

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

Université Constantine 1
Faculté des Sciences Exactes
Département de Chimie

N° d'ordre.....
Série.....

THÈSE

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

OPTION
SYNTHÈSE ORGANIQUE

THÈME

**Synthèse en série hétérocyclique : nouvelles voies d'accès
aux dérivés de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one et de la
1,4-dihydropyridine**

PAR

Radia TAFER

Devant le Jury:

Président	S. RHOUATI	Prof	Univ. Constantine	Constantine
Rapporteur	A. DEBACHE	Prof	Univ. Constantine	Constantine
Examineurs	A. GOUASMIA	Prof	Univ. Tebessa	Tebessa
	M. BENKHALED	Prof	Univ. Batna	Batna

A mes parents si chers et précieux

A mon mari

A mes enfants

A mes frères et sœurs

A tous qui me sont chers au monde

Avant-propos

Les travaux décrits dans ce manuscrit ont été effectués au sein du Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique du département de chimie de la faculté des sciences Exactes de l'université Constantine 1, sous la direction de monsieur professeur **A. Debache**.

Je tiens tout particulièrement à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et pour toute la confiance qu'il m'a accordée tout au long de ce travail. J'aimerais aussi le remercier pour l'intérêt qu'il a porté à mes travaux et pour sa passion pour la Synthèse Organique qu'il m'a fait partager. Je tiens à lui témoigner toute ma gratitude pour tous les conseils, orientations et encouragements qu'il n'a cessés de me prodiguer tout au long de la réalisation de ce travail.

Je tiens aussi à adresser tous mes remerciements à monsieur **S. RHOUATI** professeur à l'université Constantine 1 pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à monsieur **A. GOUASMIA** professeur à l'université Tébessa et monsieur **M. BENKHALED** professeur à l'université Batna pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie chaleureusement tout les membres de ma promotion: Boudiar, Yahaioui, Makhalouhe , Belatar, Lakahil, Yacine, Salah, Maria, Nadjewa, Assia qui ont rendu très agréables ces quelques années passées en leur compagnie.

Un grand merci à tous mes collègues de laboratoire PHYSYNOR étudiants et enseignants particulièrement à Amimour, Ghalem, Benzarka, Choughiat, Boulcina et Bouraiou. Merci aussi à Sara, Iman, Amel, Ahmed, Iman, Amina, Amina, Faiza. Mes remerciements s'adressent également à Adra pour son amitié et sa présence.

Abréviations

APPS	Acide polystyrènesulfonique	NPh₃	triphenylamine
Ar	Aryle	ppm	parties par million
CAN	Nitrate d'ammonium cérique	Rdt	Rendement
CCM	chromatographie sur couche mince	RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire
DHP	Dihydropyridine	s	Seconde
DDQ	(2,3-dichloro-5,6-dicyani-1,4-benzoquinone	SM	Spectroscopie de masse
DHPM	Dihydropyrimidinone	ss	Sans solvant
éq.	Equivalent	t.amb	Température ambiante
G	Groupement	TBAH	Sulfate de tétrabutylammonium
HPA	Hétéropolyacide	TFA	Acide trifluoroacétique
HT	Hydrotalcite	Tfus.	Température de fusion
IR	Infrarouge	TMS	Triméthylsilyle
MCR	Réaction Multi-composants	TMSCI	Chlorure de triméthylsilane
mn	minute	TMSI	Iodure de triméthylsilane
M-O.	Micro-ondes	T₃P	Anhydride propanophosphorique
MS	Spectrométrie de masse	TCCA	Acide trichloroisocyanurique
Sr(NO₃)₂	Nitrate de strontium	TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
Cd(NO₃)₂	Nitrate de cadmium	Ts	Tosyle
NADH	Nicotineamide adenine dinucleotide	UV	Ultra-violet
PEG	Polyéthylèneglycol	U-S	Ultra-son
Ph	Phényle		

Généralité expérimentales

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

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est :

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

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

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

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

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

Les notations utilisées en carbone 13 sont : Cq : carbone quaternaire ; CAr : carbone aromatique ; sing.: signal ; éq.: équivalent.

Spectrométrie Infra Rouge :

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

Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire « Fine Control Electrothermal Capillary » et « Electrothermal Digital Melting Points Apparatus IA 9200 » et n'ont pas été corrigés.

Chromatographie :

Les chromatographies analytiques (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.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	02
I Les réactions multicomposants.....	03
I-1-Le principe des réactions multicomposants.....	03
II- Un bref historique de ces synthèses.....	04
II-1-La réaction de Strecker.....	04
II-2-La réaction de Mannich.....	04
II-3-La réaction de Pétasis.....	05
II-4-La réaction de Passerini.....	05
II-5-La réaction d’Ugi.....	06
II-6-La réaction de Hantzsch.....	06
II-7-La réaction de Biginelli.....	07
Bibliographie.....	12

Chapitre I : Synthèse Des 3,4-Dihydropyrimidin-2-one Quinoléiques Via La Réaction De Biginelli

I- Introduction.....	18
I-1/ Intérêts biologiques des dérivés quinoléiques.....	20
I-1-2/ Activité antibactérienne.....	20
I-1-3/ Activité anti-tumorale.....	21
I-1-4/ Activité antivirale.....	22
I-1-5/ Autres activités	22
I-2/ Méthodes de synthèse.....	26
II-1-Intérêts biologiques des dérivés de Biginelli.....	32
II-1-1- Activité anti-hypertensifs.....	35
II-1-2-Activité anti-inflammatoire.....	37
II-1-3-Activité antivirale.....	38
II-1-4-Activité anti-tumoral.....	38
II-1-5- Activité antiprolifératif.....	39
II-2- Méthodes de synthèse des dérivés de Biginelli.....	42
II-2-1-La synthèse originale de Biginelli	42
II-2-2-Les acides des Lewis.....	43
II-2-2-1-A partir de MCl_n (M = atome).....	50
II-2-2-2-A partir de $M(OTf)_n$ (M = atome, n= nombre des atome).....	52
II-2-2-3-A partir de $M(NO_3)_n \cdot n H_2O$ (M = atome, n= nombre des atome).....	55
II-2-3-Les acides protoniques.....	55
II-2-4-Utilisation des micro-ondes.....	58

II-2-5-Autres méthodes.....	59
II-2-6- La synthèse en phase solide.....	61
II-2-7-Les solvants.....	63
II-3- Résultats et Discussion,.....	64
II-3-1-Optimisation de la réaction.....	65
II-3-2- Généralisation de la réaction de Biginelli catalysée par Ph ₃ N.....	76
II-3-3-Mécanisme réactionnel.....	67
II-3-4-Etude spectrale.....	69
II-4-Conclusion	74
II-5-Partie Expérimentale.....	77
Bibliographie.....	84

Chapitre II : Synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine par la réaction de Hantzsch catalysée par Sr(NO₃)₂ .4H₂O et Cd(NO₃)₂ .4H₂O

I- Introduction.....	98
I-1-La réaction de Hantzsch.....	98
I-2-1-Réaction d'oxydation	101
I-2-2-Réaction de réduction.....	101
I-2-3-Substitution électrophile.....	102
II- Intérêts biologiques.....	102
III- Méthodes de synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine.....	111
III-1-La synthèse originale de Hantzsch.....	111
III-2-La pyridine et le sel de pyridinium.....	125
IV-Résultats et Discussion.....	128

IV-1-Optimisation des conditions.....	129
IV-2-Généralisation de la réaction.....	130
IV-3-Etude du mécanisme.....	135
IV-4-Etude spectrale.....	152
VI-Conclusion.....	152
V-Partie Expérimentale.....	153
Bibliographie.....	184
Conclusion générale.....	191
Annexe1.....	193
Annexe2.....	200

Introduction Générale

Introduction générale

Depuis les débuts de la recherche pharmaceutique, les produits d'origine naturelle ont été pour les chimistes une source d'inspiration pour la création de nouvelles molécules bioactives. Il en a donc été ainsi avec les alcaloïdes du *quinquina* dont le principal représentant est la **quinine**. Ce produit est à l'origine de toute une autre série de composés antimalariques⁽¹⁾ dont les principaux représentants sont la chloroquine, et la primaquine.⁽²⁾

La quinine est aussi à l'origine de la découverte de propriétés antiarythmiques de la quinidine.⁽³⁾ C'est en 1914, que WENCIBACH constate que le traitement des patients souffrant de la malaria ou de trouble du rythme par la quinine donne des résultats surprenants.

Les aldéhydes quinoléiques sont également doués de propriétés antiseptiques et sont utilisés également comme inhibiteurs des radicaux libres, donc potentiellement anticancéreux.

Aussi, plusieurs dérivés de la quinoléine sont utilisés dans divers schémas thérapeutiques: traitement de la malaria⁽⁴⁾ et des maladies cardiovasculaires,⁽⁵⁾ comme anti-microbiens,⁽⁶⁾ anti-fongiques,⁽⁷⁾ antibiotiques,⁽⁸⁾ et anti-tumoraux.⁽⁹⁾ En 1882, Hantzsch,⁽¹⁰⁾ rapporta la synthèse des 1,4-dihydropyridines une autre famille de produits à activités biologique certaines lors d'une réaction entre deux molécules de β -cétoster et un aldéhyde dans l'ammoniaque, elle est considérée comme la première synthèse multicomposant d'hétérocycles, et a fait l'objet de nombreuses études. Durant la même année, une réaction à quatre composants pour la préparation des produits à noyau imidazole fut développée par Radziszewski.⁽¹¹⁾

Quelques années plus tard, en 1891, Biginelli⁽¹²⁾ a réalisé la synthèse d'une 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-one, par une réaction entre un aldéhyde, l'urée et un β -cétoster. La synthèse des β -aminocétones par Mannich⁽¹³⁾ en 1912 constitue une des réactions à composant multiple les plus importantes. Cette réaction qui consiste en la condensation du formaldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonyle énolisable, s'est révélée être un bon outil pour la synthèse de produits naturels comme la tropinone, réalisée par Robinson en 1917.⁽¹⁴⁾ On peut également mentionner la réaction de Bucherer-Bergs⁽¹⁵⁾ en 1934 qui est la première synthèse à quatre composants permettant l'accès aux hydantoïnes.

I Les réactions multicomposantes :

I-1-Le principe des réactions multicomposant :

Le concept de « synthèse idéale » est fondé sur l'obtention du produit souhaité, en un minimum de temps et d'étapes, à partir de réactifs peu onéreux et sans danger pour le manipulateur ainsi que pour l'environnement.

Les synthèses en plusieurs étapes, dites séquentielles, sont loin de cette « synthèse idéale ». En effet, l'isolement d'intermédiaires et la purification à chaque étape sont très coûteux en solvants et en temps. De plus, l'enchaînement de ces réactions conduit souvent à un rendement global médiocre puisqu'il résulte des rendements de chaque étape réalisée à la suite.

En opposition à ce mode de synthèse, les réactions multicomposantes (RMC) permettent l'obtention monotopie de molécules cibles à partir de 3 composants ou plus⁽¹⁶⁾. (**Schéma 1**)

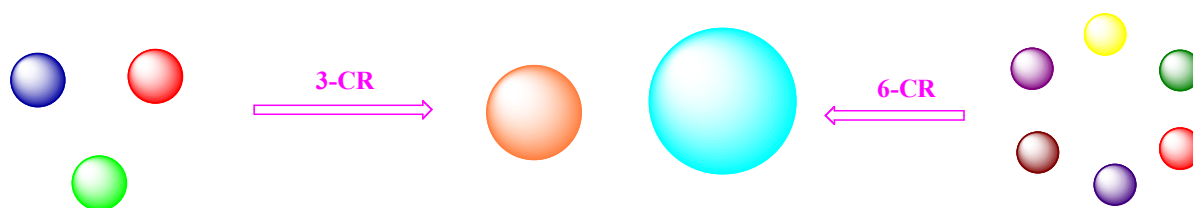


Schéma 1 : Principe des réactions multicomposant

Ces synthèses sont constituées de plusieurs étapes élémentaires au cours desquelles une ou plusieurs liaisons sont créées ou rompues. Si l'une de ces étapes est irréversible, la réaction multicomposant⁽¹⁷⁾ est d'autant plus efficace. (**Schéma 2**)

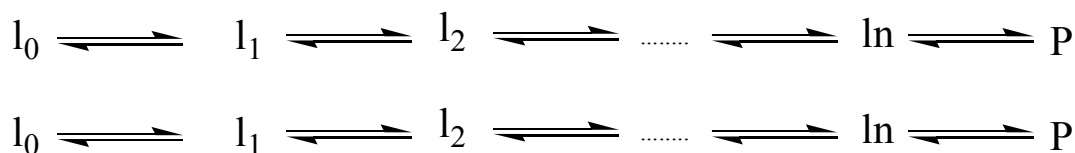


Schéma 2 : Succession d'étapes élémentaires de RMC⁽¹⁷⁾

Ces réactions permettent d'obtenir aisément des molécules complexes. La variation d'un produit de départ permet la synthèse d'une famille entière de composés structuralement variés. Ainsi,

ces réactions sont intéressantes pour l'industrie pharmaceutique notamment pour la création de chimiothèques destinées au criblage à haut débit.

II- Un bref historique de ces synthèses :

II-1-La réaction de Strecker

L'appellation RMC est apparue dans les années 60, cependant la première réaction multicomposants a été attribuée à **Strecker** en **1850**⁽¹⁸⁾. La condensation de chlorure d'ammonium et de cyanure de potassium sur un aldéhyde conduit à un α -aminonitrile qui par hydrolyse, donne lieu à la α -aminoacide correspondant. (**Schéma 3**)

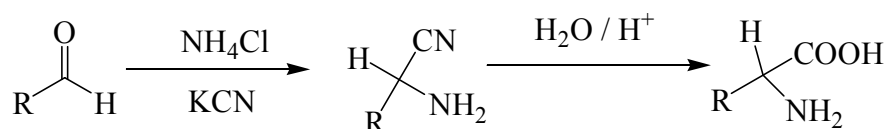


Schéma 3 : La réaction de Strecker

II-2-La réaction de Mannich :

L'une des plus célèbres RMC est la réaction de **Mannich** découverte en **1912**⁽¹⁹⁾. Cette réaction est la condensation d'un aldéhyde, d'une amine secondaire et d'un carbonyle énolisable conduisant à la formation d'une β -aminocétone. (**Schéma 4**)

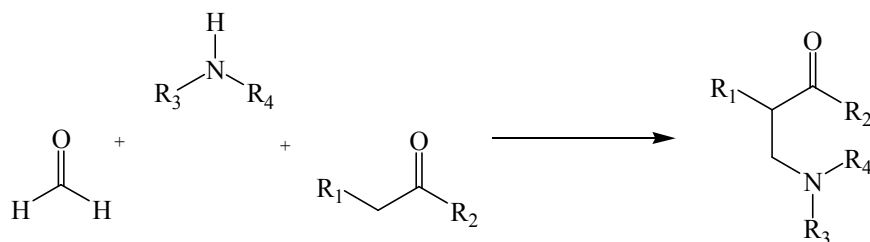


Schéma 4 : Réaction de Mannich

Cette réaction a été largement utilisée, notamment pour la synthèse de produits naturels, comme par exemple la tropinone par Robinson⁽²⁰⁾ (**Schéma 5**).

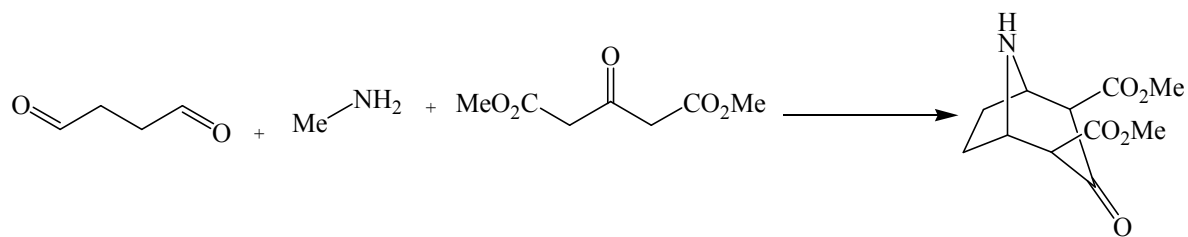


Schéma 5 : Synthèse de la tropinone de Robinson *via* la réaction de Mannich

II-3-La réaction de Petasis :

Récemment, **Petasis** a redonné un intérêt supplémentaire à la réaction de Mannich. C'est exactement durant les années **1993** que fut utilisé l'acide vinyl boronique comme nucléophile dans la réaction de Mannich pour préparer les allylamine stéréochimiquement pures⁽²¹⁾ (**Schéma 6**).

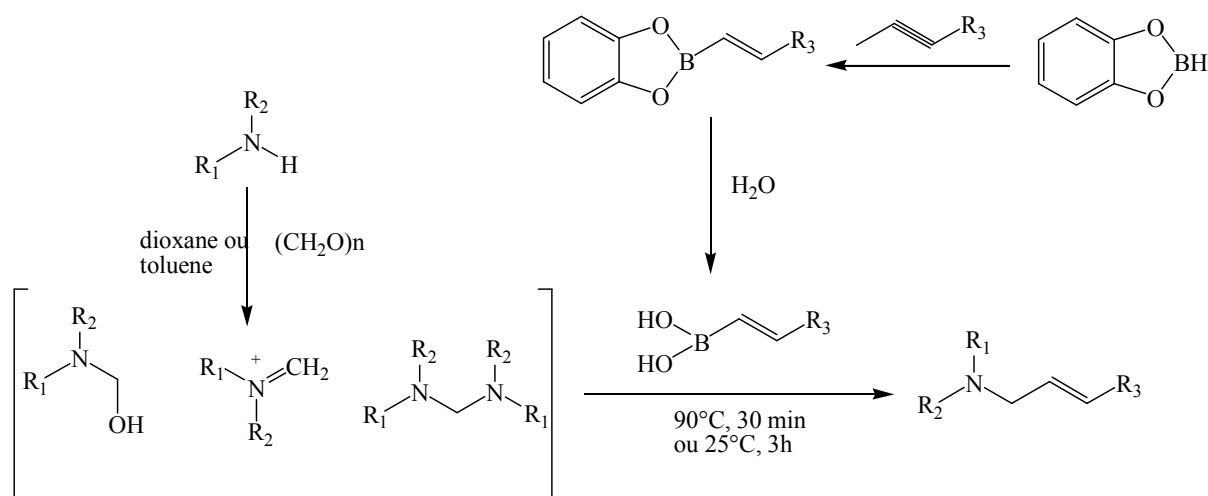
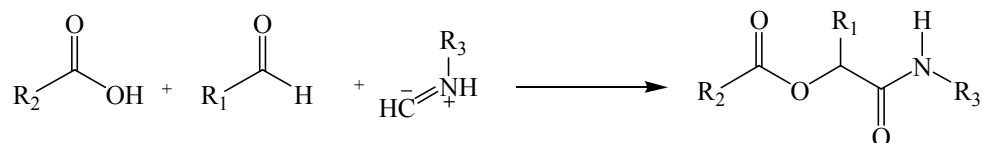


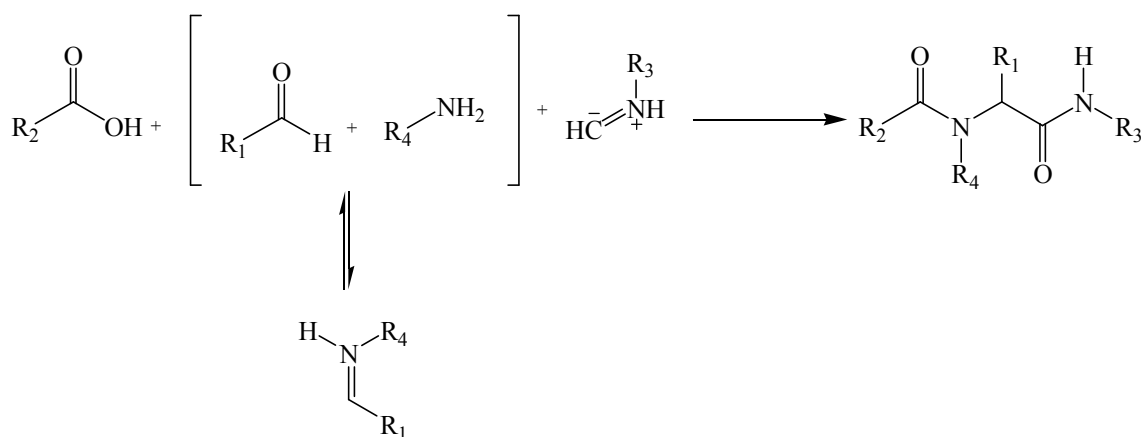
Schéma 6 : Réaction de Petasis

II-4-La réaction de Passerini :

En **1921**, **Passerini** prépara les carboxamides en utilisant un dérivé carbonylé, un acide carboxylique et un isonitrile^(22,23) (**Schéma 7**)

**Schéma 7 :** Réaction de Passerini**II-5-La réaction d'Ugi :**

En **1959**, par addition d'un réactif supplémentaire sur la réaction de Passerini, **Ugi** élaborera une nouvelle réaction qui, aujourd'hui, porte son nom^(24, 25, 26). (**Schéma 8**)

**Schéma 8 :** Réaction d'Ugi**II-6-La réaction de Hantzsch:**

En **1882**, **Hantzsch** a réalisé la première synthèse multicomposants d'hétérocycles.⁽²⁷⁾ Un aldéhyde est mis à réagir avec deux équivalents de β -cétoster en présence d'ammoniac pour former des 1,4-dihydropyridines (**Schéma 9**).

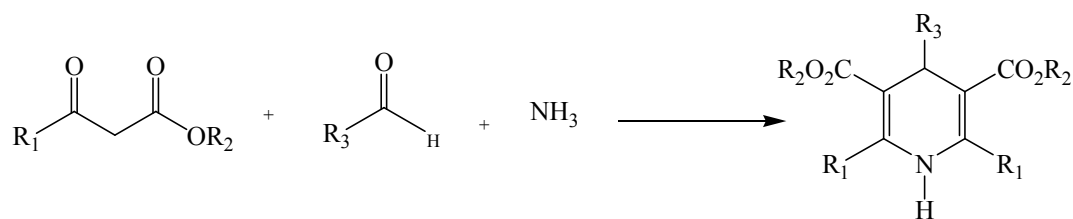


Schéma 9 : La Synthèse de 1,4-dihydropyridine de Hantzsch

II-7-La réaction de Biginelli:

La réaction de Hantzsch a été revisitée par Biginelli en 1891⁽²⁸⁾. Le remplacement de l'ammoniac par de l'urée permet la préparation de dihydropyrimidin-2-(1H)-ones. Ces méthodes restent couramment utilisées de nos jours⁽²⁹⁾. (**Schéma 10**)

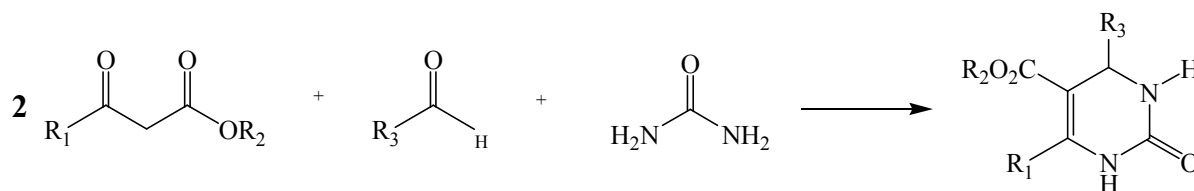


Schéma 10 : La Synthèse de 1,4-dihydropyrimidin-2-one de Biginelli

A la suite de ces publications, les réactions multicomposants se sont grandement développées au cours du XX^{ème} siècle et ont participé au développement de la chimie.

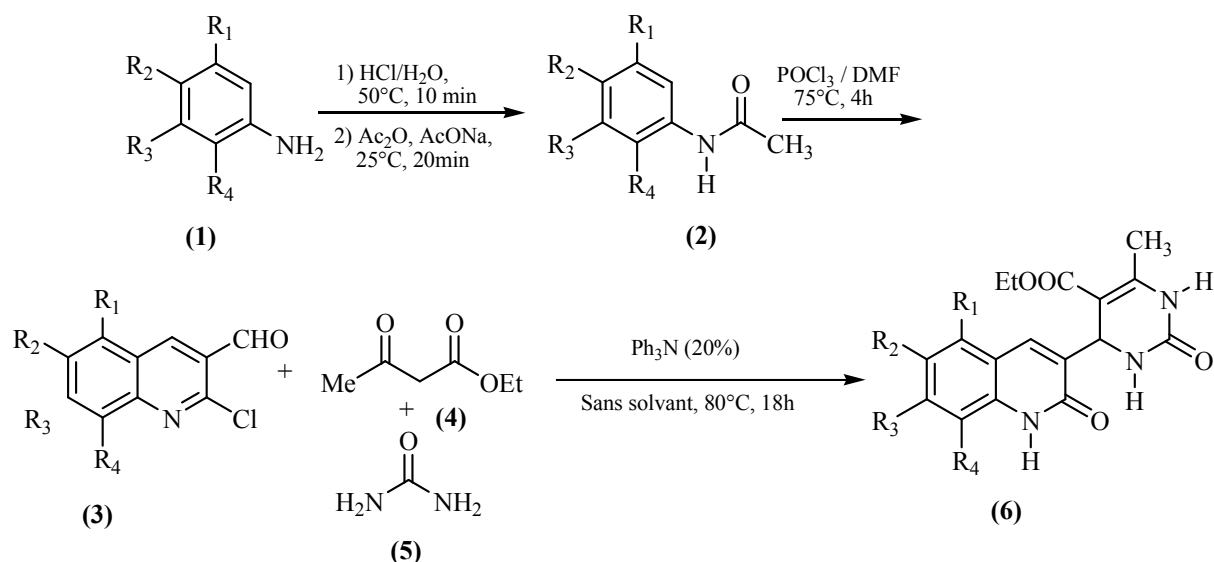
Suite à ces premiers travaux, nous avons voulu montrer l'importance de cette famille des réactions, qui se traduit par l'efficacité et la simplicité avec laquelle des molécules très complexes comme les alcaloïdes, les antibiotiques, les vitamines...etc. sont préparées. Ces raisons nous ont guidés sur le choix des réactions de Biginelli et de Hantzsch.

Un des axes de recherche développé depuis quelques années dans notre laboratoire est consacré à la synthèse organique par des réactions multicomposant car celles donnent accès à des molécules biologiquement très actives.⁽³⁰⁾ La réaction de Hantzsch comme celle de Biginelli ont montré leur intérêt, car aujourd'hui, les composés issus de ces réactions et contenant les noyaux DHP ou DHPM décorent une large famille de composés biologiquement actifs et représente l'une des chemotypes les plus prolifiques dans la découverte moderne des médicaments.⁽³¹⁾

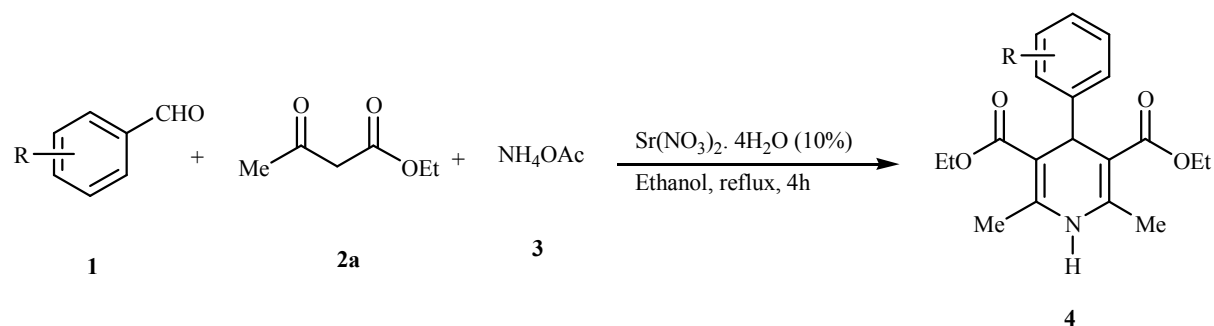
Comme ces réactions ont été largement utilisées pour construire des bibliothèques diverses de molécules médicamenteuses, ils ont éveillé aussi une attention grandissante pour améliorer les rendements et faciliter par l'optimisation, les conditions opératoires. Pour cela, nous présenterons également, dans les deux premiers chapitres de cette thèse, la mise au point des réactions de condensation de Hantzsch et de Biginelli en décrivant les méthodes de synthèse des produits de ces cyclocondensations commençant par les réactions classiques et originales jusqu'aux méthodes en solution, en phase solide, et même les protocoles sans solvants, jusqu'aux méthodes asymétriques de préparation des 1,4-dihydropyridines et 3,4-dihydropyrimidinones, ainsi que diverses extensions de ces réactions en synthèse hétérocyclique.

Dans ce travail, nous allons consacrer la première partie à la préparation de dérivés de la quinoléine possédant une fonction aldéhyde sans ignorer les travaux antérieurs sur ces dérivés à savoir leurs activités biologiques et les différentes méthodes de synthèse. Nous allons préparer quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléines à partir des amines aromatiques en deux étapes: La première consiste en l'acétylation de ces amines (**1**), tandis que la deuxième étape s'agit de la transformation des acétanilides en aldéhydes quinoléiques (**2**) correspondants et ce par l'action du réactif de **Vilsmeier** POCl₃-DMF.

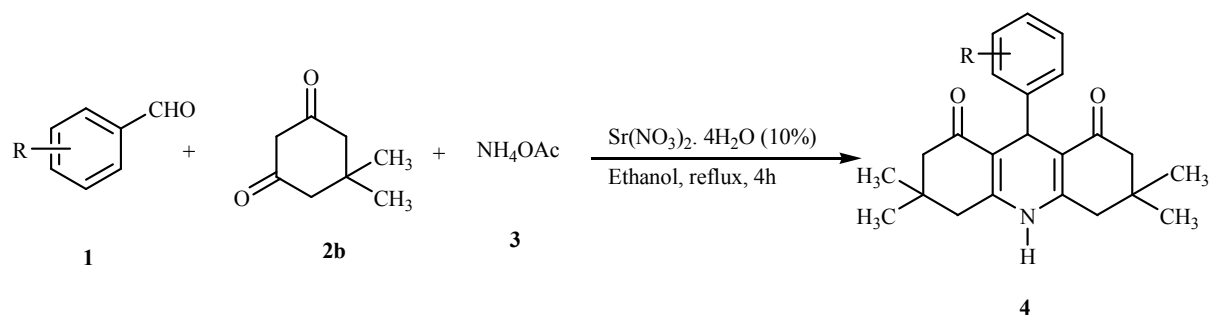
Dans un deuxième lieu nous avons employé la réaction de condensation de Biginelli pour la synthèse de dérivés du 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-6-méthyl-2-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle (**6**). Cette méthode va nous permettre d'obtenir en une seule étape les 3,4-dihydropyrimidinones désirés par l'emploi de triphénylamine comme un catalyseur nouveau et inédit dans ce type de réaction multicomposant. (**Schéma 11**).

**Schéma 11**

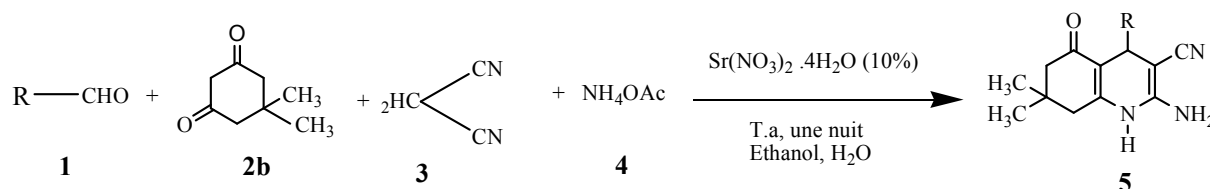
La deuxième partie sera consacrée à une nouvelle méthode d'accès aux dérivés du 2,6-diméthyl-4-phényl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle ou DHPs selon la réaction *one pot* de Hantzsch. Il s'agit, en effet, d'une condensation à composants multiples utilisant les dérivés du benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique de nitrate de strontium(II) (**Schéma 12**).

**Schéma 12**

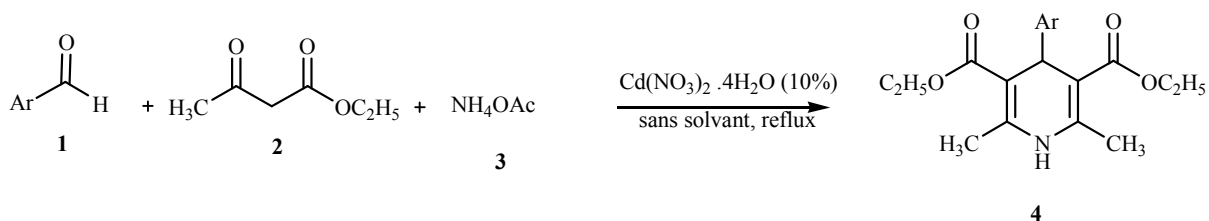
La substitution de l'acétoacétate d'éthyle par la dimédone, et l'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique de nitrate de strontium(II) a permis la préparation d'une autre série de composés dihydropyridiniques symétriques (**Schéma 13**)

**Schéma 13**

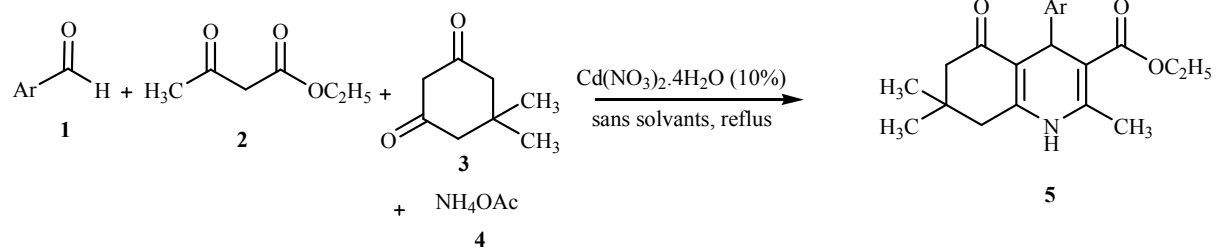
La réaction en dérivés du benzaldéhyde la dimédone la malonitrile et l'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique de nitrate de strontium(II) (**Schéma 14**). A également été étudiée.

**Schéma 14**

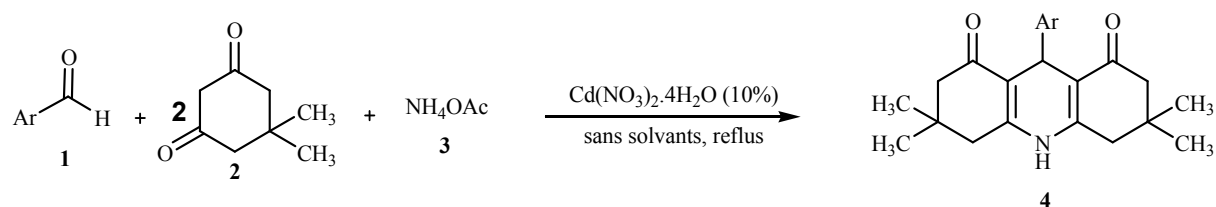
Dans le même chapitre, sera discuté la préparation des dérivés du 2,6-diméthyl-4-phényl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle ou DHPs selon la réaction *one pot* de Hantzsch, en présence d'une quantité catalytique de nitrate de cadmium(II) (**Schéma 15**).

**Schéma 15**

Les dérivés du benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle, dimédone, et l'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique de nitrate de cadmium(II) (**Schéma 16**) sera avion examine.

**Schéma 16**

De la même façon la réaction en présence des dérivés du benzaldéhyde, dimedone, et l'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique cadmium(II) nitrate (**Schéma 17**) sera étudiée.

**Schéma 17**

Bibliographie

- (1) M. Schroderet, *Pharmacology*. **1989**, Vol I, p. 636.
- (2) D. Barton, D. Ollis, "*Comprehensive Organic Chemistry*", 1^{ère} édition, **1979**, Vol. IV, p. 160.
- (3) W. Solomon, "*The chemistry of alkaloids*", Van Nastrand Reinhold, éd. S. W. Pelletie, New York, **1970**, p. 301.
- (4) H. Beruer, "*Atlas de la chimie*", 1^{ère} éd. Edition la Pochothèque, France, **2000**, p. 411.
- (5) H. Beruer, "*Atlas de la chimie*", 1^{ère} éd. Edition la Pochothèque, France, **2000**, p. 412.
- (6) R. Khunt, N. Datta, F. Bharmal, A. R. Rarikh, *J. Ind. Chem. Soc.* **2001**, 78, 47.
- (7) A. Korolhovas, J. H. Burckhalthre, "*Essentials of medicinal chemistry*", éd. Wiley Interscience Pub., New york, **1983**, p. 404.
- (8) J. J. Poccidalo, "*Les nouvelles quinolones*", éd. Arnette, Paris, **1985**.
- (9) J. C. Bergh, A. Lazovios, G. Somogyi, L. Feher, *Cancer invest.* **1997**, 15, 204.
- (10) (a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1882**, 215, 1. (b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, 23, 1474.
- (11) B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1882, 15, 1499.
- (12) (a) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1891**, 24, 2962. (b) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, 447.
- (13) C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, 250, 647.
- (14) Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.
- (15) Bucherer, H. T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 24.
- (16) Dömling, I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210. b) *Multicomponent Reactions*, J. Zhu, H. Bienaymé, Eds. ; Wiley-VCH : Weinheim, **2005**.
- (17) Le passage de I₀ à I₁ représente une étape élémentaire. I_N est le dernier intermédiaire de réaction avant formation du produits.
- (18) Strecker *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-51. b) A. Strecker *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91,49-351.
- (19) C. Mannich, W. Krosche *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, 250, 647-667.

- (20) R. Robinson *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.
- (21) N. A. Petasis, A. Goodman, I. A. Zavialov, *tetrahedron* **1997**, 53, 16463.
- (22) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**,51, 126.
- (23) (a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**,51, 181. (b) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1923**,53, 331.
- (24) I. Ugi, C. Steinbrückner, *DE-B I*, **1959**, 103, 337.
- (25) Ugi, Meyr, U. Fetzer, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.
- (26) I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem. Ber.* **1961**,94, 734. (b) I. Ugi, W. Z. Betz, U. Fetzer, K. Offermann, *Chem. Ber.* **1961**,94, 2814. (c) A. Domlig, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 563.
- (27) Hantzsch *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82. b) A. Hantzsch *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23,1474-1476.
- (28) P. Biginelli *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962-2965. b) P. Biginelli *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447-450.
- (29) 6 Exemples d'applications récentes : a) P. Thirumurugan, S. Mahalaxmi, P.T. Perumal *J. Chem. Sci.* **2010**, 122, 819-832. b) S. Samaia, G.C. Nandia, R. Kumara, M.S. Singh *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 50, 7096-7098. c) Y. Zhou, Y. Sato, T.Kijima, T. Izumi *Synlett.* **2008**, 1999-2004.
- (30) A. Domling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3169. (b) L. Banfi, R. Riva, *Organic Reactions*, A. B. Charette, ed. Wiley, New York **2005**, Vol. 65, pp 1-140.
- (31) A. Debache, B. Boumoud, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5697. (b) A. Debache, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6119. (c) T. Boumoud, B. Boumoud, S. Rhouati, A. Belfaitah, A. Debache, P. Mosset, *E. J. Chem.*, **2008**, 5, 688. (d) T. Boumoud, B. Boumoud, S. Rhouati, A. Belfaitah, A. Debache, P. Mosset, *Acta Chim. Solv.*, **2008**, 55, 617. (e) A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni,

Chin. J. Chem., **2008**, *26*, 2112. (f) A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati,

B. Carboni, *Synlett*, **2008**, *4*, 509.

Chapitre 1

Synthèse des

3,4-dihydropyrimidin-2-one

Quinoléiques via la réaction de

Biginelli

I- Introduction :

Les alcaloïdes comportant le noyau quinoléique sont moins répandus dans la nature comparés avec d'autres alcaloïdes (isoquinoléine et tétrahydroisoquinoléine). Ce fait ne diminue nullement la grande importance liée à ces composés dans plusieurs domaines notamment en thérapeutique et biologie.

Certains dérivés naturels de la quinoléine ont montré un profil pharmacologique favorable et un pouvoir bactéricide confirmé sur des souches sensibles.⁽¹⁾ D'autres, ont trouvé leurs applications dans divers domaines comme: herbicides,⁽²⁾ colorants,⁽³⁾ antimalariques,⁽⁴⁾ antihépatites,⁽⁵⁾ antibactériens,⁽⁶⁾ antitumoraux,⁽⁷⁾ antifongiques.⁽⁸⁾ Ils sont utilisés également en teinture tel le jaune de quinoléine.⁽⁹⁾

Ces intérêts nous ont incités à synthétiser les dérivés quinoléiques suivant la méthode de **Meth Cohn** et collaborateurs,⁽¹⁰⁾ qui ont développé la réaction de **Vilsmeier-Haach** et ont pu accéder, par l'utilisation du réactif de **Vilsmeier** (POCl₃/DMF), à une large variété de dérivés de la quinoléine différemment substitués.

Plusieurs méthodes de synthèse de dérivés quinoléiques ont été rapportées dans la littérature⁽¹¹⁾ mais à cause de l'importance de leurs propriétés biologiques, le développement de nouvelles méthodes simples, pratiques et efficaces de synthèse de nouveaux dérivés quinoléiques différemment substitués demeure une préoccupation de nombreux chercheurs.

Pour cela, dans notre laboratoire, et pendant quelques années, nous avons développé un axe de recherche qui consiste à préparer des molécules quinoléiques à partir de dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine dans l'espoir qu'elles possèderaient des activités biologiques et pour être également utilisées comme précurseurs dans d'autres réactions. C'est ainsi que nous avons préparé une série de nouveaux dérivés quinoléiques en partant de quelques dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine en appliquant une réaction importante en synthèse organique, appelée réaction de **Biginelli**. Le chimiste italien Pietro Biginelli⁽¹²⁾ a rapporté, pour la première fois, la préparation d'une nouvelle molécule, la **3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**, notée DHPM, par condensation de trois réactifs en une seule étape: le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée, dans l'éthanol comme solvant et l'acide chlorhydrique comme catalyseur (**Schéma 1**).

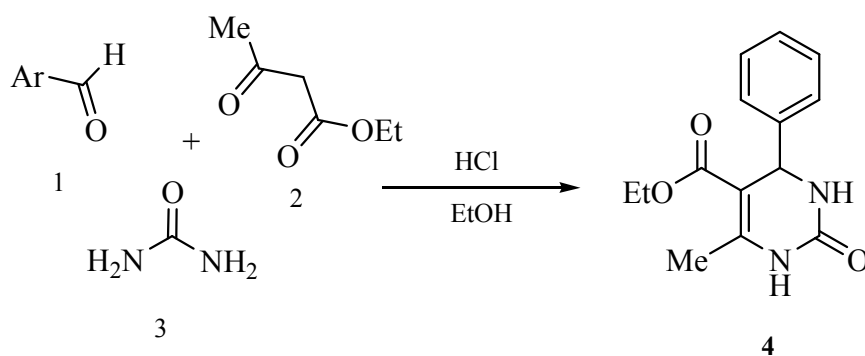


Schéma 1

Par ailleurs, diverses dihydropyrimidinones naturelles et synthétiques fonctionnalisées, occupent une bonne place pour leurs activités biologiques importantes⁽¹³⁻¹⁴⁾, notamment en tant qu'antagonistes des canaux de calcium⁽¹⁵⁾, des 1α -adrenergiques⁽¹⁴⁾, et du neuropeptide Y(NPY)⁽¹⁶⁾. En outre, plusieurs alcaloïdes contenant la structure du noyau de la dihydropyrimidine isolés de sources marines, ont présenté également des propriétés biologiques intéressantes. Parmi lesquels les alcaloïdes de Batzelladine B qui s'avèrent être des inhibiteurs efficaces d'HIV gp-120-CD4⁽¹⁷⁾. De plus, le monastrol est connu comme inhibiteur spécifique de kinesis mitotique, et est considéré comme promoteur pour le développement de nouvelles drogues anticancéreuses⁽¹⁴⁾.

En continuation de notre axe de recherche portant principalement sur la synthèse et l'évaluation biologique des dérivés de la quinoléine et récemment sur les réactions à composants multiples (RMCs), nous décrivons dans ce premier chapitre, la synthèse de quelques dérivés du 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-6-méthyl-2-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle à partir des dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine et ce par l'emploi de la triphénylamine (NPh₃) comme un nouveau catalyseur de la réaction de condensation de Biginelli (**Schéma 2**).

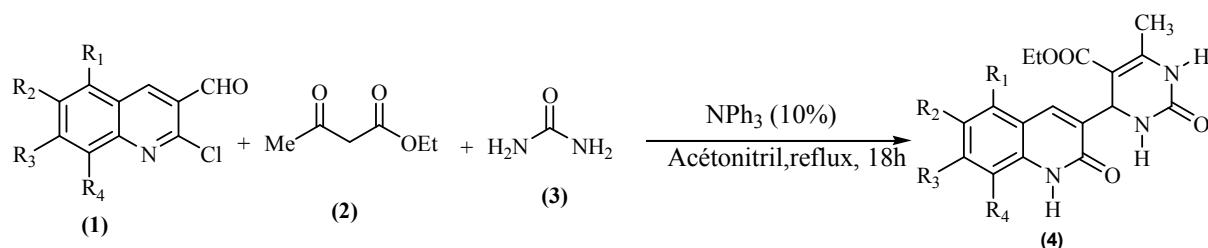


Schéma 2

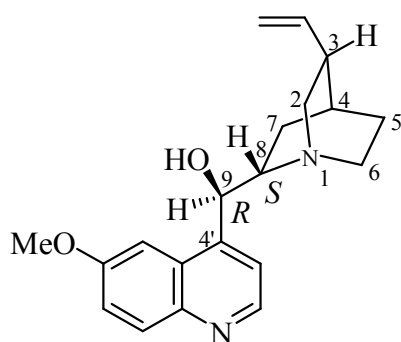
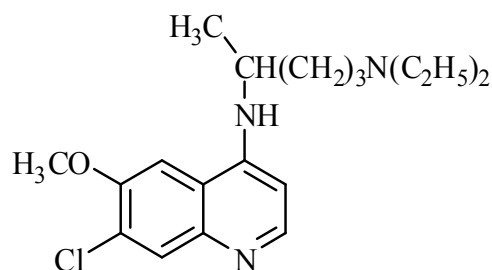
I-1/ Intérêts biologiques des dérivés quinoléiques :

L'intérêt porté à la famille de la quinoléine résulte de leurs nombreuses propriétés biologiques. En effet ces produits présentent généralement des activités antimalarique, anti-tumorale, anti-inflammatoire, antibactérienne, antivirale....

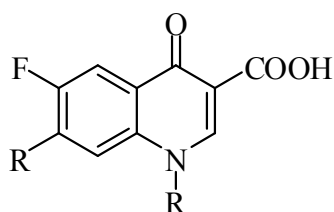
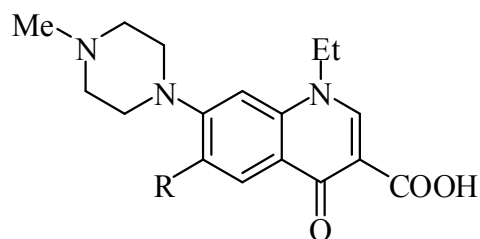
I-1-1/ Activité anti-malarique :

Les infections liées à des parasites de la malaria sont responsables de million de morts chaque année ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* sont les parasites les plus meurtriers de la malaria humaine. Les dérivés quinoléiques tels que la quinine ^(21, 22) présentent depuis longtemps des activités anti-malariques intéressantes. Pour sa disponibilité, sa bonne efficacité et sa faible toxicité, durant quelques années, la chloroquine a été utilisée comme un bon remède anti-malarique.

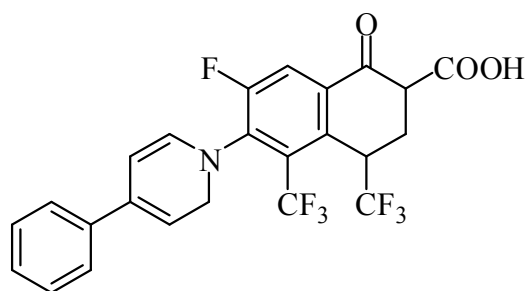
Par ailleurs, l'activité de la chloroquine et autres dérivés analogues a diminué à cause de développement de résistance de parasites de la malaria ⁽²³⁾. Pour cette raison, la découverte de nouveaux agents anti-malariques efficaces et peu toxiques constitue un autre défi pour les chimistes ⁽²⁴⁾.

**Quinine (8*S*, 9*R*)****chloroquine****I-1-2/ Activité antibactérienne :**

De nombreux agents anti-bactériens à base de la quinoléine ont été rapportés dans la littérature, notamment les quinolones possédant une fonction carboxylique en position 3 ^(25, 26), tels que : la Norfloxacin ⁽²⁷⁾ et la Lomofloxacin ⁽²⁸⁾. Cette dernière présente une excellente activité anti-pathogène même dans les cas où la pénicilline, les céphalosporines et les aminoglycosides restent sans action.

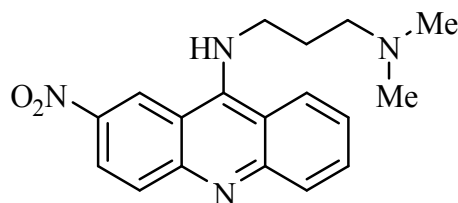
**Norfloxacin****Pefloxacin**

Récemment un autre dérivé de ces quinolones fluorée a été rapporté,⁽²⁹⁾ pour sa capacité particulière d'inhiber la réplication du virus de SIDA (HIV-1) au niveau des cellules infectées chroniquement. Le mécanisme d'action est très compliqué, mais il s'agit globalement de l'interférence avec le processus de la transcription.⁽³⁰⁾

**quinolone fluorés**

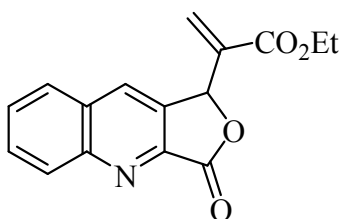
I-1-3/ Activité anti-tumorale :

Les composés 4-[[3-diméthylamino)propyl]amino]nitroquinolones,⁽³¹⁾ qui sont structuralement liés à la Nitracrine, ont prouvé une activité anti-tumorale et en particulier pour le composé suivant :

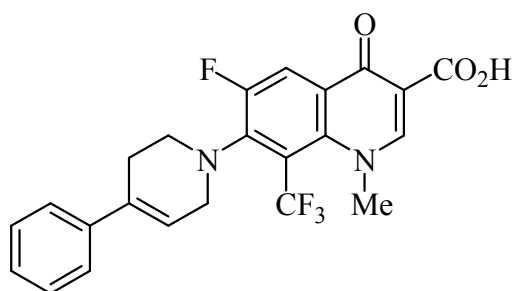
**4-[[3-diméthylamino)propyl]amino]**

nitroquinoléine

Plus récemment, une équipe Brésilienne a démontré l'activité antiproliférative, *in vitro*, de quelques molécules préparées à partir de la réaction de Baylis-Hillman, sur huit lignées cellulaires tumorales humaines. Parmi ces molécules le dérivé phtalique quinoléique (**1**), représenté ci-dessous, exhibe la meilleure activité antiproliférative contre toutes les lignées cellulaires utilisées. ⁽³²⁾

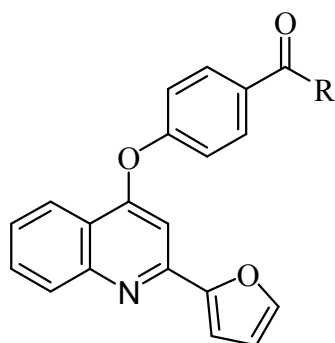
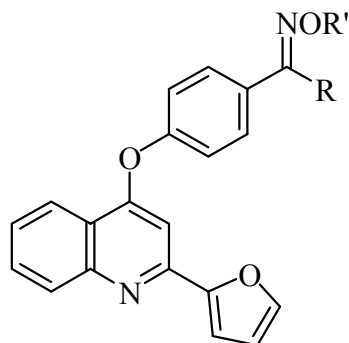
**(1)****I-1-4/ Activité antivirale :**

Depuis l'émergence du SIDA associé au HIV (*human immunodeficiency virus*), la découverte de nouveaux composés antiviraux est devenue une priorité pour la recherche. Dans ce cadre, il a été démontré que le dérivé quinoléique (**2**) représenté ci dessous possède une bonne capacité d'inhiber la réplication du virus de SIDA (HIV-1) dans les cellules infectées chroniquement.

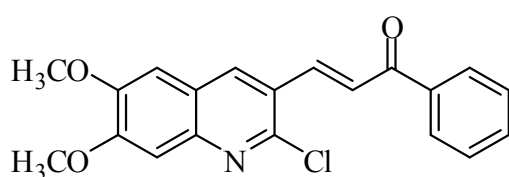
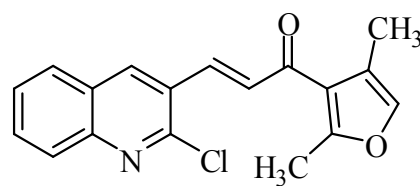
**(2)****I-1-5/ Autres activités :**

Récemment, une évaluation biologique a été entreprise sur certains dérivés synthétiques de type 2-(furan-2-yl)-4-phénoxyquinoléine. Les résultats préliminaires ont montré que quelques uns (composés représentés ci-dessous **3**, **3'**, **4** et **4'**) possèdent une activité anti-inflammatoire potentielle.

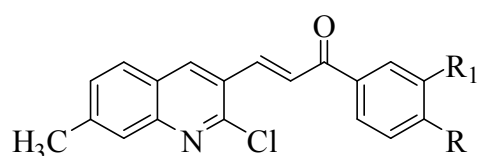
⁽³³⁾

**3: R= Me****3': R= H****4: R= Me, R'= H****4': R= R'= Me**

F. H. Herencia et Coll.⁽³³⁾ ont étudié l'effet anti-inflammatoire des dérivés de la chalcone quinoléiniques (**5**) et (**6**). Les tests portés sur ces composés aussi bien *in vivo* et *in vitro*, sur les macrophages du rat, ont démontré qu'ils sont susceptibles d'inhiber la production de deux enzymes en l'occurrence le cyclooxygénase (**COX-2**) et le nitric oxyde synthase (**NOX**) jouant un rôle capital dans les réactions inflammatoires.

**(5)****(6)**

Les effets biologiques, pharmacologiques et la toxicité des dérivés quinoléiniques chalconiques (**7a-c**)⁽³⁴⁾ ont été étudiés dernièrement.⁽³⁵⁾ Les composés rapportés ont démontré des propriétés antimicrobiennes sur certaines souches dont la *listeria*; ils possèdent également un potentiel immunomodulateur stimulant les macrophages de la muqueuse et bien d'autres cellules. La toxicité testée *in vivo* sur les cellules hépatiques est visiblement marquée, et la détermination de la relation activité structure induisant ainsi le développement de la chimie des hétérocycles en général et celle des biomolécules en particulier.^(36, 37)



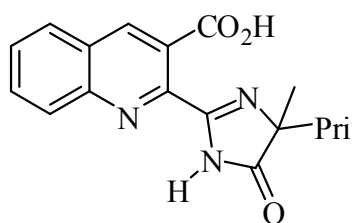
(7.a): $R=R_1=H$

(7.b): $R=R_1=OCH_3$

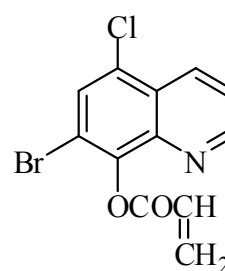
(7.c): $R=OCH_3, R_1=H$

D'autres composés comportant le noyau de la quinoléine sont utilisés également dans le domaine de l'agrochimie. Nous citons comme exemples :

- l'**Imzaquine (8)** qui est un herbicide très puissant occupant un large spectre d'action.
- l'**Halacrinat (9)** est parmi les agents antifongiques les plus employés en agriculture.

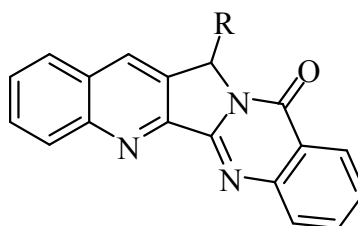


(8)



(9)

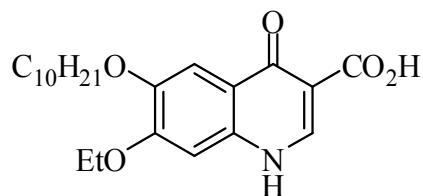
Les nouvelles pyroloquinolazolinequinoléines (**Luotonines A et B: (10) et (11)**) ont été isolées de la partie aérienne de *peganun nigellastum*, qui est utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise pour traiter certaines maladies tels le rhumatisme, abscesses et inflammation ; ces composés ont présenté des propriétés cytotoxiques envers des cellules leucémiques P-300 de souris.⁽³⁸⁾



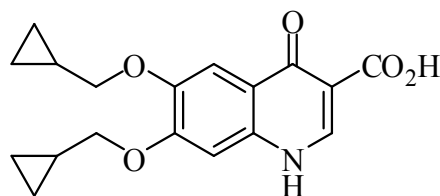
(10) : $R=H$

(11) : $R=OH$

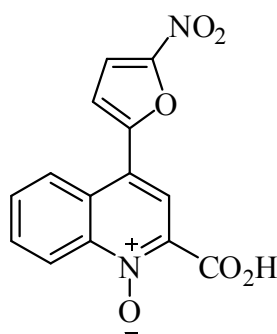
Dans le domaine de la médecine vétérinaire, certains dérivés quinoléiques ont également des activités biologiques. On trouve les antiparasites (**Decoquinat** (12) et **Cyproquinat** (13)),⁽³⁹⁻⁴⁰⁾ et les antibactériens (**Niferoquin** (14)).⁽⁴¹⁾



(12)

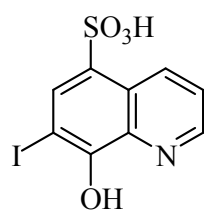


(13)

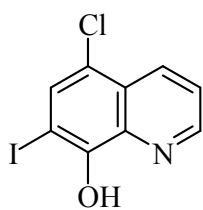


(14)

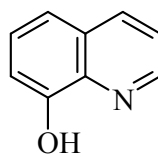
D'autres dérivés ont montré une excellente efficacité thérapeutique comme antiseptiques. Parmi ceux-ci on citera : le **Yatrène** (15), l'**Oxyquinol** (16), et le **Clioquinol** (16).⁽⁴²⁾ L'**Uvéline** (17), par contre, à une utilisation plus spécifique, c'est un protecteur osulaire (yeux sensibles aux radiations ultraviolettes).⁽⁴³⁾



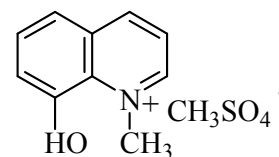
(15)



(16)



(17)



(18)

I-2/ Méthodes de synthèse :

Les quinoléines sont souvent synthétisées à partir des amines aromatiques suivant plusieurs méthodes et différents modes de fermeture de l'hétérocycle (**Schéma 3**).

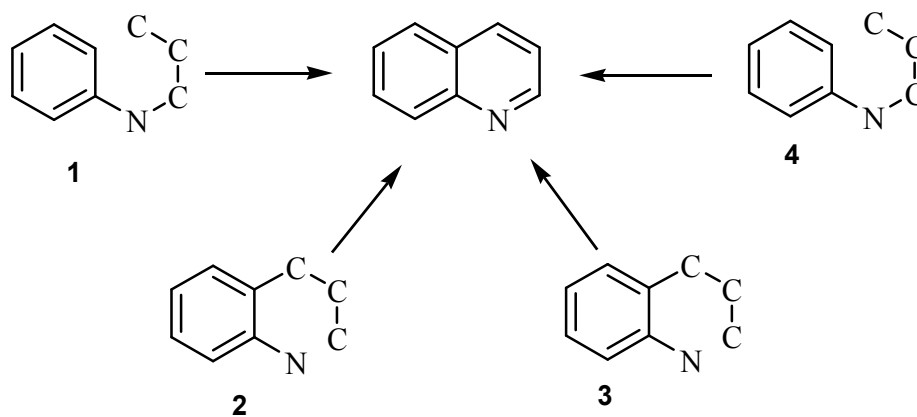


Schéma 3

La première synthèse de la quinoléine a été réalisée en 1879 par Koenig et Coll.⁽⁴⁵⁾

La synthèse consiste à faire passer les vapeurs de l'éthylamine ou d'autres alkylamines sur l'acroléine.

Cette méthode a été rapidement suivie par Skraup et Coll.⁽⁴⁶⁾ Ils ont proposé une méthode générale qui a été utilisée ultérieurement par d'autres chercheurs pour la préparation des dérivés quinoléiques : elle consiste à chauffer des dérivés de l'aniline avec le glycérol en présence de l'acide sulfurique, suivie d'une oxydation (**Schéma 4**) :

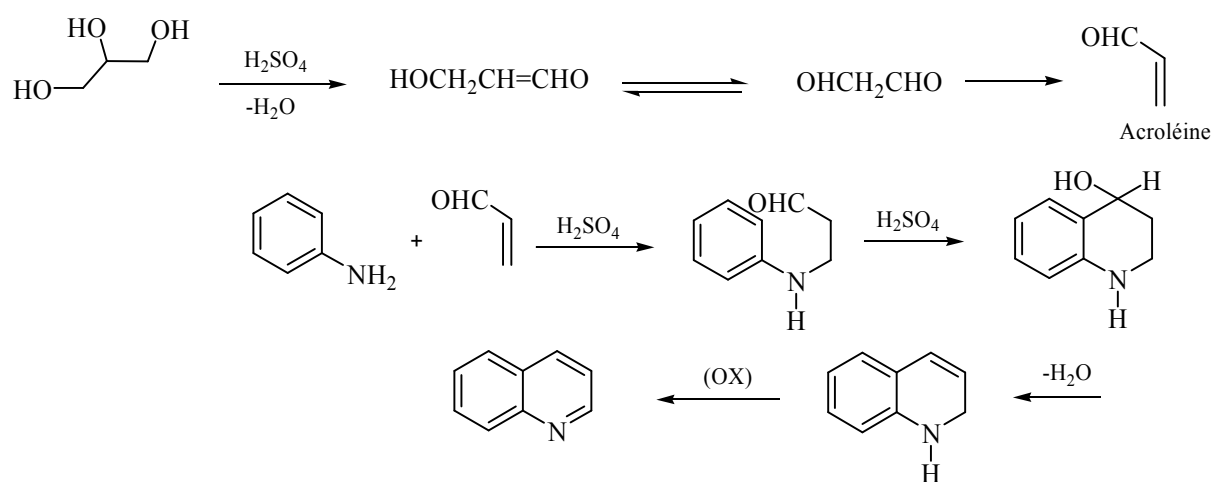
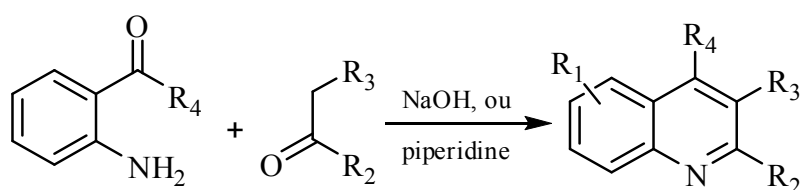


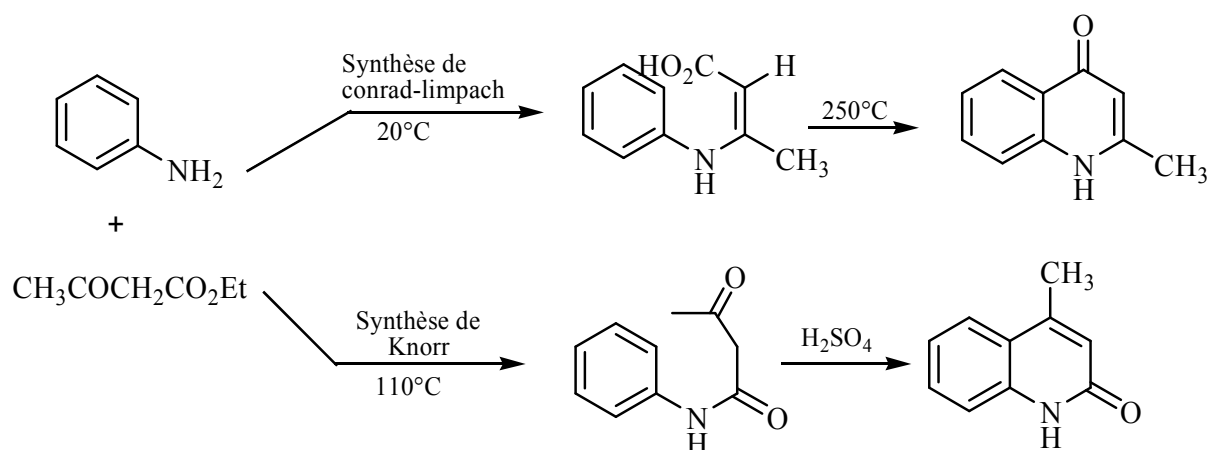
Schéma 4

D'autres synthèses reposant sur le même principe ont été rapportées. On citera, par exemple, la synthèse de **Friedlander**⁽⁴⁷⁾ (**réaction 1**), la synthèse de **Conrad-Limpach**⁽⁴⁸⁾ la synthèse de **Knorr**⁽⁴⁹⁾ (**réaction 2**), et la synthèse de **Combes**.⁽⁵⁰⁾ (**Schéma 5**) :

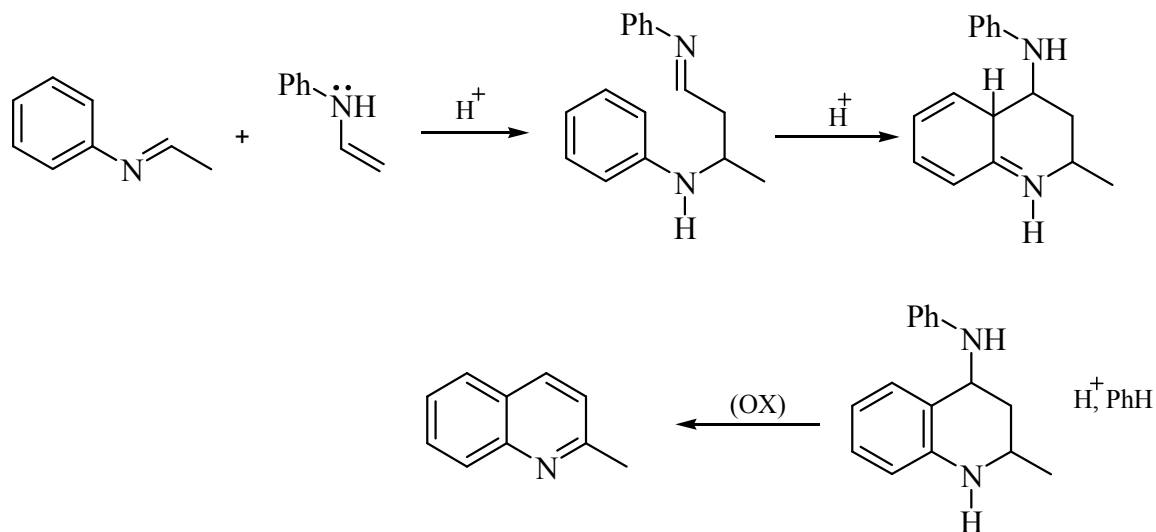
Réaction 1 :



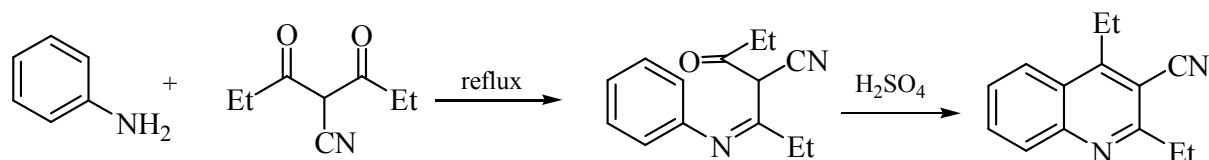
Réaction 2 :

**Schéma 5**

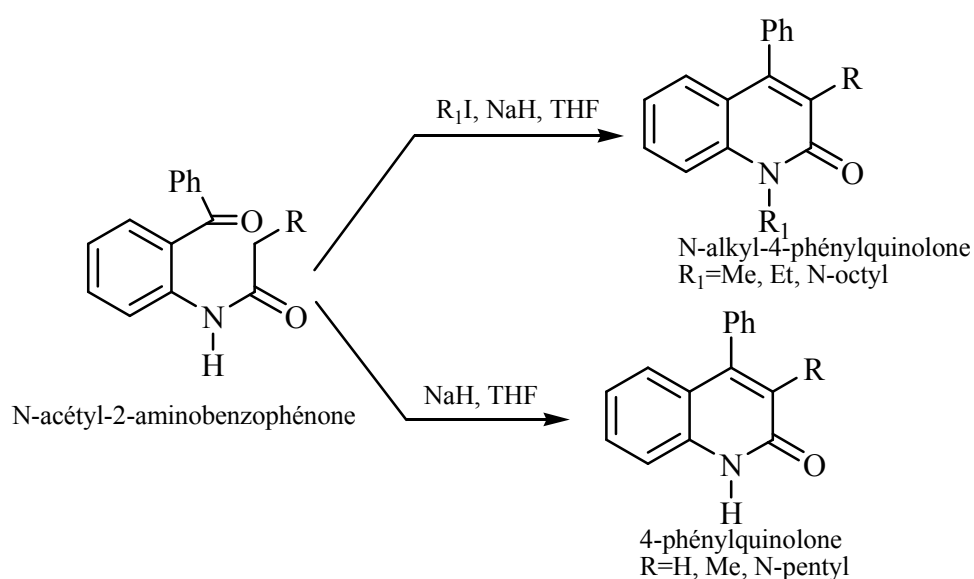
Dans la synthèse de **Doebner-Von Miller**,⁽⁵¹⁾ on a fait réagir l'aniline ou l'un de ses dérivés avec les aldéhydes, en présence d'acide chlorhydrique; les bases de *Schiff* ainsi formées se condensent pour donner les 2-méthyl-4-aniliny-1,2,3,4-tétrahydroquinoléines, qui par oxydation donnent les 2-méthylquinoléines correspondantes (**Schéma 6**) :

**Schéma 6**

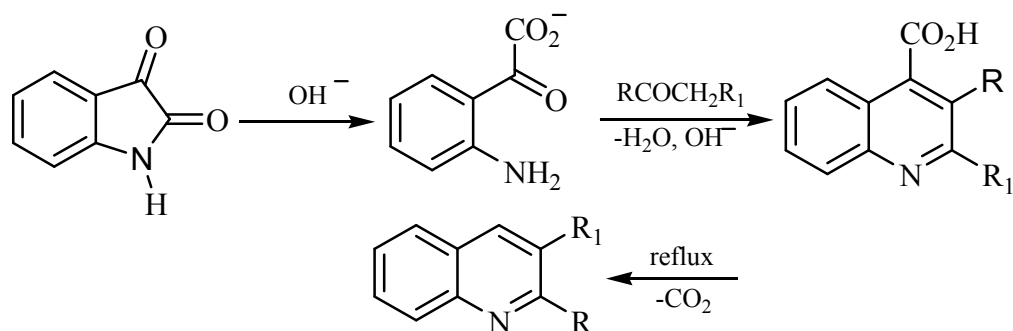
Moley et Simpstone,⁽⁵²⁾ ont également utilisé la méthode précédente pour préparer la 3-cyanoquinoléine à partir de 4-cyanoheptane-3,5-dione (**schéma7**) :

**Schéma 7**

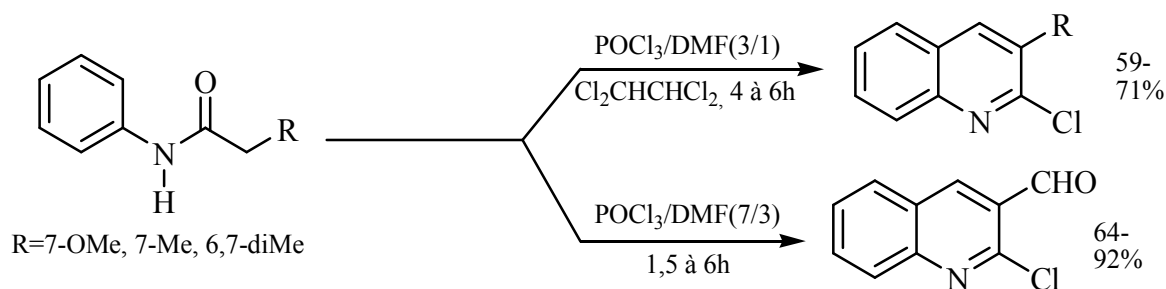
K. Koh-park et J. Joolee ⁽⁵³⁾ ont synthétisé à partir des dérivés de *N*-acétyl-*o*-aminobenzophénone les 4-phénylquinoléin-2-ones avec des rendements variant entre 62% et 83% et ce par l'utilisation de l'hydrure de sodium (NaH) comme base, et les *N*-alkyl-4- phénylquinolones avec des rendements de l'ordre de 75% à 95%. Cette réaction se fait en présence d'iodure d'alkyle (alkyle= méthyle, éthyle, *n*-octyle) suivant le schéma représenté ci-après (**schéma 8**) :

**Schéma 8**

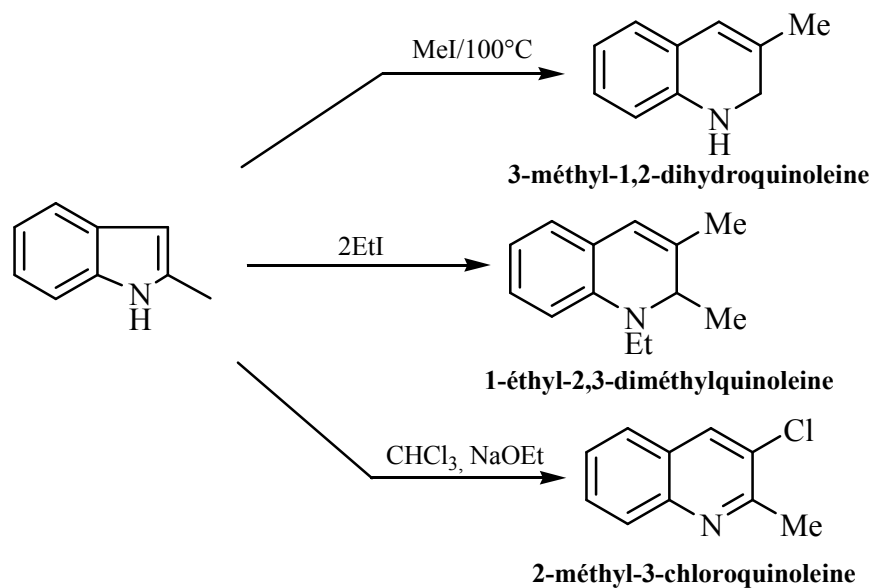
La synthèse de **Pfitzinger** ⁽⁵⁴⁾ est une modification de la méthode de Friedlander. Dans cette réaction, on a employé l'isatin (indol-2,3-dione) au lieu de l'*o*-aminobenzaldéhyde. La réaction dans un milieu basique génère l'ion *o*-aminobenzoylformiate qui réagit avec un dérivé carbonyle pour produire la 4-carboxyquinoléine (**schéma 9**) :

**Schéma 9**

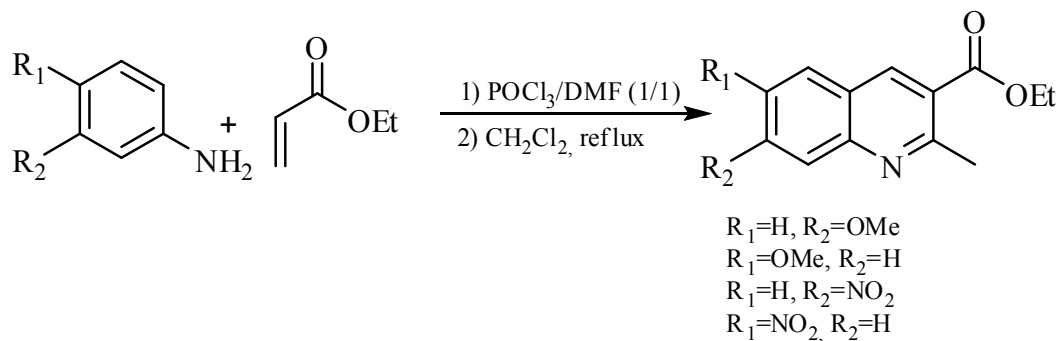
O. Meth-cohn et B. Narine,⁽⁵⁵⁾ ont utilisé les acétanilides ($\text{RC}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_3$) pour préparer des dérivés de la quinoléine dont les 2-chloro-3-formylquinoléines. Ils ont traité l'acétanilide par le réactif de **Vilsmeier** (DMF/ POCl_3) dont la composition détermine la nature des produits (**schéma 10**). La synthèse des 2-chloro-3-formylquinoléines a été légèrement modifiée par la même équipe.⁽⁵⁶⁾ Ils ont chauffé cette fois-ci les acétanilides à 75°C avec le réactif de **Vilsmeier** (DMF/ POCl_3 : 2.5/7).

**Schéma 10**

L'extension du noyau indole par l'action des halogénures d'alkyles⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾ ou même du chloroforme en présence de l'éthanoate de sodium⁽⁵⁹⁾ permet aussi d'accéder à une gamme variée de dérivés quinoléiques (**schéma 11**) :

**Schéma 11**

Adams et coll.⁽⁶⁰⁾ ont pu arriver aux dérivés quinoléiniques substitués par la condensation d'esters α,β -insaturés sur les dérivés de l'aniline en présence du réactif de **Vilsmeier** (POCl_3/DMF) (**schéma 12**) :

**Schéma 12**

Dans ce contexte, nous avons appliqué la réaction de Biginelli avec quelques dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine pour accéder à une nouvelle série de quinoléines multifonctionnelles du type 6-méthyl-2-oxo-4(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle (schéma 13).

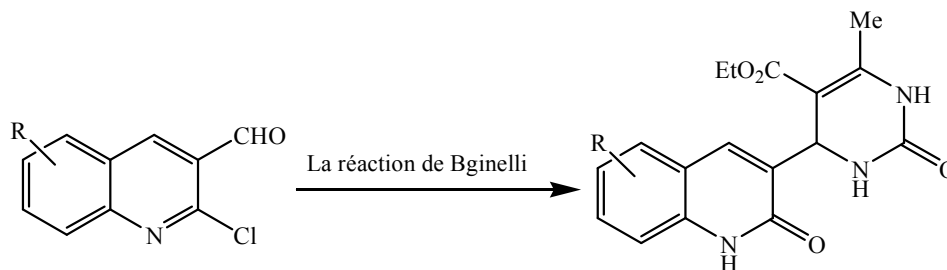
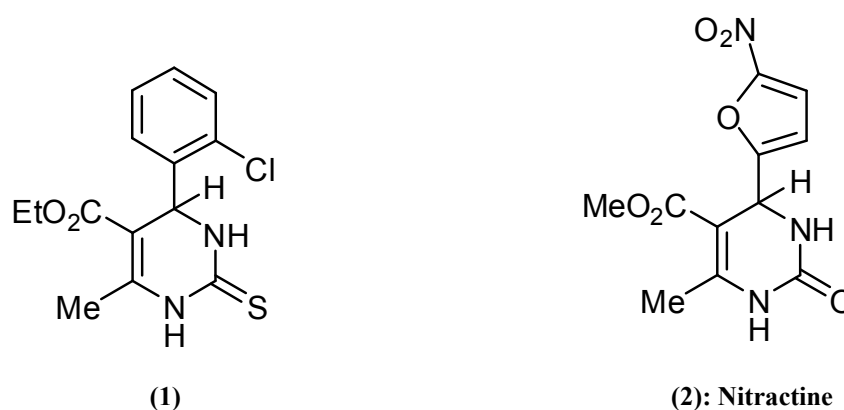


Schéma 13

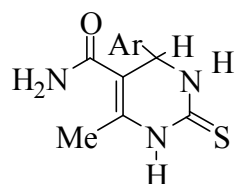
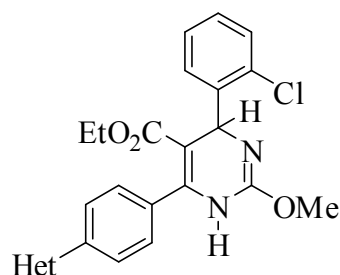
II-1-Intérêts biologiques des dérivés de Biginelli :

Les composés de Biginelli montrent une gamme diverse d'activités biologiques. Dès l'année 1930, quelques dérivés simples tel le composé **(1)**, ont été déjà utilisés comme agents de la protection de la laine contre les mites.⁽⁶¹⁾ Plus tard, l'intérêt concentré sur l'activité antivirale⁽⁶²⁾ des composés de Biginelli a mené par la suite, au développement de la **Nitractine (2)** qui présente une excellente activité anti-virale.⁽⁶³⁻⁶⁴⁾ Elle exhibe également une activité antibactérienne modeste.⁽⁶⁵⁾

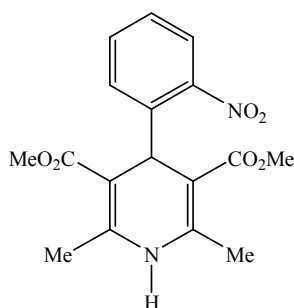


La 3,4-dihydropyrimidinone et certains de ses analogues tels les pyrimidine-5-carboxamides⁽⁶⁶⁾ de type **(3)** ont été utilisés comme agents anti-tumoraux,⁽⁶⁷⁾ anti-inflammatoires⁽⁶⁸⁾ et analgésiques.⁽⁶⁹⁾ Ils ont montré également une activité inhibitrice d'agrégation des plaquettes de sang.⁽⁷⁰⁾ Certains

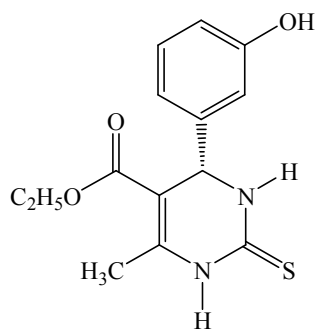
dérivés 1,4-dihydropyrimidiniques **(4)** sont des facteurs antagonistes utiles dans l'activation des plaquettes du sang,⁽⁷¹⁾ tandis que d'autres inhibaient la prise élevée de l'adénosine par les thrombocytes.⁽⁷²⁾

**(3)****(4)**

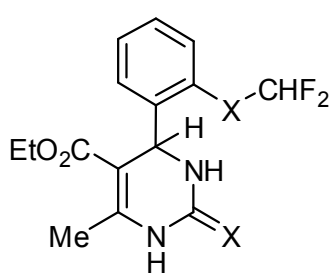
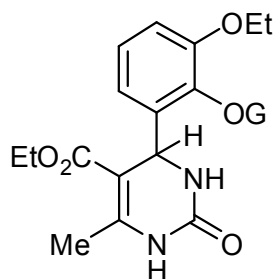
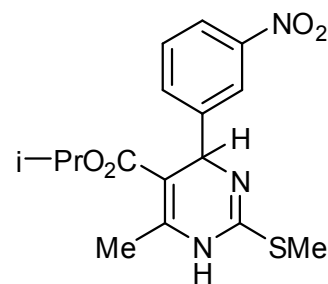
L'intérêt principal lié aux composés de Biginelli, est cependant, dû à la forte activité anti-hypertensive que présentent quelques uns de ces dérivés. Puisque les dihydropyrimidines sont structurellement très proches aux dihydropyridines (comme par exemple la **Nifedipine (5)**) qui sont largement utilisées dans la médecine cardiovasculaire, et ont servi d'outil important à l'étude de la structure et les fonctions des canaux de calcium.⁽⁷³⁾

**(5)**

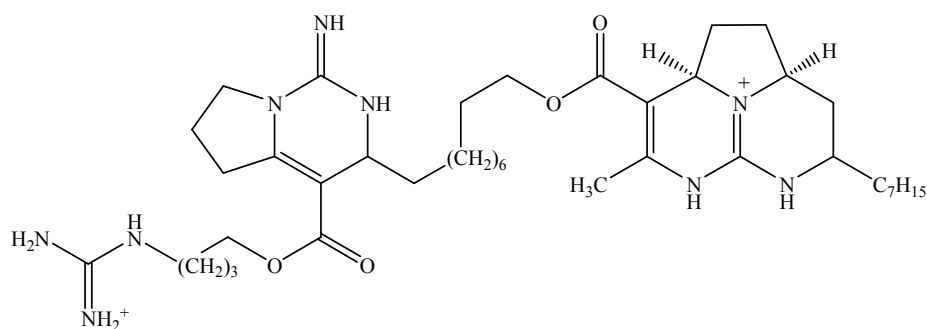
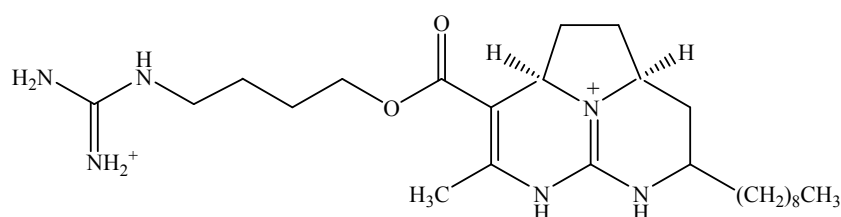
La 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4(3-hydroxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione nommé le **Monastrol**⁽⁷⁴⁾ est une nouvelle molécule perméable qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux. Le Monastrol a été identifié comme un composé qui affecte précisément la division cellulaire (mitose) par un nouveau mécanisme qui n'implique pas le ciblage de la tubuline.

**(S) Monastrol**

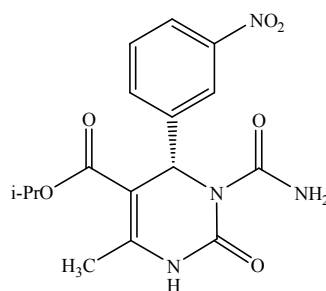
Le nombre de publications et brevets traitant l'activité cardiovasculaire des dihydropyrimidines s'est développés rapidement: Les esters α,β -aminoéthyle ont une activité cardiovasculaire modérée.⁽⁷⁵⁾ En effet, les composés **(6)**,⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾ **(7)**⁽⁷⁸⁾ ou les S-Alkyl-1,4-dihydropyrimidines **(8)**⁽⁷⁹⁾ ont montré *in vivo* une activité contre l'hypertension.⁽⁸⁰⁾

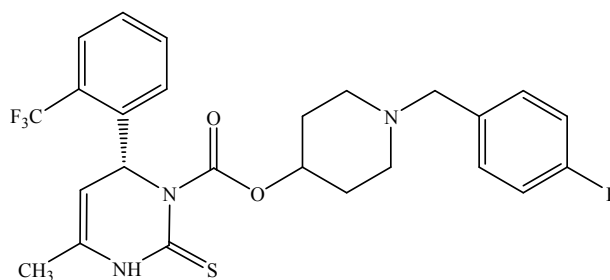
**(6): X=O, S****(7): G=2,3,4,6-tetra-O-acétyl-****(8)** **β -D-glucopyranosyl**

En dehors des dérivés des DHPMs synthétiques, plusieurs produits marins naturels, avec des activités biologiques intéressantes contenant les dihydropyrimidine-5-carboxylates de base ont été isolés,⁽⁸¹⁻⁸²⁻⁸³⁾ parmi les plus importants, sont les alcaloïdes **Batzelladine A** et **B**⁽⁸¹⁾ et la **Crambine**.⁽⁸²⁾

**Batzeladine A****Batzeladine B****II-1-1- Activité anti-hypertensifs :**

Ayant des propriétés pharmacologiques importantes, comme des agents anti-hypertensifs actifs oralement, ⁽⁸⁴⁾ le **SQ 32.926 (9)** et le **SQ 32.547 (10)** ont prouvé également leur efficacité inhibitrice d'échange de calcium à travers les canaux cellulaires. Cependant cette efficacité est observée exclusivement pour les énantiomères (*R*) de ces composés. ⁽⁸⁵⁾

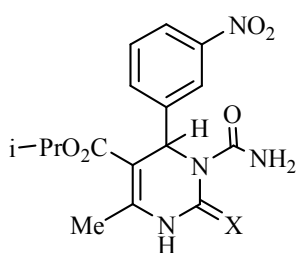
**(9)**



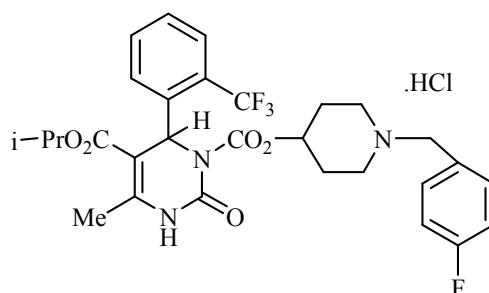
(10)

Plusieurs modifications portées sur la nature des substituants en N-3 ont finalement mené à des agents anti-hypertensifs efficaces et durables par voie orale.⁽⁸¹⁾ La résolution des deux énantiomères de ce composé a démontré que son activité biologique provient seulement de l'énantiomère (R), qui est analogue de l'**Amlodipine (11)**.⁽⁸²⁾

En 1992 un autre dérivé (**12**), dont le groupement amine en position 3 est substitué, a été synthétisé et on a trouvé que l'énantiomère (R) est encore le plus favorable.⁽⁸³⁾

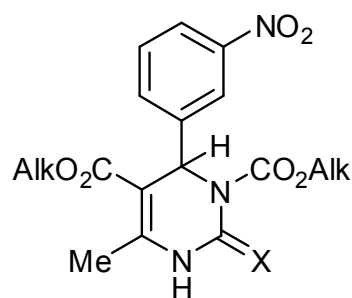


(11)

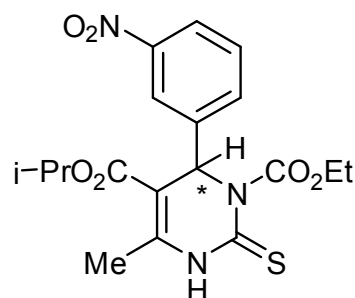


(12)

Parmi les dérivés les plus efficaces, en tant qu'agents bloqueurs de canaux de calcium, ce sont les produits de Biginelli comportant deux groupements esters comme par exemple les composés (**13**) et (**14**). Bien que l'activité de ces composés est comparable à celle des dihydropyridines,⁽⁸⁴⁾ la plupart d'entre eux sont exemptes d'activité antihypertensive *in vivo*,⁽⁸⁵⁾ ceci peut être expliqué par le métabolisme rapide de ces composés dans l'organisme lors du traitement par voie orale.⁽⁸⁶⁾



(13): X=O, S

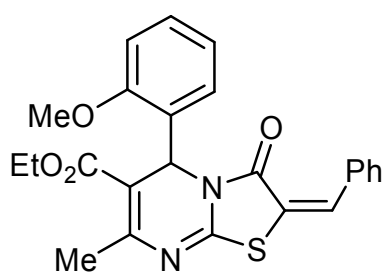


(14): R =4-nitrophényl

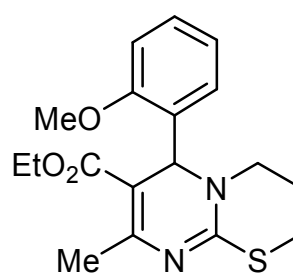
II-1-2-Activité anti-inflammatoire :

On a rapporté également que les DHPMs, tel le 2-benzylidène-5-(2-méthoxyphényl)-7-méthyl-3-oxo-3,5-dihydro-2H-thiazolo[3,2-a]-pyrimidine-6-carboxylate d'éthyle (**15**) et le 6-(2-méthoxyphényl)-8-méthyl-2,3,4,6-tetrahydropyrimido[2,1-b]-[1,3]thiazine-7-carboxylate d'éthyle (**16**) ont prouvé une activité anti-inflammatoire.⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾

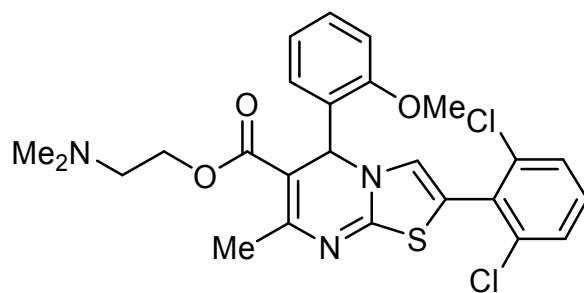
Récemment, le 2-(diméthylamino)éthyl-2-(2,6-dihchlorophényl)-5-(2-méthoxyphényl)-7-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate (**17**) a montré une très bonne activité antagoniste des récepteurs de glutamate du groupe 2-amicomolar.⁽⁸⁹⁾ L'activité fongicide envers l'*Ochraceus d'Aspergille noir* a été confirmée pour des 2-thioxo-3,4-dihydropyrimidinones simples.⁽⁹⁰⁾ Un brevet récent a révélé le relation entre les structures des DHPMs avec l'activité antagoniste du neuropeptide Y (NPY).⁽⁹¹⁾



(15)



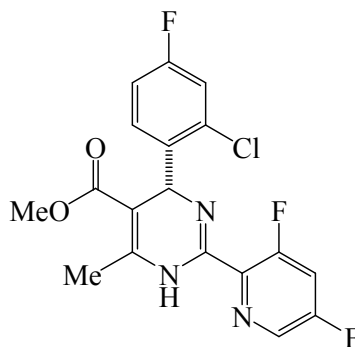
(16)



(17)

II-1-3-Activité antivirale :

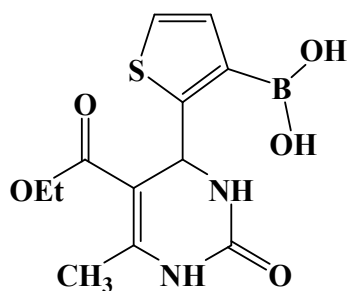
D'autre part une bonne activité inhibitrice de l'hépatite B a été réalisée par l'emploi d'un composé **(18)** de synthèse ⁽⁹²⁾ dont la structure est figurée ci-dessous, présente des propriétés inhibitrices non nucléotidiques de la réplication du virus de l'hépatite B. Il a été démontré également que cette activité est liée exclusivement à l'énantiomère (*S*) de ce composé.



(18)

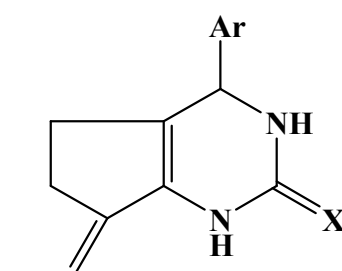
II-1-4-Activité anti-tumorale :

Certains de ces analogues ont montré également un large spectre d'activité anti-tumorale, qui est un exemple distinctif de la sélectivité envers des cellules infectées telles que celles de la leucémie. Des études initiales ont montré que le dérivé de la DHPM **(19)** a un potentiel thérapeutique comme un agent puissant contre les cellules malignes du cancer du sein. ⁽⁹³⁾



(19)

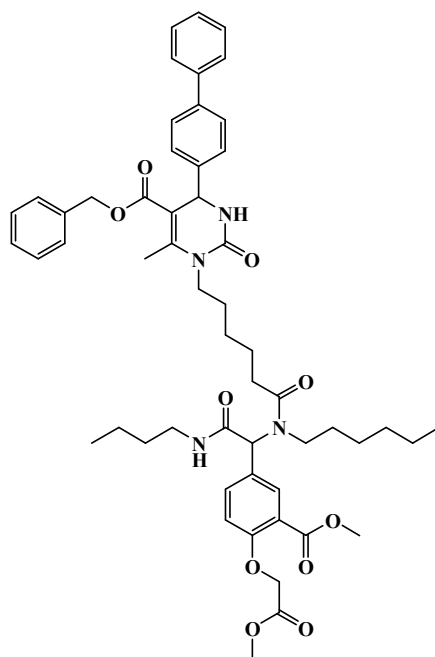
Il a été récemment découvert que certains pyrimidinones fusionnées comportant un motif arylidène tel le composé (20) sont des agents anti-tumoraux puissants.⁽⁹⁴⁾



(20)

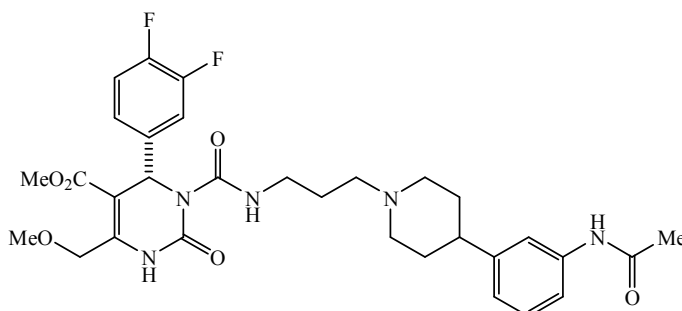
II-1-5- Activité antiprolifératif :

Toute une librairie de composés dihydropyrimidinone a été préparée dans le but d'identifier d'autres molécules avec des activités physico-chimiques, biochimiques et cellulaires améliorée (diminution de poids moléculaire, la lipophilie et l'augmentation de solubilité).^(95, 96) Il s'est avéré aussi que le composé (21) est un agent antiprolifératif, mais malheureusement ce dernier dispose d'un poids moléculaire élevé, d'une faible solubilité et d'une haute lipophilie.



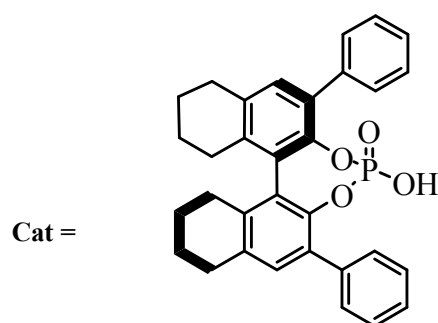
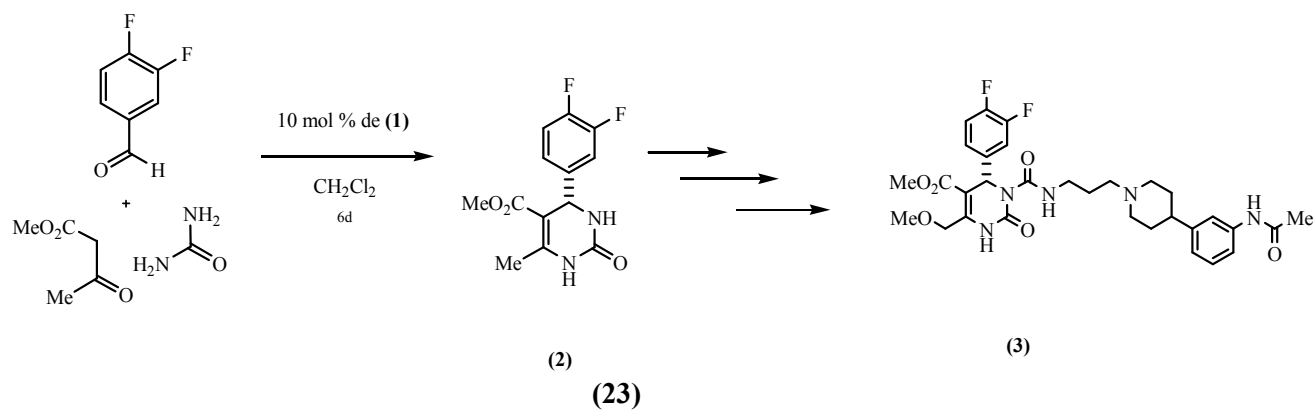
(21)

Borowsky et Coll. ⁽⁹⁷⁾ ont réalisé une étude récente qui a mis en évidence l'activité du composé (22) comme un antagoniste spécifique des récepteurs de type 1 de l'hormone de la mélanine, qui est un polypeptide produit essentiellement par l'hypothalamus latéral, et joue un rôle essentiel dans la prise alimentaire et la régulation de la balance énergétique, ⁽⁹⁸⁾ qui pourrait également intervenir dans les troubles de l'humeur.

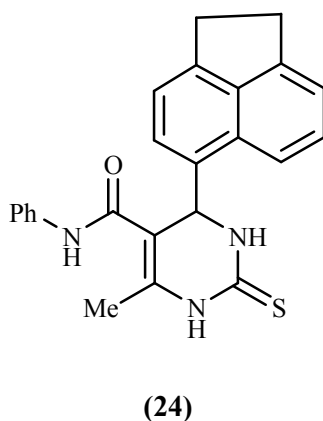


(22)

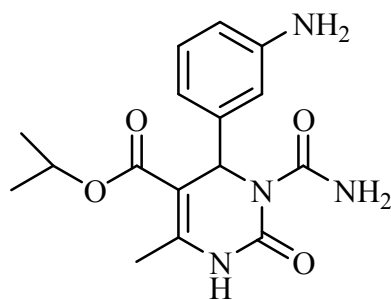
Gauss et Schaus ⁽⁹⁹⁾ ont employé une méthode énantiosélective pour la synthèse des inhibiteurs de MCH1-R (23) en utilisant un catalyseur asymétrique (1). Ils ont été capables de préparer la dihydropyrimine (2), un précurseur de (3) avec 96 % de rendement.



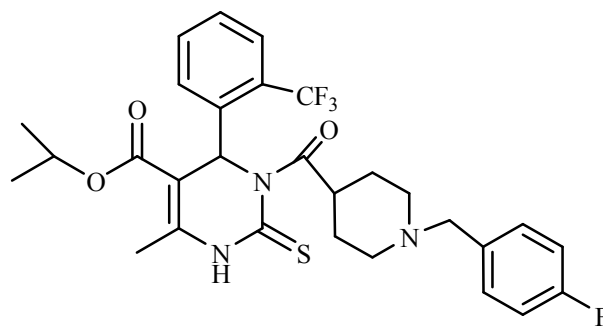
Le 4-(1,2-dihydroacénaphthylèn-5-yl)-6-méthyl-N-phényl-2-thio-3,4-dihydropyrimidin-5-carboxamide (**24**) présente également des propriétés antibactériennes contre quelques souches résistantes.⁽¹⁰⁰⁾



Plus récemment, quelques DHPMs ont été préconisée en tant qu'agents actifs par voie orale. Le 4-(3-aminophényl)-3-carbanoyl-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate d'isopropyle (**25**) et le 3-(1-(4-fluorobenzyl)piperidine-4-carbonyl-6-méthyl-2-thio-4-(2-trifluorométhyl)phényl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate d'isopropyle (**26**)⁽¹⁰¹⁾ ont démontré qu'ils sont de bons agents anti-hypertensifs.



(25)



(26)

II-2- Méthodes de synthèse des dérivés de Biginelli :

Depuis que les dihydropyrimidines DHPMs et leur analogues soufrés ont montré des propriétés biologiques et pharmacologiques diverses, ⁽¹⁰²⁾ plusieurs méthodes pour préparer ces composés ont été développées et la réaction de Biginelli a reçu progressivement une importance considérable et particulière dans les programmes de recherche. ⁽¹⁰³⁾

II-2-1-La synthèse originale de Biginelli

En 1893, le chimiste Italien "Pietro Biginelli" ⁽¹⁰⁴⁾ a rapporté pour la première fois la synthèse de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one suivant une réaction de cyclocondensation à composants multiples, et ce en faisant réagir à la fois un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée. La réaction a été effectuée à reflux dans l'éthanol et sous catalyse de HCl concentré pendant un temps approprié.

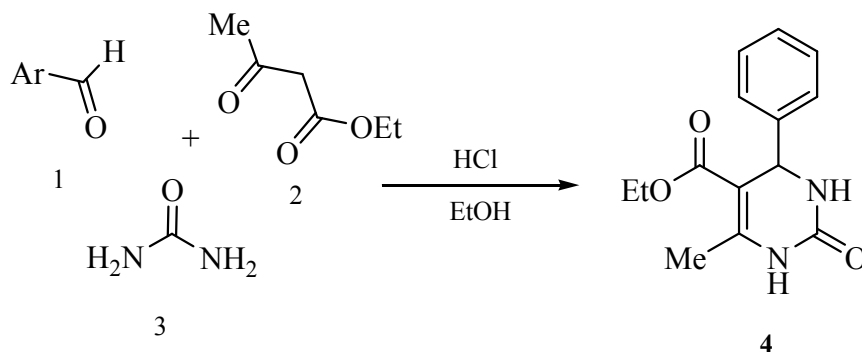


Schéma 14

Au passé, peu de méthodes attrayantes pour synthétiser ce type d'hétérocycle ont été connues, mais la plupart d'entre elles emploient des conditions réactionnelles anhydres et des acides de Lewis.⁽¹⁰⁵⁾

Récemment, de nouvelles méthodes ont été découvertes, toutefois ces

Dernières impliquent des séquences multiples et des conditions dangereuses⁽¹⁰⁶⁾ et plusieurs prennent également beaucoup de temps.

Cela a mené à la mise au point de plusieurs protocoles améliorés, et par conséquent, le développement des méthodes de synthèse catalytiques efficaces et rapides est devenu une nécessité pour la production de ce type de composés multi-fonctionnalisés, donc présente un axe de recherche intéressant pour les chimistes de synthèse organique.

Pour améliorer les rendements et les temps de réactions, l'emploi des catalyseurs dans la condensation de Biginelli a pris un rythme de plus en plus accéléré. Nous décrivons dans ce paragraphe quelques catalyseurs de cette réaction. Dans ce qui suit nous allons rapporter quelques exemples de synthèse des DHPMs sous différents types de catalyse :

II-2-2-Les acides des Lewis :

II-2-2-1-A partie de MCl_n (M = atome) :

Une avancée tout à fait remarquable a été effectuée dans la synthèse organique et particulièrement dans la réaction de condensation de Biginelli, en utilisant de nouveaux produits à caractère acide de type acides de Lewis comme catalyseurs.

Au début de la dernière décennie un grand nombre de publications est apparu, on utilise les différents types d'acides de Lewis, dont la plupart sont dotés de propriété métalliques.

Une synthèse efficace des 3,4-dihydropyrimidinones utilisant le chlorure de lanthane heptahydraté comme catalyseur, en plus des réactifs traditionnels de la réaction de Biginelli: l'urée ou la thiourée, un ester β -cétonique et un aldéhyde dans l'éthanol. Comparée aux conditions classiques, cette méthode donne les produits attendus avec de bons rendements (56-97%)⁽¹⁰⁷⁾ (**Schéma 15**).

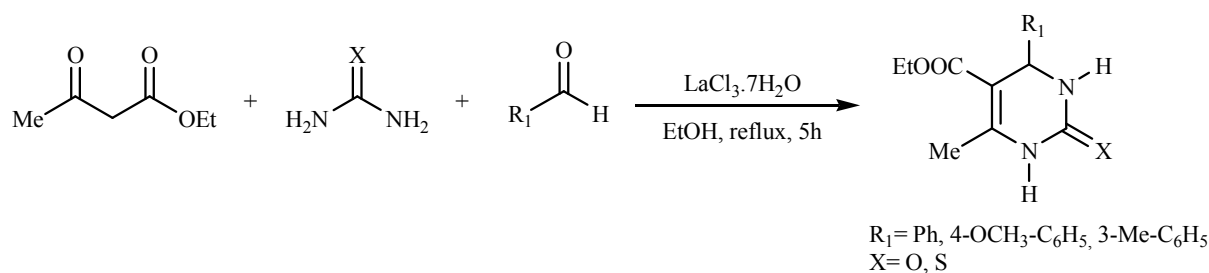


Schéma 15

Le perchlorate de lithium catalyse efficacement la réaction d'un aldéhyde, un β -cétoster et l'urée à reflux de l'acétonitrile pour produire les dihydropyrimidinones correspondante avec d'excellents rendements sous conditions neutres ⁽¹⁰⁸⁾ (**Schéma 16**).

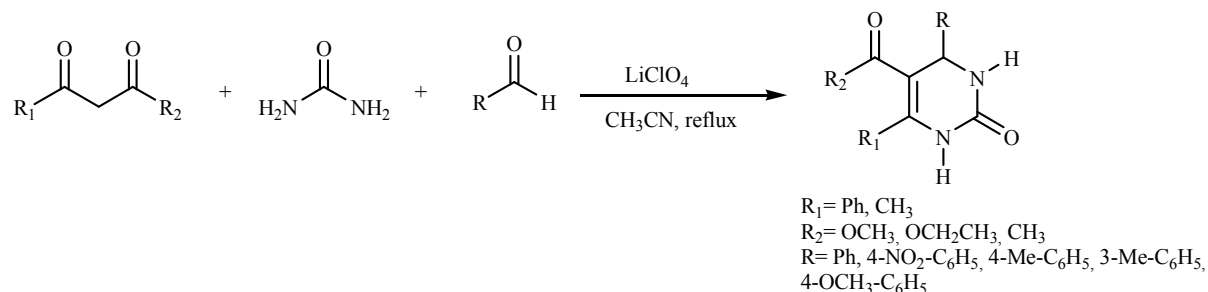


Schéma 16

Young-wook et Coll. ont rapporté un nouveau protocole pour la synthèse des dihydropyrimidinones et leurs analogues soufrés ⁽¹⁰⁹⁾ en utilisant une quantité catalytique de tétrachlorure de silicium **SiCl₄** dans la condensation d'un aldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée dans un mélange de solvant DMF/CH₃CN à température ambiante.

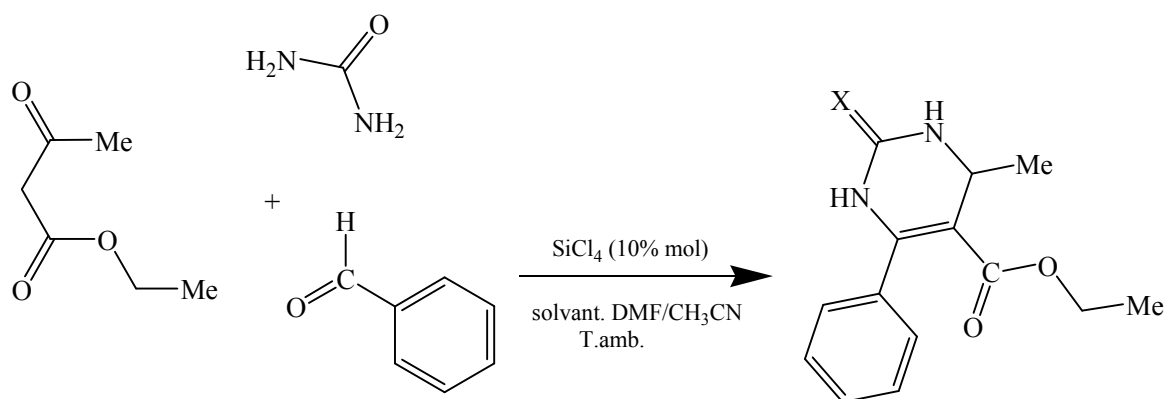
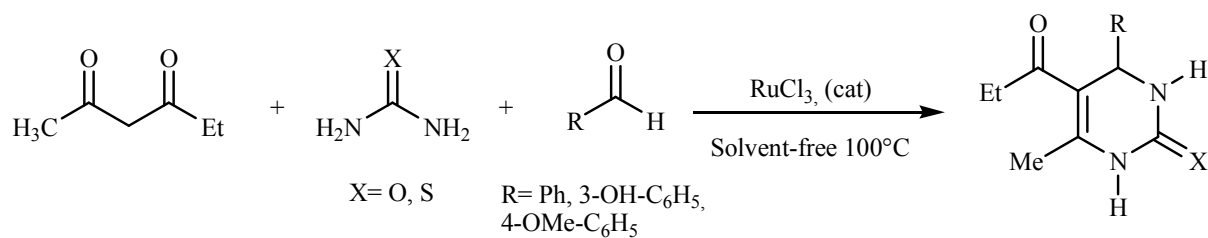


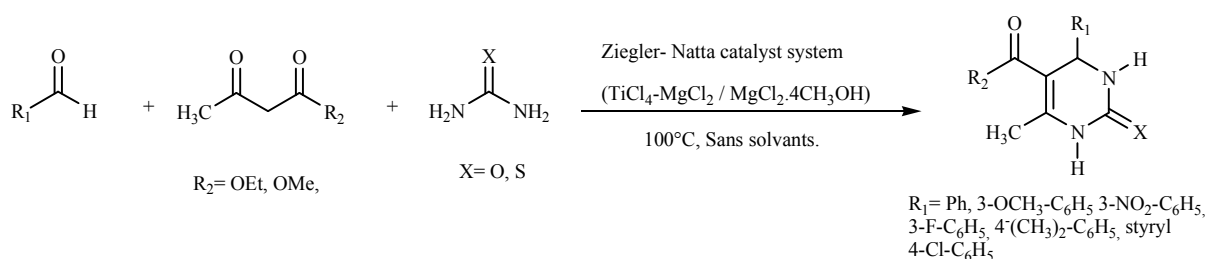
Schéma 17

Le chlorure de ruthénium (III) a été également utilisé pour catalyser la réaction de Biginelli d'un aldéhyde, un β -cétoster, et de l'urée (ou la thiourée) pour préparer les 3,4-dihydropyrimidine-2-(1H)-ones correspondantes avec d'excellents rendements. ⁽¹⁰⁹⁾

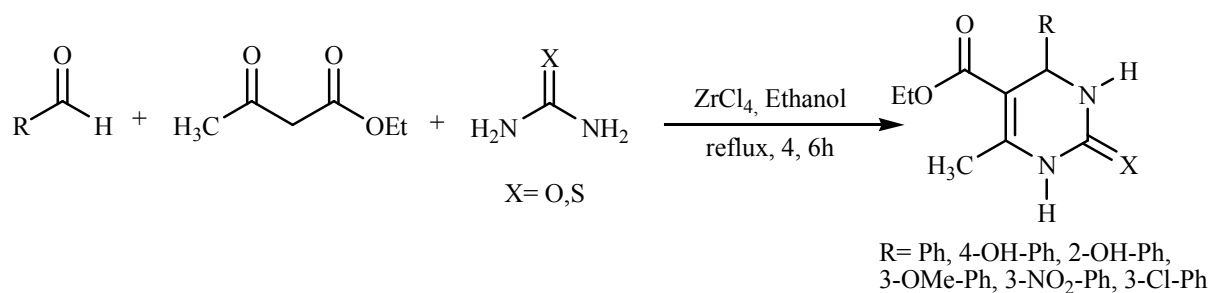
(**Schéma 18**).

**Schéma 18**

La synthèse de 3,4-dihydropyrimidines/thiones avec le couple catalyseur $\text{TiCl}_4\text{-MgCl}_2$ sans solvants donne les DHPMs désirées avec de bons rendements⁽¹¹⁰⁾ (39% à 90%) (**Schéma 19**) :

**Schéma 19**

Le tétrachlorure de Zirconium a aussi été employé avec succès comme catalyseur dans la synthèse des dérivés 3,4-dihydropyrimidinones/thiones.⁽¹¹¹⁾ (**Schema 20**)

**Schéma 20**

Le chlorure de zirconium (II)⁽¹¹²⁾ (**Schéma 21**) catalyse efficacement la synthèse des DHPMs :

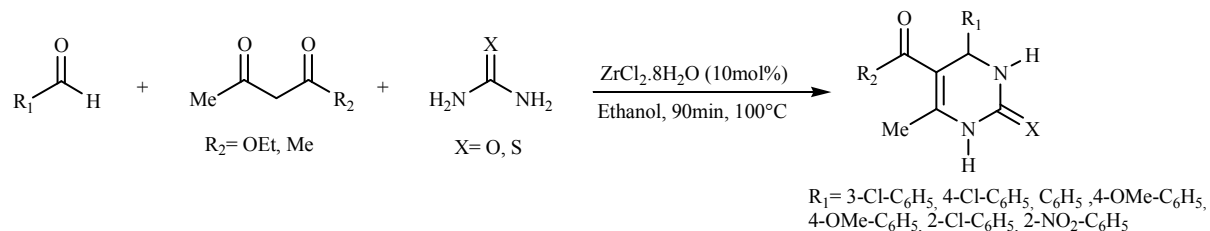


Schéma 21

Des réactions de Biginelli ont été réalisées en utilisant le ZrCl_4 ou le $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseurs efficaces de ces réactions. Un temps de réaction plus court que la plupart des méthodes classiques a été réalisé quand le ZrCl_4 a été employé. En général, les 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones et les thio-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones ont été obtenues avec de bons rendements.⁽¹¹³⁾ (**Schéma 22**).

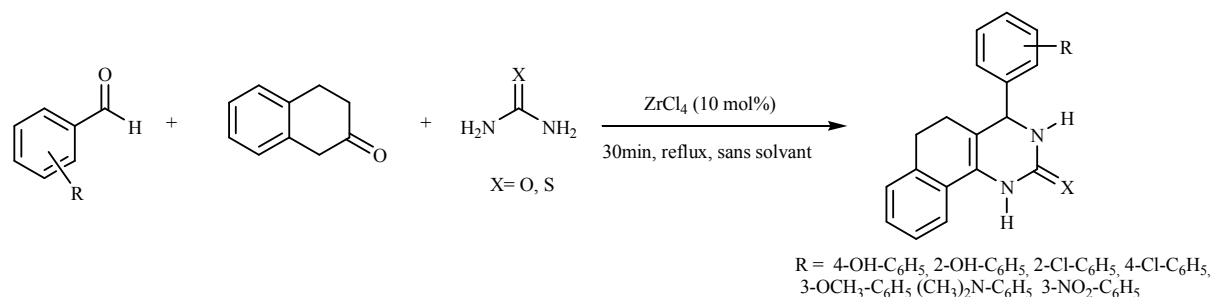


Schéma 22

Par ailleurs le chlorure d'antimoine III agit sur la cyclocondensation de Biginelli entre l'urée, les aldéhydes et l'acétoacétate d'éthyle, comme un bon catalyseur.⁽¹¹⁴⁾ qui permet la synthèse des produits souhaités avec de bons à excellents rendements (**schéma 23**).

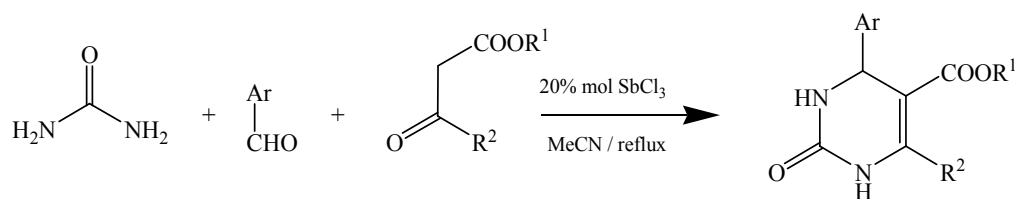


Schéma 23

Le chlorure d'ytterbium YbCl_3 a été employé avec succès comme catalyseur dans la synthèse des dérivés 3,4-dihydropyrimidinones/thiones (produits de Biginelli). Les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements⁽¹¹⁵⁾ (**schéma 24**).

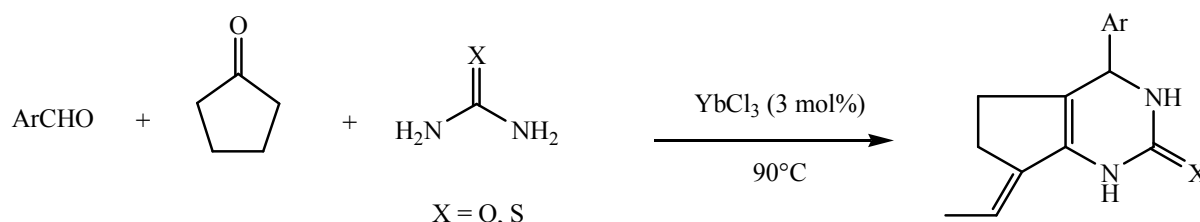


Schéma 24

Cependant la méthode suivie par Z.-T. Wang et Coll.⁽¹¹⁶⁾ via la réaction de Biginelli a donné les produits souhaités en une étape dans laquelle ils ont fait réagir à la place des composés 1,3-dicarbonylés, des cétones avec un seul groupe carbonyle tels que la 3,4-dihydronaphthalèn-1(2*H*)-one et les dérivés de l'acétophénone par l'emploi de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1 mmol). Ils ont trouvé également que l'addition de TMSCl au mélange réactionnel a pour effet d'obtenir de bons résultats par rapport aux rendements réalisés ultérieurement après un temps relativement long (12h) (**schéma 25**).

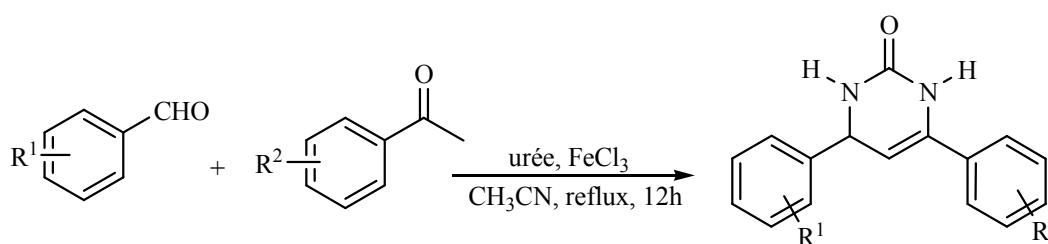
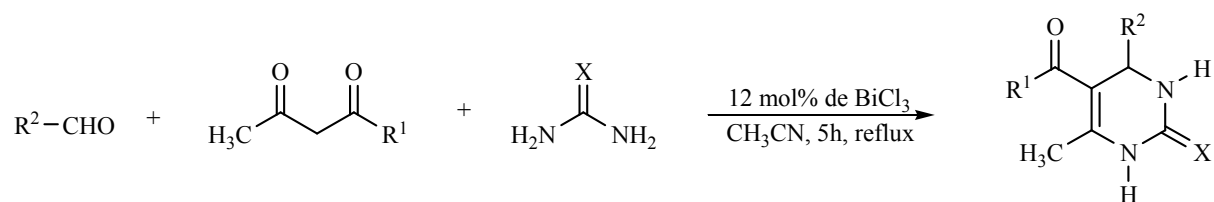
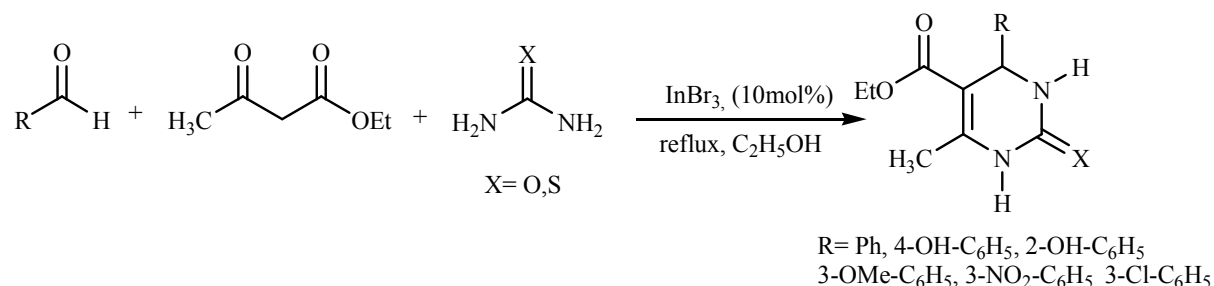


Schéma 25

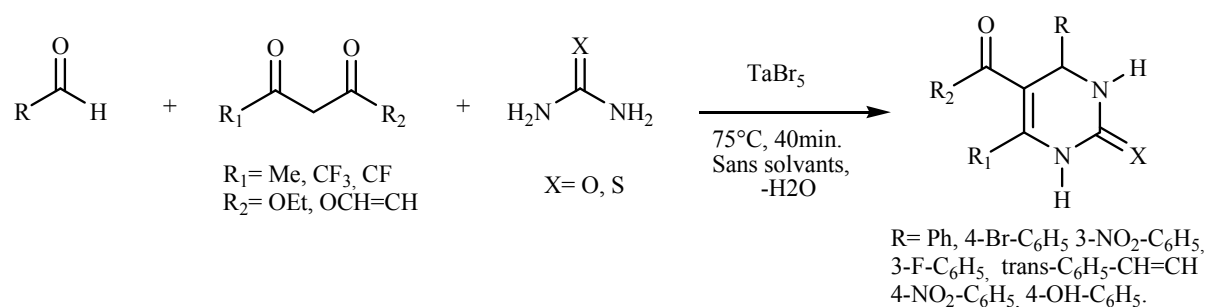
De même, Le chlorure de bismuth(III) s'est avéré très efficace comme catalyseur de la réaction de condensation de Biginelli. La méthode marche très bien même avec les aldéhydes aliphatiques qui donnent habituellement des rendements médiocres dans la réaction classique de Biginelli. Plusieurs types de catalyseurs de bismuth ont été identiquement employés dans cette réaction, comme par exemple le triflate de bismuth qui donne les DHPMs correspondantes avec de bons rendements dans l'éthanol absolu ou le tétrahydrofurane. De même, l'utilisation de chlorure de bismuth a été rapportée encore par Kaimal et Coll.⁽¹¹⁷⁾ (**Schéma 26**).

**Schéma 26**

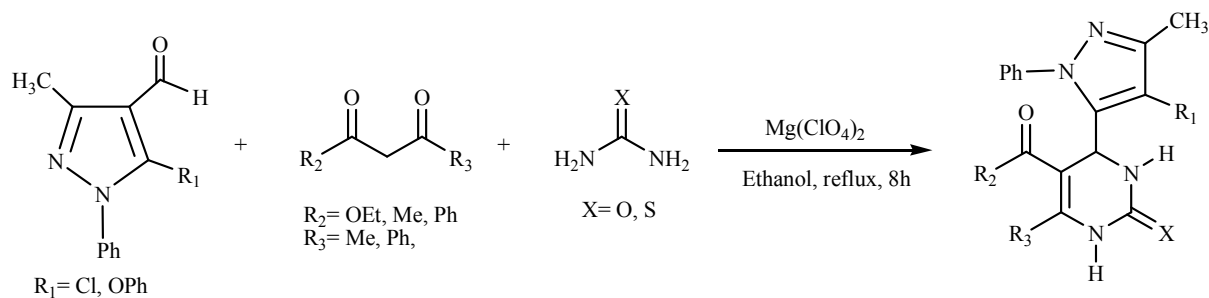
La synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones/thiones avec 10 mol% de bromure d'Indium(III) comme catalyseur de la réaction de Biginelli a été établie par l'addition de l'acétoacétate d'éthyle, et l'urée ou la thiourée à une diversité d'aldéhydes aromatiques ⁽¹¹⁸⁾ (**Schéma 27**).

**Schéma 27**

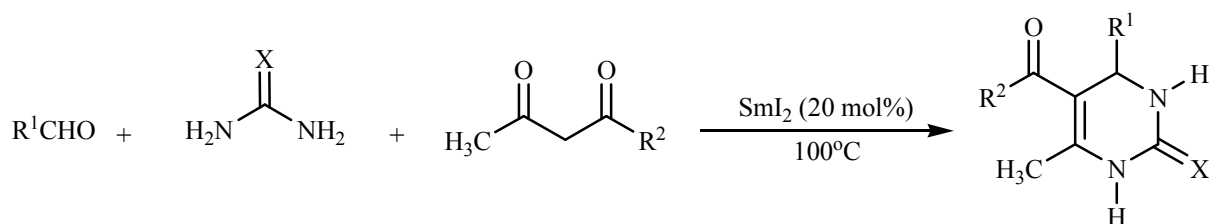
La réaction de condensation de Biginelli est également catalysée par le TaBr₅ ⁽¹¹⁹⁾ (**Schéma 28**).

**Schéma 28**

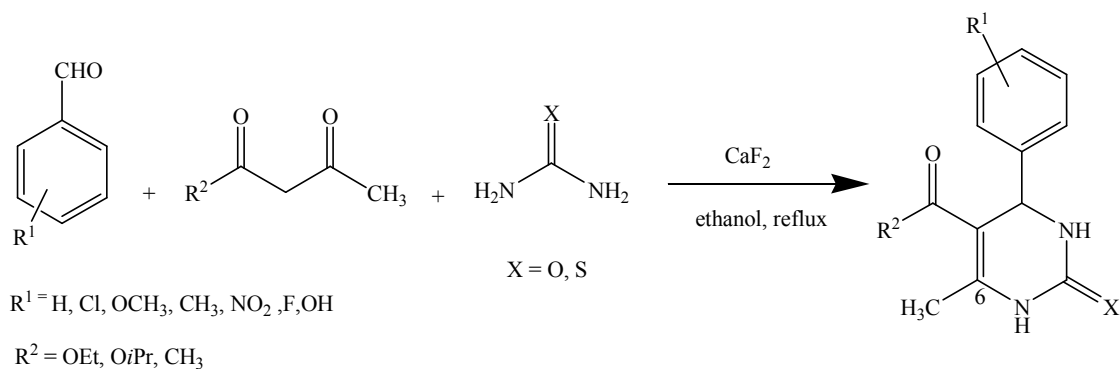
Une méthode simple en une seule étape de la réaction de condensation de Biginelli à trois composants entre le 5-chlorophénoxy-3-méthyl-1-phényl-4-formylpyrazole, un composé 1,3-dicarbonylé, l'urée ou la thiourée a été décrite. ⁽¹²⁰⁾ En utilisant le perchlorate de magnésium Mg(ClO₄)₂ en tant que catalyseur efficace sous irradiations ultrasons, une série de 4-pyrazolyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones substituées a été synthétisée avec des rendements élevés. (**Schéma 29**) :

**Schéma 29**

L'iodure de samarium (SmI_2) est un catalyseur peu coûteux et efficace dans plusieurs réactions notamment la formation de la liaison carbone-carbone⁽¹²¹⁾ et carbone-azote⁽¹²²⁾ et autre réactions.⁽¹²³⁾ X. Han et Coll.⁽¹²⁴⁾ ont examiné l'activité catalytique de cet acide vis-à-vis de la réaction de Biginelli et ont trouvé qu'avec seulement 20 mol% de SmI_2 , les produits DHPMs attendus ont été obtenus avec 32 à 95% de rendement. (**Schéma 30**)

**Schéma 30**

Une large gamme de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones a été préparée par une synthèse simple et efficace.⁽¹²⁵⁾ À partir aldéhydes, des composés 1,3-dicarbonylés et de l'urée ou la thiourée dans l'éthanol. Les produits de Biginelli ont été obtenus avec de bons rendements en utilisant le Fluorure de Calcium (CaF_2) comme catalyseur. (**Schéma 31**)

**Schéma 31**

Un protocole a été décrit par Byoung Joon Ahn et Coll.⁽¹²⁶⁾ sous irradiations micro-ondes avec des conditions "vertes" et douces. La préparation et la manipulation faciles du catalyseur hétérogène sont les principaux avantages de ce protocole (**Schéma 33**). Les résultats obtenus par l'utilisation de FeCl₃/Silice comme catalyseur hétérogène a rendu cette réaction une méthode à haute rentabilité. En outre le travail est réduit à une simple filtration et évaporation du solvant, un autre avantage concerne les bons rendements réalisés et un temps de réaction plus court, avec une haute pureté de produits obtenus.

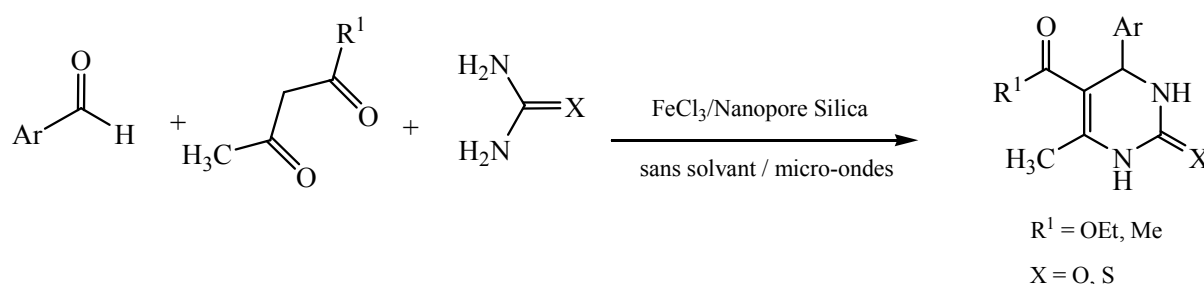


Schéma 33

II-2-2-2-Les triflates M(OTf)_n:

Une large gamme de produits de Biginelli a été préparée à partir d'aldéhydes, d'acétoacétate d'éthyle et de l'urée (ou thiourée) en présence de 2 mol% de Triflate d'indium (III) In(OTf)₃ (**Schéma 34**). Les dihydropyrimidinones correspondantes ou leurs analogues soufrés (thiones) ont été obtenues avec des rendements variant entre 82 et 96%.⁽¹²⁷⁾

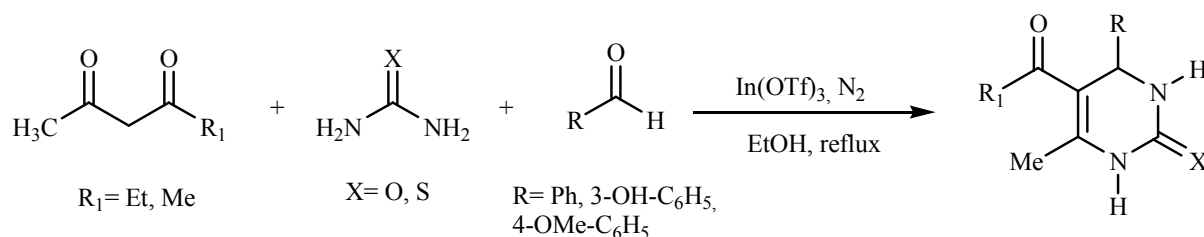


Schéma 34

Une procédure simple, efficace et pratique pour la réaction de Biginelli en employant le triflate de strontium (II) à été décrite.⁽¹²⁸⁾ Les réactions se déroulent dans des conditions exemptes de solvants et donnent les DHPMs avec des rendements élevés (**Schéma 35**).

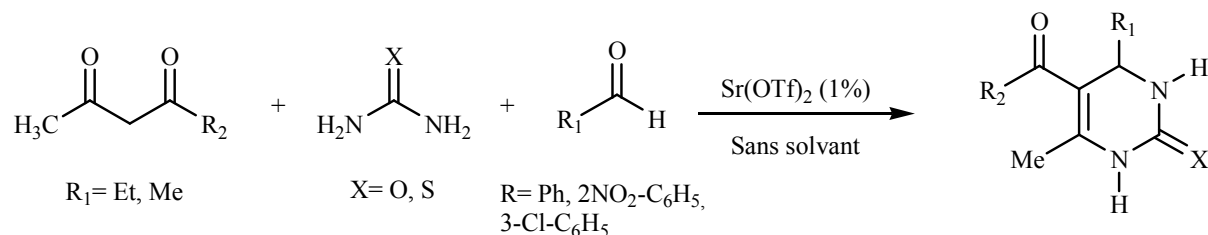


Schéma 35

La réaction de condensation de Biginelli est également catalysée par le triflate de ytterbium (III) $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ⁽¹²⁹⁻¹³⁰⁾ **Schémas 36**.

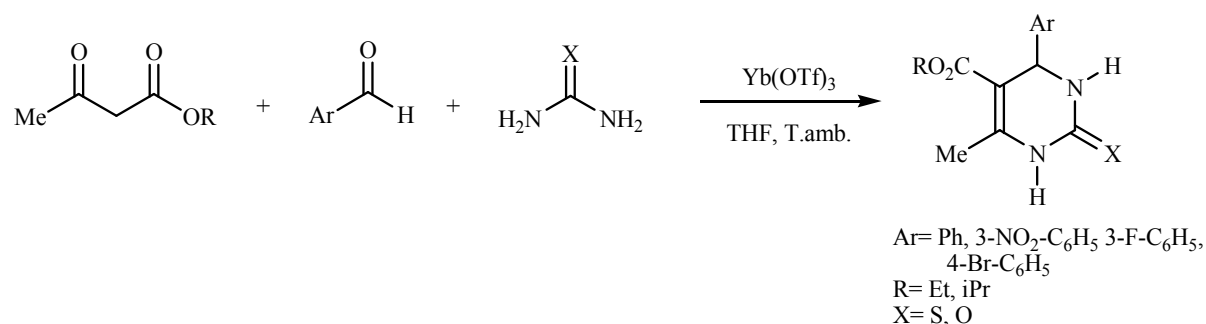
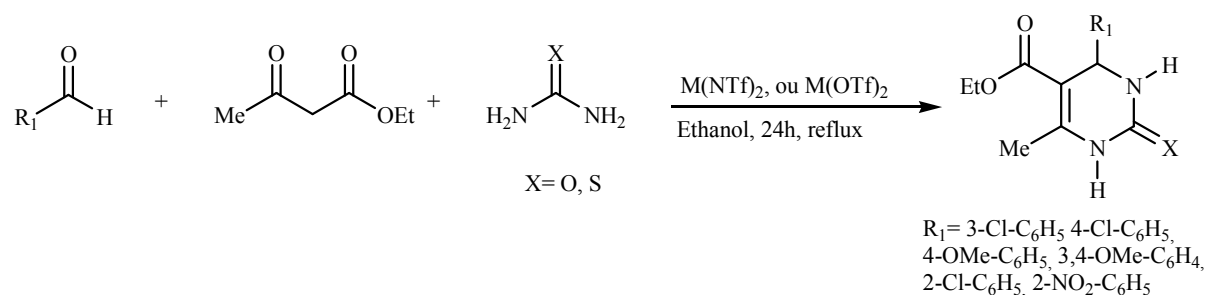
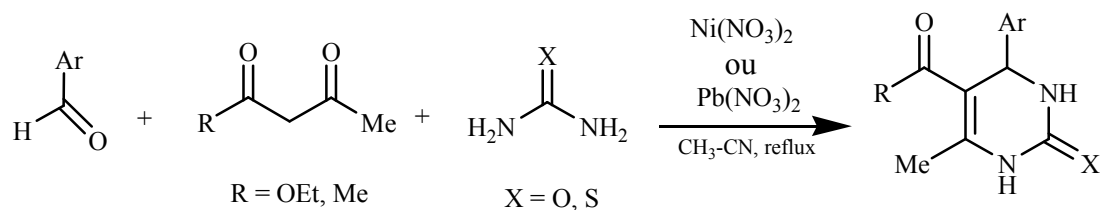


Schéma 36

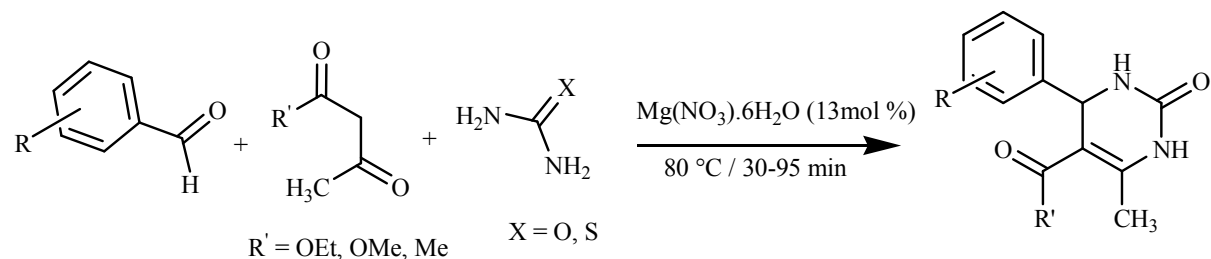
Les triflates des métaux⁽¹³¹⁾ tels que le $\text{Ni}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, ont été utilisés avec succès dans la réaction de Biginelli. Les conditions opératoires employées lors de ces réactions sont portées sur les **Schémas 37**

**Schéma 37****II-2-2-3-Les nitrates ($M(\text{NO}_3)_n$) :**

Dans des conditions expérimentales analogues la condensation de Biginelli catalysée par 5 mol% de nitrate de plomb $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ou 10 mol% de nitrate de nickel $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ⁽¹³²⁾ donnent les adduits de Biginelli avec de très bons rendements, (60-96%) pour $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ et (62-94%) pour $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**Schéma 38**).

**Schéma 38**

Effectivement, une autre méthode simple, efficace, économique et écologiquement propre a été développée par T. Boumoud et Coll. ⁽¹³³⁾ et consiste en la synthèse des dihydropyrimidinones/thiones en faisant intervenir le $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ comme un nouveau catalyseur de cette réaction (**Schéma 39**).

**Schéma 39**

La catalyse de la condensation de Biginelli par le nitrate de calcium $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ⁽¹³⁴⁾ s'est avérée très efficace, les 3,4-dihydropyrimidinones ont été obtenues avec des excellents rendements (62-96%). La réaction se déroule en employant 10mol% du catalyseur et en absence de solvants (**Schéma 40**).

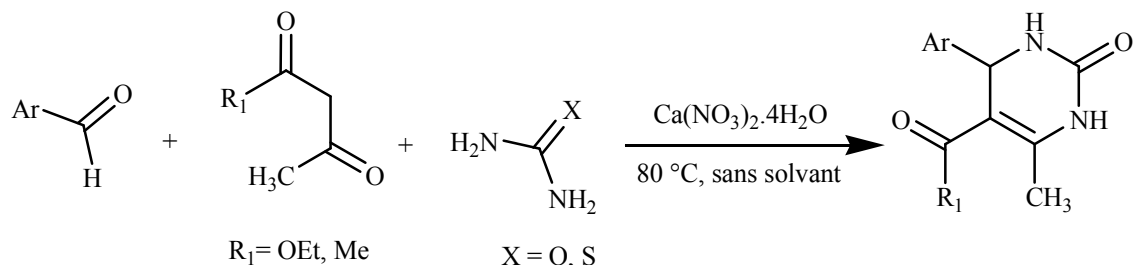


Schéma 40

Une méthode économique, puissante et à haute efficacité a été décrite, pour la réaction de condensation de Biginelli en employant le nitrate de bismuth $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ comme catalyseur, mais cette procédure c'est révélée plus efficace en utilisant les irradiations micro-ondes. ⁽¹³⁵⁾ cette méthode a permis l'obtention des produits de Biginelli avec de bons rendements. Le schéma suivant résume la séquence réactionnelle (**Schéma 41**).

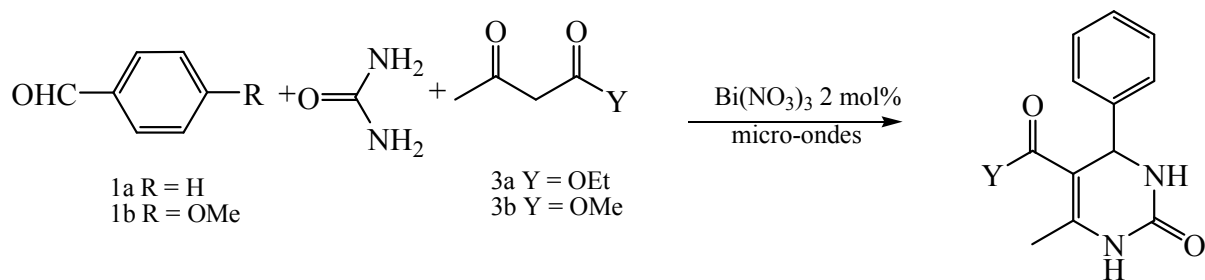
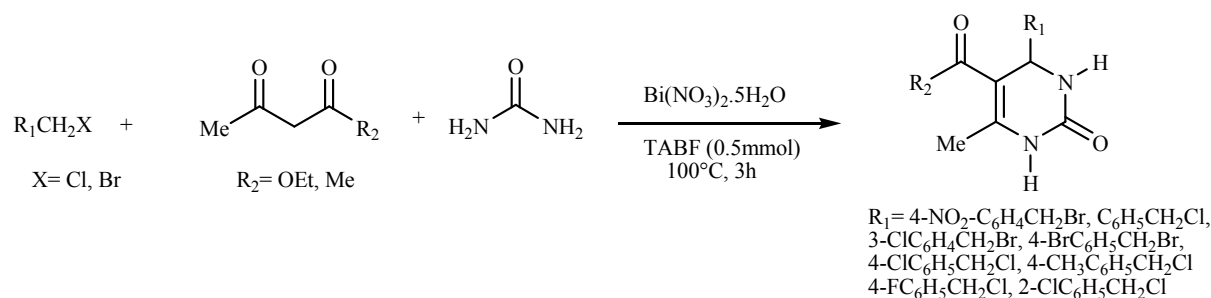
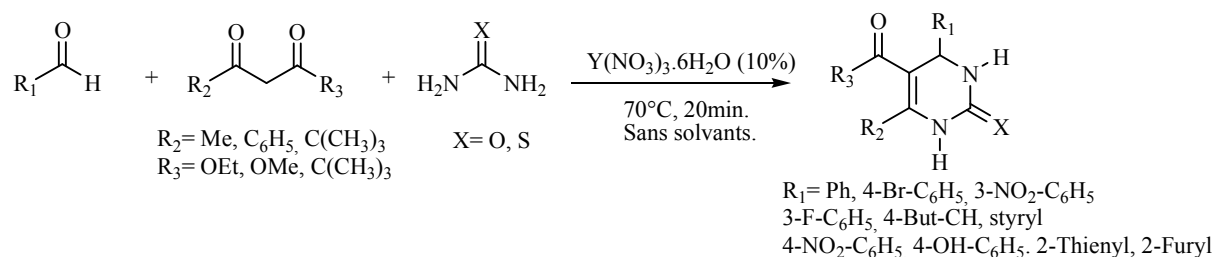


Schéma 41

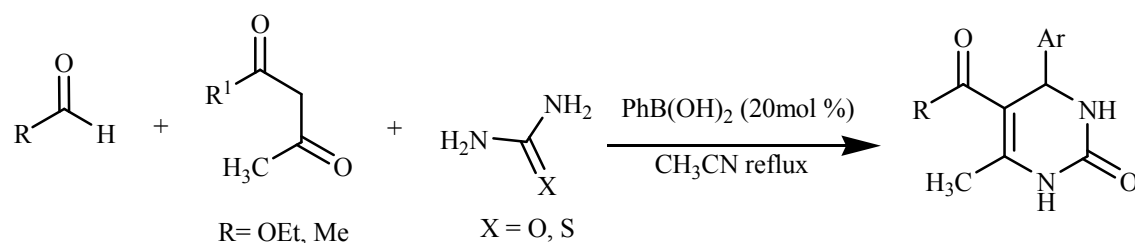
L'oxydation des halogénures benzyliques en aldéhydes correspondants avec du nitrate de bismuth dans un liquide ionique a été étudiée. En outre, une synthèse efficace en une seule étape des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones à partir des halogénures benzyliques à été effectuée en employant le nitrate de bismuth pentahydraté dans le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) ⁽¹³⁶⁾ (**Schéma 42**).

**Schéma 42**

La réaction de condensation de Biginelli est également catalysée par le nitrate d'ytterbium(III) hexahydrate $Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$.⁽¹³⁷⁾ (Schéma 42).

**Schéma 42**

Une synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones/thiones à été réalisée dans notre laboratoire par A. Debache et Coll.⁽¹³⁸⁾ où ils ont employé pour la première fois un acide boronique comme un nouveau catalyseur au cours de la réaction de Biginelli. La méthode poursuivie consiste en l'introduction de 20 mol% de l'acide phénylboronique ($PhB(OH)_2$) dans le mélange réactionnel d'un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée ou la thiourée (Schéma 43).

**Schéma 43**

Nous avons poursuivi sur cet axe en réalisant la synthèse des dihydropyrimidinones / thiones suivant la réaction de condensation de Biginelli d'un aldéhyde aromatique, β-cétoester et l'urée ou la

thiourée, en faisant intervenir une base (***t*-BuOK**)⁽¹³⁹⁾ comme catalyseur. Les produits de Biginelli ont été obtenus avec de bons rendements (**Schéma 44**).

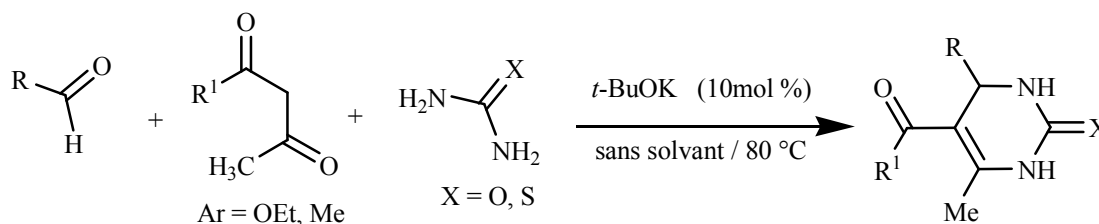


Schéma 44

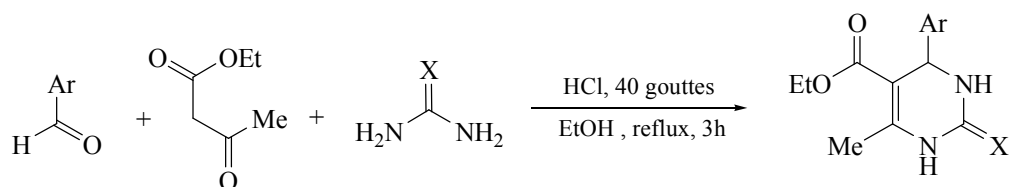
Plusieurs autres acides de Lewis ont été utilisés pour effectuer cette réaction, on cite par exemple : $\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{CuCl}$ ⁽¹⁴⁰⁾, NiCl_2 ^(141, 142), $\text{La}(\text{OTf})_3$ ⁽¹⁴³⁾, InCl_3 ⁽¹⁴⁴⁾, LiBr ^(145, 146), CoCl_2 ⁽¹⁴⁷⁾, $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ ⁽¹⁴⁸⁾, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ⁽¹⁴⁹⁾, CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{SO}_4)_2$ ⁽¹⁵⁰⁾, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ⁽¹⁵¹⁾, CeCl_3 ⁽¹⁵²⁾, VCl_3 ⁽¹⁵³⁾, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ^(154, 155), $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3$ ⁽¹⁵⁶⁾, SmCl_3 ⁽¹⁵⁷⁾, $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3$ ⁽¹⁵⁸⁾, $\text{B}(\text{OH})_3$ ⁽¹⁵⁹⁾, TMSCl/NaI ⁽¹⁶⁰⁾, TMSOTf ⁽¹⁶¹⁾, $\text{Fe}(\text{CFCO}_2)_3/\text{Fe}(\text{CFSO}_3)_3$ ⁽¹⁶²⁾, $\text{Ni}(\text{NTf}_2)_2$, $\text{Cu}(\text{NTf}_2)_2$ et $\text{Yb}(\text{NTf}_2)_3$ ⁽¹⁶³⁾, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ ⁽¹⁶⁴⁾, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ ⁽¹⁶⁵⁾.

II-2-3-Les acides protoniques:

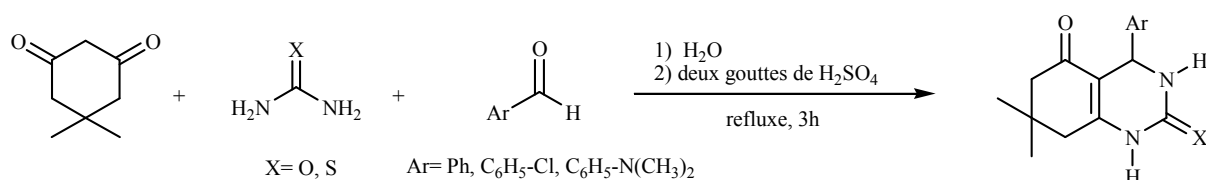
Dès que la réaction de Biginelli fut formulée en 1893, une activité s'est, au fur et à mesure, développée autour d'elle. La lecture de la bibliographie de la période (**1893-1999**) montre une activité scientifique faible: on relève quelques réactions chaque décennie qui portent, essentiellement, sur les conditions opératoires de la réaction classique dans le but d'améliorer le rendement, de synthétiser quelques nouveaux produits par la variation des trois réactifs (aldéhyde, composé 1,3-dicarbonylé et urée) et l'étude de la réactivité.

Durant cette période, la réaction de Biginelli a connu l'utilisation des acides protoniques usuels tels que H_2SO_4 , HCl ...dans les conditions de la réaction classique (reflux prolongé dans un solvant protique).

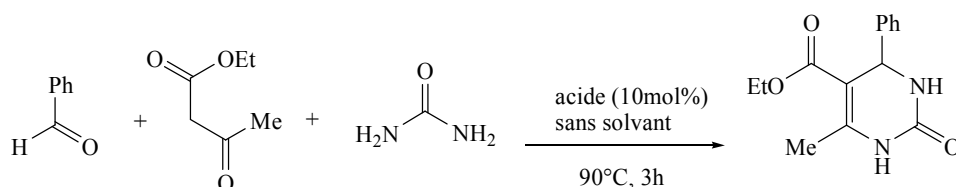
En 1932, K. Folkers et *coll.*⁽¹⁶⁶⁾ sont les premiers à avoir synthétisé de nouveaux dérivés à noyau dihydropyrimidinone, en utilisant les dérivés du benzaldéhyde. Ils ont amélioré le rendement par l'augmentation de la quantité du catalyseur (HCl), de 20 à 40 gouttes, et ils ont pu obtenir les DHPMs avec des rendements qui peuvent atteindre 78% (**Schéma 45**).

**Schéma 45**

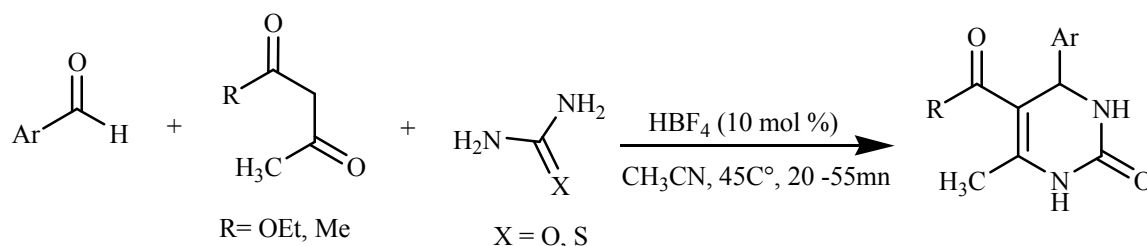
La synthèse de la tétrahydroquinazolinone par l'utilisation de 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione dans la réaction de Biginelli en plus de l'urée ou la thiourée et des aldéhydes aromatiques appropriés en présence de deux gouttes de H_2SO_4 concentré comme catalyseur dans l'eau. Cette méthode présente un intérêt environnemental car elle ne met en jeu ni solvants organique polluants, ni métal toxique réduisant ainsi au minimum le coût et les risques opératoires. Les produits ont été obtenus avec des rendements très élevés (90-98%)⁽¹⁶⁷⁾ (**Schéma 46**).

**Schéma 46**

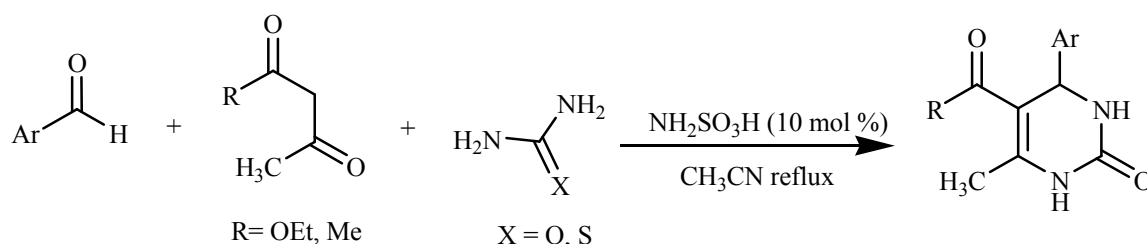
En utilisant l'acide acétique ou ces dérivés tels que l'acide chloroacétique, l'acide trichloroacétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide bromoacétique. La condensation de Biginelli sous l'action de 10 mol% des catalyseurs cités, et en absence de solvant, permet d'accéder, après 3 à 5 heures, aux DHPMs correspondantes avec de très bons rendements. Notants que les meilleurs rendements demeurent avec l'acide chloroacétique.⁽¹⁶⁸⁾ (**Schéma 47**)

**Schéma 47**

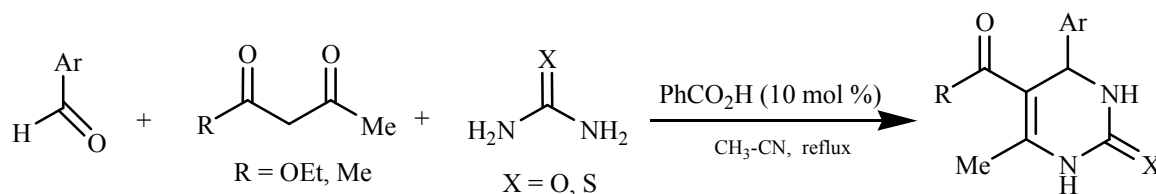
L'acide fluoroborique (HBF_4)⁽¹⁶⁹⁾ donne les produits de Biginelli après 20 à 55 mn en utilisant 10 mol%, et en chauffant à 45°C (**Schéma 48**).

**Schéma 48**

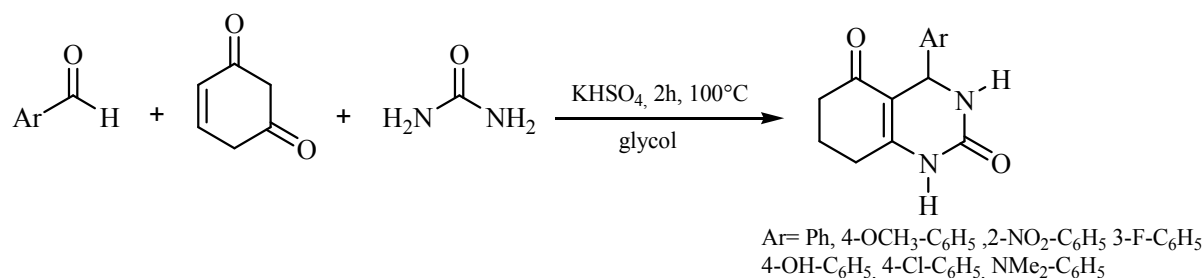
L'acide amidosulfonique ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$)⁽¹⁷⁰⁾ utilisé à (10 mol%) donne les DHPMs avec des rendements de 70-98%. (**Schéma 49**)

**Schéma 49**

De plus l'acide Benzoïque (PhCO_2H) (10 mol%) et l'acide *para*-toluènesulfonique⁽¹⁷¹⁾ ont été aussi employés dans la cyclocondensation de Biginelli (**Schéma 50**)

**Schéma 50**

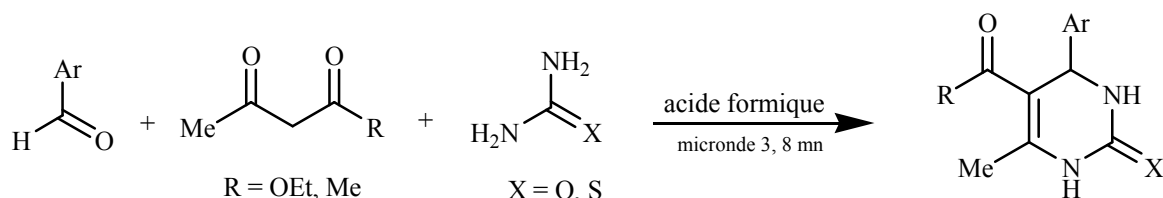
La synthèse des dérivés 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one a été effectuée en utilisant le sulfate d'hydrogène et de potassium en tant que catalyseur dans une solution de glycol. Comparée aux conditions classiques de réaction de Biginelli, cette nouvelle méthode a l'avantage de fournir les DHPMs avec d'excellents rendements (85-99%) et du temps de réaction réduits (0.5-2h)⁽¹⁷²⁾ (**Schéma 51**):

**Schéma 51****II-2-4-Utilisation des micro-ondes :**

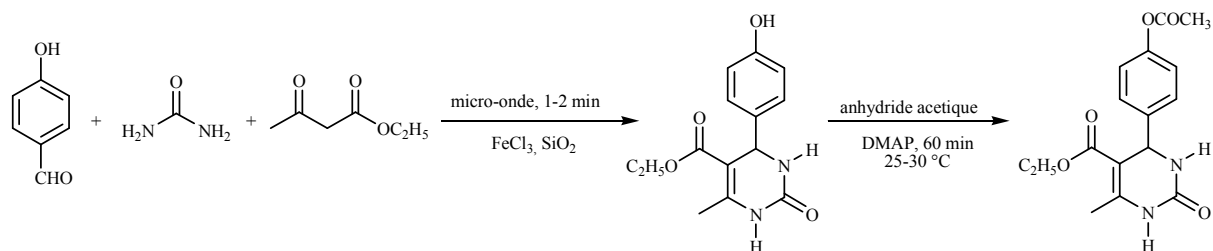
Le chauffage par micro-ondes est devenu une technique puissante pour promouvoir une variété de réactions chimiques.⁽¹⁷³⁾

Les réactions sous irradiations micro-ondes, sans solvant et/ou en utilisant un support solide tel que l'argile, l'alumine, la silice ou le graphite en des temps de réaction plus court produisent des rendements plus élevés que ceux obtenus par l'utilisation de chauffage conventionnel. Elles offrent également à faible coût, la simplicité de manipulation et de traitement,⁽¹⁷⁴⁾ et la réduction de pollution.

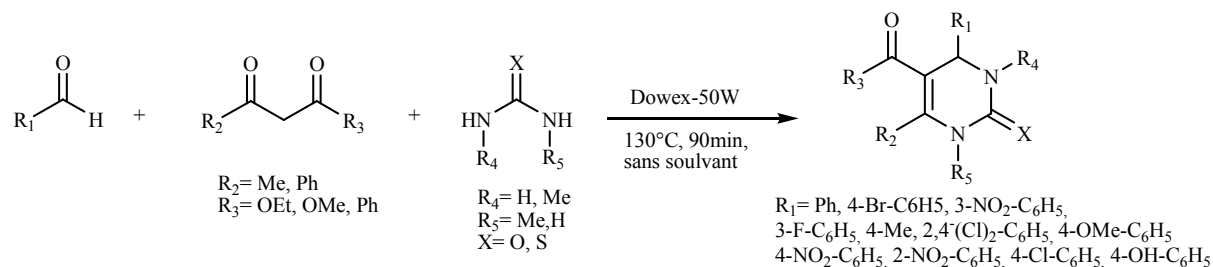
L'acide formique⁽¹⁷⁵⁾ utilisé sous irradiation de micro-ondes, réduit le temps de la réaction à 3-8 mn et produit les 3,4-dihydropyrimidinones avec de très bons rendements.

(Schéma 52)**Schéma 52**

Le 4-(4-hydroxyphényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-one-5-carboxylate d'éthyle a été synthétisé par la réaction de cyclocondensation de Biginelli de l'acétoacétate d'éthyle, l'urée et le 4-hydroxybenzaldehyde en présence du chlorure ferrique et sous irradiations micro-ondes avec un rendement dépassant les 85% après seulement quelques minutes.⁽¹⁷⁶⁾ L'acétylation de ce composé par l'anhydride acétique et une quantité catalytique de diméthylaminopyridine (DMAP) donne le 4-(4-acétoxyphényl)-6-méthyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-one-5-carboxylate d'éthyle avec un rendement quantitatif (**Schéma 53**).

**Schéma 53**

La résine échangeuse d'ions Dowex-50W favorise la réaction d'un aldéhyde avec un mélange de composé à méthylène activé et la N,N-diméthylurée pour fournir les DHPMs correspondantes avec des rendements entre 27% à 93%⁽¹⁷⁷⁾ (**Schéma 54**)

**Schéma 54**

II-2-5-Autres méthodes :

L'anhydride de l'acide phosphorique de propane (T₃P) s'est avéré très utile pour favoriser la formation des produits de Biginelli. L'utilisation de ce catalyseur est caractérisée par un coût modéré, une basse toxicité et des rendements élevés.⁽¹⁷⁸⁾ Le (**Schéma 55**) résume la séquence réactionnelle:

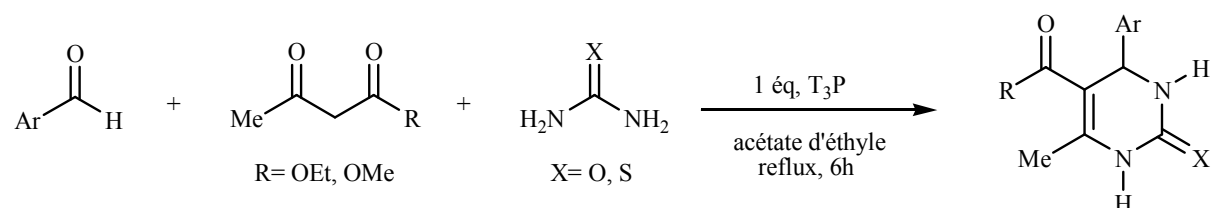
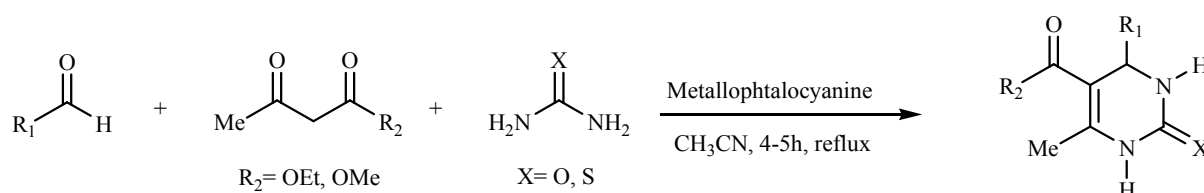
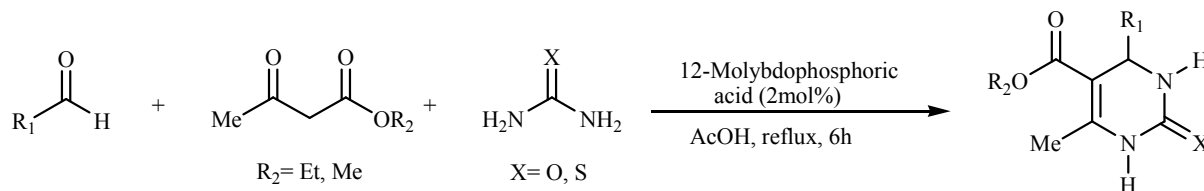


Schéma 55

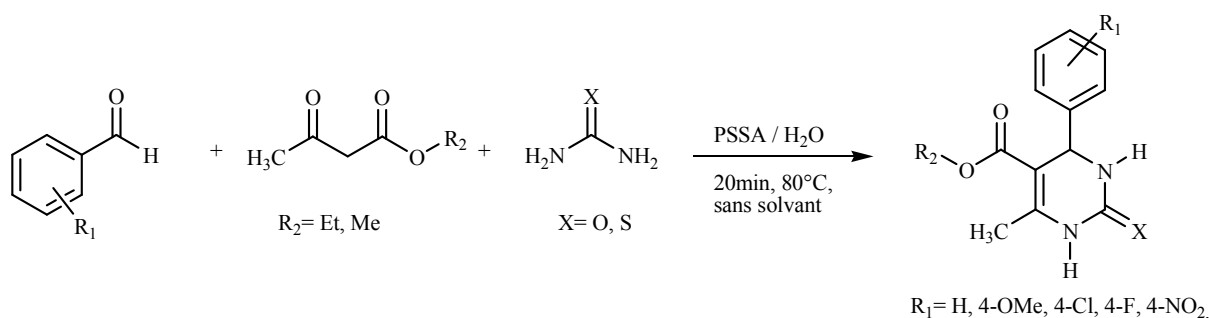
L'efficacité catalytique de divers métallophthalocyanines a été étudiée pour la réaction de condensation à trois composants de Biginelli. Ces complexes de phthalocyanine sont des catalyseurs hétérogènes recyclables et très efficaces, et ont montré une haute réactivité, des rendements élevés et des temps de réaction réduits à 4-5 heures. Parmi les divers métallophthalocyanines, on a étudié le cobalt(II)-phthalocyanine qui paraît être adapté pour cette transformation.⁽¹⁷⁹⁾ (Schéma 56)

**Schéma 56**

Une méthode simple en une seule étape pour la synthèse des DHPMs a été rapportée.⁽¹⁸⁰⁾ En effet, l'addition de l'acide 1,2-molybdophosphorique aux trois composants habituels de la réaction de Biginelli à reflux de l'acide acétique donne les produits désirés avec de bons rendements (57-80%) (Schéma 57).

**Schéma 57**

L'emploi de l'acide polystyrènesulfonique (PSSA) dans la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones comme catalyseur a été rapportée.⁽¹⁸¹⁾ Ces réactions peuvent être également assistées par micro-ondes et procèdent efficacement en l'absence de solvants organiques (Schéma 58).

**Schéma 58**

La synthèse des dérivés 3,4-dihydropyrimidinones/thiones a été réalisée en utilisant l'acide trichloroisocyanurique (TCCA) comme catalyseur.⁽¹⁸²⁾ (**Schéma 59**)

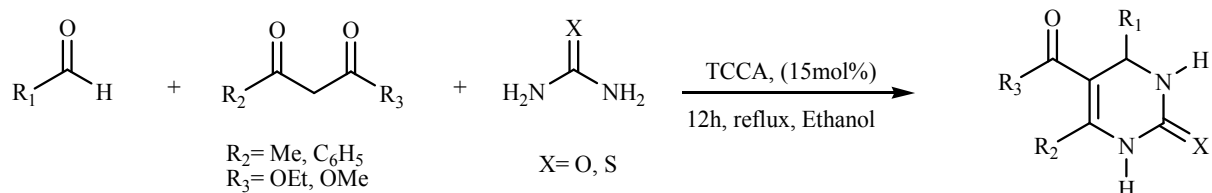


Schéma 59

De plus, l'époxyméthylation de tétrahydropyrimidin-2-one a été effectuée en chauffant le composé obtenu précédemment, à reflux de l'éthanol avec l'épichlorhydrine en présence du carbonate de potassium et a donné naissance au 4-(4-époxyméthoxy)phényl-6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-2-one-5-carboxylate d'éthyle (Rdt: 77%) (**Schéma 60**).⁽¹⁸³⁾

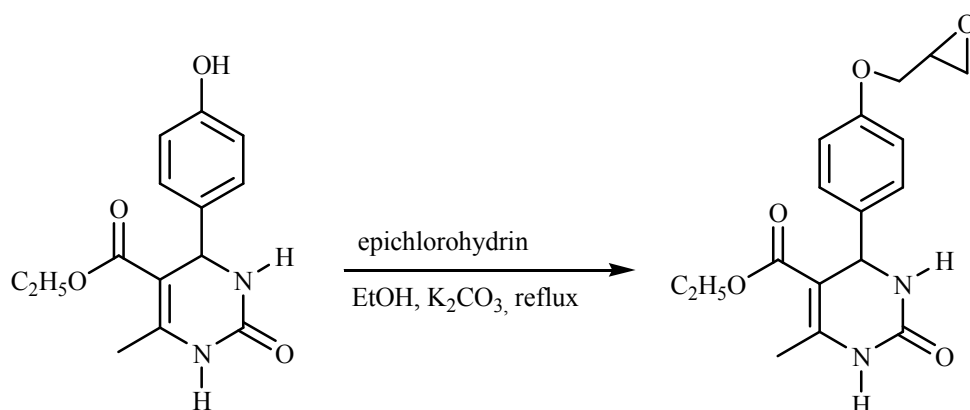


Schéma 60

II-2-6-La synthèse en phase solide :

A côté des réactions classiques en milieu homogène, le chimiste organicien a maintenant à sa disposition d'autres méthodes qui reposent sur l'utilisation de milieux polyphasique, les réactions réalisées à l'aide de catalyseurs fixés sur des supports de résines solides mises en suspension dans un milieu liquide en sont un exemple typique.

Wipf et Cunningham ont réalisé le premier exemple de la réaction de Biginelli sur phase solide en utilisant une résine liée à l'urée.⁽¹⁸⁴⁾ La formation de dihydropyrimidines et le clivage de la résine avec du TFA fournit les produits N substitués.

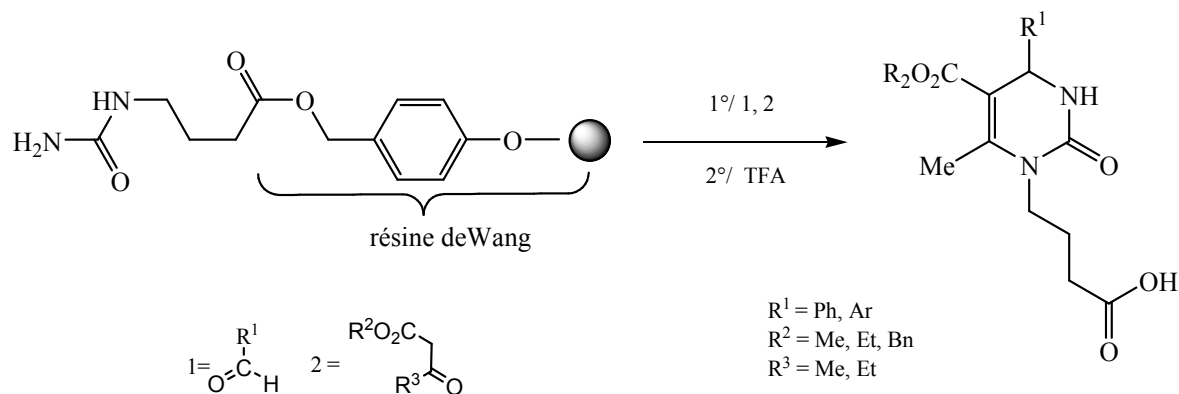


Schéma 61

Kappe et ses collaborateurs ont exploré le domaine de l'application des phases solides par l'utilisation d'un β-cétoester réactif greffé sur un support de résine solide.⁽¹⁸⁵⁾

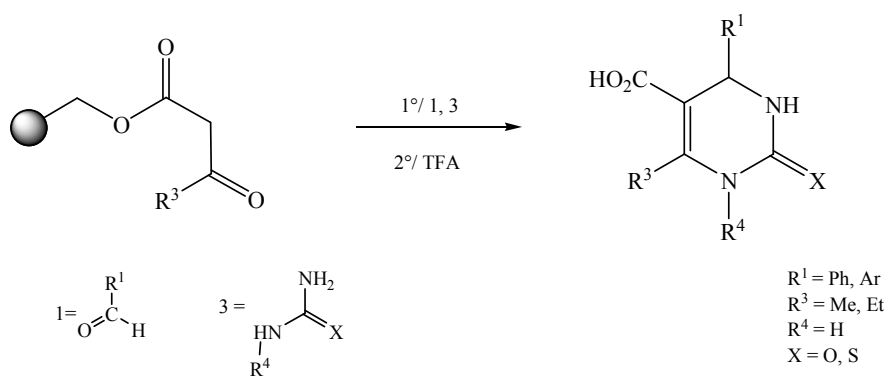
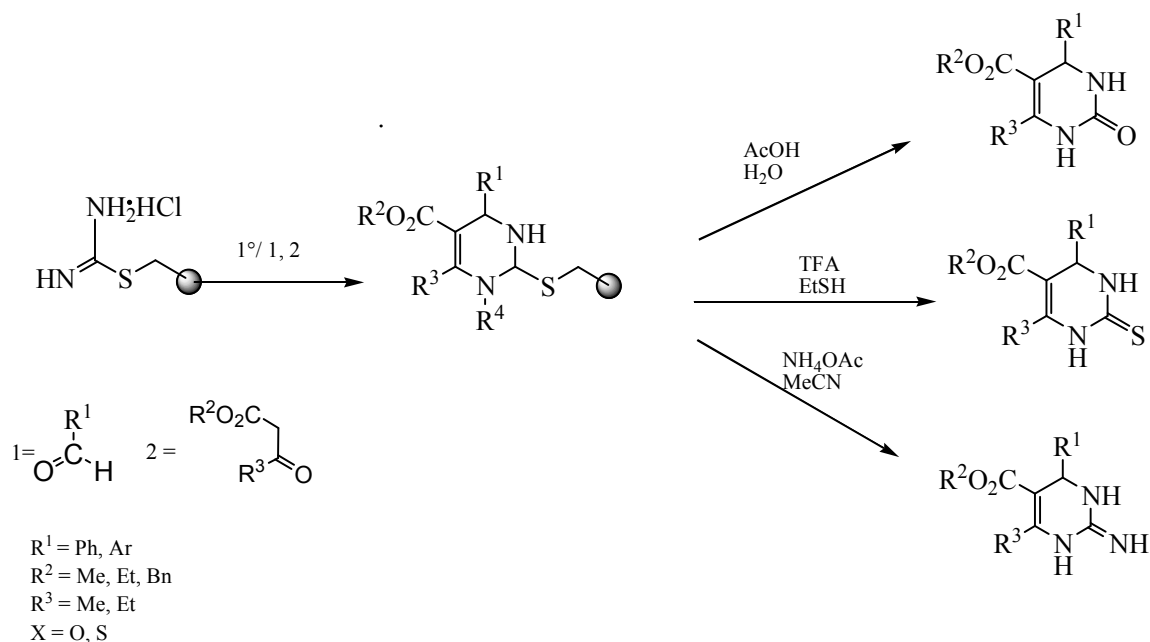


Schéma 62

Dans une autre application, Kappe a utilisé un polymère lié au sel thionium⁽¹⁸⁶⁾:

**Schéma 63****II-2-7-Les solvants :**

Généralement la réaction de Biginelli est élaborée dans un solvant polaire protique tel que l'éthanol et le méthanol, utilisé surtout dans les conditions classiques de la réaction. La cyclocndensation réalisée en présence d'acide acétique comme solvant a été également testée est donne des bons résultats.

Les solvants polaires aprotiques ont été également utilisés avec succès tels que: le tétrahydrofurane, le Dioxane et l'acétonitrile. Par ailleurs, la réaction de Biginelli a aussi été menée sans solvant et donne des résultats très performants.

Des efforts considérables ont été consacrés au développement de la chimie verte, par la mise au point de réactions en milieu aqueux.⁽¹⁸⁷⁾ La réaction de Biginelli réalisée dans l'eau à température ambiante (Rdt 59-88 %), l'adition d'un acide de Bronsted (HCl, CH₃CO₂H) conduit à l'augmentation considérable des rendements (Rdt >95%) (**Schéma 64**).

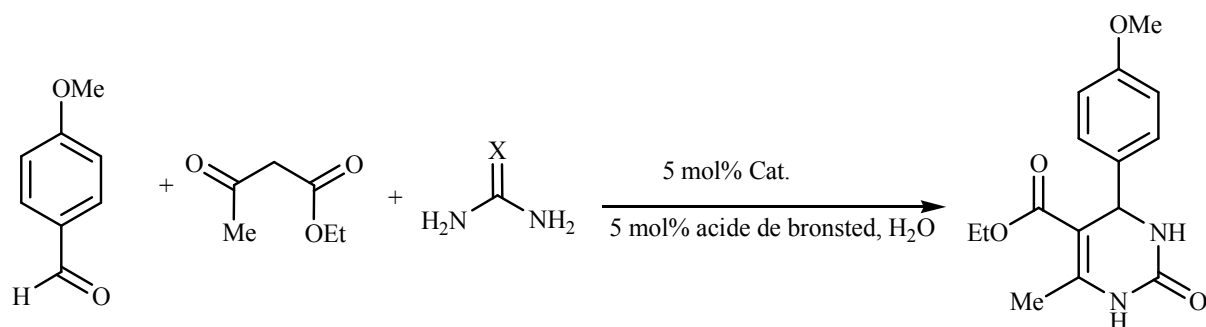


Schéma 64

II-3- RESULTATS ET DISCUSSION:

En poursuivant les travaux de fonctionnalisation de dérivé quinoléiques préparés dans notre laboratoire selon la méthode décrite par Meth-Cohen⁽¹⁸⁸⁾, nous rapportons, dans ce qui suit, la préparation d'une nouvelle série de dérivés de la 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-6-méthyl-2-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle en appliquant la réaction de Biginelli. (**Schéma 65**)

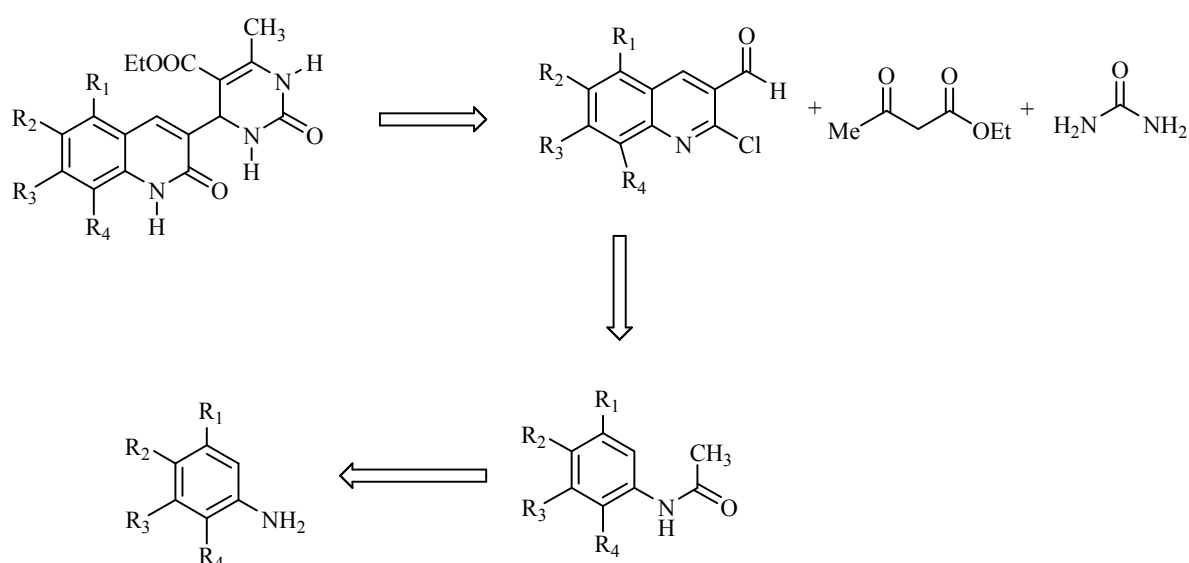


Schéma 65

La condensation de Biginelli consiste à faire réagir un en aldéhyde (1) la (2-chloro-3-formylquinoléique), l'acétoacétate d'éthyle (2) et l'urée (3) présence d'une base de Lewis selon le (**schéma 66**) suivant.

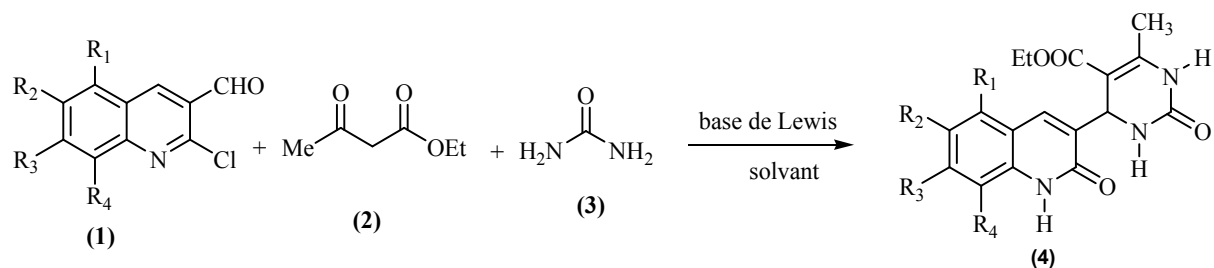
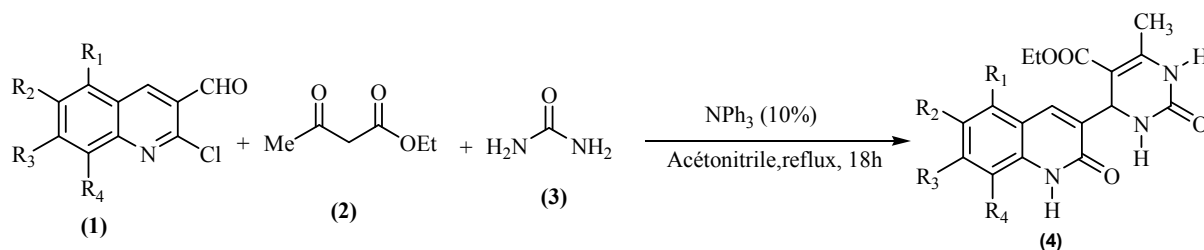


Schéma 66

Dans ce travail, la réaction a été réalisée en présence d'une quantité catalytique de la triphénylamine (Ph_3N) comme base de Lewis (**Schéma 67**).



II-3-1-Optimisation de la réaction :

L'étude est faite sur la réaction de condensation de 2-chloro-3-formylquinoléine l'acétoacétate d'éthyle et l'urée dans les proportions respectives de 1/1/1.5 et une quantité de 10 mol% du catalyseur.

Premièrement, on a examiné la réaction dans divers solvants : CH_2Cl_2 , H_2O , CH_3CN et EtOH . Les résultats montrent que les produits de Biginelli sont obtenus avec des rendements variant entre 30 et 56%. Cependant, la réaction dans CH_3CN a donné un meilleur résultat avec un rendement de 85% (entrée 4 tableau 1).

Dans un deuxième lieu, nous avons effectué plusieurs autres réactions dans le but de déterminer la quantité minimale qui catalyse la réaction. Les condensations avec 5, 20 et 30 mol% de la tréphénylamine donnent rendements de 51, 72, et 64% respectivement ; par contre une quantité de 10 mol% a donné précédemment un rendement nettement supérieur (85%) alors la quantité catalytique optimale de Ph_3N est de 10 mol% (tableau 2).

Tableau 1: Synthèse des 3,4-dihydroprimidinone 4 catalysée par la NPh_3 : effet du solvant

✓ effet de solvant:

Entrée	Solvant	Catalyseur (mol%)	Temps (h)	Température (c°)	Rendement ^b de (%)
1	Sans solvant	10	18	reflux	56
2	CH_2Cl_2	10	18	reflux	45
3	H_2O	10	18	reflux	30

4	CH ₃ CN	10	18	reflux	85
5	EtOH	10	18	reflux	40

^a2--chloro-3-formylquinoléine /acétoacétate d'éthyle/urée:1/1/1.5; ^b rendement en produit pur.

Tableau 2: Synthèse des 3,4-dihydroprimidinone **4** catalysée par la NPh₃ : effet de catalysers

✓ effet de catalysers:

Entrée	Solvant	Catalyseur (mol%)	Temps (h)	Température (C°)	Rendement ^b de (%)
5	CH ₃ CN	5	18	reflux	51
6	CH ₃ CN	10	18	reflux	85
7	CH ₃ CN	20	18	reflux	72
8	CH ₃ CN	30	18	reflux	64

^a 2-chloro-3-formylquinoléine /acétoacétate d'éthyle/urée:1/1/1.5; ^b rendement en produit pur.

II-3-2- Généralisation de la réaction de Biginelli catalysée par Ph₃N:

Après avoir déterminé les conditions optimales de la réaction de Biginelli catalysée par la triéthylamine, nous avons procédé à leur application pour préparer quelques DHPMs, avec l'utilisation d'une variété d'aldéhydes aromatiques différemment substitués, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée, en la présence d'une quantité de 10 mol % de Ph₃N. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 3: Synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones/thiones **4** catalysée par Ph₃N sous les conditions optimisées.

Entrée	Produit	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Temp (h)	Rdt (%)	T.fus (°C)
1	4a	H	H	H	H	O	18	85	316-318
2	4b	H	H	H	CH ₃	O	18	77	283-285
3	4c	H	CH ₃	H	H	O	18	79	336-338
4	4d	H	CH ₃	CH ₃	H	O	18	76	341-343
5	4e	CH ₃	H	CH ₃	H	O	18	73	347-349
6	4f	OCH ₃	H	H	OCH ₃	O	18	80	327-329

* Rendements après purification

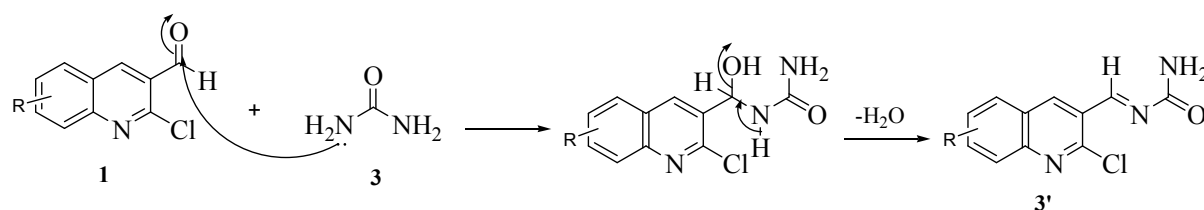
D'après les résultats représentés dans le tableau ci-dessus, et en accord avec les résultats habituellement observés, il apparaît que :

- Non seulement les catalyseurs et les solvants mais aussi les substrats ont une influence sur le rendement et le temps de la réaction.

II-3-3-Mécanisme réactionnel :

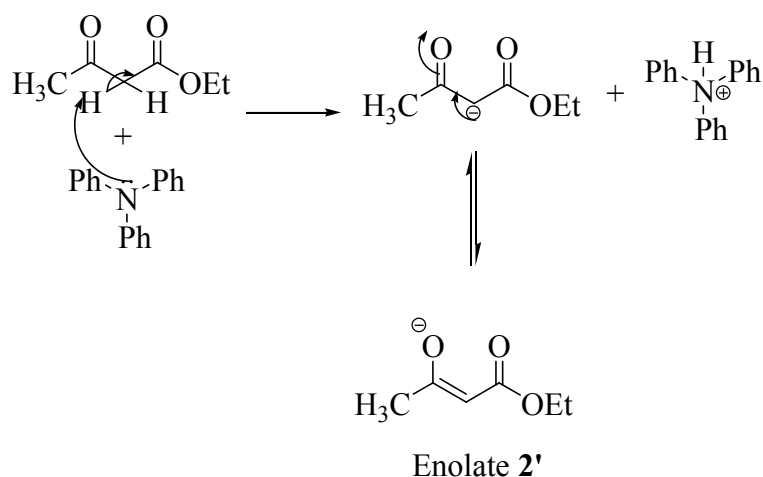
Le mécanisme réactionnel est détaillé sur le (**schéma 68**). La réaction commence par une condensation entre le carbonyle de l'aldéhyde aromatique et l'urée, donnant lieu à une imine quinoléique **3'**.

1^{ère} étape : formation de l'imine **3'**.



2^{ème} étape : formation de l'énolate **2'**.

La triphénylamine agit sur l'acétoacétate d'éthyle pour former l'énolate **2'**.



3^{ème} étape : Condensation entre les deux intermédiaires 2' et 3'

La condensation entre l'intermédiaire 3' et l'énolate 2' de l'acétoacétate d'éthyle, donne un autre intermédiaire sous forme d'une chaîne ouverte 4'. La dernière étape pour produire la DHPMs 4 consiste en une cyclisation et déshydratation.

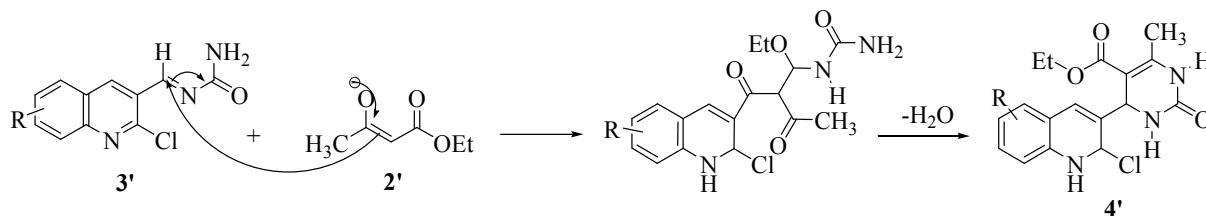
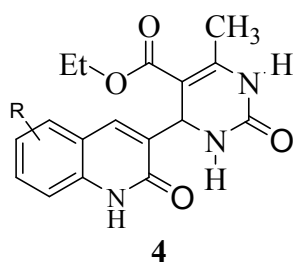


Schéma 68

L'examen des spectres RMN ¹H et RMN ¹³ C a confirmé la présence d'une part d'un proton sous forme de singlet large à 11.86 ppm qui correspond à un NH. Et d'autre part d'un pic à 162 ppm qui correspond à un carbonyle d'une fonction amide, donc les structure exacte des produits (4) sont les suivant.



II-3-4-Etude spectrale:

Les structures des produits obtenus ont été bien établies par les méthodes spectroscopiques usuelles:

◆ **Spectroscopie RMN ¹H :** Les dérivés de la 3,4-dihydropridiminone obtenus sont caractérisés en RMN ¹H par la disparition du pic proton du de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons caractéristiques du noyau 3,4-dihydropyrimidinone.

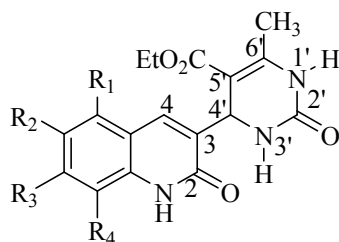
En effet, le proton H_{4'} du cycle DHPM sort sous forme de singulet à environ 5.35-5.38 ppm. On trouve également deux singulets (ou singulets larges) correspondant aux protons des deux fonctions amines du noyau 3,4-dihydropridiminone et qui apparaissent à [9.27-9.22] et à [7.08-7.23] ppm.

Les autres protons du noyau quinoléine sortent dans l'intervalle [7.07-7.95] ppm dont les multiplicités sont similaires à celles observées dans les produits de départ. Le proton H₄ (celui de la quinoléine) résonne sous forme d'un singulet à environ [7.45-7.71] ppm. On remarque par ailleurs, l'apparition d'un autre singulet large entre 10.99 et 11.86 ppm, celui-ci ne peut correspondre qu'à un groupement hydroxyle ou une amine. D'après des travaux antérieurs effectués dans notre laboratoire, on a observé que le chlore en position 2 de la quinoléine est facilement substitués dans des conditions aqueuses ou faiblement acides par un OH, pour donner la 2-hydroxyquinoléine, celle-ci se transforme en une forme plus stable qui est la 2-quinolone.

On notera également l'apparition de deux nouveaux signaux correspondant aux groupements méthylène et méthyle de la fonction ester, l'un sous forme de quadruplet entre 3.98-3.96 ppm et l'autre sous forme de triplet entre 1.05-1.02 ppm avec la même constante de couplage ($J=7.0\text{Hz}$), suivie d'un singulet d'intégration 3H caractéristique des groupements méthyles dans l'intervalle [2.35-2.30] ppm.

Les groupements méthyles et méthoxyles liés au noyau quinoléine résonnent sous forme de singulets entre 3.84 et 2.23 ppm.

Les données spectroscopiques en RMN du proton sont en accord avec les structures proposées et sont rassemblées dans le tableau 4 :



- 4-a)** R₁=R₂=R₃=R₄=H
- 4-b)** R₁=R₂=R₃=H, R₄=CH₃
- 4-c)** R₁=R₃=R₄=H, R₂=CH₃
- 4-d)** R₁=R₄=H, R₂=R₃=CH₃
- 4-e)** R₂=R₄=H, R₁=R₃=CH₃
- 4-f)** R₂=R₃=H, R₁=R₄=OCH₃

Tableau 4 : données spectroscopiques en RMN ^1H des dérivés de la 3,4-dihydropridiminone quinoléique (δ ppm, J Hz)

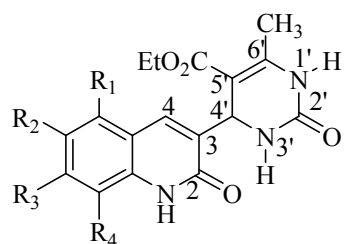
Composé	H ₄	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	NH (Quin.)	NH	NH	H _{4'}	COOEt		CH ₃
										OCH ₂	CH ₃	
4-a	7.79, s, 1H	7.71, d, <i>J</i> =7.8, 1H	7.33-7.16, m, 1H	7.48, t, <i>J</i> =7.8, 1H	7.33-7.16, m, 1H	11.19, s, 1H	9.25, s, 1H	7.18, s, 1H	5.37, s, 1H	3.96, q, <i>J</i> =7.0, 2H	1.05, t, <i>J</i> =7.0, 3H	2.34, s, 3H
4-b	7.56, s, 1H	7.33 - 7.19, m, 3H			2.42, s, 3H (CH ₃)	11.07, s, 1H	9.27, s, 1H	7.19, s, 1H	5.38, s, 1H	3.98, q, <i>J</i> =7.0, 2H	1.02, t, <i>J</i> =7.0, 3H	2.34, s, 3H
4-c	7.50, s, 1H	7.31, d, <i>J</i> =1.5, 1H	2.32, s, 3H (CH ₃)	7.18, dd, 1H <i>J</i> =7.6, 1.5	7.75, d, <i>J</i> =7.6, 1H	11.86, s, 1H	9.25, s, 1H	7.23, s, 1H	5.35, s, 1H	3.97, q, <i>J</i> =7.0, 2H	1.05, t, <i>J</i> =7.0, 3H	2.35, s, 3H
4-d	7.45, s, 1H	7.07, s, 1H	2.23, s, 3H (CH ₃)	2.28, s, 3H (CH ₃)	7.07, s, 1H	11.78, s, 1H	9.23, s, 1H	7.08, s, 1H	5.37, s, 1H	3.98, q, <i>J</i> =7.0, 2H	1.04, t, <i>J</i> =7.0, 3H	2.33, s, 3H
4-e	7.57, s, 1H	2.30, s, 3H (CH ₃)	6.93, s, 1H	2.30, s, 3H (CH ₃)	7.95, s, 1H	11.79, s, 1H	9.22, s, 1H	7.16, s, 1H	5.36, s, 1H	3.96, q, <i>J</i> =7.0, 2H	1.05, t, <i>J</i> =7.0, 3H	2.30, s, 3H
4-f	7.71, s, 1H	3.84, s, 3H (OCH ₃)	7.05, d, <i>J</i> =8.6, 1H	6.64, d, <i>J</i> =8.6, 1H	3.84, s, 3H (OCH ₃)	10.99, s, 1H	9.25, s, 1H	7.23, s, 1H	5.35, s, 1H	3.96 q, <i>J</i> =7.0, 2H	1.06, t, <i>J</i> =7.0, 3H	2.30, s, 3H

♦ **Spectroscopie RMN ^{13}C** : En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN ^{13}C), les composés préparés montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 165.6 et 165.7 ppm, ce qui correspond au groupement carbonyle de la fonction ester (COOEt), ainsi qu'un autre signal confirmant davantage la formation de la 2-quinolone et ce par la présence d'un pic entre 162.5 et 161.0 ppm relatif au groupement carbonyle de la fonction amide, alors que le pic de l'amide du cycle DHPM, celui-ci sort vers 152.2-152.6 ppm. Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 149.3-102.1 ppm. Les déplacements chimiques des carbones du cycle DHPM ont été déduits par comparaison avec des structures analogues et sont décrites comme suit: les carbones quaternaires (C_5' et C_6') résonnent à 150.1-150.6 ppm et à 96.4-96.8 ppm respectivement, tandis que le carbone quaternaire (C_4') sort à environ 49.7-50.8 ppm.

Comp	CO_2Et	CONH (Quin.)	CONH	$\text{C}_{\text{arom.}}$	C_4'	C_5'	C_6'	COOEt		CH_3	$\text{R}_1\text{-R}_4$
								OCH_2	CH_3		
3-a	165.6	161.6	152.6	139.2-115.2	49.9	96.4	150.6	59.5	14.6	18.3	-
3-b	165.6	162.1	152.7	136.9-119.3	49.7	96.4	150.6	59.5	14.5	18.3	17.6
3-c	165.6	161.6	152.6	136.5-116.4	49.9	96.5	150.6	59.5	14.6	18.3	20.7
3-d	165.6	161.3	152.2	139.1-115.2	49.9	96.6	150.2	59.3	14.5	18.2	21.4 et 18.2
3-e	165.7	161.4	152.5	140.5-113.4	50.8	96.4	150.1	59.4	14.5	18.2	21.7 et 18.4
3-f	165.6	161.0	152.5	149.4-102.1	50.2	96.8	150.0	59.6	14.4	18.2	56.4 et 56.8

On trouve également les groupements méthoxyles à 56.8 et 56.4 ppm, méthyles dans l'intervalle [18.7-18.2] ppm et à [21.7- 17.6] ppm. Le signal observé entre [59.3-59.6] ppm est celui du groupement CH_2 de l'ester, le méthyle résonne vers 14.5-14.6 ppm.

L'attribution des principaux signaux des spectres RMN ^{13}C est portée sur le tableau 5



- 4-a)** $R_1=R_2=R_3=R_4=H$
4-b) $R_1=R_2=R_3=H, R_4=CH_3$
4-c) $R_1=R_3=R_4=H, R_2=CH_3$
4-d) $R_1=R_4=H, R_2=R_3=CH_3$
4-e) $R_2=R_4=H, R_1=R_3=CH_3$
4-f) $R_2=R_3=H, R_1=R_4=OCH_3$

Tableau 4 : RMN ^{13}C des dérivés 3,4-dihydropyrimidinones quinoléiques **5** :

◆ **Spectroscopie IR :** La présence en spectroscopie Infrarouge des absorptions caractéristiques du noyau DHPM ne laisse aucun doute sur sa formation. En effet, on trouve sur les spectres IR de ces produits une bande large vers $1660-1616\text{ cm}^{-1}$ caractéristique d'un groupement carbonyle $\nu_{(C=O)}$. Cette bande d'absorption très forte traduit la présence de plusieurs fonctions amides dans les structures synthétisées (Ceci confirme la transformation de la quinoléine en 2-quinolone). On trouve également des absorptions importantes à $1730-1717\text{ cm}^{-1}$ et à $1581-1560\text{ cm}^{-1}$ correspondant aux fonctions ester et C=C respectivement. Les bandes dans l'intervalle $3398-3068\text{ cm}^{-1}$ correspondent la présence des trois fonctions NH.

II-4-CONCLUSION :

Les 3,4-dihydropyrimidinones issues de la réaction de condensation de Biginelli ont prouvé des utilités thérapeutiques énormes parmi un large spectre de familles des produits. On a souvent rencontré ce noyau dans plusieurs structures exhibant d'importantes propriétés pharmacologiques. Les dérivés dihydropyrimidinones ont été utilisés comme agents bloqueurs de canaux de calcium, anti-hypertensifs, antagonistes des récepteurs α_{1a} et des antagonistes des neuropeptides, ...etc. De plus, plusieurs alcaloïdes marins contenant la structure dihydropyrimidinone-5-carboxylate ont montré des propriétés biologiques certaines.

Due à ces intérêts biologiques des DHPMs, nous avons vu pratiquement qu'il est rare qu'un mois passe sans voir la parution de nouvelles publications sur des méthodes améliorées de la procédure originale de Biginelli. L'utilisation de différents types de catalyseurs ainsi que les réactions en phase solide et l'emploi des irradiations micro-ondes ont été développées.

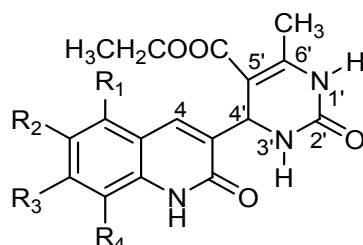
Selon cette procédure, nous avons préparé six dérivés de 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-6-méthyl-2-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle (**3**) analogues par la réaction de l'acétoacétate d'éthyle avec les 2-chloro-3-formylquinolénes en présence de l'urée et une quantité catalytique de la triphénylamine. Selon notre connaissance, l'utilisation de la triphénylamine n'a pas été décrite dans la littérature, et c'est la première fois qu'on l'utilise comme catalyseur dans ce type de réactions à composants multiples de Biginelli.

Les structures des différents produits synthétisés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , RMN ^{13}C et IR).

Partie expérimentale

II-5-Partie Expérimentale

Préparation des dérivés de la 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-6-méthyl-2-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle: 3a-f

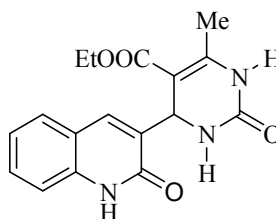


- 3-a)** $R_1=R_2=R_3=R_4=H$
3-b) $R_2=R_3=H$, $R_1=R_4=OCH_3$
3-c) $R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=CH_3$
3-d) $R_2=R_4=H$, $R_1=R_3=CH_3$
3-e) $R_1=R_3=R_4=H$, $R_2=CH_3$
3-f) $R_1=R_2=H$; $R_2=R_3=CH_3$

Mode opératoire général: ⁽⁵⁸⁾

Dans un ballon de 50 ml muni d'un barreau magnétique, on introduit 0.5 mmol (1.0 éq.) d'un dérivé de la 2-chloro-3-formylquinoléine, 0.75 mmol (1.5 éq.) de l'urée, 0.5 mmol (1.0 éq.) de l'acétoacétate d'éthyle et on ajoute 0.05 mmol (10mol %) de triphénylamine. Le mélange est porté à reflux dans l'acétonitrile comme solvant pendant 18h (suivie par CCM, éluant utilisé: acétate d'éthyle/ heptane: 1/2). Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée le solide obtenu est filtré. Les produits obtenus sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

4-a)4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-6-méthyl-2-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle:



4-a

A partir de 95.61 mg (1.0 mmol) de la 2-chloro-3-formylquinoléine, 45.045 mg (1.5 mmol.) de l'urée, 65 mg (1.0 mmol) de l'acétoacétate d'éthyle et (0.05 mmol) de la triphénylamine, on obtient 146.9 mg du composé **4-a** sous forme de solide jaune.

Rdt = 85%

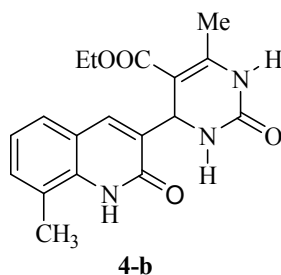
T_{fus.} = 316-318 °C

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3394 (NH); 3217 (NH); 3068 (NH); 1730 (C=O); 1660 (C=O); 1566 (C=C).

RMN ¹H (DMSO d₆, δ ppm, *J* Hz): 11.19 (NH, s, 1H); 9.25 (NH, s, 1H); 7.18 (NH,s, 1H); 7.79 (H₄, s, 1H); 7.71 (H₅, d, *J*=7.8, 1H); 7.48 (H₇, t, *J*=7.8, 1H); 7.33-7.16 (H₈, m, 1H); 5.37 (H_{4'}, s, 1H); 3.96 (OCH₂, q, *J*= 7.0, 2H); 2.34 (CH₃, s, 3H); 1.05 (CH₃, t, *J*=7.0, 3H).

RMN ¹³C (DMSOd₆, δ ppm): 165.6 (COEt); 161.6 (CONH_{quinoléine}); 152.6 (CONH); 150.6 (C); 139.2; 135.3; 134.0; 130.6; 129.8; 122.3; 119.3; 115.2; 96.9 (C); 59.5 (OCH₂); 49.9 (C₄); 18.3 (CH₃); 14.6 (OCH₂CH₃).

4-b) 4-(2-oxo-8-méthyl-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-6-méthyl-2-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle:



Sous forme de solide jaune, 142.5mg du composé **4-b** sont obtenus à partir de 102.75mg (0.5 mmol) de la 2-chloro-3-formyl-8-méthylquinoléine, et 65mg (0.5 mmol.) de l'acétoacétate d'éthyle, 45.045 mg (0.75 mmol.) de l'urée et de (0.05 mmol.) de la triphénylamine.

Rdt = 77 %.

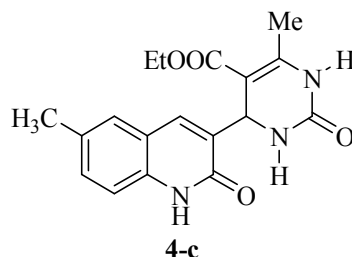
T_{fus.} = 283-285°C.

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3361 (NH); 3221 (NH); 1725 (C=O); 1616 (C=O); 1581 (C=C).

RMN ¹H (DMSOd₆, δ ppm, *J* Hz) : 11.07 (NH, s, 1H); 9.27 (NH,s, 1H); 7.19 (NH,s, 1H); 7.56 (H₄, s, 1H); 7.33-7.19 (H₅, H₆, H₇, m, 3H); 5.38 (H_{4'}, s, 1H); 3.98 (OCH₂, q, *J*= 7.0, 2H); 2.34 (CH₃, s, 3H); 2.42 (CH₃, s, 3H); 1.02 (CH₃, t, *J*=7.0, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO-d₆, δ ppm) : 165.6 ($\underline{\text{COEt}}$); 162.1 ($\underline{\text{CONH}}$ _{quinoléine}); 152.7 ($\underline{\text{CONH}}$); 150.6 (C); 136.9; 135.7; 133.7; 131.8; 126.6; 123.6; 122.1; 119.3; 96.4 (C); 59.5 ($\underline{\text{OCH}_2}$); 49.8 (C_{4'}); 18.3 ($\underline{\text{CH}_3}$); 17.6 ($\underline{\text{CH}_3}$); 14.5 ($\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_3}$).

4-c) 4-(2-oxo-6-méthyl-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-6-méthyl-2-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle:



A partir 102.75 mg (1.0 mmol.) de la 2-chloro-3-formyl-6-méthylquinoléine, 65 mg (1.0 mmol.) de l'acétoacétate d'éthyle et 45.045 mg (1.5 mmol.) de l'urée et de (0.05mmol) de la triphénylamine, on obtient 143.4 mg du composé **4-c** sous forme de poudre orange.

Rdt = 79%.

T_{fus.} = 336-338°C.

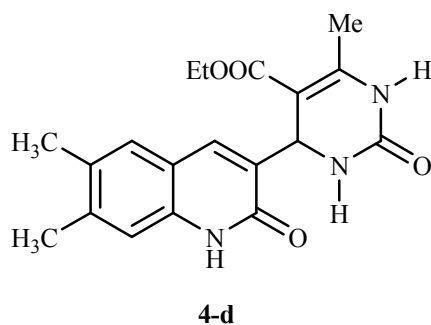
IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3382 (NH) ; 3232 (NH) ; 1720 (C=O); 1652 (C=O); 1570 (C=C).

RMN ^1H (DMSO-d₆, δ ppm, *J* Hz) : 11.86 (NH, s, 1H); 9.25 (NH,s, 1H); 7.23 (NH,s, 1H); 7.50 (H₄, s, 1H); 7.75 (H₈, d, *J*= 7.6, 1H); 7.32 (H₅, d, *J*= 1.6, 1H); 7.18 (H₇, dd, *J*= 7.6, 1.5); 5.35

(H_{4'}, s, 1H); 3.97 (OCH₂, q, *J*= 7.0, 2H); 2.34 (CH₃, s, 3H); 2.31 (CH₃, s, 3H); 1.05 (CH₃, t, *J*=7.0, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO-d₆, δ ppm) : 165.6 ($\underline{\text{COEt}}$); 161.4 ($\underline{\text{CONH}}$ _{quinoléine}); 152.5 ($\underline{\text{CONH}}$); 150.6 (C); 136.5; 133.7; 132.5; 131.8; 131.4; 119.3; 117.1; 116.4; 96.5 (C); 59.5 ($\underline{\text{OCH}_2}$); 49.9 (C_{4'}); 20.7 ($\underline{\text{CH}_3}$); 18.3 ($\underline{\text{CH}_3}$); 14.6 ($\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_3}$).

4-d) 4-(2-oxo-6,7-diméthyl-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-6-méthyl-2-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle:



142.5 mg du composé **4-d** sont obtenus sous forme de poudre jaune à partir de 110.26 mg

(0.5 mmol.) de la 2-chloro-3-formyl-6,7-diméthylquinoléine, et 65mg (0.5 mmol.) de l'acétoacétate d'éthyle et de 45.045mg (0.75 mmol.) de l'urée et (0.05 mmol.) de la triphénylamine.

Rdt = 76 %

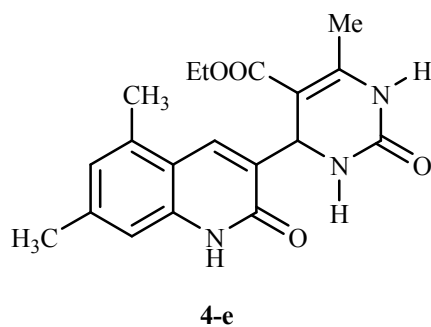
T_{fus.} = 341-343 °C.

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3398 (NH) ; 3219 (NH) ; 3107 (NH) ; 1720 (C=O); 1631 (C=O); 1568 (C=C).

RMN ¹H (DMSOd₆, δ ppm, J Hz) : 11.78 (NH, s, 1H) ; 9.23 (NH,s, 1H); 7.08 (NH,s, 1H); 7.45 (H₄, s, 1H); 7.07 (H₅,H₈, s, 2H); 5.33 (H_{4'}, s, 1H); 3.98 (OCH₂, q, J= 7.0, 2H); 2.33 (CH₃, s, 3H); 2.28 (CH₃, s, 3H); 2.23 (CH₃, s, 3H); 1.04 (CH₃, t, J=7.0, 3H).

RMN ¹³C (DMSOd₆, δ ppm) : 165.6 (COEt); 161.3 (CONH_{quinoléine}); 152.2 (CONH); 150.2 (C); 139.1; 134.9; 133.7; 131.8; 128.1; 119.2; 117.0; 115.2; 96.6 (C); 59.3 (OCH₂); 49.0 (C_{4'}); 20.4 (CH₃); 18.3 (CH₃); 16.8 (CH₃); 14.6 (OCH₂CH₃).

4-e)4-(2-oxo-5,7-diméthyl-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-6-méthyl-2-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle:



110.26 mg (1.0 mmol.) de la 2-chloro-3-formyl-5,7-diméthylquinoléine, 65 mg (1.0 mmol.) de l'acétoacétate d'éthyle, et de 45.045 mg (1.5 mmol.) de l'urée et (0.05 mmol) de la triphénylamine, donnent selon le mode opératoire général 136.8 mg du composé **4-e** sous forme de poudre jaune.

Rdt = 73%

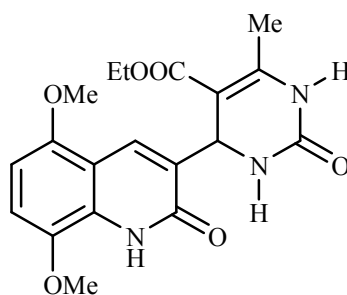
T_{fus.} = 347-349 °C

IR (KBr): ν (cm⁻¹)= 3390.6 (NH); 3218 (NH); 1729 (C=O); 1656 (C=O); 1560.3 (C=C).

RMN ¹H (DMSOd₆, δ ppm, *J* Hz): 11.79 (NH, s, 1H); 9.22 (NH, s, 1H); 9.23 (NH,s, 1H); 7.16 (NH,s, 1H); 7.95 (H₈, s, 1H); 7.57 (H₄, s, 1H); 6.93 (H₆, s, 1H); 5.36 (H_{4'}, s, 1H); 3.96 (OCH₂, q, *J*=7.0, 2H); 2.30 (m, 9H); 1.05 (CH₃, t, *J*=7.0, 3H).

RMN ¹³C (DMSOd₆, δ ppm): 165.7 (COEt); 161.4 (CONH_{quinoléine}); 152.5 (CONH); 150.1 (C); 140.5; 139.2; 135.1; 132.2; 131.8; 125.7; 115.6; 113.4; 96.4 (C); 59.4 (OCH₂); 50.8 (C_{4'}); 21.7 (CH₃); 18.4 (CH₃); 18.2 (CH₃); 14.5 (OCH₂CH₃).

4-f)4-(2-oxo-5,8-diméthoxy-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-6-méthyl-2-oxo-3,4-dihydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle:



4-f

164.3 mg du composé **4-f** sont obtenus sous forme de poudre verte, à partir de 126.64 mg (0.5 mmol) de la 2-chloro-3-formyl-5,8-diméthoxyquinoléines, 65 mg (0.5 mmol) de l'acétoacétate d'éthyle, 45.045 mg (0.75 mmol) de l'urée et (0.05 mmol) de la triphénylamine

Rdt = 80 %

T_{fus.} = 327-329°C

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3384 (NH); 3209 (NH); 1728 (C=O); 1641 (C=O); 1573 (C=C).

RMN ^1H (DMSO d_6 , δ ppm, J Hz): 10.99 (NH, s, 1H); 9.25 (NH,s, 1H); 7.23 (NH,s, 1H); 7.72 (H $_4$, s, 1H); 7.05 (H $_6$, d, $J=8.6$, 1H); 6.64 (H $_7$, d, $J=8.6$, 3H); 5.37 (H $_4$, s, 1H); 3.96 (OCH $_2$, q, $J=7.0$, 2H); 3.84 (2OCH $_3$, s, 6H); 2.30 (CH $_3$, s, 3H); 1.06 (CH $_3$, t, $J=7.0$, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO d_6 , δ ppm): 165.6 (COEt); 161.0 (CONH $_{\text{quinoléine}}$); 152.5; (C) 150.0 (C); 149.3; 140.4; 140.3; 133.4; 129.4; 112.1; 109.9; 102.1; 96.8 (C); 59.6 (OCH $_2$); 56.8 (OCH $_3$); 56.4 (OCH $_3$); 50.2 (C $_4$); 18.1 (CH $_3$); 14.4 (OCH $_2$ CH $_3$).

Bibliographie

- (1) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
- (2) C.O. Kappe, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937.
- (3) C.O. Kappe, D. Kumar, R. Varma, S. *Synthesis* **1999**, 1799
- (4) Y. Ma, C. Qian, L. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864.
- (5) E.H. Hu, D.R. Sidler, U.H. Dolling, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454.
- (6) B. Snider, B. Shi, Z. *J. Org. Chem.* **1998**, *58*, 3828.
- (7) W. Krenn, P. Verdino, G. Uray, K. Faber, C.O. Kappe, *Chirality* **1999**, *11*, 659.
- (8) S.J. Haggarty, T.U. Mayer, D.T. Miyamoto, R. Fathi, R.W. King, T.J. Mitchison, S.L. Schreiber, *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 275.
- (9) O. Munoz-Muniz, E. Juaristi, *Arkivoc* **2003**, *11*, 16.
- (10) M.S. Holden, R.D. Crouch, *J. Chem. Ed.* **2001**, *78*, 1104.
(a) M. Balasubramanian, J.G. Keay, *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R.Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven, Eds. Pergamon Press: Oxford, **1996**, *5*, 167. (b) C.-C. Cheng, S.-J. Yan, *Org. React.*, **1982**,
28, 37; (c) G. Jones. *In The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; A. Weiss Berger; A.C. Taylor, Eds.; Wiley: New York, **1977**, *32*, 93, Chapter 2.
- (12) (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1891**, *21*, 497, (b) P. Biginelli, *Chem. Ber.*, **1891**, *24*, 1317.
- (13) H. Bienayme, C. Hulme, G. Odden, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321
- (14) (a) J. H. Lin, D. Ostovic, J. P. Vacca, *Pharm. Biotechnol.* **1998**, *11*, 233. (b) P.Reider, *J. Chimia*, **1997**, *51*, 306.
- (15) (a) D. Lee, J. K. Sello, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709. (b) S. J. Mason, I. Morize, P. R. Menard, D. L. Cheney, R. Labaudiniere, C. Hulme, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3251.
- (16) C. O. Kappe, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.
- (17) C. O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.
- (18) J.G. Breman, *J. Trop. Med. Hyg.* **2001**, *64*, 1.
- (19) R.N. Snow, M. Craig, U. Deichmann, K. Marsh, *Bull. World Health Organ*, **1999**, *77*, 624.
- (20) *Control of Tropical Diseases (CTD): Malaria Control*, World Health Organisation Office of Information: Geneva, Switzerland **1995**
- (21) A.B. Battersby and B.J.T. Harper, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 3526.
- (22) F.E. Halin, *Ed. Antibiotics. Springer-Verlag, New York*, **1979**, *5*, 353.
- (23) N. Whit, *J. Br. Med. Bull.*, **1998**, *54*, 703.

- (24) (a) J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 251. (b) M. Fredrich, J.-M. Angenot, P. De Mol, *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 1435.
- (25) (a) M. Reuman and G.Y. Leshner, Kirk-Othmer. *En Cyc.* **1992**, 22, 854. (b) D.T.W. Chn, *Drugs Fut.*, **1992**, 17, 1101. (c) J.R. Prous, *Ed. The Year's Drug News, Prous Science, Spain*, **1994**, 215. (d) N. Von Ronsenste and D. Adam, *Drugs*, **1994**, 47, 872.
- (26) (a) G. Y. Leshner and M.D. Gruett, *Chem. Abstr.*, **1963**, 58, 7953. (b) D.F. Mc Donald and H.B. Short, *AntimicrobAgent Chemother*, **1964**, 628. (c) R. Mannhold, *Drugs. Future*, **1986**, 11, 89.
- (27) R.C. Allen, *Annu. Rep. Med. chem.*, **1984**, 22, 117.
- (28) Spinorin, C. *Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601
- (29) M. Baba, *Mol. Pharmacol.* **1998**, 53, 1097.
- (30) E. De Clercq, *Mol. Pharmacol.* **2000**, 57, 833.
- (31) W.A. Denny, G. J. Atwell, P. B. Roberts, R. F. Anderson, N. Boyd, C. J. L. Lock, R. Wilson, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4832.
- (32) Luciana K. Kohn; C.H. Pavam; D. Veronese; F. Coelho; J.E. De Carvalho; Wanda P. Almeida, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 738.
- (33) F. Herencia, M.L. Frrandiz, A. Ubeda, I.N. Domingues, *J. E. Charris, G. M. Lobo, M. J. Alcaraz, Federation of European Biochemical Societies Letters*, **1999**, 453, 129.
- (34) (a) R. Rezig, M. Chebah, S. Rhouati, S. Ducki, N. Lawrence, *J. Soc. Alg. Chim*, 2000, 10, 111. (b) A. Kedjadja, F. Moussaoui, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Soc. Alg. Chim*, 2004, 14, 225.
- (35) L. Korrichi, D. Bendjedou, S. Rhouati, D. Sattam, *J. Egypt. Ger.Soc. Zoll.* **2003**, 40, 95.
- (36) (a) H. Menasra, A. Kedjadja, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *Synth.*

- Commun.* **2005**, 35, 2779. (b) H. Menasra, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, *J. Alger. Med.* **2004**, 13, 73.
- (37) K. Laalaoui, D. Bendjeddou, H. Menasra, A. Belfaitah, S. Rhouati, D. Satta, *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.* **2003**, 41, 255.
- (38) Z.Z. Ma, Y. Namura, Y. Chen, *Heterocycles*, **1997**, 46, 541.
- (39) R.H. Mizoni, G. Destevens (Ciba Ltd), S. Afr. Pat, *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 47316t.
- (40) R.H. Mizoni, F. Goble, E. Knopka, J. Gelzer, J.S. zanto, D.C. Maplesden, J.E. Brown, J. Boxer, G. Zaius, J.B Ziegler, G. Destevens, *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 870.
- (41) ICI, "*Corp Protection Chemical Index*", 8^{ème} éd., ICI. Plant Protection Division, Bracknell", **1977**, 2, 9.
- (42) F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e éd., Vigot, Paris, **1982**, 346, 1075, 1799.
- (43) F. Dorvault, "*L'Officine*", XXI^e éd., Vigot, Paris, **1982**, 1725.
- (44) P. Pelletier, J. Caventou, J.P.C. **1821**, 7, 49.
- (45) D. Barton et W. David Ollis, "*Comprehensive Organic Chemistry, the synthesis and Reactions of organic compound*", éd. Lst, 1^{ère} éd, **1979**, 4, 157.
- (46) B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchel, "*Vogel's textbook of Practical Organic Chemistry*", Longman, Harlow, 5^{ème} éd, **1989**, 1185.
- (47) P. Friedlander, *Ber.* **1882**, 15, 2572.
- (48) M. Conrad, C. Limpach, *Ber.* **1888**, 21, 523.
- (49) M. Knorr, *Ann.* **1886**, 236, 69.
- (50) A. Combes, *Bull. Soc. Chem.* **1888**, 49, 89.
- (51) O. Dobner, W. Von Miller, *Ber.* **1881**, 21, 523.
- (52) G.S. Morly, J.C.E. Simpson, *J. Chem. Soc.* **1984**, 2024.
- (53) K. Koh Park, J. Joo Lee, *Tetrahedron* **2004**, 13, 2993.

- (54) W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33, 100.
- (55) O. Meth-cohn et B. Narine, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 23, 2045.
- (56) O. Meth-cohn, B. Narine, B. Tarnowsky, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 33, 3111.
- (57) E. Fische, A. Steche, *Annalen*, **1887**, 242, 353.
- (58) G. Magnanini, *Ber.* **1887**, 20, 2608.
- (59) G. Magnanini, *Ber.* **1888**, 21, 1942.
- (60) D.R. Adams, J.N. Dominique, J.A. Perez, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 517.
- (61) W. Krenn, P. Verdino, G. Uray, K. Faber, C.O. Kappe, *Chirality* **1999**, 11, 659.
- (62) S.J. Haggarty, T.U. Mayer, D.T. Miyamoto, R. Fathi, R.W. King, T.J. Mitchison, S.L. Schreiber, *Chem. Biol.* **2000**, 7, 275.
- (63) O. Munoz-Muniz, E. Juaristi, *Arkivoc* **2003**, 11, 16.
- (64) M.S. Holden, R.D. Crouch, *J. Chem. Ed.* **2001**, 78, 1104.
- (65) F. Wang, T. O'Brian, T. Dowling, G. Bicker, J. Wyvratt, *J. Chromatogr.* **2002**, 958, 69.
- (66) G. Uray, P. Verdino, F. Belaj, C.O. Kappe, W. M. F. Fabian, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6685.
- (67) Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1449.
- (68) C.O. Kappe, O.V. Shishkin, G. Uray, P. Verdino, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1859.
- (69) B. Schnell, U.T. Strauss, P. Verdino, K. Faber, C.O. Kappe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1449.
- (70) F. Wang, R.M. Wenslow, T.M. Dowling, K.T. Mueller, I. Santons, J. Wyvratt, *Anal. Chem.* **2003**, 75, 5877.
- (72) O. Lecik, M.G. Schmid, C.O. Kappe, G. Gubitz, *Electrophoresis* **2001**, 56, 3198.
- (73) G.A. Strohmeler, C.O. Kappe, *Angew. Chem. Ind. Ed.* **2004**, 43, 621.
- (74) D. Gong, L. Zhang, C. Yuan, *Heteroatom. chem.* **2003**, 14, 13.

- (75) M.C. Elliott, M.S. Long, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9191.
- (76) G. Byk, H. Gottlieb, J. Herscovici, F. Mirkin, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 732.
- (77) J. Vanden, J.Eynde, O. Watte, *Arkiroc.* **2003**, 3, 100.
- (78) D.S. Coffey, L.E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10782.
- (79) M.M. Abelman, S.C. Smith, D.R. L. Heys, C.G. Moore, P.J. Murphy, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 57.
- (80) B. Dzvinchuk, T.V. Makitruk, M.O. Lozinsikii, *Khim. Geterotsykl. Soedin* **2003**, 14, 17.
James, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4559.
- (81) M. Xia, Y.G. Wang, *Synthesis* **2003**, 262.
- (82) S. Yadav, B.V. Suddy, K. Nagaiah, N. Lingaiah, P.S. Saiprasad, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 522.
- (83) Z.D. Aron, L.E. Overman, *Chem. Commun.* **2004**, 253.
- (84) C. Bussolari, P.A. McDonnell, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6777.
- (85) M.C. Elliott, E. Kruiswijk, D.J. Willock, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 57, 10139-10142.
- (86) A. A. Abdel-Fattah, *Synthesis* **2003**, 2358.
- (87) F. Cohen, S.K. Collins, L.E. Overman, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4485.
- (88) D.S. Coffey, L.E. Overman, F. Stappenbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4904.
- (89) Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4495.
- (90) Dondoni, A. Massi, E. Minghini, S. Sabbatini, V. Bertolasi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6172.
- (91) Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, V. Bertolasi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6979.
- (92) K.. Deres, C. H. Schroeder, A. Paessens, S. Goldmann, H. J. Hacker, O. Weber, T. Kraemer, U. Niewoehner, U. Pleiss, J. Stoltefuss, E. Graef, D. Koletzki, R. N. A.
Masantschek, A. Reimann, R. Jaeger, R. Gro, B. Beckermann, K.-H. Schlemmer, D.
Haebich, H. Ruebsamen-Waigmann, *Science* **2003**, 299, 893.

- (93) (a) J. M. Blacquiere, O. Sicora, C. M. Vogels, M. Čuperlović-Culf, A. Decken, R. J. Ouellette, S. A. Westcott. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 2052; (b) C. M.; Wright, R. J. Chovatiya, N. E. Jameson, D. M. Turner, G. Zhu, S. Werner, D. M. Huryn, J. M. Pipas, B. W. Day, P. Wipfb, J. L. Brodsky, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3291.
- (94) H. I. El-Subbagh, S. M.; Abu-Zaid, M. A. Mahran, F. A Badria, A. M Al-Obaid, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2915.
- (95) A. Rodina, M. Vilenchik, K. Moulick, J. Aguirre, J. Kim, A. Chiang, J. Litz, C. C. Clement, Y. Kang, Y. She, N. Wu, S. Felts, P. Wipf, J. Massague, X. Jiang, J. L. Brodsky, G. W. Krystal, G. Chiosis, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 498.
- (96) C. M. Wright, R. J. Chovatiya, N. E. Jameson, D. M. Turner, G. Zhu, S. Werner, D. M. Huryn, J. M. Pipas, B. W. Day, P. Wipfb, J. L. Brodsky, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3291.
- (97) B. Borowsky, MM. Durkin, K. oqozalek, M.R.Marzabadi, J. Deleon, B. Laqu, Heurich, R. ; Lichtblau, H.; Shaposhnik, Z.; Dniewska, I.; Blackburn, TP.; Brancheck, C. TA.Gerald, PJ. Vaysse, C. Forray, *Nature Med* **2002**, *8*, 825.
- (98) M.W. Schwartz, R.W. Gelling, *Nature Med* **2002**, *8*, 779.
- (99) J. M. Goss, S. E. Schaus *J. Org. Chem.* **2008**.
- (100) S.A. Et-Gaby, *Afunidad.* **2003**, *60*, 192.
- (101) D.R.Russowsky, F.S. Canto, S.A. Sanches, A.M. D'Oca, G.M. Fatima, A.D. Carvalho, *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173.
- (102) S. W. Fewell, C. M. Smith, M. A. Lyon, T. P. Dumitrescu, P. Wipf, B. W. Day, J. L. Brodsky, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 51131
- (103) C. M. Wright, R. J. Chovatiya, N. E. Jameson, D. M. Turner, G. Zhu, S. Werner, D. M. Huryn, J. M. Pipas, B. W. Day, P. Wipf, J. L. Brodsky, *Bioorg. Med.*

- Chem.* **2008**, *16*, 3291.
- (104) A. Domling, I. Ugi, *Angew. Chem.Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- (105) B. C.Ranus, A.Hazra, U. Jana, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270.
- (106) (a) K. Singh, D. Arora, S.Singh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4205; (b) C.O.Kappe, A. Stadler, *Org. React.* **2004**, *63*, 1
- (107) D. Nagarathnam, Miao, S.W. Lagu, B. Harrell, M.C. Vyas, K.P. Gluchowski, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4764. (b) J. Barrow, C. Nantermet, P.G. Naga-rathnam, D.C. Forray, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2703.
- (108) (a) M. Garther, S. Plassmann, N. Seiler, J. Utz, M. Vernos, I. Surrey, T. Giannis, *A. Chem. Biochem* **2005**, *6*, 1173. (b) T. Mayer, U. Kapoor, T.M. Mitchison, T.J. Schreiber, *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 275.
- (109) R. Ghosh, S. Maiti, A. Chakraborty, *Chemical.* **2004**, *217*, 47.
- (110) K. R. Maurya, *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2007**, *272*, 53-56.
- (111) Ch. Venkateshwar Reddy, M. Mahesh, P. V. K. Raju, T. Ramesh Babu, V. V. Narayana Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2658.
- (112) K. Banik, A.T. Reddy, A. Datta, C. Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7392.
- (113) J. Rodrigues, C. Dominguez, D. Bernardi, G. Kirsch, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *42*, 7975.
- (114) I. Cepanec, M. Litvic, M. Filipan-Litvic, and I. Grčungold, *Tetrahedron* **2007**, *63*,11822.
- (115) H. Zhang, Z. Zhou, Z. Yao, F. Xu, Q. Shen *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1622.
- (116) Z-T. Wan, L-W. Xu, Ch-G.Xia, H-Q. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7951.
- (117) K. Ramalinga,; P. Vijayalashmi, T. N. B Kaimal, *Synlett* **2001**, 863.

- (118) N.Y. Fu, Y.F. Yuan, Z. Cao, S.W. Wang, J.T. Wang, C. Peppe, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4806.
- (119) N. Johan, E. Lier, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5407.
- (120) B.K. Banik, A.T. Reddy, A. Dattab, Ch. Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7392.
- (121) R.R. Nagawade, S. Kotharkar, D.B. Shinde, *Mendeleev Commun.* **2005**, *15*, 150.
- (122) G.Sabitha, G.S.K.K. Reddy, K.B. Reddy, J.S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6497.
- (123) J. Collin, N.Giuseppone, P. Van de Weghe, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *117*, 178.
- (124) (a) P.Van de Weghe, J.Collin, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1649. (b) R Göttlich, M.Noack, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7771. (c) Y. Ishii, M. Takeno, Y. Kawasaki, A. Muromachi, Y.Nishiyama, S.Sakaguchi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3088.
- (125) N. Anuradha, A. Thiruvalluvar, K. Pandiarajan, S. Chitra, R. J. Butcher, *Tetrahedron Letters* **2009**, *65*, 3068.
- (126) B. J. Ahn, M. S. Gang, K.; Oh, Y. Chae, J. Shin, W.Chang, *J. Industrial Eng. Chem.* **2008**, *14*, 401.
- (127) K. Surya, A. Richard, De. Gibbs, *Synthesis* **2005**, *11*, 1748.
- (128) Su. Weike, Li. Jianjun, Zh. Zhiguo, Sh. Yinchu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *45*, 6037.
- (129) I.A. Setyawati, S. Liu, S. J. Rettig, C. Orvig, *Inorg. Chem.* **2001**, *39*, 496.
- (130) Y. Huang, F. Yang, C. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *2*, 16386.
- (131) L. Suzuki, Y. Suzumura, K. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7861.
- (132) T. Boumoud, B.Boumoud, S. Rhouati, A. Belfaitah, A. Debache, P. E. Mosset, *J. Chem.* **2008**, *5*, 688.
- (133) T. Boumoud, B.Boumoud, S. Rhouati, A. Belfaitah, A. Debache, P. E. Mosset,

- Acta Chim. Solv.* **2008**, *55*, 617.
- (134) A. Debache ; R. Boulcina ; R. Tafer ; A. Belfaitah ; S. Rhouati ; B. Carboni,
Chinese J. Chem., **2008**, *26*, 2112
- (135) B. K.Banik, A. T. Reddy, A. Dattab, C. Mukhopadhyayb, *Tetrahedron Letters*, 48
(**2007**) 7392–7394.
- (136) M.M. Khodaei, A.R. Khosropour, M. Jowkar, *Synthesis* **2005**, *8*, 1301.
- (137) S. Nandurkar, N. Mayur J. Bhanushali, D. Malhari B. Bhalchandra, M. Bhanage, *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2007**, *271*, 14.
- (138) A. Debache, B. Boumoud, M. Amimour, A. belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni,
Tetrahedron Lett. **2006**, *47*, 5697.
- (139) L. Chouguiat, « Thèse De Magister » Décembre **2009**.
- (140) E.H. Hu ; D.R. Sidler ; U.H. Dolling, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3454.
- (141) J. Lu ; Y. Bai, *Synthesis*, **2002**, 466.
- (142) J. Lu ; F.L. Wang ; Y.J. Bai ; W.H. Li, *Youji Huaxue*, **2002**, *22*, 788.
- (143) R.R. Chen ; C.T. Qian, *Chin. J. Chem.*, 2002, *20*, 427.
- (144) B.C. Ranu ; A. Hajra ; U. Jana, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6270.
- (145) P.P. Baruah ; S. Gadhwan ; D. Prajapati ; J.S. Sandhu, *Chem. Lett.*, **2002**, 1038.
- (146) G. Maiti ; P. Kundu ; C. Guin, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2557.
- (147) J. Lu ; Y.J. Bai ; Y.-H. Guo Z.H. Wang ; H.R. Ma, *Chin. J. Chem.*, **2002**, *20*, 681. (148)
K.A. Kumar ; M. Kasthuraiah ; C.S. Reddy ; C.D. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2001**,
42, 7873.
- (149) A.S. Paraskar ; J.K.Dewkar ; A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3305.
- (150) M. Gohain ; D. Prajapati ; J.S. Sandhu, *Synlett.*, **2004**, 235.
- (151) R. Varala ; M.M. Alam ; S.R. Adapa, *Synlett.*, **2003**, 67.
- (152) D.S. Bose ; L. Fatima ; H.B. Mereyala, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 587.

- (153) G. Sabitha ; G.S.K.K. Reddy ; K.B. Reddy ; J.S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6497.
- (154) H. Xu ; Y.G.Wang, *Chin. J. Chem.*, **2003**, *21*, 427.
- (155) H. Xu ; Y.G.Wang, *Ind. J. Chem.*, **2003**, *42B*, 2604.
- (156) H. Xu ; Y.G. Wang, *J. Chem. Res. S.*, **2003**, 377.
- (157) X. Fan ; X. Zhang ; Y. Zhang, *J. Chem. Res. S.*, **2002**, 436.
- (158) M. Adib ; K. Ghanbary ; M. Mostofi ; M.R. Ganjali, *Molecules*, **2006**, *11*, 649.
- (159) S. Tu ; F. Fang ; C. Miao ; H. Jiang ; Y. Fenj ; D. Shi ; X. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6153.
- (160) G. Sabitha ; G.S.K. Kumar Reddy ; C.S. Reddy ; J.S. Yadav, *Synlett.*, **2003**, 858.
- (161) D.S. Bose ; R.K. Kumar ; L. Fatima, *Synlett.*, **2004**, 279.
- (162) H. Adibi ; H.A. Samimi ; M. Beygzadeh, *Catalysis Commun.*, **2007**, *8*, 2119.
- (163) I. Suzuki ; Y. Suzumura ; K. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 7861.
- (164) B.K. Banik ; A.T. Reddy ; A. Datta ; C. Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 7392.
- (165) X. Zhang ; Y. Li ; C. Liu ; J. Wang, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2006**, 253, 207.
- (166) J.C. Liang, J.L. Yeh, C.S. Wang, S.F. Liou, C.H. Tsai, I.J. Chen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 719.
- (167) Z. Hassani, M. Reza-Islami, M. Kalantari, *Bioorg & Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4479.
- (168) Y. Yu, D. Liu, C. Liu, G. Luo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *17*, 3508.
- (169) W. Y. Chen, S. D. Quin, J. R. Jin, *Catalysis commun.* **2007**, *8*, 123.
- (170) T. S. Jin, S. L. Zhang, J. J. Guo, T. S. Li, *J. Chem. Res.*, (S), **2002**, 37.
- (171) (a) Y. Yu, D. Liu, C.S. Liu, G.X. Luo, *chem.. Reagents*, **2007**, *29*, 181. (b) S.J. Tu, F.

- Fang, C.B. Miao, H. Jiang, D.Q. Shi, *Chin. J. Chem.*, **2003**, *21*, 706.
- (172) Tu. Shujiang, Fa. Fang, Zh. Songlei, Li. Tuanjie, Zha. Xiaojing, Qi. Zhuang, *Synth. Lett.* **2003**, *3*, 537.
- (173) A. R. Katritzky, S. K. Singh, *ARKIVOC* **2003**, *xiii*, 68.
- (174) K.Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025.
- (175) C. Jiang, Q. D. You, *Chin. Chem. Lett.*, **2007**, *18*, 647.
- (176) P.F. Jiao, B.X. Zhao, W.W. Wang, Q.X. He, M-S. Wan, D.S. Shin, J.Y. Miao, *Bioorg & Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2862.
- (177) S. Kamaljit, A. Divya, S. Sukhdeep, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4205.
- (178) L. Zumpe, M. Flüb, K. Schmitz, A. Lender, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1421.
- (179) S.L. Jain, J.K. Joseph, S.S. Bir-Sain, *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2007**, *268*, 134.
- (180) M.M. Heravi, K. Bakhtiari, F.F. Bamoharram, *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 373.
- (181) V. Polshettiwar, R.S. Varma, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7343.
- (182) M.A. Bigdeli, S. Jafari, G.H. Mahdavinia, H. Hazazkhani, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1641.
- (183) T. Shu-Jiang, Z. Jian-Feng, C. Pei-Jun, W. Hai, F. Jun-Cai, *Synth. Commun.* **2002**, *32*,147.
- (184) P. Wipf, A. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7819.
- (185) M. G. Valverde, D.Dallinger, C. O. Kappe, *Synlett* **2001**, *6*, 741.
- (186) C. O. Kappe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 49.
- (187) M.M. khodaei ; P. Salehi ; M.A. Zolfigol ; S. Sirouszadeh, *Polish J. Chem.*, **2004**, 78,385.
- (188) J. Stoltefuss ; H. Boeshagen ; M. Schramm ; G. Thomas, *Chem. Abstr.*, **1984**, 101, 55110v (*Bayer A.-G.*) *Ger. Offen. DE*, **1984**, 3234684.

(189) E. Klein ; S. DeBonis ; B. Thiede ; D.A. Skoufias ; F. Kozielski ; L. Lebeau, *Bioorg.*

Med. Chem., **2007**, 15, 6474.

Chapitre II

***SYNTHESE DES DERIVES DE LA
1,4-DIHYDROPYRIDINE par
CONDENSATION DE HANTZSCH
CATALYSEE PAR $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ et
 $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$***

I- Introduction:

I-1-La réaction de Hantzsch :

La première synthèse de la 1,4-dihydropyridine (DHP) a été rapportée par Arthur Hantzsch en 1882.⁽¹⁾ Il a préparé la 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle. Cette réaction implique une cyclocondensation d'un aldéhyde, un carbonyle à méthylène activé (acétoacétate d'éthyle) et l'ammoniac. Ces composés sont portés au reflux de l'éthanol pendant plusieurs heures. La réaction est illustrée dans le **schéma 1** suivant.

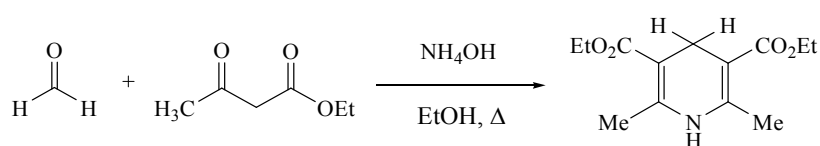


Schéma 1

Après la synthèse de A. Hantzsch,⁽²⁾ les études pharmacologiques ont montré que la dihydropyridine et ses dérivés possèdent le pouvoir de contrôler l'influx du calcium aux cellules, ce qui a mené à les utiliser dans le traitement de l'hypertension artérielle et les angines de poitrine.⁽³⁻⁴⁾ Récemment, d'autres activités pharmacologiques des DHPs ont été prouvées : Les produits de Hantzsch et sont utilisés comme agents anti-amnésiques, anti-convulsants, antidiabétiques, anti-inflammatoires,⁽⁵⁻⁹⁾ ..., etc.

Dans l'objectif d'apporter notre propre amélioration sur la méthode de préparation des DHPs, nous décrivons dans ce deuxième chapitre, une synthèse efficace et simple de ces dérivés par l'utilisation du nitrate de strontium $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ et du nitrate de cadmium $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ comme de nouveaux catalyseurs de la réaction de Hantzsch (**schéma 2, 3, 4, 5**).

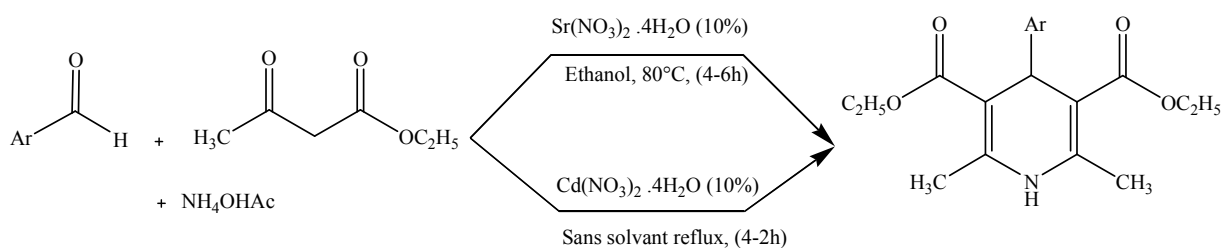
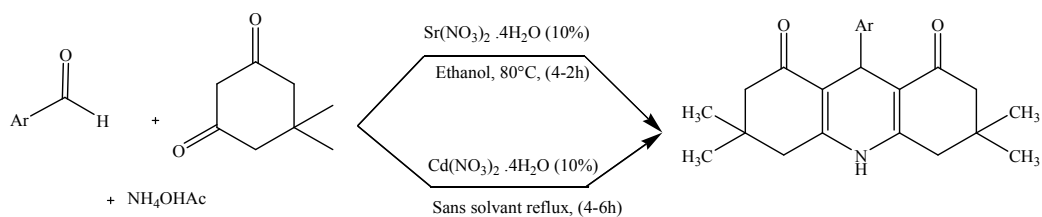
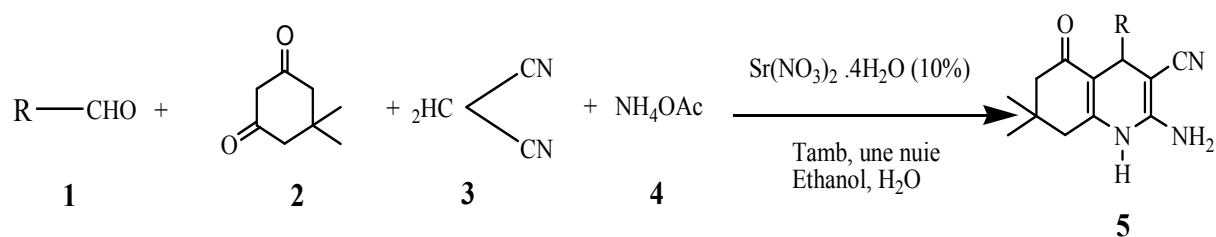
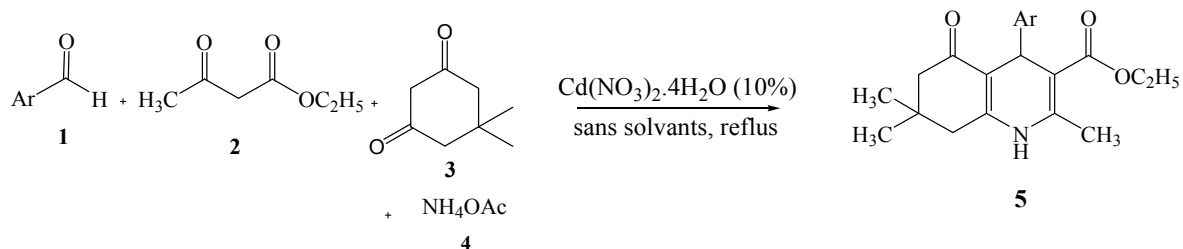
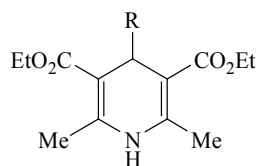
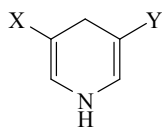


Schéma 2

**Schéma 3****Schéma 4****Schéma 5****I-2-La réactivité des 1,4-DHPs :**

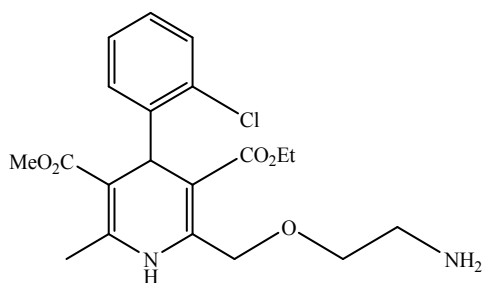
Les 1,4 dihydropyridines sont des intermédiaires synthétiques très importants. Malgré des doutes infondées quant à leurs stabilité, les DHPs ont trouvé de larges applications dans la préparation d'un grand nombre d'alcaloïde azotés, et comme intermédiaires dans plusieurs réactions d'oxydation, réduction, alkylation,...etc. ⁽¹⁰⁻¹¹⁾

La substitution des positions 3 et 5 (X et Y) par des groupements électro-attracteurs tels que COR, CO₂R, CN.... donnent une meilleure stabilité chimique du noyau, par contre les groupements électro-donneurs comme le SPh, OPh...., ont un effet déstabilisant.

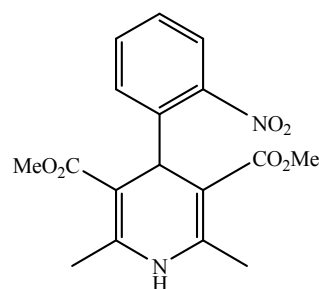


produit 1- R=H
produit 2- R=Ph

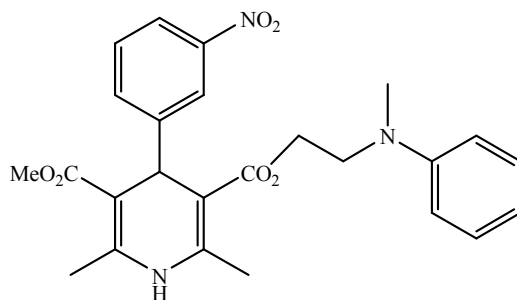
Les 1,4-dihydropyridines sont des composés polyvalents, leurs dérivés jouent un rôle très important dans la chimie médicinale, ⁽¹²⁾ comme ils sont parmi les médicaments les plus utilisés pour la gestion des maladies cardiovasculaires ⁽¹³⁾, le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine. ⁽¹⁴⁾



Amlodipine



Nifedipine



Nicardipine

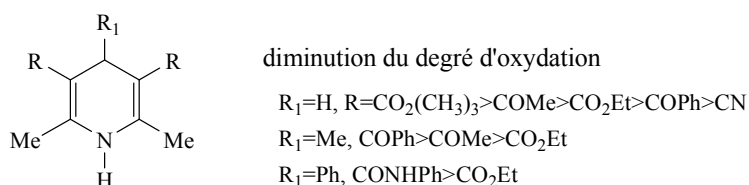
Par exemple, l'**Amlodipine**, la **Nifedipine** et la **Nicardipine** sont parmi les plus puissants agents cardiovasculaires utilisés pour le traitement de l'hypertension. ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

En plus de leur importance biologique, ils sont considérés comme des partenaires clés en synthèse organique ; on les retrouve aussi comme intermédiaires dans plusieurs réactions d'oxydation, de réduction, d'alkylation, ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾...etc.

I-2-1-Réaction d'oxydation :

Une des réactions typique du noyau 1,4-dihydropyridine est l'aromatisation. En effet l'oxydation est réalisée avec la perte d'un ou deux protons et deux électrons, selon le présenté ci-dessous. L'oxydation des 1,4-dihydropyridines à été réalisée par des réactifs organiques ou inorganiques, les métaux de transition sont souvent utilisée tel que : KMnO_4 , MnO_2 , PCC, CrO_3 , $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Zr}(\text{NO}_3)_4$, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Co}(\text{OAc})_2$, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, RuCl_3 , Pd/C, le nitrate d'ammonium cerifue (CAN), $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.⁽²⁰⁾ Bien que d'autres oxydants ont été employés comme le chloroanil, le nitrate de cérium et d'ammonium tétrachlorométhane, le nitrozobenzène,⁽²¹⁾ DDQ⁽²²⁾, le hétéropolyacide/ $\text{NaNO}_2/\text{SiO}_2$,⁽²³⁾ I_2/MeOH ⁽²⁴⁾, l'oxide nitrique⁽²⁵⁾, HNO_3 ,⁽²⁶⁾ et SeO_2 ,⁽²⁷⁾. Les déshydrogénations électrochimiques et enzymatiques⁽²⁸⁾ ont été aussi rapportées.

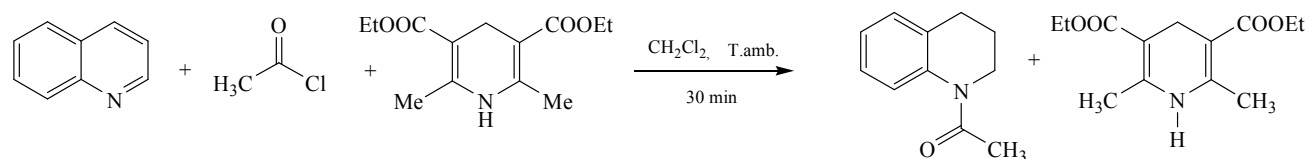
(Schéma 6)

**Schéma 6****I-2-2-Réaction de réduction :**

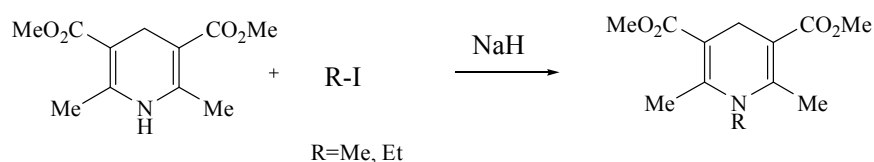
Les dihydropyridines, analogues du co-enzyme NADH, ont été établies comme des agents de réduction pour plusieurs fonctions insaturées (carbonyle, oléfine, imine...)

L'unité dihydropyridine a été largement utilisée comme source d'hydrures pour l'amination réductive,⁽²⁹⁾ et elle a été connue pour effectuer beaucoup de bio-réductions en transférant un ion hydrure ou un électron au substrat entourant.⁽³⁰⁾

Dans ce contexte Hari-babu et *Coll.*⁽³¹⁾ ont effectué la réduction de la quinoléine en polyhydroquinoléine suivie d'une réaction d'acylation, afin d'aboutir au produit désiré avec un bon rendement. **(Schéma 7)**

**Schéma 7****I-2-3-Substitution électrophile:**

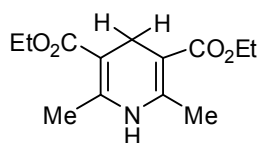
Les réactions de substitution électrophyle sont une caractéristique des DHPs. Le noyau 1,4-dihydropyridine montre une acidité très faible, ce qui nécessite la présence d'un milieu basique pour rompre la liaison N-H, et conduit à la formation a N-alkyles ou N-acyles⁽³³⁾ (**Schéma 8**)

**Schéma 8****II- Intérêts biologiques :**

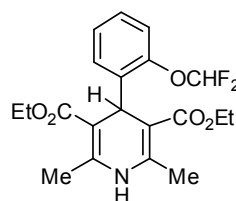
La chimie des dihydropyridines est un domaine très intéressant, non seulement du point de vue de la recherche fondamentale des composés hétérocycliques,⁽³⁴⁾ mais particulièrement en raison de l'élargissement des applications pratiques des dérivés de la 1,4-dihydropyridine, qui sont les plus intéressants parmi les différents isomères de la dihydropyridine, utilisés comme agents pharmaceutiques vue leurs diverses activités biologiques et pharmacologiques puissantes (bloqueurs de Calcium par exemple).⁽³⁵⁻³⁶⁾

Les dérivés 1,4-dihydropyridines sont parmi les différents isomères de la dihydropyridine qui méritent une attention spéciale, non seulement pour leurs propriétés chimiques mais particulièrement pour leur importance pharmacologique croissante.

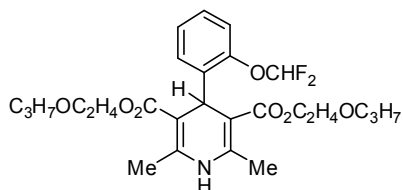
La **Diludine (1)**, la **Foridone (2)**, la **Cérébrocrast (3)** et la **Glutapirone (4)** sont des substances développées au laboratoire de «*Membrane Active Compounds and β-diketones of Lataviam Institute of Organic Synthesis*» à l'université de Wageningen.⁽³⁷⁾



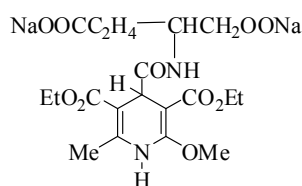
(1)



(2)



(3)



(4)

- Vu la propriété radio-protective de la Diludine qui est également un antioxydant, ⁽³⁸⁾ elle est couramment utilisée pour diminuer les effets secondaires de la radiothérapie dans le traitement des maladies cancéreuses. ⁽³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹⁾

- La Foridone (Riodipine) est un anti-hypertensif et anti-anginal, utilisé plus particulièrement quand les maladies cardiovasculaires s'accompagnent d'asthme et d'hypertension pulmonaire. ⁽⁴²⁾

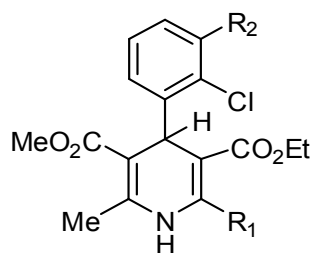
- Le Cérébrocrast est un nouveau composé à effets multiples: neurotrophique, anti-hypoxique, antidiabétique, et anti-inflammatoire. ⁽⁴³⁾

- La Glutapyrone, un sel de sodium de l'acide 2-(2,6-diméthyl-3,5-diéthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxamide glutarique, possède une large variété d'effets biologiques notamment neuro-modulateur, neuro-régulateur, anti-convulsant et anti-arythmique. ⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾

Décrits depuis plus d'un siècle par A. Hantzsch, les 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridin-3,5-dicarboxylates de dialkyle, ont été utilisés comme des médicaments vitaux dans le traitement des maladies cardiovasculaires telles l'angine de poitrine et l'arythmie cardiaque.

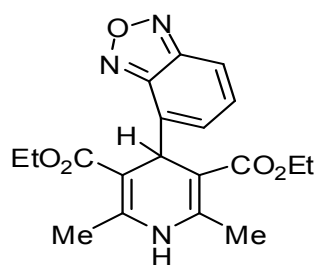
Par la suite, plusieurs médicaments dérivant de la 1,4-dihydropyridine ont été commercialisés comme par exemple l'**Amlodipine (5)**, la **Felodipine (6)**, l'**Isradipine (7)**, la **Lacidipine (8)** (première génération), la **Nicardipine (9)**, la **Nitrendipine (10)** la **Nimodipine (11)** (deuxième

génération) et le **Nifedipine (12)** (troisième génération).⁽⁴⁶⁾ Le succès thérapeutique de ces différentes molécules est lié à leur capacité de diminuer le passage transmembranaire du calcium aux fibres lisses vasculaires avec une longue période de relaxation, et aussi aux muscles cardiaques avec réduction de contraction cardiaque.⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾

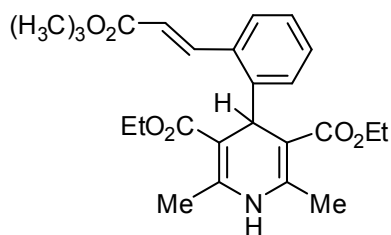


(5): $R_1 = \text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$

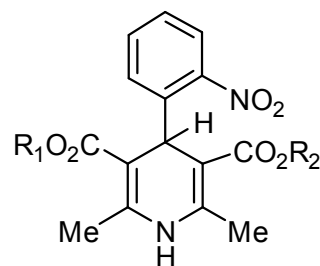
(6): $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Cl}$



(7)



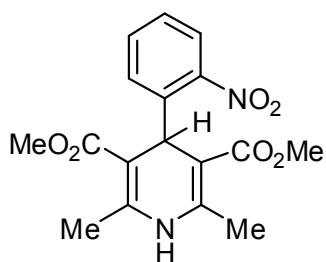
(8)



(9): $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ph}$

(10): $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$

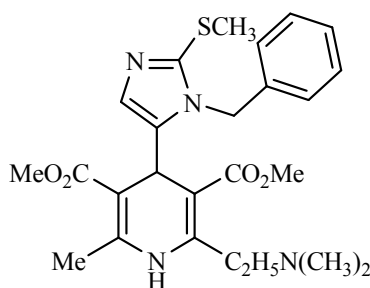
(11): $R_1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$



(12)

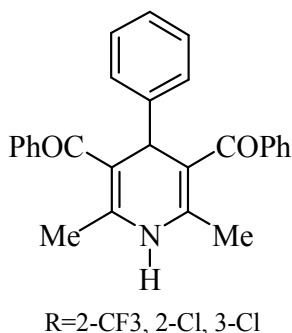
En effet, quelques analogues de la Nifedipine dans lesquels le groupe *o*-nitrophényl en position 4 est remplacé par un substituant 2-alkylthio-1-benzyl-5-imidazolyl, ont été synthétisés et évalués comme des antagonistes de canaux de calcium sur les muscles lisses. ⁽⁴⁹⁾

F. Bossert et ses collaborateurs, ont montré que l'introduction d'un motif flavonoïdique en position 4 de la dihydropyridine (analogue à la Nifedipine) conduit au 4-(3-méthoxy-4-oxo-2-phényl-4*H*-chromen-8-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate diéthyl (**13**). Ce composé est doué d'une activité sélective sur les canaux calciques de type L (situés au niveau des tissus cardiaques) et d'une capacité de moduler l'activité chrono-tropique par rapport à l'activité ino-tropique. ⁽⁵⁰⁾

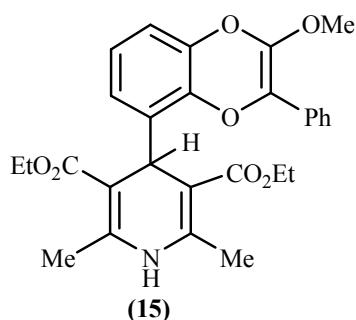


(13)

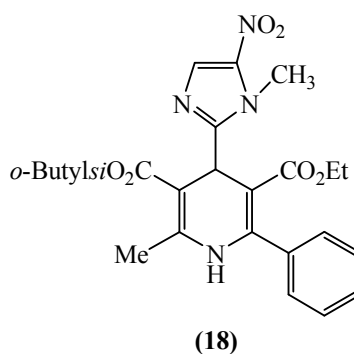
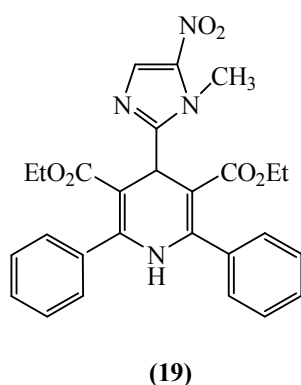
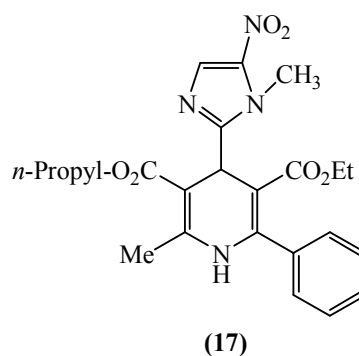
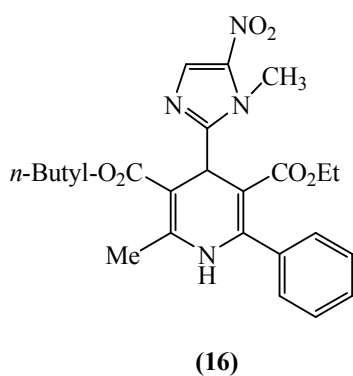
Les dérivés de la 4-aryl-3,5-dibenzyl-1,4-dihydropyridine (**14**) ont été synthétisés et leurs propriétés cytotoxiques ont été étudiées et testées également pour la résistance multi médicamenteuse (MDR). Ils ont montré une bonne activité cytotoxique sur le *carcinome squameux orale (HSC-2)* ($IC_{50} = 7.0-8.7\mu M$). Pourrait être un nouveau médicament pour le traitement du cancer multi résistant.



(14)



De leur part **B. Hemmateenejad** et ses collaborateurs ⁽⁵¹⁾ ont déterminé l'activité inhibitrice de canaux calciques de quelques dérivés de la 1,4-dihydropyridine substitués **(15)** par un phényle et un 1-méthyl-5-nitro-2-imidazolyle en position 2 et 4 respectivement, où ils ont pris la Nifedipine comme référence de cette activité.

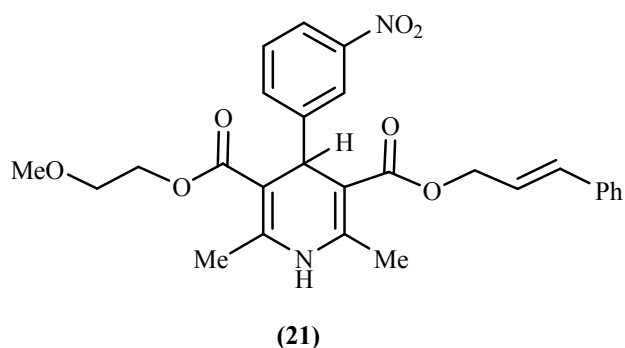
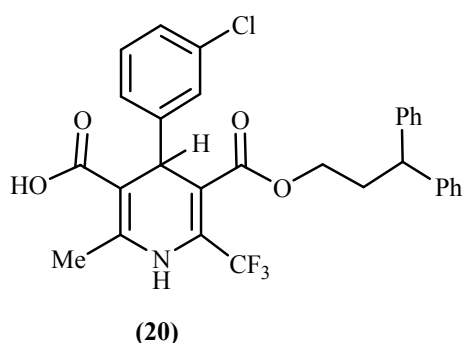


Les dérivés **(16)**, **(17)** et **(18)** ont impliqué une activité plus élevée par rapport à celle de la référence (Nifedipine), et en comparant ces composés avec le dérivé symétrique **(19)** (rendement

5%), **B. Hemmateenejad** et **Coll.** ont déduit que les esters asymétriques sont plus actifs que ceux qui sont symétriques.

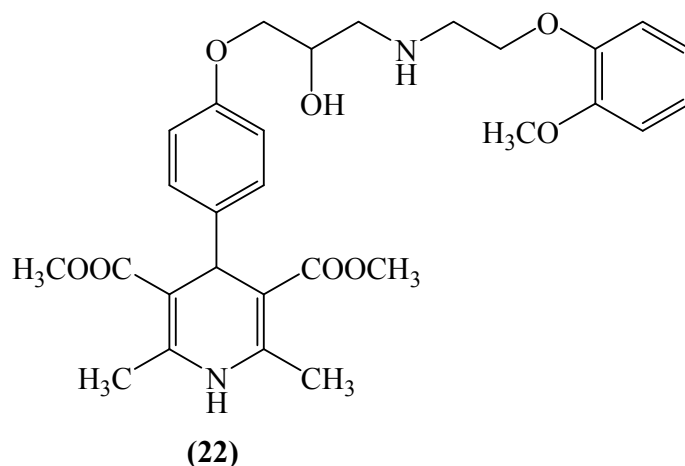
Un nouveau composé bioactif, la Cilnédipine, possède un effet neuroprotecteur et analgésique lié à son pouvoir d'inhiber les canaux calciques de type **N** et **L**.

Dans le but de trouver des inhibiteurs spécifiques aux canaux calciques de type **N** avec les moindres effets sur le système cardiovasculaire, T. Yamamoto et coll. ont étudié la 2-triflométhyl-1,4-dihydropyridine (**20**) qui a montré un effet analgésique *in vivo*, avec une activité 1600 fois moins active que la **Cilnédipine** (**21**) envers les canaux calciques de type **L**.⁽⁵²⁾



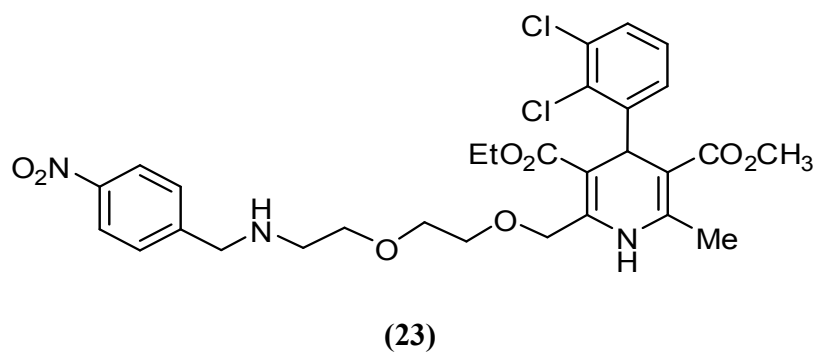
Cilnédipine

La **Labedipinedilol-A** (**22**) ou la (N-{4-[2-hydroxy-3-(1-(2-méthoxyphényl) pipérazinyl)propoxy]-3-méthoxybenzyl}-2,6-diméthyl-3,5-dicarbo-méthoxy-1,4 dihydropyridine,⁽⁵³⁾ de la troisième génération des dihydropyridines de type bloqueurs calciques, est comme la Nifédipine, appartient à la famille chimique des dihydropyridines (DHPs), mais elle a en plus des activités additionnelles de blocage des α/β -adrénocepteurs.

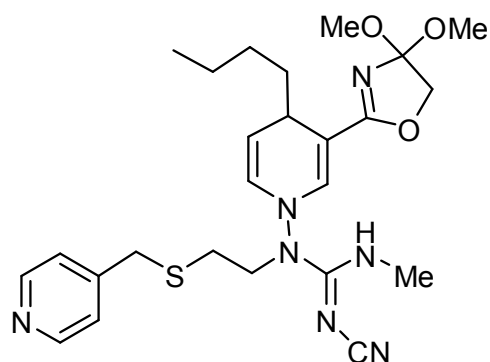


Labedipinedilol-A

La substitution en position 2 du noyau dihydropyridinique confère à cette molécule d'autres applications thérapeutiques, de même la 3-éthyl-5-méthyl-2-((2-(4-nitrobenzoylamino)éthoxy) méthyl)-4-(2,3-dichlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle **(23)** a montré son pouvoir cytotoxique et sa capacité particulière d'augmenter la sensibilité des cellules tumorales aux agents anti-tumoraux.⁽⁵⁴⁾

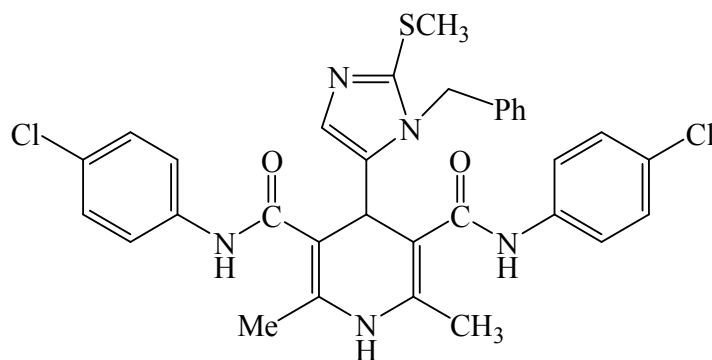


La dihydropyridine comportant le noyau de l'oxazole telle la 1-(2-[(4-pyridylméthylthio)éthylamino])-1-(1-[3-(4,4-diméthoxyoxazoline-2yl)-4-n-butyl-1,4-dihydropyridine]-2,2-cyanomine **(24)** est un analogue de la Cimetidine, qui a prouvé un effet antagoniste des récepteurs d'histamine H-2.⁽⁵⁵⁾

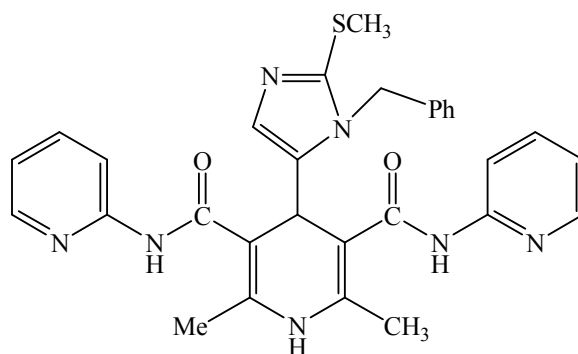


(24)

Dans le but de comprendre la relation entre la structure et l'activité antituberculeuse des dihydropyridines, **A. Fassih** et ses collaborateurs⁽⁵⁶⁾ ont préparé de nouveaux dérivés des 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides, et ont étudié leurs activités contre la tuberculose (*M. tuberculosis* H37Rv). La comparaison des activités de différents produits testés a mené à deux composés (**25**, **26**) avec une puissante activité.

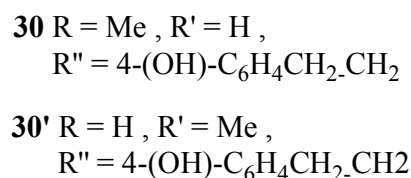
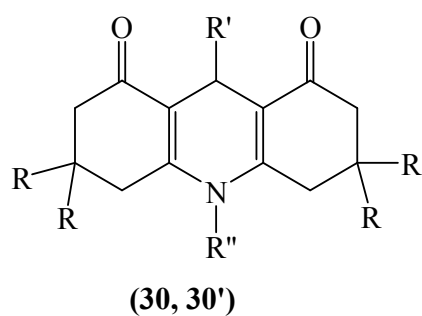
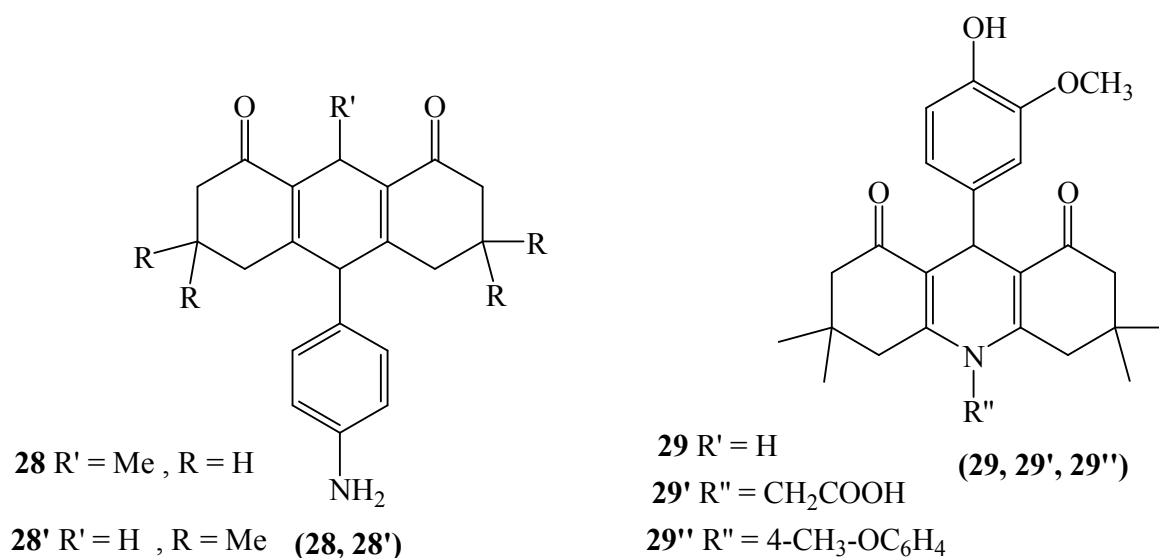


(25)

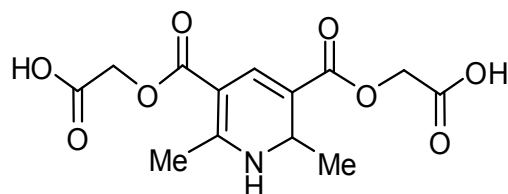


(26)

Dans les bactéries pathogènes humaines, les maladies attribuées aux espèces *vibriosis* ⁽⁵⁷⁾ sont considérés comme étant les problèmes infectieux les plus communs, et les plus significatifs. Les acridines sont les premiers antibiotiques, ^(58,59; 60) connus pour avoir une toxicité envers les bactéries et en particulier envers les parasites malariques, dû à leurs capacités d'empêcher la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Une série de composé (**28**, **28'**, **29**, **29'**, **29''**, **30**, **30'**) contenant le noyau acridine a été rapportée avec des activités antibactériennes importantes.



D'autres dérivés ont montré une excellente efficacité en tant qu'agents anti-métastatiques avec une toxicité négligeable⁽⁶¹⁾ Parmi ceux-ci, on citera la **Carbatone (31)** qui agit contre le virus *herpes suplex*, même dans le cas de la résistance à l'acyclovir⁽⁶²⁾



(31)

La **Labedipinedilol-A** est un vasodilatateur qui empêche la translocation de la protéine kinase ventriculaire C-ε (PKC-ε) et diverses formes de signalisation humorale y compris l'endothélial-1,⁽⁶³⁾

La combinaison de l'activité de blocage des β-adrénocepteurs et d'action vasodilatatrice ont été trouvés fortement utiles dans la thérapie anti-hypertensive.⁽⁶⁴⁾

Il a été récemment mis en évidence, pour la première fois que le dérivé de la DHP **labedipinedilol-A** empêche l'entrée de Ca²⁺ par l'intermédiaire de canaux de calcium de type L (LTCCs) et des canaux récepteurs-opérateurs des ions Ca²⁺ (ROCCs) dans les cellules cérébrales vasculaires des muscles lisses (CSMCs), selon une étude développée par I. Chen et Coll.⁽⁶⁵⁾

III- Méthodes de synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine :

Depuis 1882, on relève dans la littérature plusieurs études qui traitent les méthodes de synthèse et les propriétés chimiques des dérivés de la dihydropyridine^(1,66-67). Nous décrivons dans ce qui suit les méthodes de synthèse les plus significatives.

III-1-La synthèse originale de Hantzsch :

La première synthèse de la 1,4-dihydropyridine a été réalisée par Arthur Hantzsch en 1882.^(1,68, 69, 70) Il a préparé le 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

Cette réaction implique une cyclocondensation d'un aldéhyde, un carbonyle à méthylène activé (acétoacétate d'éthyle) et l'ammoniac. Ces composés sont portés au reflux de l'éthanol pendant plusieurs heures

La réaction est résumée sur le (**Schéma11**) suivant :

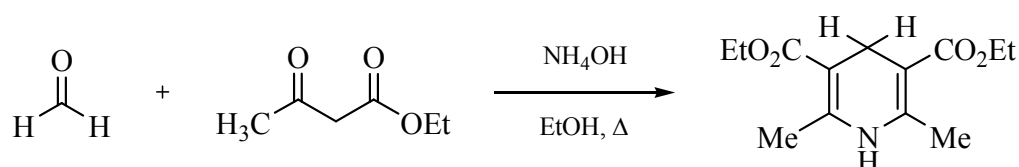


Schéma 11

La synthèse de Hantzsch reste jusqu'à nos jours, la méthode la plus exploitée pour la préparation des différents dérivés de la 1,4-dihydropyridine. Diverses modifications de cette méthode ont été rapportées. Les principaux accès à ces dérivés sont illustrés au (**Schéma 12**).

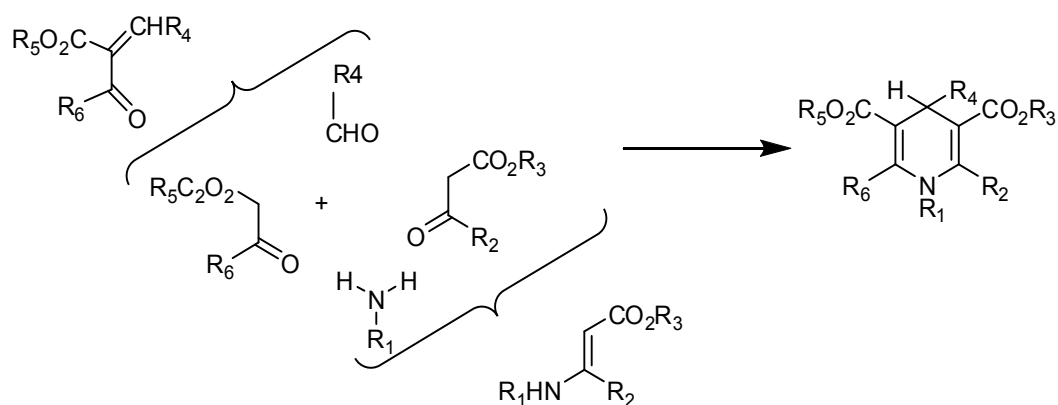
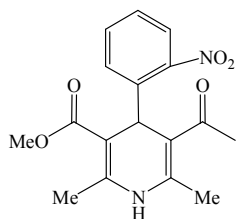
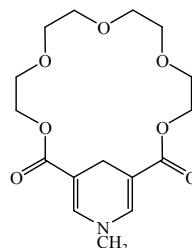


Schéma 12

En 1977, des modifications en positions 1, 3, 4, et 5 ont été réalisées par le groupe "Bayer"⁽⁷¹⁾, synthétisant la **Nifedipine** qui a bouleversé les marchés pharmaceutiques à cause de ses propriétés anti-hypertensives.

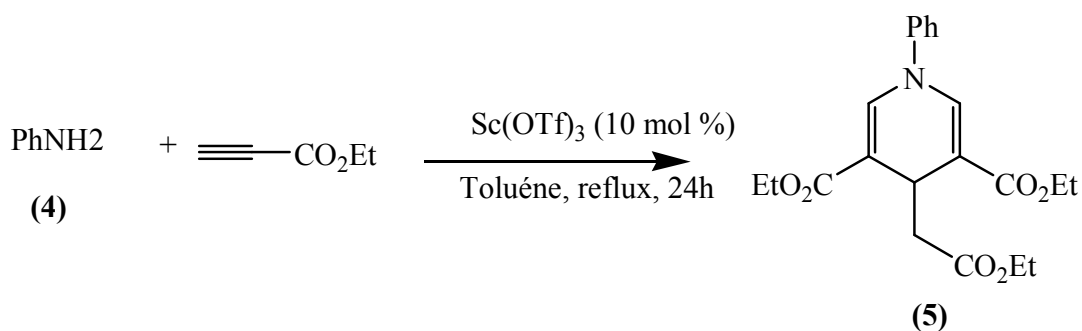
Ces modifications structurales ont continué jusqu'à 1980, où le groupe "Kellogg" a rapporté le premier éther couronne avec une dihydropyridine intégrée à l'intérieur du macrocyclique dans le but d'imiter le comportement du coenzyme naturel NADH⁽⁷²⁾.

**Nifedipine**

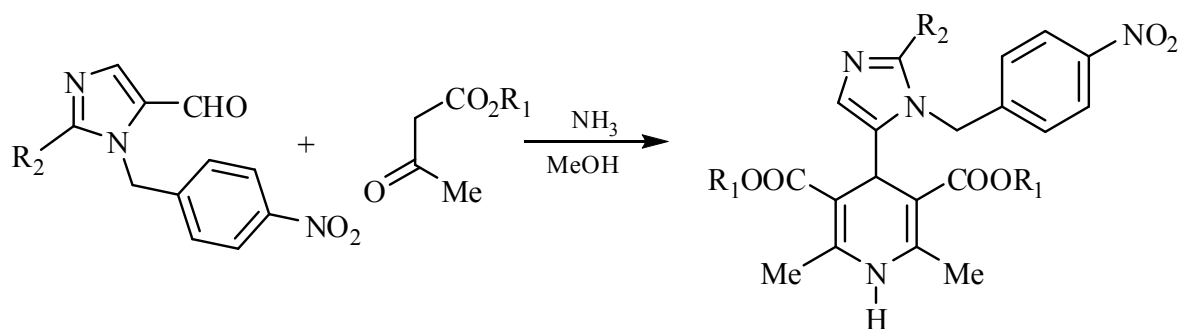
Jusqu'à aujourd'hui la synthèse de Hantzsch⁽⁷³⁾ reste la méthode la plus fréquemment utilisée pour la synthèse des dihydropyridines (DHPs), et malgré la grande importance de ces composés d'un point de vu pharmaceutique, industrielle et synthétique,^(74,75,76) peu de méthodes pour préparer ces derniers ont été rapportées, et sur l'axe de recherche de nouvelles propriétés pharmacologiques, de nouveaux composés liés à l'unité 1,4-dihydropyridine ont été synthétisés.^(77,78,79,80)

Dans ce qui suit nous rapportons l'essentiel des méthodes de préparation des 1,4-dihydropyridine :

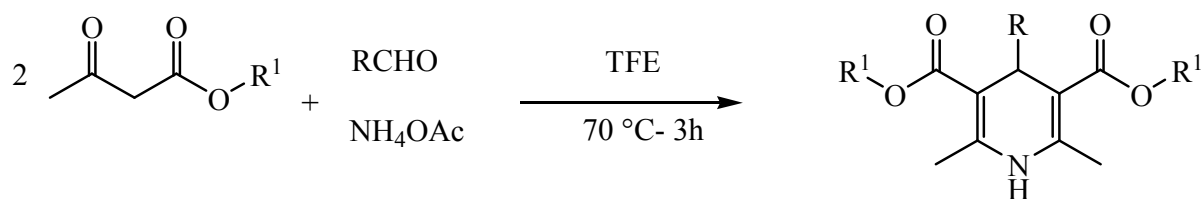
Shin-ichi Fukuzawa et Coll.⁽⁸¹⁾ étaient capables d'appliquer cette méthode à la réaction de l'aniline (4) avec le propiolate d'éthyle (2), où il s'est avéré que ce nouveau 1,4-dihydropyridine ainsi préparé a été obtenu avec de bon rendement. (**Schéma 13**)

**Schéma 13**

En manipulant avec des différents dérivés de l'acétoacétate d'alkyle et le 1-(4-nitrobenzyl)-2-alkyl-1H-imidazol-5-carboxaldehyde selon la condensation classique de Hantzsch, les dérivés différemment substitués de la 1,4-dihydropyridine sont obtenus avec des rendements entre 25 et 56%⁽⁸²⁾ (**Schéma 14**).

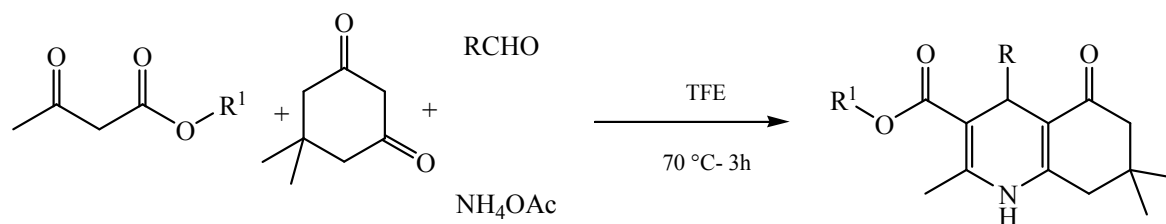
**Schéma 14**

A. Heydari et Coll. ⁽⁸³⁾ ont décrit une méthodologie efficace pour la réaction de Hantzsch en utilisant des aldéhydes structurellement et électroniquement différents et ce pour accéder aux divers produits de Hantzsch. Ils ont fait réagir un aldéhyde aromatique avec l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium (**Schéma 15**) à 70 °C dans le trifluoroéthanol (TFE).

**Schéma 15**

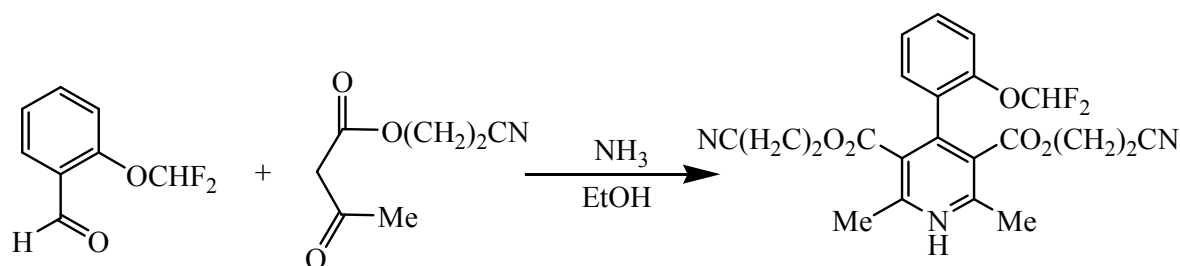
Les 1,4-dihydropyridines ont été obtenues avec d'excellents rendements (97 % dans le cas du benzaldéhyde).

Après avoir synthétisé avec succès une série de dihydropyridines, donnant d'excellents rendements, A. Heydari et Coll. ont tourné leur attention vers la synthèse de dérivés des polyhydroquinolines à travers la réaction asymétrique de Hantzsch sous les mêmes conditions (**Schéma 16**):

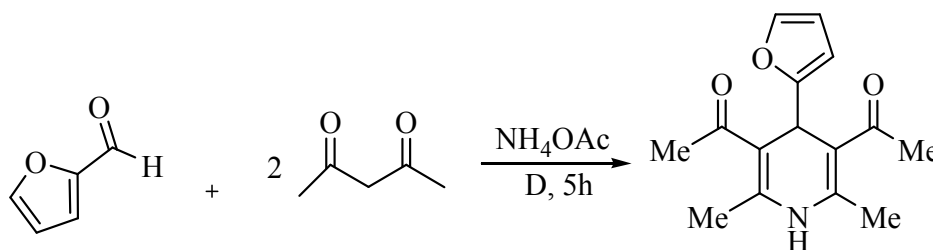
**Schéma 16**

De même, d'autres analogues d'acétoacétate d'alkyle ont été employés pour obtenir les dérivés 1,4-dihydropyridines différemment substitués :

L'action de 2-cyanoéthyl-3-oxobutanoate en présence de 2-(difluorométhoxy) benzaldéhyde et de l'ammoniac donne le 4-(2-difluorométhoxy)phényl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate bi(2-cyanoéthyl).⁽⁸⁴⁾ La séquence réactionnelle est représentée ci-dessous (**Schéma 17**).

**Schéma 17**

l'acétyl-acétone, utilisé par A. Younessi et Coll,⁽⁸⁵⁾ pour préparer le dérivé 4-furyl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine, à partir du 2-furaldéhyde et de l'acétate d'ammonium comme source d'ammoniac (**Schéma 18**).

**Schéma 18**

Le malonitrile utilisé pour la préparation des dérivés de la 2-amino-3,5-dicyano-6-sulfinylaryl-4-aryl-1,4-dihydropyridine, par une réaction à trois composants avec une série d'aldéhydes et de thiols différemment substitués ⁽⁸⁶⁾ (**Sschéma 19**).

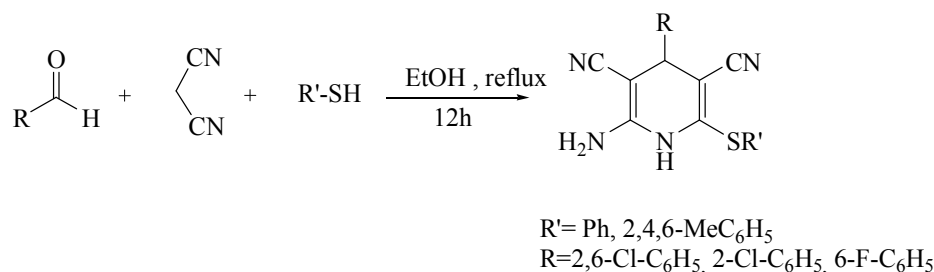


Schéma 19

Par ailleurs M. S. Shingare et Coll. ⁽⁸⁷⁾ ont rapporté une méthode simple pour la synthèse des polyhydroquinolines, qui n'implique aucun solvant ou catalyseur dangereux. La méthode décrite se résume en une cyclocondensation d'un aldéhyde (1), la dimédone (2), l'acétoacétate d'éthyle (3) et l'acétate d'ammonium sous des conditions exemptes de solvants, avec le traitement par les irradiations micro-ondes. En utilisant les **Nanoparticules** de **Ni** comme catalyseur, dans l'objectif de contribuer au développement des méthodes environnementales plus bénignes (**Schéma 20**).

La douceur de la conversion, la simplicité de la méthode expérimentale, la compatibilité avec les divers groupes fonctionnels, les excellents rendements, les temps de réaction plus courts et la facilité de la manipulation rendent cette procédure plus attractive pour la synthèse de plusieurs dérivés de ces produits.

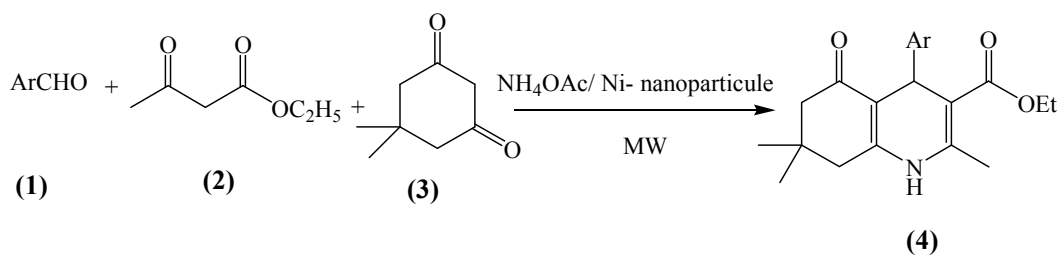
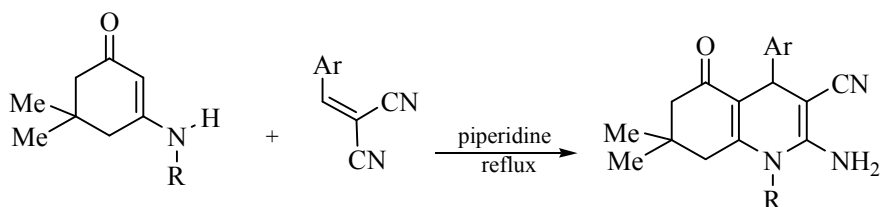
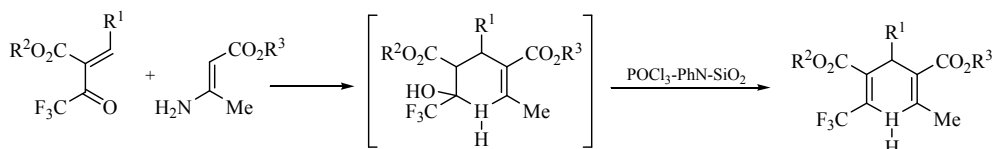


Schéma 20

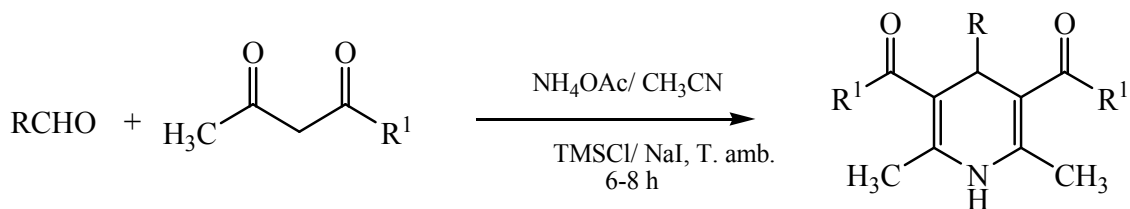
Par une autre méthode, M. Krayushin et Coll. ⁽⁸⁸⁾ ont obtenu des différents dérivés de polydihydropyridines par réaction entre les dérivés d'énamine cyclique et les dérivés arylidène du malonitrile (**Schéma 21**).

**Schéma 21**

Une nouvelle méthode pour accéder à ce type de composé a été développée par L. Katsuyama et Coll. ⁽⁸⁹⁾ et ce par le traitement d'une cétone α,β -insaturée avec le β -aminorotinate, qui donne lieu à la formation de la 2-hydroxy-6-méthyl-2-trifluorométhyl-3,4-dihydropyridine. Cet intermédiaire subit une déshydratation sous l'action de l'oxychlorure de phosphore et de la pyridine adsorbés sur le gel de silice, et donne les dérivés de 6-méthyl-2-trifluorométhyl-1,4-dihydropyridine avec de bons rendements (73-91%) (**Schéma 22**).

**Schéma 22**

L'utilisation l'iodotriméthylsilane (TMSI) obtenu à partir de TMSCl+NaI, comme catalyseur par G. Sabitha et Coll. ⁽⁹⁰⁾ a permis l'accès à une gamme importante de produits de Hantzsch, par le processus classique de cette réaction (**Schéma 23**).

**Schéma 23**

Le même catalyseur a été employé selon un nouveau protocole synthétique modifié (**Schéma 24**) permettant la synthèse des 1,4-DHPs désirées à température ambiante avec de bons à excellents rendements pendant des temps de réaction plus courts.

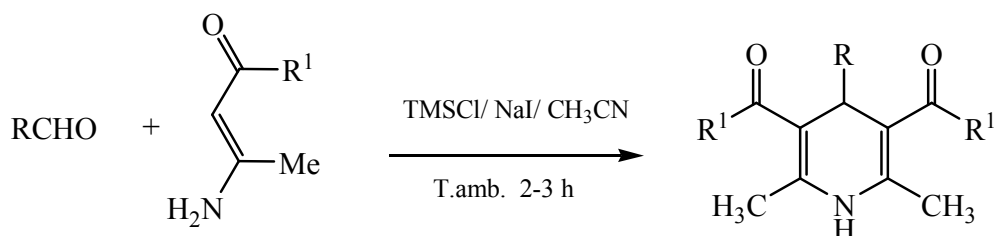


Schéma 24

La condensation du benzo[b]thiophen-3-(2*H*)-one-1,1-dioxyde avec le 2-difluorométhoxybenzaldéhyde, suivie d'une cyclisation de type Hantzsch donne la 1,4-dihydropyridine correspondante⁽⁹¹⁾ (**Schéma 25**).

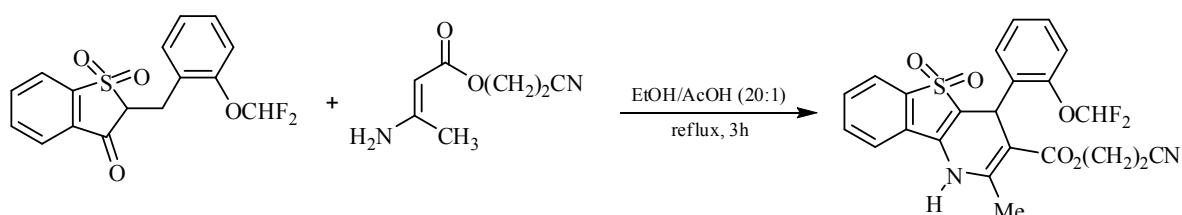
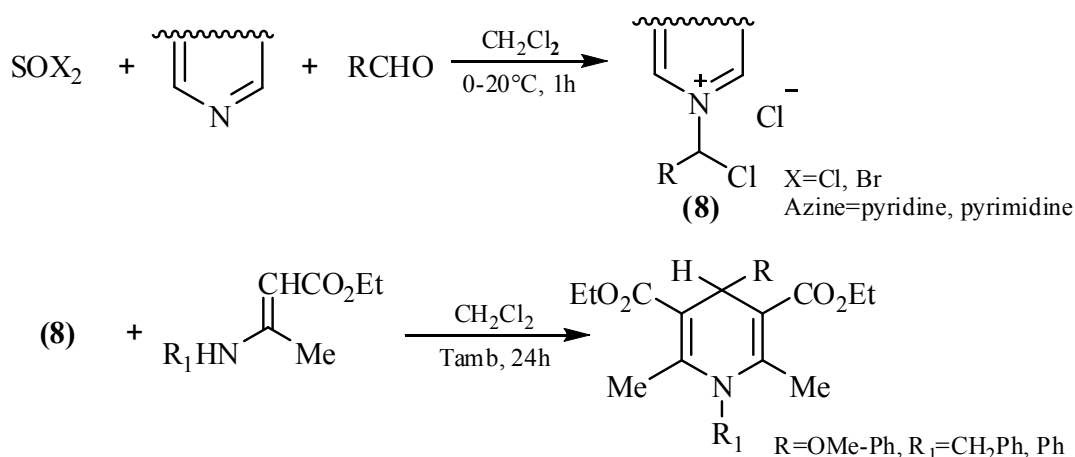
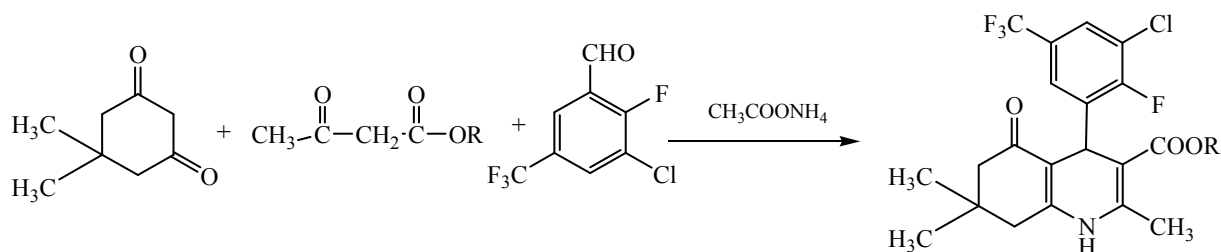


Schéma 25

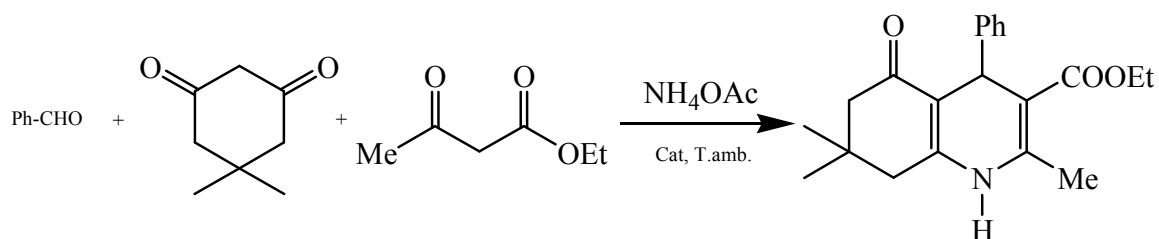
Depuis quelques années, un groupe de l'université Mon Hainaut (Belgique) a préparé pour la première fois le sel halogénure de (N-haloalkyl) azinium (**8**) à partir d'halogénures de thionyle, d'une azine et d'un aldéhyde. La réactivité de ce sel peut être utilisée dans la synthèse de Hantzsch, et ce par la réaction avec un aminoester afin d'aboutir au dérivé de la Nifedipine⁽⁹²⁾ (**Schéma 26**).

**Schéma 26**

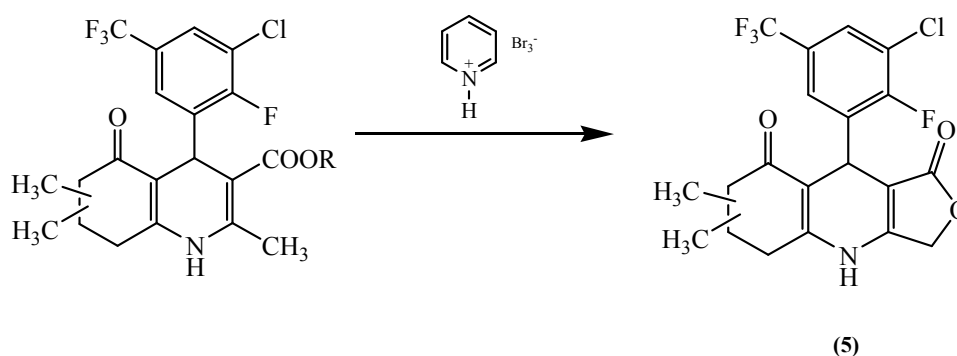
C. Şafak et Coll. ⁽⁹³⁾ ont rapporté la synthèse de l'hexahydroquinoline (HHQ). Le 4,4-diméthyl (ou le 5,5-diméthyl)-1,3-cyclohexanedione sous traitement avec le 2-fluoro-3-chloro-5-trifluorométhylbenzaldéhyde fournit les dérivés benzylidines, qui subissent une condensation avec l'acétate d'alkyle pour donner les hexahydroquinoléines correspondantes (HHQ) (**Schéma 27**).

**Schéma 27**

L'iode moléculaire (I₂) ⁽⁹⁴⁾ et le triflate d'ytterbium Yb(OTf₃) ⁽⁹⁵⁾ ont été utilisés pour catalyser la réaction de Hantzsch : Ces catalyseurs ont donné de bons rendements lors de la réaction, réalisée à température ambiante dans le méthanol, entre la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione, l'acétacétate d'éthyle et les benzaldéhydes (**Schéma 28**).

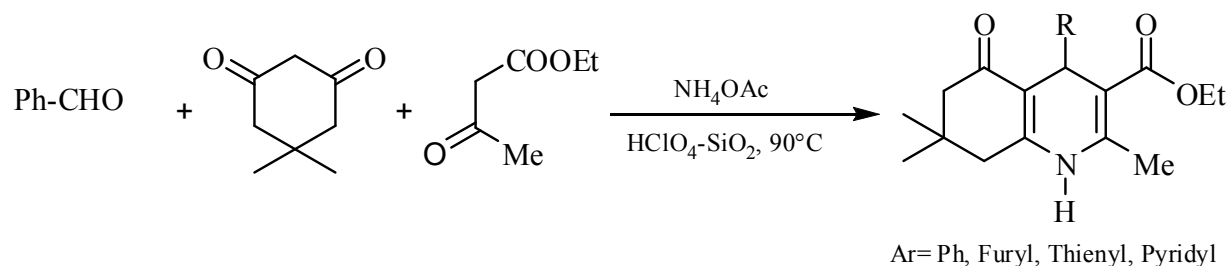
**Schéma 28**

Dans une autre application, Cihat Safak et Coll.⁽⁹³⁾ ont réalisé la synthèse des dérivés de la furoquinoléine. Selon une procédure décrite par Smisek et Coll.^(96,97) les dérivés hexahydroquinoléines appropriés réagissent en présence de **pyridinium promide perbromide**, qui résultent en une bromination allylique donnant lieu aux dérivés 2-bromométhylhexahydroquinoléines correspondantes, sachant que ces intermédiaires ne peuvent pas être isolés, et la cyclisation intramoléculaire des dérivés de 2-bromométhyles fournit les analogues des lactones (**Schéma 29**)

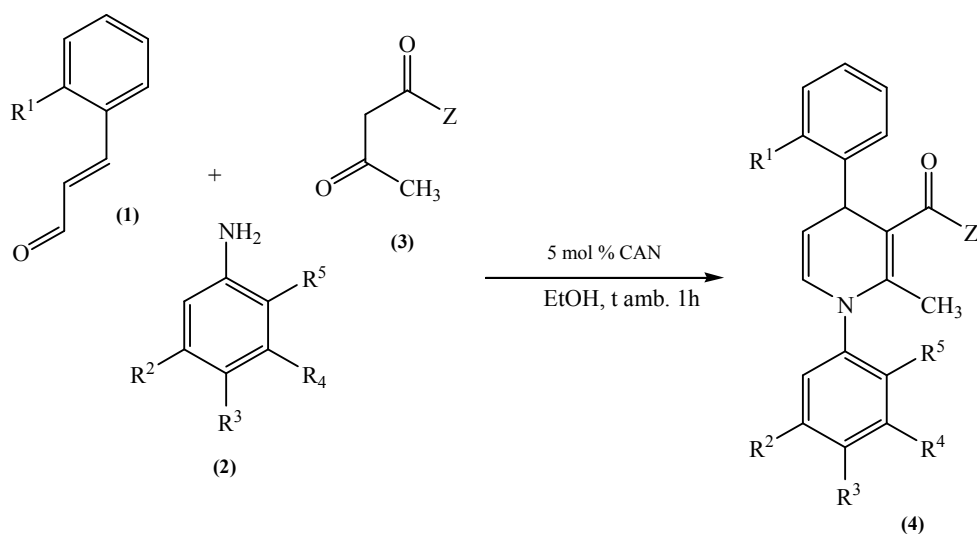
**Schéma 29**

L'efficacité du couple $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$ comme catalyseur dans la réaction d'acétylation d'alcools et de phénols, a encouragé C. Ventaka et C

Soll. à l'appliquer dans la synthèse de Hantzsch. En effet, les dérivés de la 1,4-dihydropyridine sont obtenus après quelques minutes avec d'excellents rendements (81-96%)⁽⁹⁸⁾ (**Schéma 30**).

**Schéma 30**

J. C. Henéndez et Coll.⁽⁹⁹⁾ ont décrit de leurs parts une nouvelle stratégie pour la synthèse des 1-aryl-1,4-dihydropyridine-5,6-disubstitués. Ce protocole implique une cyclocondensation du cinnamaldehyde (1) (2mmol), une l'arylamine (2) (2mmol) et l'acétoacétate d'éthyle (3) (2mmol), et une quantité de 5 mol% de CAN (nitrate de cérium et d'ammonium) dans l'éthanol à température ambiante. (**Schéma 31**).

**Schéma 31**

Suite aux travaux publiés par Alajin et Coll.⁽¹⁰⁰⁾ en 1992, L. Ohberg et Coll.⁽¹⁰¹⁾ ont employé pour la première fois le micro-onde dans la synthèse des dérivés 1,4-dihydropyridiniques.

La condensation habituelle de l'acétoacétate d'éthyle avec les différents dérivés d'aldéhydes aromatiques et l'hydroxyde d'ammonium, nécessite un reflux pendant 12h et donne la 1,4-

dihydropyridine avec un rendement entre 15-61%. L'utilisation du micro-onde a réduit le temps de la réaction à 10-15 min et amélioré les rendements jusqu'à 51-92%⁽¹⁰²⁾ (**Schéma 32**).

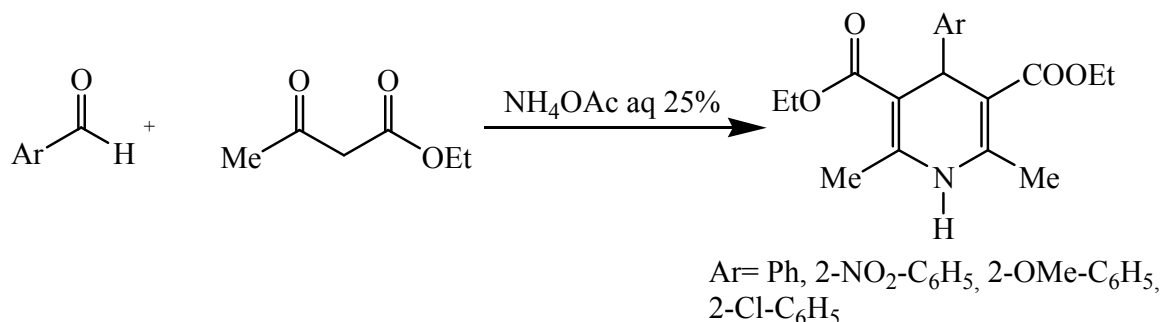


Schéma 32

La disponibilité commerciale, le coût, la non toxicité et la facilité de manipulation et de traitement, on fait de CAN un bon catalyseur pour la réaction de Hantzsch.

Un protocole "vert" a été décrit⁽¹⁰³⁾ pour la synthèse des polyhydroquinoléines suivant une réaction de cyclisation à 4 composants. Ce protocole implique une cyclocondensation d'un aldéhyde, la dimédone, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium dans l'eau à reflux. L'efficacité, la simplicité de manipulation et de traitement par un processus "vert" sont les avantages attrayants de ce protocole. (**Schéma 33**)

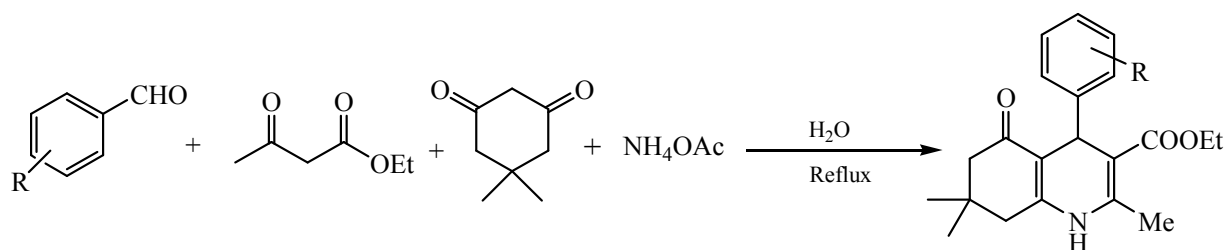
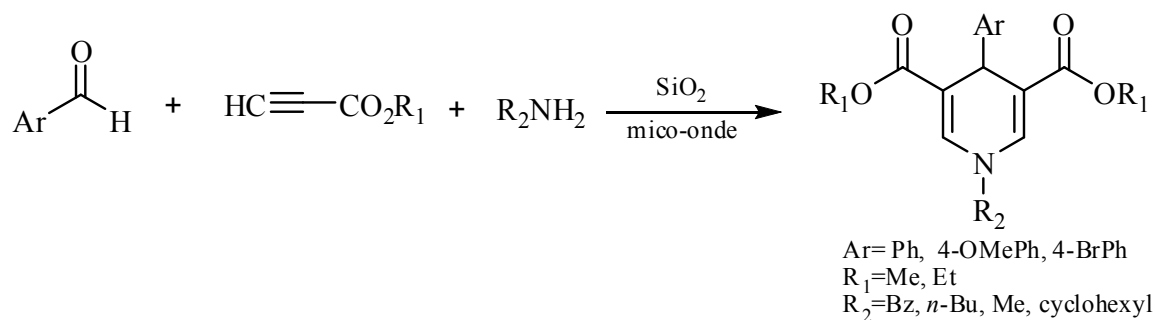


Schéma 33

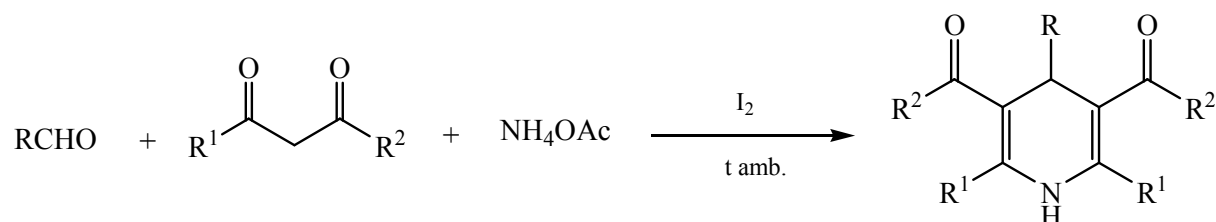
L'utilisation des dérivés acétyléniques avec l'aldéhyde et l'ammoniac ou une amine primaire est une autre méthode pour synthétiser les 1,4-dihydropyridines.

Cette méthode a été appliquée sous irradiation micro-onde sur gel de silice, et fait réagir les dérivés du benzaldéhyde, le propionate d'éthyle et la benzylamine. Les 1,4-dihydropyridines ont été obtenues avec d'excellents rendements (62-90%)⁽¹⁰⁴⁾ (**Schéma 34**).

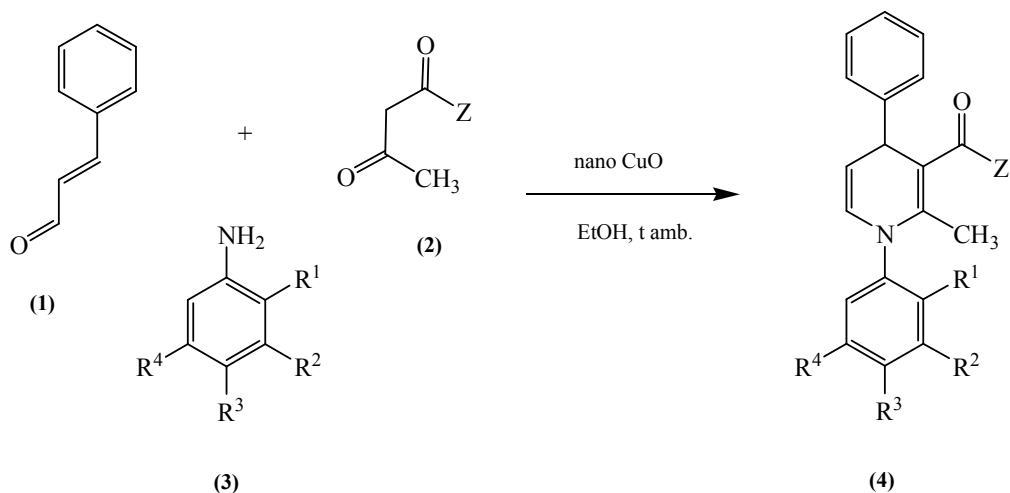
**Schéma 34**

L'accès à une gamme importante des 1,4-dihydropyridines symétriques, dissymétriques et N-substituées a été développé par H. S. Joshi et coll.⁽¹⁰⁵⁾

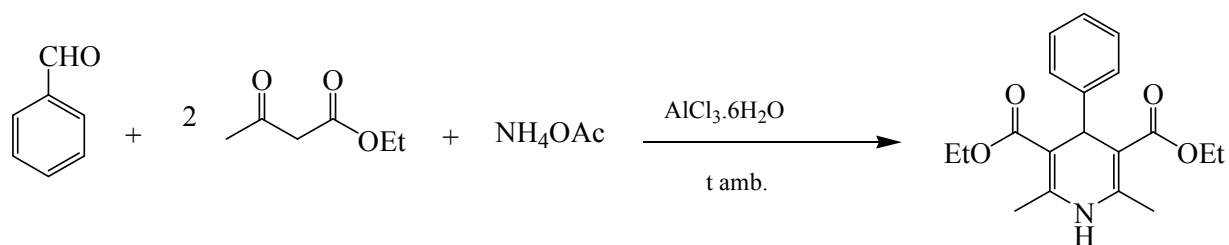
Dans un premier temps ils ont fait réagir le mélange d'un aldéhyde aromatique **(1)**, l'acétate d'ammonium **(3)**, avec un composé 1,3-dicarbonylé **(2)**, à température ambiante et en présence d'une quantité catalytique de I_2 dans l'éthanol, a permis l'accès à des 1,4-DHPs attendus **(4)** avec des rendements variant entre 88 et 95 %. **(Schéma 35)**

**Schéma 35**

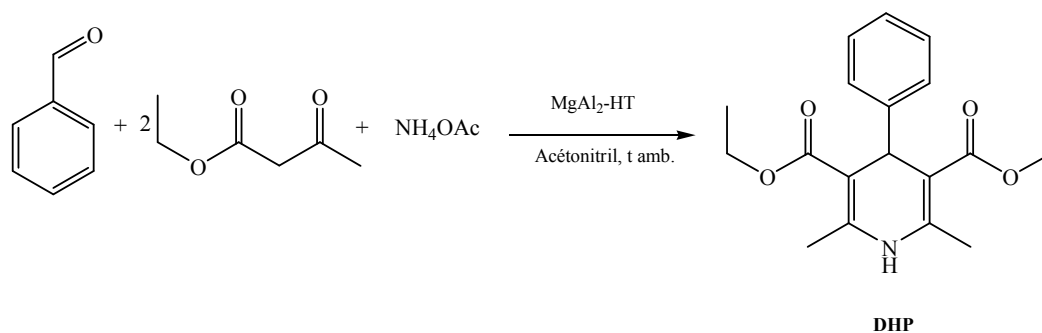
L'efficacité d'oxyde de cuivre(II) nanocristalline (nano-CuO) comme catalyseur de la réaction d'oxydation du CO et du NO, aussi bien que son utilisation dans la réaction d'oxydation des produits chimiques volatiles tel que le méthanol,^(106,107) a encouragé M. L. Kantam et Coll.⁽¹⁰⁸⁾ à l'appliquer dans la synthèse de Hantzsch. Effectivement, la condensation d'une amine aromatique, un β -cétoester avec le cinnamaldéhyde a donné les dérivés de la 1,4-dihydropyridine avec de bons à excellents rendements. **(Schéma 36)**

**Schéma 36**

D. Konwar et Coll. ⁽¹⁰⁹⁾ ont développé un protocole synthétique simple "vert", efficace et rentable pour la synthèse des 1,4-dihydropyridines dans des conditions libres de solvants. En utilisant 10 % mol d' $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseur doux et efficace à 60°C . En plus, la synthèse a été réalisée avec succès dans le mode opératoire à quatre composants en une opération "one pot". (Schéma 37)

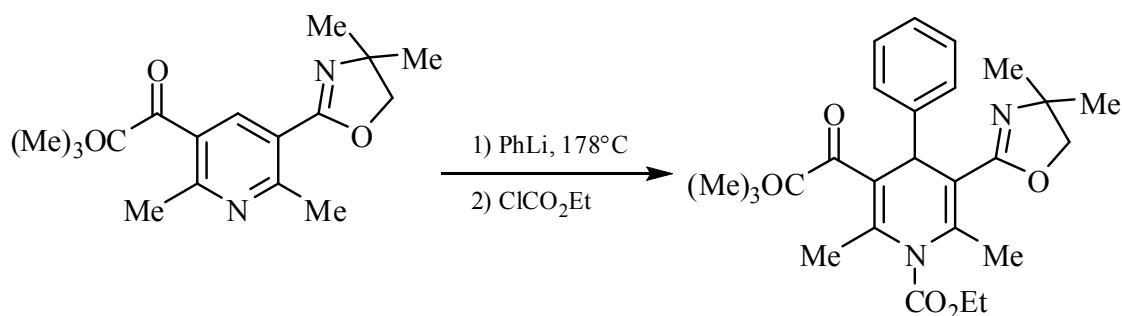
**Schéma 37**

Une nouvelle méthode ⁽¹¹⁰⁾ pour la synthèse des dihydropyridines a été réalisée pour la première fois en utilisant différentes (HT), et (HT-like) comme des bases solides. Parmi les différents catalyseurs on trouve le $\text{MgAl}_2\text{-HT}$ qui s'est révélé le plus efficace, avec l'acétate d'ammonium (NH_4OAc) comme source d'ammoniaque dans l'acétonitrile à température ambiante (Schéma 38).

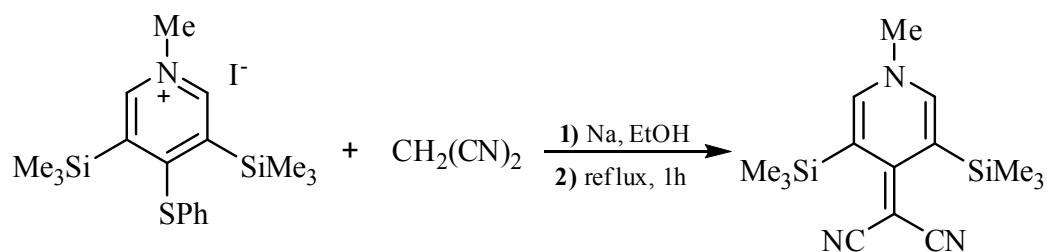
**Schéma 38****II-2-La pyridine et le sel de pyridinium :**

Une autre voie d'accès aux dérivés 1,4-dihydropyridiniques à partir du noyau pyridinique, ou du sel de pyridinium a été suivie dans plusieurs procédures.

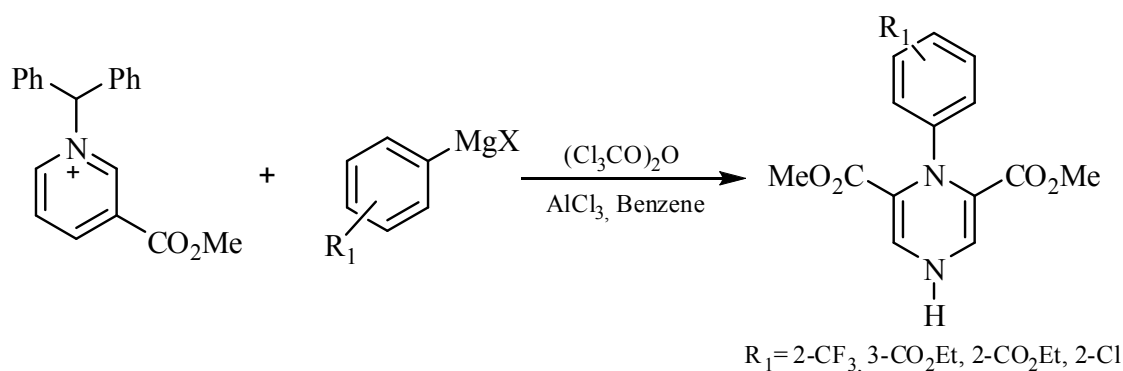
L'attaque nucléophile du phényllitium en position 4 de la pyridine, suivie d'une acylation donne le 5-(4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2,6-diméthyl-4-phénylnicotinate de *tert*-butyle avec un rendement de 67%⁽¹¹¹⁾ (**Schéma 39**).

**Schéma 39**

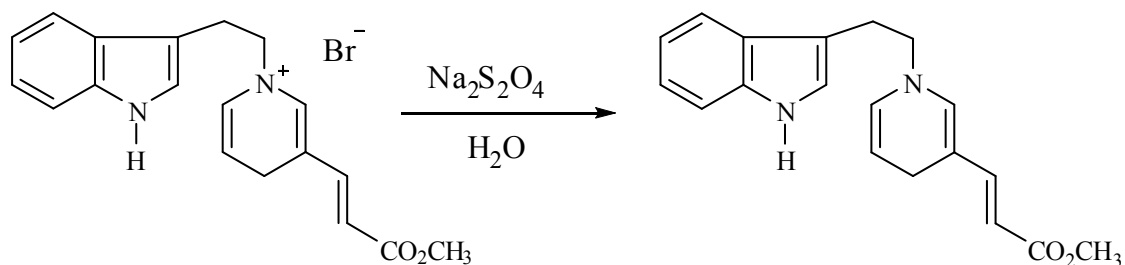
L'iodure de 3,5-Bis(triméthylsilyl)-1-méthyl-4-thiophénylpyridinium, additionné à un mélange de malonitrile et l'éthanoate de sodium dans l'éthanol, donne la 1,4-dihydropyridine correspondante.⁽¹¹²⁾ (**Schéma 40**).

**Schéma 40**

La réaction d'un organométallique (réactif de Grignard) sur le sel de pyridinium, suivie d'une acylation par l'anhydride du trichloroacétyle, donnent après déprotonation le 4-aryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle correspondant⁽¹¹³⁾ (**Schéma 41**).

**Schéma 41**

La réduction du sel de pyridinium a été aussi employée pour obtenir la 1,4-dihydropyridine : l'utilisation de dithionite de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) sur le sel 3-éthylindole pyridinium conduit à la 1,4-dihydropyridine correspondante⁽¹¹⁴⁾ (**Schéma 42**).

**Schéma 42**

Les composés Organiques du bore ont été utilisés avec succès en tant que catalyseurs dans plusieurs processus synthétiques, comme par exemple la condensation aldolique de Mukayama ou bien l'amidation des acides carboxyliques. Ils ont été également engagés dans les réactions de cycloaddition asymétriques de Diels Alder ainsi que les réactions énantiosélectives d'alkylation. Récemment, nous avons rapporté l'utilisation de l'acide phénylboronique comme catalyseur simple et efficace dans la réaction de condensation à trois composants de Hantzsch.⁽¹¹⁵⁾ (**Schéma43**).

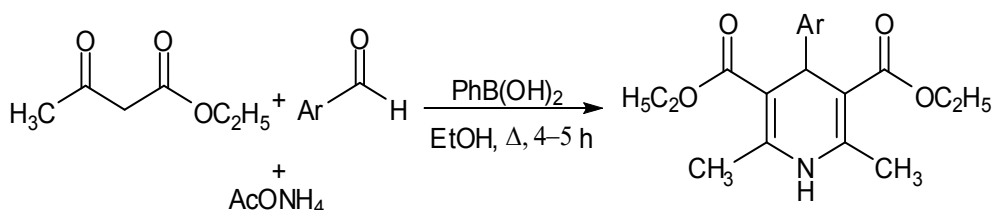
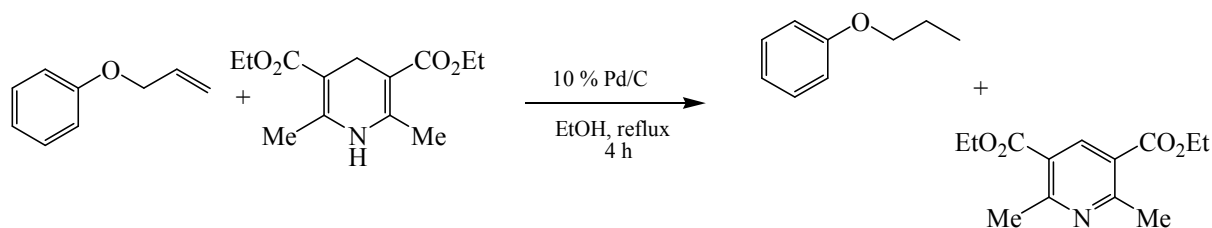


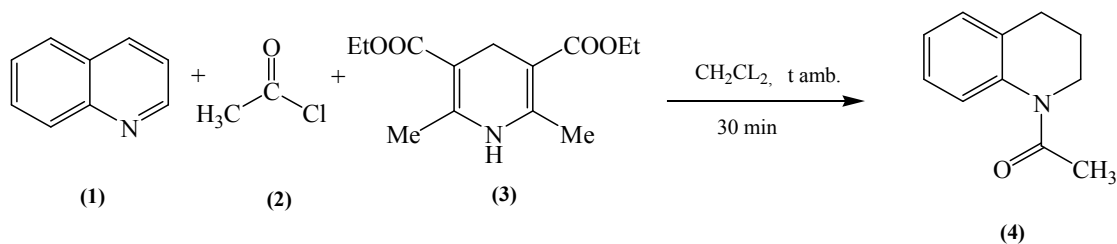
Schéma 43

Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine présentent une unité hétérocyclique qui a fait partie de beaucoup de réaction de synthèse organique.⁽¹¹⁶⁾

Ces dihydropyridines (DHP) qui sont des analogues du coenzyme NAD(P)H,⁽¹¹⁷⁾ ont été établies comme des agents de réduction efficaces des oléfines non activés selon une procédure catalysée par le couple **Pd/C** a été décrite.⁽¹¹⁸⁾ Les cétones α,β -insaturés ont aussi subit l'hydrogénation en donnant sélectivement les cétones saturés correspondantes. La réaction décrit présente l'application des DHP comme des agents réducteurs biomimétiques de plusieurs transformations organiques et fournit ainsi un accès simple et facile pour l'hydrogénation des oléfines sans l'utilisation des réactifs coûteux et des conditions pressurisées (**Schéma 44**).

**Schéma 44**

Les 1,4-dihydropyridines ont été aussi employées ⁽¹¹⁹⁾ dans la réaction de réduction des quinoléines en polyhydroquinoléines selon le (Schéma45) suivant:

**Schéma 45**

IV- Résultats et Discussion:

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

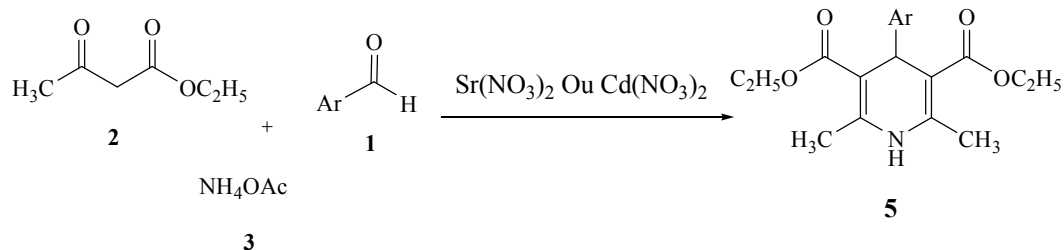
Dans cette optique, nous nous proposons, dans ce travail, d'étudier l'effet de deux nouveaux catalyseurs :

- Le nitrate de strontium(II) [Sr(NO₃)₄.4H₂O].
- Le nitrate de cadmium(II) [Cd(NO₃)₄.4H₂O].

Le nitrate de strontium a été employé avec succès comme catalyseur et nous rapportons maintenant l'utilisation de ce dernier comme un nouveau catalyseur dans la cyclocondensation de Hantzsch.

Nous avons entrepris la démarche de changer les conditions de la réaction de Hantzsch afin d'améliorer les résultats obtenus précédemment.

Dans un premier temps nous avons réalisé la condensation classique en utilisant (1éq) de l'aldéhyde aromatique (1), 1éq, de l'acétoacétate d'éthyle (2) et 4éq, de l'acétate d'ammonium (3) en présence de 10 mol% de deux nouveaux catalyseurs et on a obtenu les produits 5 avec de très bons rendements (schéma 46).

**Schéma 46****IV-1-Optimisation des conditions :**

Pour optimiser les conditions réactionnelles, afin d'améliorer les rendements, le nitrate de strontium et le nitrate de cadmium ont été utilisés en quantités catalytiques (20 mol %). Sous des conditions similaires. Nous avons par la suite varié les quantités du catalyseur utilisé [le nitrate de strontium(II) ou le nitrate de cadmium(II)] de 2 à 50%. On a trouvé que 10 mol % à un effet important sur le rendement; la $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ donne 95% en produit de Hantzsch tandis que la $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ donne 92%, par ailleurs l'utilisation de 50% de ce dernier catalyseur a diminué le rendement à 27%.

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

Entrée	Catalyseur (mol %)	Rendement (%)	
		$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2^{\text{a}}$	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2^{\text{b}}$
1	-	32	
2	2	70	67
3	5	87	76
4	10	95	92
5	20	83	72
6	50	84	27

(a) Benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, EtOH, reflux.

(b) 3-Méthylbenzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, sans solvant (80°C)

Par la suite nous avons voulu améliorer ces résultats en faisant varier le solvant. La réaction est alors réalisée au reflux d'éthanol, acétonitrile, de l'eau et sans solvant à 80°C. On constate que pour la $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ l'utilisation de l'éthanol comme solvant donne le meilleur rendement (95%), par contre avec la $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ l'utilisation sans solvant (80°C) donne le meilleur rendement (92%).

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

Entrée	Solvant	Température	Rendement(%)	
			Sr(NO ₃) ₂ ^a	Cd(NO ₃) ₂ ^b
1	EtOH	reflux	95	35
2	CH ₃ CN	reflux	75	65
3	H ₂ O	reflux	66	51
4	Sans solvant	80°C	69	92

(a) Benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, EtOH, reflux.

(b) 3- Méthylebenzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, sans solvant (80°C)

Dans le but de déterminer l'efficacité du nitrate de strontium comme catalyseur de la réaction de Hantzsch, la même réaction a été effectuée avec d'autres catalyseurs commerciaux, en l'occurrence le nitrate de calcium [Ca(NO₃)₂.4H₂O], le nitrate de fer [Fe(NO₃)₂.6H₂O] et le nitrate de nickel [Ni(NO₃)₂.4H₂O], les résultats montrent que le nitrate de strontium est plus efficace.

Tableau 3 : Synthèse des 1,4-dihydropyridines (effet de catalyseur)

Entrée	catalyseur	Catalyseur (mol%)	Rendement ^(a) (%)
1	Ca(NO ₃) ₂ .4H ₂ O	10	81
2	Fe(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	10	68
3	Ni(NO ₃) ₂ .4H ₂ O	10	76

(a) benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, EtOH, reflux.

IV-2-Généralisation de la réaction:

Compte tenu de ces résultats, nous avons sélectionné les conditions réactionnelles optimisées pour déterminer l'ampleur et les alternatives catalytiques qu'offrent le nitrate de strontium et le nitrate de cadmium pour cette réaction. Toute une librairie d'aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques substitués ont été employés selon la même procédure.

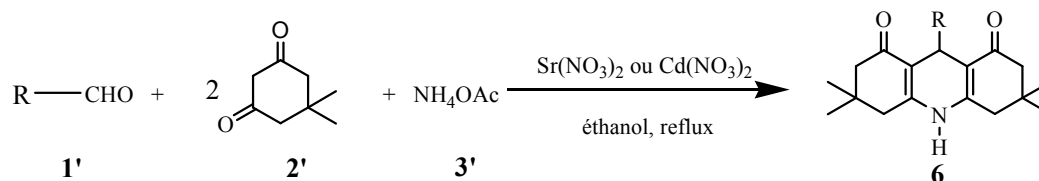
Les résultats obtenus avec le nitrate de strontium. Tandis que les ceux obtenus avec le Cd(NO₃)₂.4H₂O sont réunies dans le tableau 4.

Tableau 4: Propriétés physiques et rendements des 1,4-DHPs catalysées par la Sr(NO₃)₂.4H₂O et Cd(NO₃)₂.4H₂O

Entée	Produit ^a	Ar	Catalyseur					
			Sr(NO ₃) ₂ ^b			Cd(NO ₃) ₂ ^c		
			Temps (h)	Rendement (%)	T.fus. (°C)	Temps(h)	Rendement (%)	T.fus. (°C)
1	5a	C ₆ H ₅	4	85	120-122	3.5	70	120-122
2	5b	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄	3.5	95	162-164	3	92	162-164
3	5c	3,5-(Cl ₂)-C ₆ H ₄	4	91	130-132	3	89	130-132
4	4d	4-(Me)-C ₆ H ₄	4	80	135-138	2	81	136-138
5	5e	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	3.5	89	128-130	2	50	128-130
6	5f	3-(Me)-C ₆ H ₄	3.5	86	122-124	2	72	122-124
7	5g	4-(OMe)-C ₆ H ₄	4	79	132-134	3.5	77	132-134
8	5h	2-Thienyl	3.5	88	171-173	4	90	172-174
9	5i	2-furyl	4	89	164-166	4	79	164-166
10	5j	CH=CH-C ₆ H ₅	4	84	144-146	5	87	145-147
11	5k	3-(Cl)-C ₆ H ₄	-	-	-	3	82	140-142
12	5m	2(OMe)-C ₆ H ₄	-	-	-	2	84	157-159

(a) rendement en produit pur. (b) dérivés de benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, 10 mol.% de Sr(NO₃)₂.4H₂O, EtOH, reflux. (c) dérivés de benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, 10 mol.% de Cd(NO₃)₂.4H₂O, sans solvant (80°C).

Nous avons utilisé la dimédone pour réaliser la même condensation précédente. En effet, nous avons remplacé l'acétoacétate d'éthyle par la dimédone (**2éq**) pour le faire réagir avec une variété d'aldéhydes aromatiques (**1éq**), l'acétate d'ammonium (**4éq**) et en présence de 10 mol% de l'un de nos catalyseurs (Sr(NO₃)₂ ou Cd(NO₃)₂). Les dérivés de la polyhydroquinolènes correspondants ont été obtenus avec de très bons rendements (72-99%) (**Schéma 47**)

**Schéma 47**

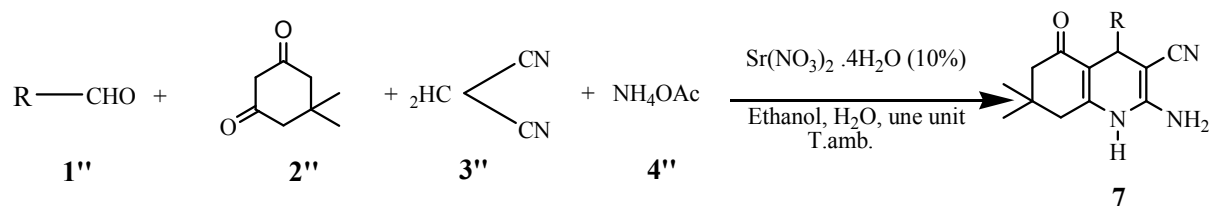
Les résultats obtenus avec le nitrate de strontium sont réunis dans le Tableau 5. Tandis que les celles obtenus avec le $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Tableau 5: Propriétés physiques et rendements des 1,4-DHPs catalysées par la $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Entrée	Produit ^a	Ar	Catalyseur					
			$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2^b$			$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2^c$		
			Temps(h)	Rdt (%)	T.fus. (°C)	Temps(h)	Rdt (%)	T.fus. (°C)
1	6a	C_6H_5	5	99	284-286	5	97	284-286
2	6b	$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$	4.5	97	288-300	4.5	91	288-300
3	6c	4-(Cl)- C_6H_4	5	96	294-296	5	83	294-296
4	6d	4-(Me)- C_6H_4	4.5	96	308-310	4.5	88	308-310
5	6e	4-(Br)- C_6H_4	5	94	180-182	5	79	180-182
6	6f	4-(OH)- C_6H_4	5	85	302-304	5	94	302-304
7	6g	3-(NO_2)- C_6H_4	4.5	97	280-282	4.5	97	280-282
8	6h	4-(NO_2)- C_6H_4	5	99	282-284	5	92	282-284
9	6i	4-diméthyleamino- C_6H_4	5	72	263-265	5	76	263-265
10	6j	3-(Cl)- C_6H_4	5	83	280-282	5	84	280-282

(a) rendement en produit pur. (b) dérivés de benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, 10 mol.% de $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, EtOH, reflux. (c) dérivés de benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, 10 mol.% de $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, sans solvant (80°C).

Après, et on utilise le nitrate de strontium comme catalyseur, pour réaliser la même condensation avec (1éq) benzaldéhyde (1''), 1eq dimédone (2''), 1eq malonitrile (3'') et (4éq) l'acétate d'ammonium (4'') en présence de 10 mol% de $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ pour obtenir les produits 7 avec des très bons rendements (73-99%) (Schéma 48).

**Schéma 48**

Les résultats obtenus avec le nitrate de strontium sont réunis dans le Tableau 6.

Tableau 6: Propriétés physiques et rendements des 2-amino-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4-dihydropyridine catalysées par la $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

entrée	Produit	Ar	Temp. (h)	Rendement ^(a) (%)	T.fus. (°C)
1	7a	C_6H_5	Une nuit	92	210-212
2	7b	4-(NO_2)- C_6H_4	Une nuit	85	194-196
3	7c	4-(Br)- C_6H_4	Une nuit	95	214-216
4	7d	4-(OH)- C_6H_4	Une nuit	84	206-208
5	7e	3-(NO_2)- C_6H_4	Une nuit	78	182-184
6	7f	4-(Me)- C_6H_4	Une nuit	91	230-232
7	7g	2-(OMe)- C_6H_4	Une nuit	82	242-244
8	7h	4-(Cl)- C_6H_4	Une nuit	99	218-220
9	7i	3-(Me)- C_6H_4	Une nuit	73	180-182
10	7j	2-(OH)- C_6H_4	Une nuit	77	150-152
11	7k	$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	Une nuit	88	194-196
12	7l	3-(F)- C_6H_4	Une nuit	84	212-214
13	7m	2-furyl	Une nuit	88	244-246
14	7n	4-diméthylamino- C_6H_3	Une nuit	85	172-174
15	7p	1H-indol-3-carbaldehyde	Une nuit	83	190-192

(a)rendement en produit pur. (b) dérivés de benzaldéhyde (1éq), dimedone (1éq), malonitrile (1éq) et acétate d'ammonium (1éq) 10 mol.% de $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, EtOH, H_2O , T.amb. Une nuit.

Avec le nitrate de cadmium comme catalyseur, on a réalisé, la même condensation avec (1éq) d'aldéhyde aromatique (**1''**), (1éq), de la dimedone (**2''**), (1éq), d'acétoacétate d'éthyle (**3''**) et (4éq) d'acétate d'ammonium (**4''**) en présence de 10 mol% du catalyseur et on a obtenu les produits **8** avec des très bons rendements (69-96%)

(Schéma 49). Les résultats obtenus avec le nitrate de cadmium sont réunis dans le tableau 7.

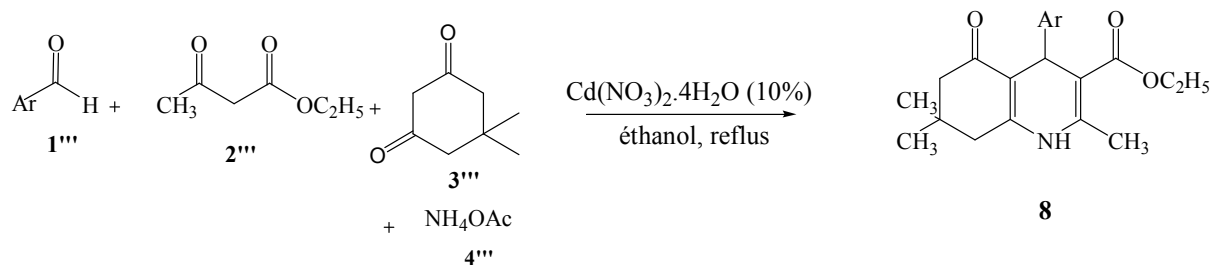


Schéma 49

Tableau 7: Propriétés physiques et rendements des 1,4-DHPs catalysées par la $\text{Cd(NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Entrée	Produit	Ar	temp (h)	Rendement (%)	T. fus. (°C)
1	8a	C_6H_5	6	92	202-204
2	8b	4-(CH_3)- C_6H_4	4	83	258-260
3	8c	4-(CH_3O)- C_6H_4	5	86	252-254
4	8d	3-(NO_2)- C_6H_4	4.5	84	176-178
5	8e	3-(CH_3)- C_6H_4	6	82	256-258
6	8f	4-(OH)- C_6H_4	5	90	234-236
7	8g	3-(Cl)- C_6H_4	6	87	206-208
8	8h	2-(OMe)- C_6H_4	4.5	89	220-222
9	8i	2.6-(Cl)- C_6H_4	5	69	242-244
10	8j	$\text{CH}=\text{CHPh}$	5	90	204-206
11	8k	2-Thienyl	6	96	238-240
12	8m	2-furyl	6	92	246-248

En général la réaction de Hantzsch avec 1 éq. De dimédone et 1 éq. De d'acétoacétate d'éthyle donne des bons résultats. Les aldéhydes que nous avons utilisés que ce soit le benzaldéhyde ou ses dérivés substitués par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs, ou bien les aldéhydes hétérocycliques sont convertis aisément en polyhydroquinoléines correspondants avec de très bons rendements.

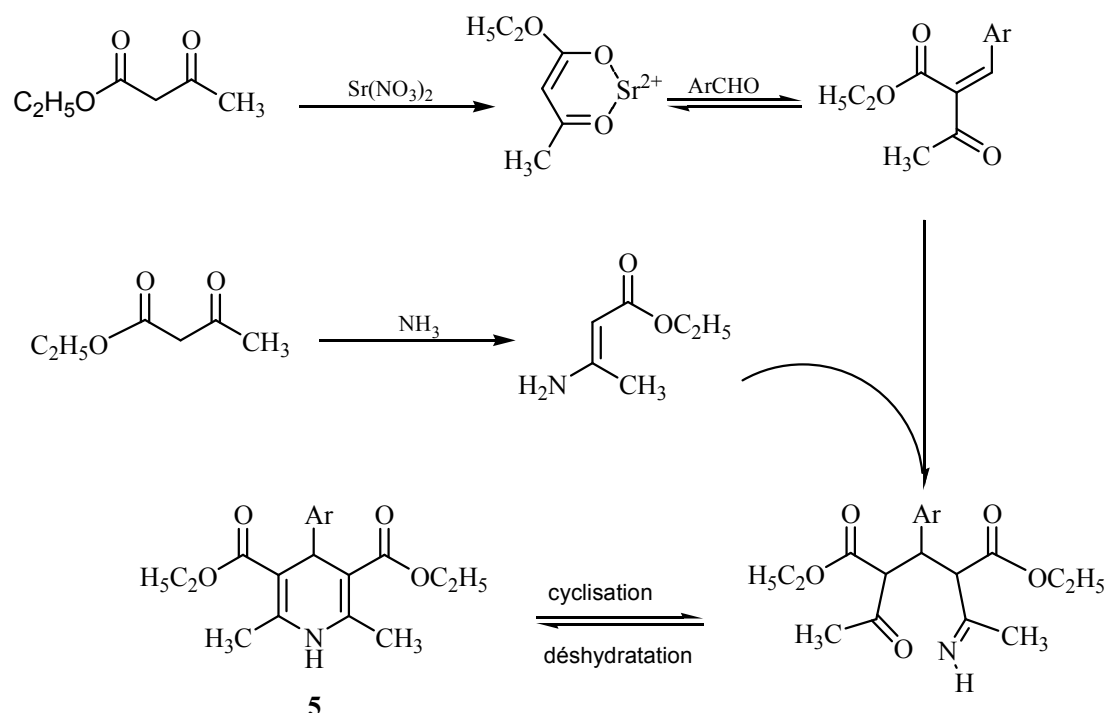
- ✓ *Le nitrate de strontium*:: quelque soit le substituant du benzaldéhyde, les rendements restent excellents. On note tout de même que le meilleur rendement est obtenu avec la 3-nitrobenzaldéhyde (95%), alors que le 4-méthoxybenzaldéhyde ne donne qu'un rendement de 79%. Les aldéhydes hétéro-aromatiques (2-thienylcarboxaldéhyde et le 2-furylcarboxaldéhyde) réagissent activement sous ces conditions réactionnelles et permettent de fournir les DHPs correspondantes avec également de très bons rendements (89 et 91%).

- ✓ *Le nitrate de cadmium*: dans ce cas le meilleur rendement est obtenu avec le benzaldéhyde et le *p*-anisaldéhyde. Les aldéhydes aromatiques bisubstitués donnent également de bons rendements (79 et 92%) ; par ailleurs le 4-hydroxybenzaldéhyde donne 50% de la DHP correspondante.

La comparaison des rendements entre les deux catalyseurs montre un rendement plus élevé avec le nitrate de strontium, les rendements varient entre 69 et 99%, par contre avec le nitrate de cadmium, ils varient entre 28 et 98 %. Quant aux temps des réactions, ils sont globalement plus courts en utilisant le nitrate de strontium comme catalyseur.

IV-3-Etude du mécanisme

Le mécanisme réactionnel est détaillé dans le schéma **50** : la première étape de cette réaction peut être visualisée par la formation de produit de Knoevenagel catalysée par le nitrate de strontium (ou le nitrate de cadmium). Le deuxième équivalent de l'acétoacétate d'éthyle réagit avec l'ammoniac pour former un énaminioester. La condensation entre ces deux fragments donne lieu à un autre intermédiaire, qui produit après tautomérisation et déshydratation la 1,4-dihydropyridine désirée **5**.

**Schéma 50****IV-4-Etude spectrale:**

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

Spectroscopie IR :

Les 1,4-dihydropyridines : L'analyse des résultats spectroscopiques IR est en parfait accord avec ceux rapportés dans la littérature. Les spectres IR présentent une forte absorption entre $1705\text{-}1682\text{ cm}^{-1}$ qui indique la présence d'un groupement carbonyle conjugué avec une double liaison, et une deuxième bande dans l'intervalle $3343\text{-}3315\text{ cm}^{-1}$ correspondante à la présence de la fonction NH.

Spectroscopie RMN ^1H : Les données de la RMN du proton rassemblées dans les **tableaux 8** sont en bon accord avec les structures proposées des dihydropyridines préparées, ainsi que celles rapportées dans la bibliographie.

Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine obtenus sont caractérisés en RMN ^1H par la disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons du noyau 1,4-dihydropyridine formé.

Le proton le plus déblindé du noyau 1,4-dihydropyridine est le proton NH qui apparaît sous forme de singulet entre 6.62 et 5.85 ppm.

Le proton H₄ résonne sous forme d'un singulet à entre 5.37 et 4.94 ppm. On notera également l'apparition de deux nouveaux signaux correspondants aux groupements méthylène et méthyle de la fonction ester, l'un sous forme de quadruplet entre 4.57-4.02 ppm et l'autre sous forme de triplet entre 1.79-1.19 ppm avec la même constante de couplage $J=7.1$ Hz, suivie d'un singulet d'intégration 6H caractéristique des deux groupements méthyle à environ 2.84 et 2.29 ppm. Pour le composé ces groupement ne-sont pas identiques, et apparaissent sous forme de deux signaux avec la même allure (t, q), avec une intégration de 2H et 3H respectivement.

Spectroscopie RMN ¹³C: L'attribution des principaux signaux en RMN ¹³C est récapitulée dans le **Tableau9**.

L'analyse spectrale des composés préparés montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 168.1 et 167.5 ppm correspondant au groupement carbonyle de la fonction ester (CO), les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 158.8 et 100.3 ppm, alors que les deux carbones quaternaires équivalents C₃' et C₅' résonnent à environ 103.9ppm, suivie du carbone C-4 qui sort vers 33.3 jusqu'à 39.5 ppm.

Le signal observé entre 60.0-59.5 ppm est celui du groupement éthyle de l'ester CO₂Et, leur méthyle résonne à environ 14.3 ppm. Et méthyle à environ 19.4 ppm Les autres signaux situés aussi à champs fort, sont ceux des groupements méthoxyles et méthyles liés au noyau aromatique à 55.1, 21.4 et 20.9 ppm.

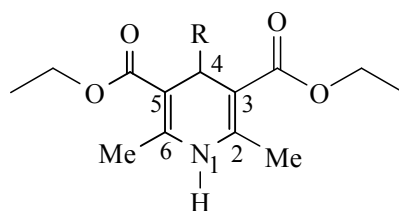


Tableau 8 : données spectroscopiques en RMN ^1H des dérivés de la 1,4-dihydropyridine (δ ppm, J HZ)

Comp.	R			NH	H ₄	OCH ₂ CH ₃		CH ₃	
						OCH ₂	CH ₃		
5-a	7.32-7.11, m, 5H			-	6.07, s, 1H	5.00, s, 1H	4.11, q, 4H $J=7.1$	1.23, t, 6H $J=7.1$	2.32, s, 6H
5-b	6.76-6.90, m, 3H	7.04, dd, 1H $J=6.1$		3.76, s, 3H	5.85, s, 1H	5.34, s, 1H	4.13, q, 4H $J=7.1$	1.28, t, 6H $J=7.1$	2.30, s, 6H
5-c	7.31, d, 1H $^3J=7.5$	7.13, dd, 1H $J=7.5, J=7.0$	7.31, d, 1H $^3J=7.5$	-	6.37, s, 1H	5.02, s, 1H	4.10, q, 4H $J=7.1$	1.24, t, 6H $J=7.1$	2.30, s, 6H
5-d	7.23, d, 2H $J=7.8$	7.05, d, 2H $J=7.8$		3;76, s, 3H	6.60, s, 1H	5.28, s, 1H	4.02, q, 4H $J=7.1$	1.19, t, 6H $J=7.1$	2.23, s, 6H
5-e	7.58, d, 2H $J=8.2$	7.19, d, 2H $J=8.2$		8.71, s, 1H	6.03, s, 1H	5.37, s, 1H	4.57, q, 4H $J=7.1$	1.79, t, 6H $J=7.1$	2.84, s, 6H
5-f	7.17-7.11, m, 3H	7.04, s, 1H		2.30, s, 3H	6.44, s, 1H	4.98, s, 1H	4.13, q, 4H $J=7.1$	1.24, t, 6H $J=7.1$	2.30, s, 6H
5-g	7.34, d, 2H $J=8.6$	6.76, d, 2H $J=8.6$		3.76, s, 3H	6.09, s, 1H	4.94, s, 1H	4.08, q, 4H $J=7.1$	1.24, t, 6H $J=7.1$	2.31, s, 6H
5-h	7.06, d, 1H $J=4.9$	6.86, dd, 1H $J=4.9, 3.4$	6.81, d, 1H $J=3.4$	-	6.29, s, 1H	5.36, s, 1H	4.16, q, 4H $J=7.1$	1.28, t, 6H $J=7.1$	2.32, s, 6H
5-i	5.92, d, 1H	6.19, dd, 1H	7.19, d, 1H	-	6.62, s, 1H	5.19, s, 1H	4.15, q, 4H	1.25, t, 6H	2.29, s, 6H

	<i>J</i> =3.1	<i>J</i> =3.1,1.8	<i>J</i> =1.8				<i>J</i> =7.1	<i>J</i> =7.1		
5-j	7.35-7.15, m, 5H		6.32-6.18, m, 2H		-	6.10, s, 1H	4.65, d, 1H ³ <i>J</i> =5.9	4.21, q, 4H <i>J</i> =7.1	1.31, t, 6H <i>J</i> =7.1	2.34, s, 6H
5-k	7.24, s, 1H		7.21-7.10, m, 3H		-	6.28, s, 1H	4.97, s, 1H	4.11, q, 4H <i>J</i> =7.2	1.23, t, 6H <i>J</i> =7.2	2.31, s, 6H
5-l	6.76-6.95 (m, 2H)	7.09, dd, 1H <i>J</i> =8.7, 7.7	7.24, d, 1H <i>J</i> =8.7		3;76, s, 3H	6.60, s, 1H	5.28, s, 1H	4.02, q, 4H <i>J</i> =7.1	1.19, t, 6H <i>J</i> =7.1	2.23, s, 6H

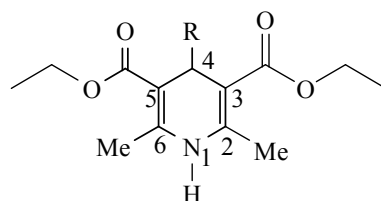


Tableau 9: RMN ^{13}C des dérivés 1,4-dihydropyridine:

Comp.	CO	R		C ₃ , C ₅	C ₄	OCH ₂ CH ₃		CH ₃
						OCH ₂	CH ₃	
5-a	167.7	147.8-125.7	-	103.9	39.5	59.7	14.2	19.4
5-b	167.6	151.7-123.1	-	103.1	34.3	60.0	14.3	19.1
5-c	167.5	151.6-123.0	20.9	103.2	34.4	59.9	14.3	19.3
5-d	168.1	144.9-126.3		103.6	39.1	59.5	14.2	19.4
5-e	167.8	148.5-127.9	-	103.9	39.5	59.8	14.1	19.3
5-f	167.8	147.8-125.0	21.4	103.7	39.5	59.7	14.2	19.2
5-g	167.8	157.8-113.1	55.1	104.1	38.7	59.7	14.2	19.4
5-h	167.5	151.6-123.1	-	103.3	34.3	60.0	14.3	19.4
5-i	167.7	158.8-100.3	-	104.3	33.3	59.8	14.2	19.1
5-j	167.7	145.1-118.1	-	103.1	36.5	59.8	14.4	19.4

5-k	167.5	149.8-126.2	-	103.3	39.6	59.8	14.2	19.3
5-l	168.3	156.9-110.5	55.1	102.6	35.1	59.4	14.2	18.9

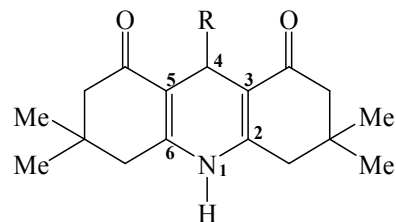


Tableau 10 : données spectroscopiques en RMN ^1H des dérivés de la 1,4-dihydropyridine (δ ppm, J HZ)

Comp.	R		NH	H ₄	CH ₂	CH ₂	CH ₃	CH ₃
6-a	6.98-7.19, m, 5H		9.15, s, 1H	4.82, s, 1H	2.50, s, 4H	2.01-2.10, m, 4H	1.02, s, 6H	0.91, s, 6H
6-b	7.10, d, 2H $J = 7.6\text{Hz.}$	7.32-7.94, m, 5H	9.19, s, 1H	4.99, s, 1H	2.50, s, 4H	2.08-2.17, m, 4H	1.06, s, 6H	0.97, s, 6H
6-c	7.18, d, 2H $J = 7.2\text{Hz.}$	8.01, d, 2H $J = 7.2\text{Hz.}$	9.28, s, 1H	4.78, s, 1H	2.49, s, 4H	2.11-2.30, m, 4H	1.03, s, 6H	0.89, s, 6H

6-d	6.96, d, 2H <i>J</i> =8.0Hz.		7.02, d, 2H <i>J</i> =8.0Hz.		9.29, s, 1H	4.76, s, 1H	2.49, s, 4H	1.93-2.18, m, 4H	1.02, s, 6H	0.85, s, 6H
6-e	6.54, d, 2H <i>J</i> = 8.3Hz.		6.84, d, 2H <i>J</i> = 8.3Hz.		9.24, s, 1H	4.69, s, 1H	2.45, s, 4H	2.00- 2.19, m, 4H	1.05, s, 6H	0.86, s, 6H
6-f	7.12, d, 2H <i>J</i> =8.4Hz.		7.37, d, 2H <i>J</i> =8.4Hz.		9.36, s, 1H	4.77, s, 1H	2.50, s, 4H	2.01-2.21, m, 4H	1.01, s, 6H	0.86, s, 6H
6-g	7.46, t, 1H <i>J</i> = 7.6Hz.	7.70, s, dt, 1H <i>J</i> =1.4,7.6Hz.		8.14-8.06, m, 2H	9.36, s, 1H	4.92, s, 1H	2.46, s, 4H	1.96-2.08, m, 4H	1.01, s, 6H	0.80, s, 6H
6-h	7.38, d, 2H <i>J</i> = 8.7Hz.		7.93, d, 2H <i>J</i> = 8.7Hz.		9.17, s, 1H	4.94, s, 1H	2.50, s, 4H	2.09-2.32, m, 4H	1.01, s, 6H	0.85, s, 6H
6-i	6.4, d, 2H <i>J</i> =8.7Hz.	7.02, d, 2H <i>J</i> =8.7Hz.	1.12, s, 3H	1.37, s, 3H	8.94, s, 1H	4.72, s, 1H	2.78, s, 4H	2.07-2.31, m, 4H	1.00, s, 6H	0.88, s, 6H
6-j	7.01-7.38, m, 5H				9.36, s, 1H	5.07, s, 1H	2.51, s, 4H	2.12-2.42, m, 4H	1.01, s, 6H	0.86, s, 6H

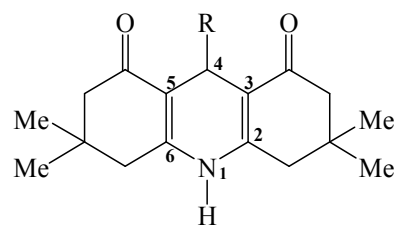


Tableau 11: RMN ^{13}C des dérivés 1,4-dihydropyridine:

Comp.	2CO	R		C ₅ , C ₃	C ₄	CH ₂	CH ₂	2CH ₃	2CH ₃
6-a	194.7	127.6- 149.7	-	112.1	50.7	34.5	32.5	29.5	27.1
6-b	190.2	125.4 – 159.5	-	112.5	50.9	35.3	32.2	29.9	28.3
6-c	194.7	127.1 – 188.1	-	111.6	50.8	33.1	32.5	29.5	26.8
6-d	194.8	128.5 – 149.5	21.1	112.1	50.6	34.8	32.5	29.5	26.8
6-e	194.8	114.7 – 155.4	-	112.2	50.7	33.9	32.1	29.5	26.8
6-f	194.7	118.8 – 149.9	-	111.4	50.5	33.2	32.5	29.4	26.9
6-g	194.9	121.4 – 150.5	-	110.9	50.4	33.9	32.6	29.4	26.7
6-h	195.1	128.5 – 189.8	-	111.7	50.8	33.9	32.5	29.6	26.7
6-i	195.1	128.5 – 189.8	-	112.7	50.8	34.1	32.4	29.6	27.9
6-j	194.5	126.6 – 161.1	-	111.1	50.6	33.3	32.3	29.5	26.7
6-k	194.8	120.4 - 157.7	-	110.9	50.6	32.8	31.8	29.7	26.3

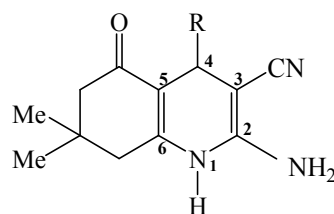


Tableau 12 : données spectroscopiques en RMN ^1H des dérivés de la 1,4-dihydropyridine (δ ppm, J HZ)

Comp.	R			NH ₂	H ₄	CH ₂	CH ₂	CH ₃	CH ₃	
7-a	6.85-7.13, m, 5H			-	6.62, s, 2H	4.48, s, 1H	2.49, s, 2H	2.18-2.25, m, 2H	1.06, s, 3H	0.98, s, 3H
7-b	8.08, d, 2H J=8.7Hz	7.38, d, 2H J=8.7Hz	-	4.81, s, 2H	4.35, s, 1H	2.46, s, 2H	2.08-2.20, m, 2H	1.05, s, 3H	0.95, s, 3H	
7-c	7.37, d, 2H J=8.4Hz	7.07, d, 2H J=8.4Hz	-	6.83, s, 2H	4.18, s, 1H	2.45, s, 2H	2.11-2.24, m, 2H	1.05, s, 3H	0.96, s, 3H	
7-d	8.08, s, 2H	6.92, d, 2H J=8.5Hz	6.63, d, 2H J=8.5Hz	-	6.32, s, 2H	4.20, s, 1H	2.40, s, 2H	2.06-2.16, m, 2H	1.03, s, 3H	0.95, s, 3H
7-e	8.06-8.11, m, 2H	7.48, t, 1H J=7.9Hz	7.69, dt, 1H J=1.4, 7.9Hz	-	4.87, s, 2H	4.54, s, 1H	2.51, s, 2H	2.17-2.30, m, 2H	1.06, s, 3H	0.97, s, 3H
7-f	7.02, d, 2H, J=8.7Hz	7.08, d, 2H, J=8.7Hz	1.36, s, 3H	6.83, s, 2H	4.14, s, 1H	2.25, s, 2H	2.08-2.19, m, 2H	1.05, s, 3H	0.96, s, 3H	

7-g	7.15-7.25, m, 4H				-	6.84, s, 2H	4.18, s, 1H	2.49, s, 2H	2.09-2.22, m, 2H	1.06, s, 3H	0.97, s, 3H
7-h	8.01, d, 2H J=7.2Hz	7.16, d, 2H J=7.2Hz			-	6.76, s, 2H	4.21, s, 1H	2.50, s, 2H	2.07-2.21, m, 2H	1.05, s, 3H	0.96, s, 3H
7-i	6.92-7.15, m, 4H				-	6.65, s, 2H	4.12, s, 1H	2.42, s, 2H	2.10-2.20, m, 2H	1.05, s, 3H	0.97, s, 3H
7-j	7.12-7.20, m, 4H				-	6.58, s, 2H	5.04, s, 1H	2.47, s, 2H	2.25-2.36, m, 2H	1.05, s, 3H	0.95, s, 3H
7-k	7.94-7.32, m, 5H		7.10, d, 1H J=7.6Hz		-	6.74, s, 2H	4.28, s, 1H	2.49, s, 2H	2.08-2.17, m, 2H	1.05, s, 3H	0.95, s, 3H
7-l	6.93-7.29, m, 4H				-	6.81, s, 2H	4.21, s, 1H	2.49, s, 2H	2.15-2.25, m, 2H	1.09, s, 3H	0.97, s, 3H
7-m	7.37-7.48, m, 3H				-	6.62, s, 2H	4.33, s, 1H	2.51, s, 2H	2.08-2.22, m, 2H	1.06, s, 3H	1.00, s, 3H
7-n	6.64, d, 2H J=6.7Hz	7.48, d, 2H J=6.7Hz	7.50-7.84, m, 3H	1.10, s, 3H	1.35, s, 3H	6.52, s, 2H	4.06, s, 1H	2.50, s, 2H	2.13-2.24, m, 2H	1.05, s, 3H	0.96, s, 3H
7-p	6.93-7.30, m, 4H				3.55, s, 1H	6.60, s, 2H	4.51, s, 1H	2.49, s, 2H	2.02-2.16, m, 2H	1.08, s, 3H	0.97, s, 3H

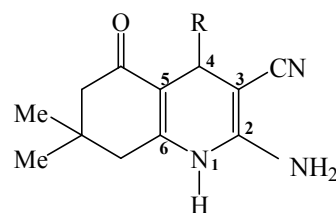


Tableau 13: RMN ^{13}C des dérivés 1,4-dihydropyridine:

Comp.	CO	CNH ₂	R		CN	C ₄	CH ₂	CH ₂	C(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
7-a	195.7	163.2	120.2-159.3	-	112.3	41.2	50.9	42.9	30.7	29.1	27.1
7-b	195.7	162.8	119.4-158.8	-	112.2	39.1	50.2	42.8	32.1	28.7	27.3
7-c	195.7	162.5	119.6-158.8	-	112.9	40.7	50.4	42.1	32.1	28.8	27.4
7-d	195.8	161.8	115.2-158.5	-	113.9	41.1	50.6	42.4	32.1	28.8	27.4
7-e	195.9	162.4	118.3-157.9	-	112.8	40.6	50.5	42.3	32.1	28.9	27.6
7-f	195.7	162.3	120.1-161.1	21.1	113.1	39.8	50.5	41.9	32.1	28.9	27.3
7-g	195.7	162.5	120.6-158.8	55.1	113.3	39.1	50.5	41.1	32.1	28.9	27.3
7-h	195.7	162.5	119.6-158.8	-	113.1	39.8	50.5	40.9	32.1	28.9	27.4

7-i	195.9	162.7	120.1-161.2	21.5	113.2	39.9	50.4	40.6	32.2	28.9	27.2
7-j	196.3	165.1	115.4-150.1	-	112.2	39.7	50.9	40.8	31.9	28.2	27.9
7-k	195.9	161.5	116.6-158.8	-	113.3	39.1	50.6	41.9	32.1	28.9	27.6
7-l	195.8	164.5	119.9-160.8	-	113.8	39.9	50.4	41.5	32.2	28.7	27.9
7-m	195.5	163.3	119.9-159.6	-	110.8	39.7	50.4	41.8	32.2	28.9	27.1
7-n	195.6	162.5	115.4-154.5	-	112.5	40.2	50.6	41.9	32.1	28.9	27.1
7-p	195.9	161.5	116.1-158.8	-	113.3	39.1	50.6	41.9	32.1	28.9	27.4

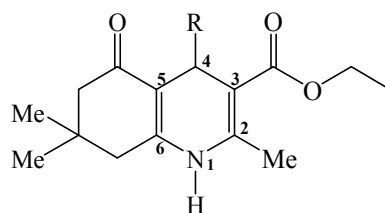


Tableau 14 : données spectroscopiques en RMN ^1H des dérivés de la 1,4-dihydropyridine (δ ppm, J HZ)

Comp.	R			NH	H ₄	OCH ₂ CH ₃		CH ₃	2CH ₂	CH ₃	CH ₃
						OCH ₂	CH ₃				
8-a	7.08-7.31, m, 5H			5.78, s, 1H	5.05, s, 1H	4.05, q, 2H J=7.1Hz	1.19, t, 3H J=7.1Hz	2.38, s, 3H	2.14-2.33, m, 4H	1.08, s, 3H	0.94, s, 3H
8-b	7.00, d, 2H J=7.9Hz	7.18, d, 2H J=7.9Hz	2.25, s, 1H	5.73, s, 1H	5.01, s, 1H	4.08, q, 2H J=7.1Hz	1.20, t, 3H J=7.1Hz	2.36, s, 3H	2.12-2.21, m, 4H	1.07, s, 3H	0.95, s, 3H
8-c	6.72-7.22, m, 4H		3.74, s, 3H	5.81, s, 1H	5.00, s, 1H	4.06, q, 2H J=7.1Hz	1.20, t, 3H J=7.1Hz	2.38, s, 3H	2.16-2.26, m, 4H	1.08, s, 3H	0.95, s, 3H
8-d	7.48, t, 1H J=7.9Hz	7.69, dt, 1H J=1.4, 7.9Hz	8.06-8.11, m, 2H	5.87, s, 1H	4.78, s, 1H	4.10, q, 2H J=7.1Hz	1.22, t, 3H J=7.1Hz	2.51, s, 3H	2.17-2.30, m, 4H	1.13, s, 3H	0.97, s, 3H

8-e	6.95-7.15, m, 4H	1.23, s, 3H	5.65, s, 1H	4.98, s, 1H	4.08, q, 2H J=7.1Hz	1.21, t, 3H J=7.1Hz	2.50, s, 3H	2.10-2.20, m, 4H	1.05, s, 3H	0.97, s, 3H
8-f	7.16, d, 2H J=8.9Hz	6.65, d, 2H J=8.9Hz	5.62, s, 1H	4.98, s, 1H	4.07, q, 2H J=7.1Hz	1.20, t, 3H J=7.1Hz	2.35, s, 3H	2.08-2.18, m, 4H	1.08, s, 3H	0.94, s, 3H
8-g	7.10-7.30, m, 4H		5.60, s, 1H	4.60, s, 1H	4.05, q, 2H J=7.2Hz	1.20, t, 3H J=7.2Hz	2.40, s, 3H	2.01-2.21, m, 4H	1.05, s, 3H	0.95, s, 3H
8-h	7.37-7.76, m, 4H	3.36, s, 3H	6.02, s, 1H	4.83, s, 1H	4.08, q, 2H J=7.2Hz	1.22, t, 3H J=7.2Hz	2.51, s, 3H	2.08-2.22, m, 4H	1.06, s, 3H	1.00, s, 3H
8-i	7.09-7.34, m, 3H		6.04, s, 1H	5.34, s, 1H	4.05, q, 2H J=7.0Hz	1.18, t, 3H J=7.0Hz	2.32, s, 3H	2.10-2.22, m, 4H	1.07, s, 3H	0.95, s, 3H
8-j	7.10, d, 2H J=7.6Hz ²²²²²	7.32-7.94, m, 5H	6.05, s, 1H	4.82, s, 1H	4.10, q, 2H J=7.2Hz	1.20, t, 3H J=7.2Hz	2.43, s, 3H	2.08-2.17, m, 4H	1.05, s, 3H	0.95, s, 3H
8-k	6.36-6.84, m, 3H		5.89, s, 1H	5.42, s, 1H	4.08, q, 2H J=7.1Hz	1.26, t, 3H J=7.1Hz	2.38, s, 3H	2.34-2.48, m, 4H	1.10, s, 3H	0.98, s, 3H
8-l	7.37-7.87, m, 3H		5.80, s, 1H	5.25, s, 1H	4.12, q, 2H J=6.9Hz	1.26, t, 3H J=6.9Hz	2.43, s, 3H	2.20-2.37, m, 4H	1.11, s, 3H	1.02, s, 3H

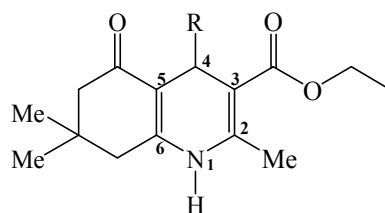


Tableau 15: RMN ^{13}C des dérivés 1,4-dihydropyridine:

Comp.	CO	CO	R		C ₅ , C ₃	C ₄	OCH ₂ CH ₃		CH ₃	2CH ₂	2CH ₃
							OCH ₂	CH ₃			
8-a	195.9	162.7	114.2-157.4	-	103.2	40.4	59.7	14.4	19.4	29.1	26.5
8-b	194.2	166.7	110.1-157.2	20.9	103.2	39.5	58.9	14.1	18.2	29.1	26.4
8-c	195.9	162.7	113.2-161.2	55.1	103.4	40.6	58.9	14.2	19.1	28.9	27.2
8-d	195.9	162.4	112.8-157.9	-	103.2	40.6	59.9	14.4	19.3	28.8	27.6
8-e	195.9	162.7	113.2-161.2	21.5	103.8	40.2	58.7	14.2	19.5	28.9	27.2
8-f	195.8	161.8	114.2-158.5	-	103.9	40.4	60.1	14.3	18.9	28.9	27.4
8-g	195.7	167.5	109.2-141.0	-	103.3	40.4	60.2	14.2	19.4	29.2	26.5

8-h	195.5	163.3	110.8-159.6	55.8	104.1	39.3	59.7	14.3	18.8	28.9	27.1
8-i	194.2	169.8	110.0-149.4	-	103.4	39.4	59.0	14.1	18.2	29.0	26.4
8-j	196.1	162.4	114.1-151.2	-	103.2	39.4	59.8	14.3	19.2	28.2	27.6
8-k	195.5	163.3	110.8-159.6	-	103.9	39.1	59.9	14.2	19.4	28.9	27.1
8-l	196.2	167.3	123.1-151.6	-	103.3	39.8	60.2	14.3	19.4	29.	27.6

V-CONCLUSION :

En conclusion, dans ce deuxième chapitre, nous avons montré que la réaction de condensation décrite depuis plus d'un siècle par Hantzsch est la méthode la plus commune et la plus efficace pour accéder à la 1,4-dihydropyridine. Toutefois, les rendements obtenus par cette méthode, dans les conditions originelles, sont généralement modestes. Au cours de ces dernières années, plusieurs méthodes portant des modifications sur cette réaction afin d'améliorer les rendements et faciliter les modes opératoires ont été supposées, et ce par l'utilisation de différents types de catalyseurs y compris l'emploi des micro-ondes, des liquides ioniques, des supports solides et des organocatalyseurs, ...etc.

Cette grande attention focalisée sur la synthèse des 1,4-dihydropyridines est due à leurs activités biologiques intéressantes. Les agents cardiovasculaires comme la Nifedipine, Lanicardipine, l'Amlodipine et autres dérivés sont des composés 1,4-dihydropyridiniques qui sont très efficaces dans le traitement de l'hypertension et autres maladies cardiovasculaires. Cet hétérocycle est retrouvé également dans une variété de composés bioactifs préconisés comme agents bronchodilatateurs, antiathérosclérotiques, anti-tumoraux, vasodilatateurs et antidiabétiques.

Pour notre part, nous avons trouvé que des acides de Lewis tels que le nitrate de strontium(II), et le nitrate de cadmium(II), utilisées pour la première fois dans la réaction de Hantzsch, sont hautement efficaces pour la synthèse d'une large série des dérivés de la 1,4-dihydropyridine via la condensation à trois composants d'un aldéhyde, d'acétoacétate d'éthyle (ou de dimedone), et d'acétate d'ammonium en une seule opération.

Partie expérimentale

I-6-PARTIE EXPERIMENTALE ;

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

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

Un mélange d'aldéhyde **1** (1 mmol), d'acétoacétate d'éthyle **2** (2 mmol), d'acétate ammonium **3** (4 mmol) et de nitrate de strontium (10 mmol %), est chauffé à reflux d'éthanol (5 ml) pendant 3.5 à 4 heures.

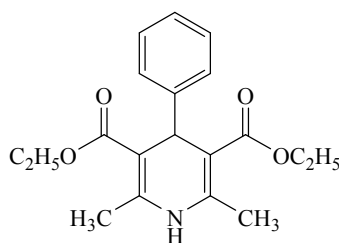
Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide et extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies seront séchées sur MgSO₄ et concentrées. Les produits bruts ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol pour donner les 1,4-dihydropyridines **4** avec 79-95% de rendement.

Méthode B : avec le nitrate de cadmium(II) :

A une solution d'aldéhyde **1** (1 mmol), d'acétoacétate d'éthyle **2** (2 mmol), d'acétate ammonium **3** (4 mmol), sont additionnés (10 mmol. %) de nitrate de cadmium(II). Le mélange est chauffé à 80°C, sans solvant, pendant 2 à 4 heures. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide et extrait par l'acétate d'éthyle. Les produits bruts ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol pour produire les 1,4-dihydropyridines **5** avec 50-92% de rendement.

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

4-(phényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (5a):



5-a

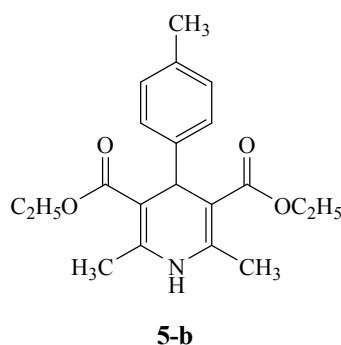
Rdt: (méthode A/B) = 85/70 %. T_{fus.} = 120-122 °C.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 2.32 (s, 6H, 2CH₃), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 5.00 (s, 1H), 6.07 (s, 1H, NH), 7.11-7.32 (m, 5H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 19.4, 39.5, 59.7, 103.9, 125.7, 126.1, 127.8, 128.2, 128.8, 144.1, 147.8, 167.7.

FT-IR (KBr): 3334, 1690, 1654, 1494, 1243, 1127, 721 cm^{-1} .

4-(4-méthylphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (5b):



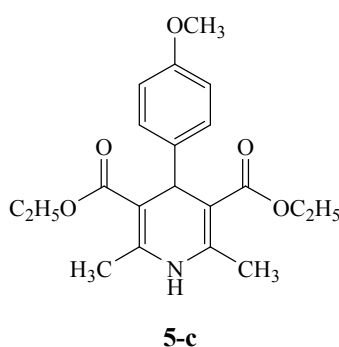
Rdt: (méthode A/B) = 80/81%. $T_{\text{fus.}} = 136\text{-}138^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.29 (s, 9H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 5.00 (s, 1H), 6.93 (s, 1H, NH), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 19.4, 20.9, 39.1, 59.5, 103.6, 126.3, 127.8, 128.5, 135.4, 144.9, 168.1.

FT-IR (KBr): 3343, 1690, 1651, 1491, 1213, 1122, 772 cm^{-1} .

4-(4-méthoxyphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (5c):



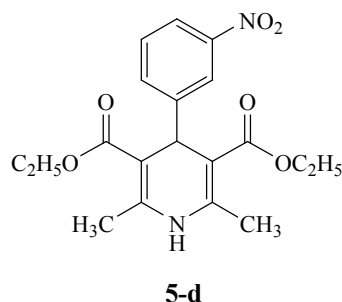
Rdt: (méthode A/B) = 77/79%. $T_{\text{fus.}} = 132\text{-}134^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.31 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 4.94 (s, 1H), 6.09 (s, 1H, NH), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.6$

Hz, 2H). RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 19.4, 38.7, 55.1, 59.7, 104.1, 113.1, 129.9, 140.4, 143.9, 157.8, 167.8.

FT-IR (KBr): 3342, 1690, 1651, 1491, 1211, 1124, 750 cm^{-1}

4-(3-nitrophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (5d):



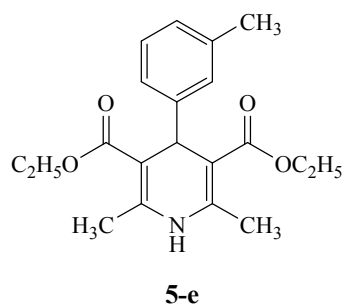
Rdt: (méthode A/B) = 95/92%. $T_{\text{fus.}}=162-164$ °C.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 2.30 (s, 6H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 5.34 (s, 1H), 5.85 (s, 1H, NH), 6.76-6.90 (m, 3H), 7.04 (dd, $J=6.1, 1.1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 19.1, 34.3, 60.0, 103.1, 123.1, 123.4, 124.3, 126.3, 145.1, 145.3, 151.7, 167.6.

FT-IR (KBr): 3337, 1693, 1645, 1527, 1487, 1215, 1123, 704 cm^{-1} .

4-(3-méthylphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (5e):



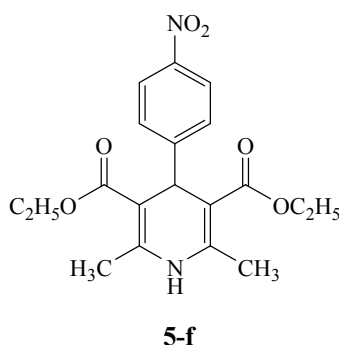
Rdt: (méthode A / B) = 86/72 %. $T_{\text{fus.}}=122-124$ °C.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 2.30 (s, 9H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 4.98 (s, 1H), 6.44 (s, 1H, NH), 7.04 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 3H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 19.2, 21.4, 39.5, 59.7, 103.7, 125.0, 126.8, 128.4, 128.7, 137.1, 144.4, 147.8, 167.8.

FT-IR (KBr): 3344, 1692, 1648, 1490, 1212, 1130, 723 cm^{-1} .

4-(4-nitrophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (5f):



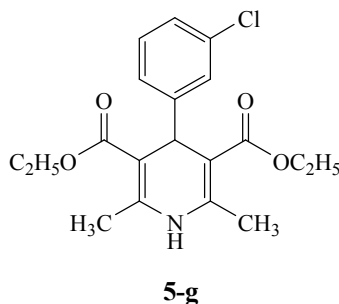
Rdt: (méthode A/B) = 89/50 %. $T_{\text{fus.}}=128-130^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 2.29 (s, 6H), 4.11 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 5.32 (s, 1H), 5.84 (s, 1H, NH), 6.74-6.88 (m, 3H), 7.03 (dd, $J=6.1, 1.1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 19.1, 34.3, 60.0, 103.1, 123.1, 123.4, 124.3, 126.3, 145.1, 145.3, 151.7, 167.6.

FT-IR (KBr): 3337, 1693, 1645, 1527, 1487, 1215, 1123, 704 cm^{-1} .

4-(3-chlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (5g):



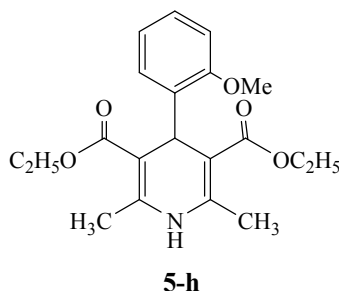
Rdt: (méthode B) = 82 %. $T_{\text{fus.}}=140-142^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 2.31 (s, 6H), 4.11 (q, $J=7.1$ Hz), 4.97 (s, 1H), 6.28 (s, 1H, NH), 7.10-7.21 (m, 3H), 7.24 (s, 1H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 19.3, 39.6, 59.8, 103.3, 126.2, 126.5, 128.2, 129.0, 133.5, 144.6, 149.8, 167.5.

FT-IR (KBr): 3323, 1703, 1649, 1491, 1215, 1124, 802 cm^{-1} .

4-(2-méthoxyphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (5h):



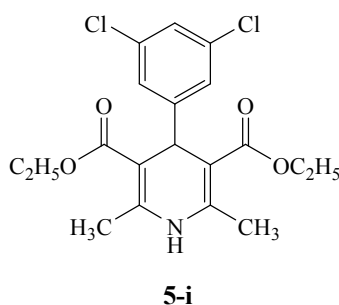
Rdt: (méthode B) = 84 %. $T_{\text{fus.}}$ = 157-159 °C.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 2.23 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 4.02 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 5.28 (s, 1H), 6.60 (s, 1H, NH), 6.76-6.95 (m, 2H), 7.09 (dd, $J=8.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.7$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 18.9, 35.1, 55.1, 59.4, 102.6, 110.5, 119.5, 127.1, 130.5, 135.6, 144.4, 156.9, 168.3.

FT-IR (KBr): 3332, 2978, 1682, 1646, 1496, 1284, 1211, 1114, 744 cm^{-1} .

4-(3,5-dichlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (5i):



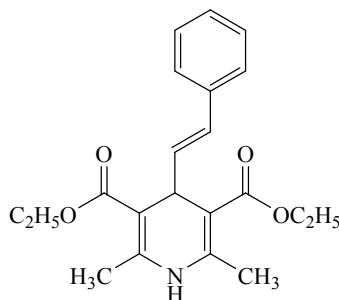
Rdt: (méthode A/B) = 91/89 %. $T_{\text{fus.}}$ = 163-165°C.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 2.34 (s, 6H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 4.95 (s, 1H), 6.18 (s, 1H, NH), 7.06 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.09-7.37 (m, 3H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 19.5, 39.8, 60.0, 103.0, 126.2, 126.8, 134.1, 144.8, 151.0, 167.2.

FT-IR (KBr): 3315, 1701, 1645, 1492, 1217, 1124, 785 cm^{-1} .

4-styryl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (5j):



5-j

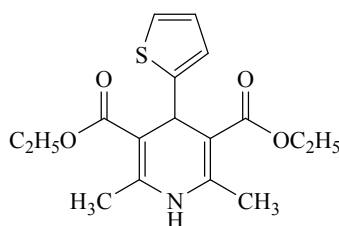
Rdt: (méthode A/B) = -84/87%. $T_{\text{fus.}}$ = 145-147 $^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.34 (s, 6H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 4.65 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H, NH), 6.18-6.23 (m, 2H), 7.15-7.35 (m, 5H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.4, 19.4, 36.5, 59.8, 103.1, 118.1, 123.5, 126.2, 126.8, 128.3, 131.8, 133.7, 137.7, 145.1, 167.7.

FT-IR (KBr): 3335, 2980, 1687, 1646, 1487, 1211, 1127, 759 cm^{-1} .

4-(2-thiényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (5k):



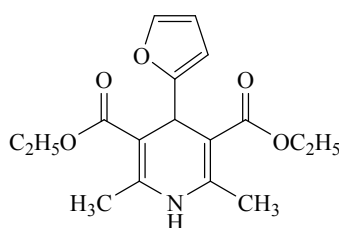
5-k

Rdt: (méthode A/B) = 88/90%. $T_{\text{fus.}}$ = 171-173 $^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.32 (s, 6H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 5.36 (s, 1H), 6.29 (s, 1H, NH), 6.81 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 4.9, 3.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 19.4, 34.3, 60.0, 103.3, 123.1, 123.2, 126.3, 144.8, 151.6, 167.5.

FT-IR (KBr): 3344, 1696, 1652, 1487, 1367, 1211, 1132, 723 cm^{-1} .

4-(2-furyl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (5m):**5-m**

Rdt: (méthode A/B) = 89/79%. $T_{\text{fus.}} = 164-166\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 2.29 (s, 6H), 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 5.19 (s, 1H, CH), 5.92 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J=3.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H, NH), 7.19 (d, $J=1.8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 19.1, 33.3, 59.8, 100.3, 104.3, 110.0, 140.7, 145.6, 158.8, 167.7.

FT-IR (KBr): 3342, 1697, 1648, 1480, 1361, 1211, 1132, 750 cm^{-1} .

2-Mode opératoire général pour préparation des dérivés des acridines :**Méthode (A) :**

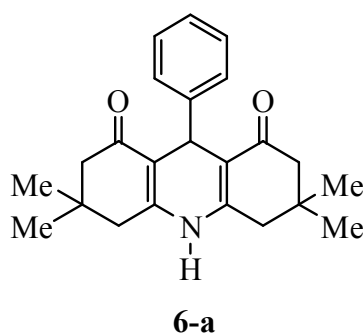
A une solution d'aldéhyde **1'** (1 mmol), de dimédone **2'** (2 mmol), d'acétate ammonium **3'** (4 mmol), sont additionnés (10 mmol.%) de nitrate de strontium. Le mélange est chauffé à reflux d'éthanol (7ml) pendant 4.5 à 5. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide et extrait par l'acétate d'éthyle. Les produits bruts ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol le produire les 1,4-dihydropyridines **6** avec 85-99% de rendement.

Méthode (B) :

Un mélange d'aldéhyde **1'** (1 mmol), de dimédone **2'** (2 mmol), d'acétate ammonium **3'** (4 mmol) et de (10 mmol %), est chauffé à reflux d'éthanol (5 ml) pendant 4.5 à 5 heures. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide et extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies seront séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Les produits bruts ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol pour produire les 1,4-dihydropyridines **6** avec 83-97% de rendement.

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

9-phényle-3,3,6,6-tetraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8(2H, 5H) acridinedione (6a) :



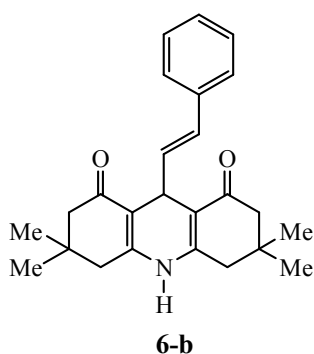
Rdt: (méthode A/B) = 99/97%. $T_{\text{fus.}} = 272\text{-}274^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.91 (s, 6H, 2 CH_3), 1.02 (s, 6H, 2 CH_3), 2.01-2.10 (m, 4H, 2 CH_2), 2.50 (s, 4H, 2 CH_2), 4.82 (s, 1H, CH), 6.98-7.19 (m, 5H), 9.15 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 27.1, 28.3, 29.5, 32.5, 33.4, 34.6, 35.2, 50.7, 112.1, 121.6, 127.7, 128.1, 147.4, 149.4, 194.7.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3278, 2954, 1608, 1477, 1218, 1141, 999, 802, 690, 667 cm^{-1} .

9-syryle-3,3,6,6-tetraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8(2H, 5H)acridinedione (6b) :



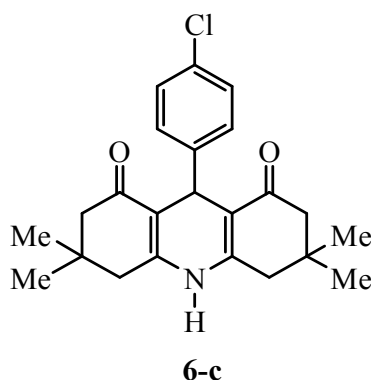
Rdt: (méthode A/B) = 97/91%. $T_{\text{fus.}} = 260\text{-}262^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.97 (s, 6H, 2 CH_3), 1.06 (s, 6H, 2 CH_3), 2.08-2.17 (m, 4H, 2 CH_2), 2.50 (s, 4H, 2 CH_2), 4.79 (s, 1H, CH), 7.10 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 6.32-7.94 (m, 5H), 9.19 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 28.3, 29.1, 31.7, 31.8, 32.2, 32.3, 35.3, 50.3, 102.5, 112.5, 125.4, 128.1, 127.9, 128.1, 147.5, 159.6, 190.2.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3537, 3448, 3244, 2954, 2384, 1604, 1373, 1141, 887, 694 cm^{-1} .

9-(4-chlorophényl)-3,3,6,6-tetraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8(2H,5H)acridinedione
(6c);



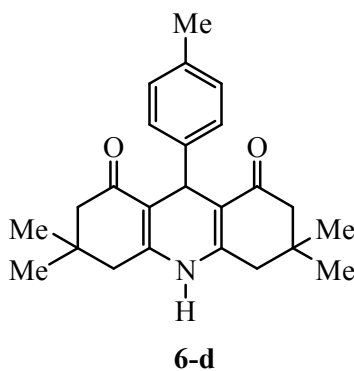
Rdt: (méthode A/B) = 96/83%. $T_{\text{fus.}}$ = 146-148°C.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.89 (s, 6H, 2 CH_3), 1.03 (s, 6H, 2 CH_3), 2.11-2.30 (m, 4H, 2 CH_2), 2.49 (s, 4H, 2 CH_2), 4.78 (s, 1H, CH), 7.18 (d, J = 7.2Hz, 2H), 8.01 (d, J = 7.2Hz, 2H), 9.28 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 26.8, 28.4, 29.5, 31.7, 30.9, 31.6, 32.5, 33.1, 50.3, 111.6, 114.7, 127.5, 127.7, 127.8, 128.6, 129.9, 130.5, 140.8, 146.3, 149.5, 188.1, 194.7.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3409, 3209, 3244, 2958, 2380, 1596, 1369, 1149, 1014, 833 cm^{-1} .

9-(4-méthylphényl)-3,3,6,6-tetraméthyle-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8(2H,5H)acridinedione
(6d) :



Rdt: (méthode A/B) = 96/88%. $T_{\text{fus.}} = 178\text{-}180^{\circ}\text{C}$.

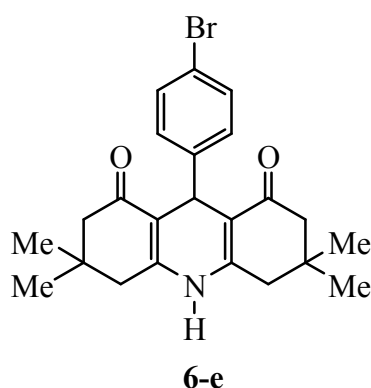
RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.85 (s, 6H, 2CH $_3$), 1.02 (s, 6H, 2CH $_3$), 1.93-2.18 (m, 4H, 2CH $_2$), 2.49 (s, 4H, 2CH $_2$), 4.76 (s, 1H, CH), 6.96 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 9.29 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 21.1, 26.8, 28.4, 29.5, 32.5, 34.8, 50.3, 112.1, 127.9, 128.5, 129.9, 134.7, 144.7, 146.3, 149.5, 194.8.

FT-IR (KBr): 3853, 3745, 3286, 2962, 2310, 1608, 1485, 1141, 1010, 929, 875, 786 cm^{-1} .

9-(4-bromophényl)-3,3,6,6-tetraméthyle-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8(2H,5H)acridinedione

(6e):



Rdt: (méthode A/B) = 94/79%. $T_{\text{fus.}} = 180\text{-}182^{\circ}\text{C}$.

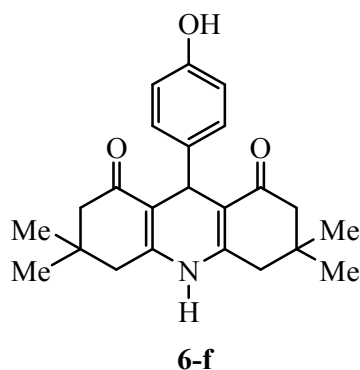
RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.86 (s, 6H, 2CH $_3$), 1.05 (s, 6H, 2CH $_3$), 2.00-2.19 (m, 4H, 2CH $_2$), 2.45 (s, 4H, 2CH $_2$), 4.69 (s, 1H, CH), 6.54 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 9.24 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 21.2, 26.8, 29.5, 32.1, 33.9, 50.7, 112.2, 114.7, 128.8, 138.3, 149.3, 155.4, 194.8.

FT-IR (KBr): 3830, 3745, 3382, 2954, 2727, 2314, 1917, 1647, 1342, 1145, 1010, 860, 829, 794, 698 cm^{-1} .

9-(4-hydroxyphényl)-3,3,6,6-tetraméthyle-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8(2H,5H)acridinedione

(6f):



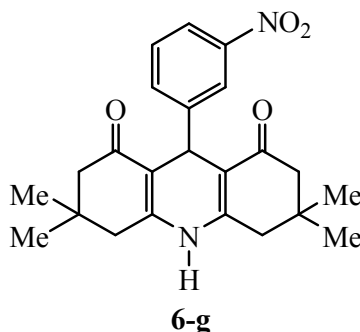
Rdt: (méthode A/B) = 85/94%. $T_{\text{fus.}} = 258\text{-}260^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.86 (s, 6H, 2 CH_3), 1.01 (s, 6H, 2 CH_3), 2.01-2.21 (m, 4H, 2 CH_2), 2.50 (s, 4H, 2 CH_2), 4.77 (s, 1H, CH), 7.12 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 9.36 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 21.3, 26.9, 29.4, 32.5, 33.2, 50.5, 111.4, 118.8, 130.3, 130.8, 146.9, 149.9, 194.7.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3274, 2954, 2380, 2314, 2191, 1608, 1149, 1010, 933, 837, 729, 655 cm^{-1} .

9-(3-nitrophényl)-3,3,6,6-tetraméthyle-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8(2H,5H)acridinedione (6g)

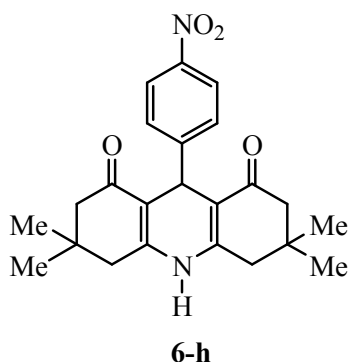


Rdt: (méthode A/B) = 97/97%. $T_{\text{fus.}} = 202\text{-}204^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.86 (s, 6H, 2 CH_3), 1.05 (s, 6H, 2 CH_3), 1.96-2.08 (m, 4H, 2 CH_2), 2.46 (s, 4H, 2 CH_2), 4.92 (s, 1H, CH), 7.46 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H, CH), 7.70 (s, dt, $J = 1.4, 7.6\text{Hz}$, 1H, H_{Ar}), 8.14-8.16 (m, 2H), 9.50 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 26.1, 26.7, 27.7, 28.5, 29.4, 31.1, 31.7, 32.6, 33.9, 50.4, 110.9, 121.1, 122.4, 129.6, 134.9, 147.7, 149.6, 150.5, 194.9.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3186, 2958, 2314, 1913, 1643, 1357, 1153, 1014, 891, 725, 663, 574 cm^{-1} .

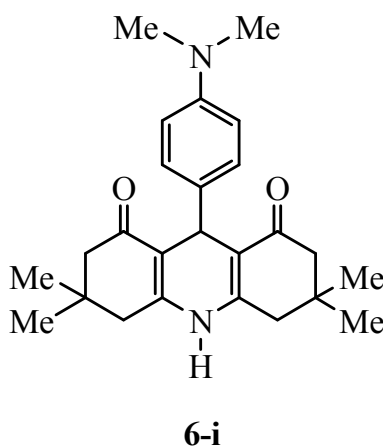
9-(4-nitrophényl)-3,3,6,6-tetraméthyle-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8(2H,5H)acridinedione (6h)

Rdt: (méthode A/B) = 99/92%. $T_{\text{fus.}} = 186-188^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.85 (s, 6H, 2CH₃), 1.01 (s, 6H, 2CH₃), 2.09-2.32 (m, 4H, 2CH₂), 2.50 (s, 4H, 2CH₂), 4.94 (s, 1H, CH), 7.38 (d, J= 8.7Hz, 2H), 7.93 (d, J= 8.7Hz, 2H), 9.17 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 26.7, 27.1, 27.9, 28.3, 29.6, 31.5, 32.2, 32.4, 32.9, 46.5, 50.6, 100.3, 101.2, 111.2, 114.4, 122.6, 127.8, 129.1, 145.6, 149.4, 153.6, 167.8, 180.4, 195.8.

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

9-(4-diméthylaminophényl)-3,3,6,6-tetraméthyle-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8(2H,5H)acridinedione (6i) :

Rdt: (méthode A/B) = 85/76%. $T_{\text{fus.}} = 309-311^{\circ}\text{C}$.

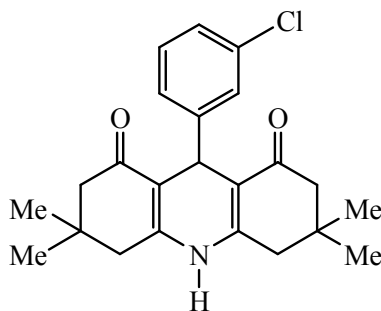
RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.88 (s, 6H, 2CH₃), 1.00 (s, 6H, 2CH₃), 1.12 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃), 2.07-2.31 (m, 4H, 2CH₂), 2.78 (s, 4H, 2CH₂), 4.72 (s, 1H, CH), 6.40 (d, J= 8.7Hz, 2H), 7.02 (d, J= 8.7Hz, 2H), 8.94 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 27.1, 27.9, 29.6, 31.5, 32.4, 34.1, 50.8, 112.1, 112.7, 128.5, 130.1, 148.6, 148.9, 189.8, 195.1.

FT-IR (KBr): 3853, 3382, 3440, 3274, 2954, 2175, 2863, 1604, 1361, 1218, 1149, 1010, 941, 883, 821, 732, 671, 605 cm^{-1} .

9-(3-chlorophényl)-3,3,6,6-tetraméthyle-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8(2H,5H)acridinedione

(6j) :



6-j

Rdt: (méthode A/B) = 85/84%. $T_{\text{fus.}} = 264\text{-}266^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.86 (s, 6H, 2 CH_3), 1.01 (s, 6H, 2 CH_3), 2.12-2.42 (m, 4H, 2 CH_2), 2.51 (s, 4H, 2 CH_2), 5.07 (s, 1H, CH), 7.01-7.38 (m, 4H), 9.36 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 26.1, 26.7, 27.7, 29.5, 31.6, 32.3, 33.3, 50.6, 111.1, 126.6, 127.4, 129.4, 132.7, 144.5, 150.1, 161.1, 194.5.

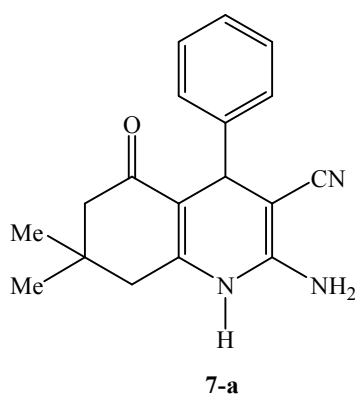
FT-IR (KBr): 3857, 3745, 3402, 2958, 2958, 2515, 2387, 2187, 1581, 1481, 1377, 1145, 1010, 933 cm^{-1} .

3-Synthèse des dérivés 2-amino-3-cyano-hexahydroquinoléines :

Un mélange d'aldéhyde **1''** (1 mmol), de dimédone **2''** (1 mmol), de malonitrile **3''** (1 mmol), l'acétate d'ammonium **4''** (4 mmol) et le nitrate de strontium (10 mol %) dans un mélange éthanol-eau (7ml) sont agités pendant une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide et extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies seront lavées avec une solution saturée de Na_2CO_3 , séchées sur Na_2SO_4 et concentrées. Les produits bruts ont été purifiés par recristallisation dans éthanol pour offrir les 1,4-dihydropyridines **7** avec 73-99% de rendement.

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

- 2-amino-4-phényl-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7a) :



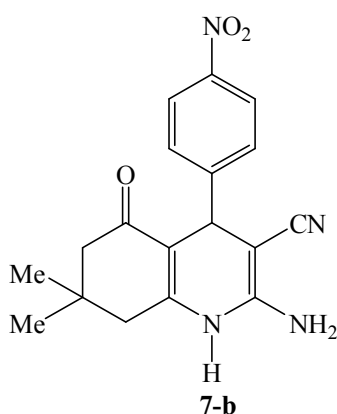
Rdt = 92%. $T_{\text{fus.}} = 210-212^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3): δ 0.97 (s, 3H, CH_3), 1.13 (s, 3H, CH_3), 2.17-2.30 (m, 2H, CH_2), 2.51 (s, 2H, CH_2), 4.54 (s, 1H, CH), 4.87 (s, 1H, NH), 7.48 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, CHAr) 7.69, (dt, $J=1.4$, 7.9Hz , 1H CHAr), 8.06-8.11 (m, 2H) .

^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3): 27.6, 28.8, 32.2, 35.6, 40.6, 50.5, 61.6, 112.8, 118.3, 122.3, 129.5, 134.4, 137.7, 145.4, 148.5, 157.9, 162.4, 195.9.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3618, 2318, 1689, 1523, 1462, 1041, 420.

-2-amino-4-(4-nitrophényl)-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7b) :



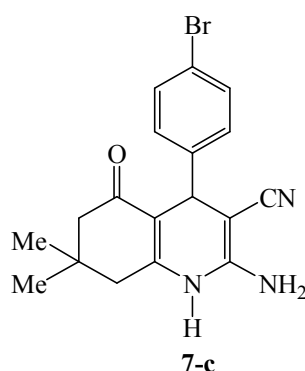
Rdt = 85%. $T_{\text{fus.}} = 194-196^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.95 (s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 3H, CH_3), 2.08-2.20 (m, 2H, CH_2), 2.46 (s, 2H, CH_2), 4.35 (s, 1H, CH), 6.81 (s, 2H, NH_2), 7.38 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 8.08 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) .

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): 27.3, 28.7, 32.1, 35.9, 39.1, 40.8, 50.2, 57.4, 112.2, 119.4, 123.5, 128.6, 146.4, 151.9, 158.8, 162.8, 195.6.

FI-IR (KBr): 3857, 3745, 3375, 3182, 2187, 1639, 11361, 1211, 1145, 1026, 759.

-2-amino-4-(4-Bromophényl)-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7c) :



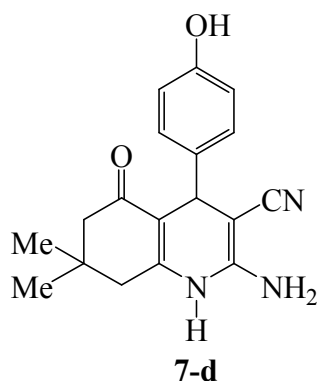
Rdt. = 95%. T_{fus} = 214-216 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 3H, CH_3), 2.11-2.24 (m, 2H, CH_2), 2.45 (s, 2H, CH_2), 4.18 (s, 1H, CH), 6.83 (s, 2H, NH_2), 7.07 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) 7.37 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H).

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): 27.4, 28.8, 32.1, 35.6, 39.1, 40.6, 41.1, 50.4, 58.2, 112.9, 119.8, 120.1, 129.7, 131.3, 144.2, 158.8, 162.5, 195.7.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3325, 2183, 1635, 1211, 1145, 1022.

2-amino-4-(4-hydroxypényl)-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7d) :



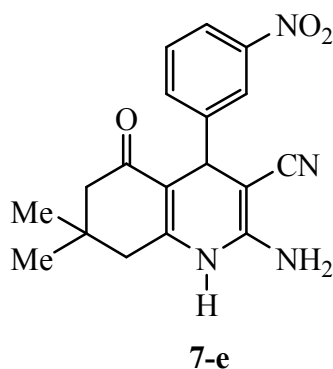
Rdt. = 84%. T_{fus} = 206-208 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.95 (s, 3H, CH_3), 1.03 (s, 3H, CH_3), 2.06-2.16 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 2H, CH_2), 4.10 (s, 1H, CH), 6.32 (s, 2H, NH_2), 6.63 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.93 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): 27.4, 28.9, 32.1, 34.9, 42.1, 40.6, 50.6, 60.1, 65.5, 113.9, 115.2, 120.1, 128.4, 135.1, 156.2, 158.5, 161.8, 195.8.

FT-IR (KBr): 3502, 3417, 2962, 2191, 1654, 1369, 1161, 1033, 563.

-2-amino-4-(3-nitrophényl)-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7e) :



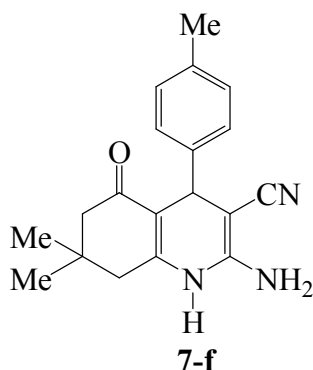
Rdt. = 78%. T_{fus} = 182-184 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.97 (s, 3H, CH_3), 1.13 (s, 3H, CH_3), 2.17-2.3 (m, 2H, CH_2), 2.51 (s, 2H, CH_2), 4.54 (s, 1H, CH), 4.87 (s, 1H, NH), 7.48 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, CHAr), 7.69, (dt, $J=1.4, 7.9\text{Hz}$, 1H CHAr), 8.06-8.11 (m, 2H) .

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): 27.6, 28.8, 32.2, 35.6, 40.6, 50.5, 61.6, 112.8, 118.3, 122.3, 129.5, 134.4, 137.7, 145.4, 148.5, 157.9, 162.4, 195.9.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3618, 2318, 1689, 1523, 1462, 1041, 420.

-2-amino-4-(4-méthylphényl)-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7f):



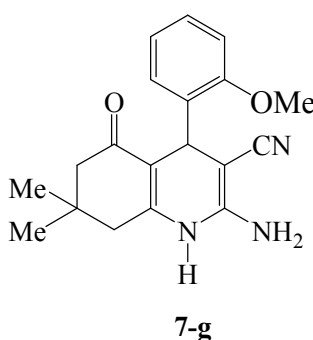
Rdt. = 91%. T_{fus} = 230-232 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.95(s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 3H, CH_3), 1.36(s, 3H, CH_3), 2.08-2.19 (m, 2H, CH_2), 2.25 (s, 2H, CH_2), 4.14 (s, 1H, CH), 6.83 (s, 2H, NH_2), 7.08(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.02 (s, $J=8.4\text{Hz}$, 2H).

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): 21.1, 27.3, 28.9, 32.1, 35.5, 50.5, 58.9, 113.4, 120.1, 127.4, 129.1, 135.9, 137.4, 142.1, 158.8, 161.1, 162.3, 195.7.

FT-IR (KBr): 3853, 3375, 3178, 2187, 1639, 1369, 1211, 1141, 1029, 759.

-2-amino-4-(2-méthoxyphényl)-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7g):



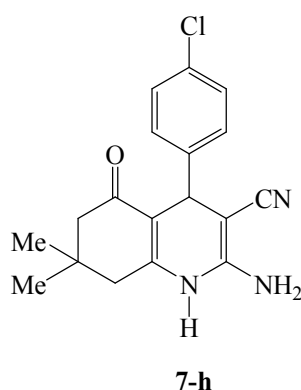
Rdt. = 82%. T_{fus} = 242-244 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.97(s, 3H, CH_3), 1.06 (s, 3H, CH_3), 2.09-2.26 (m, 2H, CH_2), 2.49 (s, 2H, CH_2), 4.18 (s, 1H, CH), 6.84 (s, 2H, NH_2), 7.15-7.25 (m, 4H).

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 27.3, 28.9, 32.1, 36.1, 39.1, 40.6, 41.1, 50.5, 58.8, 113.3, 120.1, 126.8, 127.5, 128.5, 145.1, 158.8, 162.5, 195.7.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3390, 3085, 2194, 1666, 1369, 1211, 1949, 1029, 739, 694.

-2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7h) :



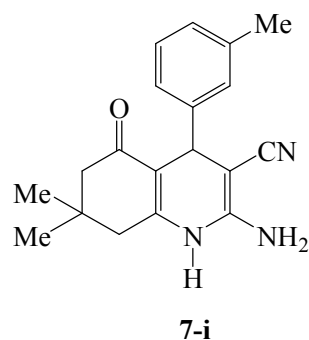
Rdt. = 99%. T_{fus} = 219-220 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 3H, CH_3), 2.07-2.16 (m, 2H, CH_2), 2.45 (s, 2H, CH_2), 4.21 (s, 1H, CH), 6.76 (s, 2H, NH_2), 7.16 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 27.4, 28.9, 32.1, 35.5, 40.9, 50.5, 58.4, 113.1, 119.8, 128.4, 129.2, 131.8, 143.6, 158.8, 162.5, 195.7.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3379, 3178, 2954, 1635, 1365, 1215, 1026, 844, 767.

-2-amino-4-(3-méthylphényl)-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7i) :



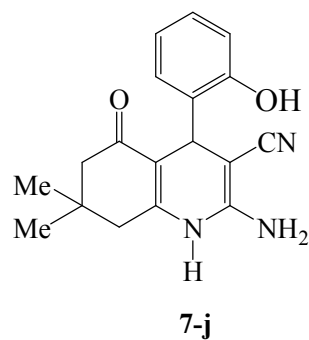
Rdt. = 73%. T_{fus} = 180-182 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.97(s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 3H, CH_3), 1.23(s, 3H, CH_3), 2.10-2.20 (m, 2H, CH_2), 2.50 (s, 2H, CH_2), 4.12 (s, 1H, CH), 6.65(s, 2H, NH_2), [6.95-7.15] (m, 4H).

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): 21.5, 27.2, 28.9, 32.2, 35.9, 40.6, 50.4, 58.7, 65.1, 113.2, 120.1, 124.7, 137.6, 145.1, 157.4, 161.2, 162.7, 195.9.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3355, 3182, 2962, 2191, 1654, 1365, 1211, 1149, 1033.

-2-amino-4-(2-hydroxyphényl)-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7i):

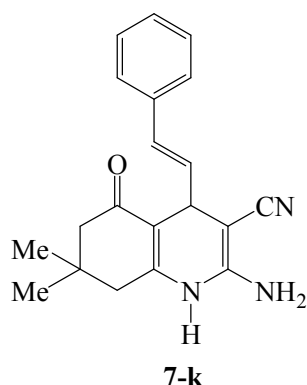


Rdt. = 77%. T_{fus} = 150-152 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.95(s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 3H, CH_3), 2.25-2.36 (m, 2H, CH_2), 2.43(s, 2H, CH_2), 5. (s, 1H, CH), 6.58(s, 2H, NH_2), 7.12-7.20 (m, 4H).

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): 25.6, 25.9, 26.8, 27.9, 28.2, 29.5, 31.9, 50.9, 111.2, 115.4, 124.2, 125.9, 126.8, 128.7, 150.1, 165.1, 196.3, 197.5.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3382, 2920, 2194, 1651, 1608, 1515, 1365, 1153.

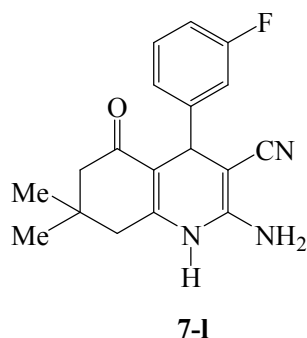
- 2-amino-4-styryl-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7k) :

Rdt. = 88%. T_{fus} = 194-196 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.95 (s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 3H, CH_3), 2.08-2.17 (m, 2H, CH_2), 2.43 (s, 2H, CH_2), 4.28 (s, 1H, CH), 6.74 (s, 2H, NH_2), 7.10 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.94 (m, 5H).

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 27.6, 28.2, 31.6, 32.1, 33.4, 50.6, 55.8, 110.2, 114.1, 120.1, 127.5, 129.8, 136.8, 145.7, 151.2, 159.5, 161.8, 162.4, 196.1.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3386, 3186, 2958, 2187, 1651, 1377, 1149, 1080, 748, 686.

- 2-amino-4-(3-fluorophényl)-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7l) :

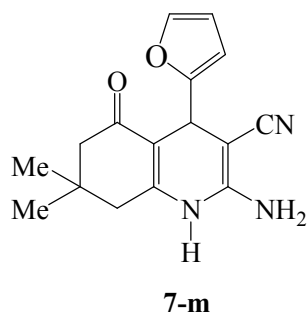
Rdt. = 84%. T_{fus} = 212-214 °C.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.97 (s, 3H, CH_3), 1.09 (s, 3H, CH_3), 2.15-2.20 (m, 2H, CH_2), 2.32 (s, 2H, CH_2), 4.21 (s, 1H, CH), 6.81 (s, 2H, NH_2), 6.93-7.29 (m, 4H).

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): 27.9, 28.7, 31.5, 32.2, 50.4, 52.6, 58.1, 113.8, 119.9, 123.5, 130.4, 147.9, 158.9, 160.8, 162.9, 164.5, 195.8.

FT-IR (KBr): 3857, 3745, 3379, 3317, 3205, 2962, 2194, 1612, 1519, 1365, 1153, 1049, 933, 813.

-2-amino-4-(fur-2-yl)-3-cyano-7,7-diéthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine-3-carbonitrile (7m) :



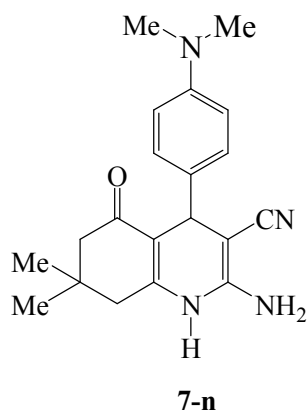
Rdt. = 88%. $T_{\text{fus}} = 244-246\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 1.00 (s, 3H, CH_3), 1.06 (s, 3H, CH_3), 2.08-2.22 (m, 2H, CH_2), 2.51 (s, 2H, CH_2), 4.33 (s, 1H, CH), 6.02 (s, 2H, NH_2), 7.37 (m, 3H).

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 27.1, 28.9, 29.3, 32.1, 50.4, 55.8, 105.3, 110.8, 119.9, 141.7, 156.1, 159.6, 163.3, 195.5.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3394, 3120, 2194, 1666, 1365, 1215, 1149, 1026, 732.

-2-amino-4-(4-(diméthylamino)phényl)-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7n) :



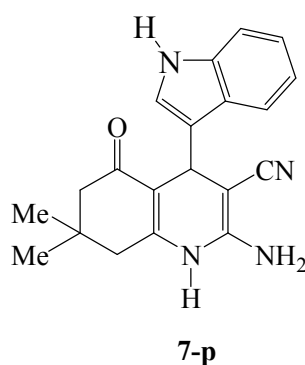
Rdt. = 85%. T_{fus} = 172-174 °C

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 3H, CH_3), 1.10 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3), 2.13-2.24 (m, 2H, CH_2), 2.50 (s, 2H, CH_2), 4.06 (s, 1H, CH), 6.52 (s, 2H, NH_2), 6.64 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.84 (m, 3H).

^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): 27.9, 28.4, 29.1, 46.9, 50.6, 59.5, 69.8, 111.9, 112.5, 113.8, 115.4, 120.3, 127.4, 128.1, 132.9, 133.9, 149.4, 154.5, 158.9, 195.5.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3379, 2920, 2194, 1608, 1515, 1365, 1153, 1037, 813.

-2-amino-4-(1H-indol-3-yl)-3-cyano-7,7-diméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine (7p) :



Rdt. = 83%. T_{fus} = 190-192 °C

^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.97(s, 3H, CH_3), 1.08(s, 3H, CH_3), 2.02-2.10, (m, 2H, CH_2), 2.21 (s, 2H, CH_2), 4.51 (s, 1H, CH), 6.60(s, 2H, NH_2), 6.93-7.30 (m, 5H), 8.53(s, 1H, CH).

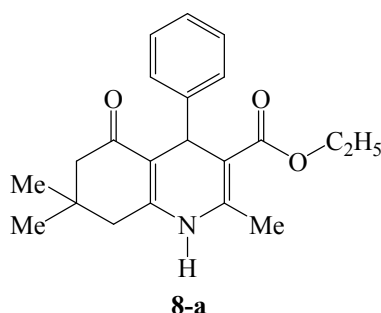
^{13}C NMR (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): 27.4, 28.9, 39.1, 50.6, 59.3, 70.1, 111.9, 113.3, 116.1, 117.8, 118.7, 120.5, 121.1, 122.8, 123.2, 125.7, 130.9, 158.8, 161.5, 195.9.

FT-IR (KBr): 3853, 3741, 3409, 3298, 2958, 2198, 1681, 1361, 1215, 1145, 1037, 744.

4^{ème} method:

Un mélange d'aldéhyde **1'''** (1 mmol), d'acétoacétate d'éthyle **2'''** (1 mmol), de dimédone **3'''** (1 mmol) l'acétate d'ammonium **4'''** (4 mmol) et nitrate de cadmium (10 mol %) est chauffé à reflux dans l'éthanol (10 ml) pendant 4 à 5 heures. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide et extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies seront lavées avec une solution saturée de Na₂CO₃, séchées sur Na₂SO₄ et concentrées. Les produits bruts ont été purifiés par recristallisation dans éthanol pour offrir les 1,4-dihydropyridines **8** avec de rendements de 69-96%.

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

4-phényl-2,7,7-triéthyl-5oxo--1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle (8a):

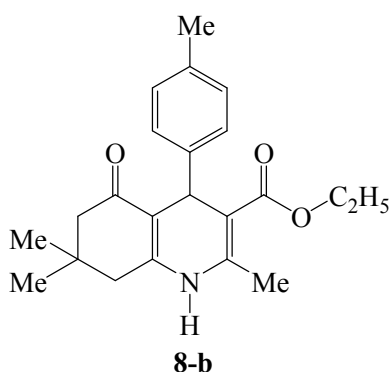
Rdt= 92%. T_{fus.}= 202-204 °C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆): 0.94 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.14–2.33 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 4.05 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.08–7.31 (m, 5H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆, CDCl₃) δ 14.4, 19.4 26.5, 29.1, 31.2, 32.3, 40.4, 46.8, 48.9, 50.5, 55.1, 59.5 101.3, 103.2, 114.2, 124.7, 137.6, 145.1, 157.4, 161.2, 162.7, 195.9.

FT-IR (KBr): 3290, 1698, 1612.

4-méthylphényl-2,7,7-triméthyl-5oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle
(8b) :



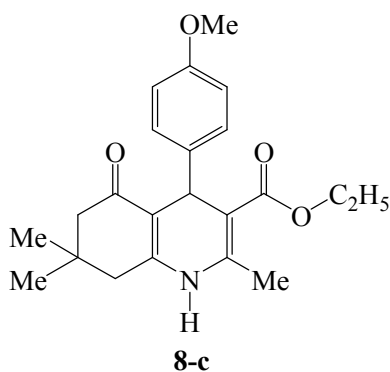
Rdt= 83%. T_{fus.}= 258-260 °C.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, CDCl₃) : 0.95 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.21(t, J=7.1 Hz, 3H), 2.12–2.22 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.09 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 7.00 (d, J= 7.9Hz, 2H), 7.18 (d, J= 7.9Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, CDCl₃): 14.1, 18.2, 20.9, 26.4, 29.1, 32.1, 39.5, 50.2, 50.5, 54.8, 58.9, 103.2, 110.1, 113.0, 113.1, 128.2, 128.3, 139.8, 144.6, 149.1, 157.2, 166.9, 194.2.

FT-IR (KBr): 3275, 1702, 1647.

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



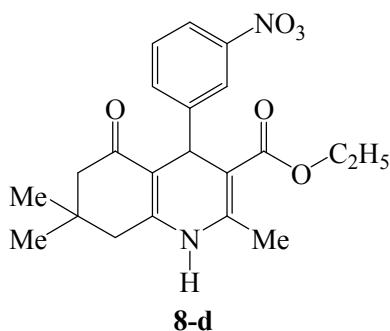
Rdt= 86%. T_{fus.}= 252-254 °C.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆ CDCl₃): 0.95 (s, 3H), 1.08(s, 3H), 1.20(t, J=7.1 Hz, 3H), 2.16–2.26 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.06 (q, J= 7.1Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.72-7.22 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): 14.2, 19.1, 27.2, 28.9, 32.2, 35.9, 40.6, 50.4, 55.1, 58.7, 103.4, 113.2, 120.1, 124.7, 137.6, 145.1, 157.4, 161.2, 162.7, 195.9.

FT-IR (KBr): 3273, 1696, 165

3-nitrophényl-2,7,7-triméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle
(8d) :



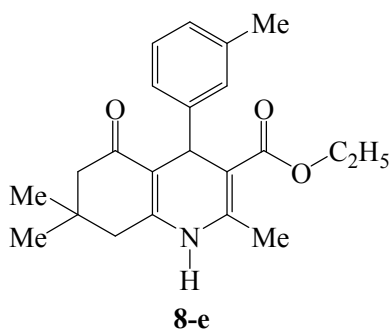
Rdt= 84%. $T_{\text{fus.}}$ = 176-178 °C.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.97 (s, 3H, CH_3), 1.13 (s, 3H,), 1.22(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.17-2.30, (m, 4H,), 2.51 (s, 3H,), 4.10 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.87(s, 1H), 5.87 (s, 1H,), 7.48 (t, $J=7.9$ Hz, 1H,) 7.69, (dt, $J=1.4, 7.9$ Hz, 1H), 8.06-8.11, (m, 2H) .

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): 14.1, 19.3, 27.6, 28.8, 32.2, 35.6, 40.6, 50.5, 59.9, 103.2, 112.8, 118.3, 122.3, 129.5, 134.4, 137.7, 145.4, 148.5, 157.9, 162.4, 195.9.

FT-IR (KBr): 3618, 2318, 1689, 1523.

3-méthylphényl-2,7,7-triméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle
(8e) :



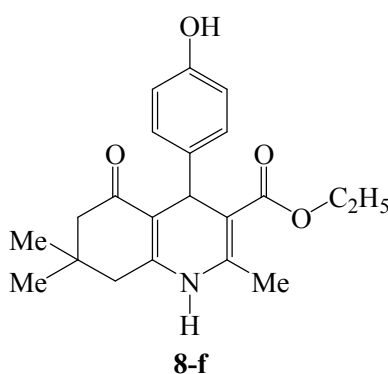
Rdt= 82%. $T_{\text{fus.}} = 256\text{-}258^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.97(s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.21(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.10-2.20 (m, 4H), 4.08 (q, $J= 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.50 (s, 3H), 4.98 (s, 1H), 5.65(s, 1H), 6.95-7.15, (m, 4H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO, CDCl_3): 14.2, 19.1, 21.5, 27.2, 28.9, 32.2, 35.9, 40.2, 50.4, 58.7, 103.8, 113.2, 120.1, 124.7, 137.6, 145.1, 157.4, 161.2, 162.7, 195.9.

FT-IR (KBr): 2962, 2191, 1654, 1365.

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



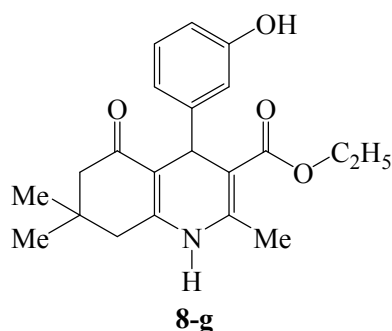
Rdt= 90%. $T_{\text{fus.}} = 234\text{-}236^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 0.94(s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.20(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H₃), 2.08-2.18, (m, 4H) , 2.35 (s, 3H), 4.07(q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.98 (s, 1H), 5.62(s, 1H), 6.65(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO, CDCl_3): 14.3, 18.9, 27.4, 28.9, 32.1, 34.9, 40.4, 50.6, 60.1, 103.9, 113.9, 115.2, 120.1, 128.4, 135.1, 156.2, 158.5, 161.8, 195.8.

FT-IR (KBr): 3417, 2962, 2191, 1654.

3-chlorophényl-2,7,7-triméthyl-5oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle
(8g):



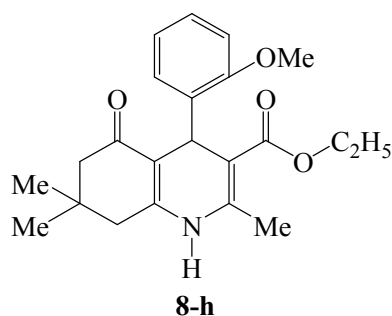
Rdt= 87%. $T_{\text{fus.}} = 206-208^{\circ}\text{C}$.

RMN H^1 (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3): 0.95 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.01-2.21 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 4.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 7.10-7.30 (m 4H),

RMN C^{13} (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3), 14.4, 19.4, 26.6, 29.2, 31.2, 32.3, 40.4, 46.8, 48.9, 50.5, 52.9, 60.2, 103.3, 109.2, 114.2, 125.9, 127.1, 128.7, 131.1, 132.3, 141.0, 167.5, 195.7.

FT-IR (KBr): 3063, 2956, 1721, 1640.

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



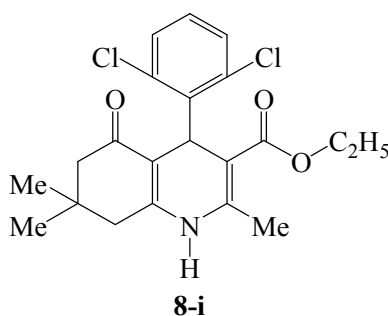
Rdt= 89%. $T_{\text{fus.}} = 220-222^{\circ}\text{C}$.

RMN H^1 (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3): 1.00(s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.08-2.22, (m, 4H), 3.36(s, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.83(s, 1H), 6.02(s, 1H), 7.37-7.76(m, 4H).

RMN C^{13} (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3): δ 14.3, 18.8, 27.1, 28.9, 29.3, 32.1, 40.7, 55.8, 59.7, 104.1, 110.8, 119.9, 141.7, 156.1, 159.6, 163.3, 195.5.

FT-IR (KBr): 3120, 2194, 1666.

2,6-dichlorophényl-2,7,7-triméthyl-5oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle (8i) :



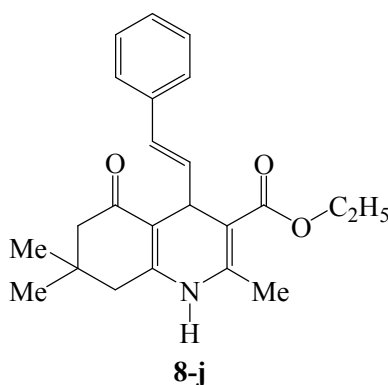
Rdt= 69%. T_{fus.}= 242-244°C.

RMN H¹ (250 MHz, DMSO-*d*₆, CDCl₃): 0.95 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.10–2.22 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 4.05 (q, J=7.0Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.09–7.34 (m, 3H).

RMN C¹³ (62.9 MHz, DMSO-*d*₆, CDCl₃): 14.1, 18.2, 26.4, 29.0, 32.1, 35.2, 39.4, 50.3, 59.0, 103.4, 110.0, 114.2, 114.3, 114.4, 129.0, 129.1, 144.1, 145.1, 149.4, 169.8, 194.2.

FT-IR (KBr): 3156, 2924, 1640, 1621.

3-styrylphényl-2,7,7-triméthyl-5oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle (8j) :



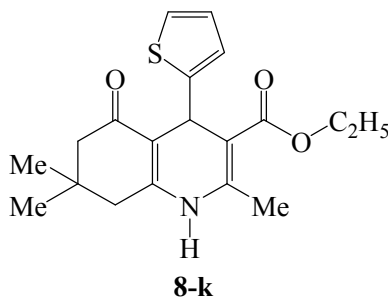
Rdt= 90%. T_{fus.}= 204-206°C.

RMN H¹ (250 MHz, DMSO-*d*₆, CDCl₃): δ 0.95(s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.08-2.17, (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 4.10 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 6.05(s, 1H), 7.10(d, J=7.6Hz, 2H), 7.32-7.94 (m, 5H).

RMN C^{13} (62.9 MHz, DMSO- d_6 , $CDCl_3$): δ 14.3, 19.2, 27.6, 28.2, 31.6, 32.1, 39.4, 50.6, 59.8, 103.2, 114.1, 120.1, 127.5, 129.8, 136.8, 145.7, 151.2, 162.4, 196.1.

FT-IR (KBr): 3186, 2958, 2187, 1651.

2-thiényle-2,7,7-triméthyl-5oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate d'éthyle (8k) :



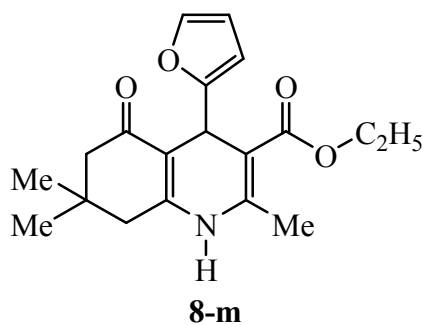
Rdt= 96%. $T_{fus.}$ = 238-240°C.

RMN H^1 (250 MHz, DMSO- d_6 , $CDCl_3$): 0.98 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1Hz, 3H), 2.34–2.48 (m, 4H), 4.08 (q, J = 7.1Hz, 2H), 2.38(s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.36–6.84 (m, 3H).

RMN C^{13} (62.9 MHz, DMSO- d_6 , $CDCl_3$): δ 14.2, 19.4, 27.1, 28.9, 29.3, 39.1, 50.4, 59.9, 103.3, 110.8, 119.9, 141.7, 156.1, 159.6, 163.3, 195.5.

FT-IR (KBr): 3120, 2194, 1666, 1365.

2-furyl)-2,7,7-triméthyl-5oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle (8m) :



Rdt= 92%. $T_{fus.}$ = 246-248°C.

RMN H^1 (250 MHz, DMSO- d_6 , $CDCl_3$): 1.02 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.26 (t, J = 6.9Hz, 3H), 2.20–2.37 (m, 4H), 4.12(q, J = 6.9Hz, 2H), 2.43 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.37-7.87(m, 3H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , CDCl_3): δ 14.3, 19.4, 27.6, 29.5, 39.8, 60.2, 103.3, 123.1, 23.2, 126.3, 144.8, 151.6, 167.5, 196.2.

FT-IR (KBr): 3344, 1696, 1652, 1487.

Bibliographie

Bibliographie

- 1) (a) Ramón, D. J.; Miguel, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602. (b) Orru, R. V. A.; de Greef, M. *Synthesis* **2003**, 1471. (c) Ugi, I.; Heck, S. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2001**, *4*, 1-34. (d) Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M. *Synlett* **1999**, 366.
- 2) A. Hantzsch, *Ber.* **1881**, *14*, 1637.
- 3) R. Peri, S. Padmanabhan, A. Rutledge, S. Singh, D. J. J. Triggle, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2906.
- 4) R.A. Arin, J. J. Vaquero, J. Alvares-Builla, M. Pastor, C. Sunkel, M. F. Casa-Juana, J. Priego, P. R. Statkow, J. S. Aparicio, I. Fonseca, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2830.
- 5) I. Misane, V. Klusa, M. Dambrova, S. Germane, G. Duburs, E. Bisenieks, R. Rimondini, S.O. Orgen, *Eur. Neuropsychopharmacol* **1998**, *8*, 329.
- 6) A. Krause, S.O. germane, O. Eberlins, I. Sturms, V. Klusa, G. Duburs, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 301.
- 7) V. Klusa, *Drugs of the future*, **1995**, *20*, 135.
- 8) L. M. Tarasenko, K. S. Neporada V. Klusa, *bull. Kxp. Biol. Med.* **2002**, *133*, 369.
- 9) A. Klegeris, E. Liutkevicius, G. Mikalauskiene, G. Duburs, P. L. McGeer, V. Klusa, *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *441*, 203.
- 10) J. Khutane, A. Kurfurst, *Ind. Eng. Chem. Pro. Res. Dev.*, **1982**, *21*, 191.
- 11) A.E. Sausins, V.K. Lusic, G.J. Dubur, J. Beilis, *Khem. Geterotsikl. soed.*, **1978**, 1508.
- 12) (a) F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 762; (b) S. Goldmann, J. Stoltefuss, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559; (c) H. Nakayama, Y. Kasoaka, *Heterocycles* **1996**, *42*, 901.
- 13) K. Aouam, A. Berdeaux, *Therapie* **2003**, *58*, 333.
- 14) R. Berkels, D. Taubert, A. Rosenkranz, Rösen, R. *Pharmacology* **2003**, *69*, 171.
- 15) C.O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.
- 16) S. K. Atwal, B.N. Swanson, S.E. Unger, D.M. Floyd,; S. Moreland, A. Hedberg,; B.C. O'Reilly, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806.
- 17) J. Khutane, A. Kurfurst, *Ind. Eng. Chem. Pro. Res. Dev.* **1982**, *21*, 191.
- 18) U. Eisner, J. Khutane, *J. Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.
- 19) E. Sausins, V. K. Lusic, G. J. Dubur, J. Beilis, *J. Khem. Geterotsikl. Soed.* **1978**, 1508.
- 20) (a) F. Delgado, C. Alvarez, O. Garcia, G. Penieres, C. Marquez, *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 2137. (b) B. Khadilkar, S. Borkat, *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 207. (c) M. Balogh, I.

- Hermeicz, Z. Meszaros, P. Laszlo, *Helv. Chim. Acta.*, **1984**, *67*, 2270. (d) A. Maquestiau, A. Mayence, J. Eynde, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3839. (e) G. Sabitha, G.S.K.K. Reddy, C.S. Reddy, N. Fatima, J.S. Yadav, *Synthesis*, **2003**, 1267. (f) M. Anniyappan, D. Muralidharan, P.T. Perumal, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5069. (g) B. Han, Z. Liu, Q. Liu, L. Yang, Z.L. Liu, W. Yu, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2492. (h) W.A.F. Gladstone, R.O.C. Norman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1966**, 1536. (i) N. Nakamichi, Y. Kawashita, M. Hayashi, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3955. (j) R.S. Varma, D. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 21. (k) J.R. Pfister, *Synthesis*, **1990**, 689. (l) S.H. Mashraqui, M.A. Karnik, *Synthesis*, **1998**, 713. (m) J.J. Vanden-Eynde, R. D'orazio, Y. Van-Haverbeke, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2479. (n) M.C. Bagley, M.C. Lubinu, *Synthesis*, **2006**, *8*, 1283. (o) J. Eynde, A. Mayence, A. Maquestiau, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 463. (p) H. Mashraqui, Madhavi, A. Karnik, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4895.
- 21) Sausins, G. Duburs, G. Khim, *Geterotsikl. Soed.*, **1993**, 579.
- 22) V. Eynde, J.J. Delfosse, F. Mayence, A. Van Haverbeke, Y. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 6511.
- 23) K. Niknam, M.A. Zolfigol, S.M. Razavian, B.I. Mohammadpoor, *Heterocycles*, **2005**, *65*, 657.
- 24) J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, G. Sabitha, G.S.K. Kumar Reddy, *Synthesis*, **2000**, *11*, 1532.
- 25) T. Chennot, U. Eisner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1* **1975**, 926; (b) T. Itoh, K. Nagata, M. Okada, A. Ohsawa, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *13*, 2269.
- 26) O. Garcia, F. Delgado, A.C. Cano, C. Alvarez, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 623.
- 27) X. Cai, H. Yang, G. Zhang, *Can. J. Chem.*, **2005**, *83*, 273.
- 28) G.J. Dubur, A.O. Kumerova, J.R. Uldrikis, *Latvijas PSR ZA vestis*, **1970**, 73
- 29) T. Itoh, K. Nagata, M. Miyazaki, H. Ishikawa, A. Kurihara, A. Ohsawa, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6649.
- 30) M.E. Brewster, A. Simay, K. Czako, D. Winwood, H. Farag, N. Bodor, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3721.
- 31) T.H. Babu, G. Shanthi, P.T. Perumal, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *53*, 1854
- 32) Yoshiaki Nakao, Yuuya Yamada, Natsuko Kashihara and Tamejiro Hiyama, *J. Am. Soc.* 2010. *32(39).pp. 13666-13668*.
- 33) A. Sausins, G. Duburs, *Heterocycles*, **1988**, *27*, 291.
- 34) J.Kuthan, A.Kurfust, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1982**, *21*, 191.
- 35) D.J. Triggle, *Cell. Mol. Neurobiol.* **2003**, *23*, 293.
- 36) S. Mahmoud, A. Ali, E. Hosny, F. Hassan, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1865.
- 37) G. Tirzitis, I. Koslov, R.A. Ivanova, G.J. Duburs, *Fat. Sci. Technol.* **1988**, *90*, 411.

- 38) E.I. Koslov, R.A. Ivanova, G.J. Dubur, J.R. Uldrikis, *Kim. Farm. Zh.* **1978**, 12.
- 39) A.E. Bisenieks, J.R. Uldrikis, I.E. Kirule, G.J. Dubur, *J. Khem. Geterotsikl. Soed.* **1982**, 1528.
- 40) E.V. Ivanov, T.V. Ponomarjeva, G.N. Merkusev, G.J. Dubur, A.E. Bisenieks, A. Z. Dauvarte, E.M. Pilscik, *Radiother.* **1990**, 31, 69.
- 41) V.J. Parinov, A.J. Odinec, A.P. Gilev, G.J.M.P. Gavars, A.B. Vigante, *Arzeim-Forsch, Drug. Res.* **1985**, 35, 808.
- 42) J. Briede, D. Daija, M. Stivrina, G. Duburs, *Cell. Biochem. Func.* **1999**, 17, 89.
- 43) V. Klusa, G. Duburs, *Acta Medica Baltica.* **1996**, 3, 104.
- 44) V. Klusa, S. Germane, S. Scaned, *J. Lab. Anim. Sci.* **1996**, 23, 403.
- 45) P. Dorosz, "guide pratique des médicaments", 23^e Edition, Ed Maloine, Paris, **2003**, P 390.
- 46) B. Love, M. Goodman, K. Snader, R. Tedeschi, E. Macko, *J. Med. Chem.*, **1974**, 17, 956.
- 47) F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem.* **1981**, 20, 762.
- 48) (a) R.A. Coburn, M. Wierzba, M.J. Suto, A.J. Solo, A.M. Triggle, D.J. Triggle, *J. Med.Chem.*, **1988**, 31, 2103. (b) M. Mahmoudian, W.G. Richards, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1986**, 38, 272.
- 49) F.Hadizadeh, M. F. Hassanabad, B. B.Golabadi, M. Mohammadi, *bol-chim-pharm*, **2005**, 144(3), 1.
- 50) T. Yamamoto, S. Niwa, S. Ohno, T. Onishi, H. Matsueda, H. Koganei, H. Uneyama, S. Fujita, T. Takeda, M. Kito, Y. Saitou, A. Takahara, S. Iwata, M. Shoji, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1051.
- 51) B-N. Wu, M-L. Z-K.; Chen Dai, Y-L. Lin, J-L.Yeh, J-R.Wu, I-J.Chen, *Vascular Pharmacology.* **2009**.
- 52) M. Kawase, A. Shah, H. Gaveriya, N. Motohashi, H. Sakagami, A. Varga, J. Molnàr, *Bioo. Med. Chem.* **2002**, 10, 1051.
- 53) J.L. Yeh, J.C. Liang, S.F. Liou, , Y.T. Lin, S.H.,Sheu, W.T. Lai, S.J. Shin, I.J. Chen, *Drug Dev. Res.* **2003**, 59, 309.
- 54) V.K. Agrawal, S.B. Tang, M.W. Wolowyk, E.E. Knaus, *Drug Des Deliv.* **1990**, 6, 101.
- 55) Y. Uldrikis, I.E. Preisa, G. Duburs, A. Zeidermane, E. Bisneiex, G. Tirzit, *Chem. Abst.* **1980**, 93, 168135.
- 56) A. Fassihi, Z. Azadpour, N. Delbari, L. Saghaie, H. R. Memarian,; R Sabet, A. Alborzi, R. Miri, B. Pourabbas, J. Mardaneh, P. Mousavi, B. Moeinifard, H. Sadeghi-aliabadi, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3253.

- 57) E. F. Boyd, M. K. Waldor, *Infection and Immunity*. **1999**, 5898.
- 58) R. M. Acheson, *Acridines*; Interscience Publishers, Inc.: New York, **1956**.
- 59) W.R.Denny, *The Chemistry of Antitumour agents*; Wilman, D.E.V, Ed.; Blackie & Sons, Ltd: Glasgow and London, **1990**.
- 60) B. Adcock, *Acridines: In Heterocyclic Compounds, Weissberger Series*, **1973**, p 9.
- 61) I. E. Preisa, R. Meskys, K. Hraujlies, G. Duburs, *Biomedical Lett.* **1999**, 60, 39.
- 62) A. K. Chillar, P. Arya, C. Mukherjee, P. Kumar, Y. Yadav, A.K. Shorma, V. Yadav, J. Gupta, R. Dabur, H.N. Jha, A.C. Watterson, V. S. Parmar, A.K. Prasad, *Bioorg. & Med.Chem.* **2006**, 14, 973.
- 63) Drug development research ISSN 0272-4391, **2000**, 49, 94.
- 64) B-N. Wu, M-L. Chen, Z-K. Dai, Y-L. Lin, J-L. Yeh, J-R. Wu, I-J. Chen, *Vascular Pharmacology* (**2009**).
- 65) (a) M. F. Gordeev, D. V. Patel, E. M. Gordon, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 924; (b) J. G. Breitenbucher, G. Figliozzi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4311; (c) L. Ohberg, J. Westman, *Synlett* **2001**, 1296; (d) A. G. Jr. Anderson, G. Berkelhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 992; (e) A. P. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 4003; (f) A. Maquestiau, A. Maeyence, J.-J. V. Eynde, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3839.
- 66) R. Fosshein, K. Savarteng, A. Mostar, C. Roemming, E. Sheffer, D. Triggle, *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 126.
- 67) A. Hantzsch, *Justus libigs Ann. Chem.* **1882**, 1, 215.
- 68) H. Kooijman, A.L. Spek, A. Sobolev, H. Jongejane, M. Franssen, *Acta. Crysta. Sect. E.* **2002**, E58, 532.
- 69) N.R. Natale, A. Dubur, D. Muceniece, J.J. Ozol, V.D. Shatz, *Chemical Innovation* **2000**, 30, 22.
- 70) J. Stetinov, V. Malata, N. Pronayova, A. Petro, *Arkivoc* **2005**, 105,127.
- 71) D. Stout, A. Meyers, *Chem.Rev.* **1982**, 82, 223.
- 72) D. Stout, A. Meyers, *Chem.Rev.* **1982**, 82, 223.
- 73) Hantzsch, A., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 1, 215.
- 74) R. Ruppert, C. Jeandon, A. Sgambati, H. Callot, *Chem. Commun.* **1999**, 2123.
- 75) S.J. Garden, C.R.W. Guimaraes, M.B. Corre'a, C.A.F.D. Oleveira, A.D.C. Pinto, R.B.D. Alencastro, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8815.
- 76) S.G. Quellet, J.B. Tuttle, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 32,127.
- 77) A. Hilgeroth, A. Billich, H. Eu. Lilie, *J.Med.Chem.*, **2001**, 36 (4), 367.

- 78) B. Bhavik, D. Dinesh, Y. Yogesh, A. Anamik, A. K. Anil *Bioorg.Med.Chem.*, **2001**, 9 (8), 1993.
- 79) S. Yamada, T. Misono, M. Ichikawa, C. Morita, *Tetrahedron*, **2001**, 57 (43), 8939.
- 80) J.C. Jhy-Chong, J.L. Jwu-Lai, C.S.Chia-Sui, S. F. Shwu-Fen, C.H. Chie-Ho, I.J. Ing-Jun, *Bioorg.Med.Chem.*, **2002**, 10 (23), 719.
- 81) S. Kikuchi, M. Iwai, H. Murayama, S. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 114.
- 82) M. JorJani, H. Rastegar, F. Roshanzamic, M. Varmaziari, M. Abdellahi, A. Zarghi, *Ind. J. Pharmac. Res.* **2003**, 43.
- 83) H. Adibi, A.R. Hajipour, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 1008.
- 84) N. Nakamichi, Y. Kawashita, M. Hayashi, *Synthesis*, **2004**, 1015.
- 85) A. Younessi, G. D. Krapavin, *Molbank*, **2003**, M344.
- 86) N. M. Evdokimov, I. N. Magdov, A. S. kireen, A. Kornirenko, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 899.
- 87) S. B. Sapkal, K. F. Shelke, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 1754.
- 88) R. Jokela, J. Miettinen, M. Lounasmaa, *Heterocycles*, **1991**, 32, 511.
- 89) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2437.
- 90) G. Sabitha, G. S. K. Kumar Reddy, Ch.; Srinivas Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4129.
- 91) J.J.V. Eynde, A. Mayence, O.N. Kataeva, I.A. Litvinov, E. Anders, *Arkivoc* **2000**, 101, 63.
- 92) N.M. Evdokimov, I.N. Magdov, A.S. Kireen, A. Komirenko, *Org. Lett.* **2006**, 8, 899.
- 93) B. Bülbü, G.S. Öztürk, M. Vural, R. Şimşek, Y. Sarioğlu, A. Linden, M. Ülgen, C. Şafak, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2052.
- 94) L. Wang, J. Sheng, L. Zhang, J. W. Han, Z. Fan, H. Tian, C. Quian, *Tetrahedron* **2005**, 61, 1539.
- 95) G.V.M. Sharma, K.L. Reddy, P.S. Lakshmi, P.R. Trishama, *Synthesis* **2006**, 55.
- 96) R. Budriessi, A. Bisi, P. Ioan, A. Rampa, S. Gobbi, F. Belluti, L. Piazzzi, P. Valenti, A. Chiarini, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3423.
- 97) R. Şimşek, C. Şafak, K. Erol, Ş. Ataman, M. Ülgen, A. Linden, A. Forsch, *Drug Res.* **2003**, 53, 159.
- 98) R. Alajarin, J.J. Vaquero, J.L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla, *Synthesis*. **1992**, 297.
- 99) V. Sridharan, P. T. Perumal, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron*. **2007**, 63, 4407.
- 100) L. Ohberg, J. Westman, *Synlett* **2001**, 1296.
- 101) J. Jacques, V. Eynde, *Molecules* **2003**, 8, 381.

- 102) S. Balalaie, E. Kowsari, "Fifth International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry" 1-30 September **2001**, E0026, Bale Suisse.
- 103) B. P. Bandgar, P. E. More, V. T. Kamble J. V. Totre *ARKIVOC* **2008**, xv, 1.
- 104) V. Eynde, J.J. Mayence, A. Anders, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 3291.
- 105) J. D. Akbari, S. D. Tala, M. F. Dhaduk, H. S. Joshi, *ARKIVOC*. **2008**, xii, 126.
- 106) Y. Liu, Q. Fu, M.F. Stephanopoulos, *Catal. Today*. **2004**, 93, 241.
- 107) A. Martinez-Arias, A.B. Hungria, M. Fernandez-Garcia, J.C. Conesa, J.C.J. Munuera, *Phys. Chem. B*. **2004**, 108, 17983.
- 108) M. L. Kantam, T. Ramani, L. Chakrapani, B.M. Choudary, *Catalysis Commun.* **2009**, 10, 370.
- 109) S. D. Sharma, P. Hazarika, D. Konwar, *Catalysis Communications*. **2008**, 9, 709.
- 110) A. Churchill S. Antonyraj, Kannan, *Applied Catalysis*. **2008**, 338, 121.
- 111) A.J. Kay, A.D. Woolhouse, *Molecules* **2001**, 6, M242.
- 112) M.L. Bennasar, T. Roca, M. Monneris, J. Bosh, *Tetrahedron* **2002**, 58, 8099.
- 113) R. Jokela, J. Miettinen, M. Lounasmaa, *Heterocycles* **1991**, 32, 511.
- 114) A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Synlett* **2008**, 4, 512.
- 115) (a) Shanthi, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7139. (b) Shanthi, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6785.
- 116) D. Mauzeral, F.H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2261.
- 117) Q. Liu, J. Li, X. Shen, R. Xing, J. Yang, Z. Liu, B. Zhou, *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, 1026.
- 118) T.H. Babu, G. Shanthi, P.T. Perumal, *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, 1130.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

L'objectif de ce travail était d'accéder à des hétérocycles à activités biologiques confirmées, par des réactions multicomposant. Dans ce cadre, on se propose d'étudier la réactivité des réactions de Biginelli et de Hantzsch vis-à-vis des catalyseurs à caractère basique ou acide.

Les réactions multicomposant de Hantzsch ou de Biginelli sont devenue très importantes en synthèse organique car elles permettent d'accéder à une classe de produits ayant des activités biologiques fort intéressantes. De ce fait, un nombre croissant de travaux concernant le développement de ces réactions ont été publiés ces dernières années avec l'objectif d'obtenir des rendements élevés et de diminuer les temps de réaction..

Les dérivés quinoléiques, naturels ou synthétiques, présentent des propriétés biologiques intéressantes et variées. Pour cela, la préparation de nouveaux produits à noyau quinoléique, tient une place importante en synthèse organique. En effet, plusieurs méthodes de préparations de ces dérivés ont été rapportées dans la littérature et, dans ce contexte, notre laboratoire s'est intéressé au développement d'un axe de recherche qui consiste à la préparation des dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine, selon la méthode de Meth-Cohn, dans le but de les fonctionnaliser en appliquant diverses réactions chimiques pour accéder finalement aux nouveaux dérivés quinoléiques. Dans la continuité de ces travaux, nous avons, dans la première partie de cette thèse, préparé une série de dérivés 3,4-dihydropyrimidinon quinoléiques à partir des 2-chloro-3-formylquinoléines selon la réaction de condensation de Biginelli, catalysée 10mol % de la triphénylamine comme une base qui c'est avérée très efficace pour cette réaction. Cette série de molécules est particulièrement intéressante car des analogues structuraux sont largement utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires.

Nous avons développé dans le deuxième chapitre de ce mémoire, une méthode simple et efficace de la réaction de condensation *one pot* à trois composants de Hantzsch. En effet, en utilisant des substrats commercialement accessibles et en présence de catalyseurs acides de Lewis tels que le nitrate de strontium(II) ou le nitrate de cadmium(II) en quantités catalytiques, a abouti à la préparation de toute une gamme des dérivés 1,4-dihydropyridines avec de très bons rendements. Les avantages tels les conditions réactionnelles simples,

l'absence de produits secondaires, et des procédures expérimentales commodes font de ces procédures de puissants outils pour la synthèse des 1,4-DHPs.

L'ensemble des réactions utilisées tout au long de ce travail sont des réactions simples qui se déroulent dans des conditions relativement douces et sans précautions particulières et les rendements sont globalement très bons, et toutes les structures des molécules préparées ont été élucidées sans difficultés par les méthodes classiques d'analyse que sont la RMN du proton, la RMN du carbone 13 ainsi que la spectroscopie IR et sont toutes conformes à ce qui est attendu.

En plus, nous avons pu réaliser les réactions à trois composants de Hantzsch et de Biginelli par l'utilisation de nouveaux catalyseurs tout à fait inédits, notamment le nitrate de strontium(II) et le nitrate de cadmium(II) et la triphénylamine comme une de Bronsted ou base de Lewis. L'élargissement de la méthode à des catalyseurs chiraux peut ouvrir des perspectives intéressantes en synthèse asymétrique.

Annexes 1

Cd(NO₃)₂·4H₂O Catalyzed One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyridine and Polyhydroquinoline Derivatives through the Hantzsch Multicomponent CondensationRadia Tafer,^a Raouf Boulcina,^a Bertrand Carboni^b and Abdelmadjid Debache^{a*}^aLaboratoire de Synthèse des Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université Mentouri de Constantine, 25000 Constantine, Algeria^bSciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, CEDEX, France

(Received: Mar. 21, 2012; Accepted: Jul. 31, 2012; Published Online: Sept. 3, 2012; DOI: 10.1002/jccs.201200162)

The synthesis of various 1,4-dihydropyridine and polyhydroquinoline derivatives was achieved in good to excellent yields using cadmium (II) nitrate as catalyst to promote the classical and modified Hantzsch conditions in good yields under mild conditions.

Keywords: Hantzsch reaction; 1,4-Dihydropyridines; Polyhydroquinolines; Cadmium (II) nitrate; One-pot condensation.

INTRODUCTION

Hantzsch 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs) and their derivatives are well known as calcium channel blockers, and have emerged for many years, as one of the most important classes of drugs for the treatment of angina pectoris, hypertension and other cardiovascular diseases.¹ Current literature reveals that these compounds possess a variety of biological activities.² For example, they are widely prescribed as vasodilator, bronchodilator, antithrombotic, antitumor, geroprotective, hepatoprotective and anti-diabetic agents.³ Other studies have revealed that 1,4-DHPs exhibit several other medicinal applications which include neuroprotectant^{3a,4} and platelet anti-aggregatory activity,^{3c} in addition to acting as a cerebral anti-ischemic agent in the treatment of Alzheimer's disease and as a chemosensitizer in tumor therapy.^{3d}

Thus, the synthesis of 1,4-dihydropyridines is of continuing interest. Classical method for the synthesis of this nucleus is one-pot condensation of aldehydes with ethyl acetoacetate, and ammonia either in acetic acid or by refluxing in alcohol.⁵ This method, however, involves long reaction time, harsh reaction conditions, the use of a large quantity of volatile organic solvents and generally gives low yields. Therefore, it is necessary to develop an efficient and versatile method for the preparation of 1,4-DHPs and the progress in this field is remarkable including recently the promotion of microwave,⁶ TMSCl,⁷ ionic liquid,⁸ polymer,⁹ molecular iodine,¹⁰ silica gel/NaHSO₄,¹¹ microwave/ultrasound irradiation,¹² 2,4,6-trichloro(1,3,5)triazine,¹³ ionic liquid/3,4,5-trifluorobenzeneboronic acid,¹⁴ ferment-

ing bakers' yeast,¹⁵ high temperature in refluxing solvent,¹⁶ and rare earth metal triflates such as Yb(OTf)₃ and Sc(OTf)₃.¹⁷

Although most of these processes offer distinct advantages, they suffer from certain drawbacks such as longer reaction times, unsatisfactory yields, high costs, harsh reaction conditions, and the use of volatile organic solvents. Thus, the possibility of performing multicomponent reactions under facile conditions with new catalysts could enhance their efficiency from an economic as well as a green point of view. Therefore, a new efficient method for the preparation of 1,4-DHP and their derivatives is desired.

RESULTS AND DISCUSSION

Previously, we have reported that phenylboronic acid¹⁸ and triphenylphosphine,¹⁹ could act as a beneficial catalysts in Hantzsch condensation reactions. More recently, we have disclosed the details of our study that led us to suggest the use of triethylamine as a base Lewis catalyst in the Hantzsch one pot condensation.²⁰

We herein present a systematic study of a facile Hantzsch condensation by using cadmium (II) nitrate under mild conditions to produce 1,4-dihydropyridine derivatives **4** in high yields (Scheme I). In our initial experiments, we examined the effect of different solvents and others set of reaction conditions on the Hantzsch multicomponent condensation. In a first attempt, a mixture of a benzaldehyde **1a** (1 mmol), ethyl acetoacetate **2a** (2 mmol), and ammonium acetate **3** (4 mmol) in ethanol was stirred at reflux in the presence of a catalytic amount of cadmium (II) ni-

* Corresponding author. Tel/Fax: 213 31 81 88 62; E-mail: a_debache@yahoo.fr



trate (20 mol%) for a certain period of time required to complete the reaction (TLC). Dihydropyridine **4a** was obtained as the only product but in moderate yield (Table 1, entry 2).

To determine the appropriate concentration of the catalyst, we have investigated the model reaction described above under different concentrations of cadmium (II) nitrate such as 50, 10, 5, and 2 mol%. We found that the product is obtained in 47%, 88%, 76%, and 67% yields, respectively (entries 1, 3–5). This indicates that 10 mol% of $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ produces the best results with respect to product yield. Uncatalyzed reaction run in parallel under otherwise identical conditions gave only poor yield (32%) of the corresponding product within the time required for completion of the other catalyzed transformations (entry 6).

Several solvents, such as CH_2CN , THF, H_2O were also surveyed by using $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ as catalyst (entries 7–9). Most of the reactions worked poorly at reflux except that when the reaction was investigated at 80 °C under solvent-free conditions, the reaction was completed with high yield (90%) within 3 hours (entry 10).

When we used other Lewis acid such as $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, and $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, the condensations smoothly proceeded whereas longer reaction times were required (entries 11–13). It was found that the reaction in the presence of 10 mol % of $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ need shorter reaction time and excellent yield of the desired product than that with other catalysts.

Using the optimized conditions, we continued to study the reaction using various aldehydes. The results summarized in Table 2 indicate that both aromatic and heterocyclic aldehydes underwent smooth reactions with ethyl acetoacetate and ammonium acetate to give well to high yields of the corresponding DHPs. Also, both the electron rich and electron-deficient aldehydes worked well leading to high yields of products. Clearly, the effect of the nature of the substituents on the aromatic ring showed no obvious effect on this conversion.

For benzaldehyde (entry 1), and 4-methylbenzaldehyde (entry 4), the resulting yields of the corresponding DHPs were higher than those for the reactions with 4-methoxybenzaldehyde (entry 2) and 3-methylbenzaldehyde (entry 5). The reaction with 2-methoxybenzaldehyde (entry 3) is longer but the yield is comparable with other reactions. Similar results were obtained with electron-withdrawing aldehydes (entries 6–9). When heterocyclic aldehydes were used (entries 11 and 12), the conversions were lower even if the high yields are achieved.

The reactions are fairly general, clean and efficient.

Table 1. Optimization of the reaction using different conditions^a

Entry	Solvent	Catalyst	Amount of catalyst (%)	Time (h)	Yield ^b (%)
1	EtOH ^c	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	50	8	47
2	EtOH ^c	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	20	8	72
3	EtOH ^c	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	10	8	88
4	EtOH ^c	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	5	8	76
5	EtOH ^c	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	2	8	67
6	EtOH ^c	-	-	8	32
7	CH_2CN^d	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	10	8	65
8	THF ^d	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	10	10	35
9	H_2O^d	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	10	8	51
10	None ^d	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	10	3	90
11	None ^d	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	10	6	81
12	None ^d	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	10	8	68
13	None ^d	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	10	8	76

^a The reactions were conducted by condensation of benzaldehyde **1a** (1 equiv.), ethyl acetoacetate **2a** (2 equiv.), and ammonium acetate **3** (4 equiv.).

^b Isolated yields.

^c At reflux.

^d At 80 °C.

Table 2. $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Mediated Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridine 4a-4l

Entry	DHP	Ar	Time (h)	Yield ^b (%)	M.p.(°C)	
					Measured	Reported
1	4a	C_6H_5	3	90	157-159	158-160 ²¹
2	4b	4-(MeO)- C_6H_4	2	77	162-164	161-163 ²¹
3	4c	2-(MeO)- C_6H_4	4	84	141-143	140-142 ²¹
4	4d	4-(Me)- C_6H_4	2	81	136-138	135-137 ²¹
5	4e	3-(Me)- C_6H_4	3	72	122-124	122-124 ¹⁹
6	4f	4-(NO_2)- C_6H_4	2	80	128-130	129-131 ²¹
7	4g	3-(NO_2)- C_6H_4	3	92	163-165	162-164 ²¹
8	4h	3,5-(Cl_2)- C_6H_3	3	89	130-132	128-130 ²⁸
9	4i	3-(Cl)- C_6H_4	3	82	140-142	141-143 ²⁸
10	4j	Styryl	4	87	145-147	148-150 ²²
11	4k	2-thieryl	4	90	172-174	171-173 ²¹
12	4l	2-furyl	4	79	160-162	160-161 ²¹

^a All reactions were performed using aldehyde (1 equiv.), ethyl acetoacetate (2 equiv.), and ammonium acetate (4 equiv.) under solvent-free conditions at 80 °C.

^b Isolated yields.

The experimental procedures are very simple. The high yields transformation did not form any significant amount of undesirable side-products.

After successfully synthesizing a series of Hantzsch 1,4-dihydropyridines in excellent yields, we turned our attention towards the synthesis of polyhydroquinoline derivatives (PHQs) via unsymmetrical Hantzsch reaction under similar conditions. We carried out the four component condensation reaction of benzaldehyde **1a**, ethyl acetoacetate **2a**, dimedone **2b**, and ammonium acetate **3** in the presence of 10 mol% of $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ at 80 °C under solvent free conditions. The corresponding polyhydroquinoline **5a** was obtained in good yield (72%) after 8 hours; however very better result was achieved when the reaction was investigated in ethanol at reflux (yield = 92%). So the best conditions were that the reaction was catalyzed by 10 mol% of $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ under refluxing ethanol (Scheme II).



As shown in Table 3, it was found that this procedure works also with a wide variety of substrates. Aromatic, heterocyclic and conjugated aldehydes afforded the desired products in high yields under the same reaction conditions.

The proposed mechanism for the formation of 1,4-dihydropyridines or polyhydroquinolines is shown in

Scheme III. There is evidence that $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ can catalyze aldol related reactions such as Knoevenagel condensation as well as Michael additions. In this Hantzsch reaction, cadmium (II) nitrate is supposed to facilitate the condensation between aldehyde **1** and ethyl acetoacetate for the formation of the corresponding Knoevenagel product **6a**, and the Michael addition between this intermediate and enamines **7a-b** obtained from the reaction of ethyl acetoacetate **2a** (or dimedone **2b**) and ammonium acetate **3**, for the formation of an open chain intermediates **8a-b** which

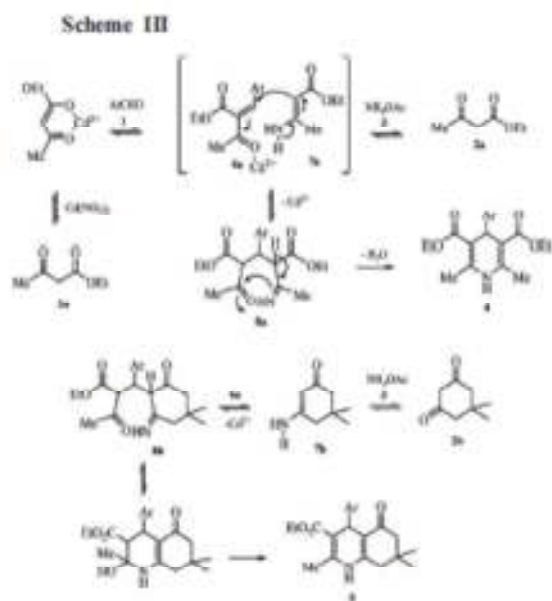


Table 3. Cadmium(II)nitrate-Catalyzed Hantzsch synthesis of polyhydroquinolines **5a-l** under optimized conditions^a

Entry	PHQ	Ar	Time (h)	Yield ^b (%)	M.p.(°C)	
					Measured	Reported
1	5a	C ₆ H ₅	6	92	202-204	204-205 ^{17a}
2	5b	4-(OMe)-C ₆ H ₄	5	86	252-254	258-259 ^{17a}
3	5c	2-(OMe)-C ₆ H ₄	4.5	89	198-200	193-195 ²⁴
4	5d	4-(Me)-C ₆ H ₄	4	83	258-260	261-262 ^{17a}
5	5e	3-(Me)-C ₆ H ₄	6	82	256-258	-
6	5f	4-(OH)-C ₆ H ₄	5	90	234-236	237-238 ^{17a}
7	5g	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄	4.5	84	180-182	182-184 ²⁵
8	5h	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	5	69	242-244	240-242 ²⁷
9	5i	3-(Cl)-C ₆ H ₄	6	87	236-238	234-235 ¹⁶
10	5j	Styryl	5	90	204-206	206-207 ^{17a}
11	5k	2-Thienyl	6	96	238-240	241-242 ^{17a}
12	5l	2-furyl	6	92	246-248	248-249 ^{17a}

^a All reactions were carried out using aldehyde (1 equiv.), dimedone (1 equiv.), ethyl acetoacetate (1 equiv.), and ammonium acetate (4 equiv) under refluxing ethanol.

^b Isolated yields.

undergo cyclohydration to furnish the desired DHPs **4** or PHQs **5** products.

CONCLUSION

In conclusion, we have demonstrated an easy, efficient and versatile method for the synthesis of dihydropyridine and polyhydroquinoline derivatives from the reaction of aromatic or heterocyclic aldehydes, β -ketoesters or 1,3-dicarbonyl compounds, and ammonium acetate catalyzed by cadmium (II) nitrate under mild conditions. The process does not require the use of harmful metal catalyst and thus, is a simple, environmentally friendly, and high yielding reaction for the synthesis of 1,4-dihydropyridines or polyhydroquinolines via one-pot multicomponent Hantzsch reaction. Furthermore, all aromatic aldehydes that carry either electron-donating or electron-withdrawing substituents reacted under this protocol, allowing the production of 1,4-DHPs or PHQs in high yields.

EXPERIMENTAL

Typical experimental procedure for the synthesis of dihydropyridines **4a-j**

A mixture of aldehyde (1 mmol), ammonium acetate (4 mmol), ethyl acetoacetate (2 mmol) and cadmium (II) nitrate (10 mol%), was magnetically stirred at 80 °C under solvent free conditions. After complete conversion as indicated by TLC, the reaction mixture was cooled then poured onto crushed ice and the separated solid was filtered. The crude product was purified by re-

crystallization from ethanol.

Spectroscopic data for selected compounds:

Ethyl 4-phenyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**4a**)

M.p = 157-159 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.35 (s, 6H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 5.10 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.48-7.12 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ : 14.2, 19.5, 39.3, 59.1, 103.1, 126.2, 128.3, 131.7, 137.7, 144.9, 167.2. FT-IR (KBr) ν_{max} : 3349, 1701, 1649, 1488, 1217 cm⁻¹.

Ethyl 4-(4-methylphenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**4d**)

M.p = 136-138 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 5.10 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ : 14.2, 19.5, 21.6, 40.1, 59.9, 103.0, 123.8, 128.9, 143.1, 144.8, 146.2, 167.5. FT-IR (KBr) ν_{max} : 3319, 1701, 1647, 1487, 1215 cm⁻¹.

Ethyl 4-(3,5-dichlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**4h**)

M.p = 130-132 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.33 (s, 6H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 5.34 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.32-7.12 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 62.9 MHz) δ : 14.1, 19.4, 39.7, 59.9, 102.9, 127.1, 127.8, 134.6, 144.9, 151.1, 167.2. FT-IR (KBr) ν_{max} : 3332, 1701, 1649, 1487, 1211 cm⁻¹.

Ethyl 4-styryl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (**4j**)

M.p = 145-147 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ : 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 2.33 (s, 6H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 5.37 (d, *J* =

5.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.21 (dd, $J = 15.8, 5.0$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.43–7.31 (m, 5H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ : 14.4, 19.5, 39.4, 59.7, 102.4, 121.4, 126.8, 128.0, 128.3, 130.5, 131.7, 137.7, 144.9, 107.2. FT-IR (KBr) ν_{max} : 3336, 1691, 1645, 1488, 1218 cm^{-1} .

Typical experimental procedure for the synthesis of polyhydroquinolines 5a–q

A mixture of aldehyde (1 mmol), ammonium acetate (4 mmol), dimedone (1 mmol) ethyl acetoacetate (1 mmol), and cadmium (II) nitrate (10 mol%), was refluxed in ethanol for the appropriate time indicated in Table 3. After complete conversion as indicated by TLC, the reaction mixture was cooled then poured onto crushed ice, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated. The crude product was purified by recrystallization from ethanol.

Spectrometric data for selected compounds.

Ethyl 4-phenyl-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate (5a)

M.p = 202–204 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.94 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.14–2.33 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.08–7.31 (m, 5H). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.4, 19.4, 26.5, 31.2, 40.4, 46.8, 50.5, 59.5, 101.3, 111.2, 129.7, 128.6, 129.5, 137.6, 145.1, 149.5, 157.4, 162.7, 195.9. FT-IR (KBr) ν_{max} : 3290, 1698, 1612 cm^{-1} .

Ethyl 4-(4-methylphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate (5d)

M.p = 258–260 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.95 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.12–2.22 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.1, 18.2, 20.9, 26.4, 32.1, 43.5, 50.2, 51.5, 58.9, 103.2, 110.1, 128.2, 128.3, 135.4, 139.8, 144.6, 149.1, 150.2, 166.9, 194.2. FT-IR (KBr): ν_{max} 3275, 1702, 1647 cm^{-1} .

Ethyl 4-(3-methylphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate (5c)

M.p = 256–258 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.97 (s, 3H, CH_3), 1.05 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.10–2.20 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.95–7.15 (m, 4H). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.2, 19.1, 21.5, 27.2, 28.9, 32.2, 35.9, 40.2, 50.4, 58.7, 103.8, 113.2, 120.1, 124.7, 137.6, 145.1, 157.4, 161.2, 162.7, 195.9. FT-IR (KBr) ν_{max} : 2962, 2191, 1654, 1365 cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{Na}$: 376.18886 [M^+Na^+], found: 376.189.

Ethyl 5-(3-nitrophenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate (5g)

M.p = 180–182 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.97 (s, 3H, CH_3), 1.13 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.17–2.30 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69 (dt, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 1H), 8.06–8.11 (m, 2H). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.1, 19.3, 27.6, 32.2, 40.6, 43.5, 50.5, 59.9, 103.2, 112.8, 118.3, 122.3, 129.5, 134.4, 145.4, 148.5, 149.5, 157.9, 162.4, 195.9. FT-IR (KBr) ν_{max} : 3618, 2318, 1689, 1523 cm^{-1} .

Ethyl 5-(3-chlorophenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate (5i)

M.p = 236–238 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.95 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.01–2.21 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 4.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 7.10–7.30 (m, 4H). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 14.4, 19.4, 26.6, 31.2, 40.4, 46.8, 52.9, 60.2, 103.3, 111.2, 125.9, 127.1, 128.7, 131.1, 132.3, 141.0, 149.5, 150.7, 167.5, 195.7. FT-IR (KBr) ν_{max} : 3063, 2956, 1721, 1640 cm^{-1} .

REFERENCES

- (a) Williams, D. A.; Foye, W. O.; Lemke, T. L. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2002. (b) Eisenberg, M. J.; Brox, A.; Bestawros, A. N. *Am. J. Med.* **2004**, *116*, 35. (c) Bonnett, F.; Meyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 762. (d) Nakayama, H.; Kurooka, Y. *Heterocycles* **1996**, *42*, 661.
- Mauzerall, D.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2261.
- (a) Godfraid, T.; Miller, R.; Wilbo, M. *Pharmacol. Rev.* **1986**, *38*, 321; (b) Saussins, A.; Dubum, G. *Heterocycles* **1988**, *27*, 269; (c) Mager, P. P.; Coburn, R. A.; Solo, A. J.; Triggle, D. J.; Roth, H. *Drug Design Discovery* **1992**, *8*, 273; (d) Manshold, R.; Jablonka, B.; Voigt, W.; Schoenafinger, K.; Schravat, K. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 229.
- (a) Kluss, V. *Drugs Fut.* **1995**, *20*, 135; (b) Bretzel, R. G.; Bollen, C. C.; Maeser, E.; Federlin, K. F. *Am. J. Kidney. Dis.* **1993**, *21*, 53; (c) Bretzel, R. G.; Bollen, C. C.; Maeser, E.; Federlin, K. F. *Drugs Fut.* **1992**, *17*, 465; (d) Buer, R.; Gekeler, V. *Drugs Fut.* **1995**, *20*, 499.
- Loev, B.; Snader, K. M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1914.
- Tu, S.-J.; Zhou, J.-F.; Deng, X.; Cai, P.-J.; Wang, H.; Feng, J.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 313.
- Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, C. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4129.
- Ji, S. J.; Jiang, Z. Q.; Lu, J.; Loh, T. P. *Synlett* **2004**, 831.
- (a) Breitenbacher, J. G.; Figliuzzi, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4311. (b) Dondoni, A.; Massi, A.; Minghini, E.; Bertolasi, V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2311.

10. Ko, S.; Sastry, M. N. V.; Lin, C.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5771.
11. Chari, M. A.; Syamasundar, K. *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 624.
12. (a) Khadikar, B. M.; Gaikar, V. G.; Chitnavis, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8083; (b) Shaabani, A.; Rezayan, A. H.; Rahmati, A.; Shaeifi, M. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 77.
13. Sharma, G. V. M.; Reddy, K. L.; Lakshmi, P. S.; Krishna, P. R. *Synthesis* **2006**, 55.
14. Sridhar, R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2465.
15. Lee, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7329.
16. Kawase, M.; Shah, A.; Guveriya, H.; Motobashi, N.; Sakagami, H.; Varga, A.; Molnár, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1051.
17. (a) Donelson, J. L.; Gibbs, R. A.; De, S. K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *236*, 309; (b) Wang, L.-M.; Sheng, J.; Zhang, L.; Han, J.-W.; Fan, Z.-Y.; Tian, H.; Qian, C.-T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1539; (c) Ramchander, J.; Raju, G.; Rameshwar, N.; Reddy, T. S.; Reddy, A. R. *Spectrochim. Acta, Part A* **2012**, *85*, 210.
18. Debauche, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Synlett* **2008**, 509.
19. Debauche, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5248.
20. Debauche, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 272.
21. Eynde, J. J. V.; Delfosse, F.; Mayence, A.; Haverbeke, Y. V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6511.
22. Loev, B.; Goodman, M. M.; Snader, K. M.; Tedeschi, R.; Macko, E. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 956.
23. Khadikar, B. M.; Gaikar, V. G.; Chitnavis, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8083.
24. Kumar, A.; Maurya, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3887.
25. Bandgar, B. P.; More, P. E.; Kamble, V. T. T. *ARKIVOC* **2008**, *xv*, 1.
26. Kassaei, M. Z.; Masroufi, H.; Movahedi, F. *Monatsh. Chem.* **2010**, *141*, 317.

Annexes II

Résumé

Ce manuscrit comprend trois parties principales, nous avons décrit l'utilisation de nouveaux catalyseurs pour les réactions à composants multiples de type Biginelli et Hantzsch respectivement.

Le premier chapitre a porté sur la synthèse de dérivés de 2-Chloro-3-formylquinoléine par action du réactif de **Vilsmeier** (POCl_3/DMF) sur les acétanilides correspondants selon la méthode de O. Meth-Cohn. Nous avons préparé six dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine. Nous avons décrit la synthèse de dérivés de pyrimidine quinoléiques suivant une procédure simple. En utilisant la réaction à trois composants de **Biginelli** et remplaçant l'aldéhyde aromatique par la 2-chloroquinoléine-3-carbaldehyde. Ces dérivés originaux ont été obtenus par une réaction de 2-chloro-3-formylquinoléine avec l'acétoacétate d'éthyle et l'urée et en présence de la triphénylamine, comme catalyseur.

Dans la deuxième chapitre, nous avons décrit, l'utilisation avec succès de deux nouveaux catalyseurs dans la réaction composants multiples de Hantzsch. Il s'agit de la nitrate de strontium et le nitrate de cadmium qui ont été employés avec des quantités catalytiques pour accéder aux dérivés des 1,4-dihydropyridines correspondantes avec des rendements généralement bons.

Les structures des composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR).

Mots clés : Quinoléine, réactif de Vilsmeier, 3,4-dihydropyrimidinones, Biginelli, 1,4-dihydropyridines, Hantzsch, triphénylamine, nitrate de strontium, nitrate de cadmium.

Abstract

This manuscript encloses two principal parts: we have described the use of new basic catalysts for the multi-component reaction of Hantzsch type and Biginelli respectively.

In the first chapter, includes the synthesis of 2-chloro-3-formylquinoline derivatives by subjecting by the corresponding acetanilides to Vilsmeier reagent (**POCl₃/DMF**) according to the method reported by O. Meth-Cohn and Coll. We have prepared six derivatives of 2-chloro-3-formylquinoléine.

In the part, we have described the synthesis of 3,4-dihydropyrimidine quinolines following to the reaction of three components of **Biginelli**. These original derivatives were obtained by a reaction of the 2-chloro-3-formylquinolines with ethyl acetoacetate, urea, and triphenylamine, as catalyst.

The second chapter part we have reported successfully the use of a new catalyst for the Hantzsch cyclocondensation reaction. It's about nitrate strontium(II) and nitrate cadmium(II), which have been employed with catalytic amounts to reach the corresponding derivatives with generally very good yields.

Yields are goods and all the products exhibited satisfactory spectroscopic analysis (**RMN ¹H**, **RMN ¹³C**, **IR**).

Key words : Quinoline, Vilsmerier reagent, 3,4-dihydropyrimidinone, Biginelli, 1,4-dihydropyridine, Hantzsch, triphenylamine, nitrate strontium, nitrate cadmium.

المخلص

يضم هذا العمل جزئين رئيسيين عرضنا خلالهما استعمال محفزات للتفاعلات متعددة المركبات من نوع هانتش و بيجينيلي.

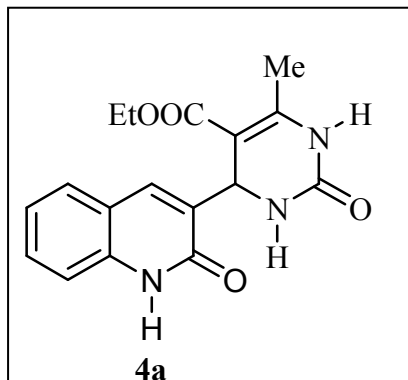
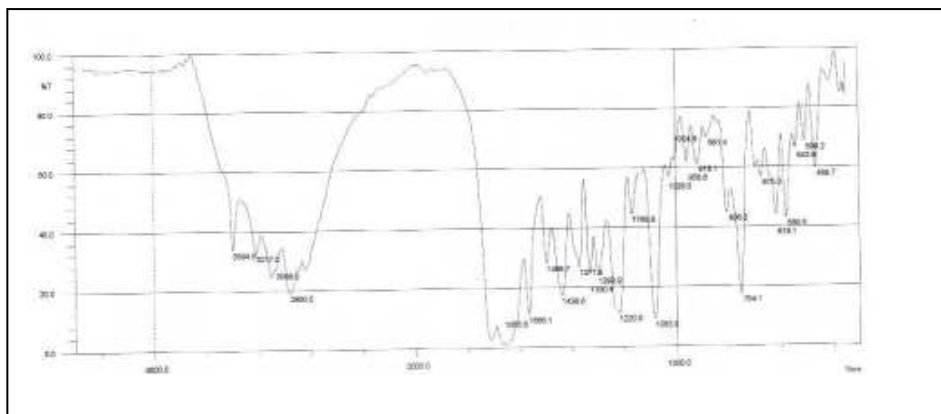
في الجزء الأول قمنا بتحضير مشتقات 2-كلورو-3-فور ميل كنولين انطلاقا من مشتقات الأنيلين مرورا بالأستانيليدات المستبدلة متبوعا بتأثير مفاعل فيلزما ير تبعا لطريقة O. Meth-cohn حيث حضرنا ستة مستبدلات مشتقات 2-كلورو-3-فورميل كينولين.

هذا الجزء يخص اصطناع بعض مشتقات ديهيدروبيريميدينون التي تحتوي علي حلقة كينولينية وذلك باستخدام تفاعل بيجينيلي حيث استعملنا 2-كلورو-3 فورميل كينولين معا ايتيل أسيتوأسيتات و يوري في وجود ثلاثي الفينيل أمين.

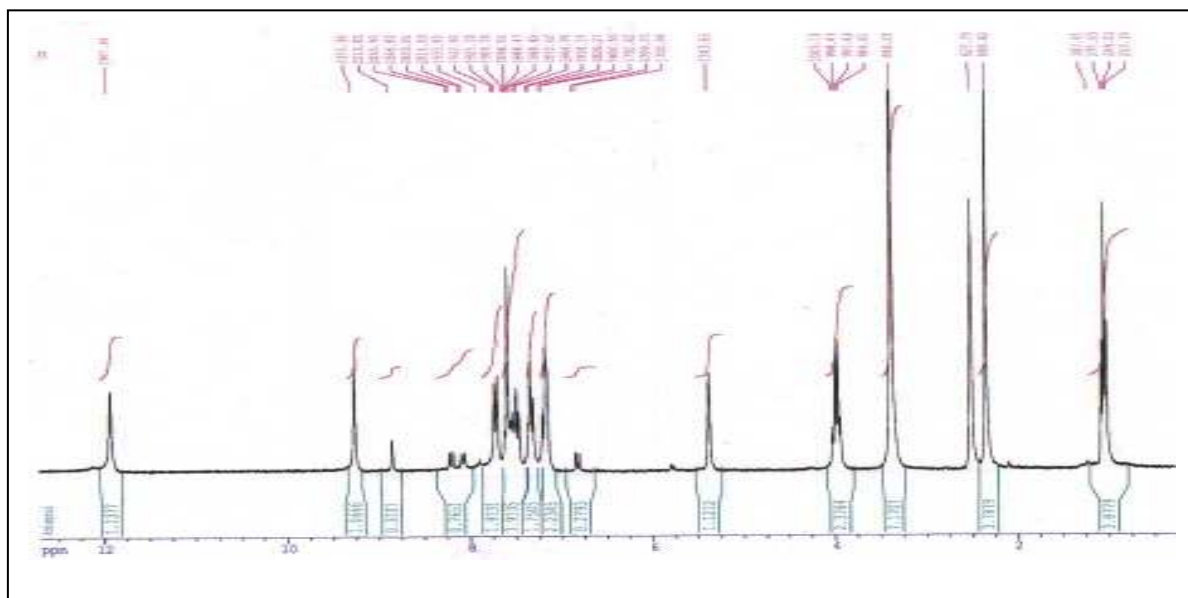
بالمثل قمنا في الجزء الثاني قمنا باستعمال محفزين جديدين في التفاعل متعدد المركبات لهانتش وهما نترات السترنيوم و نيترات الكادميوم حيث تم الحصول على ديهيدروبيريدين بمرودات جيدة.

تم التعرف علي بنية المركبات باستعمال الطرق الطيفية المعتادة (RMN ¹H, RMN ¹³C, IR)

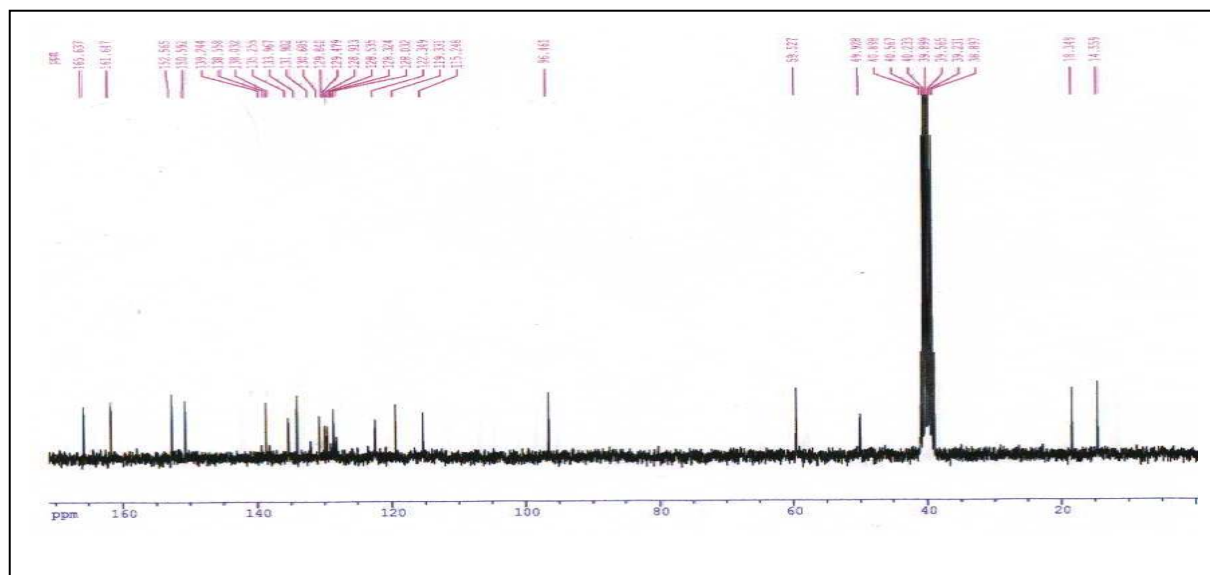
مفاتيح اللفظ: هانتش, بيجينيلي, ثلاثي الفينيل أمين, ديهيدروبيريدين, ديهيدروبيريميدينون كنولين, مفاعل فيلزما ير نترات السترنيوم و نيترات الكادميوم



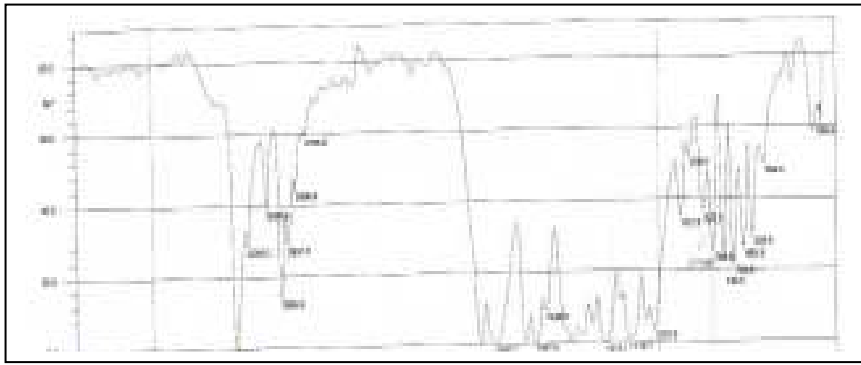
IR du composé 4-a



RMN ¹H du composé 4-a

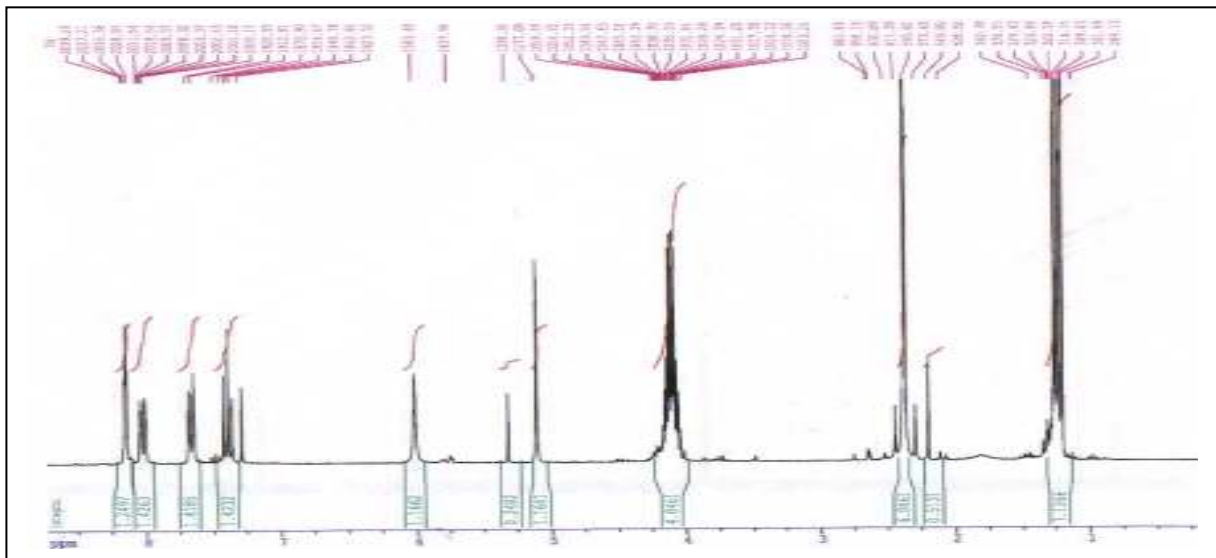


RMN ¹³C du composé 4-a

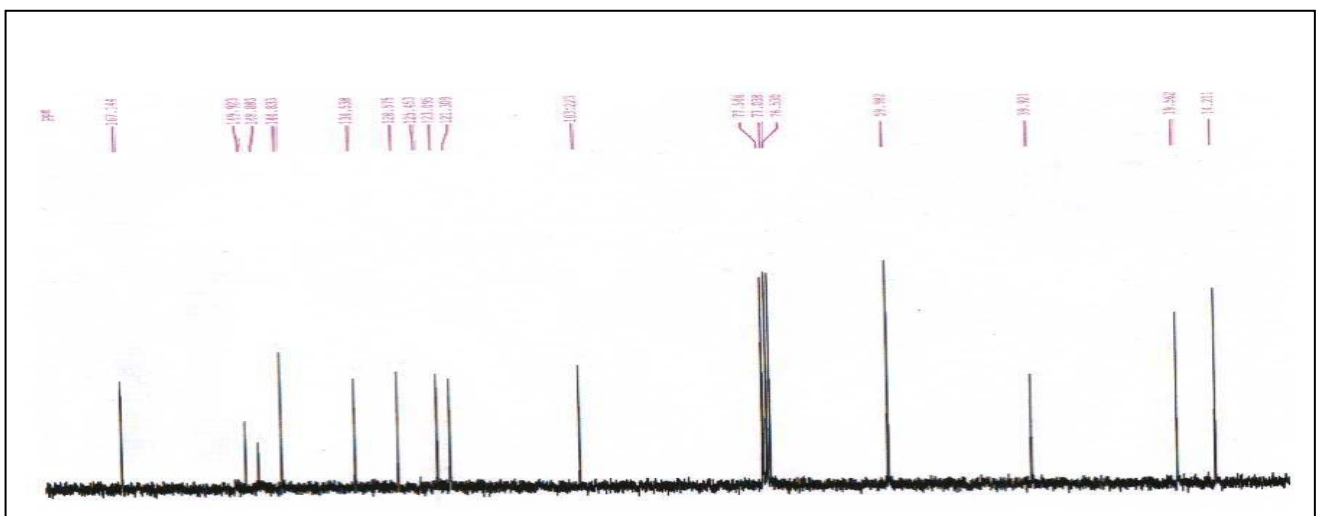


5-d

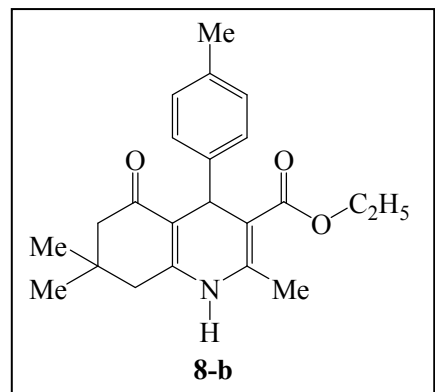
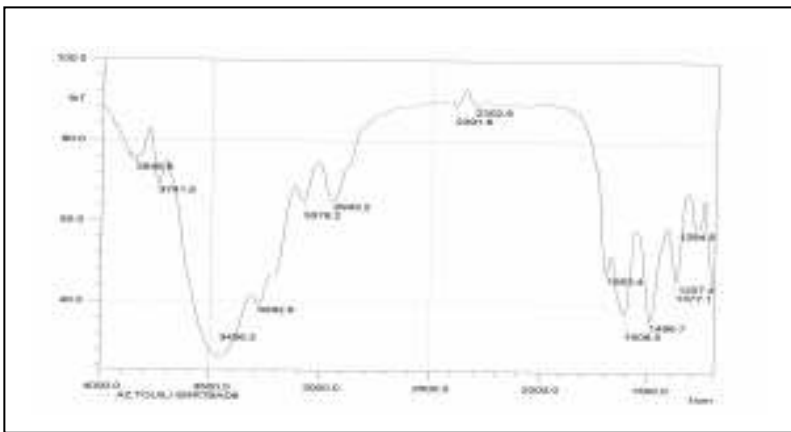
IR du composé 5-d



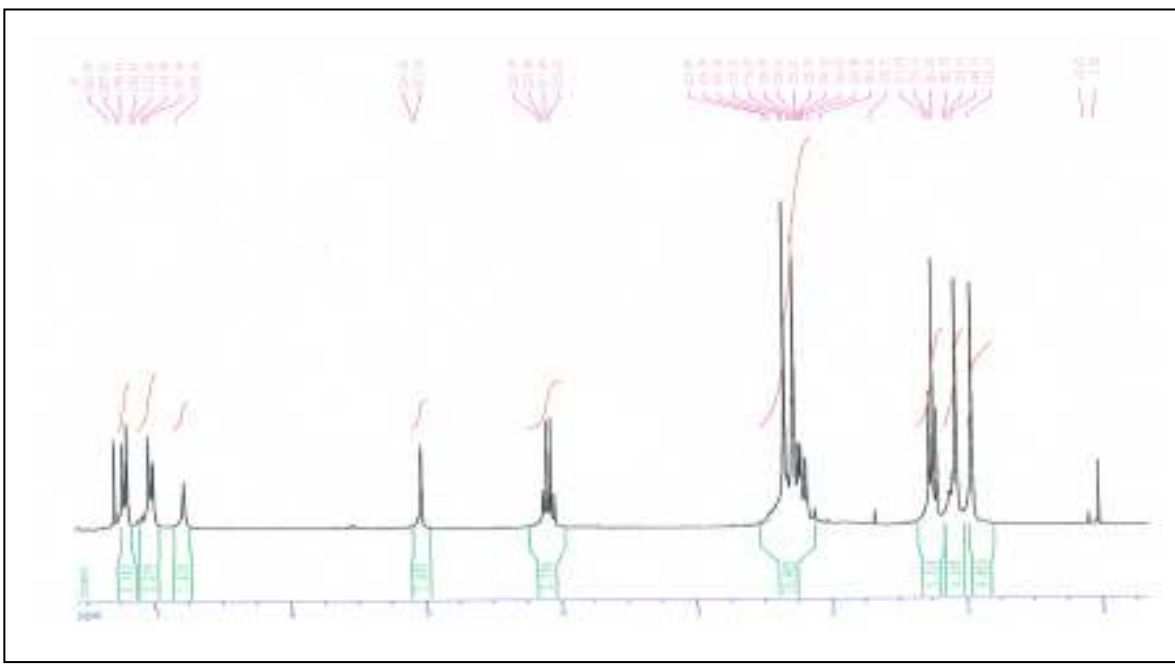
RMN ¹H du composé 5-d



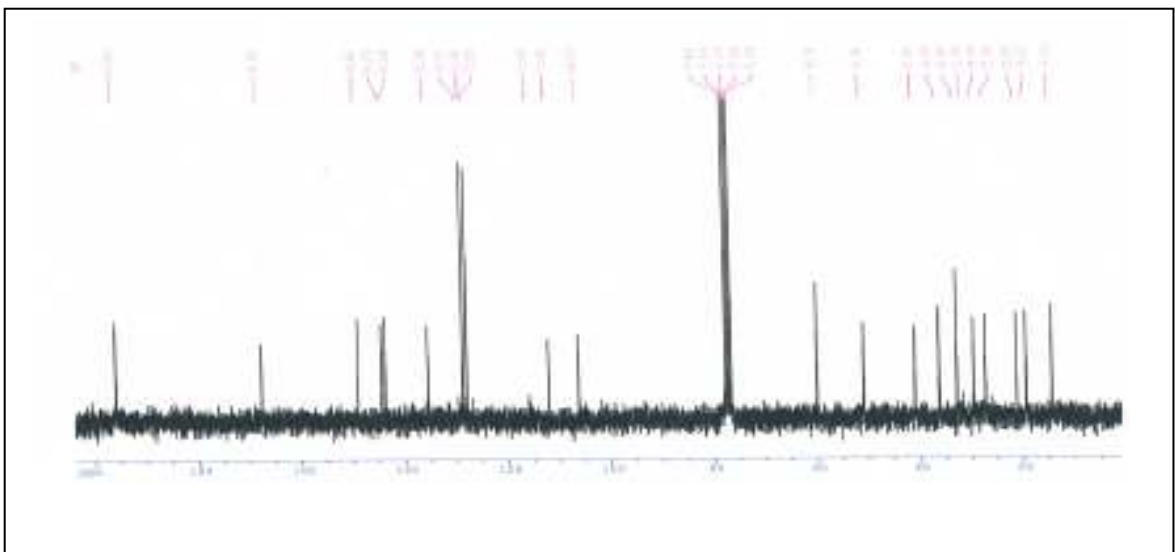
RMN ¹³C du composé 5-d



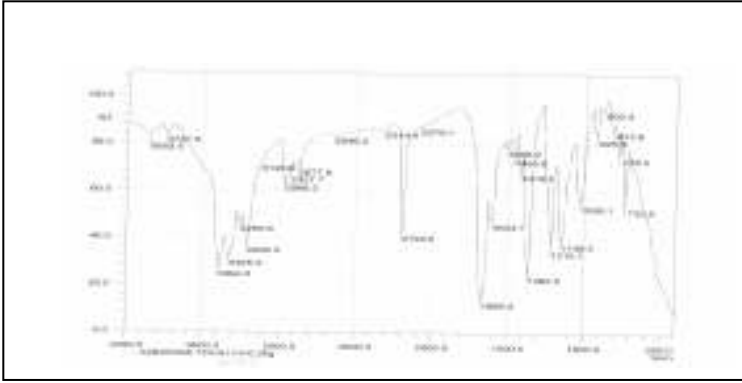
IR du composé **8-b**



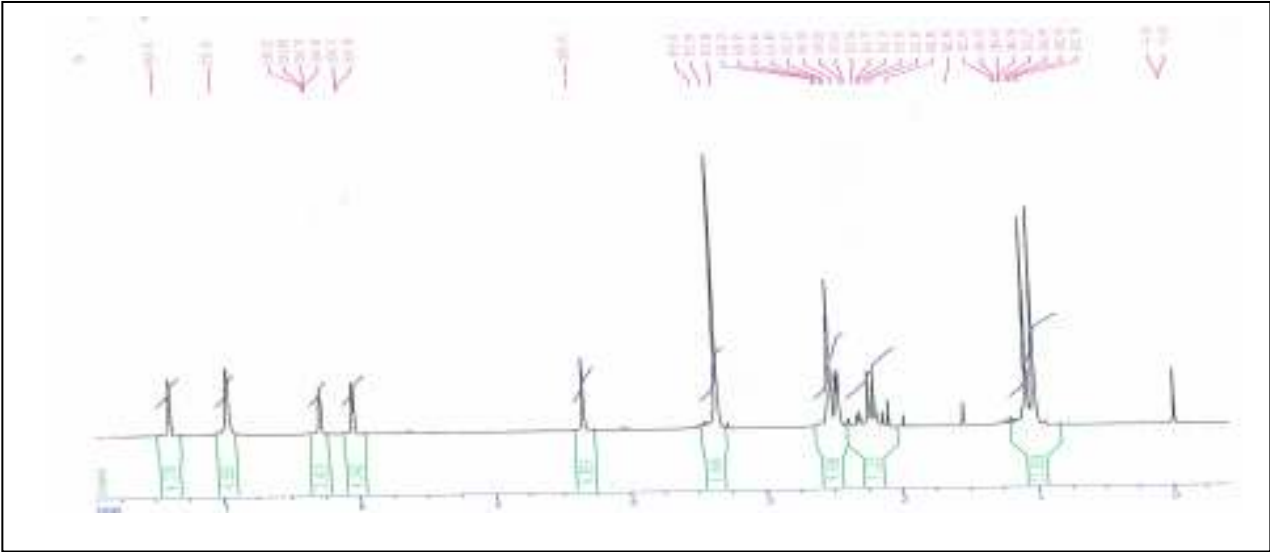
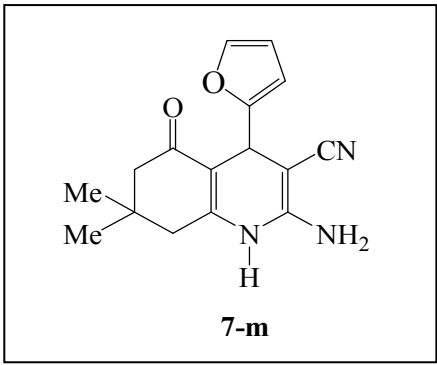
RMN ¹H du composé **8-b**



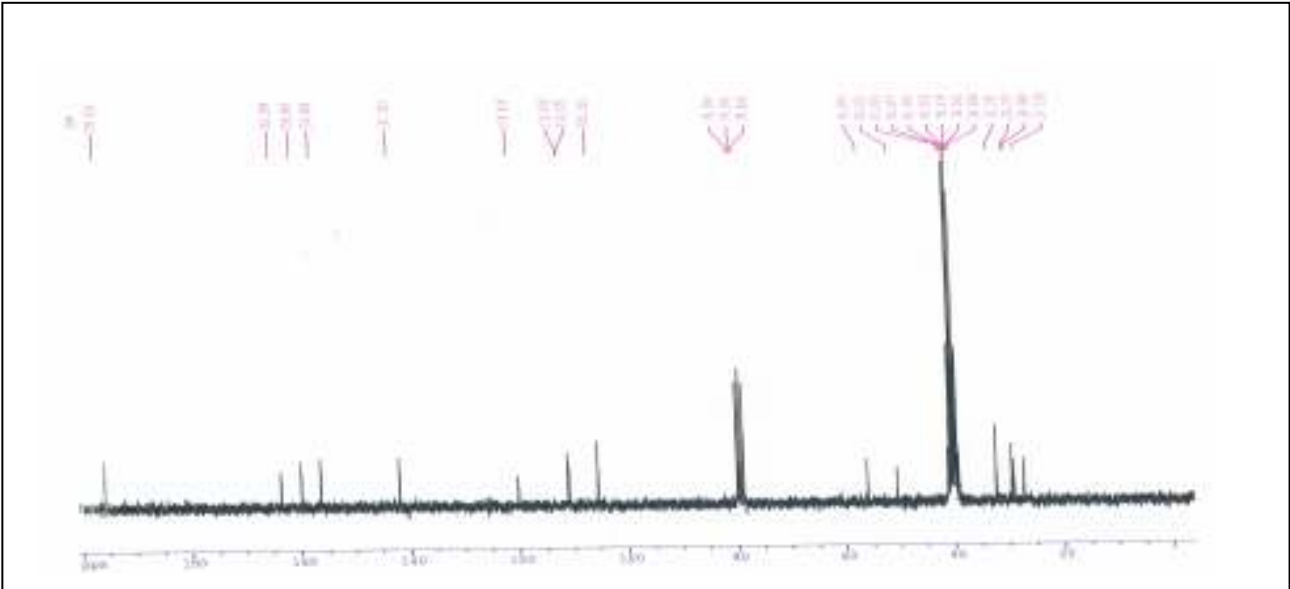
RMN ¹³C du composé **8-b**



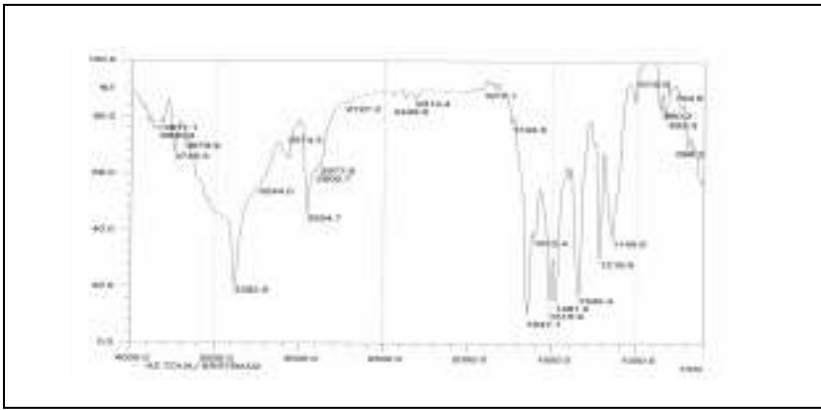
IR du composé **7-m**



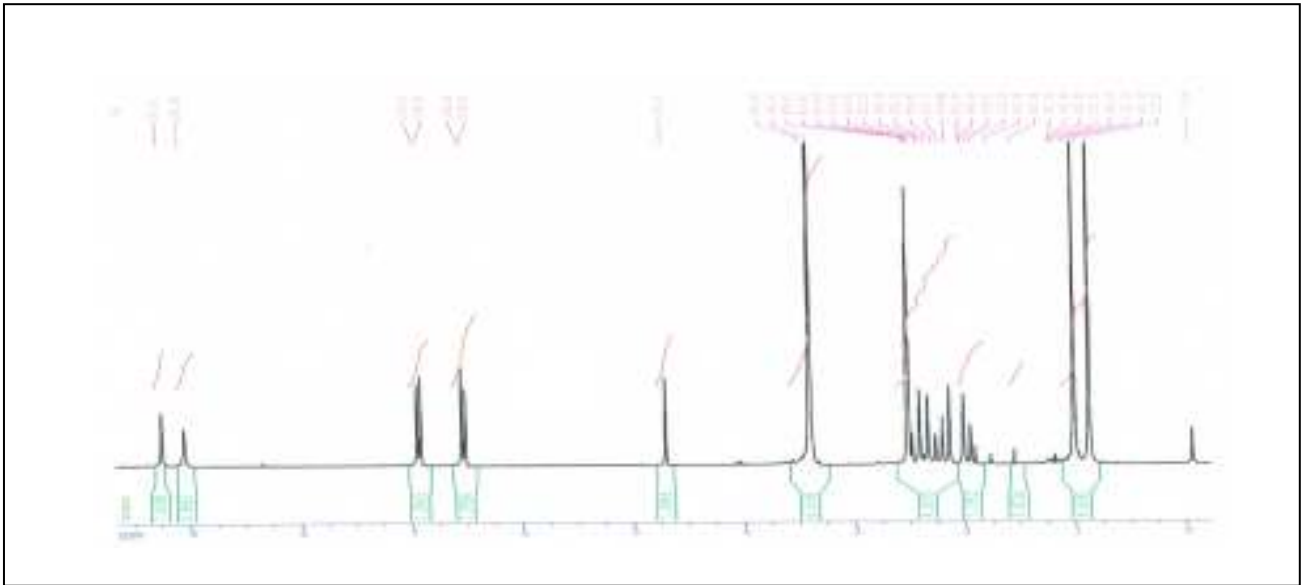
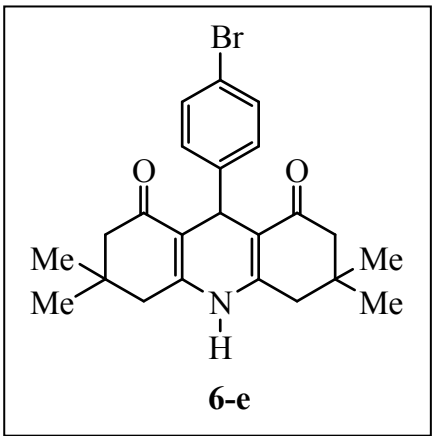
RMN ¹H du composé **7-m**



RMN ¹³C du composé **7-m**



IR du composé 6-e



RMN ¹H du composé 6-e

