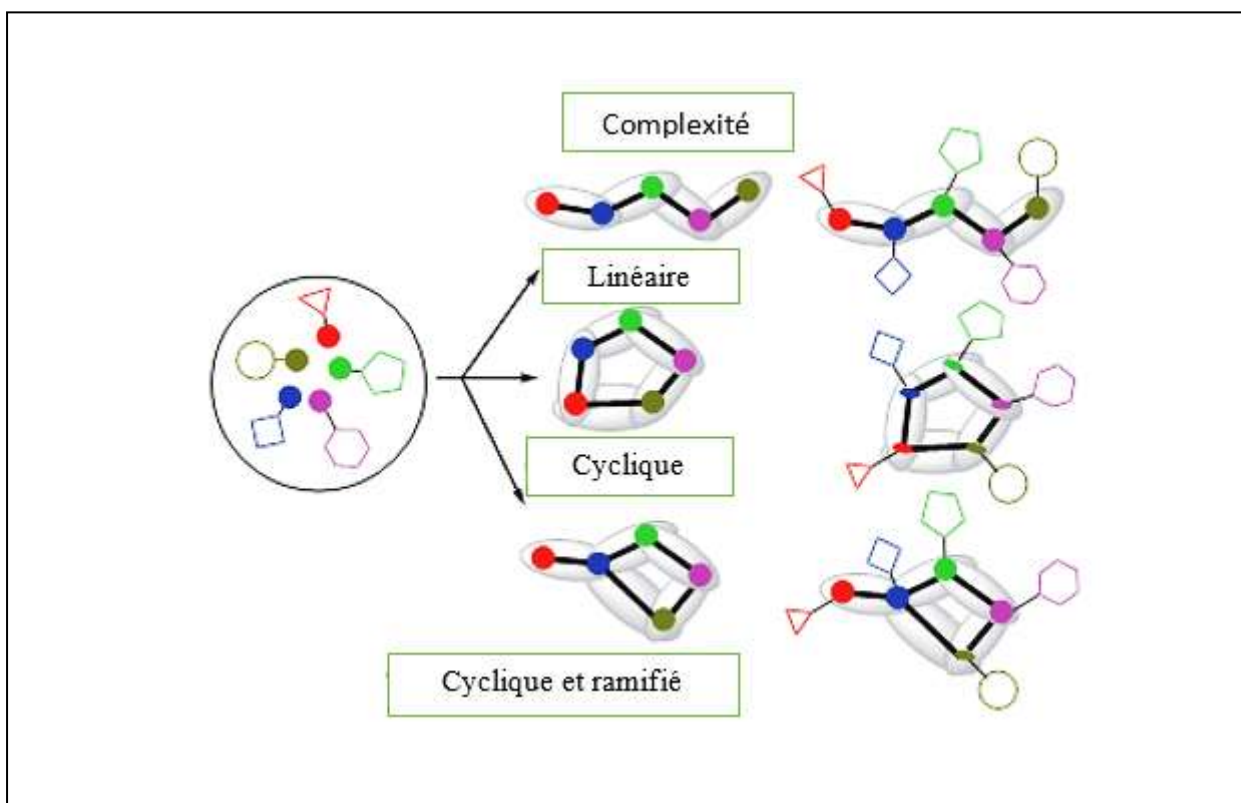


Fig 1.

¹ Dömling, A. ; Ugi, I. *Angew. Chem.* (1993), 105, 634. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1993), 32, 563.

² Tejedor, D.; García-Tellado, F. *An. Quím.* (2011), 107(2), 154–162

Ainsi, les réactions à composants multiples³ occupent une place de choix pour répondre à ces défis, en assurant complexité *et diversité* moléculaire avec respect des critères *d'économie d'atomes et d'étapes*⁴.

I-2- Classification de réactions multicomposants :

Plusieurs classifications sont données par la bibliographie, celle donnée par Ivar Ugi,⁵ en se basant sur les états d'équilibres entre le produit intermédiaire P₁, P₂ ... et le produit final P_f. Sur ce principe « *Toutes les réactions multicomposants passent par des sous-réactions qui peuvent être dans un état d'équilibre réversible ou irréversible* ». Trois types de RMCs sont développés (figure 2.).

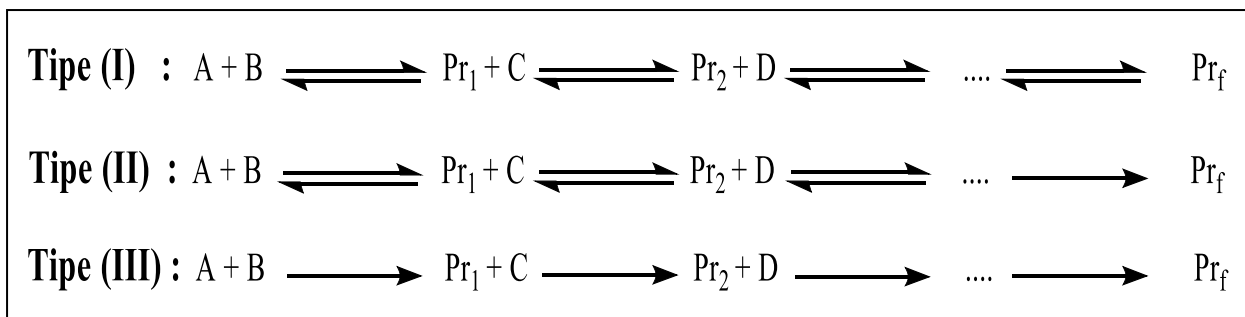


Fig 2.

I-2-1- Réactions multicomposants de type (I) :

Dans ce type de réactions multicomposants, les matières premières, les produits intermédiaires et les produits finaux sont dans un état d'équilibre mobile (figure 3). Ces types de réactions sont généralement constitués par des réactions à trois composants (3CRS). Parmi ces réactions on trouve la réaction de *Strecker* et la réaction de *Mannich*. Lorsque la réaction n'est pas complète, des réactions secondaires indésirables peuvent se produire, entraînant des sous-produits indésirables⁶ :

³ Zhu, J.; Bienaymé, H. Multicomponent Reactions, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, (2005). *Tetrahedron symposium*. (2005), 61, 11299, ed. I. Marek.

⁴ Trost, B.M. *Sciences*. (1991), 254, 1471.

⁵ Hellwing, M., Henle, T. *Eur food Res Technol*, (2012), 235,99-106.

⁶ Ugi, I., Almstetter, M., Bock, H., Dömling, A., Ebert, B., Gruber, B., Hanusch-Kompa, C., Heck, S., Kehagia-Drikos, K., Lorenz, K., Papatoma, S., Raditschnig, R., Schmid T., Werner, B. and Zychlinski, A.V., *Croatica Chemica Acta*, (1998), 71(3), 527-47.

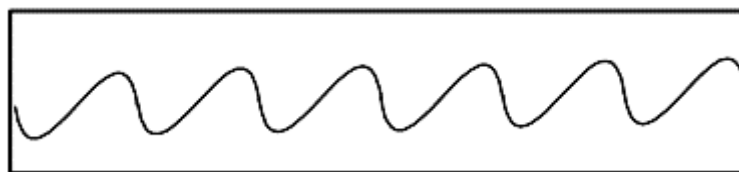


Fig 3.

I-2-2- Réactions multicomposants de type (II) :

Ce type de réaction tend à se produire avec une performance quasi quantitative, puisque les équilibres chimiques se déplacent vers les produits, du fait de la dernière étape irréversible (figure 4). À titre d'exemple on cite les réactions de Hantzsch, Biginelli et Bucherer-Bergs⁷.

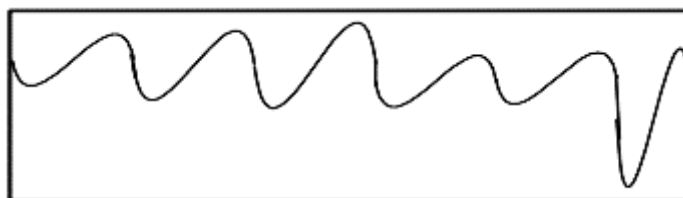


Fig 4.

I-2-3- Réactions multicomposants de type (III) :

Dans ce type, une série de réactions irréversibles conduisent à la formation du produit final. En chimie, il existe peu d'exemples de ce type de réactions, qui est très réponde dans le chimiques du vivant au niveau des cellules (*réactions biochimiques*). Ce type de réactions est catalysé par des enzymes⁸.

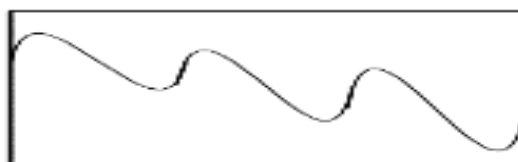


Fig 5.

⁷nielsen, T.E.; Schreiber, S.L. *Angew. Chemie.* (2008), 47, 48-56

⁸Ganem B. *Acc. Chem. Res.*, (2009), 42, 463.

Dans les RMCs les réactifs réagissent de *manière convergente* plutôt que par une *approche linéaire*⁹.

Enfin, bien que la chimie des RMCs soit presque aussi ancienne que la chimie organique et qu'elle ait été décrite pour la première fois en 1851, il convient de noter que les premiers chimistes ne reconnaissaient pas l'énorme potentiel d'ingénierie des RMCs. Cependant, il a fallu encore plus de 100 ans jusqu'à ce qu'*Ivar Ugi* d'une manière géniale découvre sa condensation à quatre composants et reconnaisse également l'énorme potentiel des RMCs en chimie appliquée.¹⁰

I-3- Chronologie des RMCs :

I-3-1- Réaction de Laurent et Gerhardt :

La première réaction multicomposants est attribuée à *Laurent et Gerhardt* qui, en 1838¹¹, ont isolé un produit non prévisible *l'azotide de benzoyle* d'une réaction impliquant le *benzaldéhyde*, *l'ammoniac* et *le cyanure d'hydrogène*, (Schéma 01.).

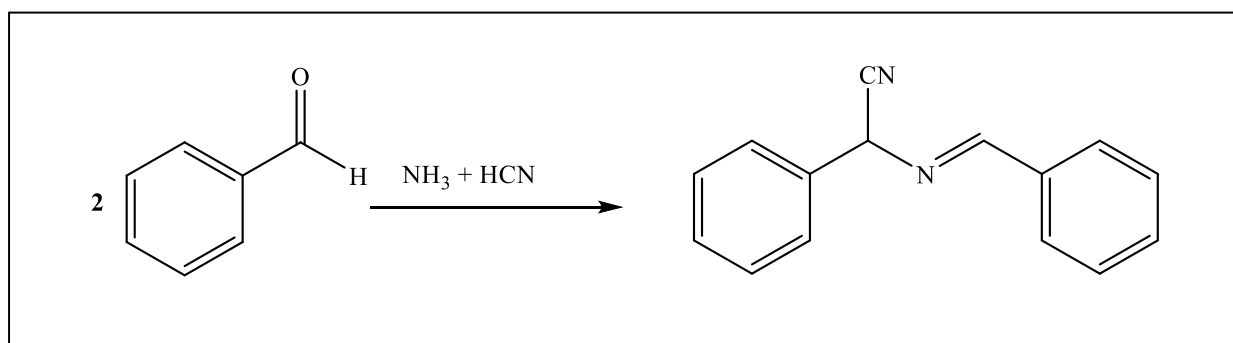


Schéma 1.

I-3-2- Réaction de Strecker :

Comme il a été signalé après les premières tentatives dans la chimie des réactions multicomposants, *Strecker* s'inspirant de ces travaux, développa en 1850, une méthode de

⁹ Hulme, C. and Gore, V. "Multicomponent reactions: emerging chemistry in drug discovery" 'from xylocain to crivivan'. *Curr. Med. Chem.*, (2003), 1 (10), 51.

¹⁰ Ugi, I. and Steinbruckner, C. Concerning a new condensation principle. *Angew. Chem.*, (1960), 72, 267

¹¹ a) A. Laurent , C. F. Gerhardt, *Ann. Chem. Phys.*(1838), 66, 181; b) Idem, J. Liebig's, *Ann. Chem.*, (1838), 28, 265

synthèse des *α -aminonitriles*, précurseurs immédiats des *acides aminés*,¹² ce qui a fait de l'importance de la réaction de Strecker (Schéma 2)

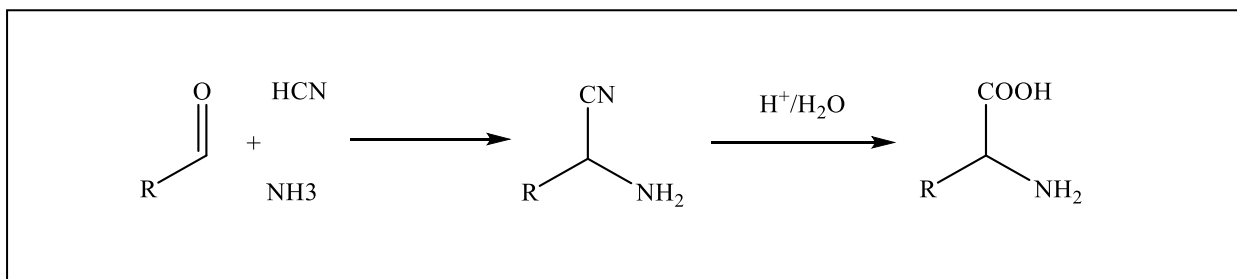


Schéma 2.

I-3-3- Réaction de Hantzsch :

En 1882, *Hantzsch* a préparé les *1,4-dihydropyridines* substituées symétriques par une cyclo-condensation de deux équivalents de β -cétoester avec un aldéhyde, en présence d'ammoniac¹³ (Schéma 3.)

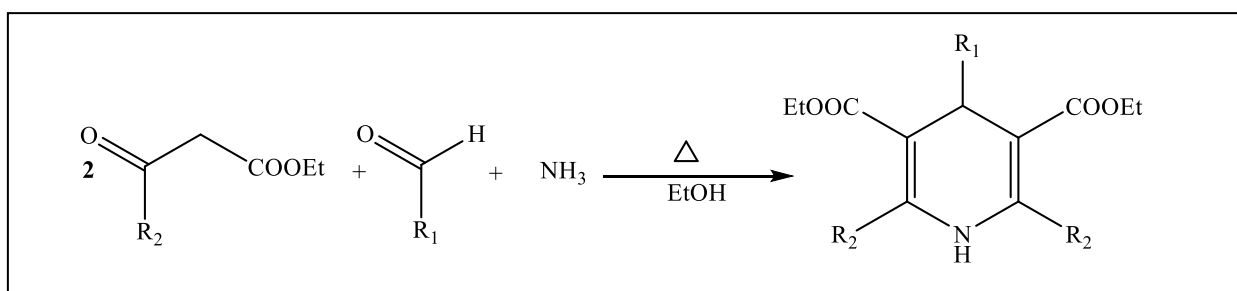


Schéma 3.

Cette réaction est considérée comme étant la première synthèse multicomposant donnant des hétérocycles, elle a fait l'objet de nombreuses études pour donner naissance à une chimiothèque des plus importantes en produits utiles.

Une autre contribution de Hantzsch : en 1890 il a synthétisé les dérivés de pyrrole à travers une synthèse faisant intervenir une amine primaire, un β -cétoester et un α -halo- β -cétoester¹⁴ (Schéma 4).

¹² a) Strecker, A. *Ann. Chem.*, (1850), 75, 27–34; b) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.*, (1850), 91, 349.

¹³ a) Hantzsch, A.; *Liebigs Ann. J. Chem.*, (1882), 215, 1; b) Cotterill, I. C.; Usyatinsky, A.Y.; Arnold, J.M.; Clark, D.S.; Dordick, J.S.; Michels, P.C.; Khmel'nitsky, Y.L. *Tetrahedron Lett.*, (1998), 39, 1117.

¹⁴ Hellmann, H. and Opitz, G., *α -Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim.(1960).

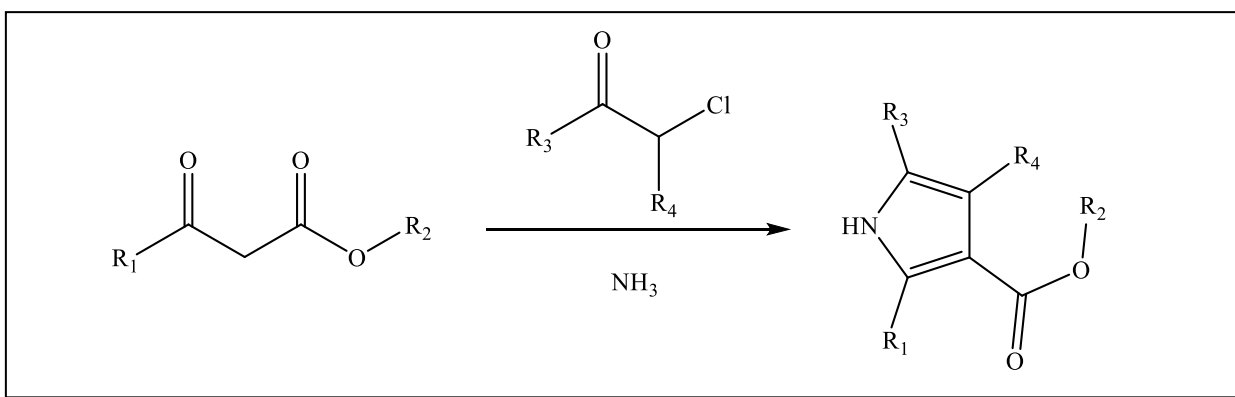


Schéma 4.

Cette réaction multicomposants n'a pas connue un impact aussi important que la première qui a reçu le nom de la *réaction de Hantzsch*.

I-3-4- Réaction de Radziszewski :

En 1882, les dérivés d'imidazole ont été synthétisés avec succès par *Radziszewski* par une réaction à quatre composants¹⁵ (Schéma 5).

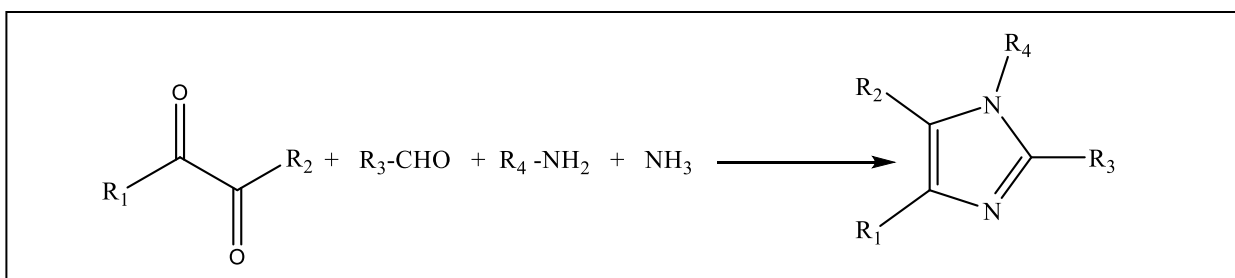


Schéma 5.

I-3-5- Réaction de Biginelli

Biginelli, en 1893, a synthétisé un dérivé dihydropyrimidinique par une réaction à *composants multiples* en faisant réagir le *benzaldéhyde*, l'*urée* et un *β-cétoester* en présence d'*HCl* comme *catalyseur*¹⁶ (Schéma 6).

¹⁵ Radziszewski, Br. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. (1882). 15 (2): 2706.

¹⁶ a) Biginelli, P., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, (1891), 24, 1317; b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, (1893), 26, 447.

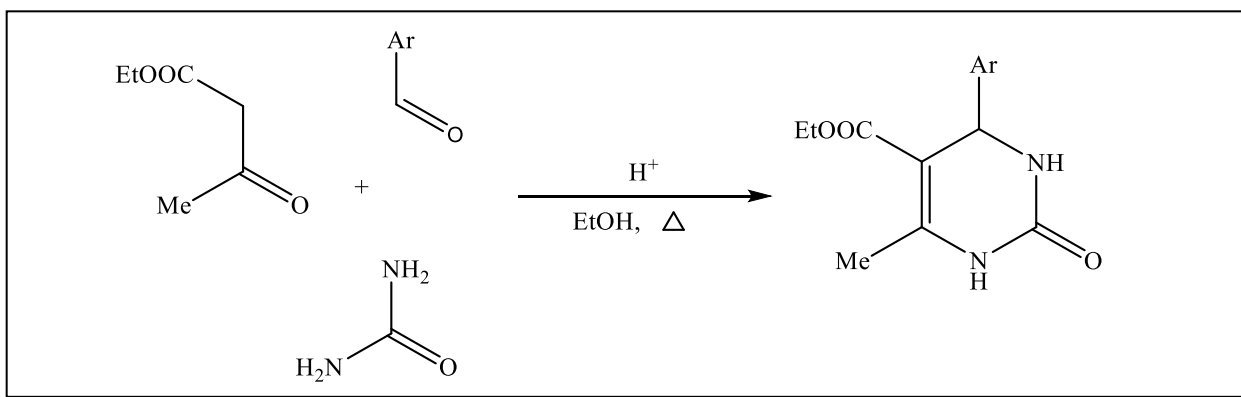


Schéma 6.

Cette réaction est devenue une des plus importantes réactions de par l'intérêt des dérivés *dihydropyrimidinones* (*DHPMs*).

I-3-6- Réaction de Mannich :

Cette réaction monotope « one-pot » entre les cétones, le formaldéhyde et les amines a été réalisée par *Mannich* pour donner un produit appelé «*base de Mannich*»¹⁷ (Schéma 7).

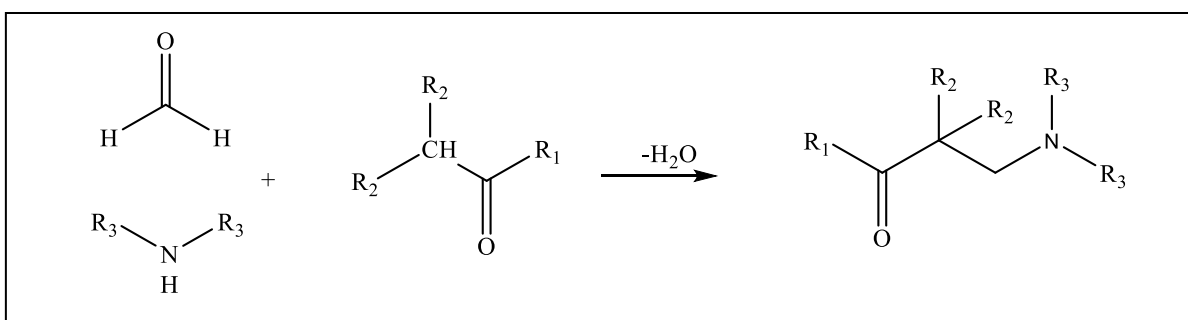


Schéma 7.

Cette réaction fut utilisée en 1917 par *Robinson* pour synthétiser la **tropinone**¹⁸: un précurseur important des *alcaloïdes tropaniques* : *atropine*, *scopolamine*, ...etc., en une seule étape ; alors que *Will Straüter* la synthétisée en 20 étapes (Schéma 8).

¹⁷ Mannich, C. Krosche, W. *Arch. Pharm.*, (1912), 250, 647.

¹⁸ Veljkovic, I., "Multicomponent reactions of siloxycyclopropanes for synthesis of unnatural amino acids and their application in synthesis of peptidomimetics", Thesis, Berlin University, Berlin.(2005),

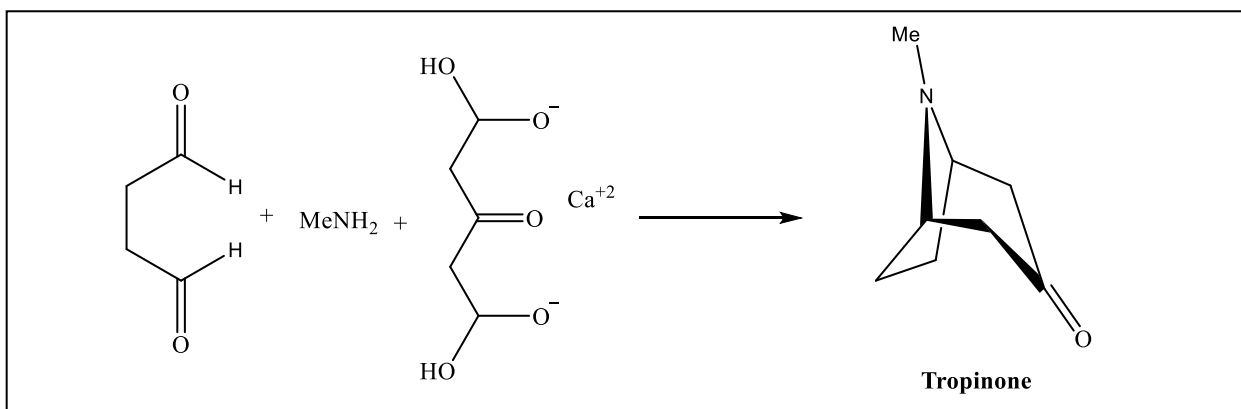


Schéma 8.

I-3-7- Réaction de Passerini :

La réaction de Passerini, rapportée en 1921, est la première réaction multicomposants dans laquelle des composés type *isocyanate* sont utilisés comme matériau de départ pour préparer des *α -acyloxycarboxamides*¹⁹ (Schéma 9).

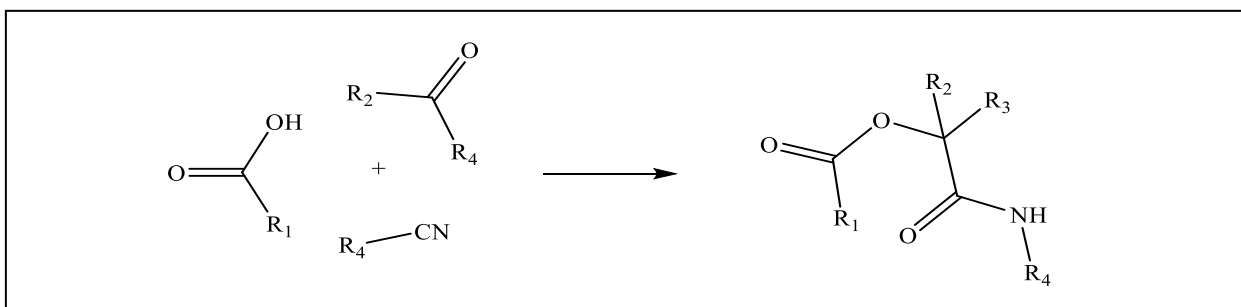


Schéma 9.

I-3-8- Réaction de Bucherer-Bergs :

Une réaction à quatre composants a été décrite par *Bucherer et Bergs* en 1934 pour préparer l'*hydantoïne*, un dérivé d'imidazole, en utilisant : l'aldéhyde, l'acide cyanhydrique, l'ammoniac et le dioxyde de carbone²⁰ (Schéma 10).

¹⁹ a) Passerini, M.; *Gazz. Chim. Ital.*, (1921), 51, 121; b) Idem, Ibid, (1921), 51, 181; c) Ugi, C. Steinbrückner *DEB*, (1959), 1,103, 337; d) Ugi, C. *Chem. Ber.*, (1961), 94, 734; e) Ugi, I. Dömling, A. Hörl, W. *Endeavour.*, (1994), 18, 115.

²⁰ a) Bergs, H. *DE-B*, (1929), 566, 094; b) Bucherer, T.; Barsch, H. *J. Prakt. Chem.*, (1934), 140, 151.

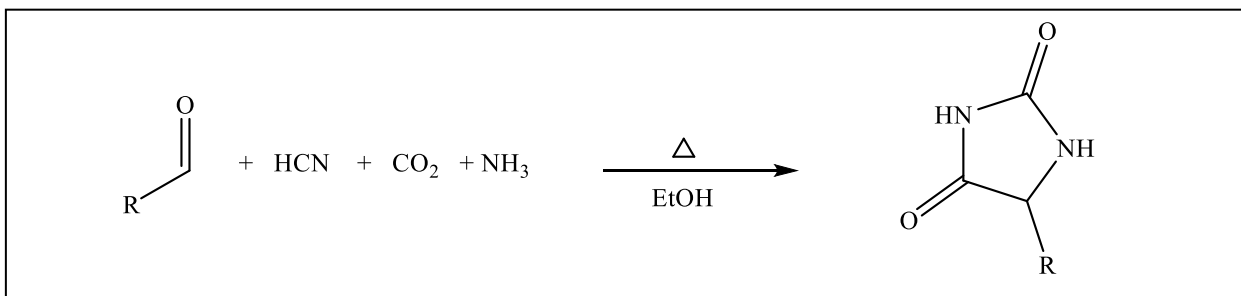


Schéma 10.

Les *hydantoïnes* sont des précurseurs immédiats des *acides α-aminés* par simple hydrolyse.

I-3-9- Réaction d'Asinger :

Cette réaction multicomposants a été réalisée par *Asinger* en 1958 pour préparer les dérivés du type thiazole en utilisant de l'ammoniac, un composé carbonylé et des dérivés carbonylés porteur en position α des halogènes, des thioles...etc. ²¹(Schéma 11).

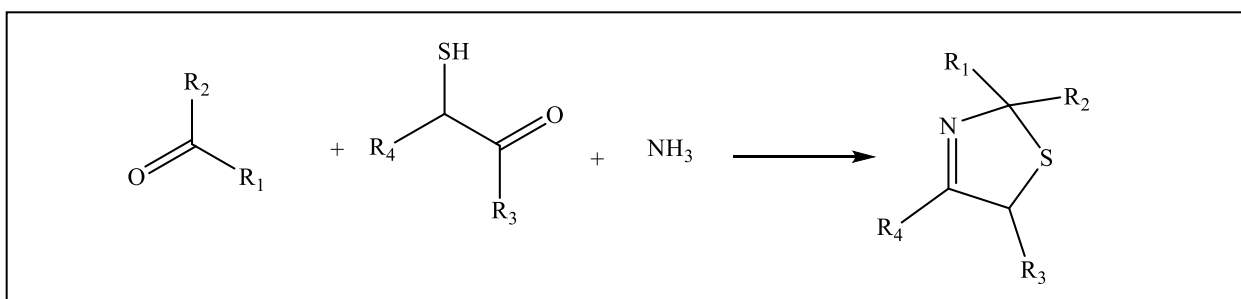


Schéma 11.

I-3-10- Réaction d'Ugi :

En s'inspirant de la réaction de *Passerini*, en 1959, Ugi a mis au point une variante à quatre composants mettant en jeu une amine primaire, un composé carbonylé, un acide carboxylique et un isonitrile pour former des *α-acylaminoamides*²² (Schéma12).

²¹ Asinger, F.; Offermanns, H.; Köhler, H. D. *Tetrahedron Letters*, (1967), 8(7), 631-635.

²² a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrücker, C. *Angew. Chem.*, (1959), 71, 386; b) Ugi, I. Steinbrücker, C. *Angew.Chem.*, (1960), 72, 267.

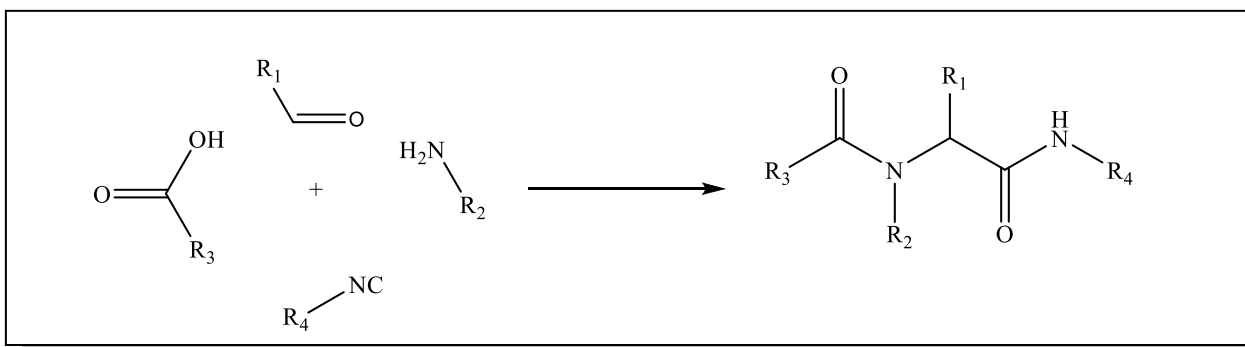


Schéma 12.

Cette réaction a permis d'obtenir, dans des conditions douces, **des peptides**, des **tétrazoles**, des **β -lactames**, etc..., avec de bons rendements.

I-3-11- Réaction de Gewald :

En 1961, Gewald et ses collègues ont réussi à synthétiser de différents dérivés de thiophène polysubstitués ayant des groupes alkyle, aryle, cycloalkyle et hétéroaryle en positions 4 et 5 en utilisant un carbonyle énolisable, le soufre et une amine portant un groupement attracteur d'électrons tels que les groupes cyano, carboxy et carboxyamido²³
²⁴(Schéma 13.)

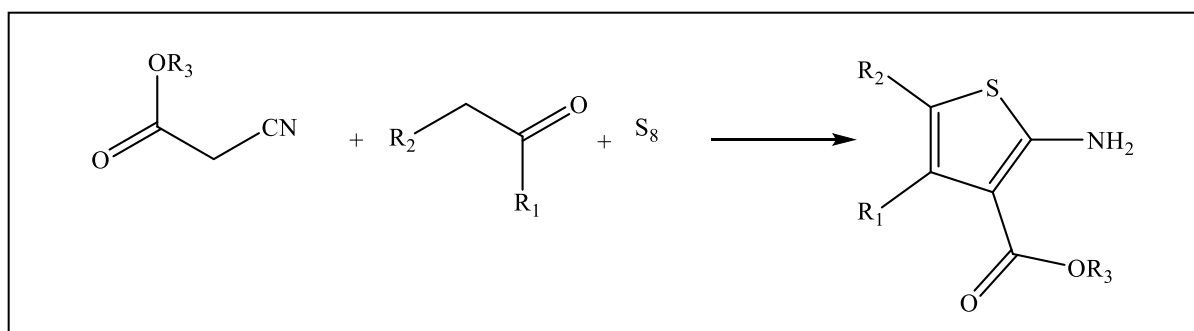


Schéma 13.

²³ Gewald, K. *Angew. Chem.* (1961), 73, 114.

²⁴ Sabnis, R. W. *Sulfur Rep.* (1994), 16, 1-17.

I-4- Conclusion :

Dans ce premier chapitre, nous avons donné un bref aperçu sur les réactions multicomposants, à travers une chronologie pour plus de vulgarisation et jaugé l'impact des RMCs à travers un criblage bibliographique, qui montre la place remarquable qu'occupe cette famille de réactions dans la synthèse des molécules à intérêts avec simplicité. Parmi les RCMs, notre choix s'est focalisé sur la réaction à trois composants de Biginelli (B-3CR) et cela au vu de l'importance manifestée par les 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-(thio)ones (DHPMs), qui présentent une large gamme d'activités biologiques.

Chapitre II :
Nouvelles voies d'accès aux
Produit de Biginelli

II.1. Introduction :

Les systèmes cycliques aromatiques à six sommets avec deux atomes d'azote sont appelés *les diazines*, on trouve : diazine-1.2 (*pyridazine*), diazine-1.3 (*Pyrimidique*) et diazine-1.4 (la *pyrazine*) (Fig 1).

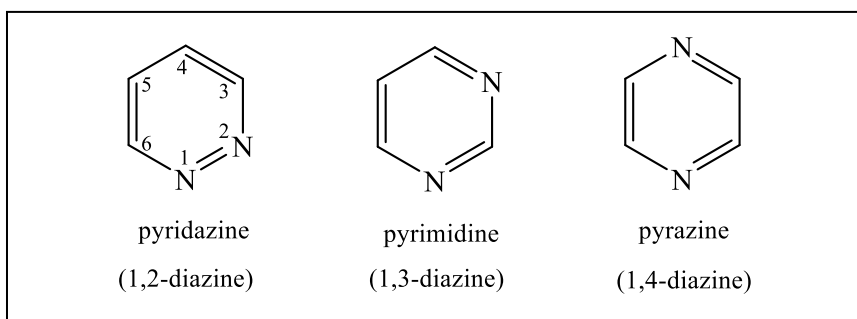


Fig 1.

Le noyau *pyrimidine* est présent dans des produits naturels et synthétiques, on trouve des dérivés immédiats dans lesquels la *pyrimidine* plus ou moins insaturée et directement liée à *l'oxygène*, le *soufre* ou à des groupes *aminés*. (Fig 2)

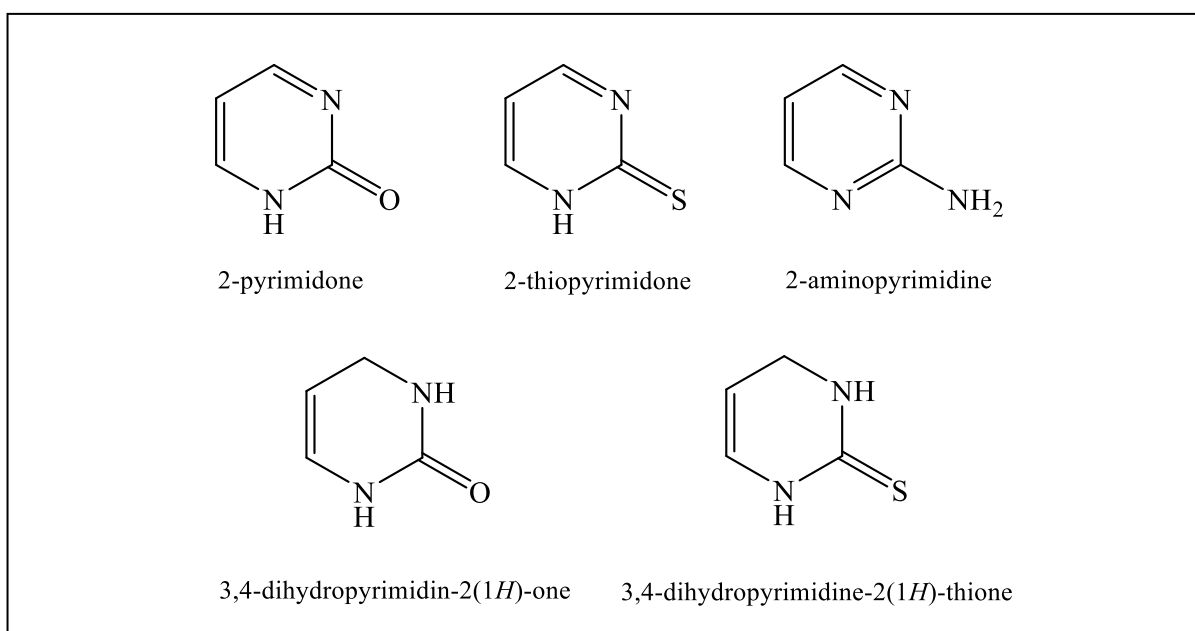


Fig 2.

Nous retrouvons également *des dérivés de la pyrimidine* :

- dans les molécules très fascinantes comme l'ADN et l'ARN qui sont des polymères d'acides nucléiques¹⁷ comme la cytosine l'uracile ...etc. (Fig 3)

¹⁷ Joule, a. j.; Mills, k.; "Heterocyclic Chemistry", Blackwell Science, London, (2000).

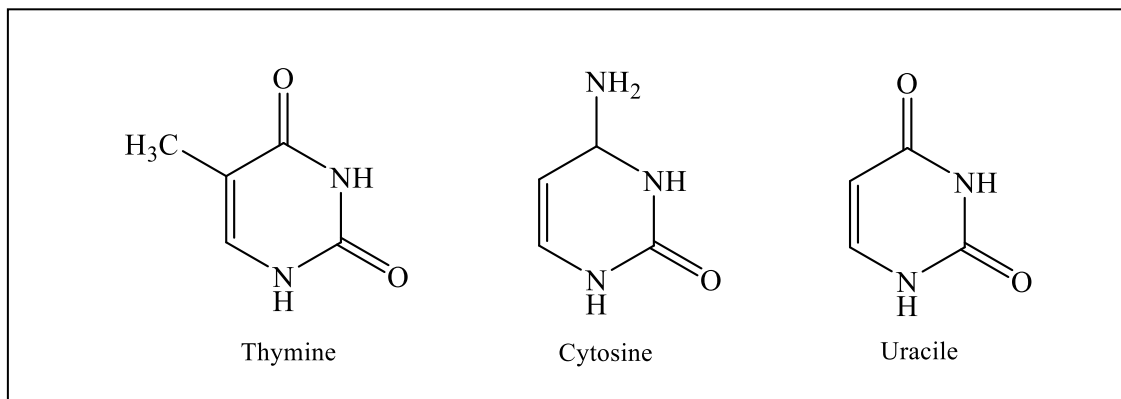


Fig 3.

- Dans des molécules à activités biologiques ; avec des *activités antivirales* et *vitaminiques* à titre d'exemple nous citons la *thiamine* ou *vitamine B1*. (Fig 4)

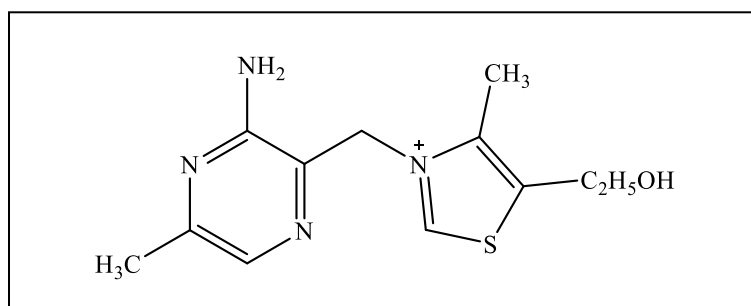


Fig 4.

- Dans les voies de synthèses comme intermédiaires ; les exemples de *l'acide barbiturique* et *l'acide orotique* sont édifiant :
 - dans la préparation des barbituriques (barbiturates) qui sont employés comme hypnotique anesthésiques, sédatifs ...etc. (fig 5).

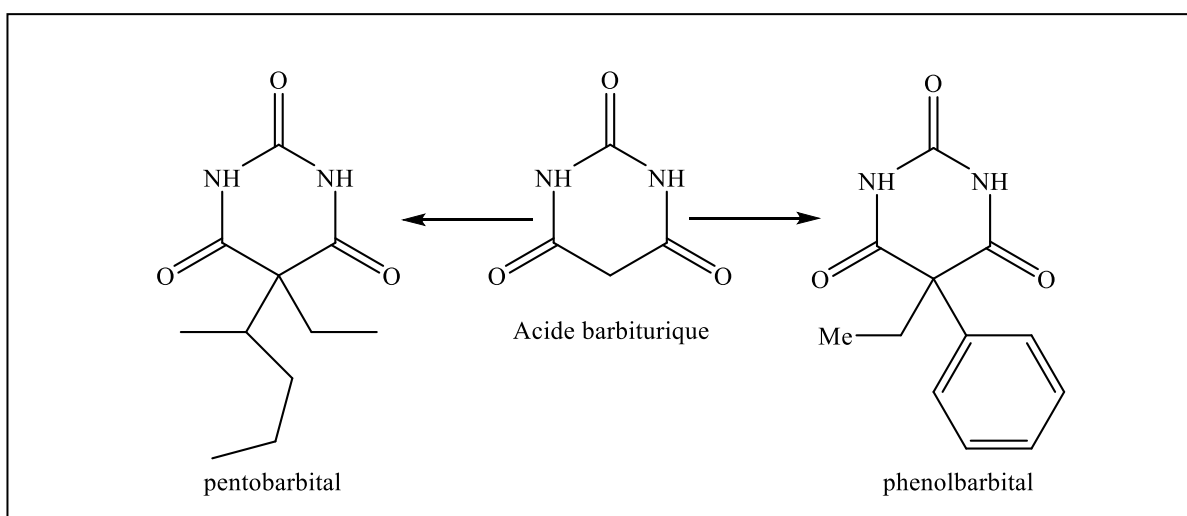


Fig 5.

- dans la biosynthèse des dérivés naturels de la pyrimidine² à travers l'acide orotique : un intermédiaire clé (Fig 6).

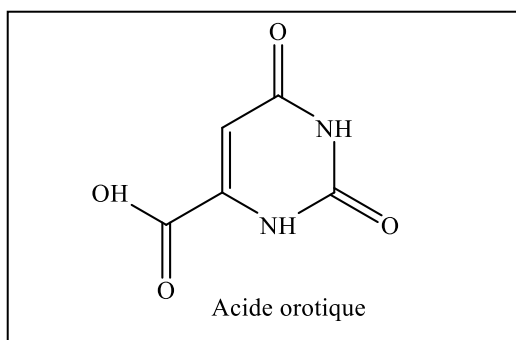


Fig 6.

L'importance des dérivés pyrimidiques s'est accentuée avec l'avènement de la réaction de Biginelli qui a ouvert d'avantage l'éventail de la synthèse des composés

3,4-dihidropirimidin-2(1H)-one, qui constitue actuellement une importante bibliothèque désignée sous l'acronyme des *DHPMs*³.

II-2 Evolution de la réaction de Biginelli

La réaction fut élaborée en **1893** par **Piétro Biginelli** en usant d'une cyclocondensation de trois réactifs à reflux dans l'éthanol avec l'acide chlorhydrique comme catalyseur acide, la réaction est menée dans un seul réacteur, le produit final le *3,4-dihidropyrimidin-2(1H)-one*⁴ comporte tous les réactifs en partie ou en totalité, d'où l'appellation de la réaction *monotope de Biginelli*. (Schéma 1)

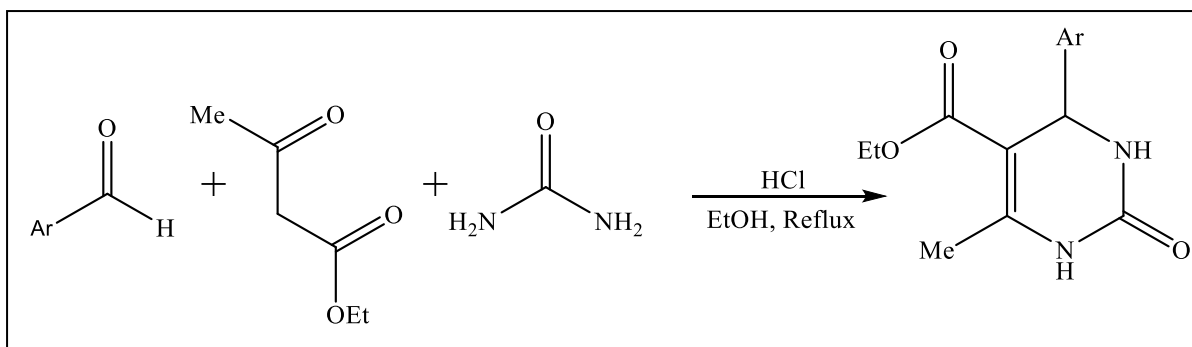


Schéma 1.

² Eicher, T.; Hauptmann, S. *"The Chemistry of Heterocycles"*, WileyVCH, Weinheim, (2003).

³ Yadav, J.S.; Reddy, B.S.V.; Reddy, T. P. *Synthetic Commun*, (2001), 31 (3), 425- 430

⁴ Sivamurugan, V.; Vinu, A.; Palanichamy, M.; Murugesan, V. *Heteroatom Chemistry*, (2006), 17, 4,

Cette réaction est restée sans intérêts jusqu' aux années 1970, lorsqu'une étude sur la relation structure activité d'un *DHPMs* par rapport à la *nifédipine* qui est un produit de *Hantzsch (DHP)* (A et B) (Fig 7), démontra une activité thérapeutique similaire contre la pression artérielle.

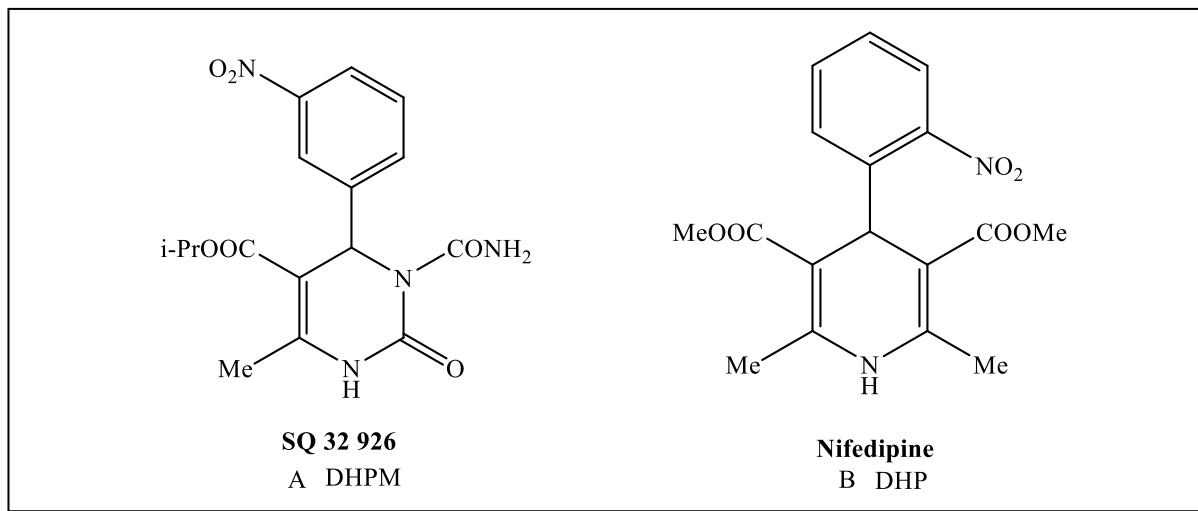


Fig 7.

Cette analogie structure activité qui découle de la loi de Grimm concernant l'équivalence des *pharmacophores* est vérifiée entre plusieurs produits DHPs de Hantzsch et les DHPMs de Biginelli, qui donnent la même activité thérapeutique. (fig 8).

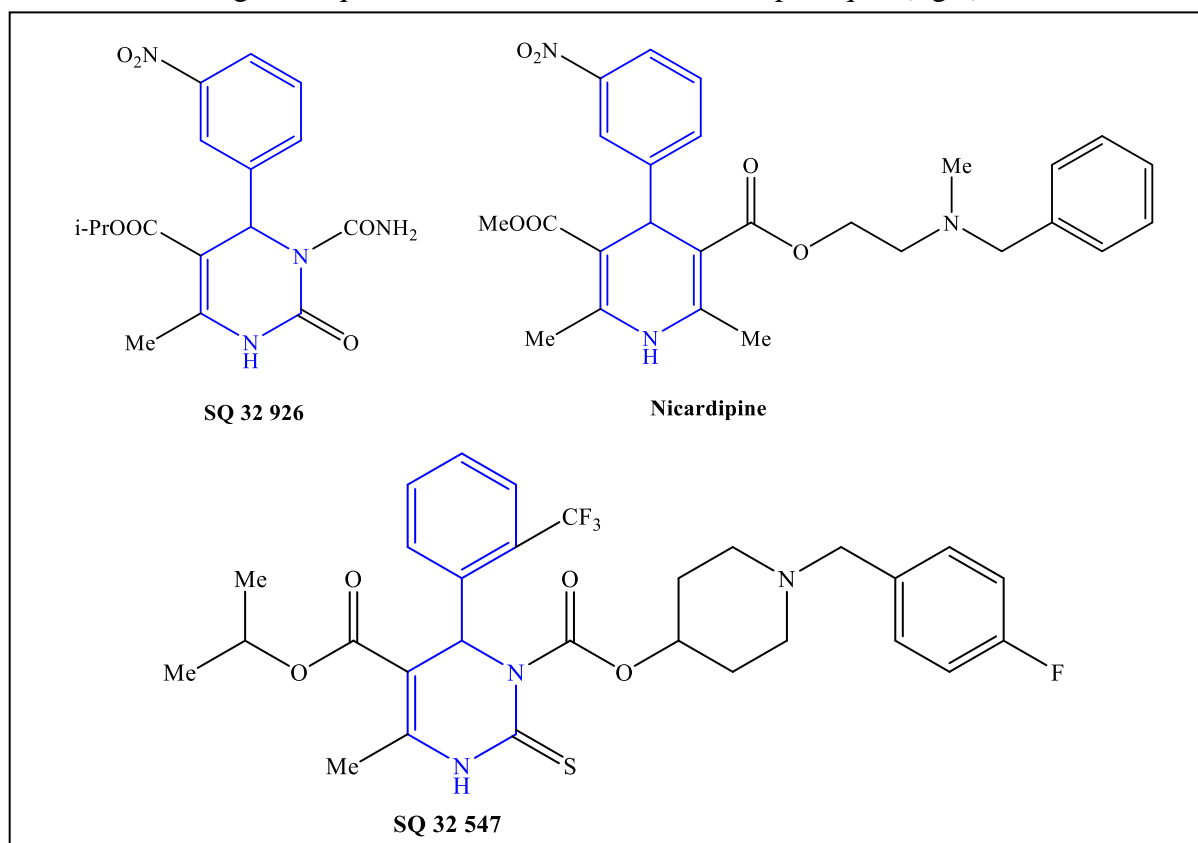


Fig 8.

Les résultats de cette étude ont excité la curiosité des chercheurs pour plus d'investigations, pour élargir cette classe de produits, ce qui a engendré une panoplie de produits à activité thérapeutique :

- **II-2-1- antihypertenseurs** : comme les produits A et B de la fig 9, doivent leur activité par action sur les canaux calciques⁵

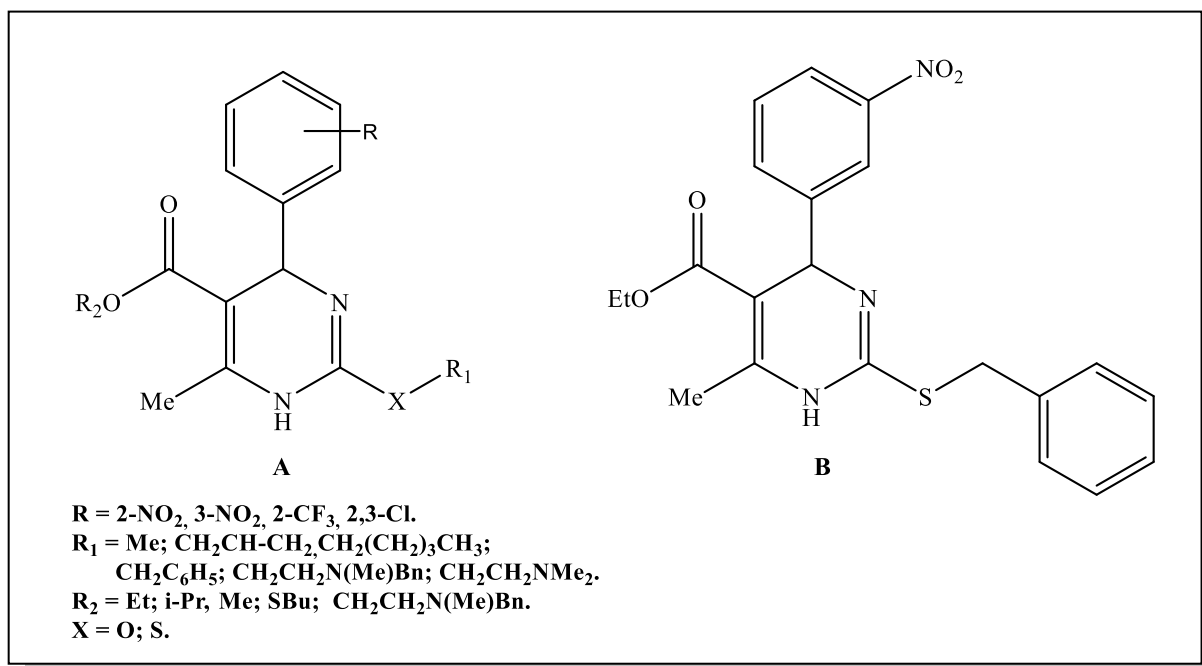
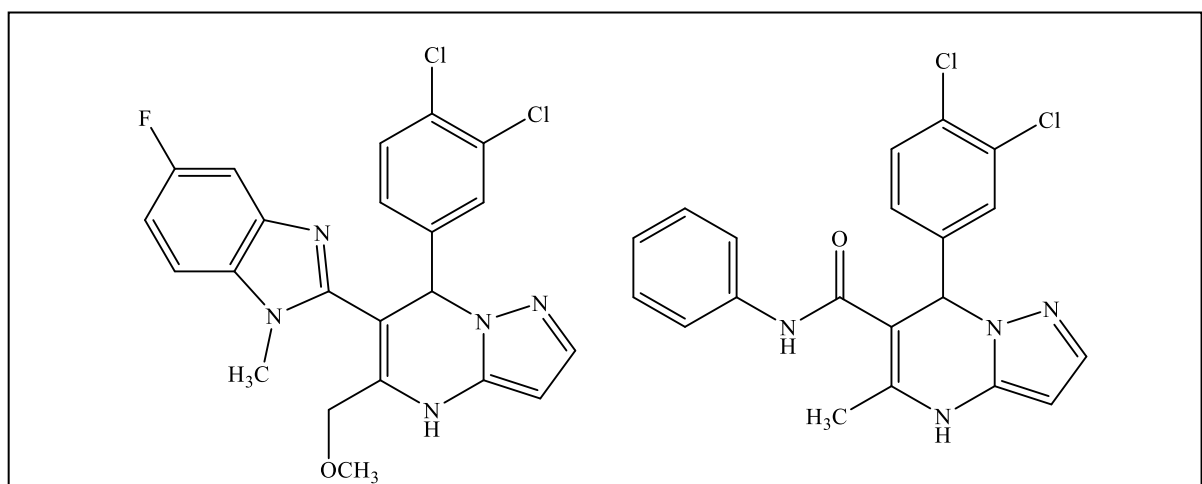


Fig 9.

dans la même lignée thérapeutique d'autres molécules de la fig 10 sont également des antagonistes des canaux calciques, qui ont diverses activités importantes, comme le contrôle de l'*hypertension artérielle*, les douleurs thoraciques (*angine*) causées par les *maladies coronariennes* et les battements cardiaques irréguliers (*arythmies*)¹¹.



⁵ Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* (1990), 33, 1510

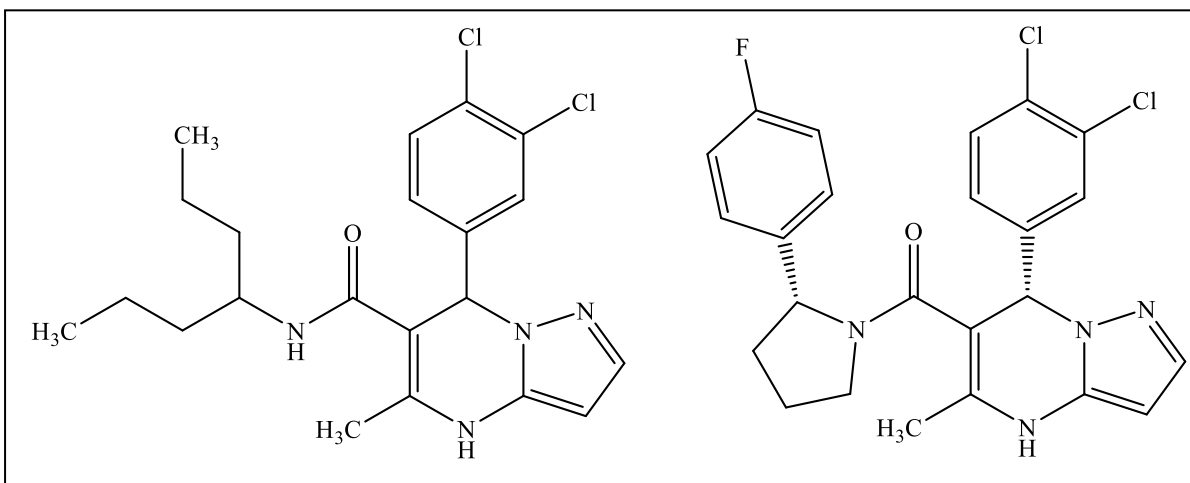


Fig 10.

- **II-2-2- Antiviraux** : des molécules utilisées contre le sida, par leur activité sur le VIH, qui inhibe la liaison du VIH-gp 120 de CD₄ cells. la fig 11 représente un dérivé de la famille des alcaloïdes extrait des algues marines⁶.

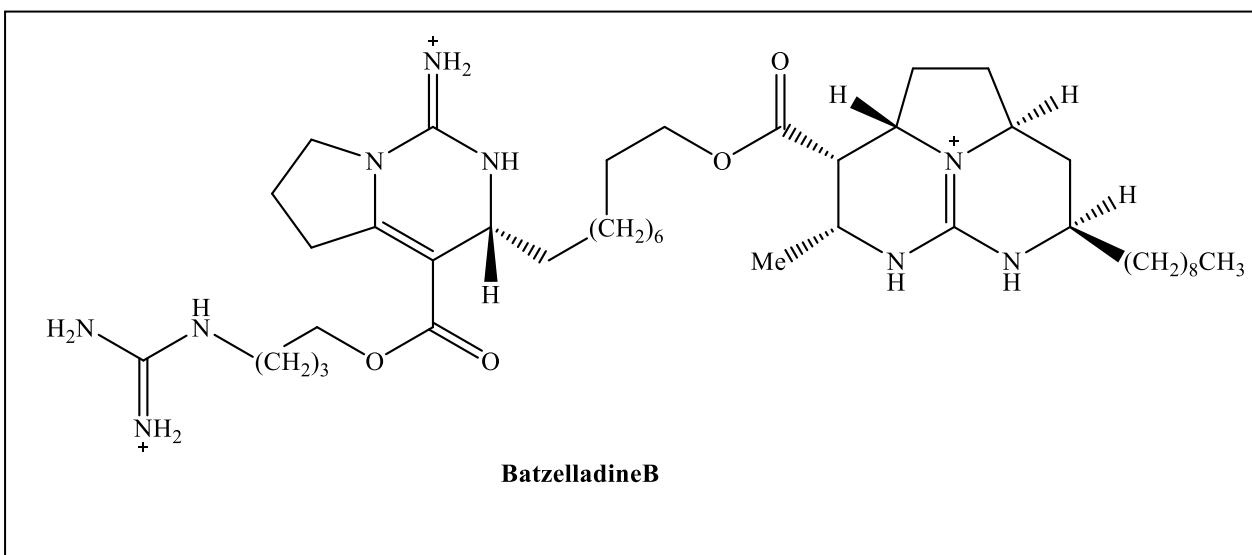


fig 11.

- **II-2-3- anti-tumoraux** : de nombreuses molécules de la famille des DHPMs présentent une action sur la *kinésine mitotique humaine HsEg5 responsable* de la division cellulaire. le blocage de cette fonction fut établie pour la première fois par le *monastrol* de nos jours chef de file de plusieurs produits⁷ ; (fig 12)

⁶ Patil, A.D.; Kumar, N.V.; Kokke, W.C.; Bean, M.F.; Freyer, A.J.; De Brosse, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D.J.; Carte, B.; Breen, A.L.; Hertzberg, R.P.; Johnson, R.K.; Westley, J.W.; Potts, B.C.M. *J. Org. Chem.*, (1995), 60, 1182.

⁷ (a) DeBonis, S.; Simorre, J.-P.; Crevel, I.; Lebeau, L.; Skoufias, D. A.; Blangy, A.; Ebel, C.; Gans, P.; Cross, R.; Hackney, D. D.; Wade, R. H.; Kozielsk, F. *Biochemistry* (2003), 42, 338; (b) Kaan, H.

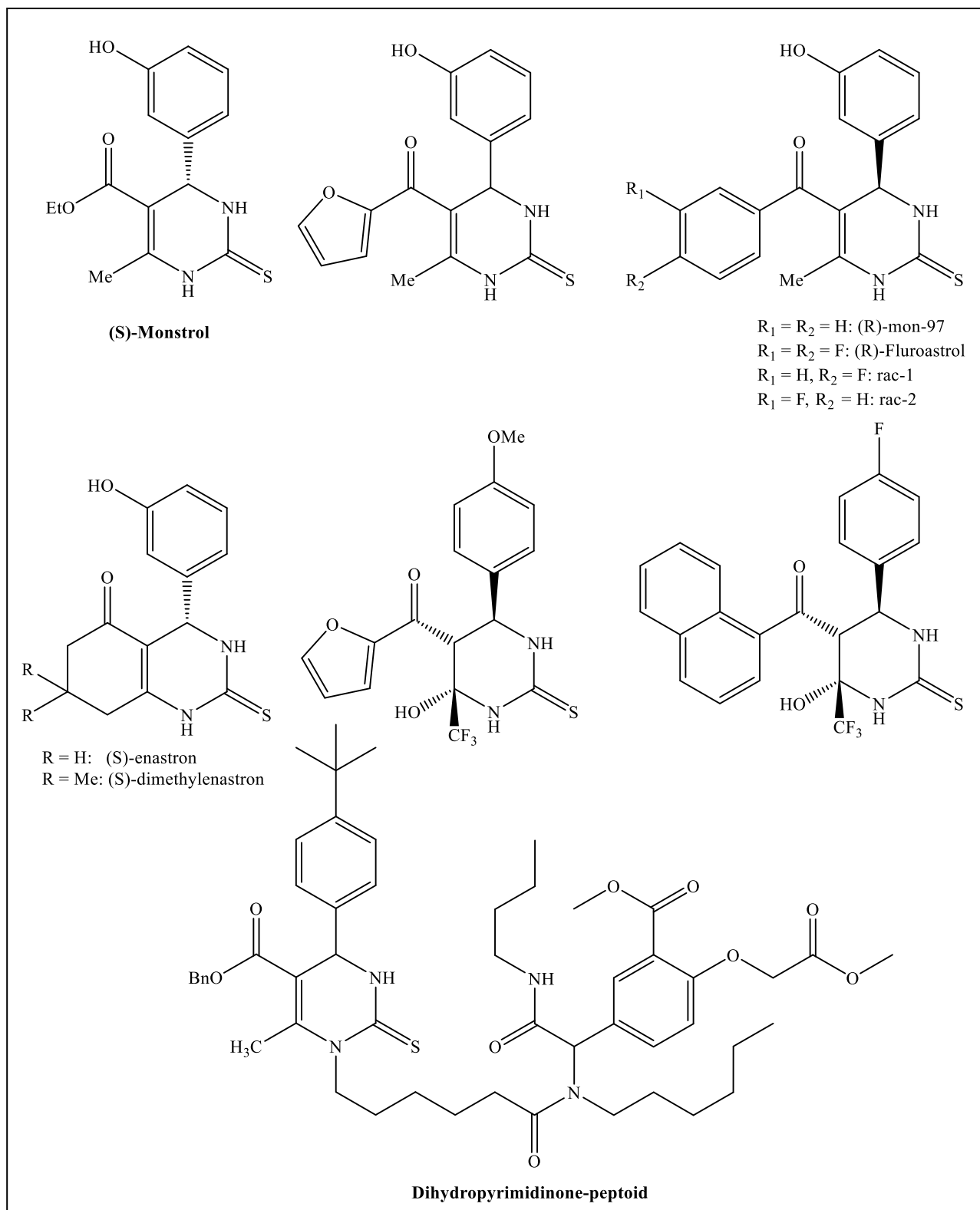


Fig 12.

Y. K.; Ulaganathan, V.; Rath, O.; Prokopcov, H.; Dallinger, D.; Kappe, C. O.; Kozielski, F. *J. Med. Chem.* (2010), 53, 5676.

- **II-2-4- Epileptique** : Cette propriété fut découverte par : R Lewis et son équipe, lors de l'étude comparative de la relation structure activité entre le phénolbarbital et les DHPMs⁸. (Fig 13)

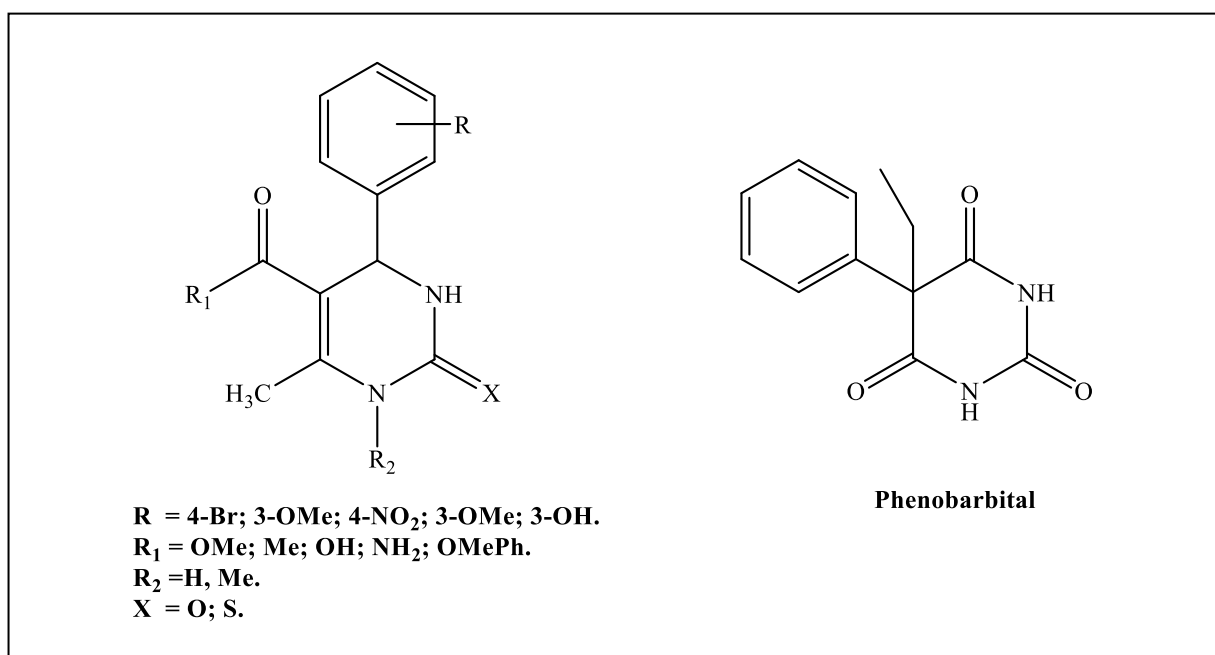


Fig 13.

- **II-2-5- Antibiotique et anti parasitaire**. Des molécules à activité antibactériennes sont répertoriées parmi les DHPMs
 - ¹ ceux qui ont une action *bactériostatique* sur les *Plasmodium falciparum*, une des espèces de *Plasmodium*, protozoaires parasites qui causent le paludisme chez l'être humain.⁹ (fig 14).

⁸ Lewis, R. W.; Mabry, J.; Polisar, J. G.; Eagen, K. P.; Ganem, B.; Hess, G. P. *Biochemistry* (2010), 49, 4841.

⁹ Chiang, A. N.; Valderramos, J.-C.; Balachandran, R.; Chovatiya, R. J.; Mead, B. P.; Schneider, C.; Bell, S. L.; Klein, M. G.; Huryn, D. M.; Chen, X. S.; Day, B. W.; Fidock, D. A.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* (2009), 17, 1527.

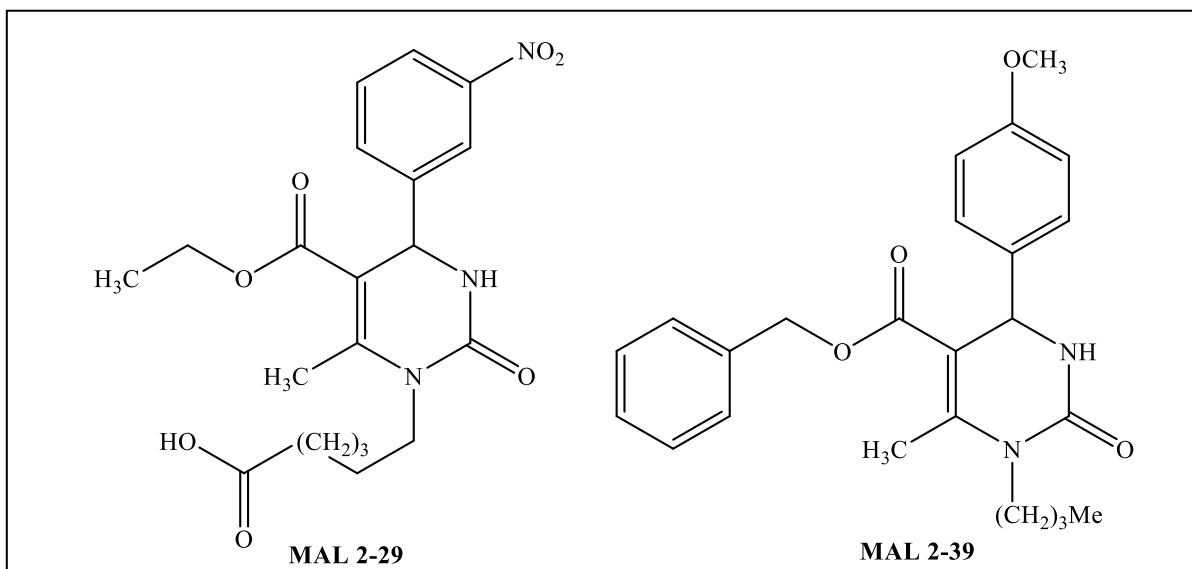


Fig 14.

- 2 **Ceux qui inhibent la croissance des bacilles de koch**, et par conséquent présentent une activité contre la tuberculose¹⁰ (fig 15)

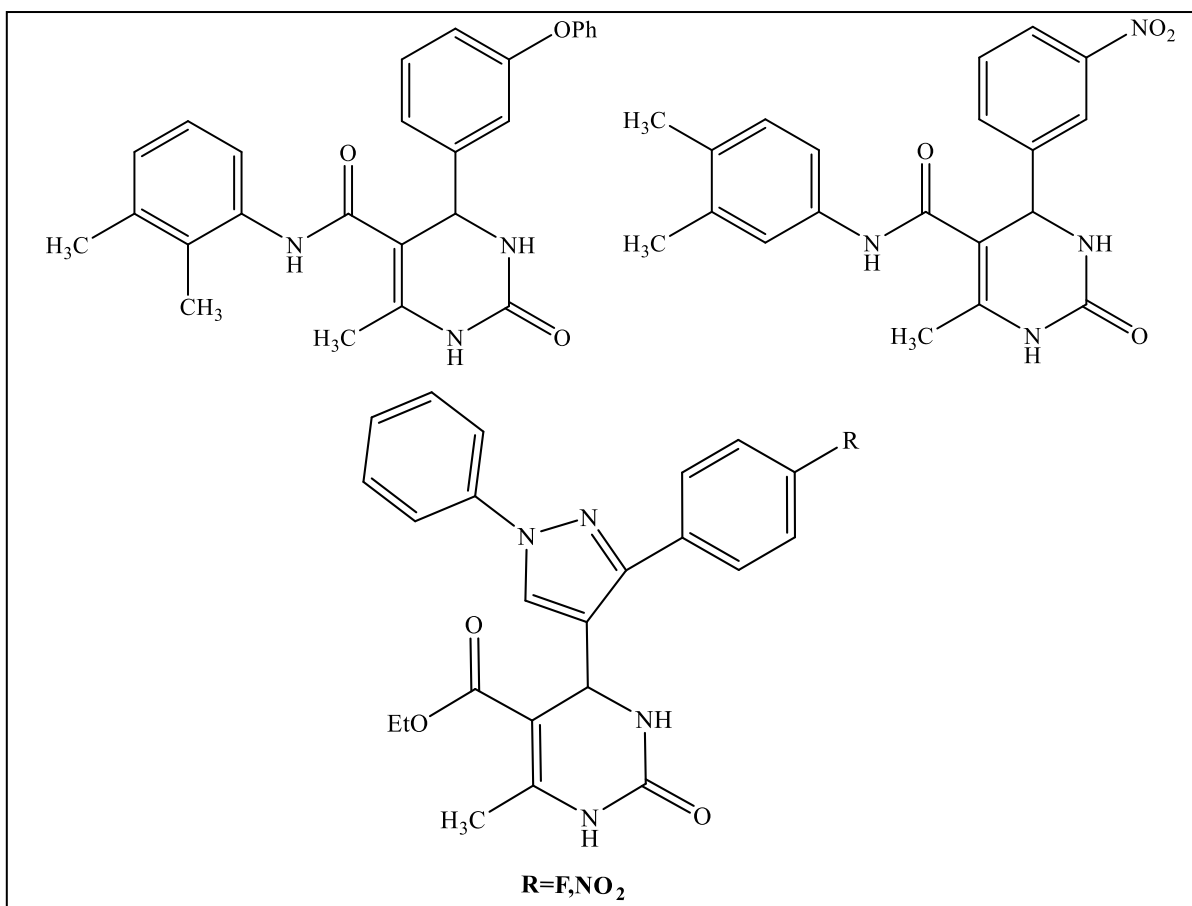


Fig 15.

¹⁰ Trivedi, A. R.; Bhuvra, V. R.; Dholariya, B. H.; Dodiya, D. K.; Kataria, V. B.; Shah, V. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2010), 20, 6100. (b) Virsodia, V.; Pissurlenkar, R. R. S.; Manvar, D.; Dholakia, C.; Adlakha, P.; Shah, A.; Coutinho, E. C. *Eur. J. Med. Chem.* (2008), 43, 2103

3 Ceux qui ont une activité antibactérienne antimicrobienne ils sont présentés comme des produits de conservation : contre la prolifération des microbes et des bactéries¹¹⁻¹² (fig 16)

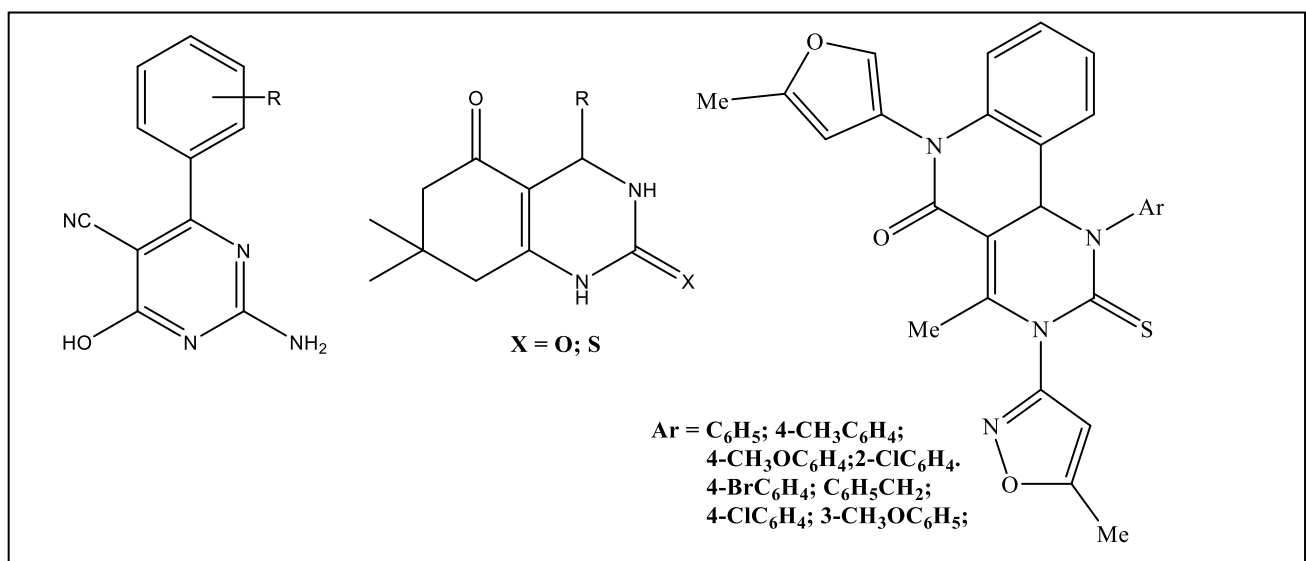


Fig 16.

- **II-2-6- Action anti inflammatoire** : les produits de Biginelli sont pourvus également de l'activité anti inflammatoires¹³. et de l'action *anti-oxydante*¹⁴ comme les molécules A, B, de la fig 17 et comme *antagoniste de l'adrénaline*¹⁵ par action sur les récepteurs Y, les produit C, D. *Agents anti-VHB (virus de l'hépatite B)* E.¹⁶

¹¹ Rajanarendar, E.; Reddy, M. N.; Murthy, K. R.; Reddy, K. G.; Raju, S.; Srinivas, M.; Praveen, B.; Rao, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2010), 20, 6052.

¹² Chitra, S.; Devanathan, D.; Pandiarajan, K. *Eur. J. Med. Chem.* (2010), 45, 367.

¹³ Mokale, S. N.; Shinde, S. S.; Elgire, R. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2010), 20, 4424.

¹⁴ Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Med. Chem.* (2006), 41, 513.

¹⁵ Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Selnick, H. G.; Glass, K. L.; Rittle, K. E.; Gilbert, K. F.; Steele, T. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Ransom, R. W.; Kling, P.; Reiss, D.; Broten, T. P.; Schorn, T. W.; Chang, R. S. L.; O'Malley, S. S.; Olah, T. V.; Ellis, J. D.; Barrish, A.; Kassahun, K.; Leppert, P.; Nagarathnam, D.; Forray, C. *J. Med. Chem.* (2000), 43, 2703.

¹⁶ Zhu, X.; Zhao, G.; Zhou, X.; Xu, X.; Xia, G.; Zheng, Z.; Wang, L.; Yang, X.; Li, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2010), 20, 299.

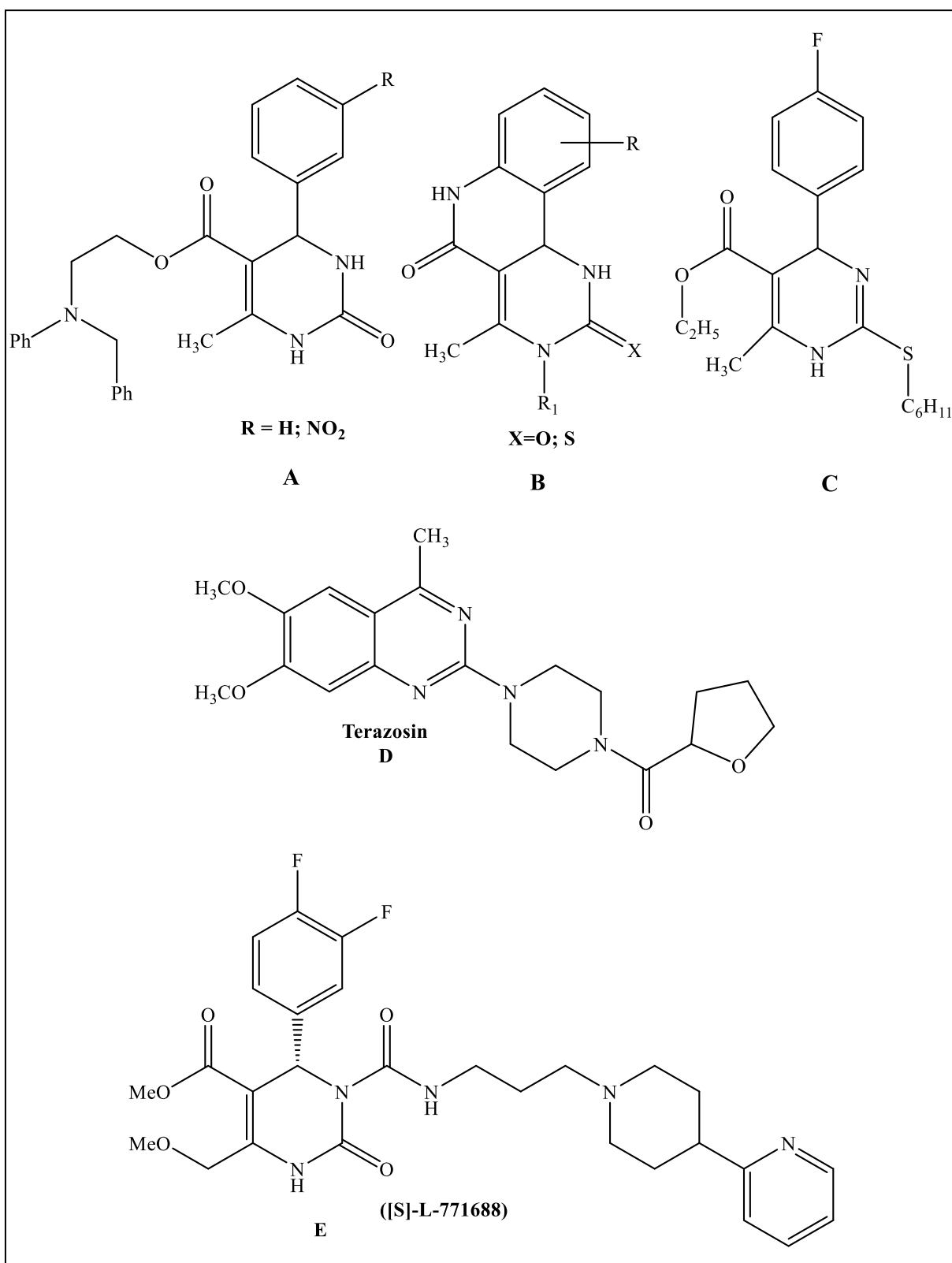


Fig 17.

A travers ces quelques exemples nous constatons que les produits de Biginelli occupent pratiquement tout le champ thérapeutique, excitant par-là les industriels qui à leur tour boostent les chercheurs à plus d'investigations pour :

1) élargir la bibliothèque des DHPMs de formule générale (fig 18)

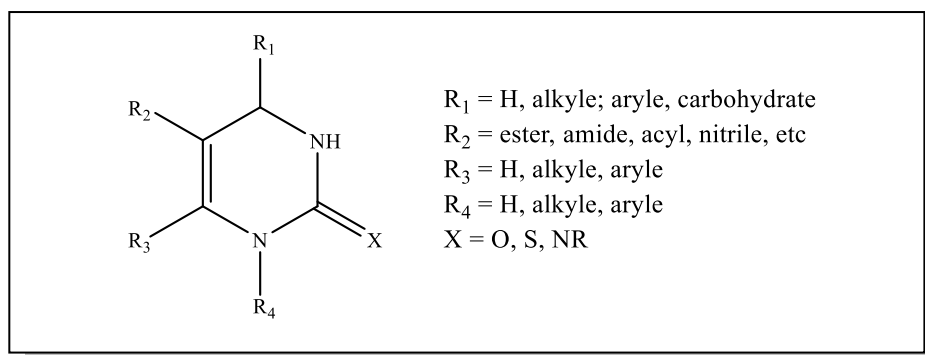
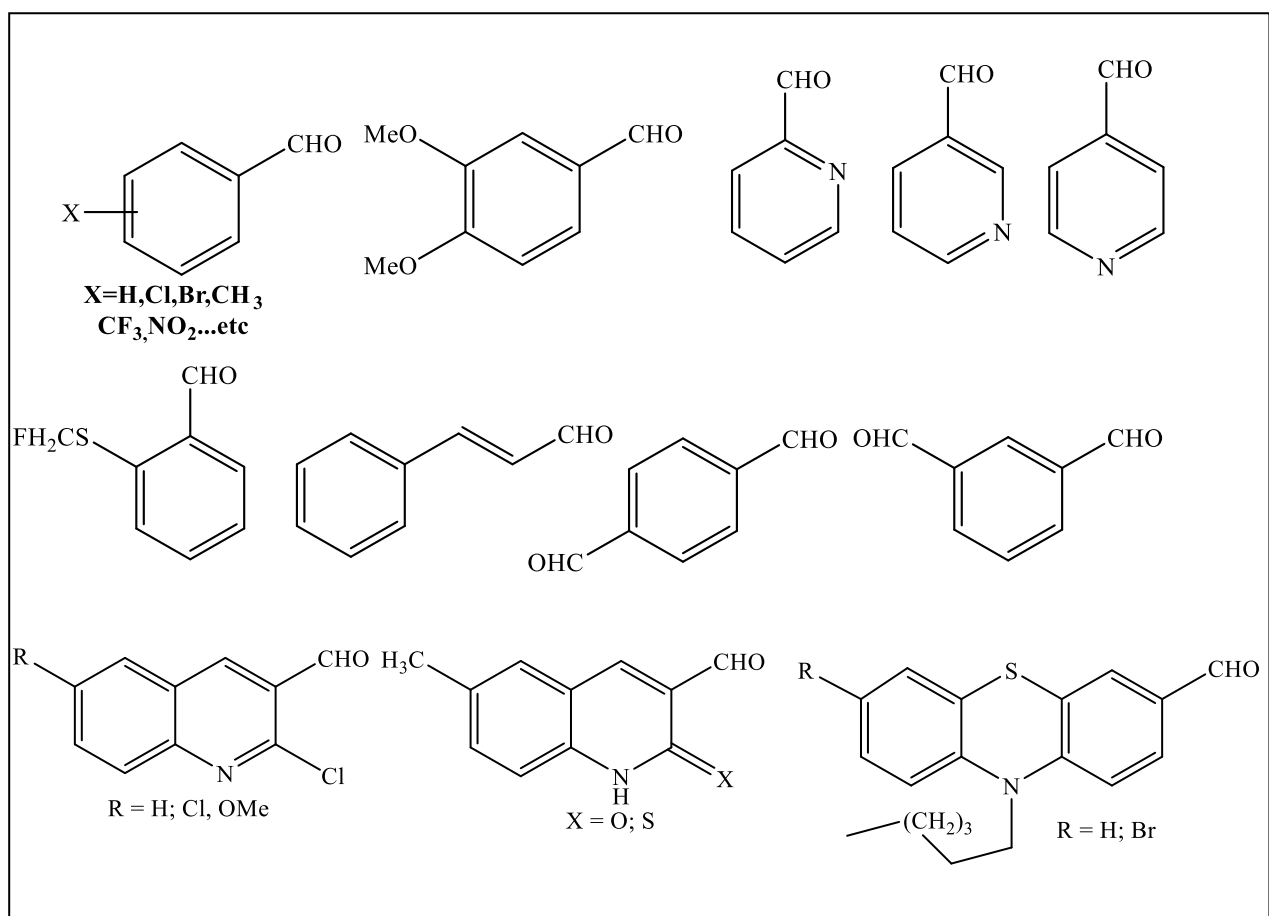


Fig 18.

La chimiothèque qui dénombre des milliers de produits a nécessité beaucoup de réactifs classés en trois librairies¹⁷ :

a) Librairie des aldéhydes

Nous donnons à titre indicatif quelques aldéhydes : (Fig 19)



¹⁷ Honnappa, N.; Arindam, M.; Jarugu, N. M. *Tetrahedron Letters*. (2016), 57, 5135–5149

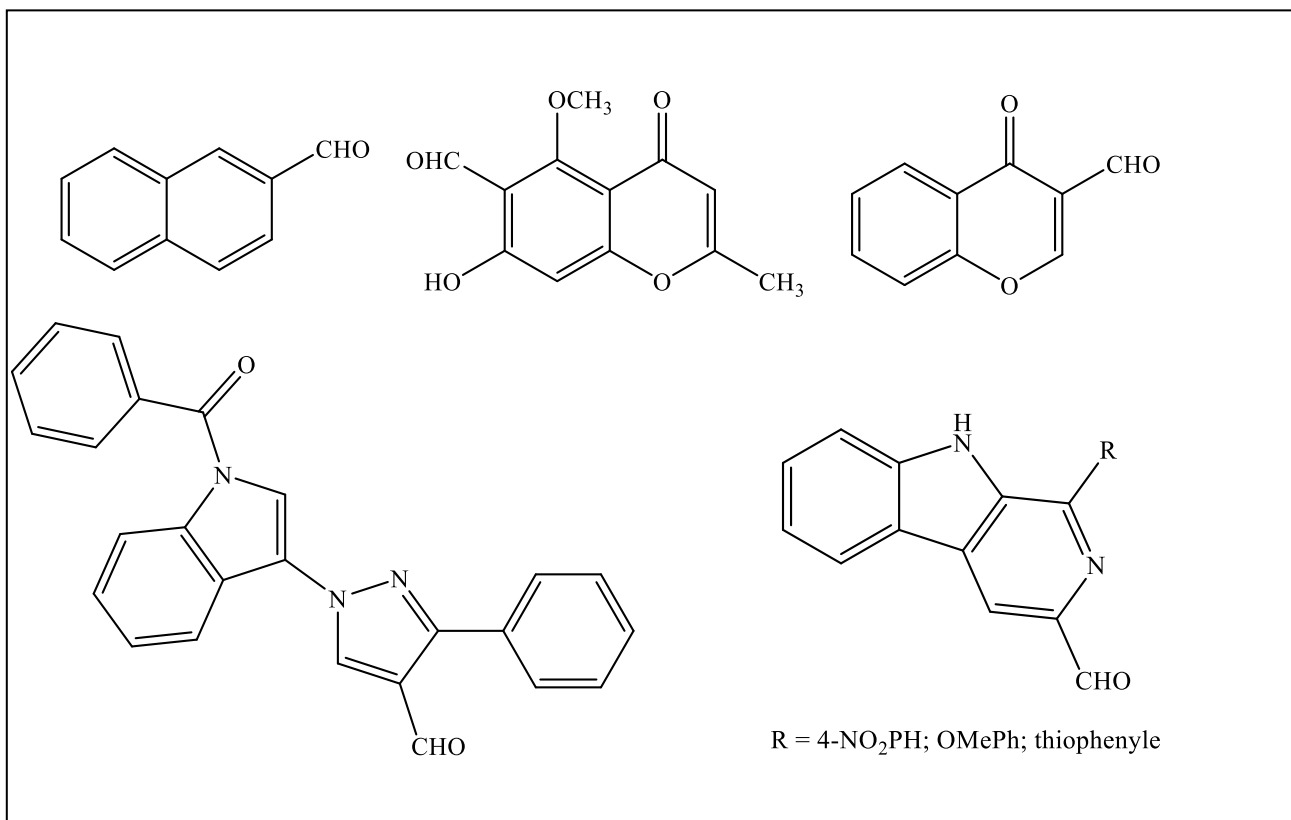


Fig 19.

Des alcools aromatiques sont utilisés à la place des aldéhydes, comme par exemple.

Schéma 2.

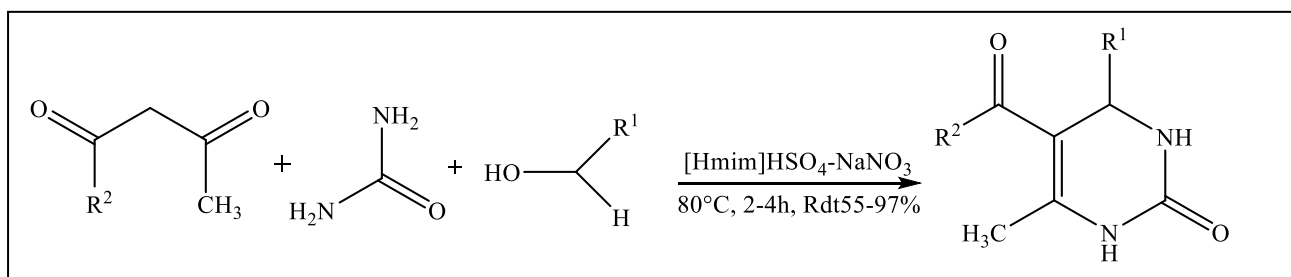


Schéma 2.

Dans cette méthode l'aldéhyde aromatique est formé in situ par oxydation de l'alcool correspondant avec NaNO₃¹⁸.

Dans cette librairie figure des aldéhydes aromatiques type carbocyclique et hétérocyclique en majorité car ils engendrent des produits importants avec de très bons rendements, des aldéhydes aliphatiques et des sucres sont également utilisés mais généralement avec des conditions spécifiques et des rendements faibles. (Fig 20).

¹⁸ (a) Garima, V. P. Srivastava, L. D. S. Yadav, *Tetrahedron Lett*, (2010), 51, 6436. (b) A. R. Khosropour, M. M. Khodaei, M. Beygzadeh, M. Jokar, *Heterocycles*, (2005), 65,767.

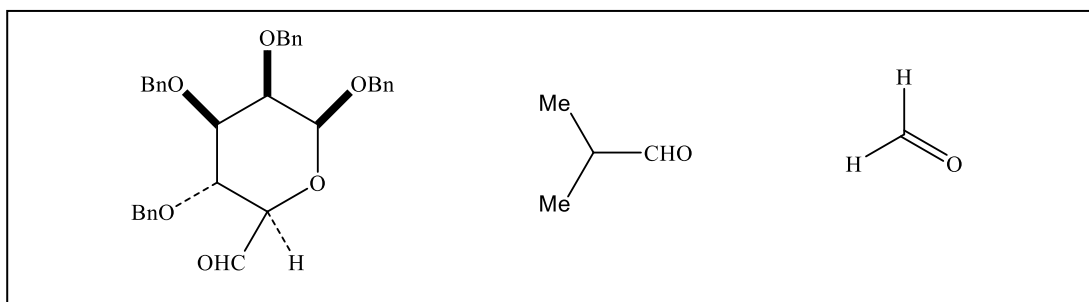


Fig 20.

b) Librairie de l'Urée et dérivés

Cette librairie est également importante on retrouve l'urée, la thiourée, et la guanidine et leur dérivés sous forme de différentes structures. (Fig 21)

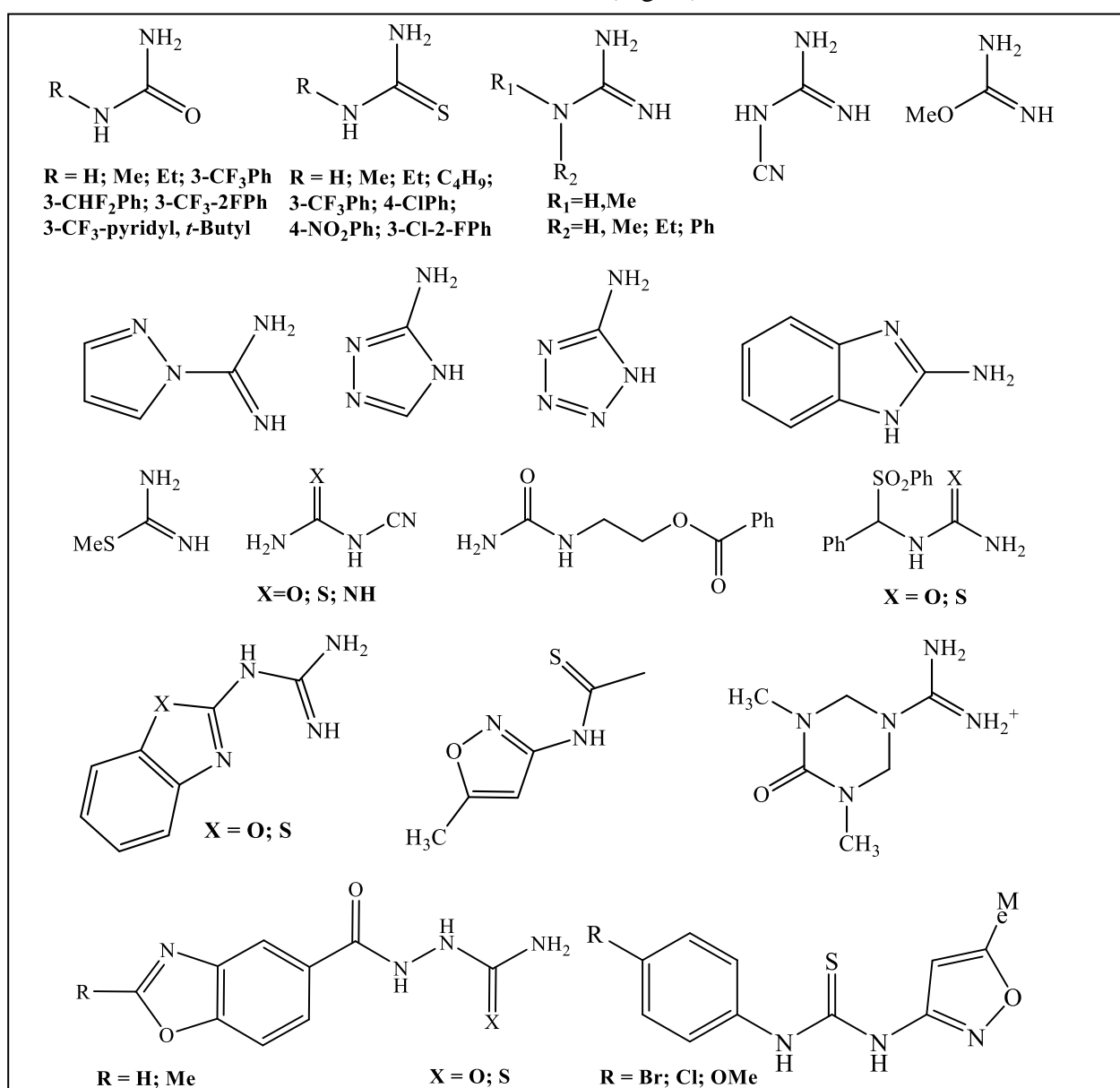
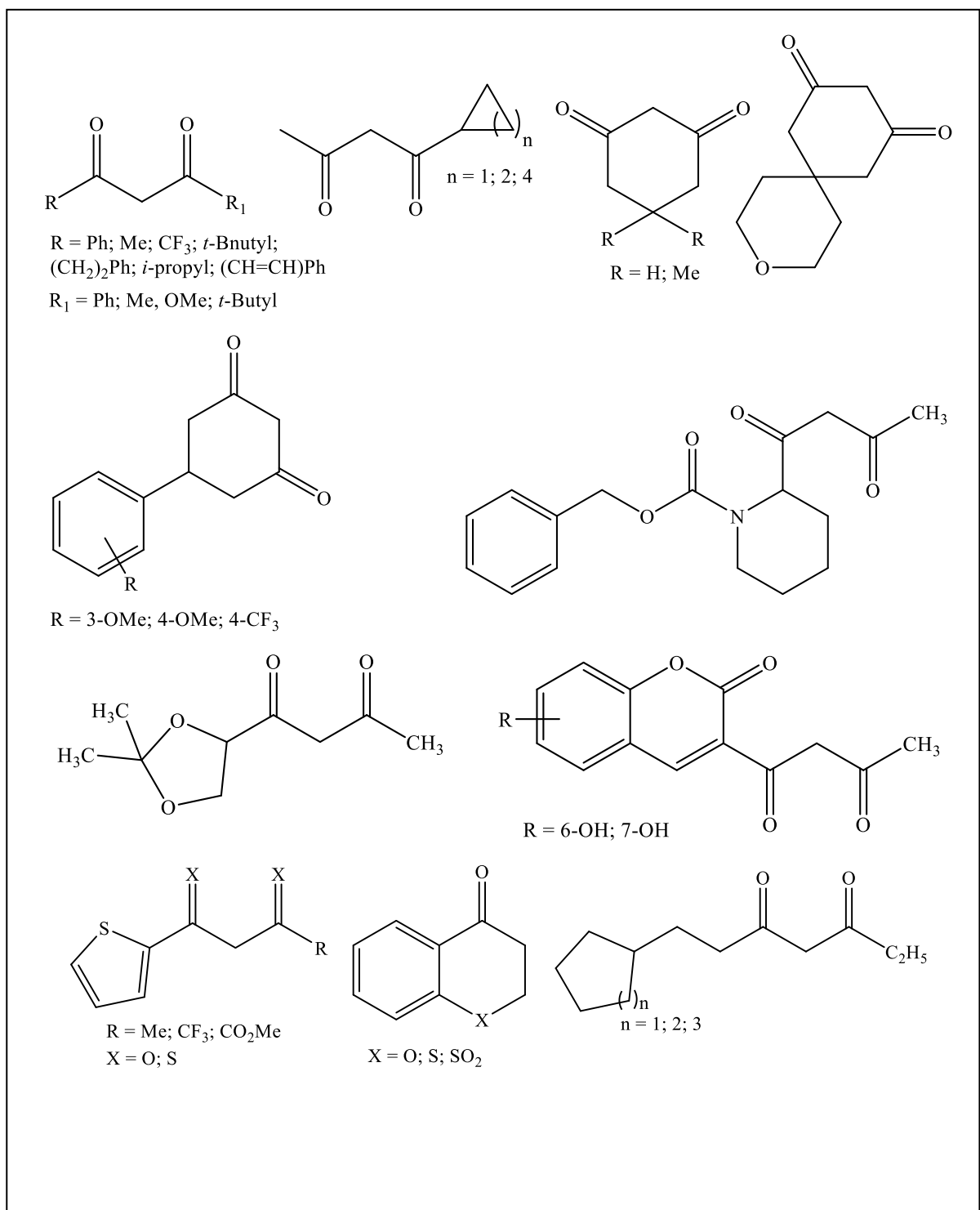


Fig 21.

Divers uréides N-mono/di substituées sont utilisés, les molécules obtenues sont pharmacologiquement très intéressantes.

c) Librairie des β -dicarboxylés et autres à hydrogène actif :

Cette librairie comporte plusieurs types de molécules à hydrogène labile comme nous le constatons à travers la figure suivante. (Fig 22)



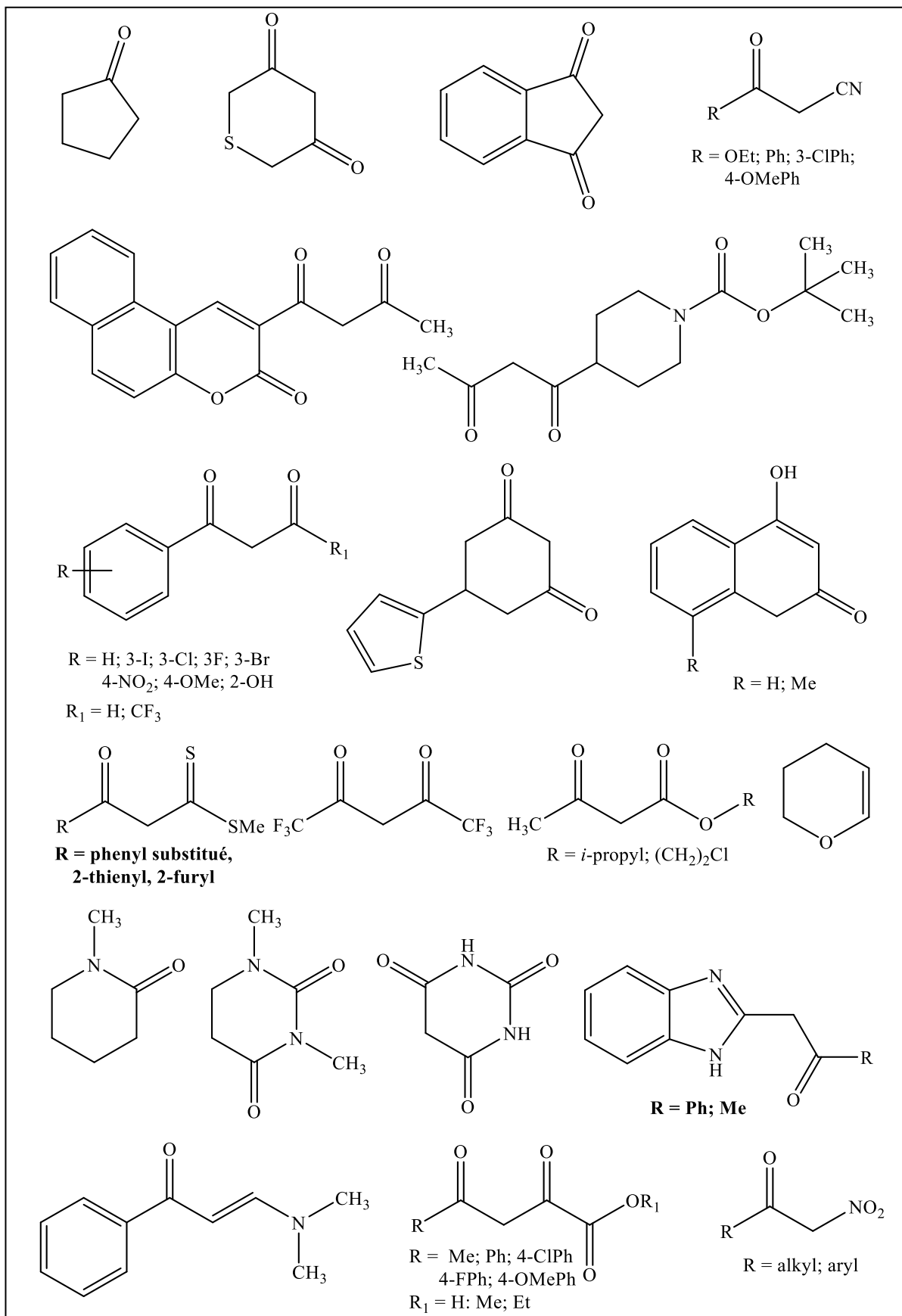


Fig 22.

A travers les trois librairies, nous constatons la richesse structurale de la chimiothèque des produits de Biginelli.

- 2) Présenter les produits de Biginelli aux consommateurs le plus éco-compatible possible, ce qui a contraint le chercheur à développer de nouvelles voies de synthèses en faisant moduler les conditions opératoires à travers les solvants, les catalyseurs, et les moyens d'activations, ce qui a exigé au préalable la connaissance fondamentale de cette réaction.

II-3- Etude de la réaction de Biginelli :

Il est bien établi que la réaction de *Biginelli* est largement utilisée pour synthétiser des systèmes hétérocycliques *pyrimidiques* connus sous l'acronyme *DHPMs* à partir de trois réactifs « un *aldéhyde* non-énolisable, une *amine* type *urée* et un dérivé *dicarboxylé* énolisable» Schéma 3.

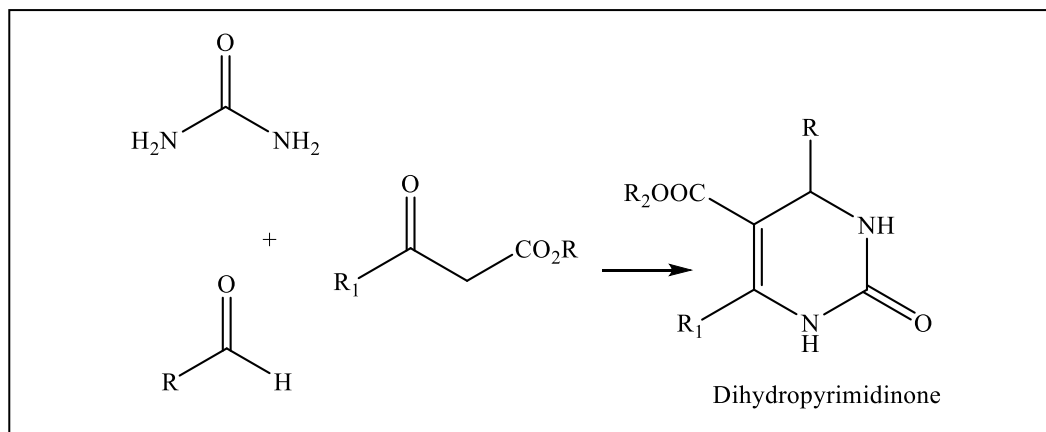


Schéma 3.

Cette réaction monotope passe par plusieurs étapes élémentaires, dont la première étape est la formation d'une imine qui évolue en iminium. (Schéma 4)

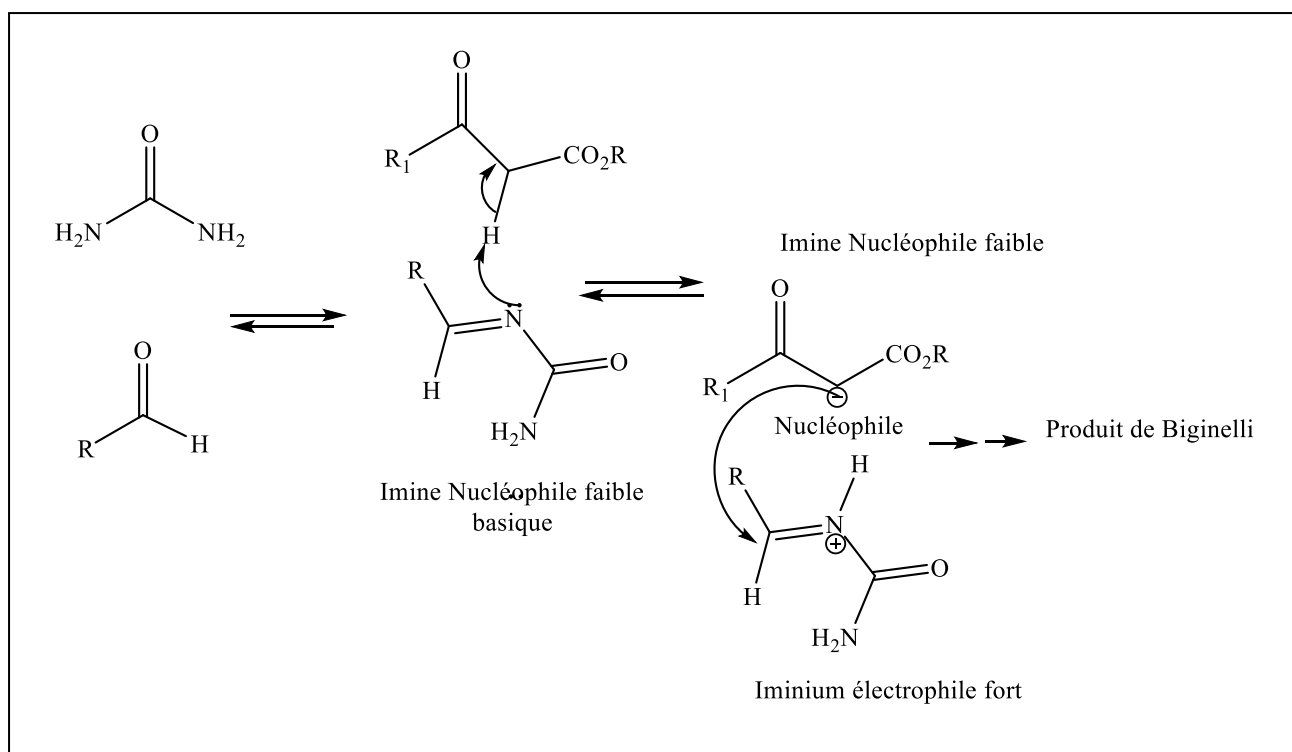


Schéma 4.

L'analyse de cette étape élémentaire nous renseigne sur les caractéristiques de cette réaction et plus particulièrement sur la catalyse :

- La réaction peut évoluer sans catalyseur car l'*imine* est transformée en *iminium* suite à son caractère basique qui arrache le proton labile du *β-dicarbonyl*. mais sans catalyse la réaction est très lente
- Le caractère électrophile du carbonyle est nécessaire pour faciliter la condensation entre le *carbonyle et l'imine*, d'où la *catalyse acide* ; c'est ce qui explique le flux des chercheurs sur la catalyse acide de la réaction de Biginelli.

II-4- La réaction de Biginelli et la catalyse acide

Le criblage bibliographique effectué par *Suresh et col*² dans une publication sur le passé le présent et le futur de la réaction de Biginelli, au sujet de la catalyse acide durant les 10 années, sur les 500 références bibliographiques passées au crible, 99% sont sur la catalyse acide. On retrouve :

II-4-1- De la catalyse par les acides de Bronsted :

En plus de HCl, utilisé dans la première réaction par Biginelli lui-même de nombreux autres acides protoniques comme H₂SO₄, acide p-toluène sulfonique, acide méthanesulfonique, HBF₄, molybdophosphorique acide, acide phénylboronique, PEG-SO₃H, acide borique, acide sulfurique silice, acide acétique, acide formylphénylboronic, acide

acétique trifluoro, trifluorométhane sulfonique etc. ont été utilisés comme catalyseur dans cette réaction.

Dans cette catégorie de catalyse l'imine est transformé sous forme d'iminium Fig 23.

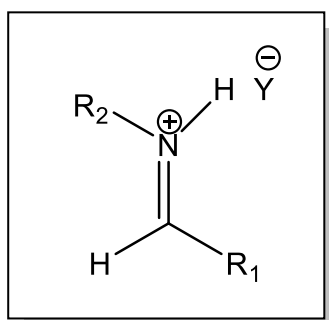


Fig 23.

II-4-2- De la catalyse par les acides de Lewis :

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

Cette famille de catalyseur a permis de synthétiser les DHPMs avec des rendements excellents en un temps très réduit ; avec cette famille de catalyseurs l'imine intervient sous forme d'un sel d'iminiums fig-4

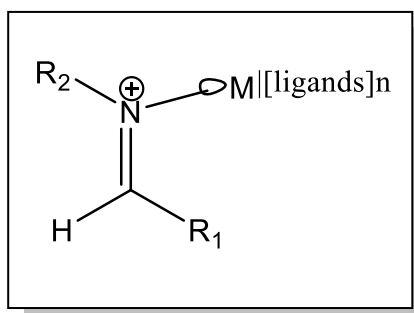


Fig 24.

La nature du cation métallique est très conséquente sur la réactivité des entités imine et iminiums.

- D'autres catalyseurs sont utilisés comme : les liquides ionique (ILs), classés catalyseurs verts ; les biocatalyseurs comme la levure de fermentation. ; l'Organocatalyse : comme l'acide tartrique, acide oxalique, acide citrique, acide lactique etc... Cette dernière classe

intervient dans le gradient d'électrophilie des imines à travers des interactions type hydrogéné (fig 25).

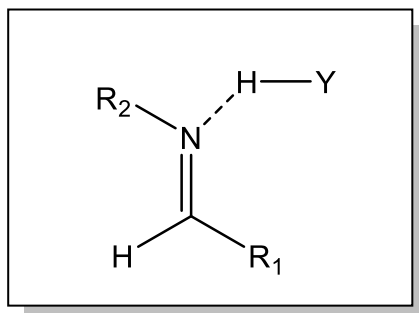


Fig : 25

Cette étude montre la conséquence de la catalyse acide sur le pouvoir électrophile de l'imine, conséquence des interactions entre le doublet de l'azote de l'imine et le catalyseur acide ; c'est ce que nous allons considérer dans notre étude à travers de nouveaux catalyseurs types acide de Lewis du contre anion nitrate, afin d'en déduire d'éventuels effets du métal sur le pouvoir catalytique.

II- 5- Résultats et discussion :

Dans cette étude, nous allons considérer *la synthèse dihydropyrimidine* avec de nouveaux catalyseurs déterminés après criblage, qui sont en l'occurrence, *le nitrate de sodium* $[NaNO_3]$ et *le nitrate de strontium(II) tétra-hydraté* $[Sr(NO_3)_4 \cdot 4H_2O]$: (schéma 5)

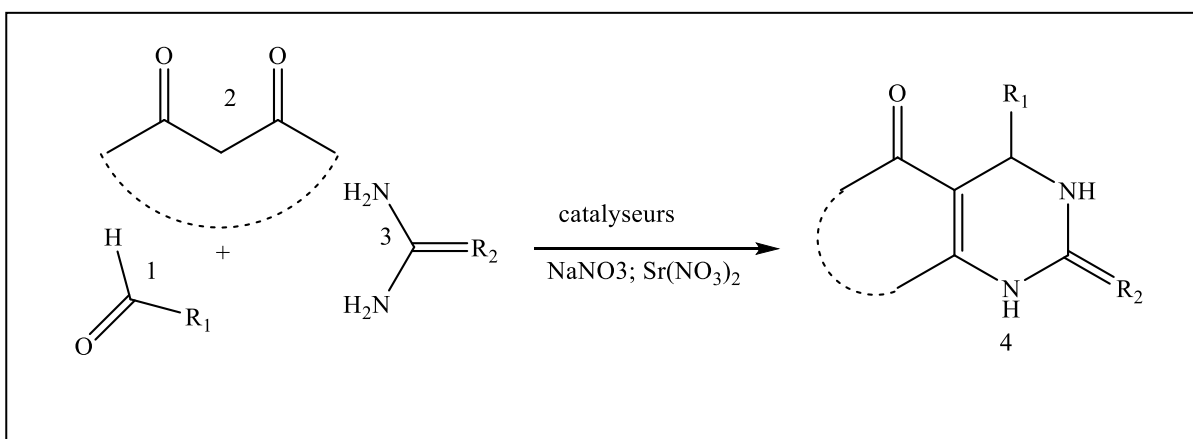


Schéma 5.

Les deux catalyseurs présentent le *même contre anion* NO_3^- à différence catalytique si elle existe va résulter des propriétés des deux métaux :

- **un alcalin** le sodium **monovalent** de cortège électronique $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2$
- **l'autre alcalino-terreux** le strontium **bivalent** de cortège électronique $[Kr^{36}]5s^2 4d^0 5p^0$.

II-5 -1- Etude du pouvoir catalytique du nitrate de sodium.

Dans un premier temps nous avons réalisé la condensation en utilisant un aldéhyde aromatique le *benzaldéhyde* **1**(2,5mmol), un β -dicarbone l'*acétoacétate d'éthyle* **2** (2,5mmol) et une amine l'*urée* **3**(3.4mmol) en présence de 20 mol% de *nitrate de sodium* comme catalyseur, une moyenne que nous avons estimé par rapport à ce qui se fait dans la littérature. Le solvant choisi arbitrairement polaire et aprotique l'acétonitrile dans lequel la réaction est menée à reflux du solvant. Le suivi de la réaction par CCM a montré que la réaction est achevée en 180 mn pour donner un rendement de 94%. (Schéma 6)

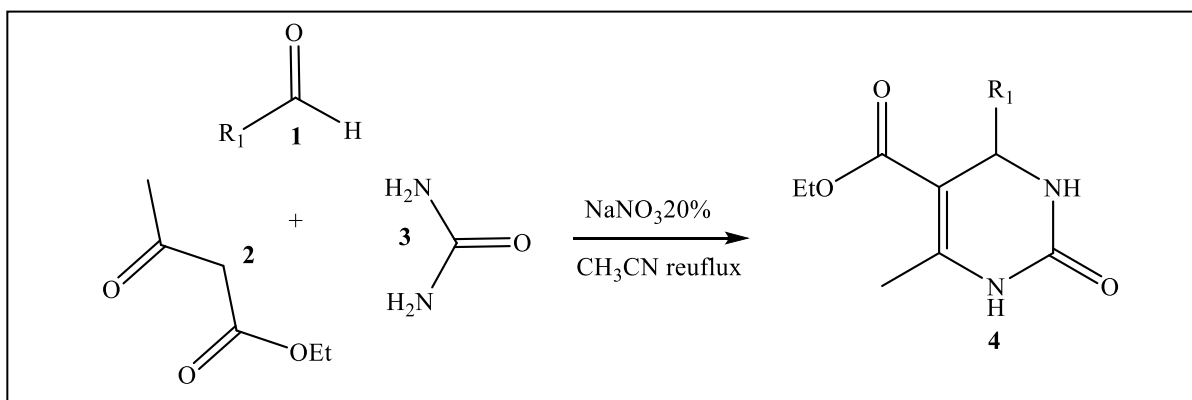


Schéma 6.

- Dans un deuxième temps nous avons voulu en savoir les conséquences du solvant, pour cela nous avons considéré la même réaction sans solvant à une température de 100°C le rendement de la réaction n'a pas dépassé 80% de la même façon avec les autres solvants, ainsi l'acétonitrile s'est avéré le solvant de choix.
- Dans une troisième partie nous avons voulu en déterminer les conséquences de la quantité du catalyseur sur le pouvoir catalytique, ainsi nous avons considéré la même réaction dans l'acétonitrile avec le même temps 180 mn, en considérant les gradients du catalyseur : 20-15-10 et 5% par rapport au réactif limitant le benzaldéhyde. (tableau01); le meilleur rendement avec le gradient 10%

Cette étude a permis de déterminer les conditions optimales qui sont : l'acétonitrile comme solvant, la quantité catalytique de 10% et le temps de réaction 180mn ; que nous avons généralisé avec une librairie d'aldéhydes aromatiques, l'urée et la thio-urée comme amine et l'acétoacétate d'éthyle, comme β -dicarbone. (Schéma 7)

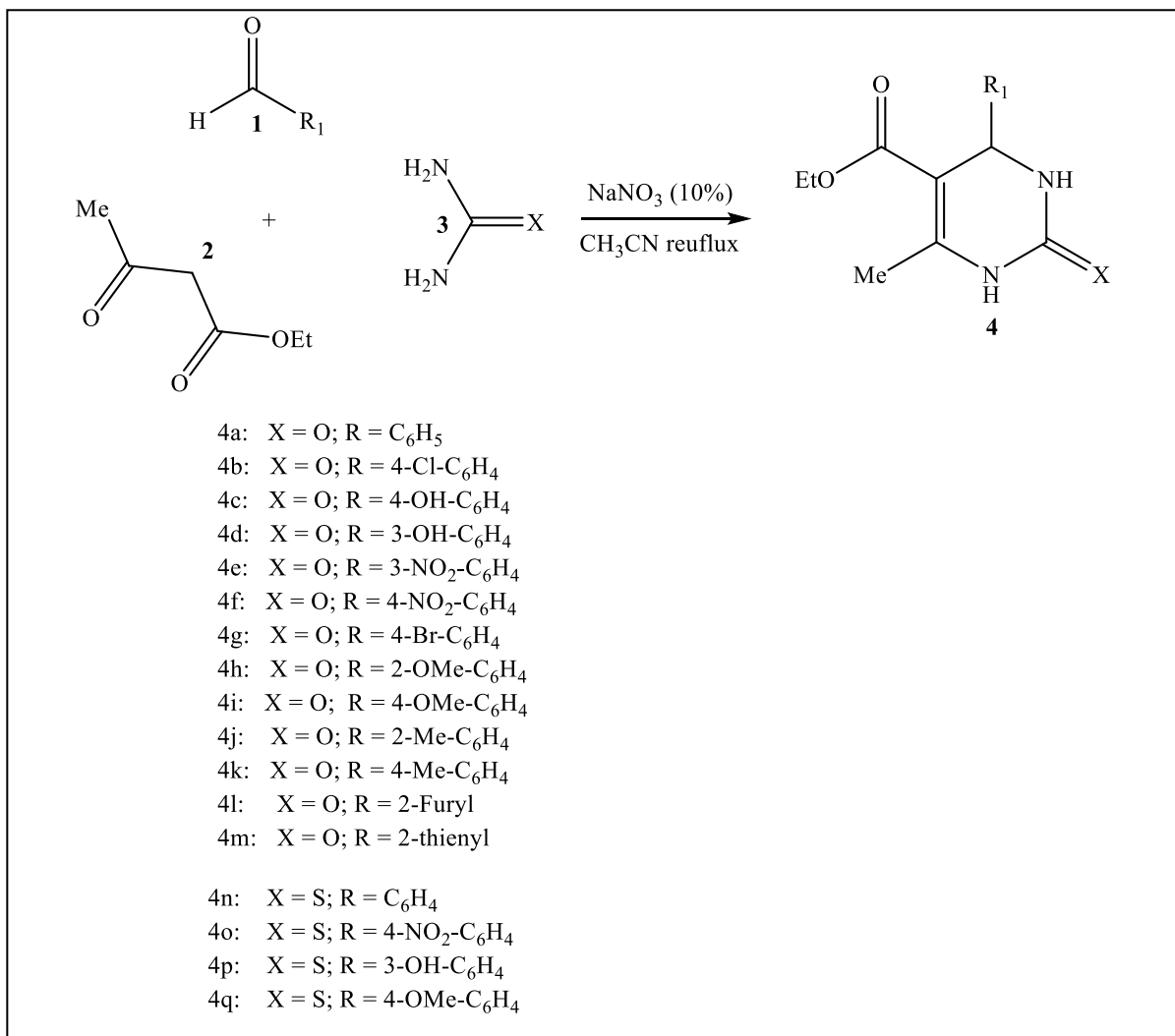


Schéma 7.

Les résultats sont portés par le tableau 02.

Tableau 02 : DHPMs obtenus par la réaction de Biginelli catalysée par NaNO₃^a

Entrée	Produit	R	X	Rendement (%)	Tf(°C)
1	4a	C ₆ H ₅	O	98	202-204
2	4b	4-Cl-C ₆ H ₄	O	94	213-215
3	4c	4-OH-C ₆ H ₄	O	96	213-215
4	4d	3-OH-C ₆ H ₄	O	94	164-166
5	4e	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	93	227-228
6	4f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	O	96	211-213
7	4g	4-Br-C ₆ H ₄	O	81	207-208
8	4h	2-OMe-C ₆ H ₄	O	95	255-257
9	4i	4-OMe-C ₆ H ₄	O	90	202-203
10	4j	2-Me-C ₆ H ₄	O	94	208-210
11	4k	4-Me-C ₆ H ₄	O	89	215-216
12	4l	2-furyl	O	93	210-212
13	4m	2-thienyl-	O	91	215-217
14	4n	C ₆ H ₆ -	S	88	204-205
15	4o	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	S	90	177-179
16	4p	3-OH- C ₆ H ₄	S	90	184-187
17	4q	4-OMe-C ₆ H ₄	S	84	150-152

^a conditions : aldéhyde (2.5mmol);acétoacétate d'éthyle (2.5mmol);urée ou thiourée (3.4mmol);nitrate de sodium (10mol%) ; acétonitrile ; reflux ; temps réactionnel 3h

Nous avons alors pu mettre en évidence une méthode « one pot » simple pour préparer une série de dérivés de la dihydropyrimidinone et quatre dérivés de la dihydropyrimidinethione, avec de très bons rendements, en mettant en jeu divers aldéhydes aromatiques différemment substitués .

En examinant les résultats obtenus, on peut noter que :

- Les aldéhydes aromatiques ont donné d'excellents rendements quelque soit la nature des substituants portés par le noyau aromatique.

On note tout de même que les meilleurs rendements sont obtenus avec le benzaldéhyde (98%, entrée 1), pour le *p*-hydroxybenzaldéhyde et le *p*-nitrobenzaldéhyde 96% (entrée 3, entrée 6) alors que le *p*-méthylbenzaldéhyde ne donne que 89% (entrée 11).

Le *o*-méthoxybenzaldéhyde et le *o*-méthylbenzaldéhyde donnent des rendements successives 95%, 94% (entrée 8, entrée 10).

Le 3-hydroxybenzaldéhyde et le 3-nitrobenzaldéhyde donnent successivement 94% et 93% de rendement (entrée 4, entrée 5).

D'autre côté, le 4-chlorobenzaldéhyde donne un rendement de 94% (entrée 2) par contre le 4-bromobenzaldéhyde fournit un rendement de 81% (entrée 9).

Les 2-thiénylcarboxaldéhyde et 2-Furylcarboxaldéhyde sont des aldéhydes hétéro-aromatique sensibles aux acides, réagissent activement sous ces conditions réactionnelles et permettent de fournir le produit de Biginelli correspondant avec un très bon rendement (93%, entrée 12 ; 91%, entrée 13).

Avec la thiourée les rendements des réactions se situent entre 84- 90 % (entrées 14, 15,16 et 17) moindre par rapport à ceux des réactions avec l'urée (entrées 1, 6, 4 et 9).

Nous faisons remarquer à travers ces observations une variation des rendements qui ne pourrait être expliquée par aucun des facteurs caractéristiques d'origine électronique, stérique ou énergétique, ce que nous pouvons dire s'est qu'il y'a certainement des propriétés qui interfèrent d'une façon antagoniste, en plus d'autres interactions du catalyseur avec les autres réactifs fig 26.

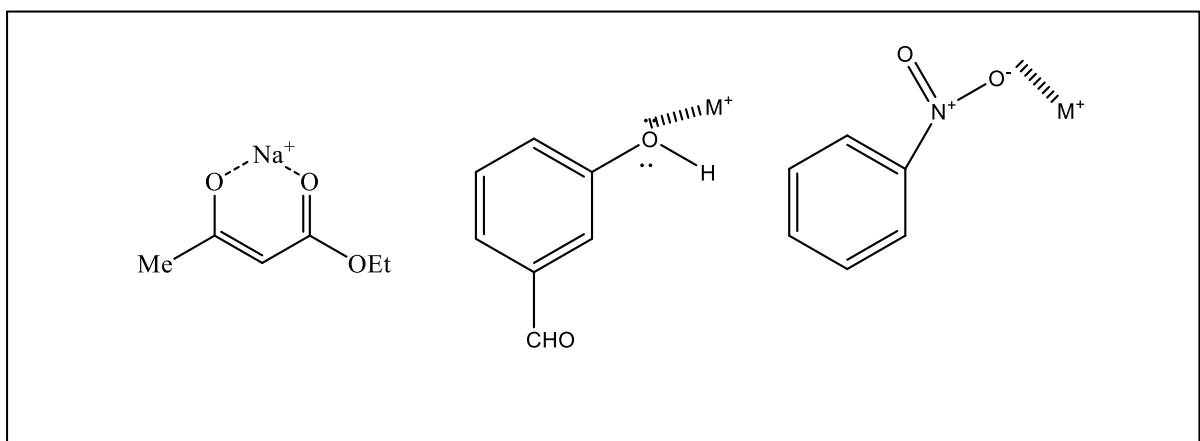


Fig 26.

II-5-1-1 Mécanisme réactionnel :

Les acides de Lewis sont de bons catalyseurs pour la réaction de Biginelli, et par conséquent nous proposons le même mécanisme déterminé par *heravi et coll.*¹⁹ (Schéma 8.)

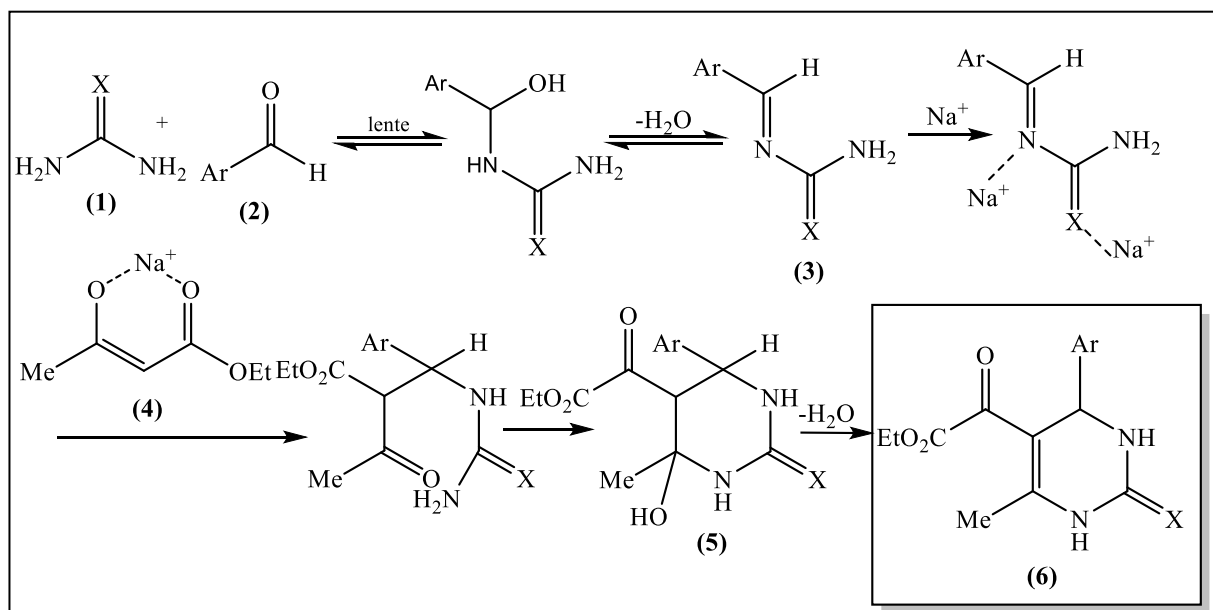


Schéma 8.

D'après le mécanisme, nous remarquons que :

- La première étape met en jeu la condensation de l'urée (1) sur l'aldéhyde (2) pour former le premier intermédiaire, N-acylimine (3), lequel est stabilisé du fait de liaison de coordination avec le catalyseur.
- la deuxième étape est une condensation de l'ion énolate d'acétoacétate d'éthyle (4) sur le N-acylimine (3), l'intermédiaire formé est ensuite impliqué dans une cyclisation intramoléculaire pour fournir le dernier intermédiaire (hexahydropyrimidinone) (5):
- La dernière étape est une réaction de déshydratation de l'hexahydropyrimidinone (5), lequel conduit en fin à la formation de l'adduit de Biginelli (6).

II-5-2 Utilisation le nitrate de strontium :

Nous avons procédé de la même façon qu'avec le NaNO_3 pour en déterminer les conditions optimales,, nous avons considéré la réaction de référence : par laquelle on a fait réagir 1 équivalent de benzaldéhyde (1) avec 1 équivalent du dimedone (2) et 1.5 équivalents d'urée (3) en présence de 10mol% de nitrate de strontium, pendant 4 heures au chauffage à

¹⁹ Heravi, M.M.; Derikvand, F.; Bamoharram, F.F.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*, (2005), 242(1), 173-175.

reflux dans l'acétonitrile. Le produit de Biginelli désiré (4) est obtenu 78% de rendement (Schéma 9.)

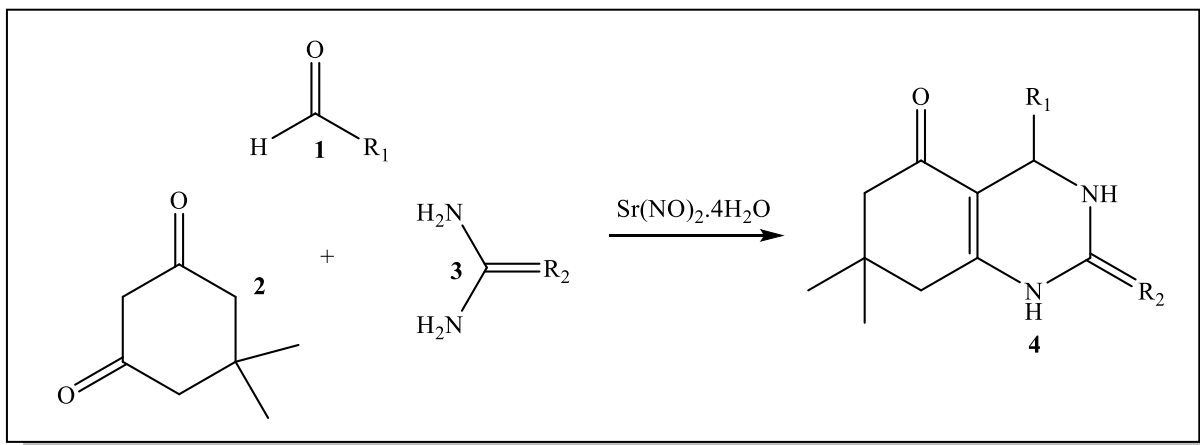


Schéma 9.

L'activité catalytique prouvée, nous avons cherché alors à optimiser les conditions opératoires :

- nous avons considéré la même réaction avec les mêmes conditions en faisant varier uniquement le solvant : EtOH , CH₂Cl₂. Les résultats sont portés par le tableau (entre 1-3 tableau 02).
- Nous avons considéré la réaction de référence avec le meilleur solvant qui est l'acétonitrile en faisant varier la quantité du catalyseur selon les gradients suivants 5 mol et 10 mol% par rapport au réactif limitant l'aldéhyde, les résultats sont portés par le tableau 03 entrées 4-6.

Tableau 03: Sr(NO₃)₂Catalyse la synthèse des 3,4-DHPMs **4a** sous différentes conditions^a.

Entrées	solvant	Catalyseur (mol %)	Rendement ^b De 4a (%)
effet de solvant			
1	EtOH	10	70
2	CH ₃ CN	10	78
3	CH ₂ Cl ₂	10	40
effet de catalyseur			
4	CH ₃ CN	5	81
5	CH ₃ CN	10	78
6	CH ₃ CN	15	66

^aconditions : benzaldéhyde (1eq.) ; urée (1.5eq.) ; dimedone (1eq.) ; reflux, temps réactionnel 4h ^brendement en produit pur.

Une fois les conditions déterminées avec la dimédone, nous avons confronté ces conditions avec un réactif type de l'urée « la imidazolidin-2-one » et un autre réactif à protons mobiles autre que la dimédone.

Les résultats sont portés par le tableau 04 entrées 1-4 et entrées 4-5

Tableau 04 : Sr(NO₃)₂ Catalyse la synthèse des 3,4-DHPMs **4a** sous différentes dérivés^a.

Entrées	benzaldéhyde	Dérivesd'urée	Dérives de β-dicétone	Rd ^b
1	Ph-CHO	urée	Acetoacetate d'éthyle	75
2	Ph-CHO	urée	2.4-pentadione	68
3	Ph-CHO	urée	phénylacétoacétate d'éthyle	62
4	Ph-CHO	urée	dimedone	81
5	Ph-CHO	imidazolidin-2-one	dimedone	trace

^a conditions : aldéhyde (1eq.) ; Dérives d'urée (1.5eq.) ; Dérives de β-diketone (1eq.) ; Sr(NO₃)₂ (5mol%) ; CH₃CN reflux ; temps réactionnel 4h, ^b rendement en produit pur.

Dans cette étude nous avons étudié la réactivité des β dicarbonylés avec les conditions de la réaction : Pour ce qui est de la réaction avec l'acétoacétate d'éthyle le rendement est de 75%, (entrée-1, tableau04), si nous le comparons avec la même réaction catalysée avec le nitrate de sodium NaNO₃ rendement 98% (entrée 1 tableau 02) nous déduisons que le pouvoir catalytique du nitrate de sodium est meilleur qu'avec le nitrate de strontium.

L'élargissement de l'étude de la réactivité catalytique de Sr(NO₃)₂ avec d'autres β-dicarbonylés s'est montrée plus concluante avec la dimédone les résultats sont portés par le tableau 04.

Les conditions optimales de la nouvelle voie catalytique : 5 mol% de Sr(NO₃)₂ pour le catalyseur ; l'acétonitrile comme solvant et la dimédone comme 1.3 dicarbonyle à proton mobile ; ces conditions sont généralisées avec une librairie d'aldéhydes. (Schéma 10.).

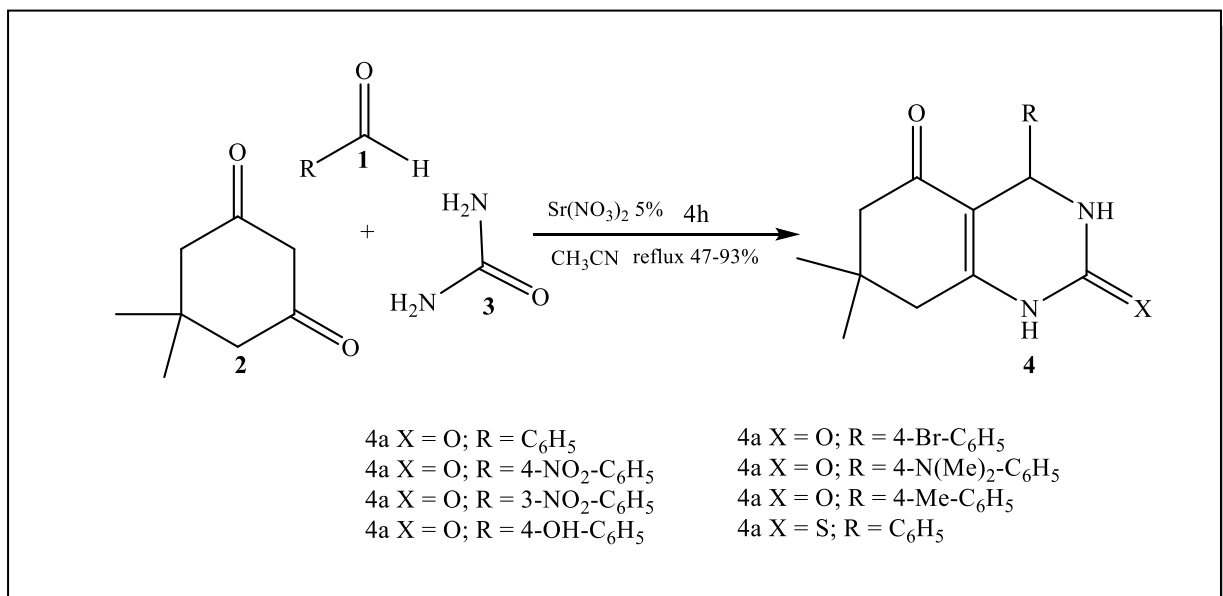


Schéma 10.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 05 ci-dessous.

Tableau 05 : DHPMs obtenus par la réaction de Biginelli catalysée par Sr(NO₃)₂^a

Entrée	produit	R-CHO	X	Rendement (%)	T.fus (°C)
1	4r	C ₆ H ₅	O	81	289-292
02	4s	4-NO ₂ - C ₆ H ₅	O	93	304-305
03	4t	3-NO ₂ - C ₆ H ₅	O	85	399-301
04	4u	4-OH- C ₆ H ₅	O	84	302-303
05	4v	4-Br- C ₆ H ₅	O	83	328-330
06	4w	4-N(CH ₃) ₂ - C ₆ H ₅	O	47	229-231
07	4x	4-Me- C ₆ H ₆	O	74	298-300
08	4y	C ₆ H ₅	S	78	279-281

^aconditions : aldéhyde (2mol) ; urée (1.25eq.) ; dimedone (1.25eq.) ; Sr(NO₃)₂ (5%) solvant : CH₃CN ; reflux temps réactionnel 4h.

Nous notons d'après les valeurs portées par le tableau que les meilleurs rendements sont obtenus avec le *p*-nitrobenzaldéhyde (93%, entrée 2) , *p*-hydroxybenzaldéhyde et le *p*-bromobenzaldéhyde (84 et 83%, entrée 04et 05) presque le même rendement ,difficile à

expliqué avec des effets électroniques contraires : le groupement nitro est électro attracteur mésomère alors que les groupements hydroxy et bromo sont électro-donneur par effet mésomère, le *p*-méthylbenzaldéhyde à effet donneur par hyper conjugaison ne donne que 74% (entrée 07) ; avec le *p* (diméthylamino)benzaldehyde à effet donneur mésomère une faible réactivité est observée avec un faible rendement 47% (entrée 06) , la réaction réalisée avec la thiourée a donné un rendement 78%(entrée 09) assez proche par rapport à la réaction menée avec l'urée (81% entrée 1).

Ces observations nous ferons dire que les groupements portés par le noyau de l'aldéhyde ne pourraient à eux seul expliquer la variation du rendement et que le problème est plus complexe car il y'a plusieurs facteurs qui interviennent et qui ne sont pas quantifiables.

II-5-2-1 Étude du mécanisme :

Faute de moyens pour étudier le mécanisme on se contente de s'accorder avec le mécanisme proposé par Bahador Karami et coll²⁰ schéma 11,

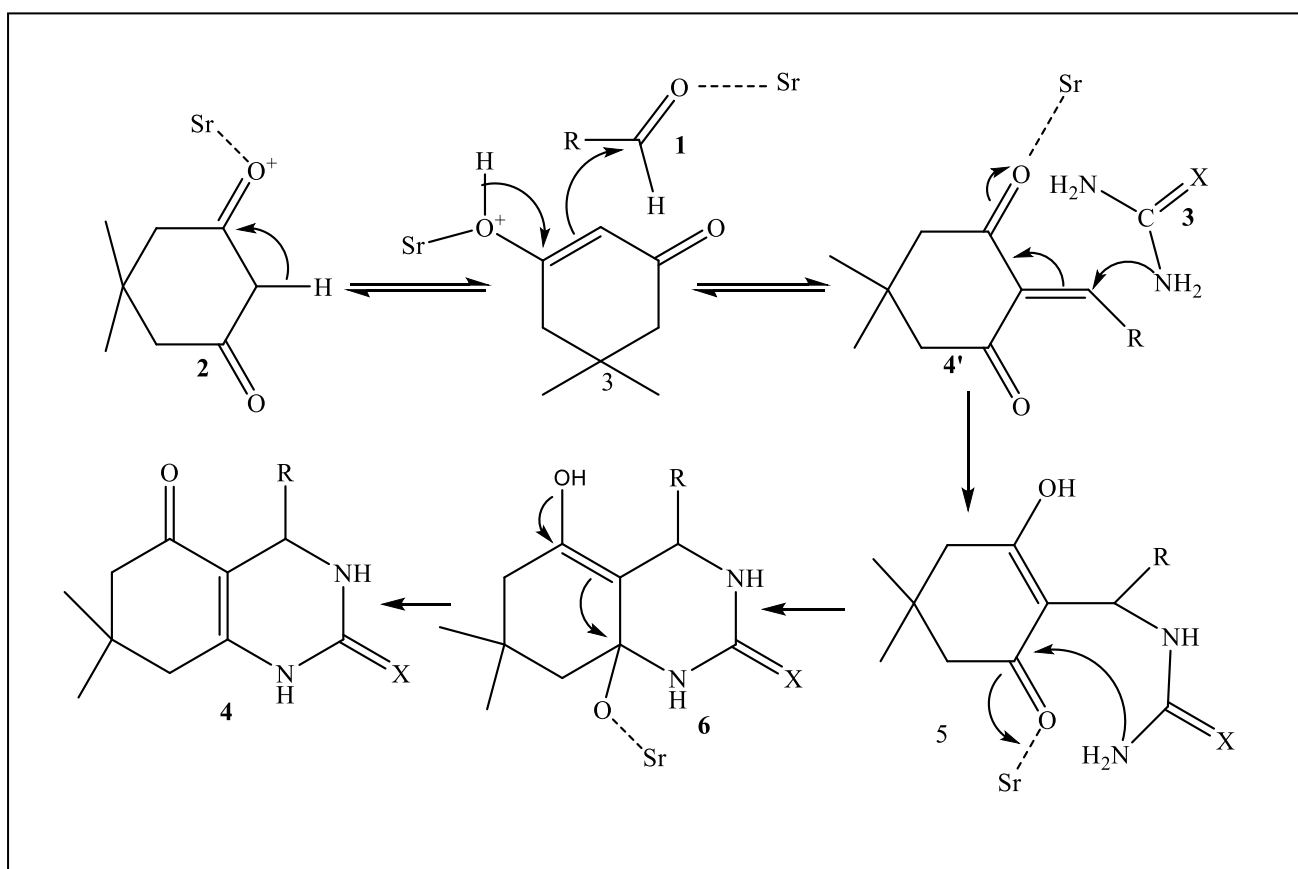


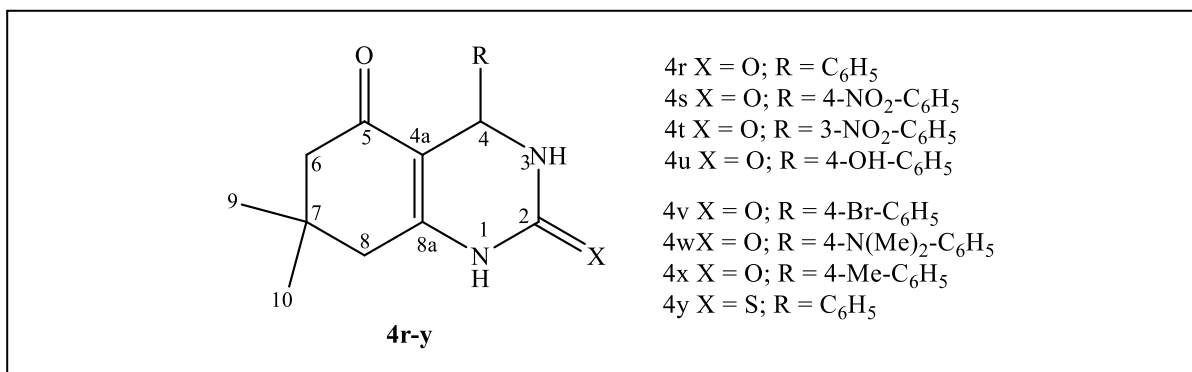
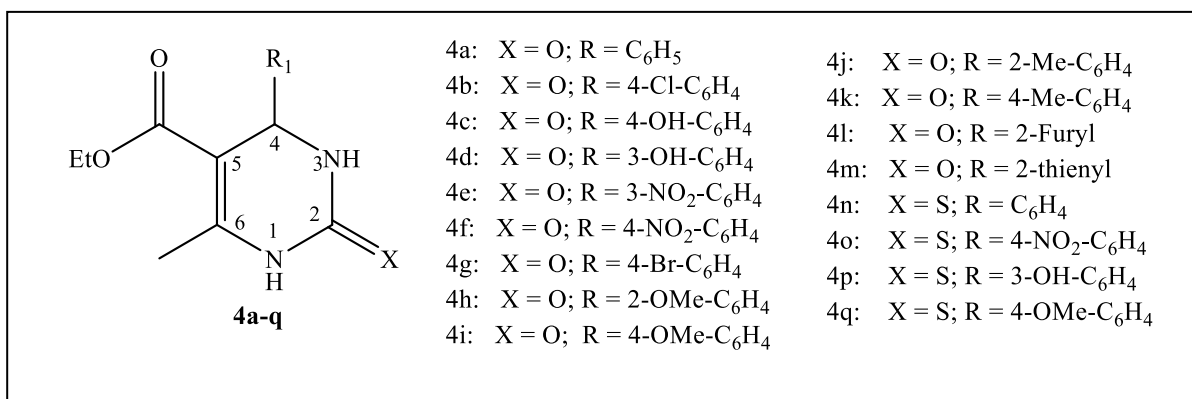
Schéma 11.

²⁰ Bahador, K.; Khodabakhshi, S.; Sajad, K. *Croat. Chem. Acta* (2014), 87, 23-27

Nous avons opté pour ce mécanisme car il met en évidence la catalyse acide à travers les intermédiaires 3, 4', 5, et 6. La structure des produits de Biginelli synthétisés est prouvée par l'analyse spectroscopique.

II-5-3 Analyse structurale :

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



II-5-3-1 Spectroscopiques IR :

Les spectres IR des dihydropyrimidinones enregistrés confirment la présence de deux bandes successives correspondantes à l'élongation de deux liaisons **N-H** du noyau DHPM qui apparaissent respectivement vers 3210-3414cm⁻¹ et 3090-3258cm⁻¹.

Le groupement carbonyle (C=O) de la fonction ester (ou cétone pour les DHPMs, **4r-4y**), est caractérisé par la bande qui sort vers 1618-1728cm⁻¹, la bande d'un autre groupement (C=O) qui appartient à la fonction amide en C² qui donne une bande intense à 1615-1673cm⁻¹ (alors que pour les composés **4n-4q** et **4y** le groupement C=S donne une bande à 1561-1576cm⁻¹).

Le groupement (C-O-C) de la fonction ester, est caractérisé par la bande qui sort vers 1242-1225cm⁻¹,

II-5-3-2 Spectroscopie RMN¹H :

Les données de RMN du proton sont en accord avec les structures des produits de Biginelli, dont :

Pour les spectres des produits préparés à partir de l'acétoacétate d'éthyle

les deux protons caractéristiques des deux groupements amine N1 et N3 des produits (**4a-4m**) qui résonnent sous forme de signaux singulets larges à champ faible respectivement vers 9.14-9.37 et 7.31-8.90 ppm pour le noyau dihydropyrimidinone, alors que ceux du noyau dihydropyrimidinone des produits (**n, q**) sortent plus déblindés successivement vers 10.30-10.34 et 9.62-9.66 ppm.

Le proton caractéristique H4 résonne sous forme d'un singulet entre 5.04-5.49ppm (Notamment pour le produit **4-f, 4-i, et 4-p** H4 sort sous forme d'un doublet avec une constante de couplage qui ne dépasse pas 3.7 Hz).

Le groupement méthyle lié à la double liaison du noyau DHPM résonne entre 2.22 et 2.30 ppm sous forme d'un singulet.

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, l'un sous forme de quadruplet de deux protons (CH₂) entre 3.92-4.04 ppm et l'autre sous forme de triplet de trois protons (CH₃) à 0.98-1.17 ppm avec la même constante de couplage de J=6.9 à 7.1 Hz.

Les signaux des protons aromatiques résonnent entre 6.64 et 7.89 ppm avec des multiplicités différentes d'un composé à l'autre suivant les substituant du benzaldéhyde, les protons des groupements liés au cycle aromatique (CH₃, OCH₃ et OH) résonnent sous forme de singulet respectivement vers à 2.34-2.40, 3.71-3.81 et 9.33-9.46 ppm.

Les signaux des protons aromatiques (furannique et thiénique) des produits (**4l-4m**) résonnent entre 6.11 et 7.56 ppm.

Pour les spectres de RMN du proton des produits préparés à partir de la dimédone :

Les deux protons caractéristiques des deux groupements amine N³et N¹, résonnent respectivement vers 7.29-7.86 et 9.27-9.58 ppm, sous forme de singulet

Un signal sous forme de singulet à 5.09 -5.84 pmm attribuable le proton caractéristique **H⁴**

Deux signaux sous forme singulets à 0.87-0.98 ppm et 1.02-1.09 ppm pour les protons des groupements méthyles.

Deux signaux sous forme de singulets correspondant au proton des méthyles et qui sont dans les environs de 2.16 -2.27 ppm et 3.36-3.37 ppm comme pour les composés (**4v**, **4y**). Peuvent être sous forme de doublets situés entre 2.14 -2.18 ppm et 2.33- 2.43 ppm avec une constante de couplage qui varie entre 15.8-16.6 Hz comme pour les composés (**4r**, **4t**, **4u**, **4w**, **4x**).

Les protons des méthylènes sont observés sous forme de multiplets dans l'intervalle de 2.00-2.46 ppm pour le composé **4s**.

On constate que les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle de 7.04 -7.80 ppm, dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre et ce suivant le substituant sur le noyau aromatique. Sauf les composés (**4s**, **4u**,) sortent sous forme de doublets situés entre 6.65 -7.51 ppm et 7.06- 8.20 ppm avec une constante de couplage qui varie entre 8.39-8.65 Hz.

Les protons du noyau aromatique avec des substituants (CH_3 ou $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) résonnent sous forme d'un singulet respectivement vers 2.30, **2.82** et **2.86** ppm.

II.5--3-3 Spectroscopie RMN¹³C :

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13montre :

Pour les spectres des produits préparés à partir de l'acétoacétate d'éthyle :

Un signal déblindé sort vers 167.5 et 165.2 ppm correspondant au groupement carbonyle (CO) de la fonction ester. Pour les produits de la dihydropyrimidinone, le signal correspondant au carbone C=O de la fonction diamide apparaît entre 149 et 158 ppm, Par contre, le carbone C=S des produits de la dihydropyrimidinone résonne à 173.9 et 173.3 ppm. Le carbone de la double liaison du cycle dihydropyrimidi(thi)one (C6) résonne au champ des carbones aromatiques dans l'intervalle [159.4-142.9] et l'autre, le carbone C5 sort plus blindé vers 103.1-98.7 ppm. Le carbone tertiaire C4 caractéristique du cycle DHPM résonne à champ moyen entre 55.7 et 49.3 ppm pour les cétones tandis qu'il n'est pas très déblindé pour leurs analogues soufrés **4k** et **4l** (55.2 et 55.7 ppm). Le carbone du groupement méthyle hybridé sp^3 lié à la double liaison apparaît entre 17.5 et 18.2 ppm.

Un signal observé vers 55.8 et 48.1 ppm correspondant au groupement CH_2 de la fonction estere celui du méthyle résonne à 14.3 et 13.5 ppm.

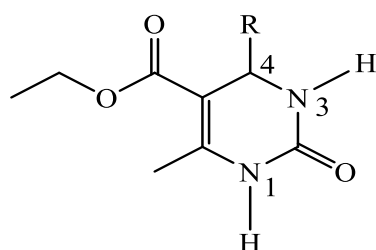
Pour les spectres de RMN ¹³C des produits préparés à partir de la dimédone sont caractérisés par la présence des signaux suivants :

Pour le carbone de la fonction cétone : un signal déblindé sort vers 192.8 et 195.4 ppm

Le C=O de l'amide apparait vers 152.5-163.2 ppm. Alors que le carbone C=S résonne à 174.5 ppm. Un signal correspondant à l'atome de carbone C⁴ de la DHPM liés à l'atome d'azote résonnant vers 49.7-50.8 ppm

Les carbones hybridés sp² de la double liaison du cycle DHPM(C^{8a}) résonnent avec le carbones (C^{4a}) respectivement et sortent plus blindés comme suit : 148.1-152.0 ppm, et 106.0-111.3.

Tableau : 06 : Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones/thiones :



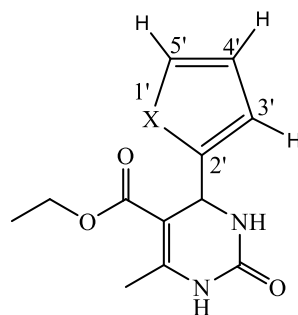
4-a/R= C₆H₅
 4-b/R= 4-Cl-C₆H₄
 4-c/R= 4-OH-C₆H₄
 4-d/R= 3-OH-C₆H₄
 4-e/R= 3-NO₂-C₆H₄
 4-f/R= 4-NO₂-C₆H₄
 4-g/R= 4-Br-C₆H₄
 4-h/R= 2-OMe-C₆H₄

4-i/R= 4-OMe-C₆H₄
 4-j/R= 2-Me-C₆H₄
 4-k/R= 4-Me-C₆H₄
 4-n/R= C₆H₆-
 4-o/R= 4-NO₂-C₆H₄
 4-p/R= 3-OH-C₆H₄
 4-q/R= 4-OMe-C₆H₄

produit	X	N1-H	N3-H	R			C4-H	CH3	OCH ₂ CH ₃		
									OCH ₂	CH ₃	
4-a	O	9.23, s,1H	7.77, s,1H	7.29-7.36 (m, 5H, CH)			5.16,s,1H	2.25,s,3H	3.98,q, 2H J=7.1	1.10, t, 3H J=7.1	
4-b	O	9.26, s,1H	7.78, s,1H	7.32-7.41 (m, 4H, CH)			5.15,s,1H	2.26,s,3H	3.98,q, 2H J=7.1	1.09,t,3H J=7.1	
4-c	O	9.15, s,1H	7.80, s,1H	7.03,d, 2H J= 8.3	6.69 ,d, 2H J= 8.3	9.39,s,OH	5.04,s,1H	2.23,s,3H	3.97,q, 2H J=7.1	1.07,t,3H J=7.1	
4-d	O	9.15, s,1H	7.64, s,1H	6.64-7.09 (m,4H, CH)			9.39,s,OH	5.04,s,1H	2.22,s,3H	3.98,q, 2H J=7.0	1.11,t,3H J=7.0
4-e	O	9.37, s,1H	8.90, s,1H	7.64-8.10 (m, 4H, CH);			-	5.29,s,1H	2.26,s,3H	3.98,q,2H J=6.9	1.08,t,3H J=6.9
4-f	O	9.31,s,1H	8.17,s,1H	7.86,d, 2H J=8.81	7.5,d, 2H J=8.75	-	5.30,s,1H	2.27,s,3H	4.0,q,2H J=7.1	1.10,t,3H J=7.1	
4-g	O	9.20,s,1H	7.72,s,1H	7.44,d, 2H J= 8.2	7.10,d, 2H J= 8.2	-	5.15,s,1H	2.25,s,3H	3.98,q,2H J=7.1	1.08,t,3H J=7.1	
4-h	O	9.14,s,1H	7.31,s,1H	7.21-7.24 (m, 1H); 6.98-7.06 (m, 2H); 6.88-6.91 (m, 1H)			3.81,s, 3H, OCH ₃	5.49,s,1H	2.29,s,3H	3.92,q,2H J=7.1	1.03,t,3H J=7.1
4-i	O	9.14,s,1H	7.67,s,1H	7.15,d, 2H J=8.2	6.88 ,d, 2H J= 8.2	3.71,s, 3H, OCH ₃	5.14, s,1H	2.26,s,3H	3.98,q,2H J=7.1	1.12,t,3H J=7.1	
4-j	O	9.15,s,1H	7.62,s,1H	7.11-7.18 (m, 4H,CH);			2.40,s, 3H, CH ₃	5.39,s,1H	2.22,s,3H	3.95,q,2H J=7.09	0.98,t,3H J=7.09

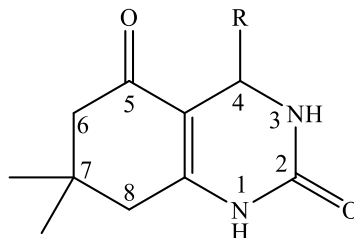
4-k	O	9.17,s,1H	7.70,s,1H	7.10-7.15 (m, 4H, CH)		2.34,s, 3H, CH ₃	5.10,s,1H	2.24,s,3H	4.00,q,2H J=7.00	1.10,t,3H J=7.00
4-n	S	10.34,s,1H	9.66,s,1H	7.39-7.21 (m, 5H, CH)			5.17,s,1H	2.28,s,3H	4.01,q,2H J=7.1	1.10,t,3H J=7.1
4-o	S	,s,1H	,s,1H	7.39-7.21 (m, 5H, CH)		-	,s,1H	,s,3H	,q,2H J=7.1	,t,3H J=7.1
4-p	S	10.31,s,1H	9.62,s,1H	7.10-7.18 (m, 1H, CH); 6.65-6.69 (m, 3H, CH)		9.46,s,OH	5.11,d, 1H, J=3.7	2.30,s,3H	4.04,q,2H J=7.1	1.14,t,3H J=7.1
4-q	S	10.30,s,1H	9.63,s,1H	7.15 (d, J= 8.1 Hz, 2H	6.90 (d, J= 8.1 Hz, 2H	3.72,s,3H, OCH ₃	5.14,s,1H	2.30,s,3H	4.0,q,2H J=7.0	1.10,t,3H J=7.0

Tableau 07 : données de RMN 1H (déplacements chimiques et constantes de couplage)adu produit 4l, 4m.



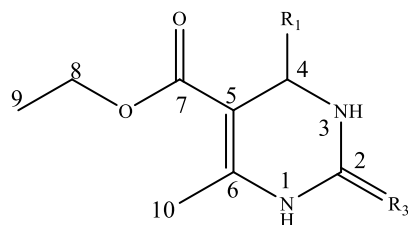
produit	X	N1-H	N3-H	H _{5'}	H _{4'}	H _{3'}	C4-H	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	
									OCH ₂	CH ₃
4-l	O	9.27,s,1H	7.80,s,1H	7.56-7.53, (m, 1H)	6.36 - 6.11 (m, 2H)		5.22,s,1H	2.24,s,3H	4.02,q, 2H J=7.06	1.10, t, 3H J=7.06
4-m	S	9.36,s,1H	7.95, s,1H	7.38-7.35 (m, 1H)	7.01-6.93 (m, 2H)		5.43,s,1H	2.25,s,3H	4.03,q, 2H J=7.1	1.17, t, 3H J=7.1

Tableau : 08 : Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones :



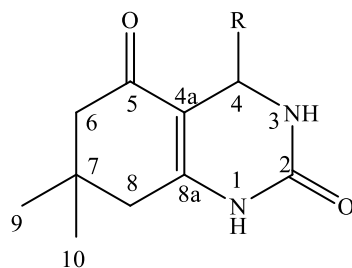
Entrée	N ³ -H	N ¹ -H	C ⁴ H	2CH ₂	2CH ₃	R
4r	7.76(s, 1H, N³-H)	9.47(s, 1H, N¹-H)	5.15(s,1H,C⁴H);	2.18(d, J =16, 1H, CH₂); 2.39(d, J =16, 1H, CH₂);	089 (s, 3H, CH₃) 1.02 (s, 3H, CH₃)	7.15-7.33(m, 5H, Ar-H)
4s	7.56 (s, 1H, N ³ -H)	9.44 (s, 1H, N ¹ -H)	5.39 (s,1H,C ⁴ H)	2.00-2.46 (m, 4H, CH ₂ -8, CH ₂ -6)	0.87 (s, 3H, CH ₃) 1.02 (s, 3H, CH ₃)	7.51 (d, J=8.39 Hz, 2H, Ar-H) 8.20 (d, J=8.39 Hz, 2H, Ar-H)
4t	7.86(s, 1H, N ³ -H)	9.58(s, 1H, N ¹ -H)	5.84(s,1H,C ⁴ H)	2.18(d, J=16.6Hz, 2H, CH ₂) 2.43(d, J=16.6Hz, 2H, CH ₂)	0.87 (s, 3H, CH ₃) 1.06 (s, 3H, CH ₃)	7.37-7.80(m, 4H, Ar-H)
4u	7.45(s, 1H, N ³ -H)	9.27(s, 1H, N ¹ -H)	5.14(s,1H,C ⁴ H)	2.14(d, J=15.8Hz, 2H, CH ₂) 2.33(d, J=15.8Hz, 2H, CH ₂)	0.98 (s, 3H, CH ₃) 1.09 (s, 3H, CH ₃)	6.65(d, J=8.65Hz, 2H, Ar-H) 7.06(d, J=8.65Hz, 2H, Ar-H)
4v	7.56 (s, 1H, N³-H)	9.41(s, 1H, N¹-H)	5.22(s,1H,C⁴H)	2.16(s, 2H, CH₂) 3.37(s, 2H, CH₂)	0.95 (s, 3H, CH₃) 1.08 (s, 3H, CH₃)	7.21-7.39 (m, 4H, Ar-H)
4w	7.80(s, 1H, N ³ -H)	9.34(s, 1H, N ¹ -H)	5.25(s,1H,C ⁴ H)	2.18(d, J=16.1Hz, 2H, CH ₂) 2.38(d, J=16.1Hz, 2H, CH ₂)	0.98 (s, 3H, CH ₃) 1.06 (s, 3H, CH ₃)	7.32-7.40 (m, 4H, Ar-H) 2.82(s, 3H, NCH₃) 2.86(s, 3H, NCH₃)
4x	7.29(s, 1H, N ³ -H)	9.28(s, 1H, N ¹ -H)	5.09(s, 1H, C ⁴ H)	2.16(d, J=16.3Hz, 2H, CH ₂) 2.37(d, J=16.3Hz, 2H, CH ₂)	0.97 (s, 3H, CH ₃) 1.09 (s, 3H, CH ₃)	2.30(s, 1H, CH ₃) 7.04-7.18 (m, 4H, Ar-H)
4y	9.69 (1H, s, N ³ -H)	10.59 (1H, s, N ¹ -H)	5.25 (s, 1H,C ⁴ H)	2.27(s, 2H, CH ₂) 2.36 (s, 2H, CH ₂)	0.90 (3H, s, CH ₃) 1.04 (3H, s, CH ₃)	7.18-7.29 (m, 5H, Ar)

Tableau : 09 : Données de RMN¹³C (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones/thiones :



DHPM	X	COR	C=X	Carom et C6	C4	C5	C6	CH3	Substituants	R2	
									sur R1	OCH2	CH3
4a	O	165.7	152.6	128.7-126.6	59.6	99.6	148.7	18.2		54.4	14.5
4b	O	165.5	152.4	145.2 ; 128.8 ; 127.8 ; 126.7 ; 126.5	59.6	99.1	149.2	18.1		53.8	14.5
4c	O	165.9	152.6	135.9; 127.8; 115.4; 115.3; 157.0	59.6	100.1	148.2	18.2		53.8	14.5
4d	O	165	152.2	113.2; 114.9; 116.7; 129.4; 157.3	59.2	100.1	148.5	17.6		52.9	14.2
4e	O	165.0	151.9	147.8; 147.0; 133.0; 130.0; 122.3; 121.2	59.4	98.4	149.3	17.9		53.6	14.0
4f	O	165.0	152.0	151.9, 146.6; 127.6; 123.5	59.3	98.2	149.2	17.9		53.7	14.0
4g	O	165.3	152.3	143.99; 131.0; 131.8; 129.0; 128.4; 120.5	59.5	99.2	148.4	17.9		53.7	14.5
4h	O	165.8	152.6	156.9, 132.0; 129.1; 127.5; 120.6; 111.5	59.4	98.1	149.3	18.1	49.3	55.8	14.4
4i	O	165.8	152.6	158.9, 137.5; 127.8; 127.7; 114.1; 114.0	59.6	99.9	148.5	18.2	55.5	53.8	14.5
4j	O	165.3	151.5	143.2; 134.6; 130.1; 127.2; 126.6	59.1	99.4	148.4	17.6	18.7	50.6	13.6
4k	O	165.5	152.5	140.8; 137.6; 129.3; 126.6	59.9	101.1	146.1	17.7	21.0	54.1	14.4
4l	O	165.5	152.9	142.6; 110.7; 105.7	58.0	97.0	156.3	18.1		48.1	14.5
4m	O	165.7	152.7	148.7; 127.1; 125.1; 124.0	59.8	100.1	149.0	18.1		49.8	14.5
4n	S	165.6	174.2	143.9; 129.0; 128.1; 126.8	60.0	101.1	145.5	17.6		54.5	14.4
4p	S	165.2	174.2	144.9; 144.8; 129.5; 117.0; 114.6; 113.2	59.6	100.8	157.5	17.2		53.9	14.1
4q	S	165.3	174.2	159.2, 136.1; 128.0; 127.9; 114.2; 114.1	60.0	101.0	145.2	17.6	55.4	54.0	14.1

Tableau : 10 : Données de RMN¹³C (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones :



produit	C ⁵ O (C=O)	C ² O (NC=O)	C _{4a} OCC=C	C _{8a} (NC=C)	C ⁴ C-NH	C ⁶⁻⁸ (2CH ₂)	C ⁷ >C<	C ^{9,10} (2CH ₃)	C _{arom} ArC	Ar
4r	192.8	151.9	107.4	149.3	49.8	51.9-32.2	28.7	26.8	144.6; 128.0; 127.5; 127.1	-
4s	193.2	153.3	106.5	151.8	49.8	51.9 -32.4	28.7	26.9	151.7, 146.7, 127.7, 123.8	-
4t	195.4	153.4	111.3	148.1	50.8	56.8-33.0	29.8	27.1	150.9; 144.4; 133.5; 130.0; 122.8; 121.7	-
4u	192.9	156.3	107.8	152.0	49.8	51.3-32.2	28.7	26.8	151.9; 135.1; 127.3; 114.9	-
4v	192.8	152.5	106.9	151.7	49.7	51.5 -32.2	28.7	26.8	143.9; 131.2; 128.5; 120.1	-
4w	193.0	152.8	106.0	151.6	49.7	51.4-32.2	28.6	27.0	143.6; 127.5; 119.1	44.4, 40.2
4x	193.3	163.2	108.0	149.5	50.4	52.1-32.6	29.2	27.2	142.2; 136.6; 128.7; 126.8	21.1
4y	193.4	174.5	108.0	148.5	49.7	52.0-32.1	28.6	26.6	143.2; 128.3; 127.3; 126.2	-

II.7- Conclusion :

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés aux produits découlant de la pyrimidine , après un bref aperçu sur l'importance de cette famille de produits très rehaussée avec la forte contribution des DHPMs dans le vaste champ thérapeutique ; tout comme nous avons mis en exergue la réaction de Biginelli : une réaction à composants multiples qui à développer d'avantage la bibliothèque des DHPMs avec simplicité et qui reste un challenge pour les chercheurs.

Après investigations, criblages et diverses études : depuis la recherche des conditions optimales jusqu'à la généralisation à la librairie des aldéhydes, nous disons que notre contribution s'inscrit dans La *synthèse des -3,4-dihydropyrimidin-2-ones* avec deux *nouveaux catalyseurs* acide de Lewis.

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).

Tout comme il est démontré l'influence de la nature de M^+ sur le pouvoir catalytique des acides de Lewis, une étude faite uniquement sur deux acides de Lewis ; une étude plus approfondie pour quantifier l'acidité et généraliser en fonction de la nature de M^+ est souhaitable.

Chapitre III :
Nouvelles voies d'accès aux
Tétrahydrobenzo[b]pyranes

III-1- INTRODUCTION

L'objectif de ce chapitre est tout d'abord d'illustrer les différentes propriétés et particularités conférées aux *benzopyranes*, des hétérocycles justifiant d'un grand intérêt auprès des chimistes organiciens. Sans prétendre à l'exhaustivité, nous citons leur importance en biochimie médicale et leurs synthèses qui ont été largement explorées.^{1,2}

III-2- Propriétés biologiques et pharmacologiques :

III-2-1- Activités antibactérienne :

La croissance régulière des résistances bactériennes envers les médicaments existants, pose un grand problème en anti bactériothérapie et nécessite de trouver une nouvelle classe d'agents antibactériens. Dans ce contexte, Dalip Kumar *et coll.*³ ont synthétisé deux nouvelles séries de dérivés des 2-amino-4H-pyranes et les 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromènes (Figure 1) et étudié leurs activités antimicrobienne et antifongique, *in vitro*, vis-à-vis de trois souches bactériennes, à savoir *Escherichia coli* (MTCC 41), *Staphylococcus aureus* (MTCC 1144) et *Pseudomonas putida* (MTCC 1072). Les résultats obtenus montrent la présence d'une bonne activité à 128 mg/ml ou moins.

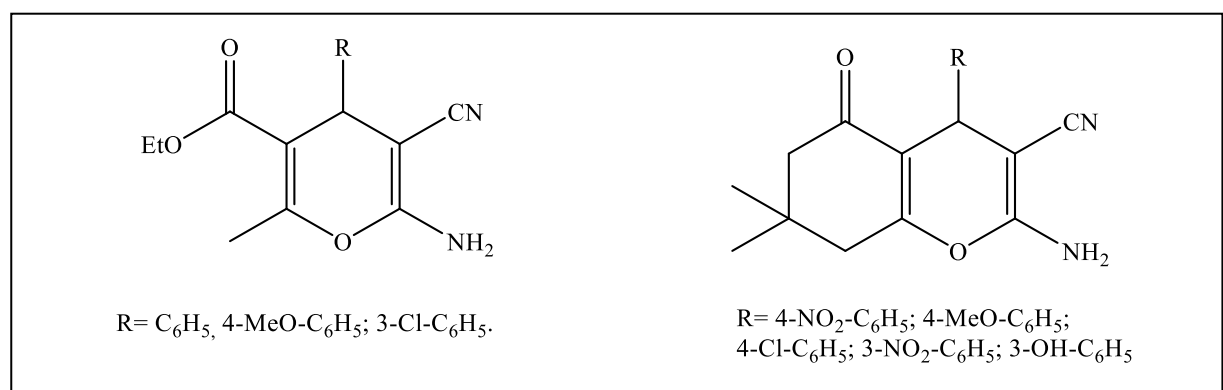


Fig 1.

Sabry *et coll.*⁴ Ont observé que certains analogues des 4H-chromènes et coumarines possèdent des activités antibactérienne et antifongique. Les composés représentés dans la figure ci-dessous ont montré de fortes activités contre tous les micro-organismes testés (Figure 2).

¹ Tour, B.B., Hall, D.G. *Chem. Rev.* (2009), 109, 4439–4486.

² Roopan, S.M., Khan, F.N., Mandal, B.K. *Tetrahedron Lett.* (2010), 51, 2309–2311.

³ Kumar, D.; Reddy, V. B.; Sharad, S.; Dube, U.; Kapur, S. *Eur.J.Med. Chem.* (2009), 44, 3805.

⁴ 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, 765-772.

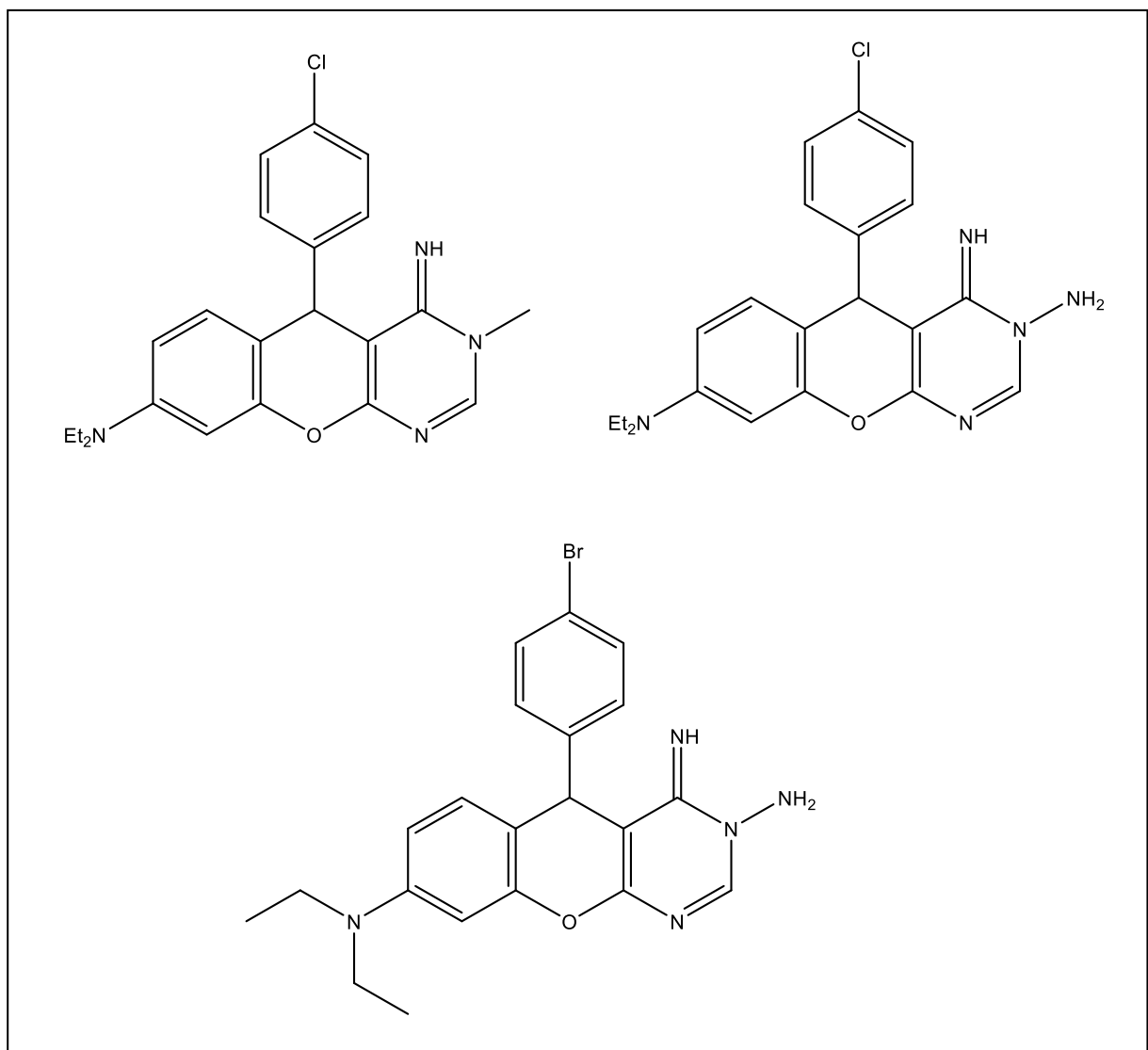


Fig 2.

III-2-2- Propriétés anticancéreuses :

Raju *et coll.*⁵ ont synthétisé une série de 2-oxo-4-(4-oxo- 4*H*-chromèn-3-yl)-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylates dont la majorité des composés ont présenté une excellente activité d'inhibition de la croissance contre la plupart des lignées cellulaires de cancers testés, et les composés présentés dans la figure 3 se sont avérés être les composés les plus actifs contre la majorité de ces cellules cancéreuses (Figure 3).

⁵ 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.

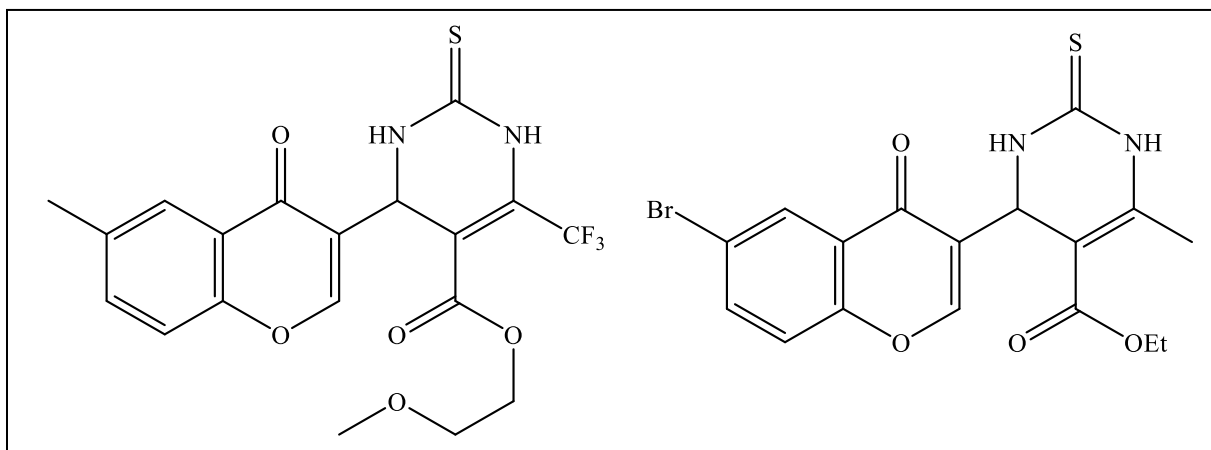


Fig 3.

III-2-3- Activité de kinase et activités antiproliférative :

L'activité antiproliférative de possession fournit l'inhibition significative de la prolifération de cellule musculaire lisse et de l'épaississement de l'intima artériel après l'angioplastie de ballon une fois administrée systématiquement.⁶

Une série de dérivés de la chromène a été préparée par M. Sudershan *et coll.*,⁷ et évaluée pour l'inhibition de l'activité de kinase de Src et des activités antiprolifératives. Le composé **2** était le composé le plus efficace pour chacune des trois variétés de cellule tandis que les composés **1**, **3** et **4** étaient les plus sélectifs pour (CCRF-CEM). Les composés **2** et **4** ont montré l'inhibition modeste de la kinase de c-src avec les valeurs IC₅₀ en-dessous de 50µM. Ces données fournissent une stratégie efficace pour la synthèse de 2 dérivés d'aminochromène (Figure 4).

⁶ Wiernicki, T.R.; Bean, J.S.; Dell, D.; Williams, A.; Wood, D.; Kauffman, R.F.; Singh, J.P.; Pharmacol., *J. Exp. Ther.*, (1996), 278, 1452

⁷ Sudershan, R. M.; Bhupender, S. C.; Rakesh, T.; Nasrolahi, S. A.; Keykavous, P. Kumara, A. *Chemistry & Biology Interface*, (2012), 2, 6, 362-372

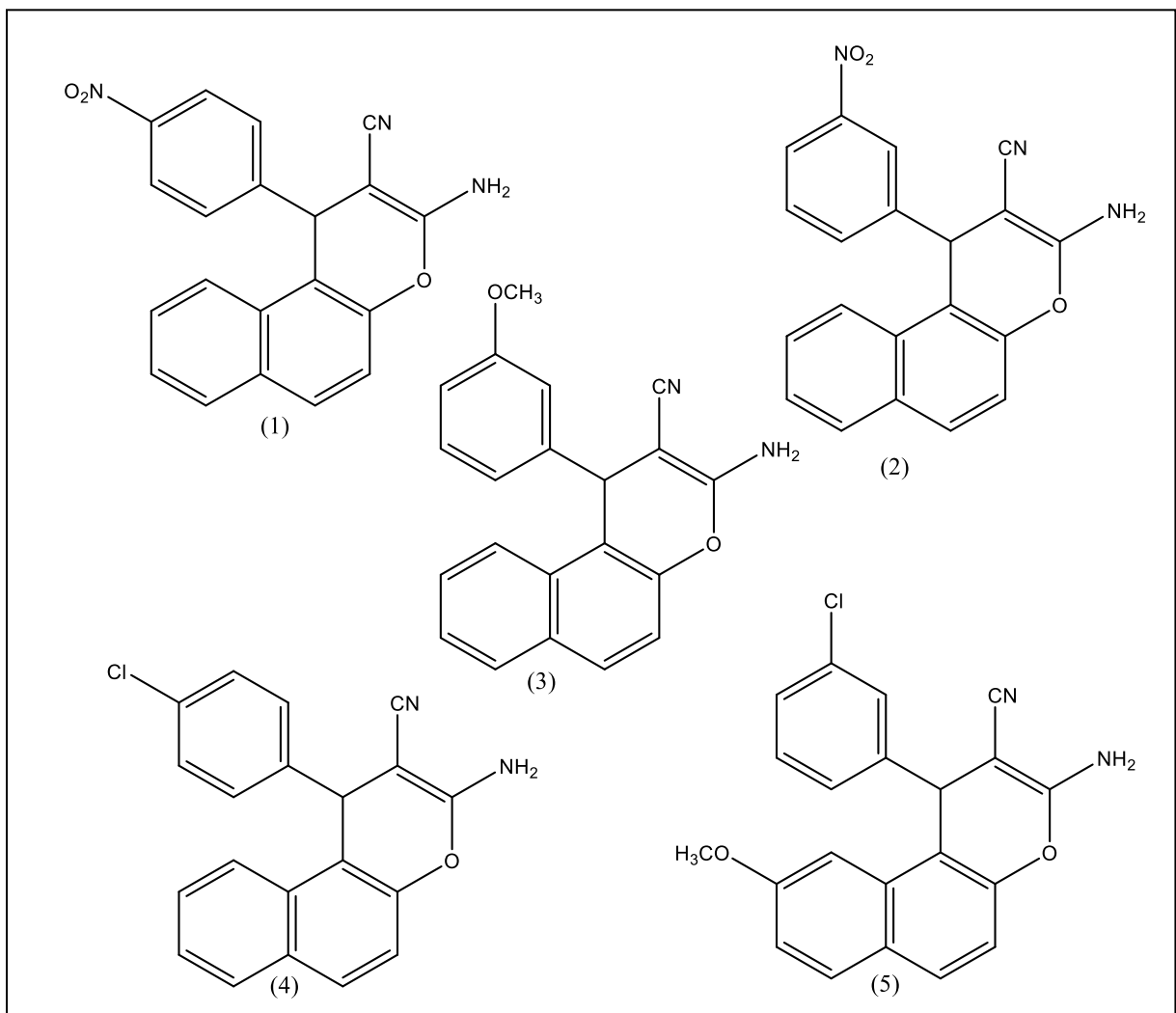


Fig 4.

III-2-4- Activité antioxydante:

Heravi *et coll.*⁸ Ont synthétisé deux séries de **4H-chromènes**, qui ont été testées pour leurs activités antioxydantes. Ils ont constaté que l'activité antioxydante a été considérablement influencée par les divers substituants sur le cycle de la 4H-chroméne (Figure 5).

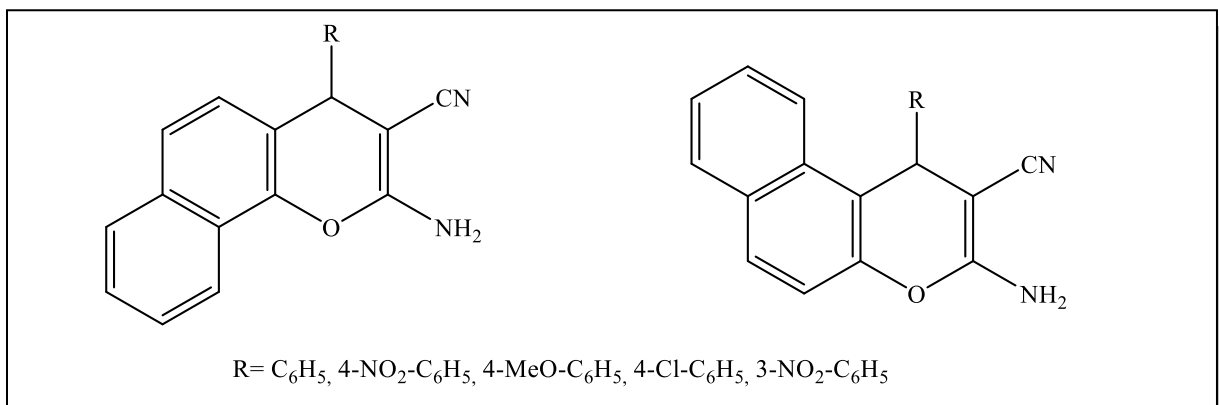


Fig 5.

⁸ Heravi, M.M.; Derikvand, F.; Haghighi, M.; Bakhtiari, K. *Lett. Org. Chem.* (2006), 3, 297

III-2-5- Activités neuroprotectives :

La tacrine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase puissant et réversible,⁹ a été le premier médicament approuvé aux États-Unis pour le traitement palliatif de l'Alzheimer, mais elle présentait des effets secondaires comme l'hépatotoxicité¹⁰ (Figure 6).

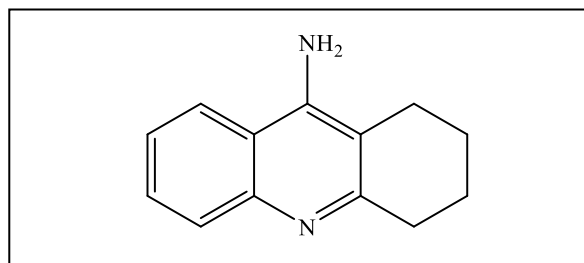


Fig 6.

Des hétéroanalogues de la tacrine contenant les aminopyranes (6) et les tétrahydrochromènes (7) ont été préparés et évalués pour leurs activités neuroprotectives^{11,12,13,14,15} (Figure 7).

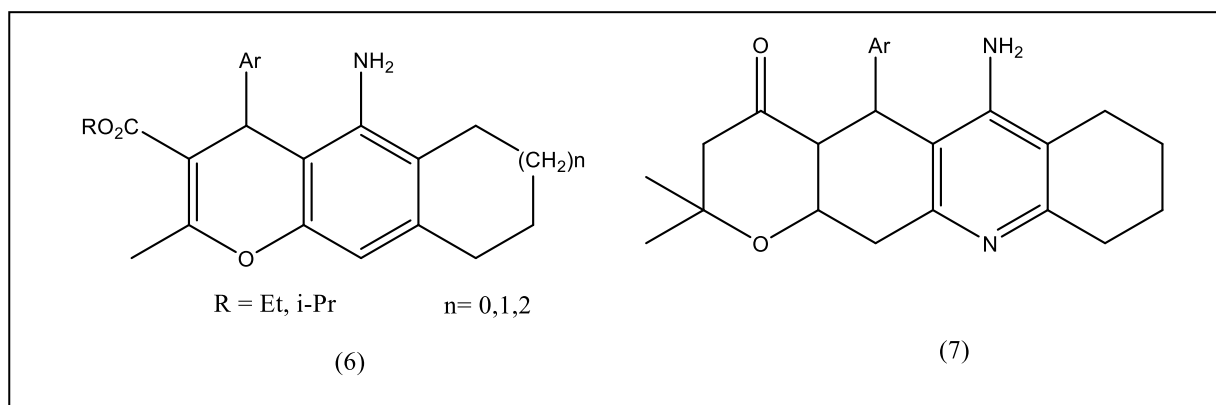


Fig 7.

⁹ (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.

¹⁰ Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W. *JAMA*. (1994), 271, 992.

¹¹ Marco, J.L.; Rios, C.; Carreiras, M.C.; Banos, J.E.; Badia, A.; Vivas, N.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, (2001), 9, 727

¹² Rios, C.; Marco, J.L.; Carreiras, M.D.C.; Chinchon, P.M.; Garcia, A.G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med.Chem*, (2002), 10, 2077.

¹³ Marco, J.L.; Rios, C.; Garcia, A.G.; Villarroya, M.; Carreiras, M.C. ; Martins, C. ; Eleuterio, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luqued, F.J. *Bioorg. Med. Chem*, (2004), 12, 2199

¹⁴ Anderson, D.R.; Hegde, S.; Reinhard, E.; Gomez, L.; Vernier, W.F.; Lee, L.; Liu, S.; Sambandam, A.; Snider, P.A.; Masih, L. *Bioorg. Med. Chem.Lett*, (2005), 15, 1587.

¹⁵ Marco-Contelles, J.; León, R.; de los Ríos, C.; García, A.G.; López, M.G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med.Chem*.(2006), 14, 8176.

Pour ces composés synthétisés l'IC₅₀ de l'inhibition d'estérase d'acétylcholine était au sujet de 9×10^{-7} - 10^{-5} M, et pour le plus actif la valeur était quatre à cinq fois plus haute que celle de la tacrine (1.8×10^{-7} M).

III-2-6- Activité protectrice du cartilage : antirhumatique

Les 2-amino-4H-chromènes présentent un large potentiel biologique. Par exemple, les benzochromènes (8), (9) et (10) empêchent in vitro la synthèse des métalloprotéines qui détruisent les tissus de cartilage dans l'arthrite et l'ostéoarthrite rhumatoïde. D'ailleurs, ces composés empêchent la prolifération des cellules de la rate de souris (Figure 8).

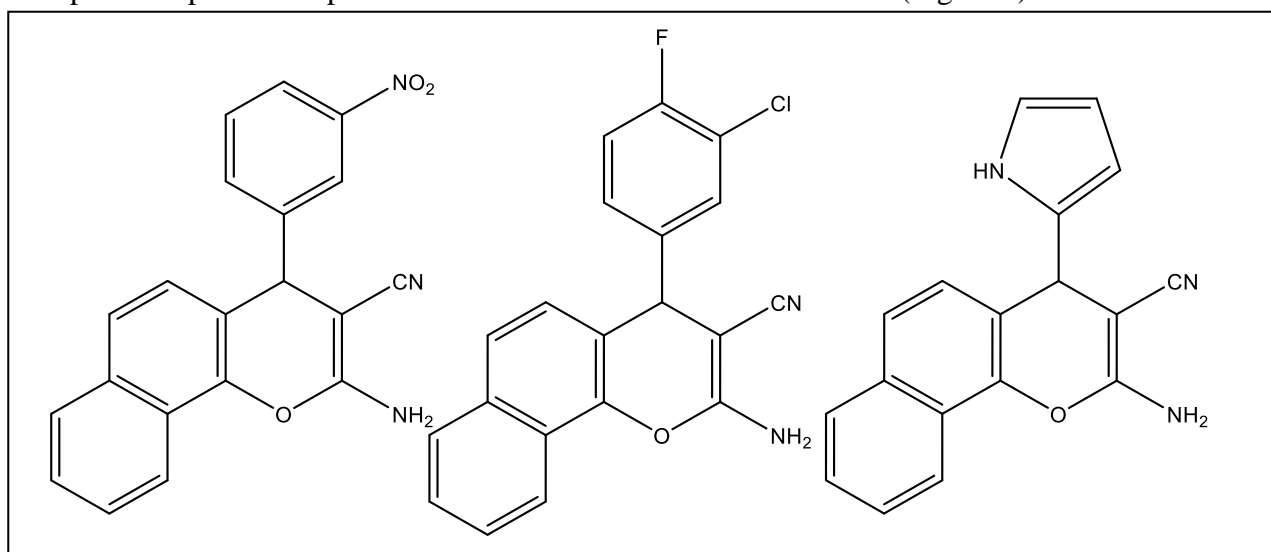


Fig 8.

III-3- METHODES DE SYNTHESE

L'intérêt considérable représenté par cette classe de composés a poussé les chimistes à proposer diverses méthodes pour leur synthèse. Plusieurs catalyseurs, solvants et moyens de chauffages ont été utilisés que nous allons classer selon le catalyseur : parmi lesquels on cite :

III.4.1 : Catalyse par les bases de Lewis :

- ❖ Amirnejad, M, *et coll.*¹⁶ ont préparé aisément des 2-amino-4H-pyrans et des tétrahydro-4H-chromènes par une réaction à trois composants en présence de la *pipérazine anhydre* comme organo-catalyseur efficace et recyclable dans un *broyage à boulets sans solvant à température ambiante* (Schéma 01).

^{16 54} Amirnejad, M.; Naimi-Jamal, M.R.; Tourani, H. *Monatsh Chem* (2013), 144, 1219.

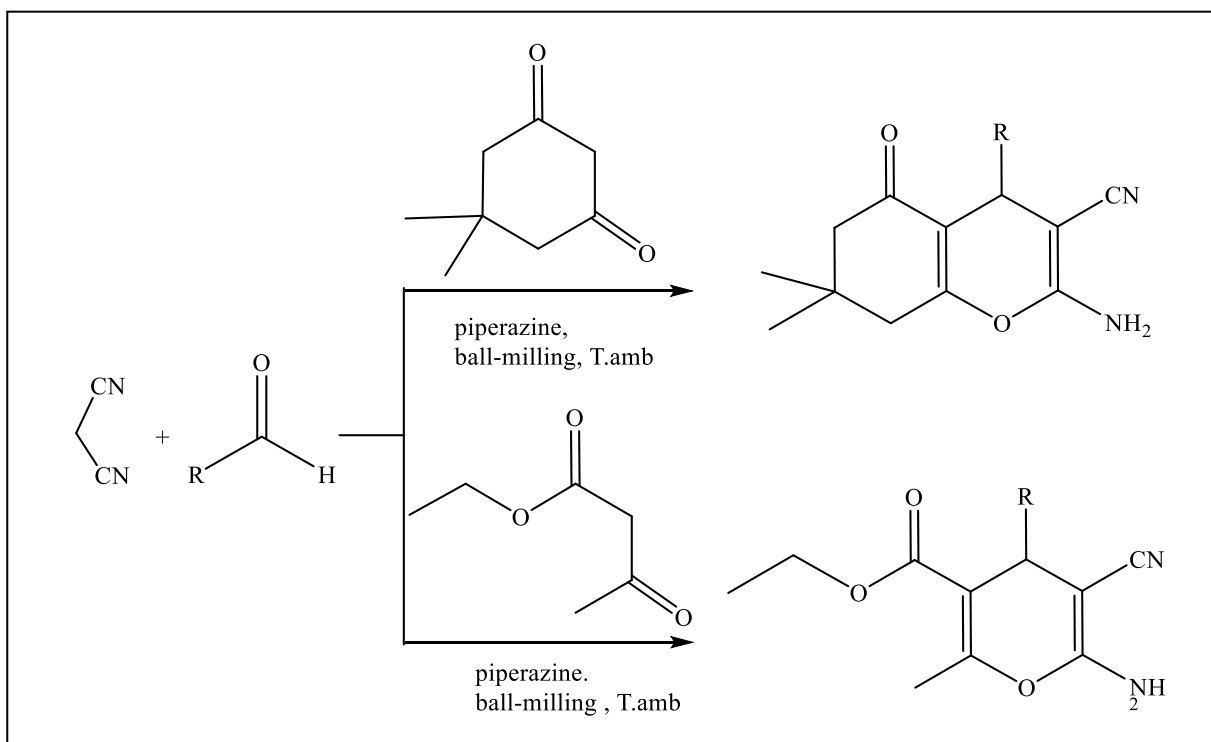


Schéma 1.

- ❖ En 2013, l'équipe de Makarand A. K.¹⁷ a mis au point une synthèse de dihydropyrano[chromène]s en faisant réagir le salicylaldehyde avec 2 équivalents d'éthylcyanoacétate ou le phenylsulfonylacétonitrile ou le malononitrile, en présence de la diéthylamine comme catalyseur dans l'éthanol à température ambiante (Schéma 02).

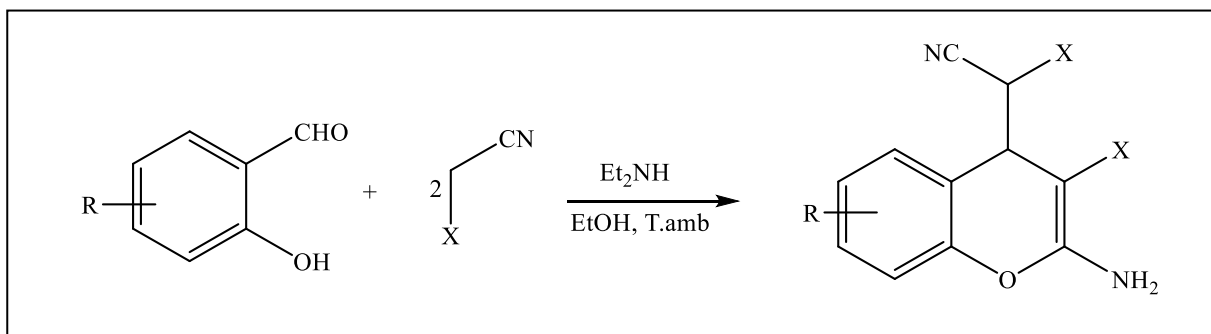


Schéma 2.

- ❖ La technologie des *micro-ondes* a été appliquée par M. Kidwai *et coll*¹⁸ pour la synthèse de différents types de composés 2-amino-4H-benzo[e]chromène et 2-amino-4H-chromène dans l'eau en présence de K_2CO_3 comme catalyseur (Schéma 3).

¹⁷ Makarand, A. K; Kapil, S. P; Uday, V. D; Uday, P. L; Prakash, P. W. C. *R.Chimie* (2013), 16, 689-695.

¹⁸ Kidwai, M. Saxena, S.; Khan, M.K.; Thukral, S.S. *Bioorg. Med. Chem. Len.* (2005), 15, 4295-4298

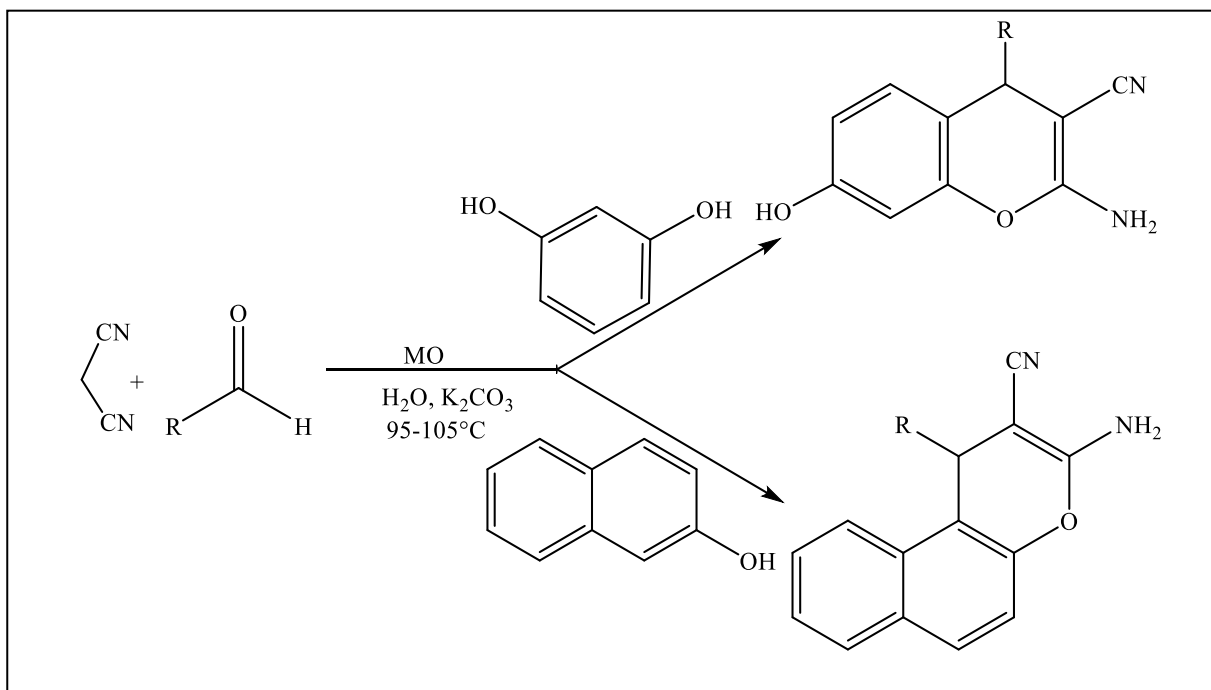


Schéma 3.

III.4.2 : Catalyse par les acides de Lewis

- ❖ Zhang *et coll.*¹⁹ ont développé une méthode simple et efficace pour préparer en une seule étape des dérivés de tetrahydro-4H-chromène dans un *milieu aqueux en chauffant à reflux*, en utilisant le **LiBr** comme catalyseur (Schéma 4).

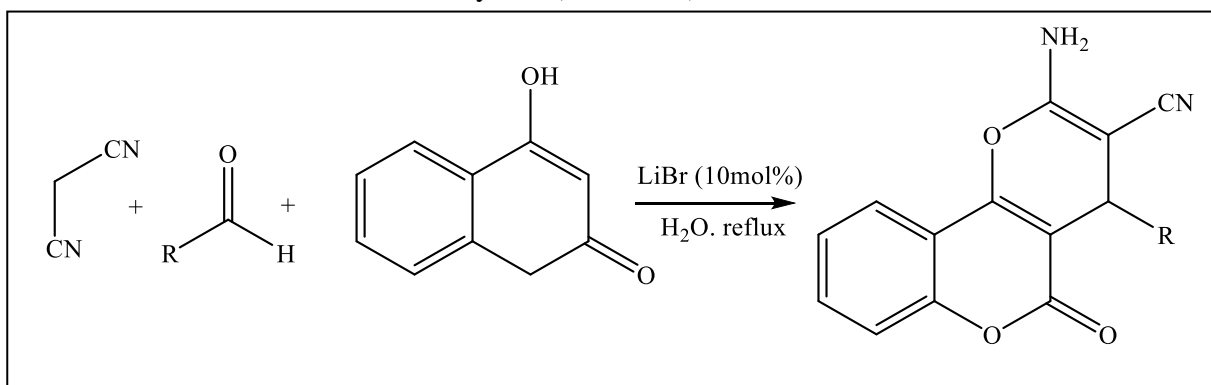


Schéma 4.

- ❖ G. Sabitha *et Coll.*²⁰ ont synthétisé des dérivés du 4-H-benzo[b]pyranes en présence de **CeCl₃·7H₂O** comme catalyseur dans *l'éthanol à reflux* (Schéma 5).

¹⁹ Sun, W.B.; Zhang P.; Fan J.; Chen S.H.; Zhang Z.H.; *Synth. Commun.*(2010), 1, 587.

²⁰ Sabitha, G; Arundhathi, K; Sudhakar, K; Sastry, B. S; Yadav, J.S. *Synth. Commun.*(2009), 1, 433.

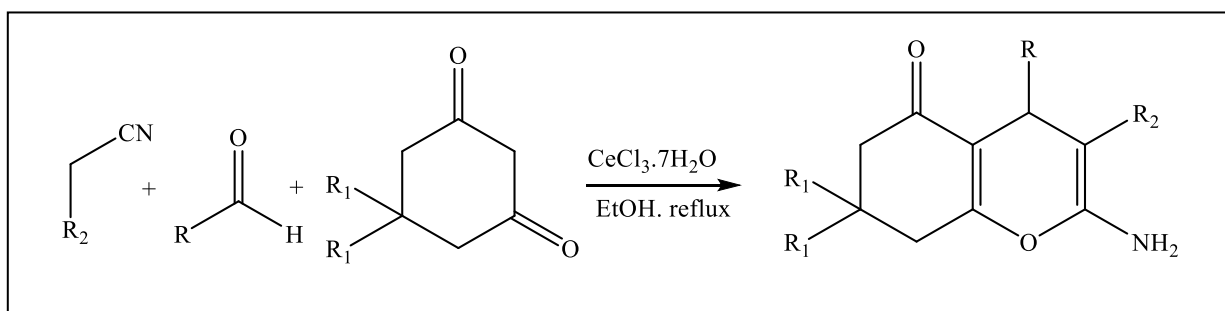


Schéma 5.

❖ Pore *et coll.*²¹ ont réalisé une synthèse efficace, rapide et en une seule étape de tétrahydrobenzo [b]pyranne via une réaction en trois composants d'aldéhydes, de 1,3-dicétonne et de malononitrile dans l'éthanol/eau en utilisant K_3PO_4 comme catalyseur à température ambiante (Schéma 6).

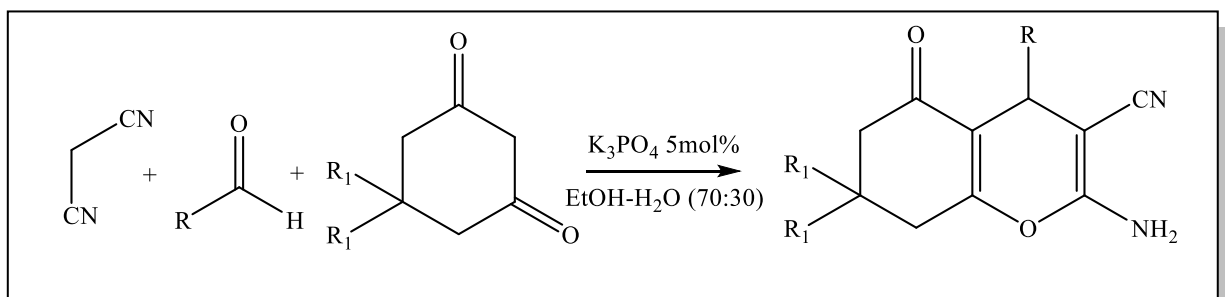


Schéma 6.

❖ Devi et P. J. Bhuyan²² ont rapporté l'utilisation des irradiations micro-ondes à 280 W à une température entre 60-70°C en présence de bromure de sodium comme catalyseur (Schéma 7).

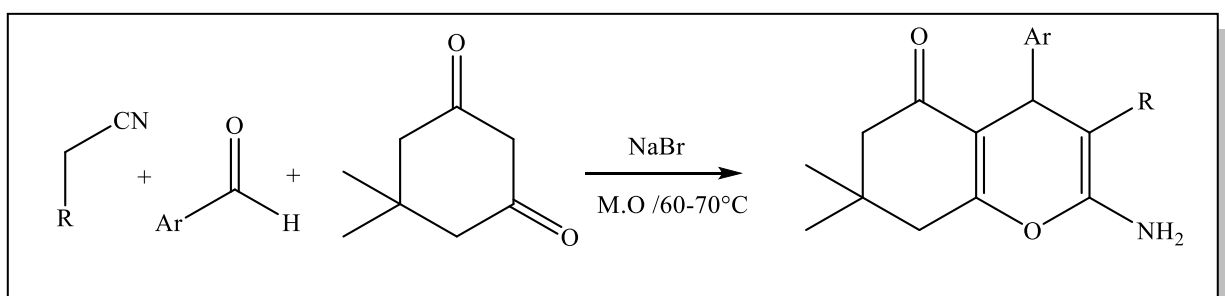


Schéma 7.

III-4-3 : Catalyse par les acides protoniques

❖ Dong *et coll.* ont développé une méthode efficace et respectueuse de l'environnement pour la synthèse de dérivés de tétrahydrobenzo[b]pyranne en présence d'acides aminés en milieu aqueux à température ambiante²³ (Schéma 8).

²¹ Pore, D.M.; Undale, K.A.; Dongare, B.B.; Desai, U.V. *Catal. Lett.* (2009), 132, 104.

²² Devi, I.; Bhuyan, P.J. *Tetrahedron Lett.* (2004), 45, 8625.

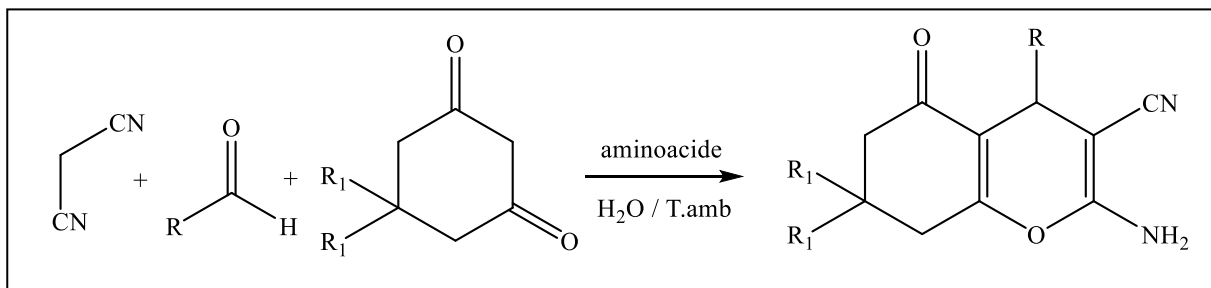


Schéma 8.

- ❖ Enayatollah Sheikh hosseini et son équipe ont synthétisé les tétrahydro-4-H-chromènes, et les tétrahydrobenzo[b]pyranes dans un *milieu aqueux à reflux* en utilisant l'acide **p-dodécylbenzènesulfonique** (DBSA) comme catalyseur non toxique et peu coûteux ²⁴ (Schéma 9).

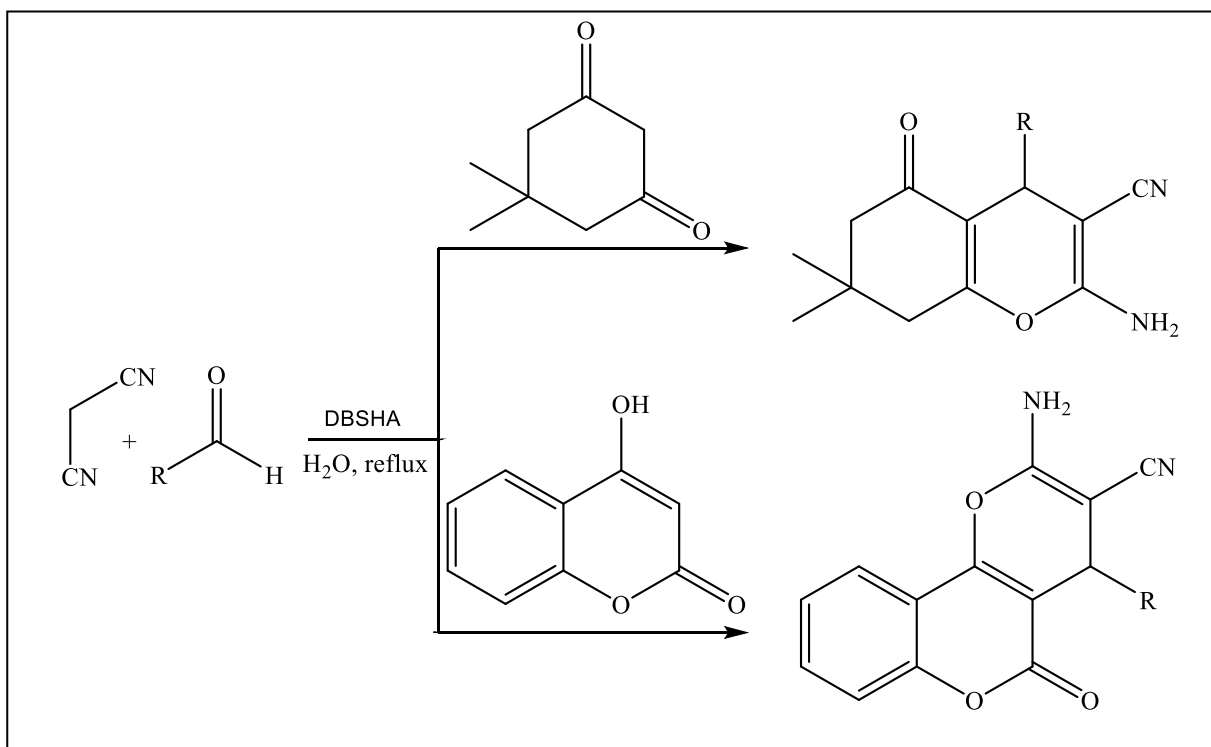


Schéma 9.

III-4-4 Catalyse par les liquides ioniques

- ❖ S. Gurumurthi *et Coll.*²⁵ ont préparé des tétrahydrobenzo[b]pyranes *sans solvant (avec broyage)*, à *température ambiante* en utilisant (10mol%) de **bromure de tétrabutylammonium** [TBAB] comme catalyseur (Schéma 10).

²³ Sun, W.; Zhang P.; Fan J.; Chen S.H.; Zhang Z.H.; *Synth. Commun.*(2010), 1, 587.

²⁴ Enayatollah, S ; Dadkhoda G ; Vida N. *Iranian J of Catalysis*, (2013), 3(4), 197-201

²⁵ Gurumurthi, S.; Sundari, V.; Valliappam, R. *Eur. J. Chem.* (2009), 6, 466.

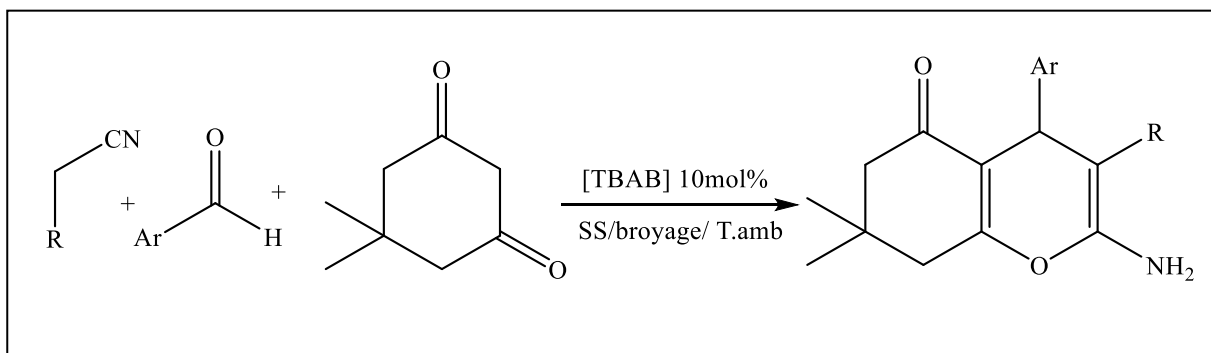


Schéma 10.

❖ Ranu et coll.²⁶ ont employé un liquide ionique le *1-Butyl-3-méthyl imidazoliumhydroxide*, [bmim]OH comme catalyseur efficace pour préparer des tétrahydrobenzo[b]pyranes par une condensation à trois composants à *température ambiante* (Schéma 11).

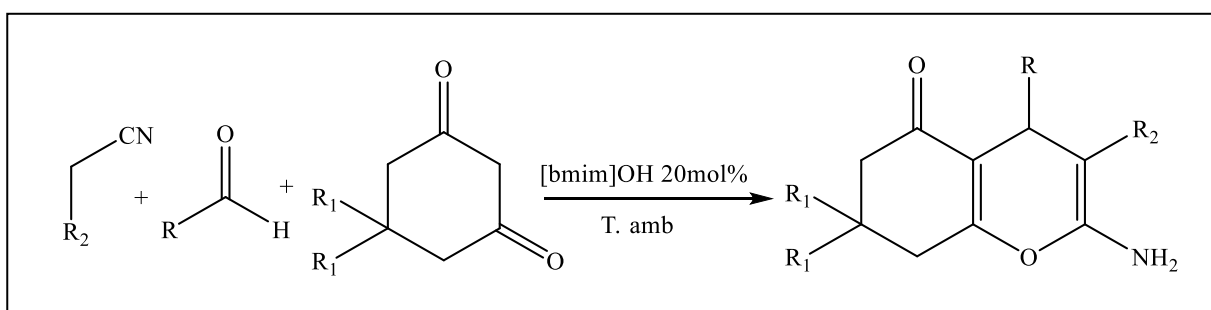


Schéma 11.

❖ *Le liquide ionique [Pyridine-SO₃H]Cl* a été utilisé comme catalyseur par Mohammad Ali Zolfigol et coll.²⁷ dans des conditions concentrées à 95°C pour préparer une chimiothèque de tétrahydrobenzo[b]pyranes (Schéma 12).

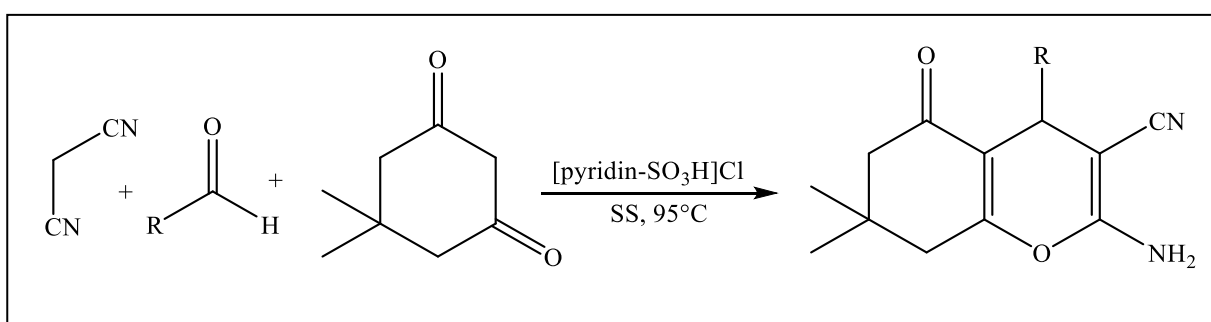


Schéma 12.

²⁶ Ranu, B.C.; Banerjee, S.; Roy, S. *Indian J. Chem.* (2008), 47B, 1108.

²⁷ Mohammad, A. Z.; Ardeshir, K.; Ahmad Reza M. Z.; Javad, A.; Vahid, K.; Omid K. *J. Chin. Chem. Soc.* (2015), 62, 398-403

❖ **Hexafluorophosphate 3-butyl-1-methylimidazolium** [bmim] [PF₆] a été utilisé comme solvant et catalyseur par M. Sudershan Rao et coll.,²⁸ pour préparer de dérivés de 2-aminochromène en chauffant à 80°C (Schéma 13).

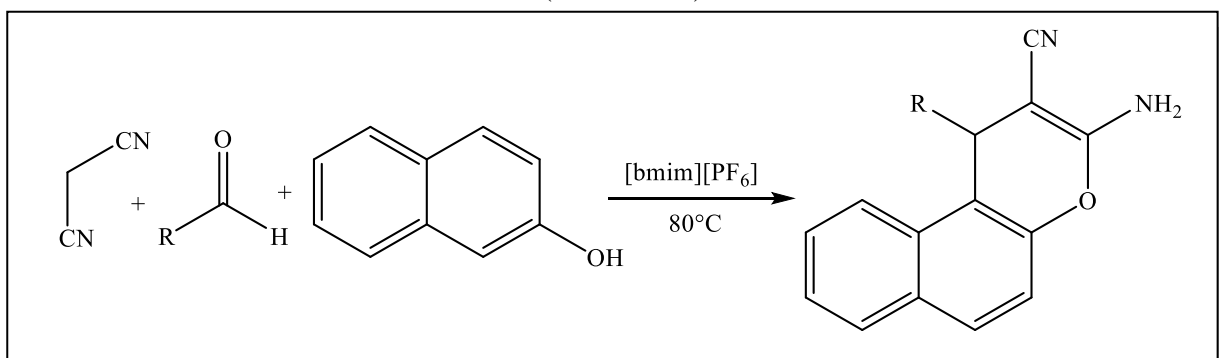


Schéma 13.

❖ **Le Bromure de Cetyltriméthylammonium** (CTABr),²⁹ a été utilisé sous les ultrasons à température ambiante pour préparer les produits désirés (Schéma 14).

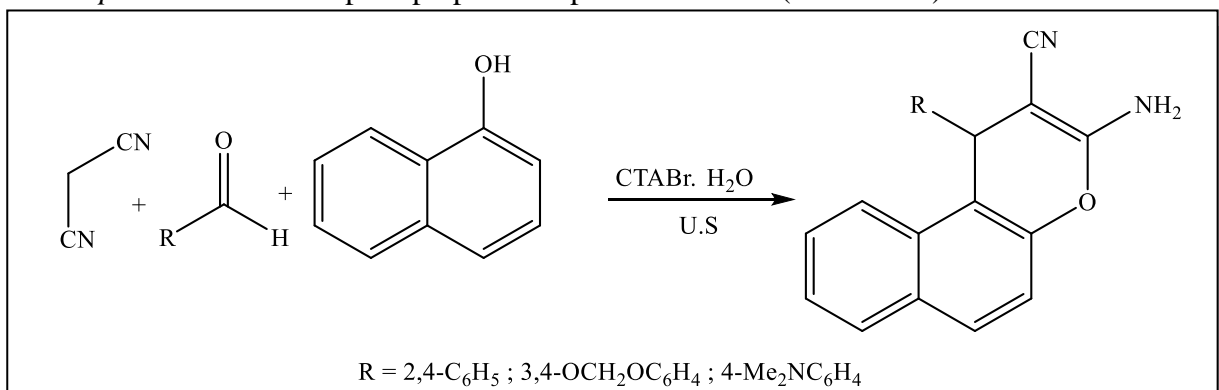


Schéma 14.

III-4-5 Catalyse par les nanoparticules :

❖ Hosseini-Savari et coll.³⁰ ont rapporté l'utilisation des **nanoparticules de ZnO** comme catalyseur efficace recyclable dans l'eau à 80°C (Schéma 15).

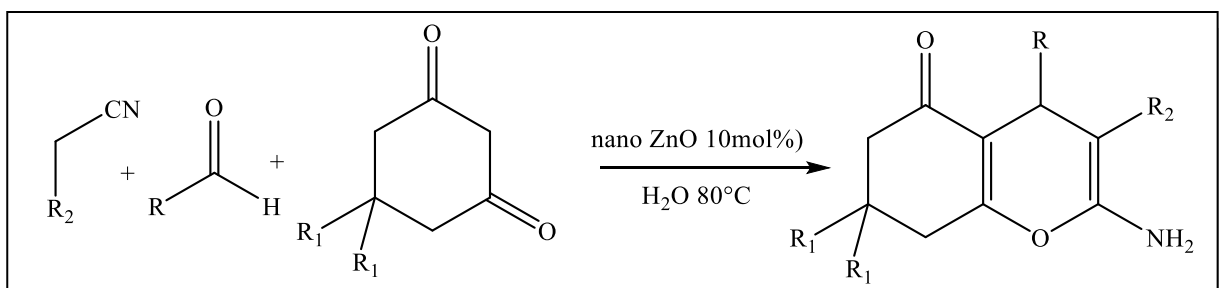


Schéma 15.

²⁸ Sudershan, R. M.; Bhupender, S. C.; Rakesh, T.; Nasrolahi, S. A.; Keykavous, P. Kumara, A. *Chemistry & Biology Interface*, (2012), 2, 6, 362-372

²⁹ Jin, T. S.; Xiao, J. C.; Wang, S. J.; Li, T. S. *Ultrasonics, Sonochemistry*, (2004), 11, 393-397.

³⁰ Hosseini, S. M.; Shafiee, H. S. *Chem. Heterocycl. Comp.* (2012), 48, 1403

❖ Javad Safari *et coll.*³¹ ont rapporté l'utilisation des *ultra-sons* (fréquence de 35 kHz) pour synthétiser des 2-amino-4H-chromenes, sous agitation dans un mélange *EtOH/H₂O* à 30°C (Schéma 16).

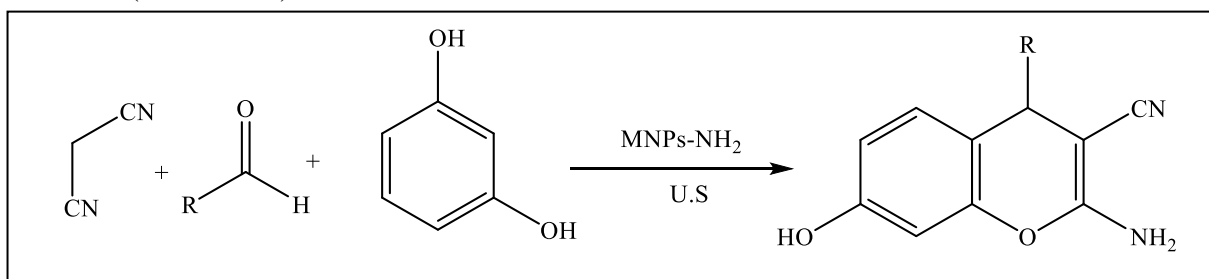


Schéma 16.

❖ En 2012, Mithu. S.³² catalyse la synthèse des dérivés de pyrane à l'aide des *nanoparticules de palladium* dans l'*acétonitrile* à reflux (Schéma 17).

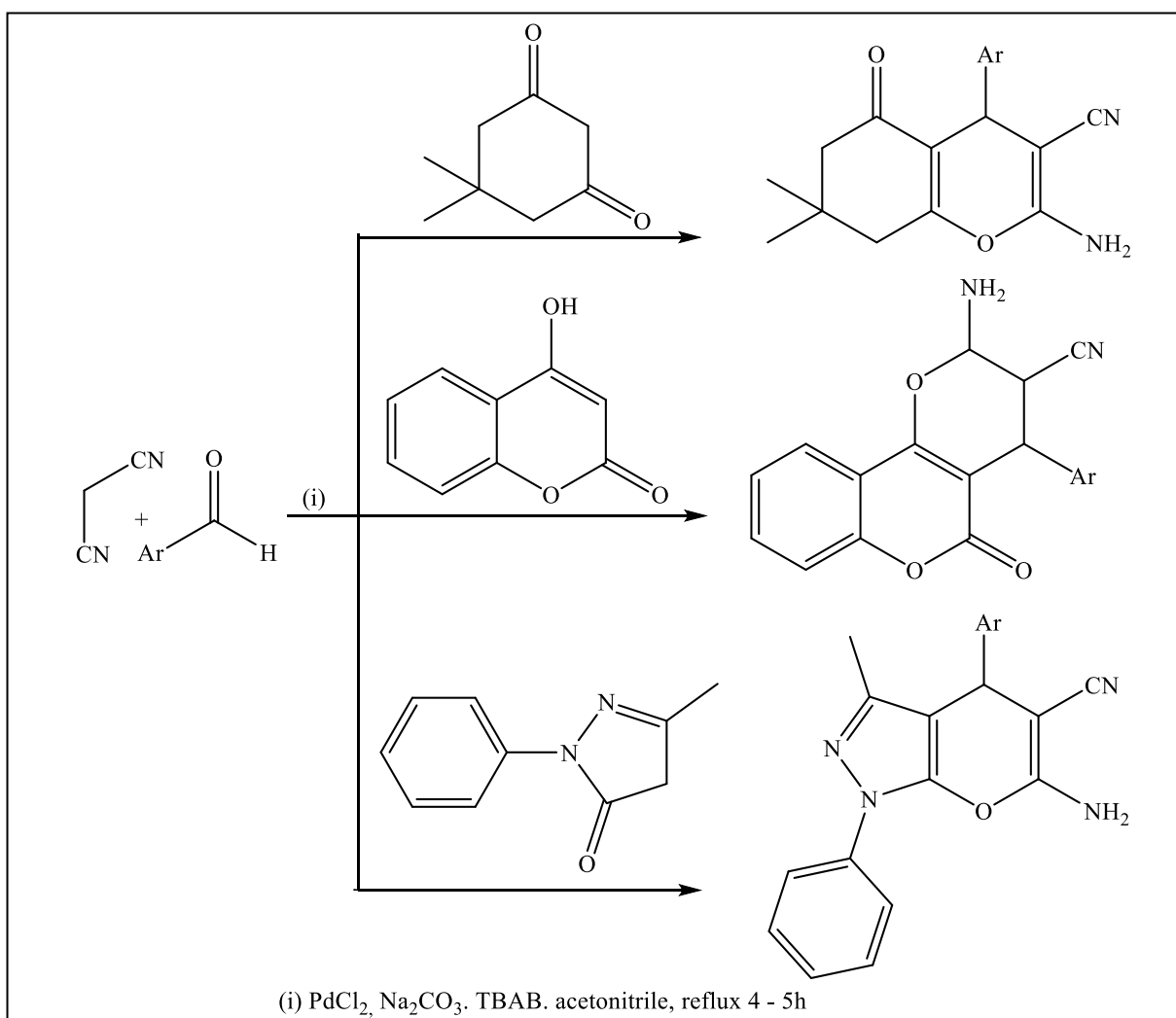


Schéma 17.

³¹ Safari, J.; Zarnegar, Z. *Journal of Molecular Structure*. (2014), 1072, 53–60

³² Mithu, Saha.; Amarta, K. Pal. *Sci R. P.org journal* (2012), 1, 61-70

III.4.6 : Catalyse sur support

❖ Les catalyseurs sur supports solides, tel que l'acide sur gel de silice sont des catalyseurs qui se sont imposés dans la synthèse organique pour leurs propriétés fort intéressantes. Davoodnia *et coll.*³³ ont rapporté une méthode simple et efficace pour la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes dans *l'eau à reflux* en utilisant le PPA-SiO₂ comme catalyseur (Schéma 18).

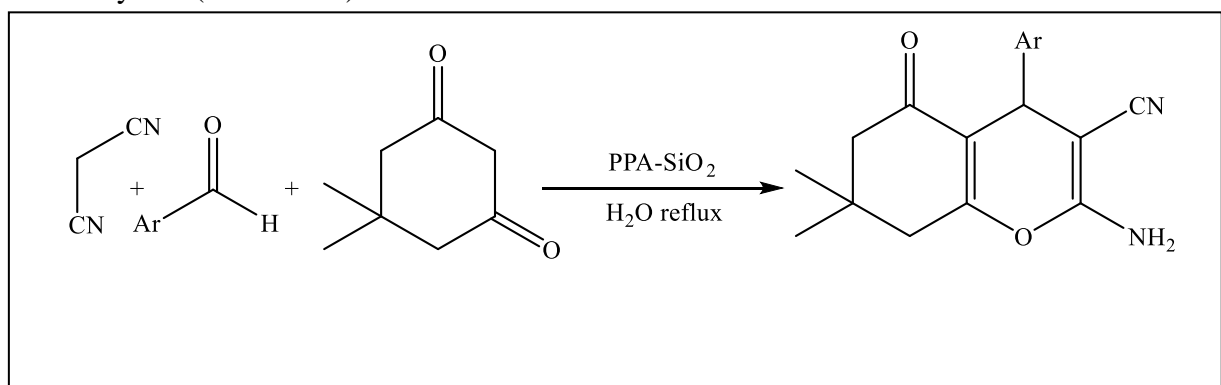
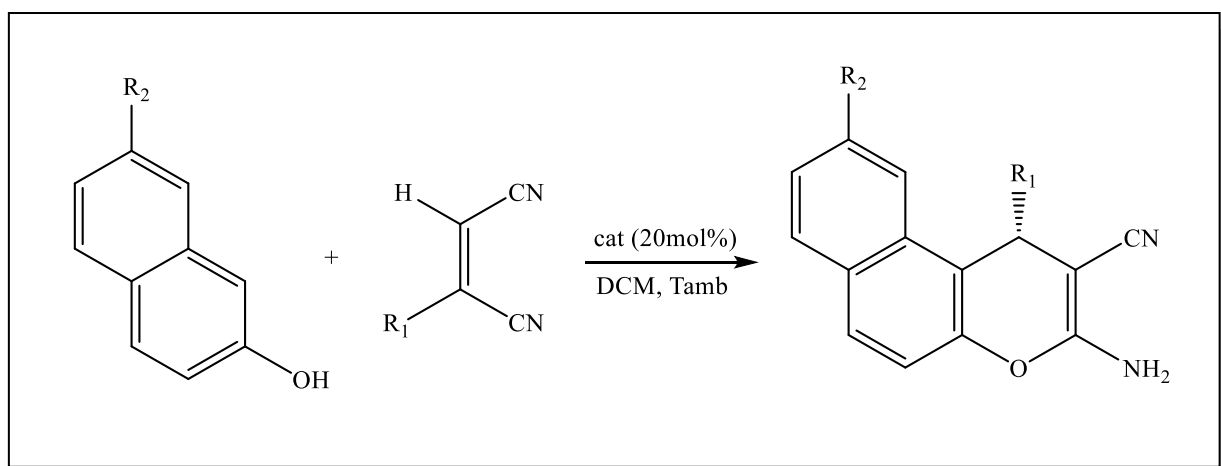


Schéma 18.

III.4.7 : Synthèse asymétrique

❖ Xiao-Sheng Wang *et Coll.*³⁴ ont appliqué la synthèse asymétrique à la réaction d'addition-cyclisation de 2-naphtol avec des α,α -dicyanoléfines, en impliquant *une amine thiourée-tertiaire bifonctionnelle* (20 mol%) comme catalyseur dans le *dichlorométhane* à température ambiante pour obtenir des produits optiquement purs (75% à 90% ee) (Schéma 19).



³³ Davoodnia, A.; Allameh, S.; Fazli, S.; Hoseini, N.T. *Chemical Papers*.(2011), 65, 714.

³⁴ Wang, X .S.; Yang, G.S.; Zhao, G. *Tetrahedron, Asymmetry*, (2008), 19, 6.709-714.

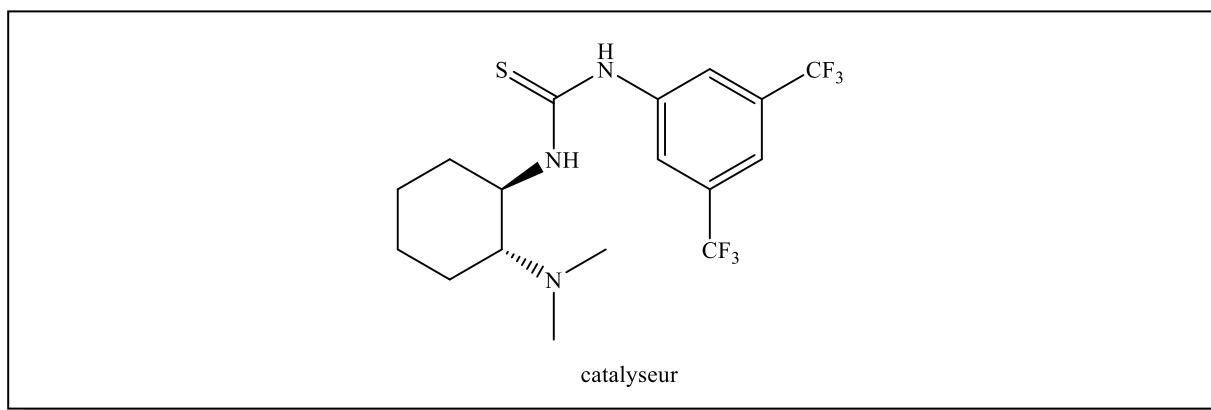


Schéma 19.

A travers cette étude, nous avons déterminé la nécessité d'élaborer de nouvelles voies catalytiques et de nouveaux procédés d'activation.

Après avoir déterminé des catalyseurs à potentiel catalytique et des modes d'activation à travers un criblage, nous nous sommes donnés à leurs études.

III-5- Étude, analyse et détermination de nouvelles conditions de synthèse des benzopyranes

III-5-1- Mise au point d'une nouvelle voie catalytique

Les catalyseurs ciblés sont étudiés vis-à-vis d'une réaction modèle: benzaldéhyde (1éq), malononitrile (1éq) la dimédone (1éq) est menée en présence d'une quantité de 10 mol% (à l'égard de l'aldéhyde) de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, SnCl_2 et AlCl_3 en milieu alcoolique à reflux (conditions généralement données par la littérature) pendant 20 minute (Schéma 20).

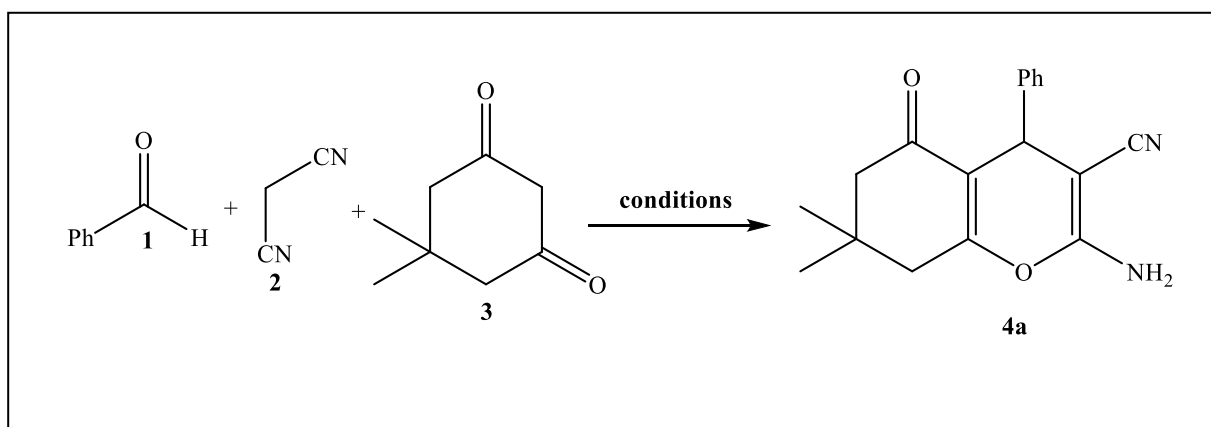


Schéma 20.

Les résultats sont réunis dans le Tableau .1.

Tableau 1 : Influence de la nature du catalyseur sur le rendement de la réaction

Entrée	Catalyseur	Rendement isolé (%)
1	None	57
2	Ni(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	95
3	Pb(NO ₃) ₂	81
4	SnCl ₂	73
5	AlCl ₃	69

Conditions de réaction : Toutes les expériences ont été effectuées à reflux dans 5 mL d'éthanol avec (1mmol) de malononitrile, (1 mmol) de dimedone, (1mmol) de benzaldéhyde et (10 mol%) de catalyseur.

Le produit **4a** est obtenu avec de bons rendements avec tous les catalyseurs utilisés (Tableau 1, entrées 2-5). 57% produit obtenu en l'absence du catalyseur sous les mêmes conditions (Tableau 1, entrée 1) ce qui indique que le catalyseur est nécessaire pour le déroulement de la réaction. Notre choix s'est donc porté sur le nitrate de nickel hexahydraté qui a donné le meilleur résultat (Tableau 1, entrées 2), que nous allons étudier son effet catalytique dans la synthèse des benzopyranes.

III-5-1-1- Influence de la quantité de catalyseur :

L'étude précédente nous a permis de déterminer le catalyseur approprié. Dans cette partie nous allons déterminer la quantité optimale de catalyseur Ni(NO₃)₂.6H₂O *vis-à-vis* de la réaction modèle. Pour cela, nous avons fait varier la quantité du catalyseur de 5 à 20 mol%.

On a pu constater que lorsqu'on augmente la quantité du catalyseur de 5 à 10 mol%, le rendement croit de 85 à 95%. Nous constatons, qu'au-delà de 10 mol%, le rendement décroît (Tableau 2, entrées 3,4).

Tableau 2 : Influence de la quantité de catalyseurs sur le rendement de la réaction

Entrée	Catalyseur (mol%)	Rendement isolé (%)
1	5	85
2	10	95
3	15	75
4	20	73

Conditions de réaction : Toutes les expériences ont été effectuées à reflux dans 5 ml d'éthanol avec (1mmol) de malononitrile, (1 mmol) de dimedone, (1mmol) de benzaldéhyde et (5-20 mol%) de catalyseur pendant 20min

III-5-1-2- Influence du solvant :

Considérant le rôle capital que joue le solvant dans une réaction chimique (détermination, de la température du reflux, solubilisation des les réactifs et par conséquent augmentation de la surface de contact), nous avons examiné la réaction modèle à reflux de différents solvants EOH, CH₃CN, THF et H₂O pendant 20mnt en présence de 10 mol% de Ni(NO₃)₂.6H₂O (Tableau 3).

Tableau 3 : Influence du solvant sur le rendement de la réaction

Entrée	Solvants	Rendement isolé (%)
1	EtOH	95
2	CH ₃ CN	73
3	THF	90
4	H ₂ O	91

Conditions de réaction : Les expériences ont été effectuées à reflux dans 5 ml de solvant avec (1mmol) de malononitrile, (1 mmol) de dimedone, (1mmol) de benzaldéhyde et (10 mol%) de catalyseur Ni(NO₃)₂.6H₂O.

Cette étude montre que l'acétonitrile donne un faible rendement (Tableau 3, entrée 2) par rapport aux autres solvants (Tableau 3, entrées 1, 3, 4). L'éthanol constitue le meilleur

solvant en terme de rendement (Tableau 3, entrée 1) mais par mesure de sécurité, nous avons choisi le milieu aqueux.

Ainsi, nous avons déterminé les conditions optimales ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 10 mol%, l'eau comme solvant en chauffant à reflux, que nous allons appliquer pour préparer une série des tétrahydrobenzopyranes (THPs).

III-5-2- Applications des nouvelles voies dans la préparation des tétrahydrobenzopyranes :

Après avoir déterminé les conditions optimales de la réaction "one-pot" avec notre catalyseur, nous avons procédé à son application pour préparer quelques dérivés du benzopyrane par la variation de la librairie des aldéhydes aromatiques, la dimédone (**3**) et 4,4-diméthyle hexandione (**3'**) (Schéma 21).

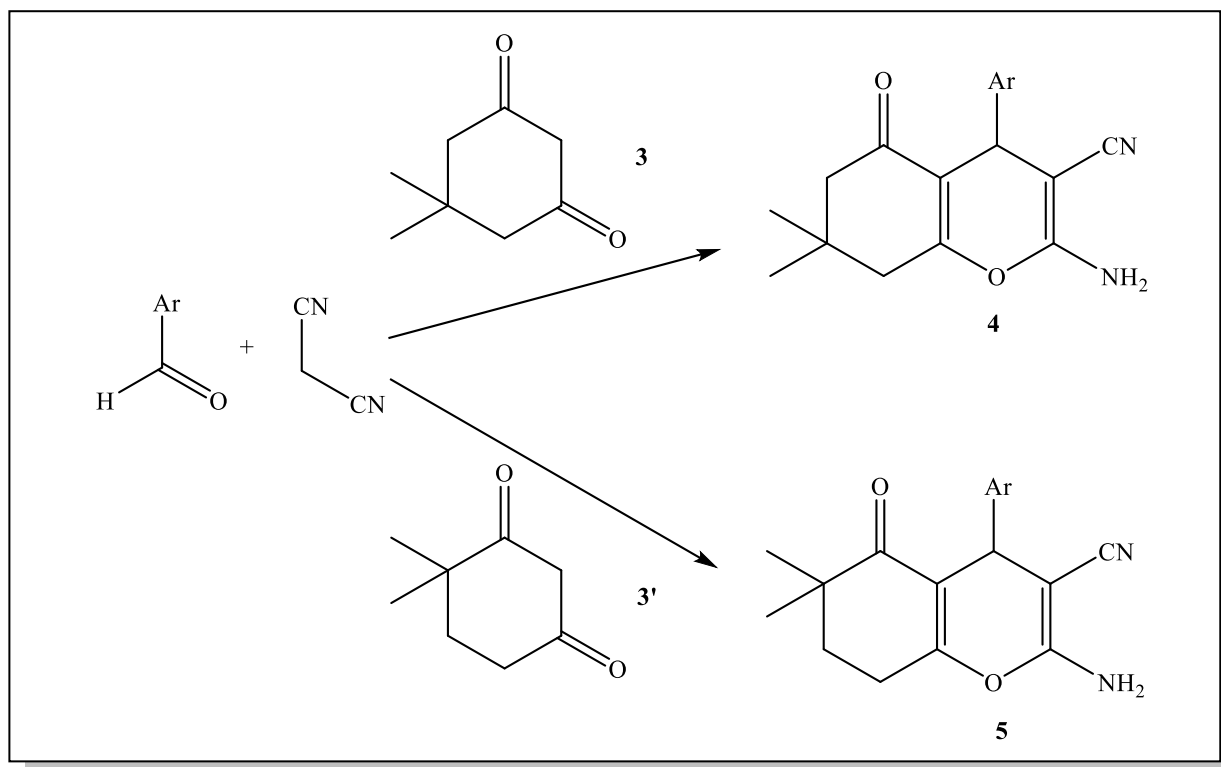


Schéma 21.

III-5-2-1- Préparation des tétrahydrobenzo[b]pyranes (4a-j)

Dans le même ballon, le mélange des trois réactifs : l'aldéhyde /le malononitrile / la dimédone dans les proportions 1/1/1 molaires dans l'eau et en présence de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%), (Schéma 22) est chauffé à reflux. Le temps de la réaction pour chaque aldéhyde est

déterminé suite à une chromatographie sur couche mince. Les points de fusion et les rendements des produits synthétisés sont rassemblés dans le tableau suivant (Tableau 4)

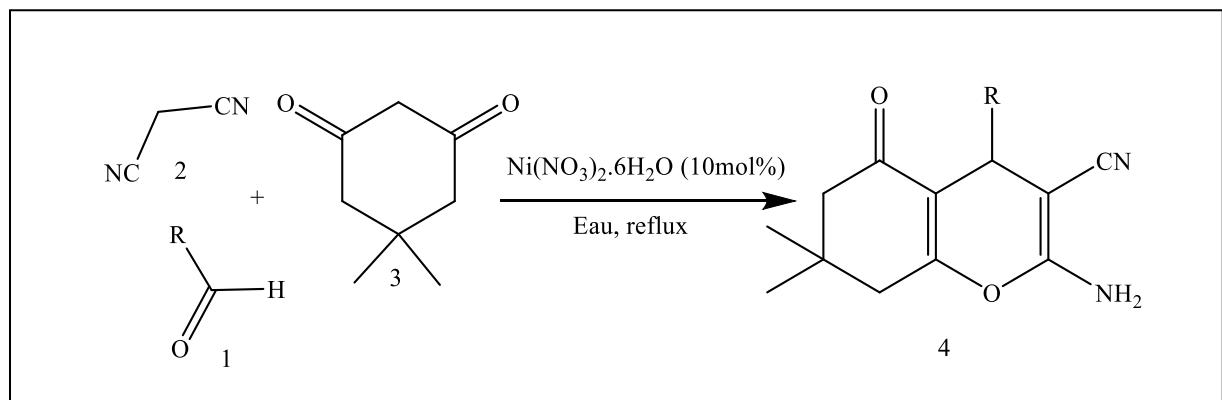


Schéma 22.

Tableau 4 : Synthèse des dérivés de tétrahydrobenzo[*b*]pyrane 4a-j

Entrée	R	Produit	Rdt (%)	T _f (°C)	
				Mesurée	Rapportée
1	C ₆ H ₅	4a	91	233 - 235	233 - 234
2	4-(Cl)-C ₆ H ₄	4b	88	215 - 218	215 - 218
3	4-(OH)-C ₆ H ₄	4c	97	214 - 216	214 - 215
4	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄	4d	90	201 - 205	201 - 205
5	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	4e	86	175 - 176	175 - 176
6	4-MeO-C ₆ H ₄	4f	90	199 - 201	197 - 199
7	4-Me-C ₆ H ₄	4g	97	209 - 211	209 - 211
8	2-Furyl	4h	98	216 - 217	218 - 220
9	4-(Br)-C ₆ H ₄	4i	92	206-208	206-208
10	C ₆ H ₅ -CH=CH-	4j	89	215-217	215 - 218

Conditions de réaction : Les expériences ont été effectuées à reflux dans 5 mL de solvant avec (1mmol) de malononitrile, (1 mmol) de dimedone, (1mmol) d'aldéhydes et (10 mol%) de catalyseur Ni(NO₃)₂·6H₂O. pendant 20min

Avec nos conditions, les rendements sont bons à excellents pour tous les aldéhydes que nous avons utilisés que ce soit le benzaldéhyde et ses dérivés substitués par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs ou bien les aldéhydes hétérocycliques comme le 2-furalaldéhyde qui a donné un excellent rendement (Tableau 4, entrées 8) bien qu'il est sensible aux acides.

III-5-2-2- Mécanisme réactionnel

Etant donné que nous utilisons la catalyse acide, il est fort probable que la réaction évolue par le mécanisme proposé par³⁵ (Schéma 23).

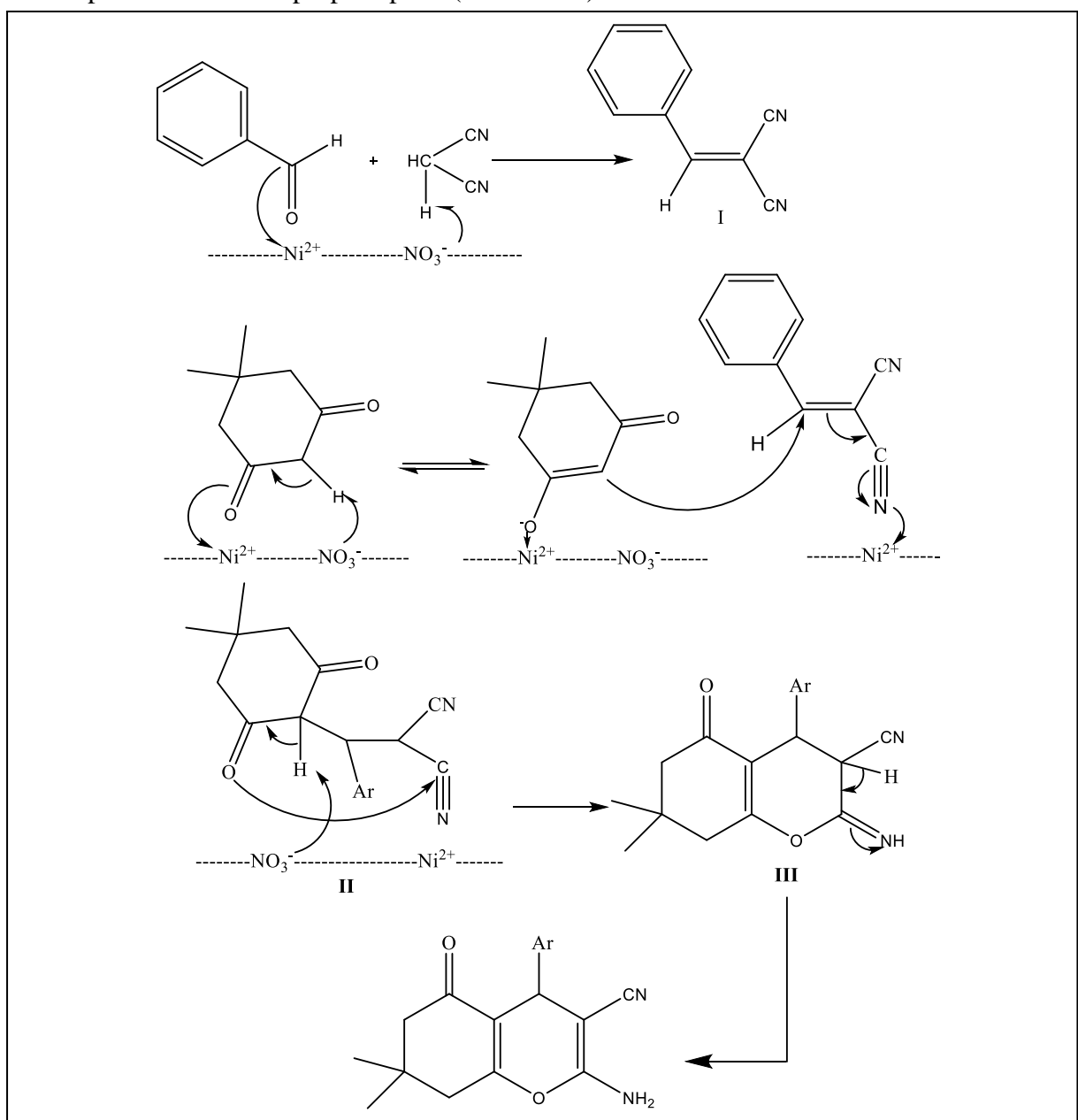


Schéma 23.

³⁵ Salvi, P.P.; Mandhare, A.M.; Sartape, A.S.; Pawar, D.K.; Han, S.H.; Kolehar, S.S. *C. R. Chimie.* (2011), 14, 878

III-5-3 Interprétation générale des spectres :

Les structures des dérivés *tétrahydrobenzo[b]pyranes* (THPs) préparées ont été déterminées et confirmées avec *les méthodes spectroscopiques* usuelles qui sont spectroscopie infrarouge (IR), résonance magnétique nucléaire du proton (RMN¹H) et du carbone (RMN¹³C), et sont similaire avec les données de la bibliographie.

III-5-3-1- Spectroscopiques IR :

L'analyse des résultats spectroscopiques IR est en parfait accord avec ceux rapportés dans la littérature, ils représentent 5 bandes importantes qui caractérisent par :

Une bande qui correspond à la fonction amine (NH₂) qui sort vers 3379-3444cm⁻¹.

D'autre bande qui indique la présence du (CN) sortent entre 2183 et 2198cm⁻¹.

Une bande du groupement (C=O) de la fonction carbonyle du cycle hexanedione est enregistrée vers 1646-1676cm⁻¹, Une dernière bande dans l'intervalle 1137 et 1157cm⁻¹ correspondante à la présence de (C-O) du noyau cycle pyrane.

III-5-3-2- Spectroscopie RMN¹H :

Les spectres RMN proton de produits obtenus sont caractérisés par la présence de :

Les protons du noyau aromatique sont observés dans la zone 6.08 à 8.17ppm, dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre et ce suivant le substituant sur le noyau aromatique.

Les deux protons de la fonction amines apparaissent entre 5.60- 7.07 ppm sous forme d'un singulet, sauf le produit (**4c**) on observe un doublet vers 6.67 ppm avec une constante de couplage ($J= 8.4\text{Hz}$).

Le proton caractéristique H⁴ qui résonne sous forme d'un singulet entre 4.07 et 4.84 ppm.

Les deux méthylènes du cycle hexanedione, résonnent comme suit :

Les deux protons portés par le C⁶ qui est le plus déblindé sous forme d'un singulet vers 2.44- 2.55 ppm.

Les deux protons portés par le C⁸ résonnent souvent sous forme d'un doublet, le premier proton avec un déplacement chimique qui varie entre 2.09-2.16 ppm avec une constante de couplage ($J= 16.1\text{Hz}$) et un autre proton vers 2.19-2.28 ppm avec une constante de couplage qui varie entre 16.1Hz.

Les protons des groupements méthyles, apparaissent sous forme de deux singulets respectivement vers 1.03-1.11 et 0.94-1.07ppm.

III-5-3-3- Spectroscopie RMN¹³C :

Les spectres RMN carbone des produits obtenus nous ont permis d'identifier les carbones caractéristiques, par la présence des signaux suivants :

Le carbone de la fonction carbonyle du cycle hexanedione (C⁵O) apparait sous forme d'un signal déblindé qui sort vers 195.6-196.2 ppm.

Le carbone C³ porteur du groupement cyanure CN sort vers 55.4-58.6 ppm. Ce dernier (CN) se situe entre 119.6 et 120.4 ppm.

Les carbones de l'hétérocycle aromatique apparaissent entre 113.7 et 158.6 ppm,

Pour le carbone C² porteur du groupement amine, le pic apparait déblindé vers 158.5 - 159.7 ppm ; cependant.

Le signal correspondant au carbone C⁴ apparaît vers 35.0 - 39.4 ppm.

Les carbones hybridé sp² de la double liaison du cycle THPs (C⁹), (C¹⁰) résonnes respectivement vers 162.0 -163.7 ppm, et 110.4-113.9 ppm.

Les carbones des groupements méthyles ils sortent vers le champ fort à 28-28.8 ppm et à 26.0 - 27.6 ppm respectivement.

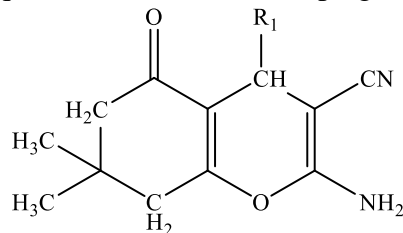
Le carbone quaternaire C⁷ qui appartient au cycle hexanedione apparait blindé entre 31.8 et 32.65 ppm.

Les carbones C⁶ et C⁸ sortent respectivement vers 49.4 -50.3 et 39.5 - 40.4 ppm.

Tableau 05 : Résultats des spectres IR des tétrahydrobenzo[b]pyranes formés

Entrée	Produit	(v cm ⁻¹)			
		C--O	NH ₂	CN	C=O
1	4a	1149	3423	2198	1646
2	4b	1147	3382	2189	1676
3	4c	1153	3448	2194	1643
4	4d	1151	3415	2191	1649
5	4e	1153	3379	2187	1666
6	4f	1157	3417	2194	1666
7	4g	1141	3475	2194	1658
8	4h	1151	3406	2191	1652
9	4i	1147	3444	2191	1649
10	4j	1137	3383	2183	1654

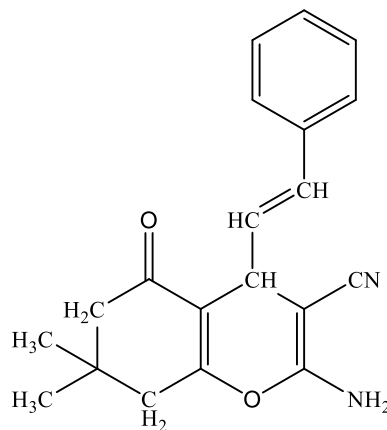
Tableau 06 : Données de RMN1H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des tétrahydrobenzo[b]pyranesformés



Entrée	R1	NH ₂	HC ⁴	2CH ₃	2CH ₂
4a	7.30-7.12 (m, 5H)	6.99(s, 2H ,NH ₂)	4.17(s,1H, CH)	1.03(s, 3H,CH₃) ; 0.95(s, 3H,CH₃) ;	2.49 (s, 2H, CH ₂), 2.25 (d, <i>J</i> =16.1 Hz, 1H), 2.10 (d, <i>J</i> =16.1 Hz, 1H).
4b	7.34(d, <i>J</i> =8.4 , 2H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.4, 2H),	7.07(s, 2H, NH ₂)	4.20 (s, 1H, CH)	1.03 (s, 3H, CH ₃), 0.95 (s, 3H, CH ₃).	2.50 (s, 2H, CH ₂), 2.24(d, <i>J</i> =16.1, 1H, CH ₂), 2.10(d, <i>J</i> =16.1, 1H, CH ₂).
4c	9.30 (s,1H, OH); 6.95–6.91 (m, 4H)	6.67 (s, 2H,NH ₂)	4.07 (s, 1H, CH)	1.03 (s, 3H, CH ₃), 0.95(s, 3H, CH ₃).	2.50 (s, 2H, CH ₂), 2.25(d, <i>J</i> =16.1, 1H, CH ₂), 2.09 (d, <i>J</i> =16.1, 1H, CH ₂).
4d	8.11-8.07(m, 1H, CH), 7.99(s, 1H, CH), 7.67-7.61 (m, 2H, CH)	7.21(s, 2H, NH ₂)	4.43 (s,1H, CH)	1.05 (s, 3H, CH ₃), 0.97 (s, 3H, CH ₃).	2.52 (s, 2H, CH ₂), 2.28 (d, <i>J</i> = 16.1, 1H, CH ₂), 2.12 (d, <i>J</i> = 16.1, 1H, CH ₂).
4e	8.18(d, <i>J</i> =8.7, 2H,CH) 7.45(d, <i>J</i> =8.7, 2H,CH)	7.22(s, 2H, NH ₂)	4.39 (s, 1H, CH)	1.05 (s, 3H, CH ₃), 0.96 (s, 3H, CH ₃).	2.52 (s, 2H, CH ₂), 2.27 (d, <i>J</i> =16.1, 1H, CH ₂), 2.11 (d, <i>J</i> =16.1 ,1H, CH ₂)
4f	3.75 (s, 3H, OCH ₃), 7.13–6.82 (m, 4H)	6.61(s, 2H, NH ₂)	4.50 (s, 1H, CH)	1.07 (s, 3H, CH ₃), 0.98 (s, 3H, CH ₃).	2.48 (s, 2H, CH ₂), 2.21 (d, <i>J</i> =16.1, 1H, CH ₂), 2.06 (d, <i>J</i> =16.1, 1H, CH ₂).

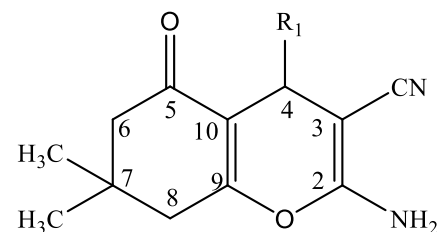
4g	2.25(s, 3H, CH ₃), 7.11–7.01 (m, 4H)	6.94(s, 2H, NH ₂)	4.25 (s, 1H, CH)	1.04 (s, 3H, CH ₃), 0.95 (s, 3H, CH ₃).	2.51 (s, 2H), 2.19 (d, <i>J</i> =16.1, 1H, CH ₂), 2.16 (d, <i>J</i> =15.2, 1H, CH ₂)
4h	7.43 (s, 1H) 6.34 (s, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H)	7.07(s, 2H, NH ₂)	4.33 (s,1H, CH)	1.04 (s, 3H, CH ₃), 0.98 (s, 3H, CH ₃)	2.48 (q, <i>J</i> =17.9, 2H, CH ₂), 2.28 (d, <i>J</i> =16.1, 1H, CH ₂), 2.16 (d, <i>J</i> =16.1, 1H, CH ₂)
4i	7.49(d, <i>J</i> =8.3, 2H, CH) 7.12(d, <i>J</i> =8.3, 2H, CH)	7.10(s, 2H, NH ₂)	4.19 (s, 1H, CH)	1.03 (s, 3H, CH ₃), 0.94 (s, 3H, CH ₃).	2.51 (s, 2H, CH ₂), 2.26 (d, <i>J</i> =16.1, 1H, CH ₂), 2.10 (d, <i>J</i> =16.1 ,1H, CH ₂)

Tableau 07 : Données de RMN1H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des tétrahydrobenzo[b]pyranesformés.



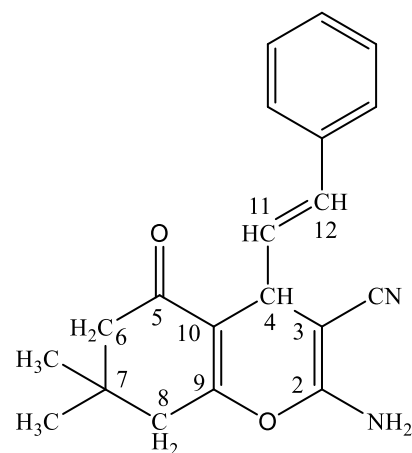
Entrée	R1	CH=CH	NH ₂	HC ⁴	2CH ₃	2CH ₂
4j	7.21 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H).	6.07 (dd, <i>J</i> =7,4 1H), 6.37 (d, <i>J</i> =15,8 1H)	7.07(s, 2H, NH ₂)	3.81 (d, <i>J</i> =7.3, 1H, CH)	1.03 (s, 3H, CH ₃), 1.00 (s, 3H, CH ₃)	2.43 (s, 2H, CH ₂), 2.29 (d, <i>J</i> =16.0, 1H, CH ₂), 2.21 (d, <i>J</i> =16.0, 1H, CH ₂)

Tableau 08 : Données de RMN13C (déplacements chimiques) des tétrahydrobenzo[b]pyranesformés.



THP	C=O	C ₃	CN	C _{arom}	C ₂	C ₄	C ₉	C ₁₀	2CH ₃	C ₇	C ₆	C ₈	(R ₁)Ar
4a	195,5	58,3	119,6	144,6 - 126,5	158,4	35,5	162,4	112,7	28,3 - 26,7	31,7	49,9	39,7	-
4b	195,6	57,7	119,5	143,7 - 128,2	158,4	35,0	162,5	112,2	28,2 - 26,8	31,7	49,8	39,5	-
4c	196,0	59,9	120,2	158,6 - 115,1	158,5	34,0	162,0	113,9	28,5 - 26,8	32,0	50,1	40,2	-
4d	195,9	57,2	119,6	147,8 - 121,8	158,7	39,4	163,3	111,8	28,4 - 26,8	31,9	49,9	40,4	-
4e	196,2	57,3	119,7	152,3 - 124,1	159,0	36,1	163,5	112,7	28,7 - 27,4	32,3	50,3	39,5	-
4f	195,3	57,5	120,1	156,7 - 112,0	158,8	34,8	162,7	111,1	28,6 - 26,6	31,6	50,1	40,1	55,0
4g	195,6	58,5	119,8	141,8 - 127,1	158,4	35,2	162,3	112,9	28,4 - 26,7	31,9	49,9	39,8	21,7
4h	195,9	55,4	120,4	155,7 - 105,4	159,7	39,4	163,7	110,4	28,8 - 27,6	32,2	50,3	40,4	-
4i	196,2	58,1	120,0	144,5 - 120,1	158,9	35,6	163,1	112,6	28,7 - 27,3	32,2	50,3	40,1	-

Tableau 09 : Données de RMN13C (déplacements chimiques) des tétrahydrobenzo[b]pyranesformés.



THP	C=O	C ₃	CN	Carom	C ₂	C ₄	C ₉	C ₁₀	2CH ₃	C ₇	C ₆	C ₈
4a	195,8	55,1	119,8	136,3 - 126,1	159,3	35,5	162,3	111,9	28,1 - 27,2	31,8	50,1	39,7

III-5-4- Synthèse de nouveaux dérivés de tétrahydrobenzopyranes (5a-i) :

Dans les mêmes conditions, nous avons préparé une nouvelle série de tétrahydrobenzopyranes (**5**) à partir des aldéhydes aromatiques (**1**), le malononitrile (**2**) et le 4,4-diméthylcyclohexane-1,3-dione (**3'**) (Tableau 10).

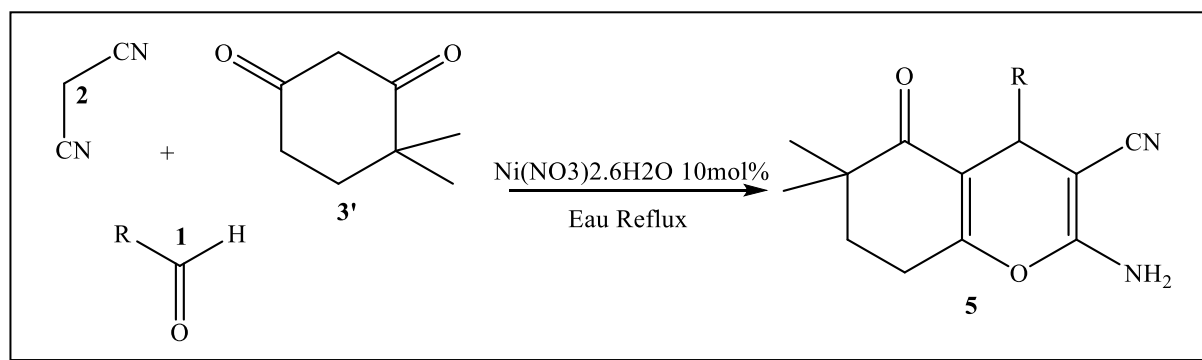


Schéma 25.

Tableau 10 : Synthèse des dérivés de tétrahydrobenzo[*b*]pyrane **5a-i**

Entrée	Ar	Produit	Rdt (%)	T _f (°C) Mesurée
1	C ₆ H ₅	5a	88	238 - 240
2	3-NO ₂ -C ₆ H ₅	5b	83	225 - 227
3	4-NO ₂ -C ₆ H ₅	5c	75	246 - 248
4	3-OMe-C ₆ H ₅	5d	74	260 - 262
5	4-OMe-C ₆ H ₅	5e	72	189 - 190
6	4-OH-C ₆ H ₅	5f	81	218 - 220
7	4-Cl-C ₆ H ₅	5g	77	229 - 230
8	2,4-Cl-C ₆ H ₅	5h	65	170 - 172
9	4-Cl-3-NO ₂ - C ₆ H ₅	5i	78	242 - 246

Conditions de réaction : Les expériences ont été effectuées à reflux dans 5 mL de solvant avec (1 mmol) de malononitrile, (1 mmol) de dimedone, (1 mmol) de aldéhydes et (10 mol%) de catalyseur $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ pendant 20 min

III-5-4-1 Analyse structurale :

Les structures des dérivés *tétrahydrobenzo[b]pyranes* (THPs) préparées ont été déterminées et confirmées avec *les méthodes spectroscopiques* usuelles qui sont spectroscopie infrarouge (IR), résonance magnétique nucléaire du proton (RMN¹H) et du carbone (RMN¹³C).

III-5-4-1-1- Spectroscopiques IR :

Les bandes caractéristiques qui définissent la structure amine, nitrile, cétone et aromatique dans les spectres IR des composés synthétisés sont en accord avec les valeurs données pour des structures similaires dans la littérature.

Les bandes des groupes (N-H) dans les structures de tous les composés ont été observées autour de **3322-3329cm⁻¹**, et les bandes de tension (C=O) du groupe cétone ont été observées autour de **1649-1669cm⁻¹**. Les bandes du (CN) sont autour de **2191 et 2198cm⁻¹**. Et sont compatibles avec les valeurs rapportées dans les sources générales pour ces structures. Les bandes de courbure (C-H) aromatiques sont également des valeurs attendues.(tableau09).

III-5-4-1-2- Spectroscopie RMN¹H :

Les *spectres RMN proton* de produits obtenus sont caractérisés par la présence de :

Les deux protons de *la fonction amines* apparaissent entre **6.80- 7.20ppm** sous forme d'un singulet,

Les *protons* du noyau *aromatique* sont observés dans la zone **6.65 à 8.17 ppm**, dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre et ce suivant le substituant sur le noyau aromatique.

Le *proton* caractéristique **H⁴** qui résonne sous forme d'un singulet entre **3.98 et 4.65 ppm**.

Les *protons* des groupements *méthyles*, apparaissent sous forme de deux singulets respectivement vers **0.89-0.93** et **0.98-1.01 ppm**.

Les deux méthylènes du cycle hexanedione, résonnent comme suit :

Les *deux protons* portés par le **C⁷**résonnent sous forme d'un singulet vers **1.81-1.85 ppm**.

Sauf le produit (**5d**) on observe un *multiplet* ver **1.83-1.79ppm** et le produit (**5j**) sous forme d'un *triplé* à **1.81 (J=5.9, 2 Hz)**, les *deux protons* portés par le **C⁸** résonnent souvent sous forme d'un *multiplet*, entre 2.36-2.77 ppm.

III-5-4-1-3- Spectroscopie RMN¹³C :

Les *spectres RMN carbone* des produits obtenus nous ont permis d'identifier les carbones caractéristiques, par la présence des signaux suivants :

Le *carbone* de la *fonctioncarbone* du cycle hexanedione (C^5O) apparait sous forme d'un signal déblindé qui sort vers **200.0-201.8 ppm**.

Le *carbone* C^3 porteur du groupement *cyanure*(CN) sort vers **56.2-58.6 ppm**. Ce dernier (CN) se situe entre **119.2 et 120.0 ppm**.

Le signal correspondant au *carbone* C^4 apparaît vers **40.1–40.2 ppm**.

Le *carbone quaternaire* C^6 qui appartient au cycle hexanedione apparait blindé entre **34.4 et 35.9 ppm**.

Les *carbones* C^7 et C^8 sortent respectivement vers **32.9 - 34.4 et 23.6 - 23.7ppm**.

Les *carbones hybridé* sp^2 de la double liaison du cycle THP (C^9), (C^{10}) résonnes respectivement vers **162.0 -163.5 ppm**, et **110.2-112.2 ppm**.

Les *carbones* des *groupements méthyles* ils sortent vers le champ fort à **23.9-24.3ppm** et à **23.8–23.9 ppm** respectivement.

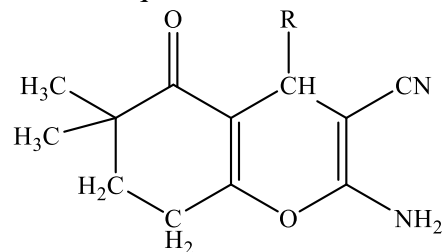
Pour le *carbone* C^2 porteur du groupement *amine*, le pic apparait déblindé vers **158.2 - 158.8 ppm**.

Les *carbones* de *cycle aromatique* apparaissent entre **111.6 et 159.2 ppm**.

Tableau 11 : Résultats des spectres IR des tétrahydrobenzo[b]pyranes formés

Entrée	Produit	(v cm^{-1})			
		NH ₂	CN	C=O	C-H étirement, aliphatique
1	5a	3323	2196	1652	2968
2	5b	3322	2194	1652	2965
3	5c	3325	2195	1654	2968
4	5d	3327	2191	1649	2965
5	5e	3329	2196	1653	2967
6	5f	3323	2195	1654	2967
7	5g	3427	2198	1652	2965
8	5h	3326	2195	1651	2965
9	5i	3324	2194	1652	2965
10	5j	3326	2196	1669	2965

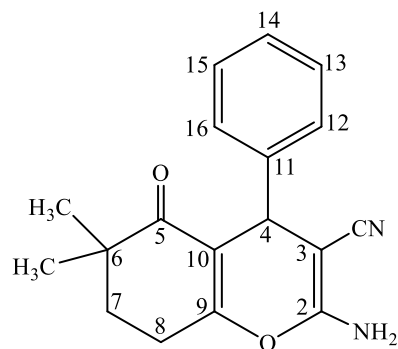
Tableau 12: Données de RMN1H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des tétrahydrobenzo[b]pyranes formés



Entrée	R	NH ₂	HC ⁴	2CH ₃	CH ₂	CH ₂
5a	7.68 -7.23 (m, 2H, CH) 7.16-7.13 (m, 3H, CH)	7.17 (s, 2H, NH₂)	4.35 (s, 1H, CH)	1.01 (s, 3H, CH₃) 0.92 (s, 3H, CH₃)	2.72-2.56 (m, 2H, CH₂)	1.84 (s, 2H, CH₂)
5b	8.08-7.98 (m, 2H, CH) 7.71-7.58 (m, 2H, CH)	7.20 (s, 2H, NH₂)	4.42 (s, 1H, CH)	0.99 (s, 3H, CH₃) 0.90 (s, 3H, CH₃)	2.77-2.36 (m, 2H, CH₂)	1.84 (s, 2H, CH₂)
5c	8.17 (d, <i>J</i> =8.7, 2H, CH) 7.46 (d, <i>J</i> =8.7, 2H, CH)	7.17 (s, 2H, NH₂)	4.35 (s, 1H, CH)	0.99 (s, 3H, CH₃) 0.90 (s, 3H, CH₃)	2.72-2.56 (m, 2H, CH₂)	1.85 (s, 2H, CH₂)
5d	3.71 (s, 3H, OCH₃) 6.71-6.65 (m, 3H, CH) 7.15-7.09 (m, 1H, CH)	6.80 (s, 2H, NH₂)	4.17 (s, 1H, CH)	1.00 (s, 3H, CH₃) 0.93 (s, 3H, CH₃)	2.68-2.52 (m, 2H, CH₂)	1.83-1.79 (m, 2H, CH₂)
5e	3.71 (s, 3H, OCH₃) 7.07(d, <i>J</i> =8.7, 2H, CH) 6.85(d, <i>J</i> =8.7, 2H, CH)	6.97 (s, 2H, NH₂)	4.14 (s, 1H, CH)	0.99 (s, 3H, CH₃) 0.91 (s, 3H, CH₃)	2.76-2.44 (m, 2H, CH₂)	1.82 (s, 2H, CH₂),

5f	9.28 (s, 1H, OH) 6.65(d, $J=8.0$, 2H, CH) 6.93(d, $J=8.0$, 2H, CH)	6.91 (s, 2H, NH₂)	3.98 (s, 1H, CH)	0.99 (s, 3H, CH₃) 0.91 (s, 3H, CH₃)	2.64-2.52 (m, 2H, CH₂)	1.81 (s, 2H, CH₂)
5g	7.35 (d, $J=8.1$, 2H, CH) 7.19 (d, $J=7.1$, 2H, CH)	7.06 (s, 2H, NH₂)	4.19 (s, 1H, CH)	0.99 (s, 3H, CH₃) 0.90 (s, 3H, CH₃)	2.71-2.58 (m, 2H, CH₂)	1.81 (s, 2H, CH₂)
5h	7.53 (s, 1H, CH) 7.34 (d, $J=8.3$ 1H, CH) 7.25(dd, $J=8.1, J=1.0$, 1H, CH)	7.10 (s, 2H, NH₂)	4.65 (s, 1H, CH)	0.98 (s, 3H, CH₃) 0.89 (s, 3H, CH₃)	2.60-2.52 (m, 2H, CH₂)	1.82 (s, 2H, CH₂)
5j	7.85 (d, $J=2.0$ 1H, CH) 7.70 (d, $J=8.3$ 1H, CH) 7.55(dd, $J=8.3, J=2.0$, 1H, CH)	7.18 (s, 2H, NH₂)	4.36 (s, 1H, CH)	0.99 (s, 3H, CH₃) 0.92 (s, 3H, CH₃)	2.71-2.52 (m, 2H, CH₂)	1.82 (m, 2H, CH₂)

Tableau 13 : Données de RMN13C (déplacements chimiques et constantes de couplage) des tétrahydrobenzo[b]pyranesformés.



THP	C=O	C ₃	CN	Carom	C ₂	C ₄	C ₉	C ₁₀	2CH ₃	C ₆	C ₇	C ₈	(R ₁)Ar
5a	200.0	58.2	119.6	144.6-128.1-128.0 126.8-126.8-126.2	158.7	40.1	162.0	111.8	24.0 – 23.8	35.7	33.1	23.6	-
5b	200.4	57.0	119.5	147.8-147.2-134.1 130.2-121.7-121.6	158.4	40.1	163.3	110.7	24.0 – 23.9	35.7	33.0	23.7	-
5c	201.8	56,8	119,4	152.5-146.3 -128,4 128.4-123.8-123.6	158,4	40.1	163,3	110,7	24.1 – 23.8	35.9	33,0	23.7	-
5d	200.4	58.1	119.8	159.2-146.4-129.5 119.2-113.1-111.6	158.4	40.1	162.7	111.4	24.0 – 23.9	35.7	34.4	23.6	54.9
5e	200.8	58.4	119.9	157.8-137.0-128.1 128.0-113.8-113.6	158.2	40.1	162.2	111.9	24.0 – 23.9	35.0	33.1	23.6	55.0

5f	200.3	58.6	120.0	155.9-135.3-128.0 128.0-115.1-115.0	158.8	40.1	162.0	112.2	24.0 – 23.9	34.9	33.1	23.6	-
5g	200.3	58.6	120.0	156.0-135.3-128.0 127.9-115.1-115.0	158.2	40.1	162.1	112.2	24.0 – 23.9	34.9	33.4	23.6	-
5h	200.2	56.2	119.2	141.1-133.0-131.6 131.0-128.8-127.7	158.4	40.2	163.4	110.5	24.3 – 23.9	34.4	33.0	23.6	-
5j	200.4	56.6	119.4	147.7-146.2-132.6 131.1-123.8-122.6	158.3	40.2	163.5	110.2	23.9 – 23.9	35.3	32.9	23.7	-

III-5-5- Comparaison entre les deux dimédones :

D'après les résultats réunis dans les tableaux 4 et 8, on remarque que les rendements obtenus avec la 4,4-diméthylcyclohexane-1,3-dione sont moins bons par rapport à ceux réalisés avec la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione. Ceci est dû probablement à la réactivité différente de ces deux isomères de position. En effet, la forme dans l'espace des deux isomères montre clairement que la gêne stérique des deux groupements méthyles est plus prononcée dans le cas de la 4,4-dimédone ce qui va alors diminuer la réactivité de l'énol tautomère (figure 26).

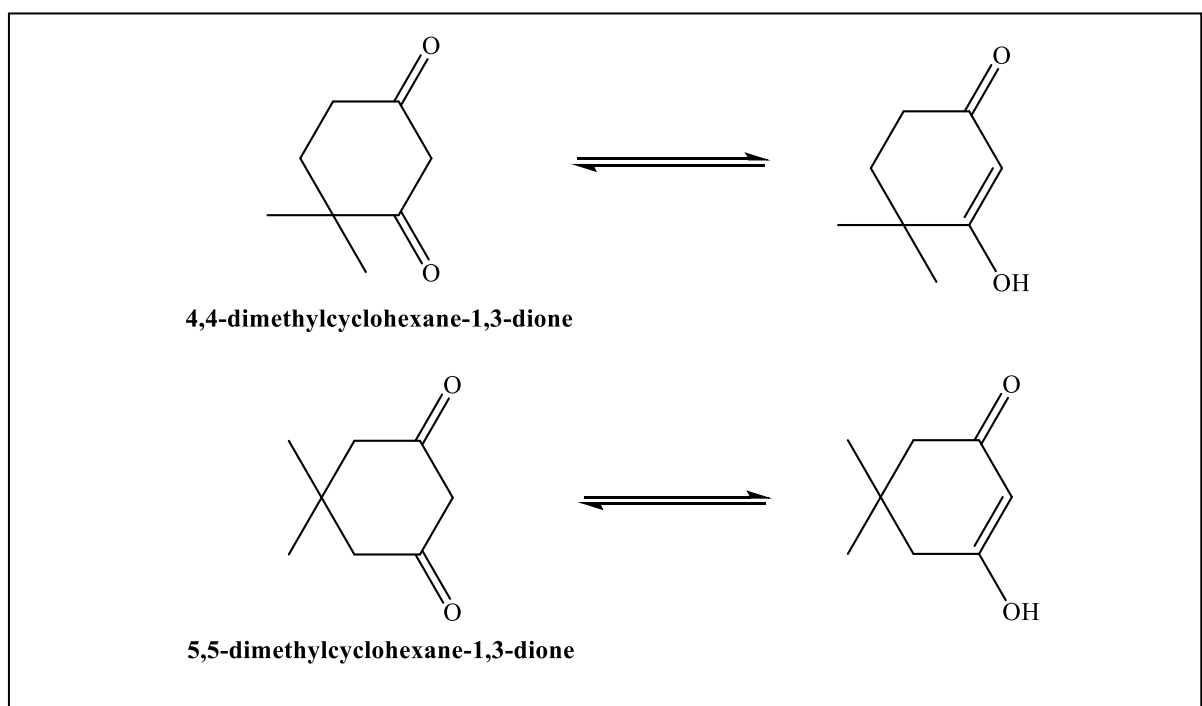


Schéma 26.

III-5-6- Utilisation d'un nouveau mode d'activation

Dans notre laboratoire, l'aspirine a été utilisée comme catalyseur vis-à-vis de la réaction donnant les benzopyranes sous activation thermique³⁶. Par souci d'utiliser des méthodes d'activation plus propres et économiques, nous avons essayé les ultrasons sur la réaction modèle suivante (Schéma 27).

³⁶ Saout , I. these Doctorat LMD 3^{ème} cycle (2014), 172-173

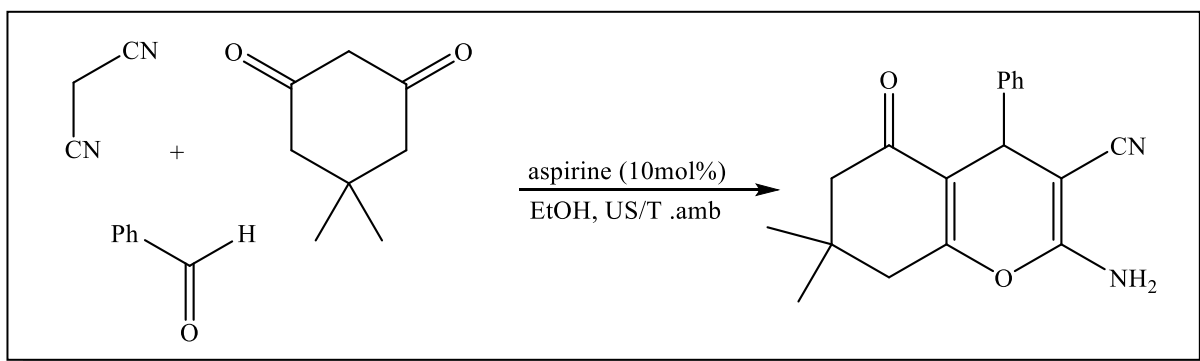


Schéma 27.

L'activation s'est vue très concluante, ce qui nous a encouragés à déterminer les conditions optimales.

III-5-6-1- Influence du solvant :

On a examiné la réaction modèle dans divers solvants : CH₃CN, H₂O, EtOH et EtOH:H₂O (1 :1), les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 14) :

Tableau : 14 : Influence du solvant sur le rendement de la réaction

Entrée	Solvant	Temps (min)	Rdt(%)
01	CH ₃ CN	150	5
02	H ₂ O	12	34
03	EtOH	10	88
04	EtOH + H ₂ O	7	78

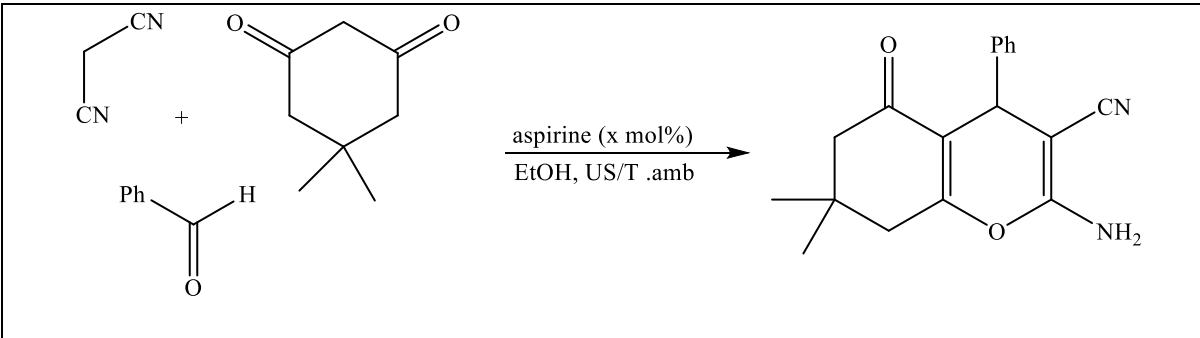
Conditions de réaction : de benzaldéhyde, (1 mmol) de malononitrile, (1 mmol) de dimedone, (1 mmol), 3 mL de solvant et (10 mol%) de catalyseur à 25°C et à une fréquence de 10 kHz.

Les résultats montrent que le produit est obtenu avec des rendements variant entre 5 et 78%. Cependant, la réaction dans l'EtOH a donné le meilleur rendement de 88% (Tableau 12, entrée 03).

III-5-6-2- Influence de la quantité de catalyseur :

Pour déterminer la quantité minimale à effet catalytique maximum, nous avons mené la réaction modèle dans l'éthanol en présence de différentes quantités de l'aspirine (5-20 mol%). Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 15) :

Tableau : 15 : Influence de la quantité de catalyseur sur le rendement de la réaction

			
entrée	Cat (mol %)	Temps (min)	Rdt(%)
01	5	10	96
02	10	10	88
03	15	10	74
04	20	10	58

Conditions de réaction : Toutes les expériences ont été effectuées dans 3 mL d'éthanol avec (1mmol) de malononitrile, (1mmol) de dimedone, (1mmol) de benzaldéhyde et (5-20 mol%) de catalyseur à 25°C et à une fréquence de 10 kHz.

L'étude du tableau montre que les condensations avec 10, 15 et 20 mol% de l'aspirine donnent des rendements de 88, 74, et 58% respectivement (Tableau 15, entrées 2-4) ; par contre une quantité de 5 mol% a donné le meilleur rendement 96% (Tableau 15, entrée 02).

III-5-6-3- Influence de la puissance des US :

Après avoir optimisé le milieu réactionnel (éthanol) et la quantité de l'aspirine a effet catalytique maximum (5 mol%), nous avons cherché à optimiser la fréquence d'irradiation US, et par conséquent la puissance pour cela, nous avons mené la réaction modèle sous différentes gamme de fréquences d'irradiation US. Les résultats sont réunis dans le tableau suivant (Tableau 14).

Tableau : 16 : Influence fréquences d'irradiation par ultrasons sur le rendement de la réaction

Entrée	Fréquence (kHz)	Temps (min)	Rdt (%)
01	6	10	60
02	10	10	96
03	16	10	80

Conditions de réaction : Toutes les expériences ont été effectuées dans 3 mL d'éthanol avec (1mmol) de malononitrile, (1mmol) de dimedone, (1mmol) de benzaldéhyde et (5mol%) de catalyseur à 25°C et à une fréquence de (6-16 kHz).

Le meilleur rendement est obtenu sous une fréquence de de 10 KHz. (Tableau 16, entrée 02)

Ainsi, nous avons optimisé les conditions réactionnelles (éthanol, 5 mol% d'aspirine et 10 KHz à température ambiante) que nous allons appliquer pour préparer quelques tétrahydrobenzopyranes.

III-5-6-4- Synthèse de dérivés de tétrahydrobenzopyranes:

Après avoir déterminé les conditions optimales, nous avons procédé à leurs applications pour préparer quelques THPs, avec l'utilisation d'une variété d'aldéhydes aromatiques différemment substitués, la dimédone et le malononitrile (Schéma 28).

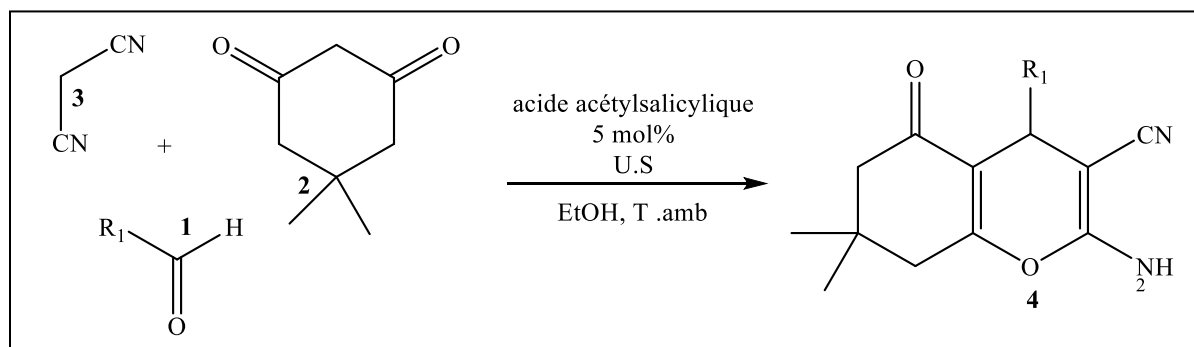


Schéma : 28

Tous les THPs synthétisés sont obtenus pratiquement purs avant recristallisation et avec un excellent rendement, dans des temps relativement courts. (Tableau 17)

Tableau 17 : Synthèse des dérivés de tétrahydrobenzo[*b*]pyrane **4a-h**

Entrée	Produits	R ₁	Temps (min)	Rdt (%)	T _{fus} mesurée (°C)
1	4a	C ₆ H ₅ -	10	96	232-234
2	4b	4-(OH)-C ₆ H ₄ -	105	88	214-216
3	4c	4-(Cl)- C ₆ H ₄ -	10	97	208-210
4	4d	4-(MeO)-C ₆ H ₄	40	97	202-204
5	4e	4-(Br)- C ₆ H ₄ -	10	98	206-208
6	4f	2-(Me)- C ₆ H ₄ -	30	85	211-213
7	4g	3-(NO ₂)- C ₆ H ₄ -	6	93	208-209
8	4h	4-(NO ₂)- C ₆ H ₄ -	18	94	180-181

Conditions de réaction : Toutes les expériences ont été effectuées dans 3 ml d'éthanol avec (1mmol) de malononitrile, (1mmol) de la dimedone, (1mmol) de benzaldéhyde et (5mol%) de catalyseur à 25°C et à une fréquence de (10 kHz).

Sur la base des données figurant dans le tableau 15, nous avons remarqué que les rendements sont excellents quel que soit le substituant porté par le cycle benzénique (l'aldéhyde).

On note tout de même que les meilleurs rendements sont obtenus avec le 4-bromobenzaldéhyde (98%, Tableau 15, entrée 5) et 4-chlorobenzaldéhyde (97%, Tableau 15, entrée 3) ainsi que le 4-méthoxybenzaldéhyde (97%, Tableau 15, entrée 4).

Notons aussi que le 4-hydroxybenzaldéhyde et le 2-méthylebenzaldéhyde ont fourni un rendement de 88% et 85% respectivement (Tableau 15, entrées 2, 6).

III-5-6-5- Comparaison des résultats entre la méthode de chauffage thermique et l'irradiation par ultrasons :

Nous comparons nos produits obtenus par l'activation à l'ultrason par rapport aux produits obtenus par activation thermique dans les conditions sans solvant donnés par la bibliographie³⁷ (**Tableau 18**).

Tableau 18 : Synthèse des dérivés de tétrahydrobenzo[*b*]pyranes.

Entrée	Produits	R ₁	Catalyseur Acide Acétylsalicylique				Tfus mesurée (°C)
			U.S		Chauffage(ref)		
			Temps(mnt)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)	
1	4a	C ₆ H ₅ -	10	96	22	86	232-234
2	4b	4-(OH)-C ₆ H ₄ -	105	88	11	82	214-216
3	4c	4-(Cl)-C ₆ H ₄ -	10	97	13	97	208-210
4	4d	4-(MeO)-C ₆ H ₄	40	97	11	85	202-204
5	4e	4-(Br)-C ₆ H ₄ -	10	98	12	98	206-208
6	4f	2-(Me)- C ₆ H ₄ -	30	85	21	61	211-213
7	4g	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄ -	6	93	-	-	208-209
8	4h	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄ -	18	94	-	-	180-181

La méthode sans solvant étant considérée verte, tout comme la méthode avec les US, les deux méthodes comparées : par rapport au temps, les réactions sont plus rapides avec les US comme il ressort des entrées 1-8 ; par rapport aux rendements, la réaction est en faveur

³⁷ Saout, I. these Doctorat LMD 3^{ème} cycle (2014), 172-173

des ultrasons sauf pour les entrées 3.5 cas des aldéhydes halogénés où les rendements sont égaux avec les deux activations; sur la base de ces observations nous concluons qu' en plus du catalyseur, du solvant qui déterminent les conditions réactionnelles de la réaction donnant les **benzo(b)pyranes**, les méthodes d'activations sont également conséquentes ; pour la réaction catalysée par l'acide acétyl salicylique , elle est plus verte sous activation des US que sous l'activation thermique

III-6- Conclusion

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes ; après un aperçut sur les propriétés biologiques et pharmacologiques et leurs différentes méthodes de préparation. ; Nous avons dégagé une nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b]pyranes (THPs) : En utilisant comme nouveau catalyseur le nitrate de nickel, pour synthétiser une série de produits de THPs avec de bons rendements, D'une part, nous avons synthétisé de nouveaux dérivés pour les THPs, avec le même catalyseur.en utilisant un nouveau β -dicarbone.(4,4-diméthylcyclohexan-1,3-dione) D'autre part, nous avons étudié le catalyseur à base d'aspirine en utilisant l'ultrason et en le comparant aux méthodes conventionnelles, dont le principal avantage est qu'il s'agit d'une méthode environnementale, d'une condition plus souple, d'une réaction plus courte.

Chapitre IV :
Partie Expérimentale

IV- Partie expérimentale :

IV-1 Partie expérimentale de DHPMs:

Méthode A : Avec le nitrate de sodium

Un mélange réactionnel de (2.5mmol) de l'aldéhyde aromatique, (2.5mmol) d'acétoacétate d'éthyle, (3.4mmol) de l'urée ou de la thiourée, en présence du catalyseur (10mol%) de nitrate de sodium, Le mélange est chauffé à reflux de solvant pendant 3h (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 agitation magnétique pendant 8-10 minutes. Le solide formé est filtré, lavé avec l'eau et puis purifié par recristallisation dans l'éthanol 95% pour donner un produit analytiquement pur.

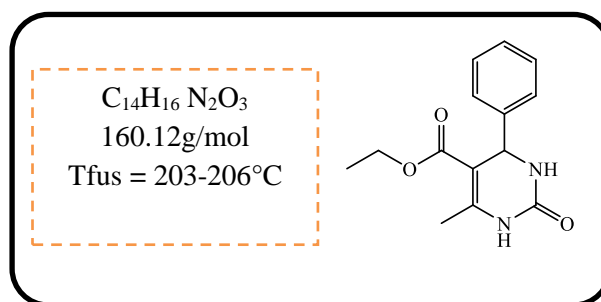
Méthode B : Avec le nitrate de strontium(II)

Dans un ballon de 25 ml menu d'un réfrigérant, sont placés, l'aldéhyde (1mmol), de dimedone (1mmol), d'urée ou de thiourée et de nitrate de strontium(II) (10mmol%), le mélange réactionnel est agité quelques minutes à la main puis chauffé à reflux sous agitation magnétique énergétique pendant 4 heures.

Après avoir ajouté de la glace, le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 10mnt, le précipité obtenu est filtré, rincé avec l'eau et séché. La purification a été effectuée par recristallisation dans l'éthanol et permet d'obtenir le produit désiré

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques IR, RMN¹H, RMN¹³C ainsi que leurs points de fusions.

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

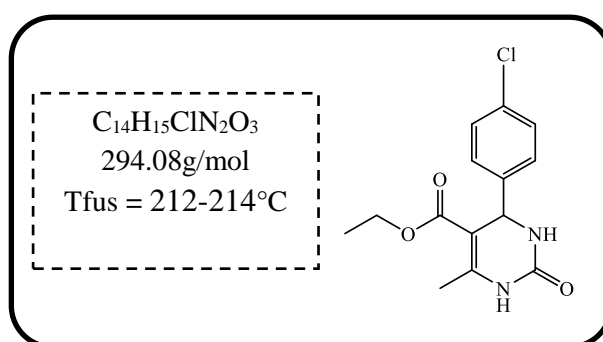


IR (KBr, vcm^{-1}): 3243; 3113; 2936; 1705; 1649;1612; 1599; 1223.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.23 (s, 1H, NH); 7.77 (s, 1H, NH); 7.29-7.36 (m,5H, CH); 5.16 (s, 1H, CH); 3.98 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, OCH₂); 2.25 (s, 3H, CH₃); 1.10 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, CH₃).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm):165.7; 152.6; 148.7; 145.2; 128.8; 127.8; 126.7; 126.5; 99.6; 59.6; 54.4; 18.2; 14.5.

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

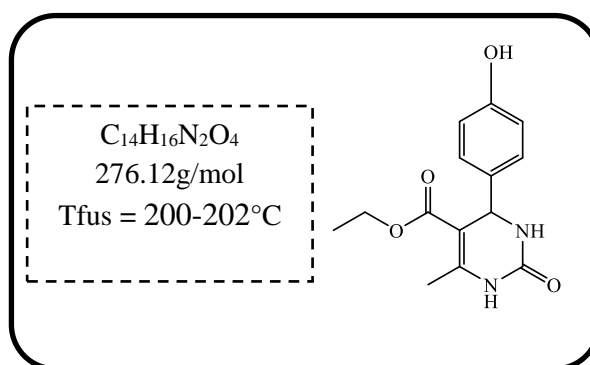


IR (KBr, v cm^{-1}): 3244; 3117; 1708; 1645;1494; 1462;1340;1288; 1222; 1091; 783.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm):9.26 (s, 1H, NH); 7.78 (s, 1H, NH); 7.32-7.41 (m, 4H, CH); 5.15 (s, 1H, CH); 3.98 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, OCH₂); 2.26 (s, 3H, CH₃); 1.09 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm):165.5; 152.4; 149.2; 144.1; 132.2; 128.8; 128.5; 99.1; 59.6; 53.8; 18.1; 14.5.

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

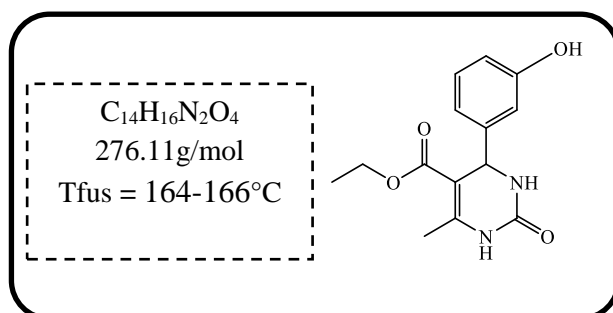


IR (KBr, ν cm^{-1}):3412;3210; 3180; 2980; 2118; 1701; 1645; 1516; 1232.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 9.39 (s, 1H, OH); 9.15 (s, 1H, NH); 7.80 (s, 1H, NH); 7.03(d, $J= 8.3$ Hz, 2H, CH); 6.69 (d, $J= 8.3$ Hz, 2H, CH); 5.04 (s, 1H, CH); 3.97 (q, $J= 7.1$ Hz, 2H, OCH_2); 2.23 (s, 3H, CH_3);1.07 (t, $J= 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):165.9; 157.0; 152.6; 148.2; 135.9;135.8; 127.8; 115.4;115.3;100.1; 59.6; 53.8; 18.2; 14.5.

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

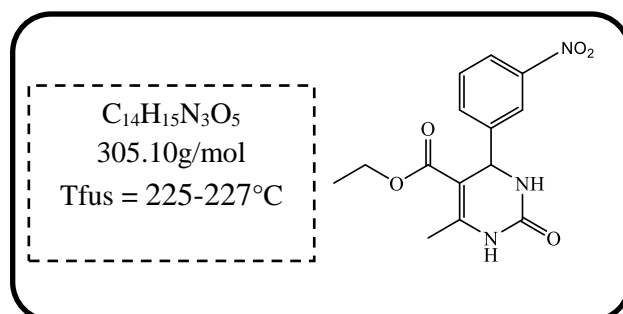


IR (KBr, ν cm^{-1}):3513; 3341; 3237; 3116; 1723; 1675; 1633; 1599; 1452; 1296; 1218; 1089; 1026; 872; 775; 701.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm):9.39(s, 1H, OH); 9.15 (s, 1H, NH); 7.64 (s, 1H, NH); 6.64-7.09 (m,4H, CH); 5.04 (s, 1H, CH); 3.98 (q, 2H, $J=7.0$ Hz, OCH_2); 2.22 (s, 3H, CH_3); 1.11 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):14.2; 17.6; 52.9; 59.2; 100.1; 113.2; 114.9; 116.7; 129.4; 147.0; 148.5; 152.2; 157.3; 165.

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

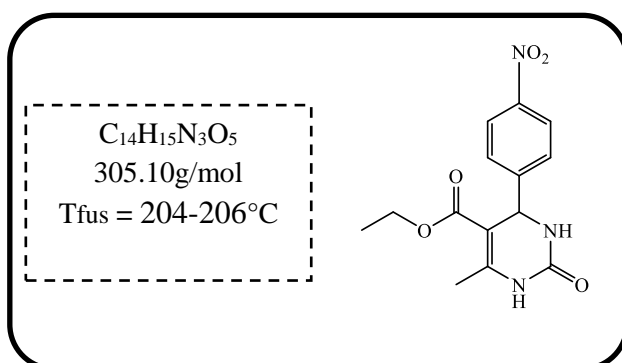


IR (KBr, ν cm^{-1}):3326; 3090; 2963; 1706; 1686; 1626; 1523; 1456; 1345.1; 1310; 1266; 1221 ; 1086; 900; 816; 794; 739; 685.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm):9.37 (s, 1H, NH); 8.90 (s, 1H, NH); 7.64-8.10 (m, 4H, CH); 5.29 (s, 1H, CH); 3.98 (q, 2H, $J=6.9$ Hz, OCH_2); 2.26 (s, 3H, CH_3);1.08 (t, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 165,0; 151,9; 149,3; 147,8; 147,0; 133,0; 130,0; 122,3; 121,2; 98,4; 59,4; 53,6; 17,9; 14,0.

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

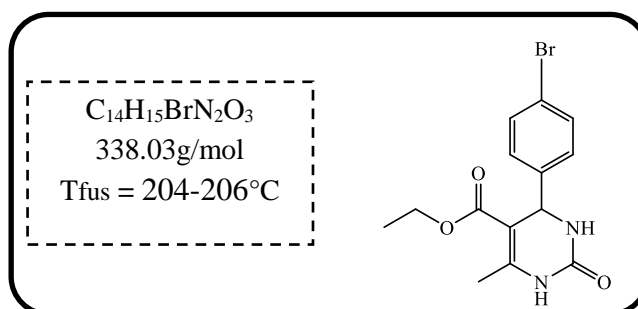


IR (KBr, ν cm^{-1}):3239; 1724; 1645.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 9.31 (s, 1H, NH); 8.17 (s, 1H, NH);7.86 (d, $J=8.81$ Hz, 2H, CH); 7.5 (d, $J=8.75$ Hz, 2H, CH); 5.3 (d, $J=3,1$ H, CH); 4.0 (q, $J= 7.1$ Hz, 2H, OCH_2); 2.27 (s, 3H, CH_3); 1.1 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):165.0; 152.0; 151.9; 149.2; 146.6; 127.6; 123.5; 98.2; 59.3; 53.7; 17.9; 14.0.

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

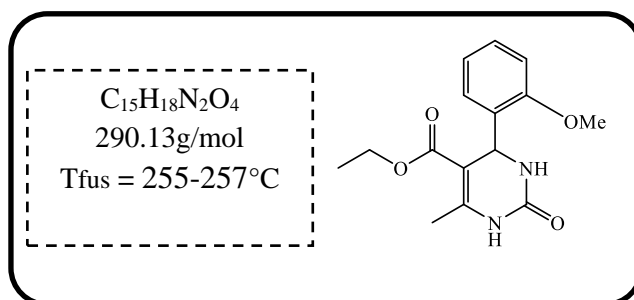


IR (KBr, ν cm^{-1}):3245; 3117; 1709; 1645; 1481; 1462; 1425; 1293; 1221; 1093; 780.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm):9.20 (s, 1H, NH); 7.72 (s, 1H, NH); 7.44 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H, CH); 7.10 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H, CH); 5.15 (s, 1H, CH); 3.98 (q, $J= 7.1$ Hz, 2H, OCH_2); 2.25 (s, 3H, CH_3); 1.08 (t, $J= 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):165.3; 152.3; 148.4; 143.99; 131.0; 131.8; 129.0;128.4; 120.5; 99.2; 59.5; 53.7; 17.9; 14.5.

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



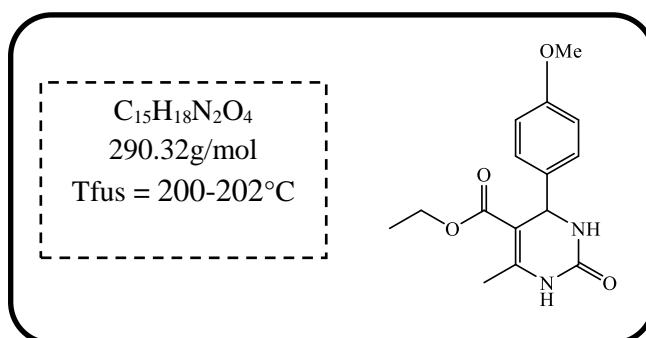
IR (KBr, ν cm^{-1}):3256;3117;3107; 2955; 1701; 1636;1514;1286;1230;1215; 1080; 761.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm):9.14 (s, 1H, NH); 7.31 (s, 1H, NH);

7.21-7.24 (m, 1H, CH); 6.98-7.06 (m, 2H, CH); 6.88-6.91 (m, 1H, CH);5.49 (s, 1H, CH); 3.92 (q, $J= 7.1$ Hz, 2H, OCH_2); 3.81 (s, 3H, OCH_3); 2.29 (s, 3H, CH_3); 1.03 (t, $J= 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):165.8; 156.9; 152.6; 149.3; 132.0; 129.1; 127.5; 120.6; 111.5; 98.1; 59.4; 55.8; 49.3; 18.1; 14.4.

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

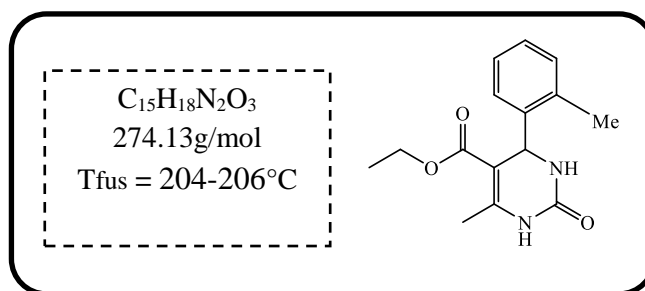


IR (KBr, ν cm^{-1}):3246; 3111;2980; 2848;1721; 1708; 1649; 1515; 1462; 1284; 1089; 787.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm):9.14 (s, 1H, NH); 7.67 (s, 1H, NH); 7.15 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, CH); 6.88 (d, $J= 8.2\text{Hz}$, 2H, CH); 5.14 (d, $J= 3.1$ Hz, 1H, CH); 3.98 (q, $J= 7.1$ Hz,2H, OCH_2); 3.71 (s, 3H, OCH_3); 2.26 (s, 3H, CH_3) ; 1.12 (t, $J= 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):165.8; 158.9; 152.6; 148.5; 137.5; 127.8; 127.7; 114.1; 114.0; 99.9; 59.6; 55.5; 53.8; 18.2; 14.5.

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

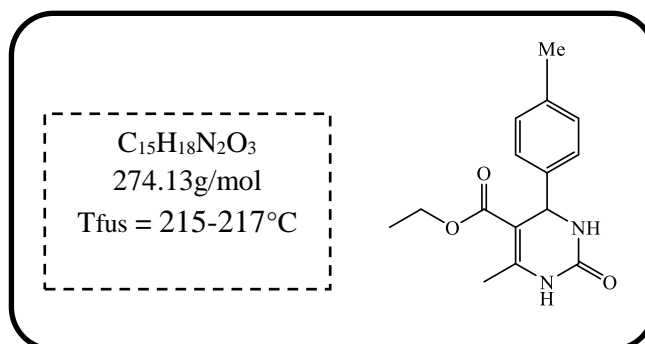


IR (KBr, ν cm^{-1}):3249; 3112; 2975; 1722; 1661; 1562; 1462; 1283; 1092; 768.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm):9.15 (s, 1H, NH); 7.62 (s, 1H, NH); 7.11-7.18 (m, 4H,CH); 5.39 (s, 1H, CH); 3.95 (q, $J=7.09$ Hz, 2H, OCH_2);2.40 (s, 3H, CH_3); 2.22 (s, 3H, CH_3); 0.98 (t, $J= 7.09$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):165.3; 151.5; 148.4; 143.2; 134.6; 130.1; 127.2; 126.6; 99.4; 59.1; 50.6; 18.7; 17.6; 13.6.

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

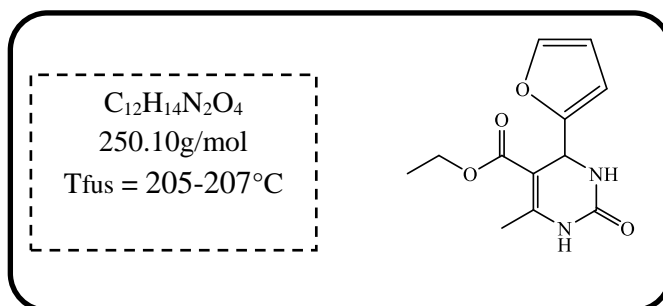


IR (KBr, ν cm^{-1}):3348; 3110; 2984; 1705; 1647; 1464; 1286; 1224; 1092; 760.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm):9.17 (s, 1H, NH); 7.70 (s, 1H, NH);7.10-7.15 (m, 4H, CH); 5.10 (s, 1H, CH); 4.00 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2); 2.34 (s, 3H, CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 1.10 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):165.5; 152.5; 146.1; 140.8; 137.6; 129.3; 126.6; 101.1; 59.9; 54.1; 21.0; 17.7; 14.4.

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

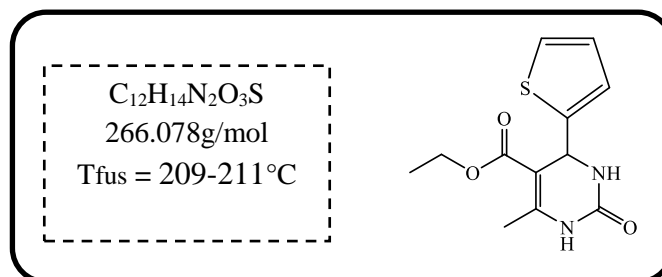


IR (KBr, ν cm^{-1}):3290; 3117; 2920; 1725; 1639; 1431; 1342; 1238; 1002; 761.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm):9.27 (s, 1H, NH); 7.80 (s, 1H, NH); 7.56 (s, 1H, CH); 6.36 (s, 1H, CH); 6.11 (s, 1H, CH); 5.22 (s, 1H, CH); 4.02 (q, $J=7.06$ Hz, 2H, OCH_2); 2.24 (s, 3H, CH_3); 1.10 (t, $J=7.06$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):165.5; 156.3; 152.9; 149.8; 142.6; 110.7; 105.7; 97.0; 58.0; 48.1; 18.1;14.5.

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

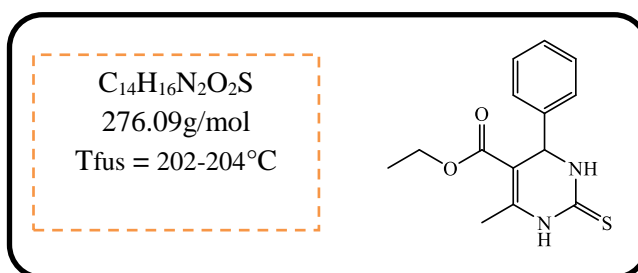


IR (KBr, ν cm^{-1}):3240; 3112; 3235; 3092; 2941; 1728; 1690; 1591; 1512.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm):9.36 (s, 1H, NH);7.95 (s, 1H, NH); 7.38-7.35 (m, 1H, CH); 7.01-6.93 (m, 2H, CH); 5.43 (s, 1H, CH); 4.03 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2); 2.25 (s, 3H, CH_3); 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):165.7; 152.7; 149.0; 148.7; 127.1; 125.1; 124.0; 100.1; 59.8; 49.8; 18.1; 14.5.

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

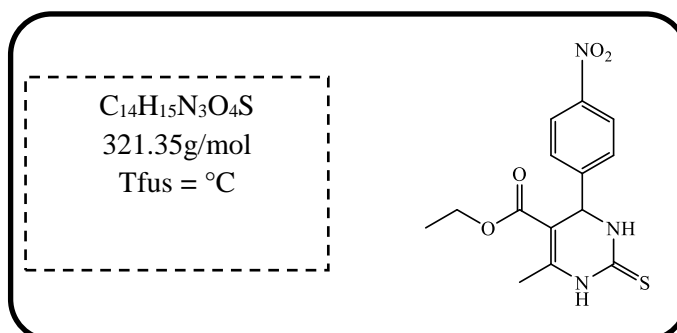


IR (KBr, ν cm^{-1}):3175; 3105; 2980; 1670; 1574.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm):10.34 (s, 1H, NH); 9.66 (s, 1H, NH); 7.39-7.21 (m, 5H, CH); 5.17 (s, 1H, CH); 4.01 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2); 2.28 (s,3H, CH_3); 1.10 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):174.2; 165.6; 145.5; 143.9; 129.0; 128.1; 126.8; 101.1; 60.0; 54.5; 17.6; 14.4.

(4o): 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-nitrophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione.

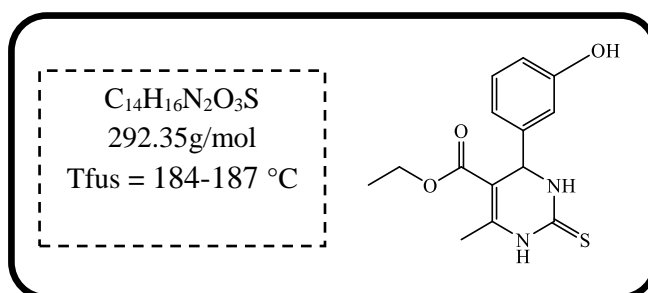


IR (KBr, ν cm^{-1}): 3246, 1723, 1634, 1576, 1545

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 9.34 (s, 1H, NH) ; 7.77 (s, 1H, NH), 7.24-7.37 (m, 4H, Ar-H), 5.80 (d, 1H, $J = 2.06$, -CH), 4.02 (q, 2H, $J = 7.11$ Hz, OCH₂), 2.28 (s, 3H, CH₃), 1.16 (t, 3H, $J = 7.14$ Hz, CH₃),

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):, 182.6 ; 165.6, 160.4; 144.3; 135.6; 130.7; 129.3; 128.0; 126.2; 101.3; 60.2; 55.6; 18.6; 14.15.

(4p): 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3-hydroxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione.

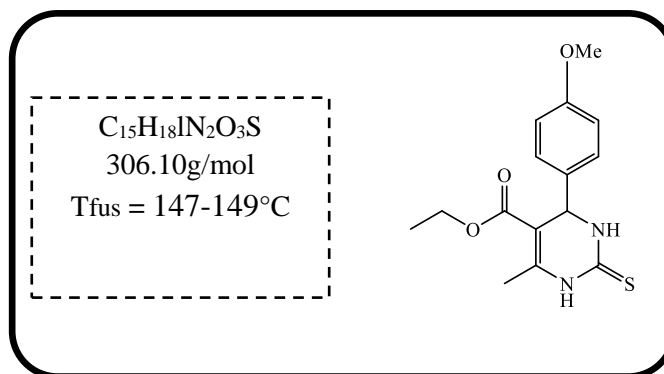


IR (KBr, ν cm^{-1}):3299; 3180; 2984; 1663; 1573; 1474; 1445; 1370; 1282; 1188; 1153; 1113; 1024; 788; 752; 700.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm):10.31 (br s, 1H, NH); 9.46 (s, 1H, OH); 9.62 (br s, 1H, NH); 7.10-7.18 (m, 1H, CH); 6.65-6.69 (m, 3H, CH);5.11 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz); 4.04 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, OCH₂); 2.30 (s, 3H, CH₃); 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):174.2; 165.2; 157.5; 144.9; 144.8; 129.5; 117.0; 114.6; 113.2; 100.8; 59.6; 53.9; 17.2; 14.1.

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

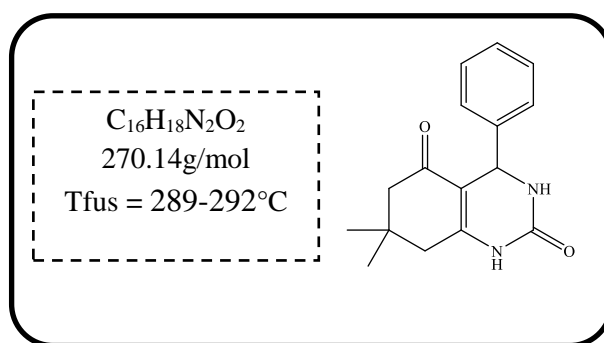


IR (KBr, ν cm^{-1}):3323; 2902; 1674; 1576; 1371; 1178; 1119; 760.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm):10.30 (s,1H, **NH**); 9.63 (s,1H, **NH**); 7.15 (d, $J= 8.1$ Hz, 2H, **CH**); 6.90 (d, $J= 8.1$ Hz, 2H, **CH**); 5.14 (s, 1H, **CH**); 4.0 (q, $J= 7.0$ Hz, 2H, **OCH₂**); 3.72 (s, 3H, **OCH₃**); 2.30 (s, 3H, **CH₃**); 1.10 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, **CH₃**).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):174.2; 165.3; 159.2; 145.2; 136.1; 128.0; 127.9; 114.2; 114.1; 101.0; 60.0; 55.4; 54.0; 17.6; 14.1.

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

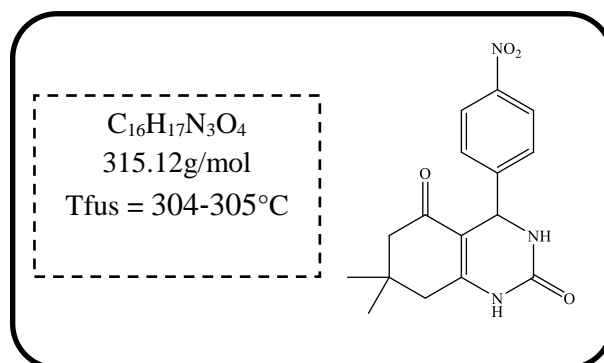


IR (KBr, cm^{-1} ν): 3255.6, 3124.5, 1705.0, 1604.7;

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 089(s, 3H, **CH₃**); 1.02(s, 3H, **CH₃**); 2.02(d, $J =16$, 1H, **CH₂**); 2.19 (d, $J =16$, 1H, **CH₂**); 3.35 (s, 2H, **CH₂**); 5.15(s, 1H, **C⁴H**); 7.15-7.33(m, 5H, **Ar-H**); 7.76(s, 1H, **N³H**); 9.47 (s, 1H, **N¹H**);

RMN ^{13}C (62.9MHz, 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.

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

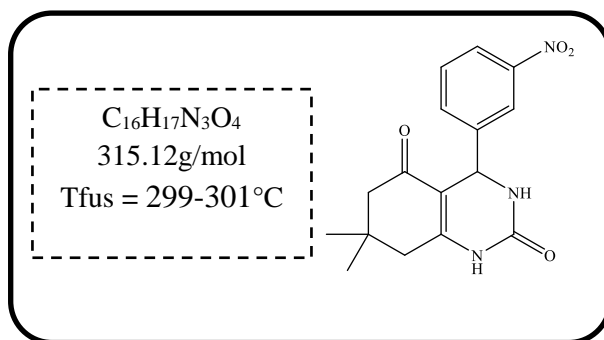


IR (KBr, cm⁻¹) v : 3449, 2925, 2851, 1704, 1594, 1541, 1346, 1230.

RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆)δ : 0.87 (s, 3H, CH₃); 1.02 (s, 3H, CH₃); 2.00-2.46 (m, 4H, CH₂-8, CH₂-6); 5.39 (s, 1H, C⁴H); 7.51 (d, *J*=8.39 Hz, 2H, Ar-H); 8.20 (d, *J*=8.39 Hz, 2H, Ar-H); 7.56 (s, 1H, N³-H); 9.44 (s, 1H, N¹-H).

RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ :193.2; 153.3; 151.8; 151.7; 146.7; 127.7;123.8; 106.5; 51.9; 49.8; 32.4; 28.7; 26.9;

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

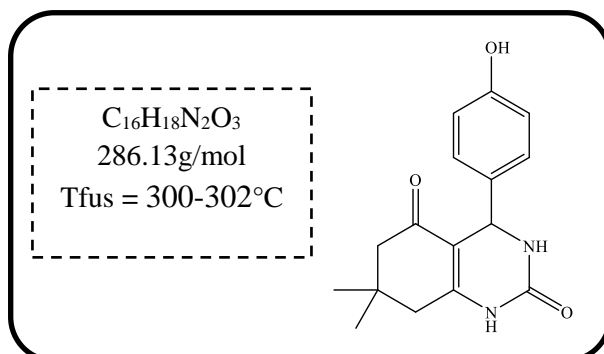


IR (KBr, cm⁻¹) v: 3117, 2956, 1697, 1618, 1377, 1233, 1153, 788

RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ:0.87(s, 3H, CH₃); 1.06(s, 3H, CH₃); 2.18(d, *J*=16.6Hz, 2H, CH₂); 2.43(d, *J*=16.6Hz, 2H, CH₂); 5.84(s, 1H, C⁴H); 7.37-7.80(m, 4H, Ar-H); 7.86(s, 1H, N³-H); 9.58(s, 1H, N¹-H);

RMN C¹³(62.9MHz, 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.

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

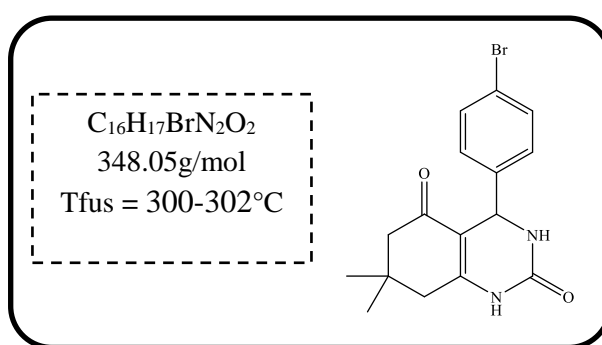


IR (KBr, cm⁻¹) v: 3414, 3242, 2967, 1646, 1614, 1463, 1373, 1225, 1170, 1106, 762, 504;

RMN H¹ (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.98(s, 3H, CH₃); 1.09(s, 3H, CH₃); 2.14(d, *J*=15.8Hz, 2H, CH₂); 2.33(d, *J*=15.8Hz, 2H, CH₂); 5.14(s, 1H, C⁴H); 6.65(d, *J*=8.65Hz, 2H, Ar-H); 7.06(d, *J*=8.65Hz, 2H, Ar-H); 7.45(s, 1H, N³-H); 9.27(s, 1H, N¹-H);

RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 192.9; 156.3; 151.99; 151.94; 135.1; 127.3; 114.9; 107.8; 51.3; 49.8; 32.2; 28.7; 26.8;

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

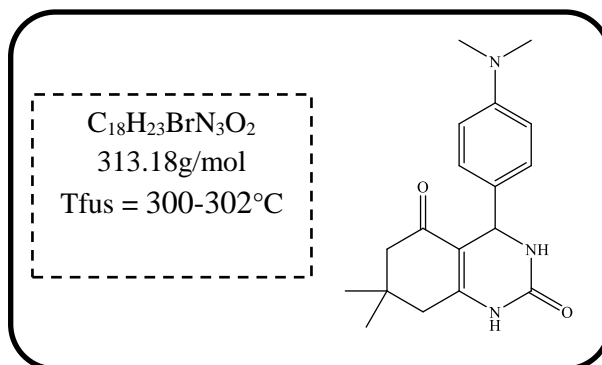


IR (KBr, cm⁻¹) v: 3325.0, 2958.6, 1670.2, 1612.4, 1488, 1375, 1231.

RMN H¹ (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.95(s, 3H, CH₃); 1.08(s, 3H, CH₃); 2.16(s, 2H, CH₂); 3.37(s, 2H, CH₂); 5.22(s, 1H, C⁴H); 7.21(m, 4H, Ar-H); 7.56(s, 1H, N³-H); 9.41(s, 1H, N¹-H);

RMN C¹³(62.9MHz, 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.

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

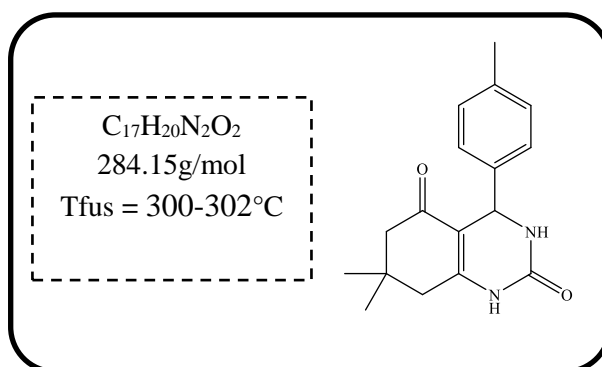


IR (KBr, cm⁻¹) v: 3343, 3231, 2958, 1638, 1615, 1461, 1375, 1242;

RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : δ 0.98(s, 3H, CH₃); 1.06(s, 3H, CH₃); 2.18(d, *J*=16.1Hz, 2H, CH₂); 2.38(d, *J*=16.8Hz, 2H, CH₂); **2.82(s, 3H, NCH₃); 2.86(s, 3H, NCH₃);** 5.25(s, 1H, C⁴H); 7.32-7.40 (m, 4H, Ar-H); 7.80(s, 1H, N³-H); 9.34(s, 1H, N¹-H);

RMN C¹³ (62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ: 193.0; 152.8; 151.6; 147.6; 129.7;127.6;127.5; 119.1; 106; 51.4; 44.4, 40.2; 32.2;28.6, 27.0;

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

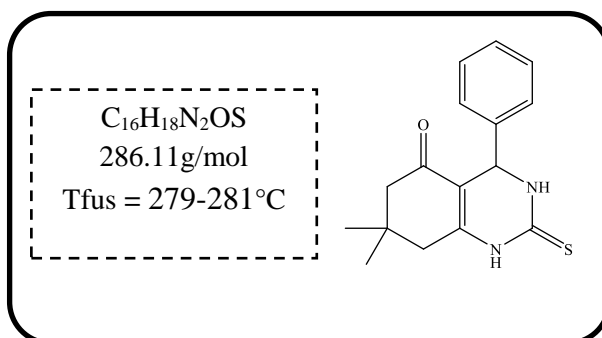


IR (KBr, cm⁻¹) v: 3251.8, 2962.5, 1705.0, 1616.2, 1420, 1233.

RMN H¹(250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : δ 0.97(s, 3H, CH₃); 1.09(s, 3H, CH₃); 2.16(d, *J*=16.3Hz, 2H, CH₂); 2.37(d, *J*=17.9Hz, 2H, CH₂); 2.30(s, 1H, CH₃); 5.09(s, 1H, C⁴H); 7.04-7.18 (m, 4H, Ar-H); 7.29(s, 1H, N³-H); 9.28(s, 1H, N¹-H);

RMN C¹³(62.9MHz, 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.

4h) : 7,7-diméthyl-4-phenyl-2-thioxo-2,3,4,6,7,8-hexahydroquinazolin-5(1H)-one



IR (KBr, cm⁻¹) v:3262, 3173, 1698, 1620, 1567; 1459.

RMN H¹(250 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.90 (3H, s, CH₃);1.04 (3H, s, CH₃); 2.27(s, 2H, CH₂); 2.36 (s, 2H, CH₂); 5.25 (s, 1H,C⁴H);7.18-7.29 (m, 5H, Ar); 9.69 (1H, s, N³-H); 10.59 (1H, s, N¹-H);

RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-d₆) δ:193.4; 174.5;148.5; 143.2; 128.3; 127.3; 126.2;108.0; 52.0; 49.7; 32.1; 28.6; 26.6;

IV-2 Partie expérimentale THPs:

Méthode A : Avec le nitrate de nickel (II):

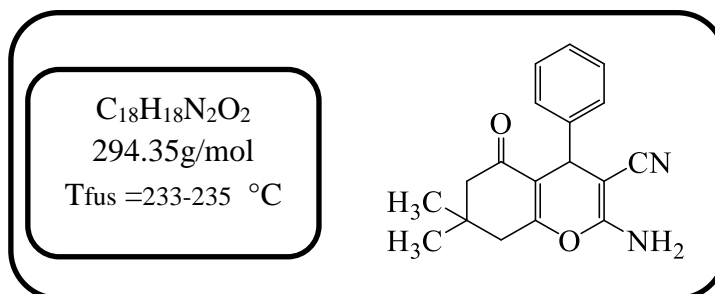
Un mélange réactionnel de (1mmol) de l'aldéhyde, (1mmol) de la dimédone, (1mmol) du malononitrile, avec (10mol%) de Ni(NO₃)₂.6H₂O, est chauffé à reflux dans 5 ml d'eau pendant 20 minutes (la réaction est suivie par CCM). Après l'achèvement de la réaction, le mélange est refroidi à température ambiante 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%.

Méthode B : Avec l'acide acétylsalicylique

Un mélange réactionnel de (1mmol) de l'aldéhyde, (1mmol) de la dimédone, (1mmol) du malononitrile, avec (5mol%) de l'acide acétylsalicylique, a été irradié dans un appareil à ultrasons (10 kHz) à 25°C, pendant le temps approprié dans 3ml de l'éthanol en tant que solvant. 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 ¹H, RMN ¹³C ainsi que leurs points de fusion.

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

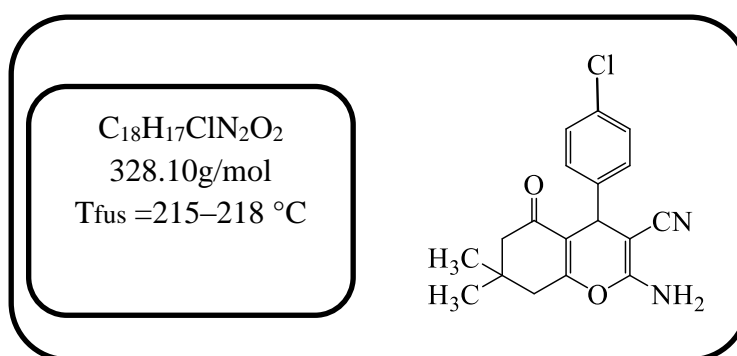


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3423; 3325; 2198; 1649; 1149.

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.30-7.12 (m, 5H, **CH**), 6.99 (s, 2H, **NH₂**), 4.17 (s, 1H, **CH**), 2.49 (s, 2H, **CH₂**), 2.25 (d, *J*=16.1 Hz, 1H, **CH₂**), 2.10 (d, *J*=16.1 Hz, 1H, **CH₂**), 1.03 (s, 3H, **CH₃**), 0.95(s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³(75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 195,5; 162,4; 158,4; 144,6; 128,2; 128,2; 127; 127; 126,5; 119,6; 112,7; 58,3; 49,9; 39,7; 35,5; 31,7; 28,3; 26,7.

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

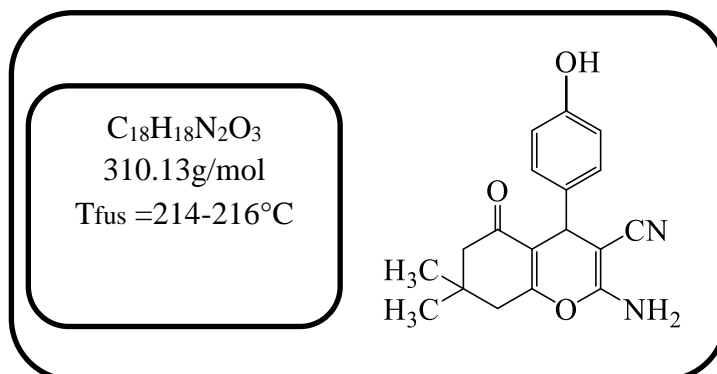


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3382; 3184; 2189; 1676; 1213.

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.34 (d, *J* =8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* =8.4 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H, **NH₂**), 4.20 (s, 1H, **CH**), 2.50 (s, 2H, **CH₂**), 2.24(d, *J*=16.1 Hz,1H, , **CH₂**), 2.10 (d, *J*=16.1 Hz, 1H, , **CH₂**), 1.03 (s, 3H, **CH₃**), 0.95 (s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³(75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 195,6; 162,5; 158,4; 143,7; 131,0; 129,0; 128,2; 119,5; 112,2; 57,7 ; 49,8; 39,5; 35,0; 31,7; 28,2; 26,8.

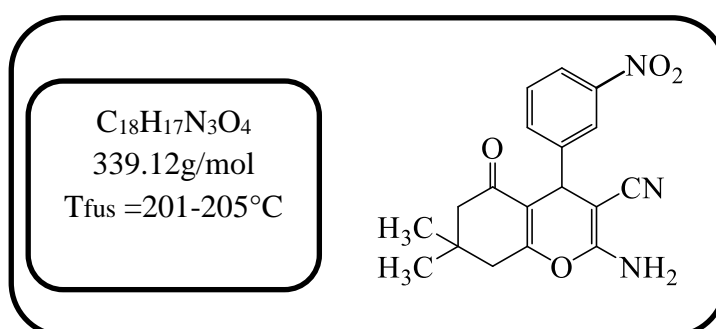
(4c): 2-Amino-7,7-diméthyl-4-(4-hydroxyphényl) -5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3448; 3414; 2194; 1643; 1153.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.30 (s, 1H, OH); 6.95–6.91 (m, 4H, CH), 6.67 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, NH₂), 4.07 (s, 1H, CH), 2.0 (s, 2H, CH₂), 2.25 (d, *J*=16.1 Hz, 1H, CH₂), 2.09 (d, *J*=16.1 Hz, 1H, CH₂), 1.03 (s, 3H, CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃). **RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆)** δ : 196.0, 162.0, 158.5, 156.1, 135.3, 128.2, 128.2, 115.1, 113.9, 59.9, 50.1, 40.2, 34.8, 32.0, 28.5, 26.8.

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

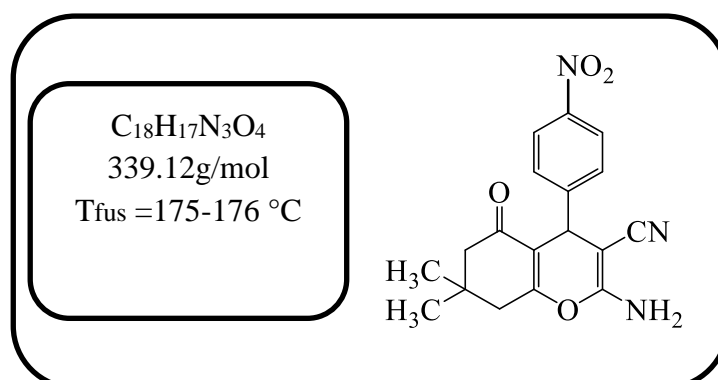


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3415; 3303; 2191; 1649; 1151.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.11–8.07 (m, 1H, CH), 7.99 (s, 1H, CH), 7.67–7.61 (m, 2H, CH), 7.21 (s, 2H, NH₂), 4.43 (s, 1H, CH), 2.52 (s, 2H, CH₂), 2.28 (d, *J*= 16.1Hz, 1H, CH₂), 2.12 (d, *J*= 16.1 Hz, 1H, CH₂), 1.05 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 3H, CH₃).

RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 195.9, 163.3, 158.7, 147.8, 147.1, 134.3, 130.1, 121.9, 119.6, 111.8, 57.2, 49.9, 40.5, 39.4, 32.0, 28.4, 26.8.

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

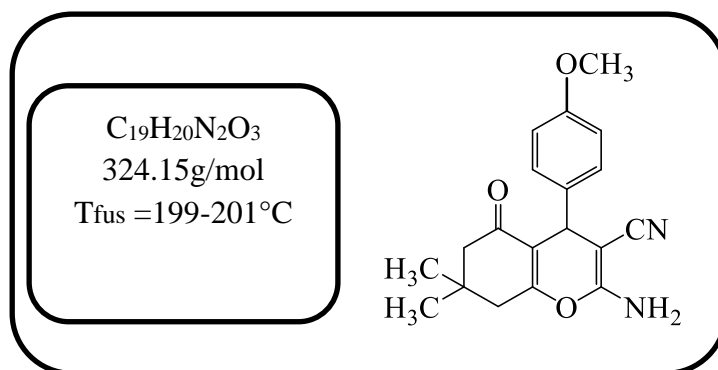


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3392; 3322; 2190; 1684; 1215.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.18 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, **CH**), 7.45 (d, *J*=8.7 Hz, 2H, **CH**), 7.22(s, 2H, **NH₂**), 4.39 (s, 1H, **CH**), 2.52 (s, 2H, **CH₂**), 2.27 (d, *J*=16.1 Hz, 1H, **CH₂**), 2.11 (d, *J*=16.1 Hz, 1H, **CH₂**), 1.05 (s, 3H, **CH₃**), 0.96 (s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 196,2; 163,6; 159,0; 152,7; 146,7; 129,1; 124,1; 119,7; 112,1; 57,3; 50,3; 39,5; 36,1; 32,2; 28,6; 27,3.

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

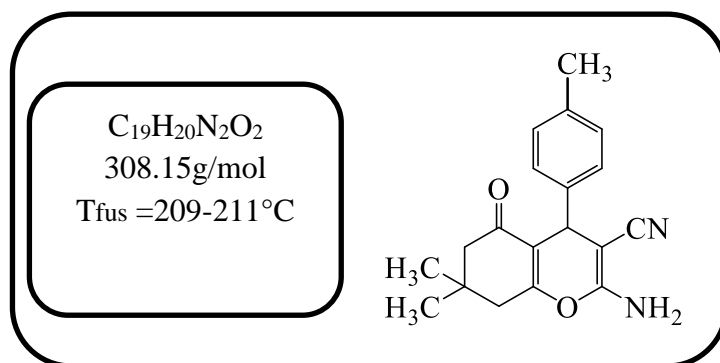


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3417; 3332; 2194; 1666; 1157.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.13- 6.82 (m, 4H, **CH**), 6.61 (s, 2H, **NH₂**), 4.50 (s, 1H, **CH**), 3.75 (s, 3H, **OCH₃**), 2.48 (s, 2H, **CH₂**), 2.21 (d, *J*=16.1 Hz, 1H, **CH₂**), 2.06 (d, *J*=16.1 Hz, 1H, **CH₂**), 1.07 (s, 3H, **CH₃**), 0.98 (s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 195,3; 162,7; 158,8; 156,7; 131,9; 128,2; 127,6; 120,1; 111,9; 111,1; 57,5; 55,3; 50,0; 40,1; 31,6; 28,6; 26,6.

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

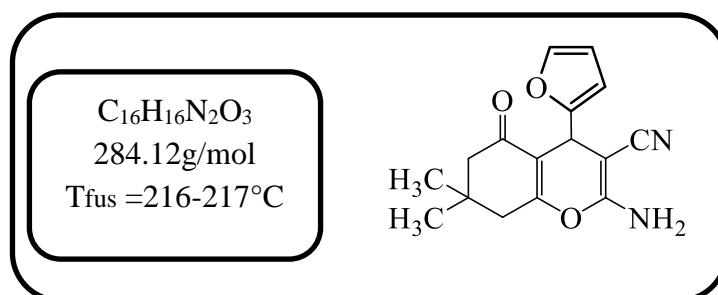


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3475; 3328; 2194; 1658; 1141.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.11–7.05 (m, 4H, **CH**), 5.60 (s, 2H, **NH₂**), 4.33 (s, 1H, **CH**), 2.44 (s, 2H), 2.28(s, 3H, **CH₃**), 2.19 (d, *J*=16.1 Hz, 1H, **CH₂**), 2.16 (d, *J*=16.1Hz, 1H, **CH₂**), 1.11 (s, 3H, **CH₃**), 1.01 (s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 195,6; 162,3; 158,4; 141,8; 135,6;128; 127,1; 119,8; 112,9; 58,5; 49,9; 39,8; 35,2; 31,9; 28,4; 26,8; 21,7.

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

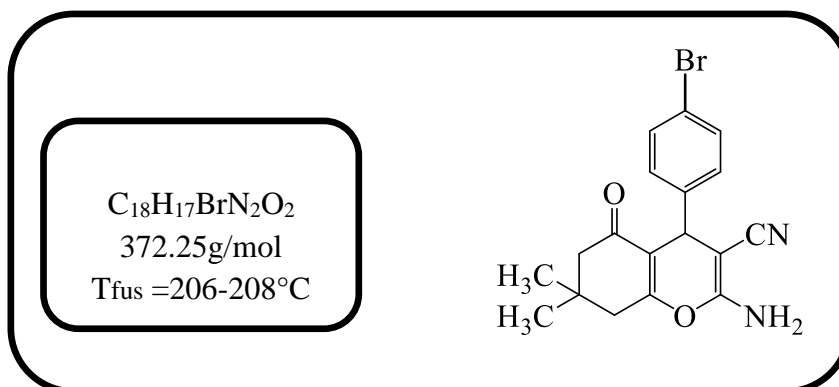


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3406; 3329; 2191; 1652; 1151.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.43 (s, 1H), 7.07 (s, 2H, **NH₂**), 6.34 (s, 1H), 6.08 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.33 (s,1H, **CH**), 2.48 (q, *J*=17.9 Hz, 2H, **CH₂**), 2.28 (d, *J*=16.1Hz, 1H, **CH₂**), 2.16 (d, *J*=16.1 Hz, 1H, **CH₂**), 1.04 (s, 3H, **CH₃**), 0.98 (s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³ (62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 195.9, 163.7, 159.7, 155.7, 141.7, 120.5, 110.4, 110.5, 105.04, 55.44, 50.3, 40.4, 39.4, 32.2,28.8, 27.6.

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

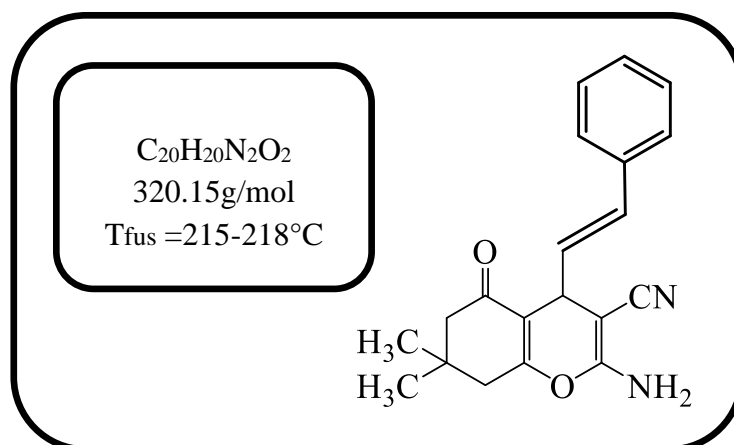


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3444, 3303, 2191, 1649, 1367, 1147.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.49 (d, *J*=8.3, 2H, CH), 7.12(d, *J*=8.3, 2H, CH), 7.10 (s, 2H, NH₂), 4.19 (s, 1H, CH), 2.51 (s, 2H, CH₂), 2.26 (d, *J*=16.1Hz, 1H, CH₂), 2.10 (d, *J*=16.1 Hz, 1H, CH₂), 1.03 (s, 3H, CH₃), 0.94 (s, 3H, CH₃).

RMN C¹³ (62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 196.2, 163.1, 158.9, 144.5, 120.1, 120.0, 112.6, 110.5, 105.04, 58.1, 50.3, 40.1, 35.6, 32.2, 28.7, 27.3.

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

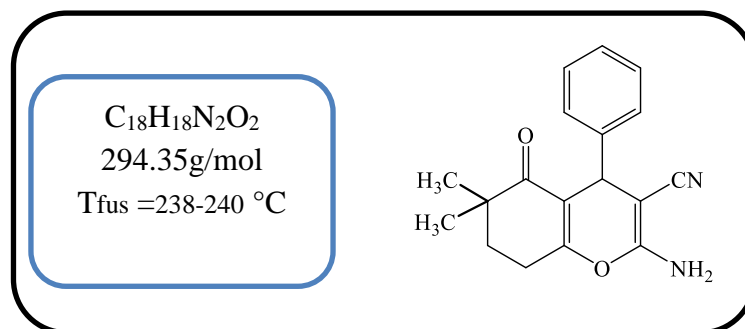


(KBr, cm⁻¹) ν = 3383, 3294, 2183, 1654, 1373, 1215, 1137

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H, NH₂), 6.07 (dd, *J*=7,4 1H, CH), 6.37 (d, *J*=15,8 1H, CH), 3.81 (s, 1H, CH), 2.43 (s, 2H, CH₂), 2.29 (d, *J*=16.0, 1H, CH₂), 2.21 (d, *J*=16.0, 1H, CH₂), 1.03 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 3H, CH₃).

RMN C¹³ (75MHz, DMSO-*d*₆) δ : 195.8, 162.3, 136.3, 126.1, 119.8, 110.4, 111.9, 55.1, 50.1, 40.4, 39.7, 35.5, 31.8, 28.1, 27.2.

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

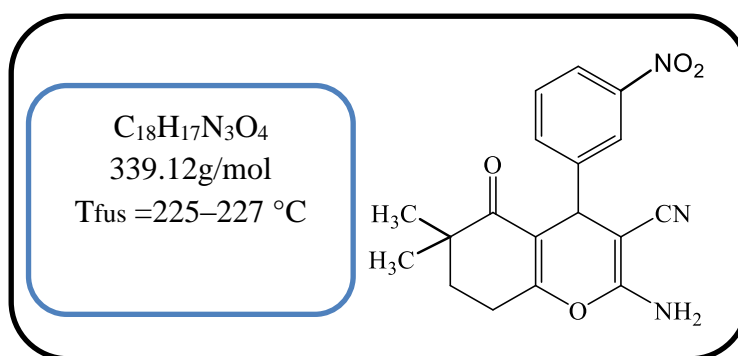


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3323; 2968; 2196; 1652.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.68 -7.23 (m, 2H, **CH**), 7.16-7.13 (m, 3H, **CH**), 7.17 (s, 2H, **NH₂**), 4.35 (s, 1H, **CH**), 2.72-2.56 (m, 2H, **CH₂**), 1.84 (s, 2H, **CH₂**), 1.01 (s, 3H, **CH₃**), 0.92 (s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³(75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 200.0; 162.0; 158.7; 144.6; 128.1; 128.0; 126.8; 126.8; 126.2; 119.6; 111.8; 58.2; 40.1; 35.7; 33.1; 24.0; 23.8; 23.6.

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

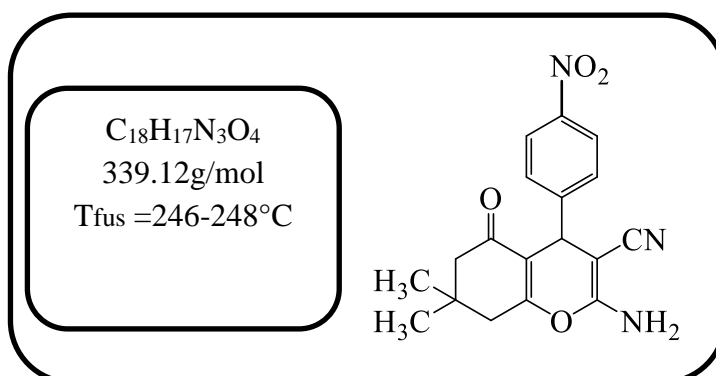


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3322; 2965; 2194; 1652.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.08-7.98 (m, 2H, **CH**), 7.71-7.58 (m, 2H, **CH**), 7.20 (s, 2H, **NH₂**), 4.42 (s, 1H, **CH**), 2.77-2.36 (m, 2H, **CH₂**), 1.84 (s, 2H, **CH₂**), 0.99 (s, 3H, **CH₃**), 0.90 (s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³(75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 200.4; 163.3; 158.4; 147.8; 147.2; 134.1; 130.2; 121.7; 121.6; 119.5; 110.7; 40.1; 57.0; 35.7; 33.0; 24.0; 23.9; 23.7.

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

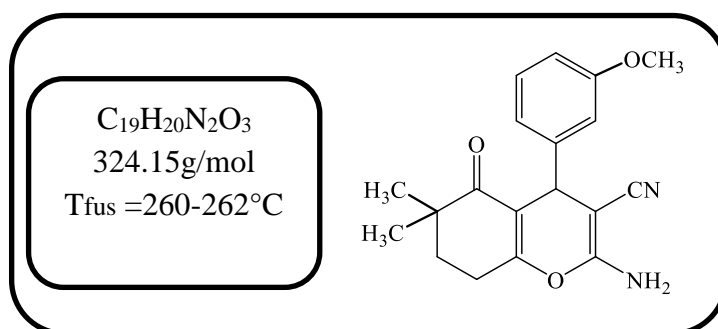


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3448; 3414; 2194; 1643; 1153.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.17 (d, *J* = 8.7, 2H, **CH**), 7.46 (d, *J* = 8.7, 2H, **CH**), 7.17 (s, 2H, **NH₂**), 4.35 (s, 1H, **CH**), 2.72-2.56 (m, 2H, **CH₂**), 1.85 (s, 2H, **CH₂**), 0.99 (s, 3H, **CH₃**), 0.90 (s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³ (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 201.8, 163.3, 158.4, 152.5, 146.3, 128.4, 128.4, 123.8, 123.6, 119.4, 110.7, 56.8, 40.1, 35.9, 33.0, 24.1, 23.8, 23.7.

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

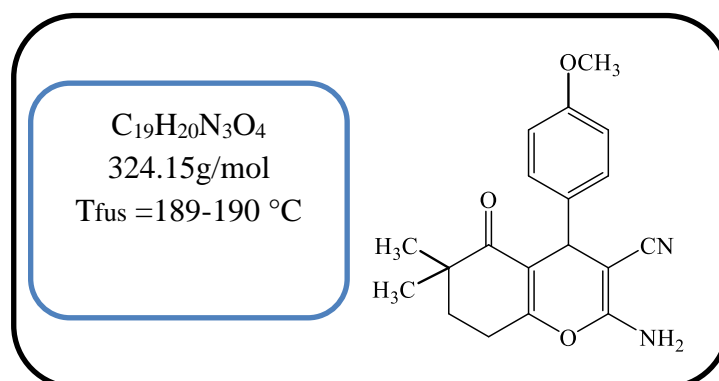


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3327; 2965; 2191; 1649.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.15-7.09 (m, 1H, **CH**), 6.71-6.65 (m, 3H, **CH**), 6.80 (s, 2H, **NH₂**), 4.17 (s, 1H, **CH**), 3.71 (s, 3H, **OCH₃**), 2.68-2.52 (m, 2H, **CH₂**), 1.83-1.79 (m, 2H, **CH₂**), 1.00 (s, 3H, **CH₃**), 0.93 (s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³ (62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 200.4; 162.7; 158.4; 159.2; 146.4; 129.5; 119.8; 119.2; 113.1; 111.6; 111.4; 58.1; 54.9; 40.1; 35.7; 34.4; 24.0; 23.9; 23.6.

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

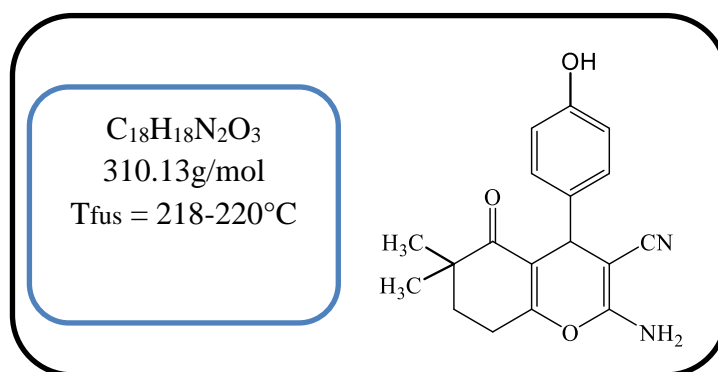


IR (KBr, cm^{-1}) $\nu = 3329 ; 2967 ; 2196 ; 1653$.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7,07 (d, $J=8.7$, 2H, **CH**), 6.97 (s, 2H, **NH₂**), 6.85 (d, $J=8.7$, 2H, **CH**), 4.14 (s, 1H, **CH**), 3.71 (s, 3H, **OCH₃**), 2.76-2.44 (m, 2H, **CH₂**), 1.82 (s, 2H, **CH₂**), 0.99 (s, 3H, **CH₃**), 0.91 (s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 200.8; 162.2; 158.2; 157.8; 137.0; 128.1; 128.0; 119.9; 113.8; 113.6; 111.9; 58.4; 55.0; 40.1; 35.0; 33.1; 24.0; 23.9; 23.6.

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

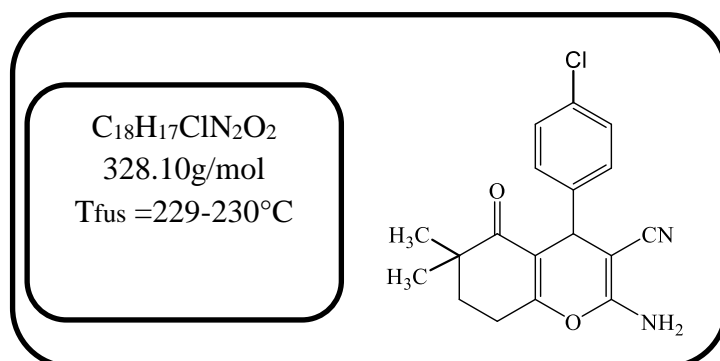


IR (KBr, cm^{-1}) $\nu = 3323 ; 2967 ; 2195 ; 16654$.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.28 (s, 1H, **OH**), 6.65(d, $J=8.0$, 2H, **CH**), 6.93 (d, $J=8.0$, 2H, **CH**), 6.91 (s, 2H, **NH₂**), 3.98 (s, 1H, **CH**), 2.64-2.52 (m, 2H, **CH₂**), 1.81 (s, 2H, **CH₂**), 0.99 (s, 3H, **CH₃**), 0.91 (s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³(62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 200.3; 162.0; 158.8; 155.9; 135.3; 128.0; 128.0; 120.0; 115.1; 115.0; 112.2; 58.6; 40.1; 34.9; 33.1; 24.0; 23.9; 23.6.

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

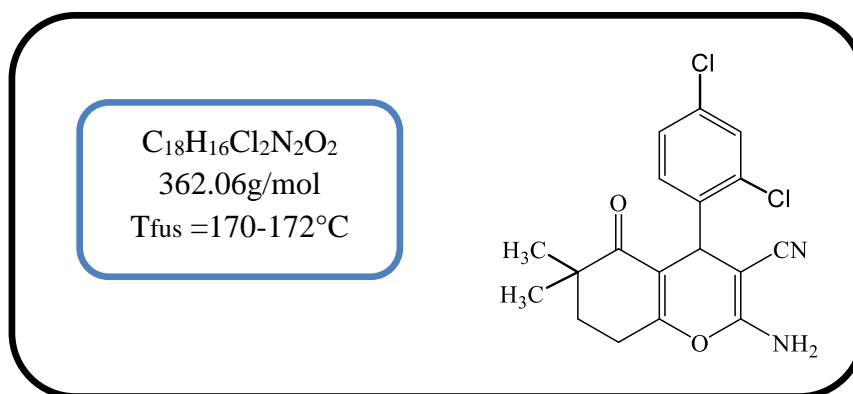


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3427; 2965 ; 2198 ; 1652.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.35 (d, *J*=8.1, 2H, CH), 7.19 (d, *J*=7.1, 2H, CH), 7.06 (s, 2H, NH₂), 4.19 (s, 1H, CH), 2.71-2.58 (m, 2H, CH₂), 1.81 (s, 2H, CH₂), 0.99 (s, 3H, CH₃), 0.90 (s, 3H, CH₃).

RMN C¹³ (62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 200.3; 162.1; 158.2; 156.0; 135.3; 128.0; 127.9; 120.0; 115.1; 115.0; 112.2; 58.6; 40.1; 34.9; 33.4; 24.0; 23.9; 23.6;

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

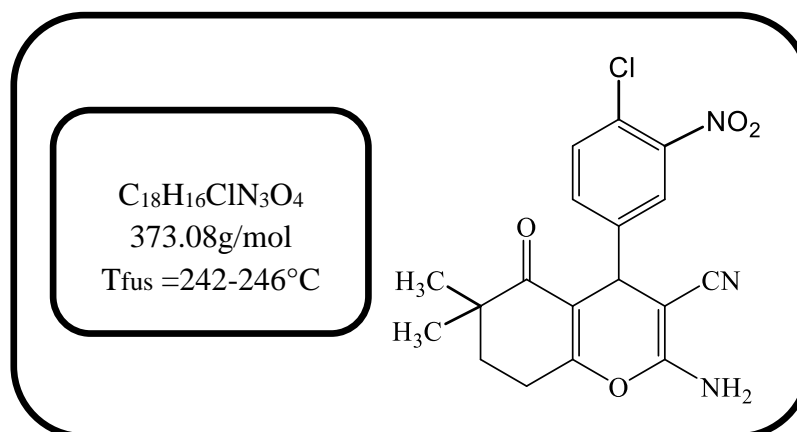


IR (KBr, cm⁻¹) ν = 3326 ; 2965 ; 2195; 1651.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.53 (s, 1H, CH), 7.34 (d, *J* = 8.3 1H, CH), 7.25(dd, *J* = 8.1, *J* = 1.0, 1H, CH), 7.10 (s, 2H, NH₂), 4.65 (s, 1H, CH), 2.60-2.52 (m, 2H, CH₂), 1.82 (s, 2H, CH₂), 0.98 (s, 3H, CH₃), 0.89 (s, 3H, CH₃).

RMN C¹³ (62.9MHz, DMSO-*d*₆) δ : 200.2; 163.4; 158.4; 141.1; 133.0; 131.6; 131.0; 128.8; 127.7; 119.2; 110.5; 56.2; 40.2; 34.4; 33.0; 24.3; 23.9; 23.6:

(5i): 2-Amino-6,6-diméthyl-4-(3,nitro-4-chlorophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



(KBr, cm^{-1}) ν = 3324; 2965; 2194; 1652.

RMN¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.85 (d, $J=2.0$ 1H, **CH**), 7.70 (d, $J=8.3$ 1H, **CH**), 7.55(dd, $J = 8.3, J = 2.0, 1\text{H}, \text{CH}$), 7.18 (s, 2H, **NH₂**), 4.36 (s, 1H, **CH**), 2.71-2.52 (m, 2H, **CH₂**), 1.82 (t, $J = 5.9, 2\text{H}, \text{CH}_2$), 0.99 (s, 3H, **CH₃**), 0.92 (s, 3H, **CH₃**).

RMN C¹³ (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 200.4; 163.5; 158.3; 147.7; 146.2; 132.6; 131.1; 123.8; 122.6; 119.4; 110.2; 56.6; 40.2; 35.3; 32.9; 23.9; 23.9; 23.7.

Conclusion Générale

Conclusion générale

L'objectif principal du présent travail était d'apporter notre contribution au développement des *réactions à composants multiples* par l'étude du *pouvoir catalytique* de nouveaux catalyseurs sur la réaction de *Biginelli* et la réaction donnant les *tétrahydrobenzo[b]pyranes*.

Cela nous a permis dans une première partie et en premier lieu de vulgariser d'avantage cette importante famille de réaction à travers une étude bibliographique montrant la capacité intrinsèque des RMCs à *former plusieurs liaisons* en une *seule étape*, et faire valoir notre choix du fait qu'elles permettent de générer en un temps record et avec de bons rendements des structures moléculaires présentant une *grande complexité*, par ailleurs l'importance des *DHPMs tant sur le plan qualitatif que quantitatif* a guidé notre choix sur la réactions de *Biginelli, comme réactions support de notre étude catalytique*.

Le travail réalisé dans cette optique est subdivisé en plusieurs parties :

- Dans une deuxième partie nous avons relaté l'importance des produits hétérocycliques type pyrimidiques à travers la place importante qu'ils occupent comme produits à intérêts, sur tous les plans et plus particulièrement dans le domaine biologique et thérapeutique, par ailleurs nous avons décrit les différentes voies d'accès à ces dérivés, pour finalement faire ressortir de nouveaux catalyseurs *le nitrate de sodium*, et le *nitrate de strontium(II)*, pour synthétiser les 3,4-dihydropyrimidinones par la réaction de polycondensation de Biginelli entre un *aldéhyde*, un dérivé *1,3-dicarbonylé* et l'*urée*. Le pouvoir catalytique étant discuté et les produits synthétisés sont confirmés par des études spectrales.
- Dans une troisième partie, de notre recherche, nous avons mis au point une *nouvelle voie d'accès aux tétrahydro[b]benzopyranes*, une autre classe d'hétérocycles dotés de

propriétés biologiques et médicinales fort intéressantes, en utilisant des catalyseurs de type acide de Lewis : le *nitrate de nickel* ou acide de Brønsted : l'*aspirine* qui est employée dans des réactions activées aux ultrasons. Cela nous a permis de préparer de nouveaux dérivés de *tétrahydro[b]benzopyranes*. Le pouvoir catalytique étant discuté et les nouveaux produits synthétisés sont confirmés par des études spectrales usuelles ($^1\text{HRMN}$ & $^{13}\text{CRMN}$) ainsi que la spectroscopie IR.

Au terme de nos travaux qui ont fait l'objet de deux publications internationales, nous avons enrichi la réaction de *Biginelli* par de *nouvelles voies catalytiques* qui se sont avérées concluantes, et contribué à l'*élargissement de la bibliothèque de tétrahydro[b]benzopyranes* avec de nouveaux dérivés préparés par une nouvelle voie catalytique, dont nous espérons étudier leur activité biologique (reste en perspective).

Annexe



A Novel Catalyst for One-pot Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives

B. Boumoud*, A. A. Yahiaoui, T. Boumoud and A. Debache

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

ABSTRACT

We report herein the use of Nickel nitrate hexahydrate ($Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$) as a new catalyst for the one-pot Biginelli-like reaction coupling of dimedone, malononitrile and aromatic aldehydes to afford the corresponding Benzo-[b]-pyran derivatives in aqueous media to avoid the usage of hazardous organic solvents. The experimental conditions have been thoroughly optimized and established, allowing significant rate enhancements and excellent yields.

Keywords: Biginelli-like reaction, aqueous media, Lewis acid, Nickel nitrate hexahydrate, Tetrahydrobenzo[b]pyran.

INTRODUCTION

Benzopyrans and their derivatives have shown several biological and pharmacological properties such as anticoagulant, spasmolytic, diuretic, anticancer and antianaphylactin characteristics [1-6]. Furthermore, they are widely used in cosmetics, pigments and utilized as potential biodegradable agrochemicals [7]; consequently, these compounds have attracted current interest in the organic and medicinal chemistry which can be readily realized from the appearance of huge number of articles dealing with their synthesis and their useful biological and pharmacological properties [8,9].

It is noteworthy that the catalyst is the reagent on which depends the efficiency of any procedure because, not only, it intrinsically minimizes the production of waste material, helps reduce pollution, cuts costs of production etc., that are important principles of Green Chemistry, but also, it decreases activation energy of a reaction which results in milder reaction conditions. As a result, all the strategies revealed by literature survey are dealing with the development of novel catalytic materials [10-26], therefore, the purpose of the present article was focused on the determination of a novel, an inexpensive, convenient available, recovered and high yielding catalyst towards the synthesis of this important class of compounds *via* one-pot three-component Biginelli-like reaction.

EXPERIMENTAL SECTION

All products were characterized by mp, IR and 1H NMR. Melting points were measured using a fine control Electro thermal capillary apparatus and are uncorrected. 1H NMR spectra were recorded on a BRUKER AVANCE DPX spectrometer at 250 MHz. NMR spectra were obtained on solutions in $DMSO-d_6$. Chemical shifts are reported in parts of million (δ , ppm) relative to TMS (δ .0.0) as internal standard and coupling constant (J) is reported in hertz (Hz). IR spectra were obtained as potassium bromide (KBr) pellets with a Shimadzu FT IR-8201 PC spectrometer. Thin layer chromatography (TLC) on commercial aluminum-backed plates of silica gel, 60 F254, was used to monitor the progress of reactions.

General procedure for the synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives (4a-h)

A mixture of an appropriate aldehyde (1 mmol), malononitrile (1 mmol) and dimedone (1mmol), in the presence of $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (10 mol%) in water (5 ml) was refluxed within 20 min; after completion of the reaction as indicated

by TLC, the reaction mixture was poured into ice water and filtered. The residue was purified by recrystallization from EtOH to yield the corresponding tetrahydrobenzo[b]pyran. The aqueous layer was evaporated, under reduced pressure, and the catalyst was recovered.

Physical and spectral data for all the compounds

2-Amino-3-cyano-7,7-dimethyl-4-(phenyl)-5-oxo-4H-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[b]pyran (4a) IR (KBr) ν_{\max} = 3394(NH₂), 3325 (NH₂), 2199 (C≡N), 1676 (C=O), 1215 (C–O). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.27–7.18 (m, 5H), 6.98 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.25 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 2.10 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96(s, 3H);

2-Amino-4-(4-Chlorophenyl)-3-cyano-7,7-dimethyl-5-oxo-4H-5,6,7,8-tetrahydro- benzo[b]pyran (4b) IR (KBr) : ν_{\max} = 3379 (NH₂), 3322 (NH₂), 2190 (C≡N), 1679 (C=O), 1215 (C–O); ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.34 (d, *J* ¼ =8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* ¼ =8.4 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.24(d, *J*=16.1 Hz, 1H), 2.10 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

2-Amino-7,7-dimethyl-4-(4-hydroxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8- tetrahydro-benzo[b]pyran (4c) IR (KBr): ν_{\max} = 3452 (NH₂), 3414 (NH₂), 2199 (C≡N), 1651 (C=O), 1215 (C–O). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.30 (s, 1H),6.96–6.89 (m, 4H), 6.67 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 2.55–2.43 (m,2H), 2.24 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 2.09 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.95(s, 3H).

2-Amino-7,7-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[b]pyran (4d) IR (KBr): ν_{\max} = 3436 (NH₂), 3333 (NH₂), 2187(C≡N), 1674 (C=O), 1213 (C–O); ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.06–8.04(m, 2H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.47 (s,1H), 2.52 (s, 2H), 2.26 (d, *J*= 16 Hz, 1H), 2.15 (d, *J*= 16 Hz, 1H),1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

2-Amino -7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[b]pyran (4e) M.p. IR (KBr): ν_{\max} = 3392 (NH₂), 3322 (NH₂), 2190 (C≡N), 1684 (C=O), 1215 (C–O). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.17 (d, *J*=8.72 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=8.72 Hz, 2H), 7.07(s, 2H), 4.36 (s, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.26 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 2.11 (d, *J*=15.7 Hz,1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

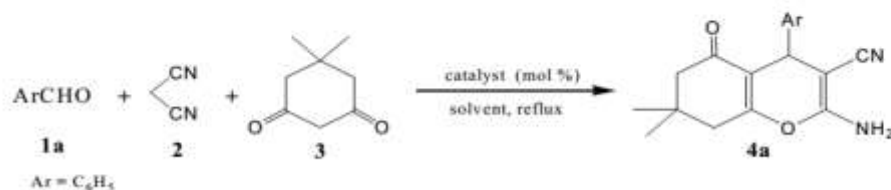
2-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[b]pyran (4f) IR (KBr): ν_{\max} = 3375 (NH₂), 3352 (NH₂), 2193(C≡N), 1684 (C=O), 1214 (C–O). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.05 (d, *J*=8.1 Hz,2H), 6.94 (s, 2H), 6.84 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.50(s, 2H), 2.24 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 2.09 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H);

2-Amino-4-(4-methylphenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[b]pyran (4g) IR (KBr): ν_{\max} = 3395 (NH₂), 3330 (NH₂), 2195 (C≡N), 1675 (C=O), 1213 (C–O). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.11–7.05 (m, 4H), 5.60 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.28(s, 3H), 2.195 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 2.16 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 1.11 (s,3H), 1.01 (s, 3H).

2-Amino-4-(furan-2-yl)-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[b]pyran (4h) IR (KBr): ν_{\max} = 3398(NH₂), 3329(NH₂), 2197(C≡N), 1681(C=O), 1218(C–O). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.43 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.08 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.33 (s,1H), 2.48 (q, *J*=17.9 Hz, 2H), 2.28 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 2.16 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

RESULTS AND DISCUSSION

In order to develop a viable reaction conditions, a variety of Lewis acid catalysts were first investigated for the model multicomponent reaction of benzaldehyde **1a**, malononitrile **2** and dimedone **3** under refluxing ethanol (Scheme-1). The outcome is given in Table 1 (entries 1-5).



Scheme 1

Table 1. Conditions optimization in the synthesis 2-Amino-3-cyano-7,7-dimethyl-4-(phenyl)-5-oxo-4H-5,6,7,8-tetrahydro-benzopyran 4a.

Entry	Catalyst (mol %)	Solvent	Yield ^a (%)
1	none	EtOH	57
2	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O (10 mol%)	EtOH	95
3	Pb(NO ₃) ₂ (10 mol%)	EtOH	81
4	SnCl ₂ (10 mol%)	EtOH	73
5	AlCl ₃ (10 mol%)	EtOH	69
6	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O(5 mol%)	EtOH	85
7	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O(10 mol%)	EtOH	95
8	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O(15 mol%)	EtOH	75
9	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O(20 mol%)	EtOH	73
10	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O(10mol%)	EtOH	95
11	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O(10mol%)	CH ₃ CN	73
12	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O (10mol%)	THF	90
13	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O (10mol%)	H ₂ O	91

^a Reaction conditions: benzaldehyde (1 mmol), malononitrile (1mmol), dimedone (1 mmol), solvent (5 ml), reflux, 20 min.

The data reveals that in the absence of the catalyst, the reaction afforded 2-amino-3-cyano-7,7-dimethyl-4-(phenyl)-5-oxo-4H-5,6,7,8-tetrahydro-benzopyran **4a** in only 57% yield (Table 1, entry 1). The use of AlCl₃ promoted the reaction to a reasonable extent (69%, Table 1, entry 5), but the other catalysts such as SnCl₂, Pb(NO₃)₂ gave better yields (Table 1, entries 2 and 3). It is interesting to note that the above mentioned reaction in the presence of Ni(NO₃)₂·6H₂O gave rise to 95% yield of the product **4a** in 20 minutes, the conversion was found to be the optimum; a further stirring of the reaction mixture for prolonged time gave no substantial increase in the yield. Then efforts have been taken for optimization of the catalytic amount of Ni(NO₃)₂·6H₂O and it was found that 10 mol% was required as a catalyst for the present transformation (entries 6-9, Table 1). Furthermore, different solvents were examined by using the model reaction in the presence of Ni(NO₃)₂·6H₂O (10 mol %) as catalyst (entries 10-13). As shown in table 1, the reaction in EtOH, within 20 min at reflux temperature, gave the corresponding benzo-pyran **4a** in 95% yield (Table 1, entry 10). Both THF and H₂O proved to be good (90% yield in THF, 91% yield in H₂O) (Table 1, entries 12 and 13), while in CH₃CN, the yield was only 73% (Table 1, Entry 11). Due to environmental safety reasons, we chose H₂O as the best solvent.

Having established the reaction conditions, various aromatic aldehydes **1a-h** were allowed to undergo multicomponent reaction with malononitrile **2** and 5,5-dimethyl-cyclohexane-1,3-dione **3** in a molar ratio of 1:1:1 in the presence of Ni(NO₃)₂·6H₂O (10 mol%) in water to afford a range of substituted tetrahydrobenzo[b]pyrans **4a-h** in good yields. The results were listed in Table-2.

Table 2: Synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran 4a-h.

Compd. ^a	Ar	Yield ^b (%)	M.P (°C) ^c	
			Found	reported
4a	C ₆ H ₅	95	233–235	233–234 [27]
4b	4-ClC ₆ H ₄	88	215–218	215–218 [27]
4c	4-OHC ₆ H ₄	97	214–216	214–215 [29]
4d	3-NO ₂ C ₆ H ₄	90	201–205	201–205 [28]
4e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	86	175–176	175–176 [28]
4f	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	90	199–201	197–199 [28]
4g	4-CH ₃ C ₆ H ₄	97	209–211	209–211 [28]
4h	2-furfural	98	216–217	218–220 [30]

^a Compounds were characterized by their spectral data (IR and ¹H NMR).

^b Yields refer to pure isolated products.

^c M.p are in full agreement with literature.

Aromatic aldehydes with substituents carrying either electron-donating or electron-withdrawing groups reacted successfully and gave the products in high yields. To demonstrate the scope of the procedure, the reaction of the heteroaromatic aldehyde viz. furane-2-carbaldehyde was studied, and the results are summarized in Table 2. Moreover, in all cases, tetrahydrobenzo[b]pyran was the only product and no byproduct was observed. To show the

advantage of this work, various catalysts in synthesis of 2-amino-4-benzopyran derivatives have been compared. The results with respect to the reaction time and yields of the products are listed in Table 3.

Table-3: Comparison results of Nickel nitrate with other catalysts reported in the literature

Entry	Catalyst	Catalyst conditions	Time	Yield (%)
1	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	H ₂ O	20 min	88-98[this work]
2	HDMBAB	H ₂ O	7-8h	84-93[11]
3	TMAH	H ₂ O	0.5-2h	79-93 [22]
4	TBAF	H ₂ O	0.5-5h	73-98[21]
5	Na ₂ SeO ₄	EtOH/H ₂ O	0.75-3h	80-98[19]
6	TBABr	H ₂ O	1-11.25h	85-91 [12]

As shown in Table-5, our catalyst gives a comparative yield and costs less time than others (entry 1, table 3).

CONCLUSION

In conclusion, nickel nitrate hexahydrate can serve as an efficient catalyst for the synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran in aqueous media. This procedure offers several advantages including mild reaction conditions, high yields of products as well as a simple experimental and work-up procedure which makes it a useful and attractive process for the synthesis of these compounds.

Acknowledgements

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

REFERENCES

- [1] W O Foye, *Principi di Chimica Farmaceutica Piccin, Padova, Italy*, **1991**, 416.
- [2] L L Andreani, E Lapi, *Boll. Chim. Farm.*, **1960**, 99, 583.
- [3] (a) L Bonsignore, G Loy, D Secci and A Calignano, *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, 28, 517; (b) Saini A, Kumar S, Sandhu J S, *Synlett* **2006**, 1928 and references cited therein; (c) I Devi, P J Bhuyan, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 8625; (d) T S Jin, A-Q Wang, X Wang, J S Zhang, T S Li, *Synlett* **2004**, 871.
- [4] M Darbarwar, V Sundarmurthy, *Synthesis* **1982**, 337.
- [5] (a) L Loy, G Bonsignore, D Secci, A Calignano, *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, 28, 517; (b) S J Tu, H Jiang, Q Y Zhuang, C B Miao, D Q Shi, X S Wang, Y Gao *Chin. J. Org. Chem.*, **2003**, 23, 488.
- [6] C S Konkoy, D B Fick, S X Cai, N C Lan, J F Kenna, W WO 0075123, 2000; *Chem. Abstr.*, **2001**, 134, 29313a.
- [7] (a) Y Morinaka, K Takahashi, *Jpn Patent JP52017498*, **1977**, (b) E C Witte, P Neubert, A Roesch, *Ger. Offen. DE3427985*, **1986**, (c) E A Hafez, M H Elnagdi, A A Elagamey, F A El-Taweel, *Heterocycles* **1987**, 26, 903.
- [8] (a) D Bhargava, G Garg, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2011**, 3(2), 50, (b) S Damavandi, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2011**, 3(6), 1163
- [9] N Siddiquia, R Alia, M Shamsher Alama, W Ahsana, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2010**, 2(4), 309
- [10] A Kedar, Undale P YoonKook, P Kyungmoon, H D Dilip, M P Dattaprasad, *Synlett* **2011**, No. 6, 0791x
- [11] T S Jin, A Q Wang, F Shi, L S Han, L B Liu, T S Li, *Arkivok* **2006**, xiv, 78.
- [12] S Gurumurthi, V Sundari, R Valliappan, *E-J. Chem.*, **2009**, 6 (S1), S466.
- [13] R S Bhosale, C V Magar, K S Solanke, S B Mane, S S Choudhary, R P Pawar, *Synth Commun.*, **2007**, 37, 4353
- [14] S J Gao, C H Tsai, C Tseng, C F Yao, *Tetrahedron* **2008**, 64, 9143.
- [15] D Fang, H B Zhang, Z L Liu, *J. Heterocyclic Chem.*, **2010**, 47, 63.
- [16] L Chen, Y Q Li, X J Huang, W J Zheng, *Heteroatom Chem.*, **2009**, 20(2), 91.
- [17] A Shaabani, S Samadi, Z Badri, A Rahmati, *Catal. Lett.*, **2005**, 104(1-2), 39.
- [18] L M Wang, J H Shao, H Tian, Y H Wang, B Liu, *J. Fluorine. Chem.*, **2006**, 127, 97.
- [19] R Hekmatshoar, S Majedi, K Bakhtiari, *Catal. Commun.*, **2008**, 9, 307
- [20] M Seifi, H Sheibani, *Catal. Lett.*, **2008**, 126, 275.
- [21] S Gao, C H Tsai, C Tseng, C F Yao, *Tetrahedron* **2008**, 64, 9143.
- [22] S Balalaie, M Sheikh-Ahmadi, M Bararjanian, *Catal Commun.*, **2007**, 8, 1724.
- [23] S N Kirti, F S Kiran, S S Sandip, B S Bapurao, S S Murlidhar, *Bulletin of the Catalysis Society of India* **2009**, 8, 188.

- [24] M Z Ghosi, A Alireza, B Alireza, Z Aslani, *E-Journal of Chemistry* **2011**, **8(1)**, 293.
- [25] (a) S Balalaie, M Bararjanian, M Sheikh-Ahmadi, *Synth. Commun.*, **2007**, **37**, 1097; (b) S Abdolmohammadi, S Balalaie, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, **48**, 3299.
- [26] D Fang, H B Zhang, Z L Liu, *J. Heterocyclic Chem.*, **2010**, **47**, 63.
- [27] G Kaupp, M R Naimi-Jamal, J Schmeyers, *Tetrahedron* **2003**, **59**, 3753.
- [28] D Kumar, V Buchi Reddy, S Sharad, U Dube, S Kapur, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, **44**, 3805.
- [29] T S Jin, A Q Wang, X Wang, J S Zhang, T S Li, *Arkivoc* **2006**, *xiv*, 78.
- [30] X S Wang, D Q Shi, S J Tu, C S Yao, *Synth. Commun.*, **2003**, **33**, 119.



Chile saltpeter catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinones and -thiones

Boudjemaa Boumoud, A. Ahmed Yahiaoui, Imene Menana, Taoues Boumoud and Abdelmadjid Debache

Laboratoire des Produits Naturels d'origine Végétale et de Synthèse Organique, Université Mentouri, 25000 Constantine, Algérie.

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 21 May 2012;

Received in revised form:

10 August 2012;

Accepted: 17 August 2012;

Keywords

Three-component,
Biginelli reaction,
Dihydropyrimidin-2(1*H*)-one,
Monastrol,
Chile saltpeter,
NaNO₃.

ABSTRACT

A simple, efficient and cost-effective method has been developed for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones by a one-pot three component cyclocondensation reaction of ethyl acetoacetate, aromatic aldehydes, and urea/thiourea using sodium nitrate as catalyst. The significant advantages of the present protocol are simplicity, high yields, no chromatographic separation, eco-friendliness and recoverability of the catalyst.

© 2012 Elixir All rights reserved.

Introduction

Several dihydropyrimidinones (DHPMs) and their derivatives exhibit a broad spectrum of biological activities such as anti-viral, anti-tumor, antibacterial antifungal as well as anti-inflammatory actions¹⁻⁴ and antioxidative properties⁵. More recently, appropriately functionalized DHPMs have emerged as orally active antihypertensive agents⁶⁻⁸ and as α 1a adrenoceptor-selective antagonists⁹. A very recent highlight in this context has been the identification of the structurally rather simple DHPM Monastrol (figure 1) as a mitotic kinesin Eg5 motor protein inhibitor and potential new lead for the development of anticancer drugs¹⁰. Apart from synthetic DHPM derivatives, several marine natural products with interesting biological activities containing the dihydropyrimidine-5- carboxylate core have recently been isolated¹¹. Most notably among these are the batzelladine alkaloids A and B which inhibit the binding of HIV envelope protein gp-120 to human CD4 cells and, therefore, are potential new leads for AIDS therapy¹².

The original Biginelli protocol for the preparation of the DHMPs consisted of heating a mixture of an aromatic aldehyde, ethyl acetoacetate and urea in ethanol containing a catalytic amount of HCl¹³. Unfortunately this method led to low to moderate yields of the desired DHPMs particularly when substituted aromatic or aliphatic aldehydes and thiourea were employed¹⁴⁻¹⁹. This has led to the recent disclosure of several improved reaction protocols for the synthesis of DHPMs, either by modification of the classical one-pot Biginelli approach itself²⁰, or by the development of novel, but more complex multistep strategies²¹. In addition, several combinatorial approaches towards DHPMs have been advanced²², using *e.g.* solid phase^{22a,b} or fluorous phase^{22c,d} reaction conditions.

Experimental section and characterization data

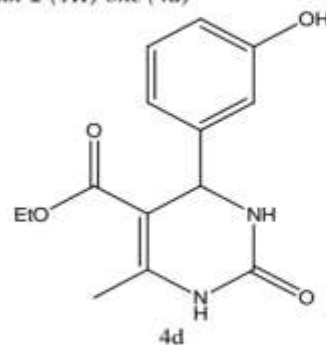
All products were characterized by mp, IR, ¹H and ¹³CNMR. Melting points were measured using a fine control Electro thermal capillary apparatus and are uncorrected. ¹H and

¹³CNMR spectra were recorded on a BRUKER AVANCE DPX spectrometer at 250 and 75 MHz respectively. NMR spectra were obtained on solutions in DMSO-*d*₆. Chemical shifts are reported in parts of million (δ ,ppm) relative to TMS (δ ,0.0) as internal standard and coupling constant (*J*) is reported in hertz (Hz). IR spectra were obtained as potassium bromide (KBr) pellets with a Shimadzu FT IR 8201 PC spectrometer. Thin layer chromatography (TLC) on commercial aluminum-backed plates of silica gel, 60 F254, was used to monitor the progress of reactions.

General procedure for synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones (4a-q)

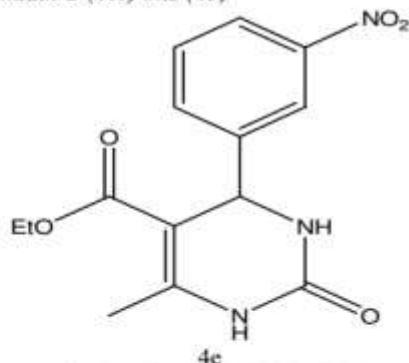
A solution of ethylacetoacetate (2.5 mmol), aromatic aldehyde (2.5 mmol) and urea (3.4 mmol) in CH₃CN (5 ml) was heated under reflux in the presence of NaNO₃ (10 mol %) for 3 hours. The progress of the reaction was monitored by TLC. After the completion of the reaction, the obtained mixture was poured into ice-cold water; the formed solid was filtered and recrystallized from hot ethanol to afford the pure products.

Physical and spectral data for selected compounds
5-Ethoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-hydroxyphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one (4d)



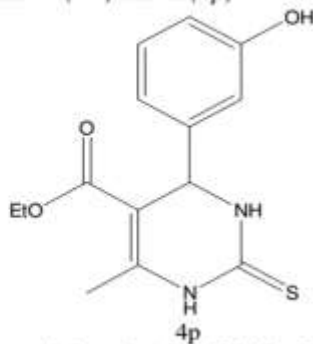
Reaction was carried out for 3 h. Yield: 94%. mp 164-166 °C (lit 26: 163-166°C). IR (KBr) [cm⁻¹]: 3513, 3341, 3237, 3116, 1723, 1675, 1633, 1599, 1452, 1296, 1218, 1089, 1026, 872, 775, 701. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.11 (t, 3H, *J* 7.0 Hz), 2.22 (s, 3H), 3.98 (q, 2H, *J* 7.0 Hz), 5.04 (s, 1H), 6.64-7.09 (m, 4H), 7.64 (s, 1H, NH), 9.15 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.2, 17.6, 52.9, 59.2, 100.1, 113.2, 114.9, 116.7, 129.4, 147.0, 148.5, 152.2, 157.3, 165.

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



Reaction was carried out for 3 h. Yield: 93%. mp 225-227 °C (lit 27: 225-227°C). IR (KBr) [cm⁻¹]: 3326, 3090, 2963, 1706, 1686, 1626, 1523, 1456, 1345.1, 1310, 1266, 1221, 1086, 900, 816, 794, 739, 685. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.08 (t, 3H, *J* 6.9 Hz), 2.26 (s, 3H), 3.98 (q, 2H, *J* 6.9 Hz), 5.29 (s, 1H), 7.64-8.10 (m, 4H), 8.90 (s, 1H, NH), 9.37 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.0, 17.9, 53.6, 59.4, 98.4, 121.2, 122.3, 130.0, 133.0, 147.0, 147.8, 149.3, 151.9, 165.0.

5-Ethoxycarbonyl-6-methyl-4-(3-hydroxyphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-thione (4p)



Reaction was carried out for 3 h. Yield: 90%. mp 184-187 °C (lit 28 : 182-183°C). IR (KBr) [cm⁻¹]: 3299, 3180, 2984, 1663, 1573, 1474, 1445, 1370, 1282, 1188, 1153, 1113, 1024, 788, 752, 700. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.14 (t, 3H, *J* 7.1 Hz), 2.30 (s, 3H), 4.04 (q, 2H, *J* 7.1 Hz), 5.11 (d, 1H, *J* 3.7 Hz), 6.65-6.69 (m, 3H), 7.10-7.18 (m, 1H), 9.46 (s, 1H, OH), 9.62 (br s, 1H, NH), 10.31 (br s, 1H, NH). ¹³C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.1, 17.2, 53.9, 59.6, 100.8, 113.2, 114.6, 117.0, 129.5, 144.8, 144.9, 157.5, 165.2, 174.2.

Results and discussion

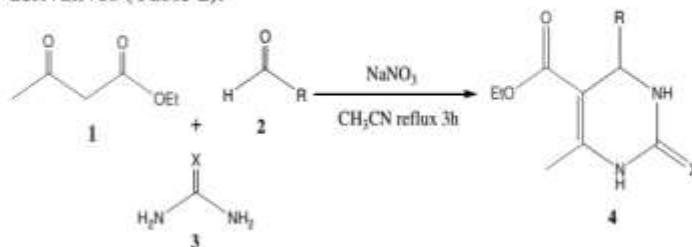
The intense activity in the field of dihydropyrimidinone chemistry during the past decade from both academic and industrial laboratories, and the search for novel catalysts, which show atom efficiency and environmental friendliness, have prompted us to report herein a new and eco-friendly catalyst

(NaNO₃) for the preparation of dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones in good to excellent yields under mild conditions.

To optimize the reaction conditions, some experimentation with respect to the molar ratio of reactants, the reaction temperature/time, and the nature of the solvent were carried out. A set of conditions that consistently produced good to excellent yields of dihydropyrimidinone 4a utilized a 1:1:1.36 ratio of ethyl acetoacetate, benzaldehyde, and urea/thiourea in a one-pot condensation employing refluxing CH₃CN as solvent, which had previously been employed successfully in the Biginelli condensation²³ and NaNO₃ (10 mol%) as a reaction mediator (Table 1).

Reaction conditions: a solution of benzaldehyde 2a (2.5 mmol), ethyl acetoacetate (2.5 mmol), urea 3a (3.4 mmol), and a catalyst in a solvent (5 ml) was stirred at reflux for 3h. ^bIsolated yield.

Prompted by the success of NaNO₃ as catalyst, the optimized protocol was expanded to a variety of benzaldehyde derivatives (Table 2).



Scheme 1. General synthetic scheme of the obtained products from Biginelli reaction

As demonstrated in table 2, the structural variation in the aldehydes employed in the reaction has no effect neither on the course nor on the yield of the reaction. Furthermore, this catalyst also worked well even with acid-sensitive aldehydes such as 4l and 4m without leading to the formation of any side products.

The scope of the reaction was further expanded when the reaction was carried out successfully using thiourea to provide the corresponding dihydropyrimidin-2(1H)-thiones (4o-4q). These thiones are also of much interest with regard to biological activity. One of the well-known examples of dihydropyrimidin-2-(1H)-thiones is the Monastrol (4p, fig.1) which could be synthesized in one step using 3-hydroxybenzaldehyde, thiourea, ethyl acetoacetate and NaNO₃, under the above mentioned reaction conditions, in 90% yield.

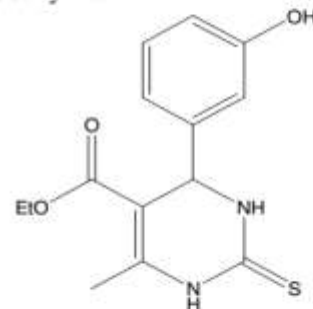


Figure 1: Monastrol (4p)

In general, this three component reaction proceeded smoothly and rapidly to give the corresponding dihydropyrimidinones/thiones in the presence of catalytic amount of NaNO₃ (Scheme 1) in high yields (Table 2). All

products were known and were identified by comparing their physical or spectral data with those of authentic samples.

For comparison purposes, the traditional Biginelli conditions described by Folkers *et al.*²⁵ (EtOH/HCl, reflux)¹ also provided dihydropyrimidines 4a-q (yields are not shown). For all cases investigated, the NaNO₂/CH₃CN method produced significantly higher yields (35-45% on average) than the classical Biginelli method.

In summary, we have devised a simple, smooth and efficient protocol for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives using NaNO₂ as catalyst via one-pot three-component condensation reaction of ethyl acetoacetate, benzaldehyde derivatives and urea/ thiourea in excellent yields. The advantages offered by this catalyst (NaNO₂) versus known ones are (i) inexpensive; (ii) recoverable; (iii) and eco-friendly. The significant features of this protocol are good yields; no need chromatographic separation and applicable to the broad range of substrates which make this procedure a useful and attractive process for the synthesis of such important class of heterocyclic compounds.

Acknowledgements

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

References

- (a) Kappe, C.O., *Tetrahedron* 1993, 49, 6937; (b) Kappe, C.O., *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 879; (c) Kappe, C. O., *Eur. J. Med. Chem.* 2000, 35, 1043 and the references cited therein.
- Ashok M., Holla, B.S., Kumari, N.S., *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 380.
- Hurst, E.W., Hull, R., *J. Med. Pharm.Chem.* 1961, 3, 215.
- Bahekar, S.S., Shinde, D.B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 1733.
- Magerramov, A.M., Kurbanova, M.M., Abdinbekova, R.T., Rzaeva, I.A., Farzaliev, V.M., Allakhverdiev, M.A., *Russ. J. Appl. Chem.* 2006, 79, 787.
- Atwal, K.S., Swanson, B.N., Unger, S.E., Floyd, D.M., Moreland, S., Hedberg, A., O'Reilly, B.C., *J. Med. Chem.* 1991, 34, 806.
- Rovnyak, G.C., Atwal, K.S., Hedberg, A., Kimball, S.D., Moreland, S., Gougoutas, J.Z., *et al. J. Med. Chem.* 1992, 35, 3254.
- Grover, G.J., Dzwonczyk, S., McMullen, D.M., Normandin, D.E., Parham, C.S., Sleph, P.G., Moreland, S., *J. Cardiovasc. Pharm.* 1995, 26, 289.
- (a) Nagarathnam, D., Miao, S.W., Lagu, B., Chiu, G., Fang, J., Dhar, T.G.M., *et al., J. Med. Chem.* 1999, 42, 4764, and subsequent papers in this issue. (b) Barrow, J.C., Nantermet, P.G., Selnick, H.G., Glass, K.L., Rittle, K.E., Gilbert, K.F., Steele, T.G., *et al., J. Med. Chem.* 2000, 43, 2703.
- (a) Mayer, T.U., Kapoor, T.M., Haggarty, S.J., King, R.W., Schreiber, S.L., Mitchison, T.J., *Science* 1999, 286, 971, (b) 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.
- Heys, L., Moore, C.G., Murphy, P., *J. Chem. Soc. Rev.* 2000, 29, 57.
- Patil, A.D., Kumar, N.V., Kokke, W.C., Bean, M.F., Freyer, A.J., De Brosse, C., Mai, S., *et al., J. Org. Chem.* 1995, 60, 1182.
- Biginelli, P., *Gazz. Chim. Ital.* 1893, 23, 360.
- Kappe, C.O., *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7201.
- Kappe, C.O., Falsone, S.F., Fabian, W.M.F., Belaj, F., *Heterocycles* 1999, 51, 77.
- Hu, E.H., Sidler, D.R., Dolling, U.H., *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3454.
- Kappe, C.O., Falsone, S.F., *Synlett* 1998, 718.
- Bigi, F., Carloni, S., Frullanti, B., Maggi, R., Sartori, G., *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3465.
- Singh, K., Singh, J., Deb, P.K., Singh, H., *Tetrahedron* 1999, 55, 12873.
- (a) Lu, J., Ma, H., *Synlett* 2000, 63; (b) Ma, Y., Qian, C., Wang, L., Yang, M., *J. Org. Chem.* 2000, 65, 3864; (c) Shutalev, A.D., Sivova, N.V., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1998, 979; (d) Dandia, A., Saha, M., Taneja, H., *J. Fluorine Chem.* 1998, 90, 17. (e) Gupta, R., Gupta, A.K., Paul, S., Kachroo, P.L., *Ind. J. Chem.* 1995, 34(B), 151.
- (a) O'Reilly, B.C., Atwal, K.S., *Heterocycles* 1987, 26, 1185; (b) Atwal, K.S., O' Reilly, B.C., Gougoutas, J.Z., Malley, M.F., *Heterocycles* 1987, 26, 1189; (c) Shutalev, A.D., Kuksa, V.A., *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1997, 105; (d) Shutalev, A.D., Kishko, E.A., Sivova, N., Kuznetsov, A.Y., *Molecules* 1998, 3, 100.
- (a) Wipf, P., Cunningham, A., *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 7819; (b) Kappe, C.O., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 49; (c) Studer, A., Hadida, S., Ferrito, R., Kim, S.Y., Jeger, P., Wipf, P., Curran, D.P. *Science* 1997, 275, 823, (d) Studer A., Jeger, P., Wipf, P., Curran, D. P., *J. Org. Chem.* 1997, 62, 2917; (e) Lewandowski, K.; Murer, P., Svec, F., Fréchet, M.J., *Chem. Commun.* 1998, 2237.
- Boumoud, T., Boumoud, B., Rhouati, S., Belfaitah, A., Debache, A., Mosset, P., *E- J. Chem.* 2008, 5, 688.
- Boumoud, T., Boumoud, B., Mosset, P., Debache, A., *E- J. Chem.* 2011, 8, 312.
- Folkers, K., Harwood, H.J., Johnson, T.B., *J. Am. Chem. Soc.* 1932, 54, 3751
- Ashok, M., Holla, B.S., Kumari, N.S., *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 380.
- Karade, H.N., Sathe, M., Kaushik, M.P., *Molecules* 2007, 12, 1341.
- Amimi, M.M., Shaabani, A., Bazgir, A., *Catalysis Commun.* 2006, 7, 843

Table 1. Screening Catalysts and optimization of reaction conditions^a

Entry	Catalyst (mol %)	Solvent	Yield (%)
1	20	Neat	80
2	20	CH ₃ CN	94
3	10	CH ₃ CN	98

Reaction conditions: a solution of benzaldehyde 2a (2.5 mmol), ethyl acetoacetate (2.5 mmol), urea 3a (3.4 mmol), and a catalyst in a solvent (5 ml) was stirred at reflux for 3h. ^bIsolated yield.

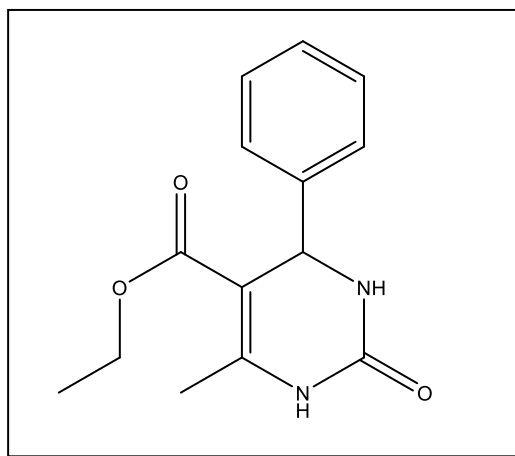
Table 2: NaNO₂-Mediated Synthesis of DHPMs 4^a

Entry	DHPM ^b	R/X	Yield(%) ^c
1	4a	C ₆ H ₅ -O	98
2	4b	4-Cl-C ₆ H ₄ -O	94
3	4c	4-OH-C ₆ H ₄ -O	96
4	4d	3-OH-C ₆ H ₄ -O	94
4	4e	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -O	93
5	4f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -O	96
6	4g	4-Br-C ₆ H ₄ -O	81
7	4h	2-OMe-C ₆ H ₄ -O	95
8	4i	4-OMe-C ₆ H ₄ -O	90
9	4j	2-Me-C ₆ H ₄ -O	94
10	4k	4-Me-C ₆ H ₄ -O	89
11	4l	2-Furyl-O	93
12	4m	2-thienyl-O	91
13	4n	C ₆ H ₅ -S	88
14	4o	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -S	90
15	4p	3-OH-C ₆ H ₄ -S	90
16	4q	4-OMe-C ₆ H ₄ -S	84

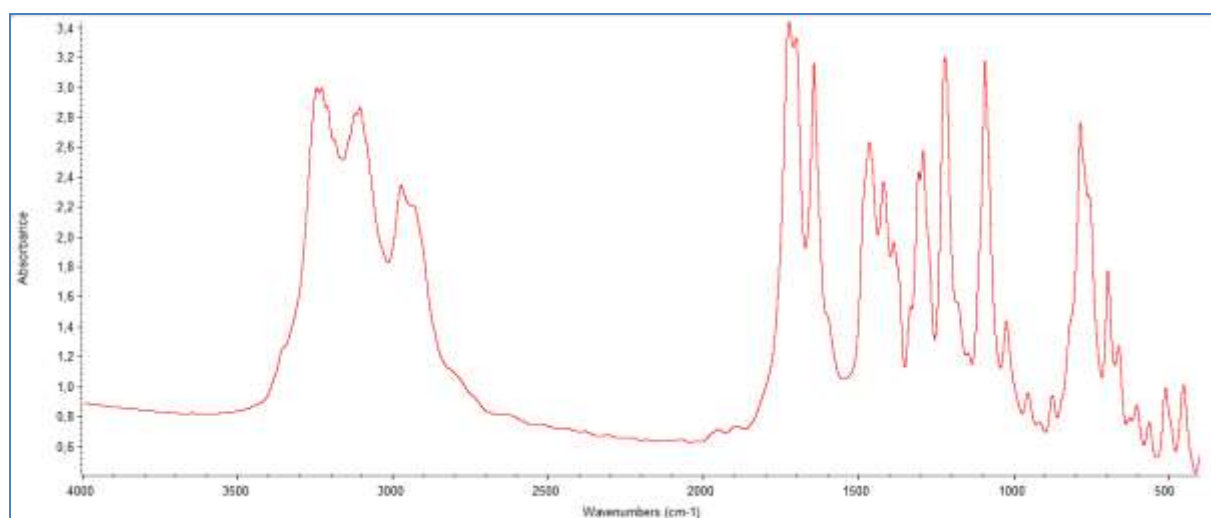
These products have been previously reported ^{23,24}

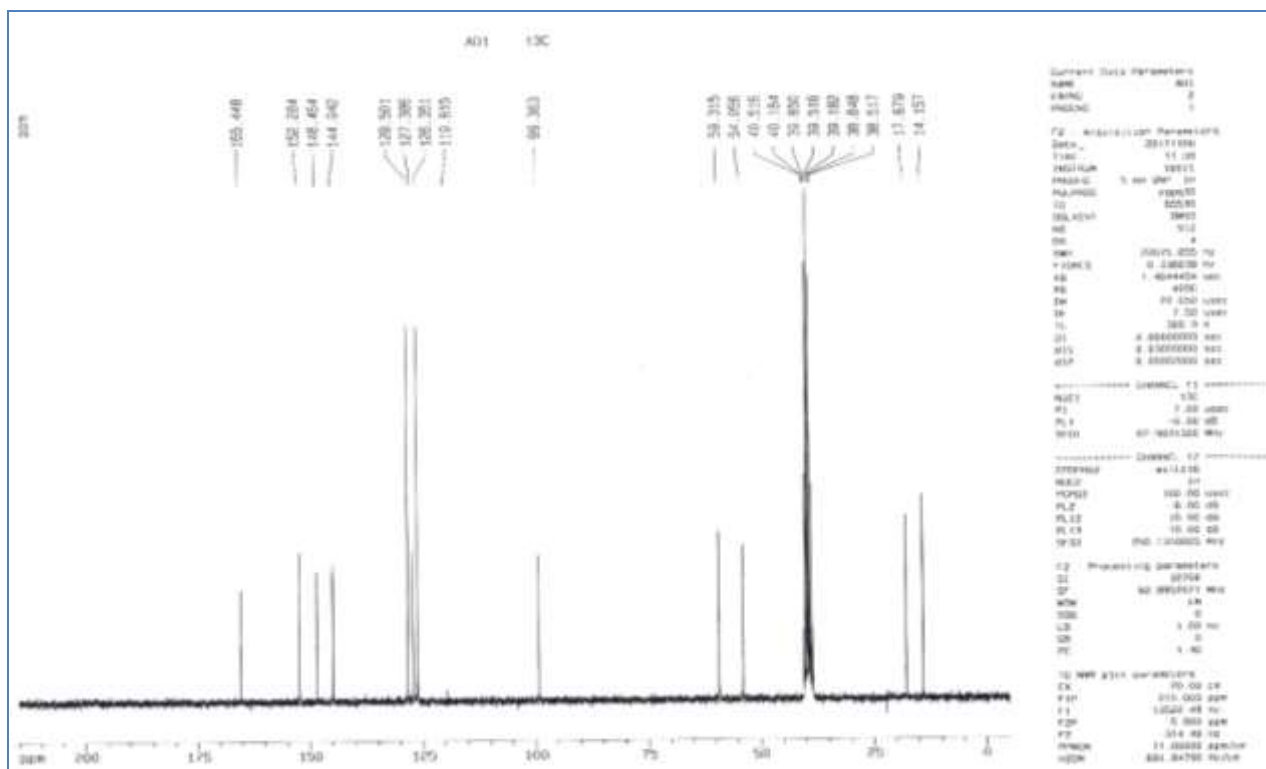
Isolated yields: new reaction conditions: NaNO₂ (10mol%) in CH₃CN (5ml), reflux 3h.

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

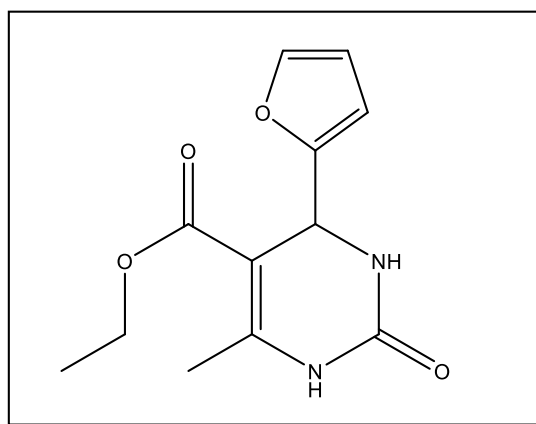


Compose 4a

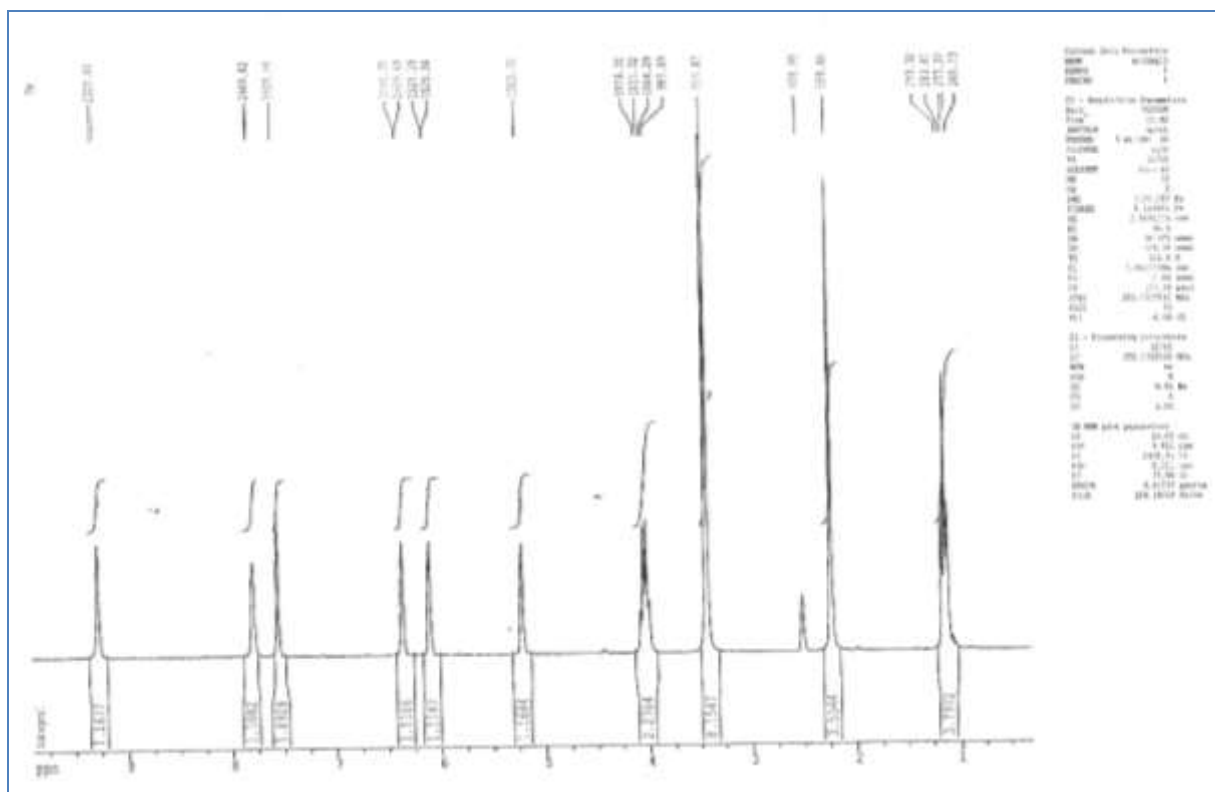
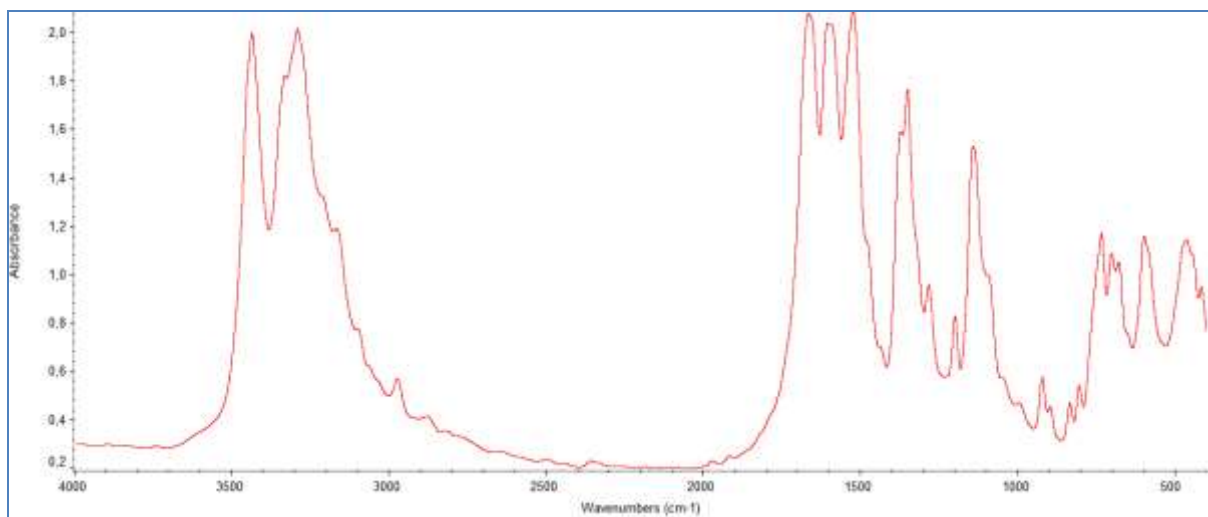


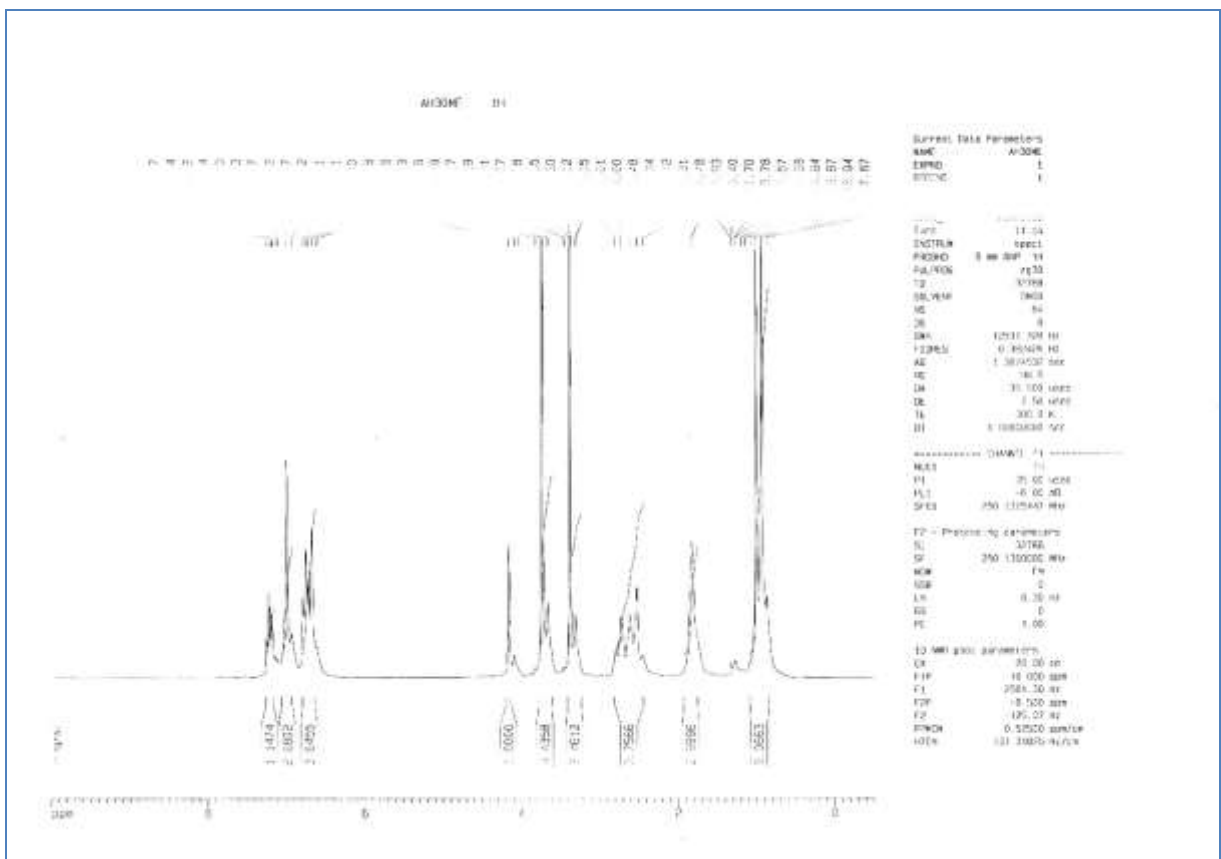
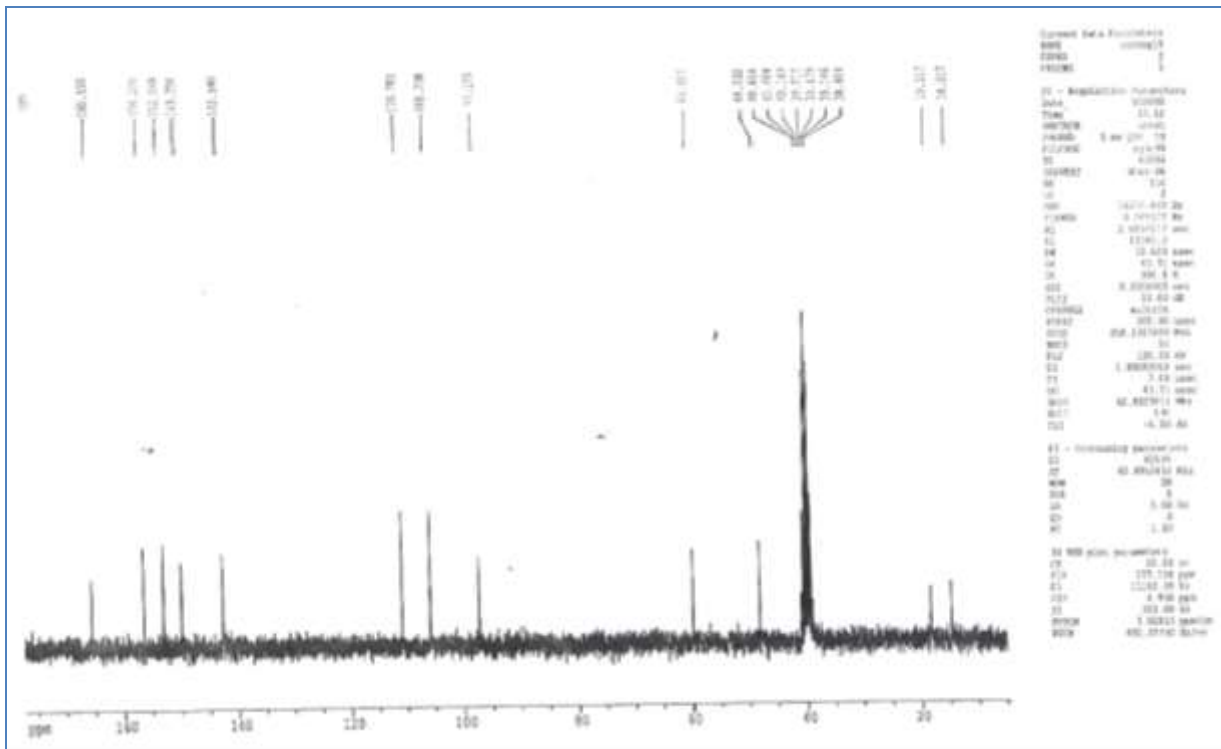


(4l): 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(2-furyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

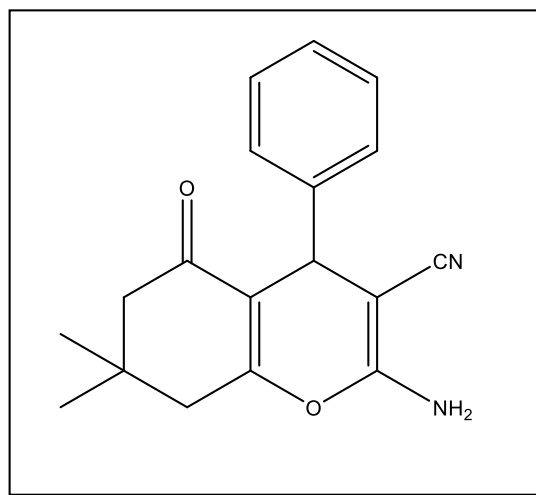


Compose 4l

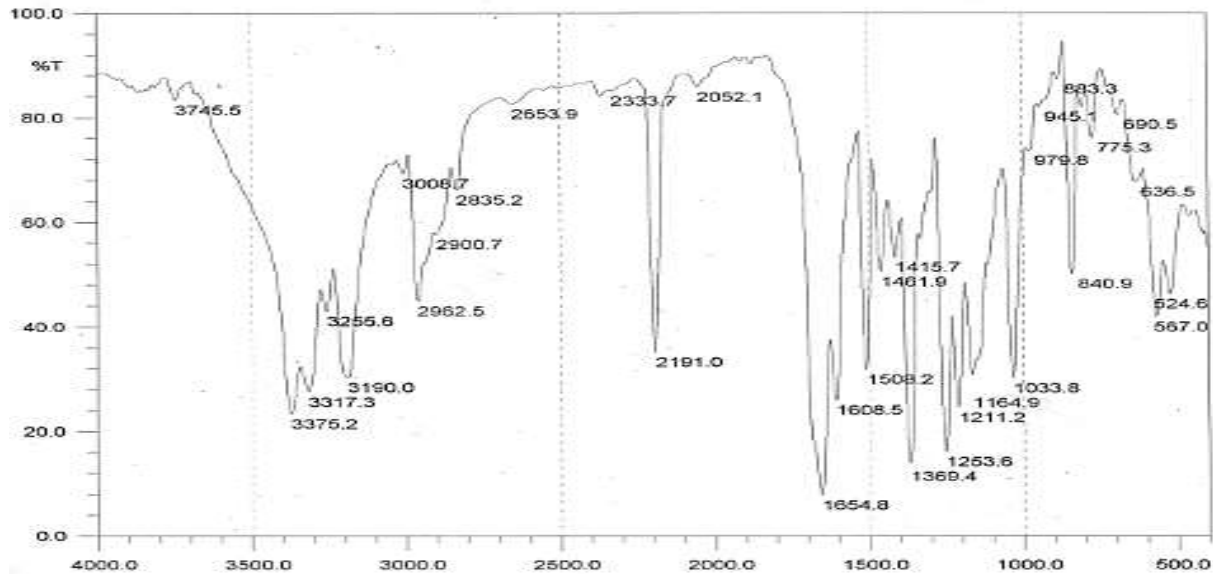


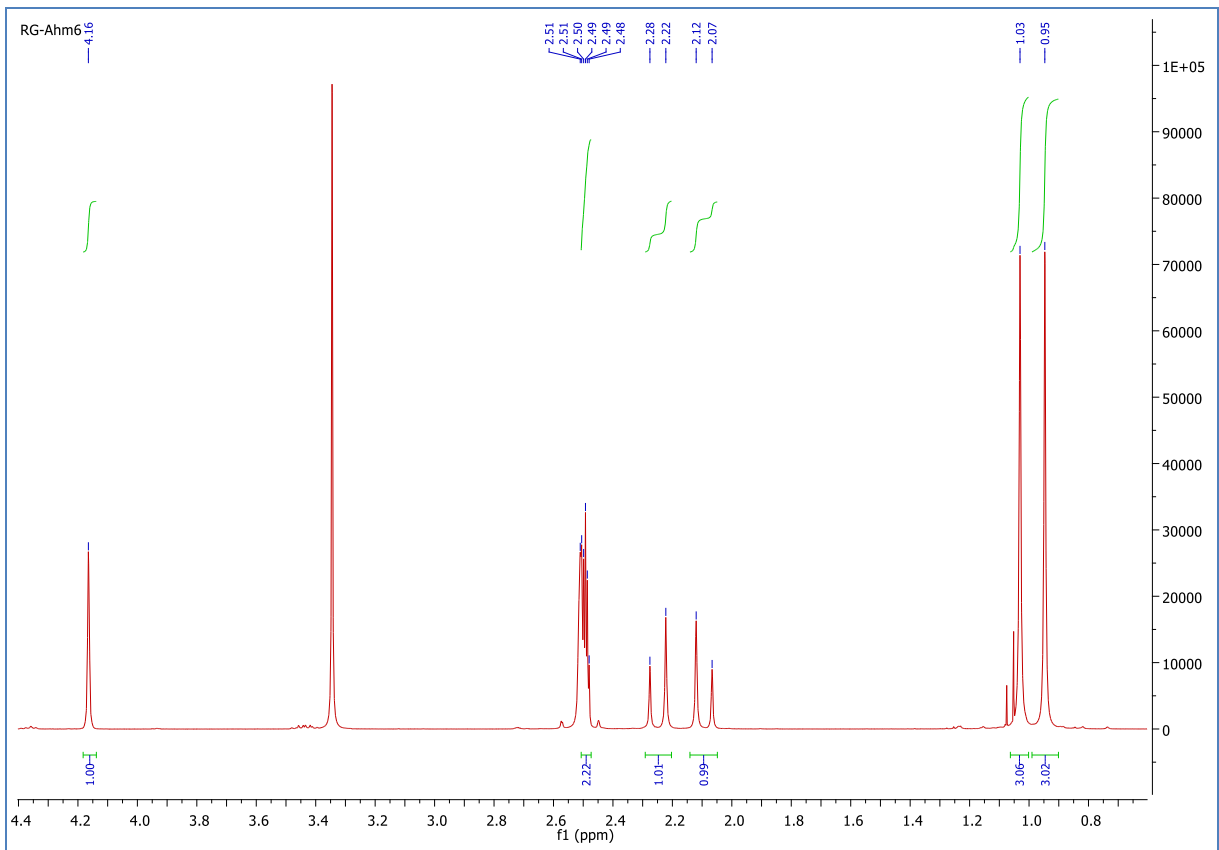
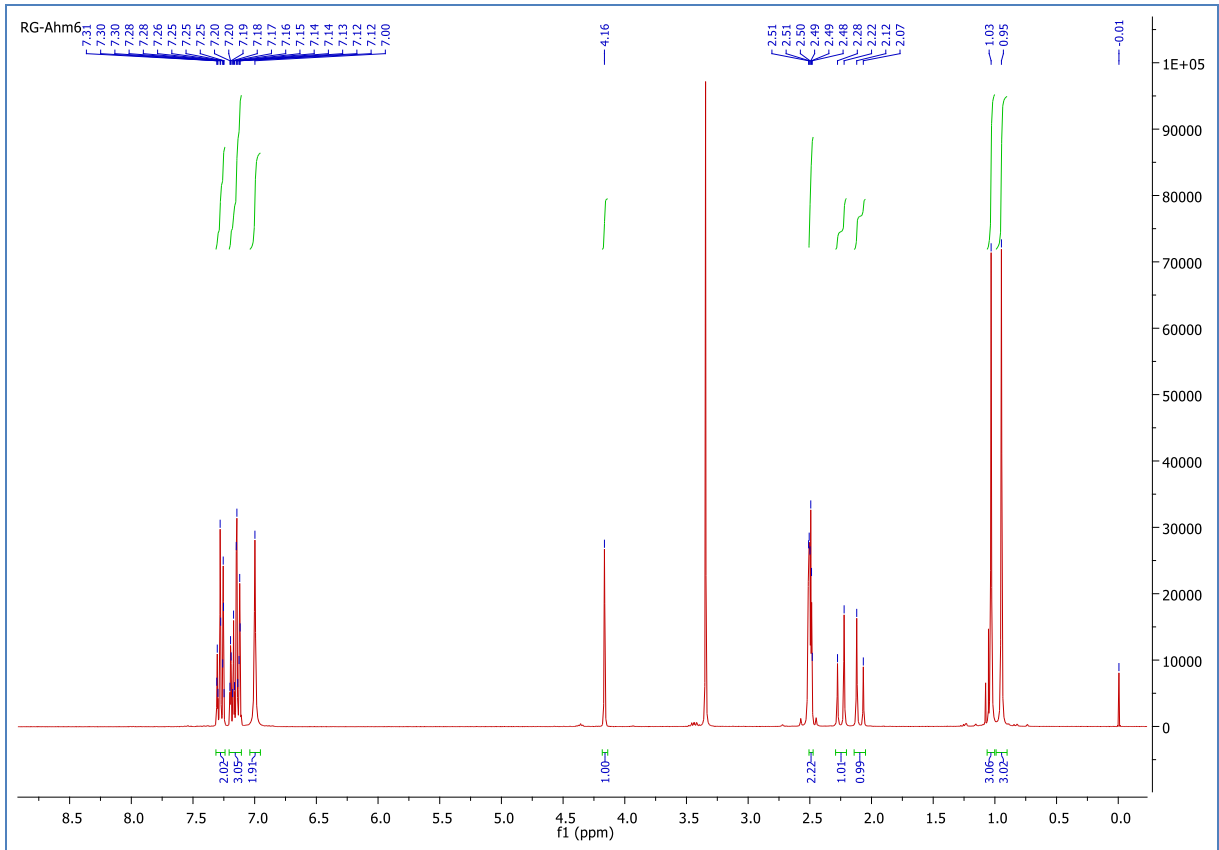


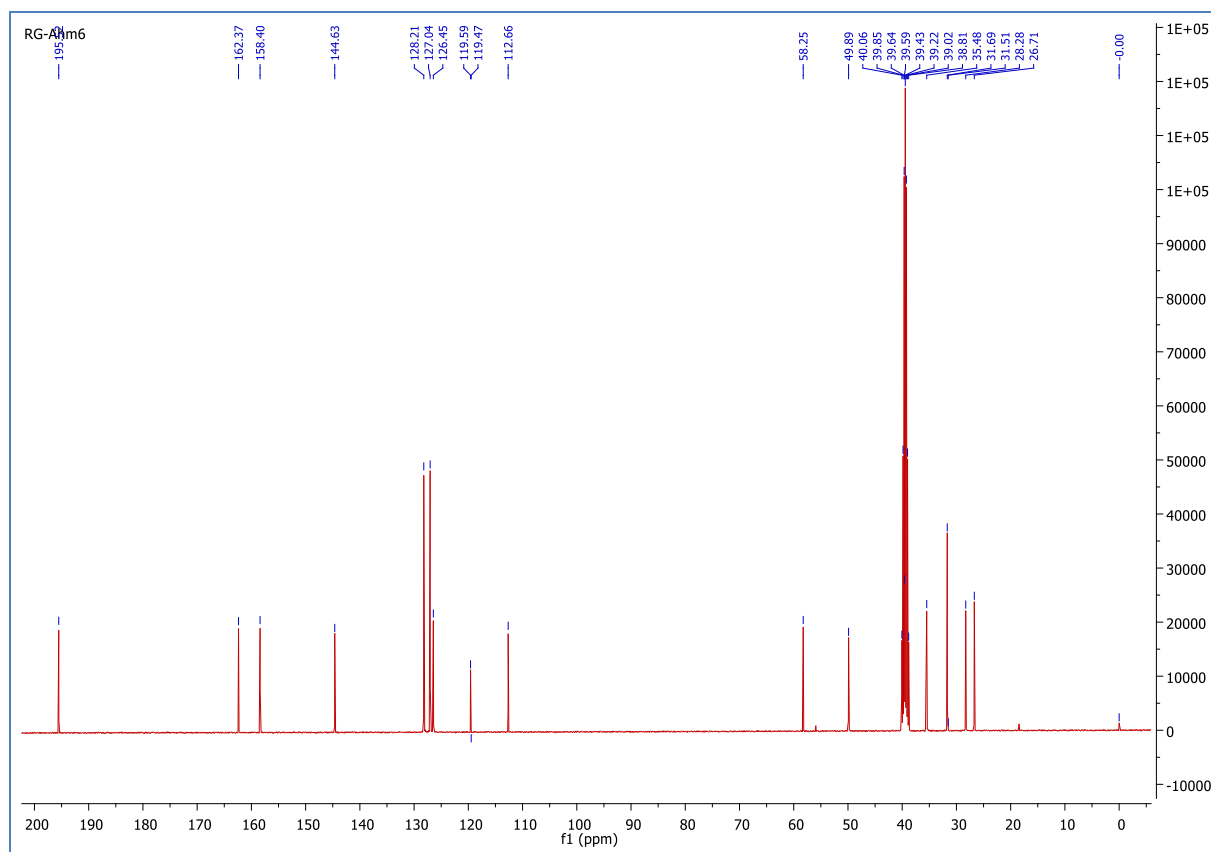
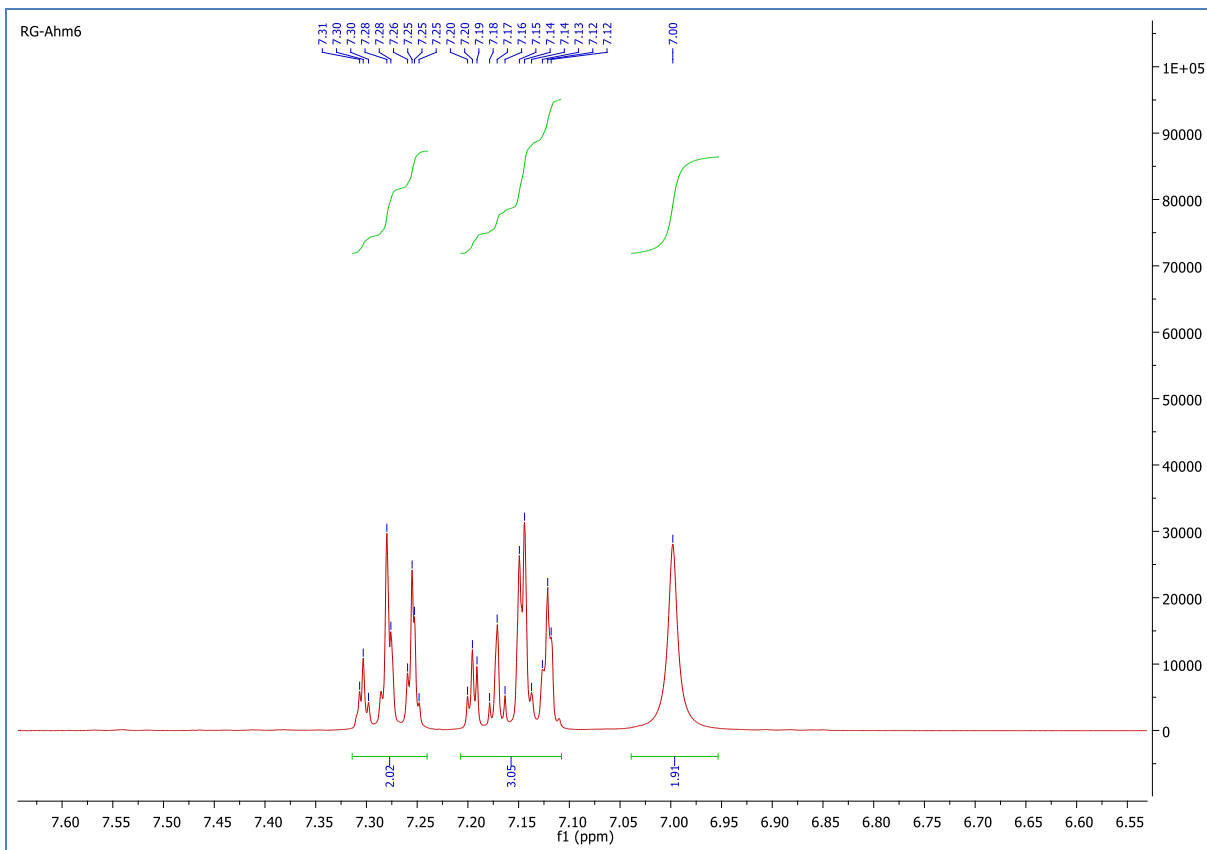
4a : 2-amino-4-phényl-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile : (THPs).



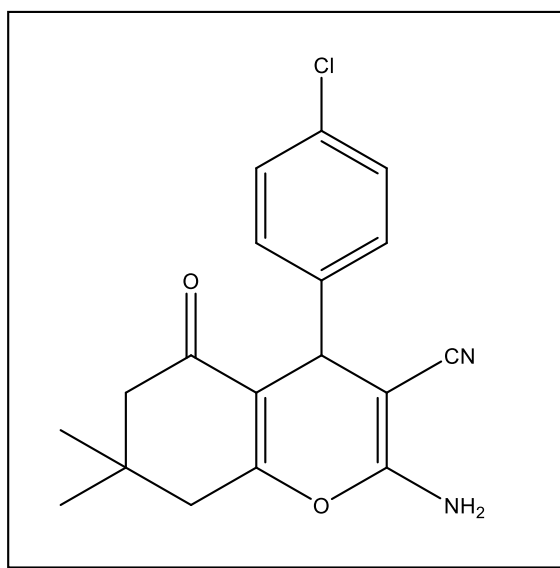
Composé 4a



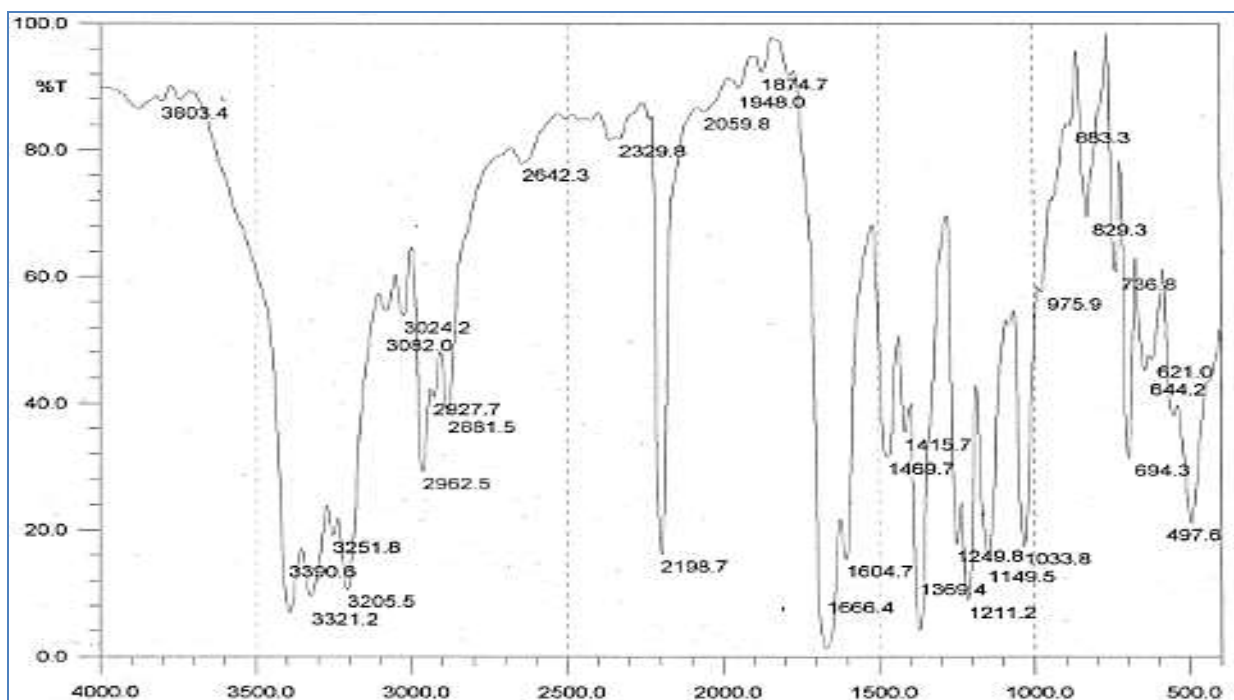


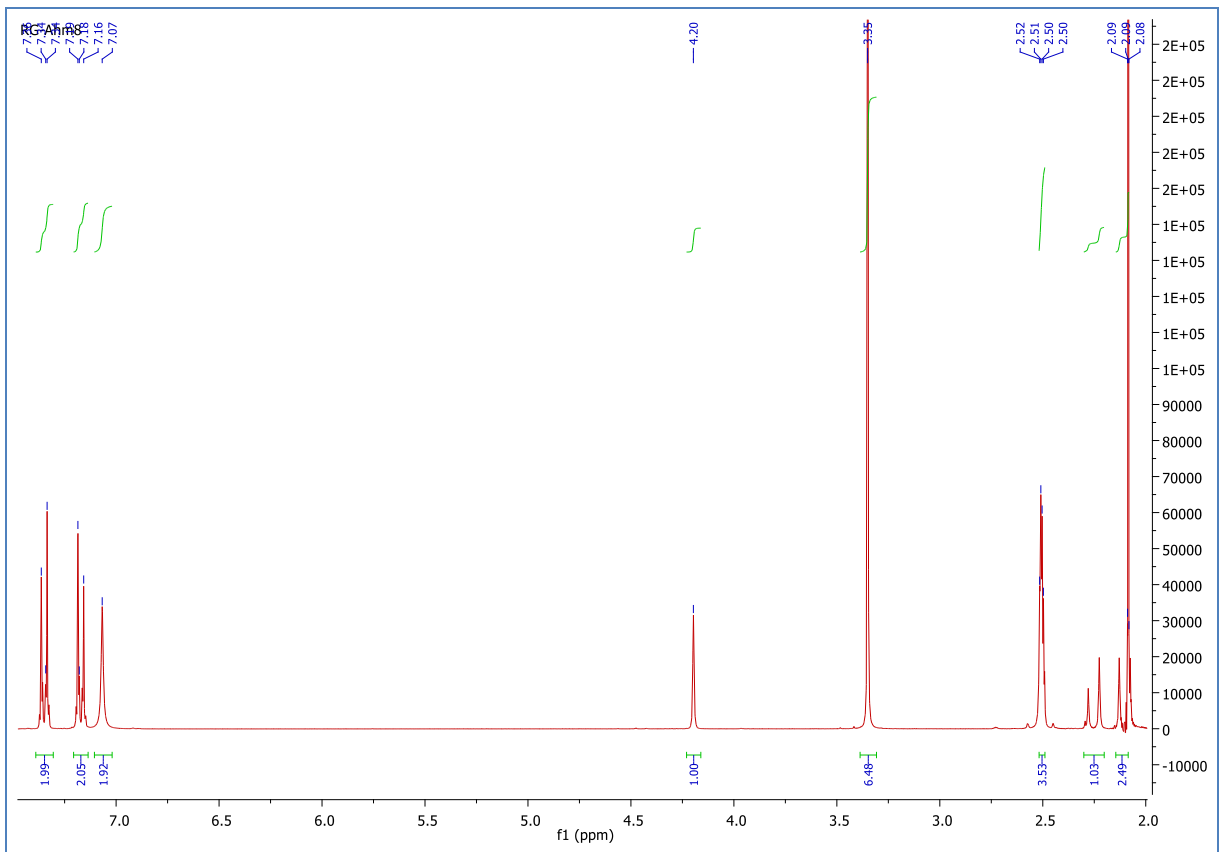
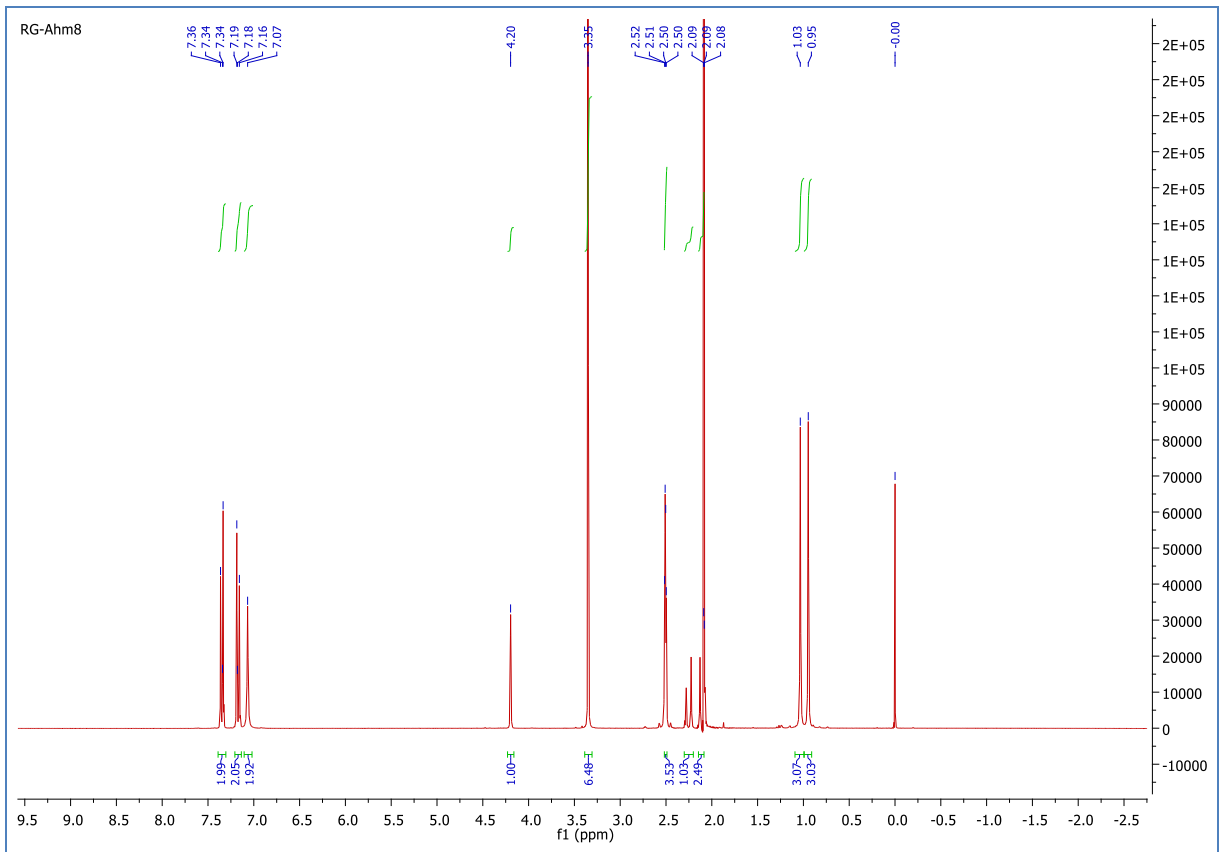


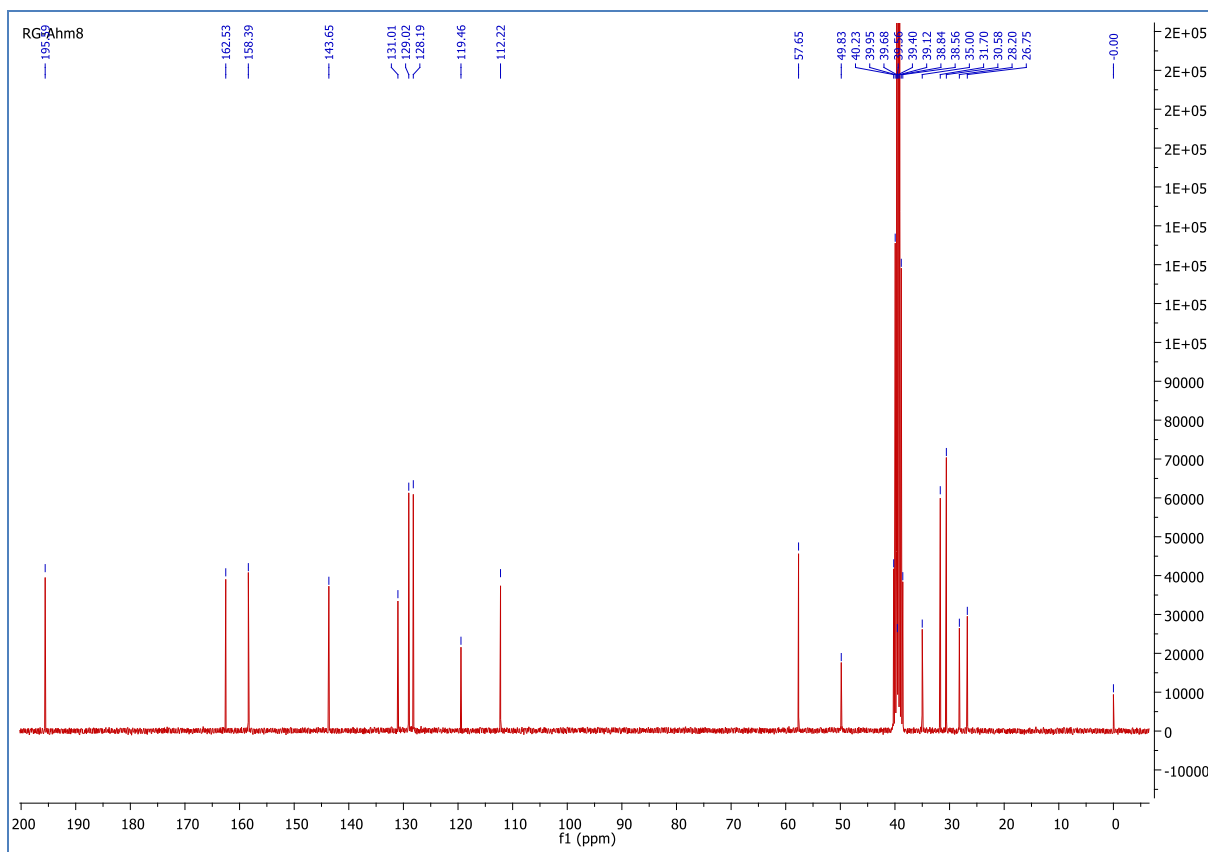
4b : 2-amino-4-(4-chlorophényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile : (THPs)



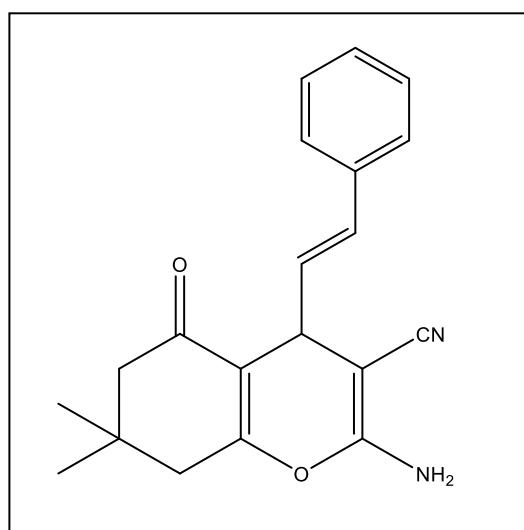
Compose 4b



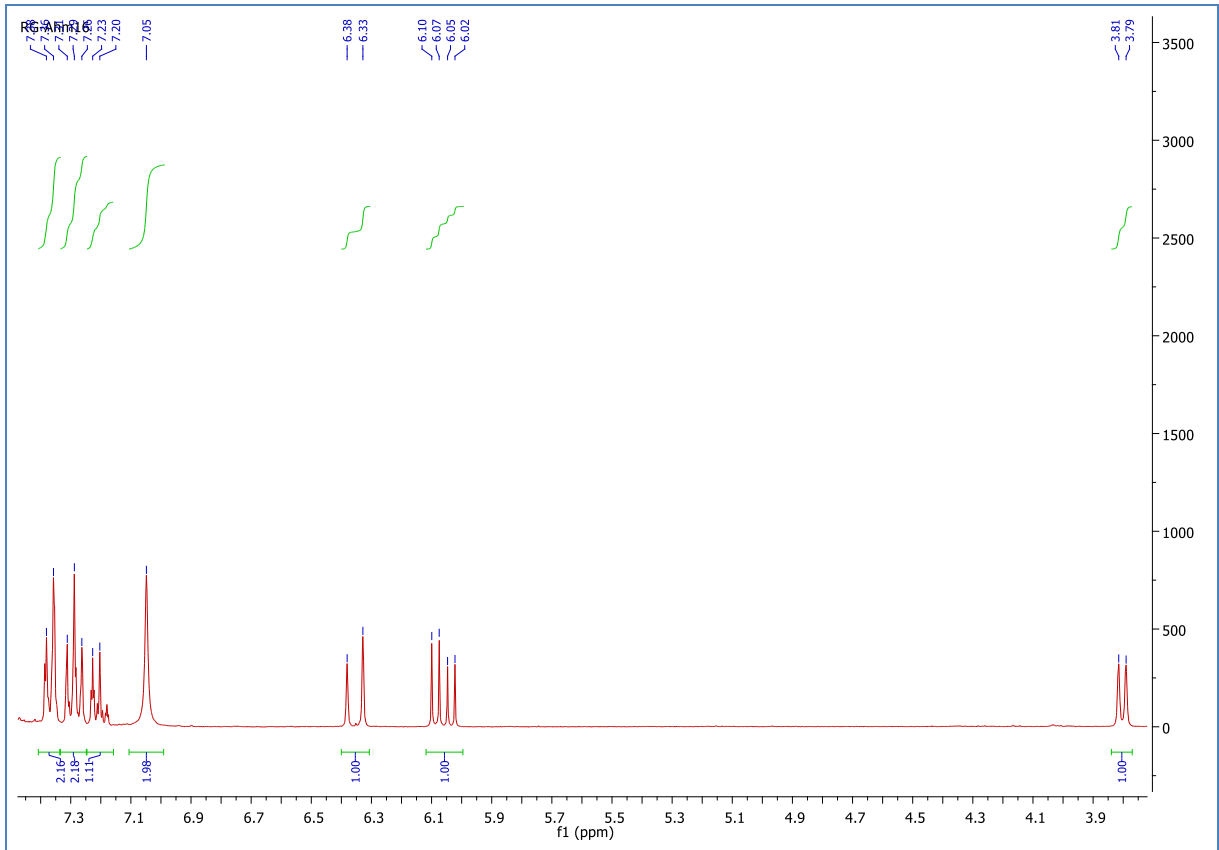
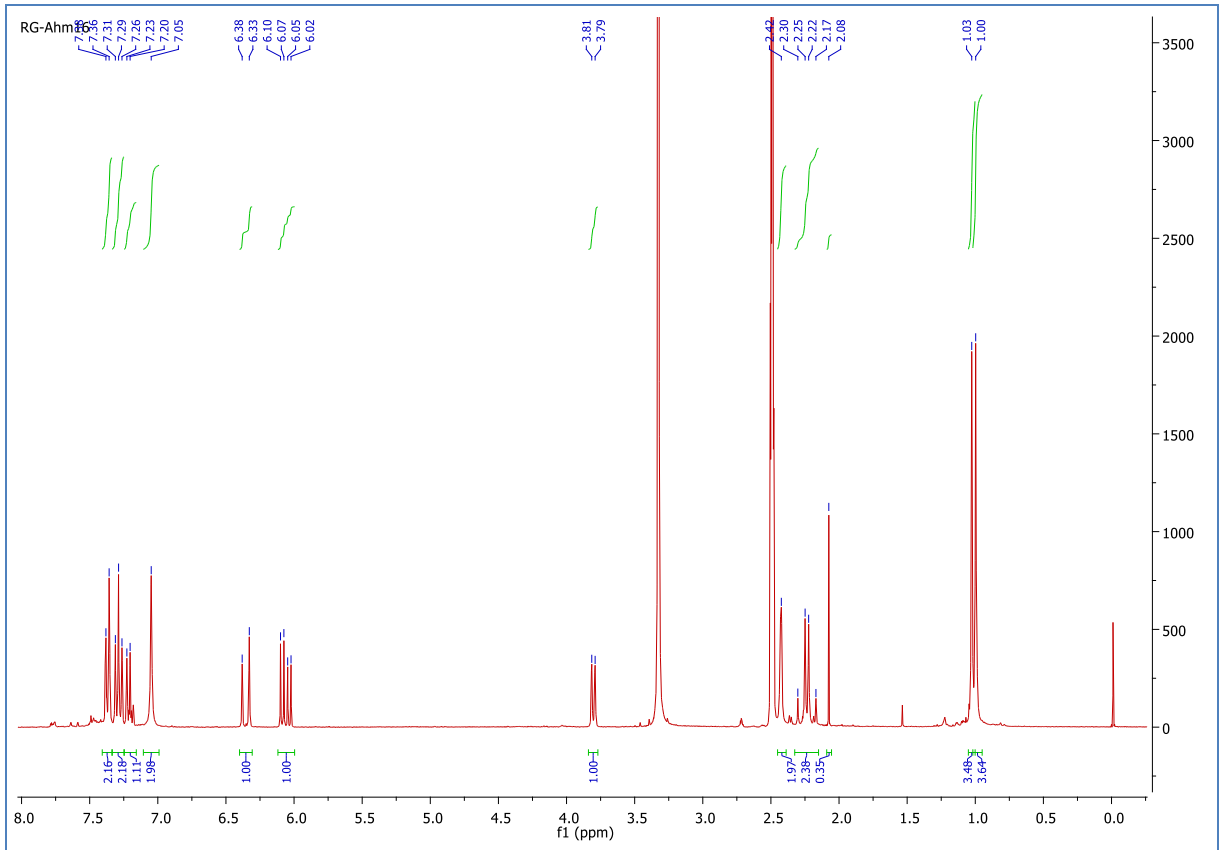


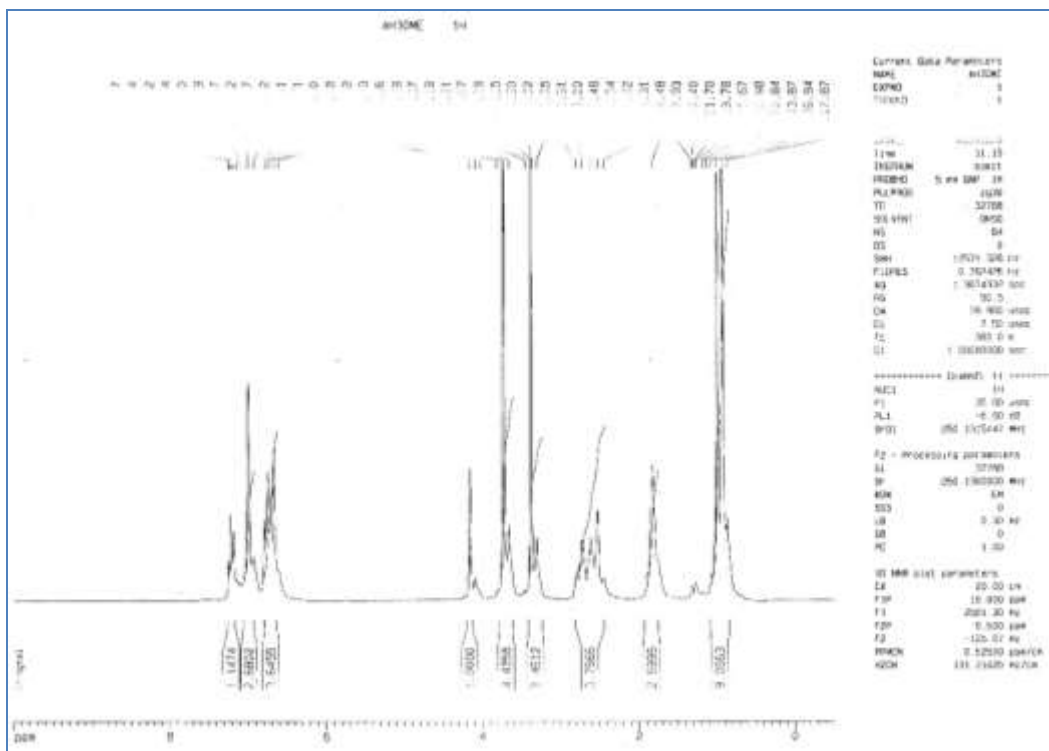
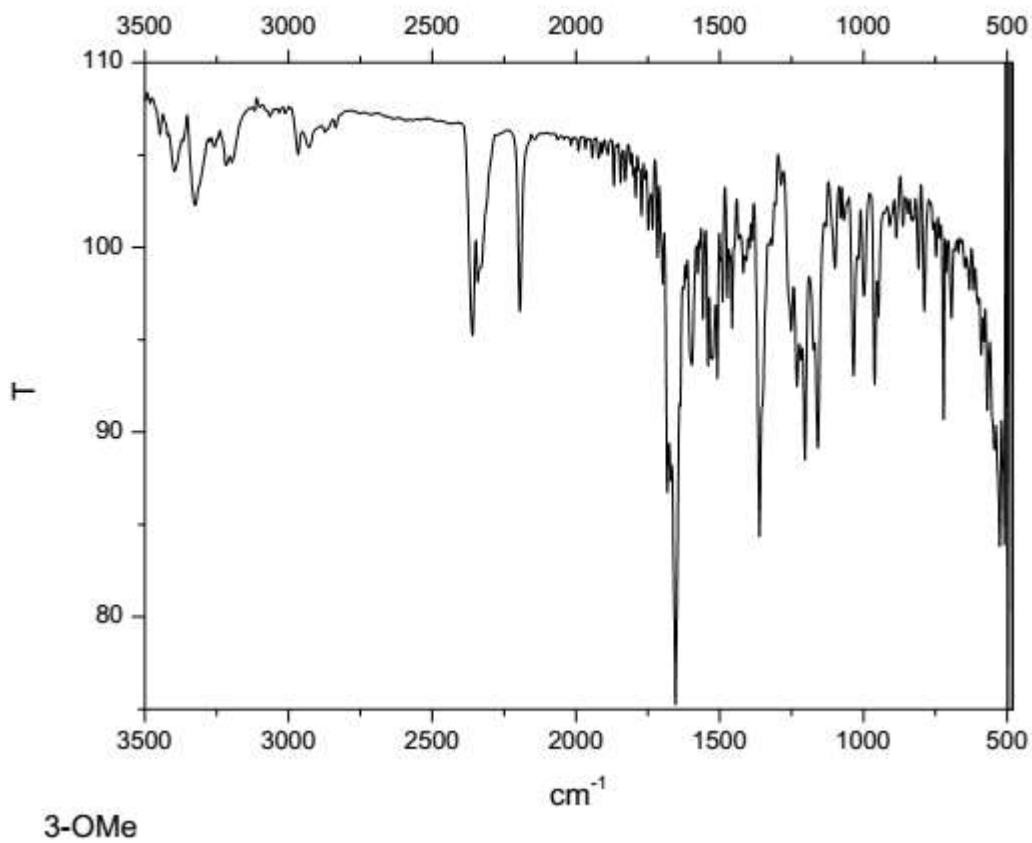


(4j): 2-Amino-7,7-diméthyl-4-styryl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.

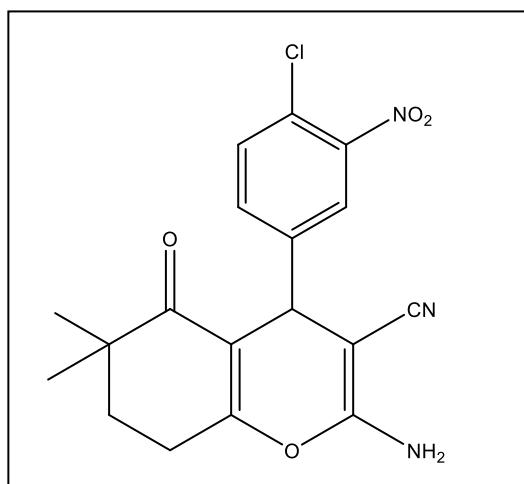


Compose 4j

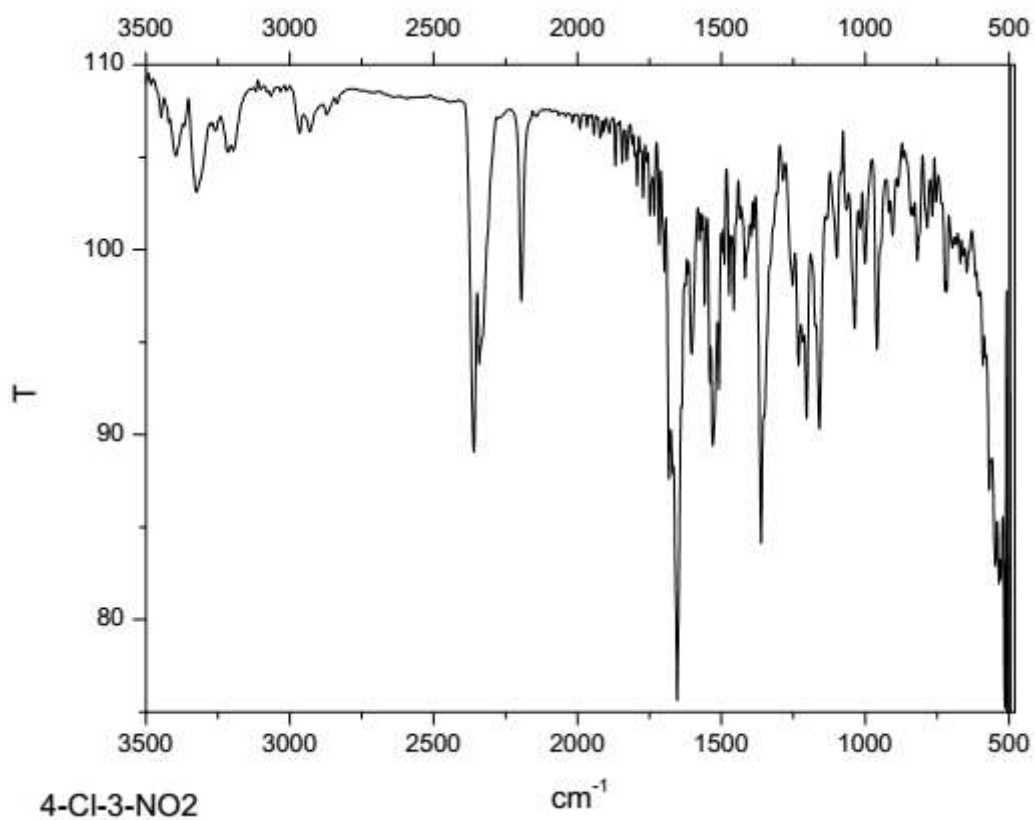


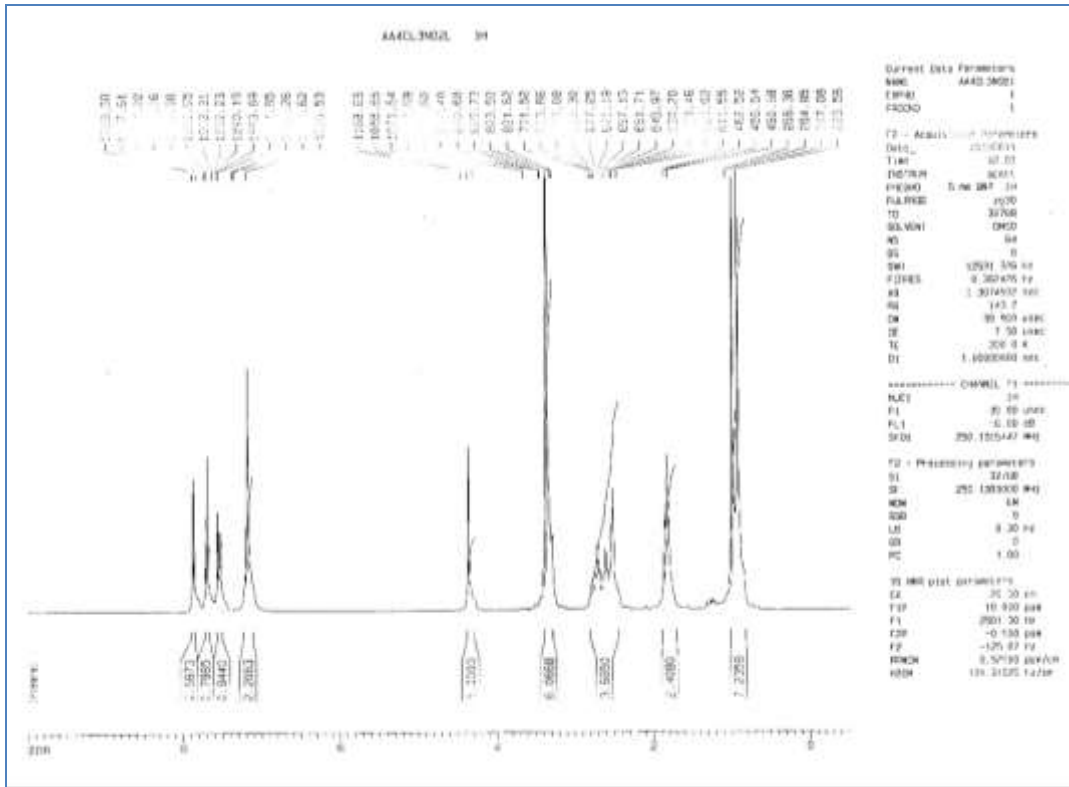


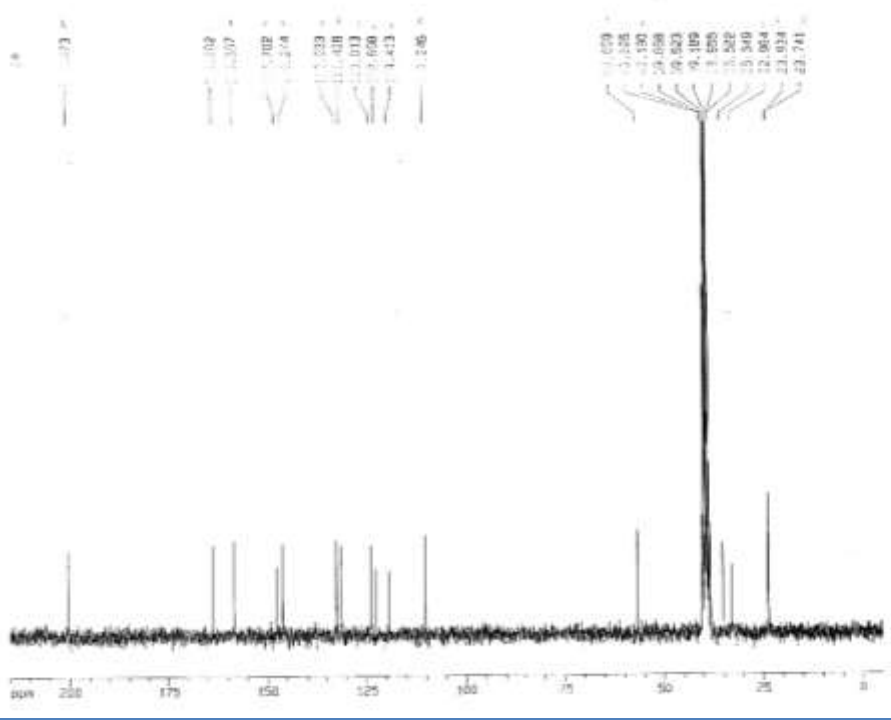
(5i): 2-Amino-6,6-diméthyl-4-(4-chloro-3-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H benzopyran-3-carbonitrile.



Compose 4i







===== Data Parameters =====

NAME: AA#13402L
 EXPNO: 2
 PROCNO: 1

2 - Acquisition Parameters
 Date_ : 20120101
 Time : 10.44
 INSTRUM : spect
 PRGNO : 5
 PULPROG : zgpg30
 TD : 65536
 SOLVENT : H2O
 NS : 600
 DS : 4
 SWH : 60075.000 MHz
 FIDRES : 0.33899 Hz
 AQ : 1.496474 sec
 RG : 409.6
 CW : 00.450 MHz
 CC : 7.30 MHz
 CZ : 0.00 Hz
 DQ1 : 2.000000 sec
 DQ2 : 0.000000 sec
 DQ3 : 0.000000 sec

===== Channel f1 =====

NUC1 : 13C
 P1 : 7.00 MHz
 PL1 : -0.20 dB
 SFO1 : 101.626126 MHz

===== Channel f2 =====

CPDPRG2 : waltz16
 NUC2 : 1H
 P2P2 : 100.00 MHz
 PL2 : -6.00 dB
 PL12 : 18.00 dB
 PL13 : 18.00 dB
 SFO2 : 400.141833 MHz

3 - Processing parameters
 SI : 32768
 SF : 101.626126 MHz
 WHW : 64
 WSW : 0
 LB : 1.00 Hz
 GB : 0
 PC : 1.43

40 MHz data parameters
 CA : 20.00 Hz
 FAP : 0.000000 Hz
 F1 : 0.000000 Hz
 F2P : 0.000000 Hz
 F3 : 0.000000 Hz
 FWHM : 0.000000 Hz
 GDM : 0.000000 Hz

Résumé

Le présent travail sur le développement des *réactions à composants multiples* par l'étude du *pouvoir catalytique* de nouveaux catalyseurs sur les réactions multicomposants donnant les *3,4-dihydropyrimidinones* (réaction de Biginelli) et les *tétrahydrobenzo[b]pyranes* a permis non seulement d'enrichir ces réactions par de *nouvelles voies catalytiques* en utilisant *de nouveaux catalyseurs* tel que *les nitrates de sodium, de strontium(II) et de nickel* ou par activation aux ultrasons., mais aussi d'élargir la *bibliothèque des tétrahydro[b]benzopyranes* en synthétisant de nouvelles molécules potentiellement utiles sur le plan biologique.

Mots clés : Réactions à composants multiples, 3,4-Dihydropyrimidinones, Tétrahydrobenzo[b]pyranes

Abstract

The present work on the development of *multicomponent reactions* by studying the catalytic power of novel catalysts on multicomponent reactions giving *3,4-dihydropyrimidinones* (**Biginelli reaction**) and *tetrahydrobenzo [b] pyrans* has not only allowed to to enrich these reactions by new catalytic pathways by using new catalysts such as *sodium, strontium (II)* and *nickel* or by ultrasonic activation, but also to expand the *library of tetrahydro benzo[b] pyrans* by synthesizing new molecules potentially biologically useful.

Key words: multi-component reactions, 3,4-dihydropyrimidinones, tetrahydrobenzo [b] pyrans

الملخص:

الهدف من هذا العمل هو تطوير التفاعلات متعددة المركبات عن طريق دراسة القوة التحفيزية لبعض المحفزات الجديدة على هذه التفاعلات لإعطاء 4،3-تيتراهدروبيريميدين (تفاعل بيجنلي)، تيتراهدروبنزو [ب]بيران. لم تسمح فقط بإثراء هذه التفاعلات بواسطة طرق تحفيزية جديدة و كذلك باستخدام محفزات جديدة: نترات: الصوديوم، سترونيوم (II) والنيكل، أو عن طريق التنشيط بالموجات فوق الصوتية ولكن أيضاً بتوسيع مكتبة تيتراهدروبنزو [ب]بيران عن طريق اصطناع مركبات جديدة قد تكون مفيدة بيولوجياً

الكلمات المفتاحية: التفاعلات المتعددة المركبات، 4،3-تيتراهدروبيريميدين، تيتراهدروبنزو [ب]بيران.