



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

**Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences Exactes
Département de Chimie**

N° d'ordre.....
Série.....

THESE
Présentée pour obtenir le diplôme de Doctorat 3^{ème} Cycle (LMD)

OPTION :
Chimie organique

Thème

**Nouvelles voies de synthèse des hétérocycles et des dipeptides à
tête prosthétique**

Par :

M^{me} Tebabel Imane

Devant le Jury

Président :	Abdelmadjid	DEBACHE	Professeur, Université des Frères Mentouri Constantine
Rapporteuse	Taoues	BOUMOUD	Professeure, Université des Frères Mentouri Constantine
Examineurs	Abdelkrim	GOUASMIA	Professeur, Université de Tebessa-Tebessa
	Noureddine	AOUF	Professeur, Université Badji Mokhtar-Annaba
	Boudjema	BOUMOUD	Professeur, Université des Frères Mentouri Constantine

Soutenue 11 juillet 2017

Remerciement

La louange est à **ALLÂH**, nous Le louons. Nous Le remercions, Celui qu'**ALLÂH** guide, nul ne l'égaré et celui qu'**ALLÂH** égare, nul ne le guide. Et nous témoignions qu'il n'est de dieu que **ALLÂH**, Lui Seul, Il est l'Unique, Il n'a pas d'associé, Il n'a pas de semblable, ni d'égal, ni d'équivalent, et nous témoignions que notre maître, notre bien-aimé, notre éminent et notre guide, Son Messenger, Que **ALLÂH** honore et élève davantage notre maître **MOHAMMED** le prophète, ainsi que sa famille et ses bons compagnons.

Le présent travail a été effectué au Laboratoire de Synthèse de Molécules à Intérêts Biologique (SYMBIO) de l'université des frères Mentouri Constantine, dirigé par le professeur **Debache Abdelmadjid**, sous la direction de Mme la Professeure **Taoues BOUMOUD** que je tiens à lui exprimer toute ma gratitude au de m'avoir accueillie au sein de son équipe de recherche et pour m'avoir permise de mener à bien ce travail. Je lui suis également reconnaissante pour sa disponibilité, ses qualités pédagogiques et scientifiques, pour son suivi et son encadrement, son ouverture d'esprit et sa bonne humeur.

Je remercie les membres de ce jury pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à ce travail, à savoir le Professeur **Abdelmadjid DEBACHE** d'avoir accepté de siéger comme président; les professeurs **Noureddine AOUF**, **Abdelkrim Gouasmia** et **Boudjemaa Boumoud** d'avoir accepté d'être examinateurs pour cette thèse.

Je tiens à remercier le Professeur **Gilbert KIRSCH** de m'avoir accueillie dans son laboratoire dans le cadre d'un stage de recherche à l'étranger fourni par notre université, qui s'est déroulé du 18 Avril au 12 Mai 2016.

Merci à tous les enseignants (es) et étudiant(es) passés au laboratoire, qui ont partagé de près ou de loin ces quatre années de thèse. Enfin, je voudrais remercier toutes les personnes qui ont croisé mon chemin tout au long de ces années d'étude, sans citer de nom de peur d'en oublier quelqu'un.

A mes parents, qui m'ont toujours guidée dans la bonne direction. Durant toutes ces années vous m'avez laissé la liberté de choisir ma voie, tout en me prodiguant les conseils nécessaires à ma réussite. Veuillez trouver dans ces quelques lignes le symbole de ma profonde reconnaissance et de mon amour.

A Mounsif et mon fils Iyad, pour l'amour, l'aide et le soutien.

A mes frères et ma sœur, Merci pour le soutien moral

Liste des abréviations

Unités

°C	degré Celsius
Cm	centimètre
g	gramme
h	heure
Hz	hertz
MHz	megahertz
mL	millilitre,
M	mol.L ⁻¹
min	minute
mol,	mole
mmol	millimole
ppm	parties par million

Réactifs

AcONa	acétate de sodium
AcONH ₄	acétate d'ammonium
APTS	acide <i>p</i> -toluènesulfonique
DMAP	diméthyle aminopyridine
PPTS	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
T EA	triéthylamine
MTPPBr	Bromure de methyltriphenyl phosphonium
Boc	Tert-butoxycarbonyle

Solvants

AcOH	acide acétique
Ac ₂ O	anhydride acétique
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde

Groupements chimiques

OAc	Acétate
OTf	Triflate
Ph	Phényle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TMS	Triméthylsilyle

Et	éthyle
Me	méthyle

Chromatographie et spectroscopie

brs	singulet large
CCM	chromatographie sur couche mince
d	Doublet
I.R.	Infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
m	multiplet
q	Quadruplet
RMN	résonance magnétique nucléaire
t	Triplet
UV	ultra-violet
δ	déplacement chimique

Autres

cat.	Catalyseur
Eq	nombre d'équivalents
LI	Liquide Ionique
MCR	réaction multicomposants
Pg	groupement protecteur
<i>one-pot</i>	réaction en un seul pot
Rdt	Rendement
Rx	Rayon X
SOD	synthèse orientée vers la diversité
T.amb	température ambiante
T _f	température de fusion
Δ	Chauffage
μW	micro-ondes

Table des matières

Liste des figures	vii
Liste des schémas	Erreur ! Signet non défini.
Liste des tableaux	Erreur ! Signet non défini.
Notes et techniques	viii
Avant propos	viii
Introduction générale.....	1
Chapitre I :	1
Conception et synthèse d'une chimiothèque diversifiée des 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines...	1
I. Introduction	6
I.1 Activité antibactérienne.....	6
I.2 Activité antifongique.....	6
I.3 Activité anticancéreuse.....	7
Première partie : Synthèse des dihydropyrimidinones (thiones) Via la réaction de Biginelli.....	9
I. Synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones(thiones)	10
I.1 Activités biologiques des DHPMs.....	11
I.2 Réactifs.....	14
I.3 Conditions opératoires.....	14
I.4 Conclusion partielle.....	17
II. Détermination des conditions optimales	17
II.1 Détermination du solvant approprié	18
II.2 Détermination de la température	19
II.3 Influence de la quantité du liquide ionique	19
II.4 Applications de nouvelles conditions dans la préparation des DHPMs	20
II.5 Préparation des dihydropyrimidinones /thiones	20
II.6 Commentaire des résultats.....	21
II.7 Étude spectrale	22
II.8 Conclusion partielle.....	25
Deuxième partie : Post condensation des 3,4-dihydropyrimidinones	26
I. Nouvelles voies de synthèse des thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3-ones	27
I.1 Introduction	27
I.2 Synthèse des thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3-ones	28
II. Développement de nouvelle voie de synthèse des thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3-ones	30
II.1 Détermination des conditions optimales	30
II.2 Étude de l'influence du solvant	31
II.3 Étude de l'influence de la température	32

II.4	Étude de l'influence du catalyseur	32
II.5	Généralisation des conditions optimales	33
II.6	Mécanisme proposé.....	35
II.7	Conclusion partielle.....	35
III.	Nouvelles voies de synthèse des 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines.....	36
III.1	Développement de nouvelle voie de synthèse des 2-arylidène thiazolo [3,2a]pyrimidines	37
III.1.1	Détermination des conditions optimales	38
III.1.2	Étude de l'influence du solvant	38
III.1.3	Étude de l'influence de la température.....	39
III.1.4	Étude de l'influence du catalyseur	39
III.1.5	Généralisation de la réaction:	40
III.2	Conclusion partielle.....	44
Partie expérimentale I.....		45
Chapitre II		73
Conception et Synthèse de nouvelles chimiothèques des 1,3,4-Oxadizol-2-yl-Cyanopyridines		73
I.	Introduction	74
I.1	Activité anti-tumorale.....	74
I.2	Activité anti-hypertensive	74
I.3	Activité anti-inflammatoire	75
I.4	Inhibiteurs enzymatiques.....	76
I.5	Inhibiteurs non-nucléosidiques	78
I.6	Cardiovasculaire	78
I.7	Anticancéreux.....	78
Première Partie : Synthèse des dérivés de 2-Oxo-3-Cyanopyridine		81
I.	Intérêt des dérivés de la pyridine.....	82
II.	Les 2-oxo-3-cyanopyridines.....	86
II.1	Synthèse des 2-oxo-3-cyanopyridines.....	86
II.1.1	La méthode utilisant des chalcones	87
II.1.2	Condensation à quatre composants	88
II.2	Étude et réalisation de la synthèse des 2-oxo-3-cyanopyridines	90
II.2.1	Discussion des rendements.....	90
II.2.2	Étude spectrale	91
II.2.3	Mécanisme proposé.....	92
II.2.4	Développement de nouvelles conditions	93
II.3	Conclusion partielle.....	93
Deuxième Partie : Préparation de nouveaux dérivés de 1,3,4-Oxadizol-2-yl-Cyanopyridines.....		94

I.	Introduction	95
I.1	Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles	96
I.2	Préparation de l'oxadiazole	97
I.2.1	À partir d'acylhydrazide	97
I.2.2	À partir des diacylhydrazines	99
I.2.3	La réaction de Huisgen	100
I.2.4	À partir des N-acylhydrazones	102
I.3	Étude et réalisation de la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles	104
I.3.1	Synthèse des 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétates d'éthyle	105
I.3.2	Synthèse des 2(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazides	107
I.3.3	Mécanisme proposé	109
I.3.4	N'-benzylidène-2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)acétohydrazide	110
I.3.5	Synthèse d'analogues couplés pyridine-1,3,4-oxadiazole	112
I.3.5.1	Étude d'influence d'agent d'oxydation	113
I.3.5.2	Étude d'influence du solvant et la quantité de l'anhydride acétique	113
I.3.5.3	Etude de la température	114
I.4	Mécanisme proposé	117
I.5	Conclusion partielle	117
	Partie expérimentale II	118
	Chapitre III	144
	Synthèse de nouveaux N-(3-cyanopyridine)-dipeptides	144
I.	Introduction	145
II.	Stratégie de synthèse d'un dipeptide	151
II.1	Première étape: la protection	151
II.1.1	Protection du groupement carboxyle	151
II.1.2	Protection de la fonction amine	152
II.2	Deuxième étape: activation du groupe carboxyle (C-terminal)	155
II.2.1	Halogénures d'acyle	155
II.2.2	Les azotures d'acyle	160
II.2.3	Les anhydrides	161
III.	Étude et réalisation de la synthèse des dipeptides	172
III.1	Synthèse des 2-chloro-3-cyanopyridines	172
III.1.1	Etude spectrale	174
III.1.2	Mécanisme réactionnel	175
III.2	Synthèse des 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-ylamino) acétate de sodium	175
III.2.1	Étude spectrale	176

III.2.2 Mécanisme réactionnel.....	177
III.3 Le couplage peptidique et la formation des dipeptides (12a-f)	178
III.3.1 Etude spectrale	179
III.3.2 Mécanisme réactionnel.....	181
Partie expérimentale III.....	182
Concluion générale	
Perspective	
Les produits préparés	
Annexes	
Résumé	

Notes et techniques

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

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est :

Spectromètre à transformée de Fourier DP 250 (250.13 MHz pour le ^1H , 62.5 MHz pour le ^{13}C) du département de Chimie de l'université Constantine 1.

Spectromètre à transformée de Fourier DP 400 (400 MHz pour le ^1H , 100 MHz pour le ^{13}C) de l'université de Lorraine.

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.

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 ^{13}C sont : C_q : carbone quaternaire; C_{Ar} : carbone aromatique; eq : équivalent.

Spectrométrie Infra Rouge :

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

Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire .

Chromatographie :

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

Diffraction des rayons X

Les mesures des intensités diffractées ont été enregistrées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel Kappa CCD de l'unité de recherche (Physique) de l'université des frères Mentouri-Constantine.

Avant propos

Ce travail s'inscrit dans le thème:

"Nouvelles voies de synthèse des hétérocycles et des dipeptides à tête prosthétique"

Au cours de ce travail, nous avons suivi quelques idées directrices qui se sont révélées ensuite fructueuses.

LE CHOIX DES MOLECULES:

Les hétérocycles ont toujours été un sujet de recherche de notre laboratoire car ils représentent la grande majorité des médicaments offerts à la thérapeutique. Parmi eux, le noyau de la pyrimidine et pyridine forment un groupe très riche en potentialité pharmacologique.

L'absence de résultats pharmacologiques dans ce manuscrit s'explique par le fait que les essais se poursuivent.

LE CHOIX DES REACTIONS

Les objectifs exposés dans le choix des molécules guident nos pas vers le choix des réactions. Ici d'autres critères s'imposent:

- Si la réaction utilisée a été décrite dans la littérature, nous nous attachons surtout à son originalité et à son efficacité.
- Si la réaction n'a qu'une application restreinte, ne donnant accès qu'un petit nombre de composés, nous essayons de la généraliser.
- Enfin, lorsque nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse, nous essayons de proposer un mécanisme réactionnel,

L'ensemble de ces idées directrices nous mènent naturellement à adopter le plan proposé pour ce manuscrit: trois grands chapitres traitant chacun une série de produits. Dans chaque chapitre, les critères utilisés dans le choix des réactions sont fidèlement appliqués.

Introduction générale

Introduction générale

Le domaine de la chimie des hétérocycles a connu ces dernières années une importance grandissante; en effet, la structure hétérocyclique, qu'elle soit d'origine synthétique ou naturelle, constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel, il est donc indispensable de développer de nouvelles méthodologies permettant d'accéder rapidement à une grande diversité de composés hétérocycliques. C'est pourquoi la voie classique de synthèse orientée vers une cible est délaissée en faveur de nouvelles voies de synthèse comme la synthèse orientée vers la diversité (SOD), développée par Schreiber en 2000¹, qui vise à générer de nouvelles molécules complexes en un minimum d'étapes en utilisant des méthodologies judicieusement choisies, est tout à fait d'actualité. Les réactions "one-pot", qui permettent l'obtention des produits hautement fonctionnalisés, à partir de trois produits de départ ou plus en une seule opération, s'inscrivent précisément dans ce contexte. Notre laboratoire en s'inscrivant dans cette optique a fait des réactions "monotope" ou "one pot" un challenge pour la synthèse de divers composés hétérocycliques.²

Les principes actifs combinant différents pharmacophores dans une seule molécule, appelée molécule à double action ou molécule hybride, peuvent moduler simultanément de multiples voies intracellulaires et montrer une efficacité globale plus élevée qu'une molécule dirigée uniquement sur une seule cible. Le gros avantage des molécules à double action par rapport à l'administration de deux molécules différentes non liées, est que les deux molécules sont délivrées au même endroit et au même moment, tandis que, l'utilisation de deux molécules actives différentes non liées diminue la probabilité de voir les deux molécules arriver en même temps à leur cible respective et augmente le risque de perdre la synergie possible entre ces deux molécules, ainsi, dans la littérature, on trouve de nombreuses publications qui décrivent la synthèse de nouvelles molécules à double action. Dans ce contexte et compte tenu des données pharmacologiques des noyaux pyrimidine^{3,4}, thiazolone,⁵ pyridine,⁶ oxadiazole⁷ et des dipeptides, nous nous sommes intéressées à la

¹ Schreiber, S.L.; Science. **2000**, 287, 1964

² Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Synlett*, **2008**, 4, 509; (b) Amine-Khodja, I.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Boumoud, T.; Debache, A. *Der Pharma Chem.* **2015**, 7, 175.

Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Synlett*, **2008**, 4, 509; (b) Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5248.

⁴ Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Demonceau, A.; Debache, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5124.

⁵ I. V. Kulakov, O.A. Nurkenov, D.M. Turdybekov, G.M. Issabaeva, A.S. Mahmutova, K.M. Turdybekov, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2009**, 45, 856.

⁶ Ajit Chaubey, S.N.; Pandeya, A.J. *Pharm.* **2011**, 5-8.

synthèse de nouveaux composés de type **A**, **B** et **C** qui pourraient apporter un plus aux deux ou au moins à une des deux activités ou dégager de nouvelles activités biologiques (Figure a).

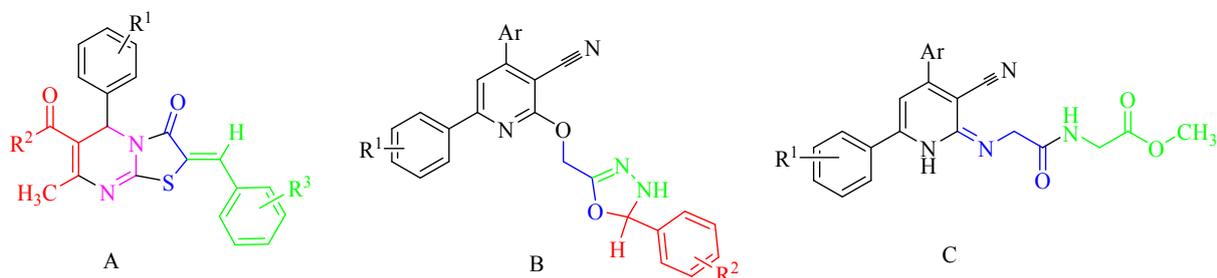


Figure a : Les thiazolopyrimidines (**A**), pyridine-oxadiazoles (**B**) et des dipeptides N cyanopyridiniques. Ainsi, cette thèse sera présentée selon trois grands chapitres:

➤ **Le premier chapitre**, traitera la "**Conception et Synthèse des chimiothèques diversifiées des 2-Arylidène Thiazolo[3,2-a]Pyrimidines**":

- La première partie de ce chapitre introduira tout d'abord les différents intérêts thérapeutiques des 3,4-dihydropyrimidinones(thiones) (Figure b), suivis d'une description de différents paramètres de la réaction de Biginelli pour mettre en place une nouvelle voie catalytique d'accès aux substrats, et terminera par des commentaires des résultats auxquels nous sommes parvenues.

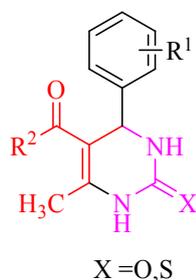


Figure b: 3,4-Dihydropyrimidinones(thiones)

- La deuxième partie de ce premier chapitre portera sur la "**Post condensation des DHPMs**" pour préparer une nouvelle série:
 - A) Des thiazolopyrimidinones (Figure c) par la synthèse de Hantzsch,⁸ qui pourraient réunir les effets thérapeutiques des deux noyaux ou dégager une nouvelle activité biologique par une synergie d'activités de deux motifs, suivie des commentaires des résultats auxquels nous sommes parvenues.

⁷ Harish,R.; Murli,D.; Pradeep,M. international Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology **2009**.

⁸ Hantzsch ,A.; Weber, J. H. ;Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1887**, 20, 3118.

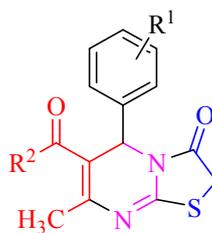


Figure c : Thiazolopyrimidinones

B) Des 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines (Figure d), par deux voies convergente et divergente à partir des DHPMs précédées par une étude bibliographique sur ces hétérocycles suivie des commentaires des résultats auxquels nous sommes parvenues.

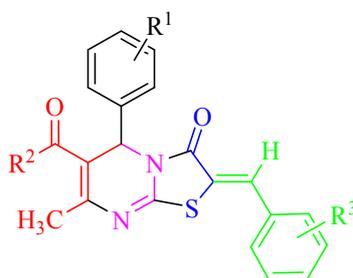


Figure d : 2-Arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines

Notre choix s'est porté sur les arylidène thiazolopyrimidines non seulement dans le but biologique mais aussi car ces espèces électrophiles de type accepteurs de Michael sont peu utilisées pour la création de liaisons C-C (l'étude de la réactivité en β de ces composés reste en perspective).

- **Le deuxième chapitre de cette thèse, traitera la "Synthèse et post condensation des 3-Cyano-2-Pyridones"** ainsi;
 - La première partie de ce deuxième chapitre portera sur la synthèse des 3-cyano-2-pyridones (Figure e) par une réaction à quatre composants pseudo Hantzsch ou Hantzsch like suivie des commentaires des résultats auxquels nous sommes parvenues.

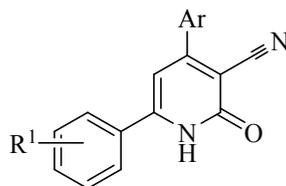


Figure e : 3-Cyano-2-pyridones

- La deuxième partie de ce chapitre portera sur la post condensation des 3-cyanopyridones pour préparer de nouveaux 1,3,4-oxadizol-2-yl-cyanopyridines (Figure f) dans l'espoir de voir une composition combinant deux effets complémentaires des deux motifs.

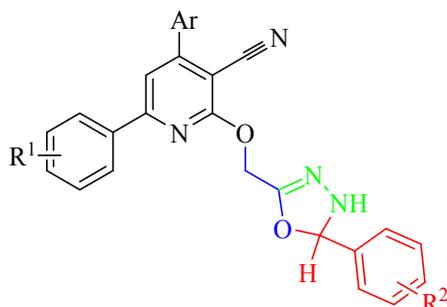


Figure f : 1,3,4-Oxadizol-2-yl-cyanopyridine

- **Le troisième chapitre** de cette thèse traitera la "**Synthèse des dipeptides N-Cyanopyridinique**" ainsi,

Dans ce chapitre nous introduirons tout d'abord les différents intérêts thérapeutiques des peptides. Nous décrirons ensuite les différentes méthodes de couplage pour mettre en place une nouvelle voie d'accès aux dipeptides N-cyanopyridines désirés (Figure g) par une série de réactions, suivie des commentaires des résultats auxquels nous sommes parvenues.

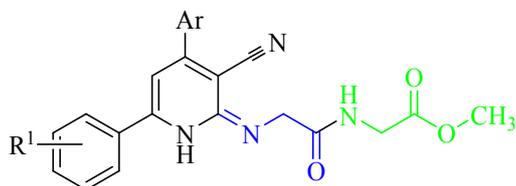


Figure g : **Dipeptides liés aux noyaux 3-cyanopyridines.**

Nous concluons sur l'importance des RCMs en synthèse organique afin de synthétiser des hétérocycles qui peuvent servir comme synthons de départ pour préparer de molécules plus complexes contenant d'autres entités bioactives.

Chapitre I

Conception et Synthèse d'une chimiothèque
diversifiée des 2-Arylidène Thiazolo[3,2-
a]Pyrimidines

I. Introduction

Les hétérocycles à structure 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidine ont attiré l'attention des chimistes et les biochimistes ces dernières années, cela s'explique par leurs nombreuses activités biologiques, on cite à titre d'exemples:

I.1 Activité antibactérienne

Une nouvelle série des 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines, préparée par *Y. Kotaiah et coll.*⁹, a montré ses activités antibactériennes in vitro (Figure I.1)

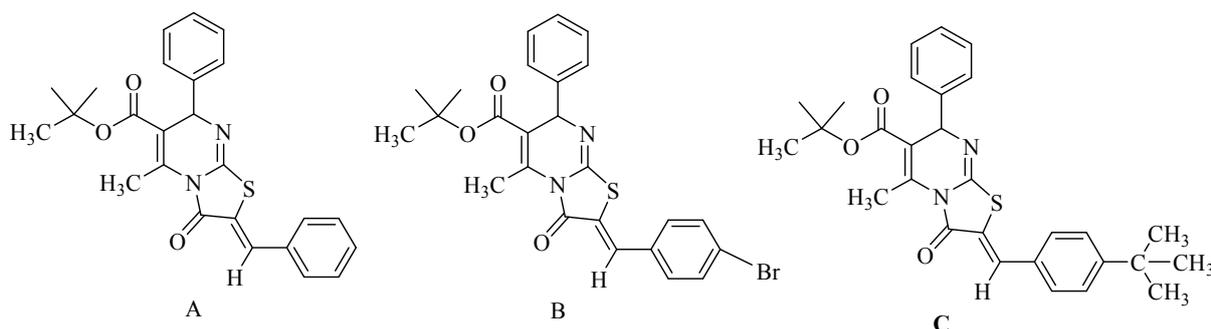


Figure.I. 1: Les 2-arylidène thiazolopyrimidines à activité antibactérienne

I.2 Activité antifongique

Les 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines (**D**, **E**), synthétisés par *Y. Kotaiah et coll.*⁹, ont montré une excellente activité antifongique (Figure I.2).

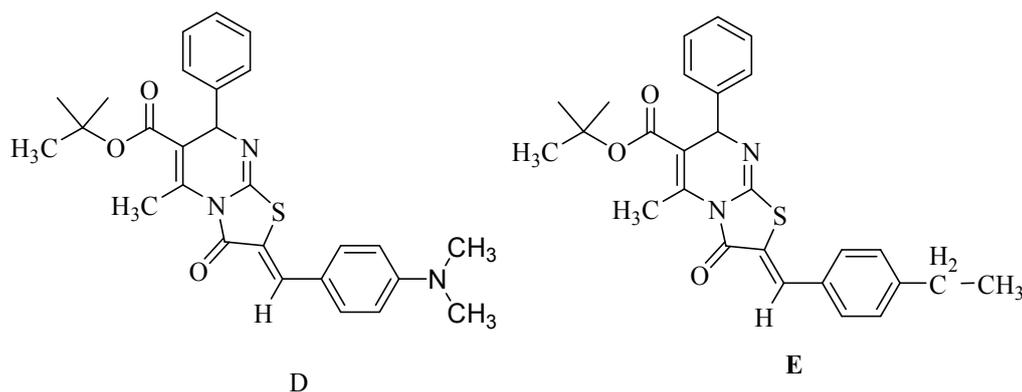


Figure.I. 2 : Les 2-arylidène thiazolopyrimidines à activité antifongique

⁹ Kotaiah, Y.; Hari Krishna, N.; Naga Raju, K.; Rao, C. V.; Jonnalagadda, S. B.; Suresh Maddila. *Journal of the Korean Chemical Society* **2012**, Vol. 56, No. 1

I.3 Activité anticancéreuse

Les dérivés de thiazolopyrimidinone (**a et b**), préparés par *Tawfeek Ahmed Ali Yahya et coll.*¹⁰, ont montré des activités anticancéreuses significatives par rapport aux médicaments standards comme la Doxorubicine, un médicament anticancéreux utilisé dans la chimiothérapie (Figure I.3).

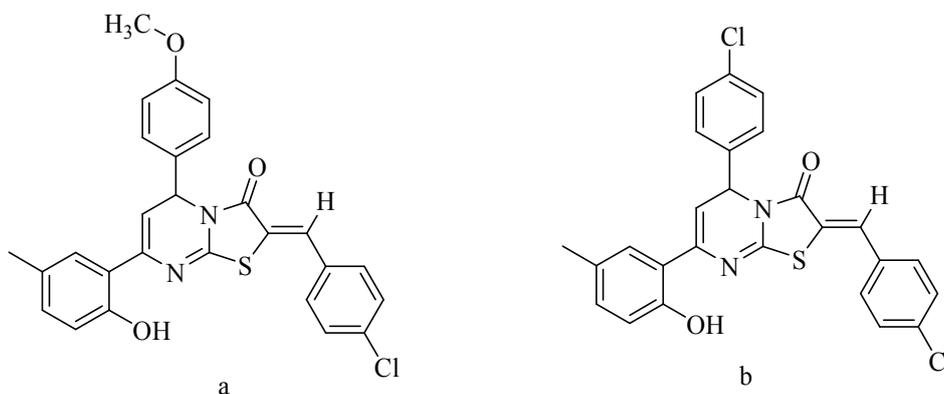


Figure.I. 3: Les 2-arylidène thiazolopyrimidines à activité anticancéreuse

Attirées par les activités biologiques de ces systèmes hybrides, nous voulons contribuer par le développement de nouvelles voies de synthèse et l'introduction de nouveaux produits pour enrichir d'avantage la chimiothèque de ces hétérocycles (Figure I.4).

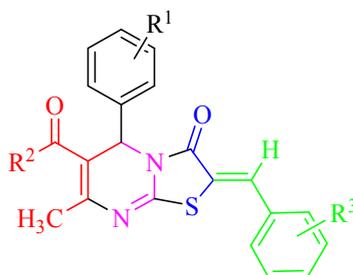


Figure.I. 4 : Les 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines

Pour synthétiser un tel ensemble, nous allons, dans une première partie de ce chapitre, aborder la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones(thiones) par la réaction de Biginelli, une voie de synthèse couramment utilisée au sein de notre laboratoire (Schéma I.1).¹¹

¹⁰ Tawfeek Ahmed Ali Yahya.;Jalal Abdullah; Mokhtar Abd Hafiz Al-Ghorafib; Shada H. Yassina; Hassan M. Almabshi. *Der Pharma Chemica*. **2015**, 7(1),106-110

¹¹ Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.;paul.M.2008.vol.5.No4 ,pp 688-695.

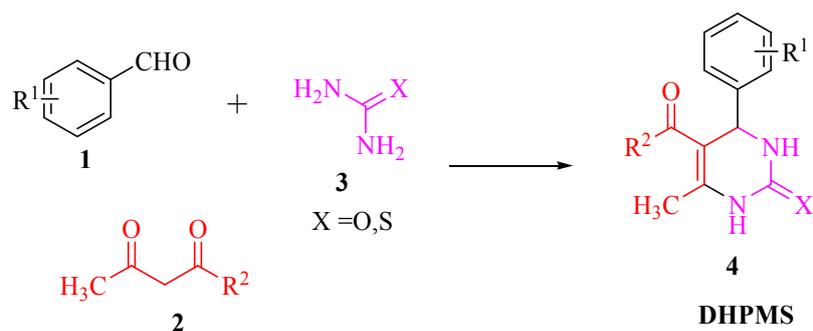


Schéma.I. 1: Synthèse des DHPMs

Dans une deuxième partie, nous allons user de la réactivité des dihydropyrimidin-2(1H)-thiones pour préparer les 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines par deux voies (Schéma I.2)

- A) Convergente: one pot à partir des DHPMs
- B) Divergente en deux étapes à partir des DHPMs sous de nouvelles conditions.

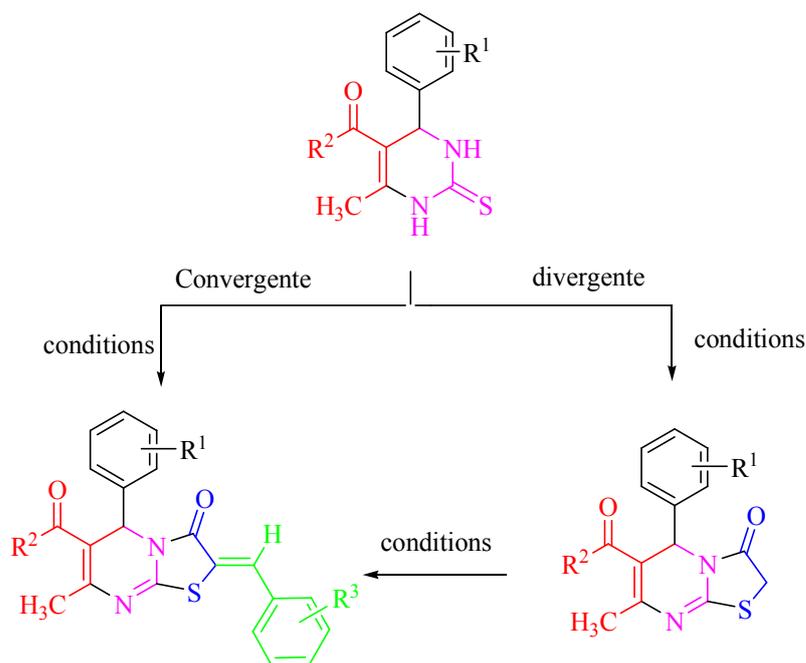


Schéma.I. 2: Synthèse des arylidène thiazolopyrimidines

Chapitre I

Première partie

Synthèse des dihydropyrimidinones(thiones)

Via la réaction de Biginelli

I. Synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones(thiones)

Dans la continuité des travaux de Hantzsch, qui reporta la synthèse des dihydropyridines,¹² Biginelli¹³ en 1891 a reporté la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones en faisant réagir un mélange équimolaire de benzaldéhyde, d'acétoacétate d'éthyle et de l'urée en présence d'acide chlorhydrique dans l'éthanol à reflux (Schéma I.3).

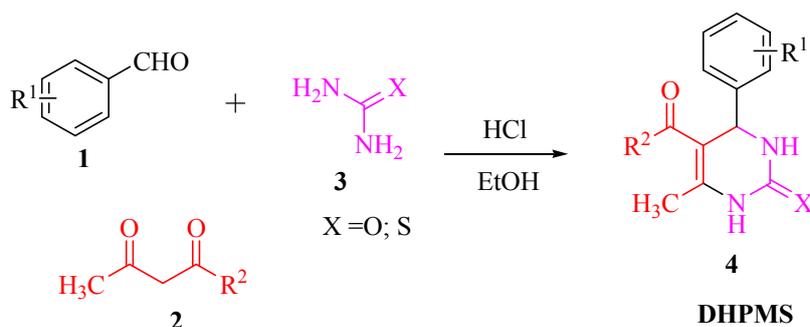


Schéma.I. 3: La réaction de Biginelli

Malgré le fort potentiel de la réaction de Biginelli, celle-ci est restée inexploitée durant presque un siècle et ce n'est que dans les années 80 que l'intérêt des dihydropyrimidinones grandit et qui est principalement dû à leur structure proche de la **Nifédipine**, une dihydropyridine préparée par la réaction de Hantzsch dont ses dérivés sont utilisés comme inhibiteurs calciques. Plusieurs études dans les années 90 ont montré cette similarité pharmacologique.

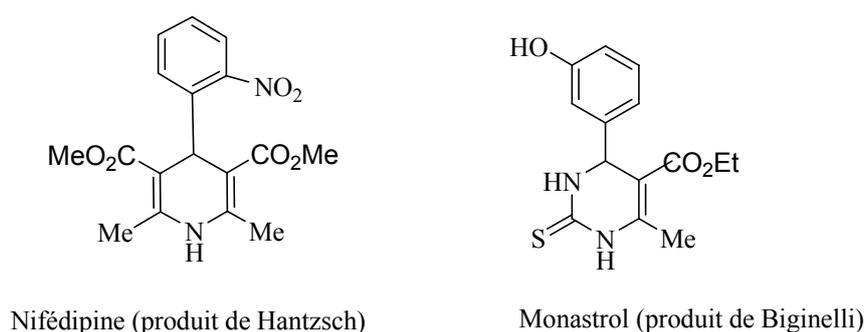


Figure.I. 5 : Structure de la Nifédipine et du Monastrol

¹² (a) Hantzsch, A.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1; (b) Hantzsch.; *Ber., A. Dtsch. Ges.* **1890**, 23, 1474..

¹³ Mayer, T.U.; M.Kapoor, T.; Haggarty, S.J.; W.King, R.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T.J.; *Science* **1999**, 286, 971.

Il est difficile de donner un aperçu de toutes les applications thérapeutiques de la 3,4-dihydropyrimidinone(thione) et de ses dérivés en quelques lignes et sans vouloir faire œuvre de pharmacologue, nous pouvons citer:

I.1 Activités biologiques des DHPMs

- La molécule 5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(3-hydroxyphényl)-3,4dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione, nommée le (S) Monastrol, est une molécule perméable qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux (Figure I.5)
- Les produits donnés sous les codes SQ 32.926 et le SQ 32.547¹⁴ (Figure I.6) ont montré une activité inhibitrice d'échange de calcium à travers les canaux cellulaires. Cependant cette efficacité est observée exclusivement pour les énantiomères (R) de ces composés.^{18a}

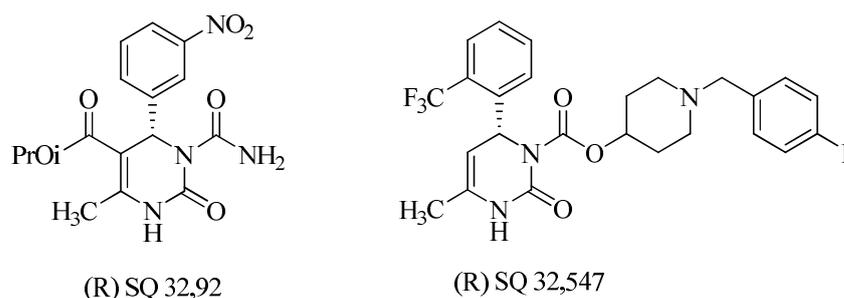


Figure.I. 6 : Activité inhibitrice d'échange de calcium

- Le composé de synthèse dénommé sous le code Bay 41-4109¹⁵ (Figure I.7) 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).

¹⁴(a) Atwal, K.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A. J. Med. Chem. **1991**, 34, 806. (b) Rovnyak, G. C. Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; J. Med. Chem. **1992**, 35, 3254. (c) Grover, G. J.; Dzwonczyk, S.; McMullen, D. M.; Normandin, D. E.; Parham, C. S.; Sleph, P. G.; Moreland, S. J. Cardiovasc. Pharm. **1995**, 26, 289.

¹⁵Deres, K.; Schroeder, C. H.; Paessens, A.; Goldmann, S.; Hacker, H. J.; Weber, O.; Kraemer, T.; Niewoehner, U.; Pleiss, U.; Stoltefuss, J.; Graef, E.; Koletzki, D.; Masantschek, R. N. A.; Reimann, A.; Jaeger, R.; Gro, R.; Beckermann, B.; Schlemmer, K.-H.; Haebich, D.; Ruebsamen-Waigmann, H. Science, **2003**, 299, 893.

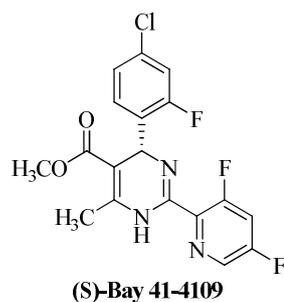


Figure.I. 7 : Propriétés inhibitrices non nucléotidiques

- Certaines pyrimidinones fusionnées comportant un motif arylidène (Figure I.8) sont des agents anti-tumoraux puissants.¹⁶

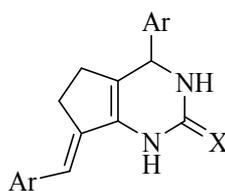


Figure.I. 8 : Activité anti-tumorale

- Le dérivé représenté dans la figure ci-dessous (Figure I.9) a un potentiel thérapeutique puissant contre les cellules malignes du cancer du sein.¹⁷

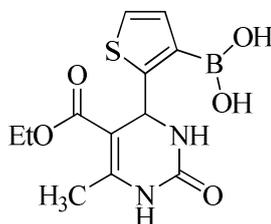


Figure.I. 9 : Agent anticancéreux

- La DHPM, connue sous le code L-771.668 et précisément l'énantiomère (S) de ce composé,¹⁸ a une activité significative sur les troubles cardiaques et respiratoires (Figure I.10)

¹⁶Subbagh, H. I.; Abu-Zaid, S. M.; Mahran, M. A.; Badria, F. A.; Al-Obaid, A. M. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2915.

¹⁷(a) Blacquiere, J. M.; Sicora, O.; Vogels, C. M.; Čuperlović-Culf, M.; Decken, A.; Ouellette, R. J.; Westcott S. A. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 2052; (b) Wright, C. M.; Chovatiya, R. J.; Jameson, N. E.; Turner, D. M.; Zhu, G.; Werner, S.; Huryn, D. M.; Pipas, J. M.; Day, B. W.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3291.

¹⁸(a) Nagarathnam, D.; Miao, S. W.; Lagu, B.; Chiu, G.; Fang, J.; Dhar, T. G. M.; Zhang, J.; Tyagarajan, S.; Marzabadi, M. R.; Zhang, F. Q.; Wong, W. C.; Sun, W. Y.; Tian, D.; Wetzell, J. M.; Forray, C.; Chang, R. S. L.; Broten, T. P.; Ransom, R. W.; Schorn, T. W.; Chen, T. B.; O'Malley, S.; Kling, P.; Schneck, K.; Benedesky, R.; Harrell, C. M.; Vyas, K. P.; Gluchowski, C. J. *Med. Chem.* **1999**, 42, 4764, and subsequent papers in this issue. (b) Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Selnick, H. G.; Glass, K. L.; Rittle, K. E.; Gilbert, K. F.; Steele, T. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Ransom, R. W.; Kling, P.; Reiss, D.; Broten, T. P.; Schorn, T. W.; Chang, R. S. L.; O'Malley, S. S.; Olah, T. V.; Ellis, J. D.; Barrish, A.; Kassahun, K.; Leppert, P.; Nagarathnam, D.; Forray, C. J. *Med. Chem.* **2000**, 43, 2703.

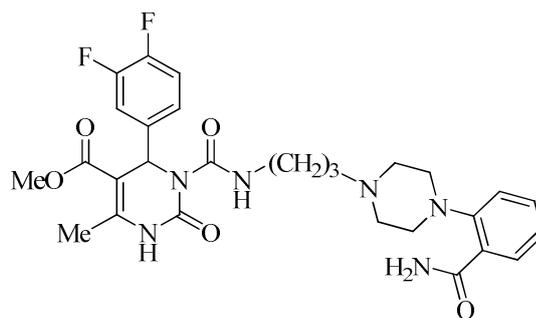


Figure.I. 10: Activité sur les troubles cardiaques et respiratoires

En plus des dérivés des DHPMs synthétiques, plusieurs produits marins naturels avec des activités biologiques intéressantes contenant les dihydropyrimidine-5-carboxylates comme structures de base, ont été isolés de l'éponge marine rouge des Caraïbes de l'espèce de *Batzella*,¹⁹ dont les alcaloïdes Batzelladine **A** et **B**^{17a} sont parmi les plus importants (Figure I.11).

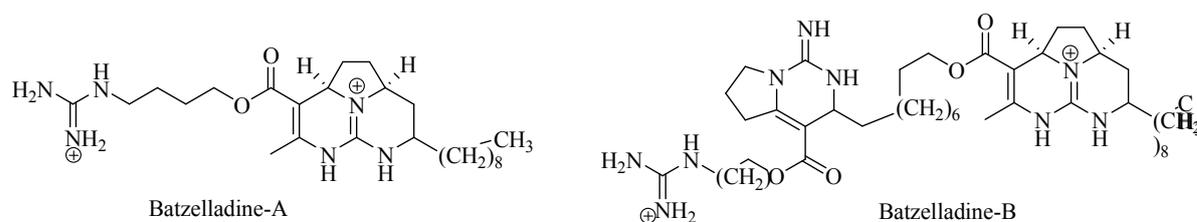


Figure.I. 11: Batzelladine A et B

Ces composés ont l'action d'inhiber la liaison de la protéine de l'enveloppe gp-120 du virus du SIDA (HIV) avec les cellules humaines CD4 et CD8, responsables de la défense dans l'organisme, et donc de nouvelles pistes thérapeutiques pour cette maladie. Une revue détaillée de Kappe décrit les activités les plus importantes.²⁰

L'importance des produits de Biginelli a fait l'objet d'un regain d'intérêt dans les années 1980 et a été considérablement améliorée, tant au niveau des synthons de départ que des conditions de réaction.

¹⁹ (a) Snider, B. B.; Shi, Z. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3828; (b) Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; Debrosse, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D. J.; Carte, B.; Breen, A. L.; Hertzberg, R. P.; Johnson, R. K.; Westly, J. W.; Ports, B. C. *M. J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1182.

²⁰ Kappe C.O, *Eur. J. Med. Chem.* 2000, 12, 1043-1052

I.2 Réactifs

Bien que la synthèse classique des DHPMs *via* la réaction de Biginelli impliquait un β -cétoester, un aldéhyde aromatique et l'urée, maintenant la synthèse de ces hétérocycles a considérablement élargi par la variation des trois librairies permettant, ainsi, l'accès à une fonctionnalisation importante des six points du squelette principal de la DHPM de N1 à C6²¹ (Figure I.12).

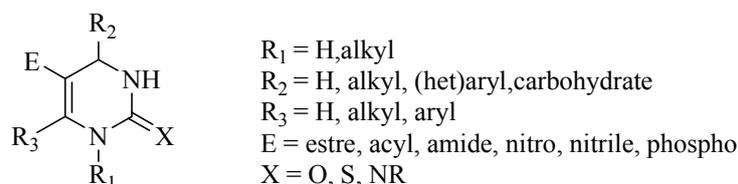


Figure.I. 12 : Fonctionnalisation du squelette DHPM

I.3 Conditions opératoires

Au cours de deux dernières décennies, le regain d'intérêt pour la réaction de Biginelli a conduit à un net élargissement des conditions réactionnelles par rapport aux travaux antérieurs. Le *solvant* et l'*espèce catalytique* ont été largement explorés et une grande diversité existe aujourd'hui.

Le solvant utilisé était traditionnellement le méthanol ou l'éthanol, qui permettaient de précipiter directement le produit en fin de réaction, mais limitaient la température de réaction. Ainsi, d'autres solvants ont été reportés, on cite entre autres: l'acide acétique,²² l'eau^{23, 24} l'acétonitrile qui est parmi les plus utilisés,^{25,26} le tétrahydrofurane; malgré son point d'ébullition relativement bas et, par conséquent, demande un temps de réaction plus important; il figure parmi les bons solvants,²⁷ le diméthylformamide,²⁸ le dioxane; très peu

²¹ Doris, D.; Oliver Kappe, C. Pure Appl. Chem., Vol. 77, No. 1, pp. 155–161, **2005**.

²² Jauk, B.; Pernat, T.; Kappe, C.O. ; *Molecules* [Electronic Publication] **2000**, 5(3), 227.

²³ Bose, D. S.; Liyakat, F.; Mereyala, H. B. *Org. Chem.* **2003**, 68(2), 587.

²⁴ Ichiro, S.; Yuko, S.; Kei, T. ; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7861.

²⁵ Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache A.; Mossete, P.; *journal of chemistry* **2008**, 5(4), 688.

²⁶ Taoues Boumoud, Boudjemaa Boumoud, Salah Rhouati, Ali Belfaitah, Abdelmadjid Debache and Paul Mossete, *E journal of chemistry* **2008**, 5(4), 688.

²⁷ D. Russowsky, F.A. Lopes, S. Da, S.S. Victor, K.F.S. Canto, M.G. D'Oca, M. Godoi, N. Marla, *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15(2), 165.

²⁸ Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Ostapchuk, E. N.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis*, **2007**, 417.

utilisé certainement à cause de sa basicité qui inhibe la catalyse acide;²⁹ l'acétate d'éthyle,³⁰ les conditions concentrées (sans solvant)³¹ et les liquides ioniques.³²

De la même façon, *le catalyseur* utilisé était traditionnellement un acide de Brønsted (acide sulfurique ou chlorhydrique), et si dans certains cas, la présence de catalyseur ne s'avère pas indispensable,³³ un nombre impressionnant de catalyseurs a toutefois été recensé.³⁴ On peut citer *les acides de Brønsted* tels que: l'acide p-toluènesulfonique, l'acide méthanesulfonique, HBF₄, l'acide molybdophosphorique, l'acide phénylboronique, l'acide borique, H₂SO₄/Silice, l'acide acétique, l'acide trifluoro acétique et bien d'autres ont été utilisés.³⁵ *Les acides de Lewis* se sont avérés dotés d'un potentiel catalytique élevé *vis-à-vis* de la réaction de Biginelli, ils sont utilisés sous forme d'halogénure, de nitrate, d'acétates, de phosphates, de perchlorates, de triflates et de sulfates de Li, Bi, Fe, Cu, Zn, Ru, Rh, W, Mo, Mg, Co, Ni, Sb, Yb, La, Zr, Ce, Sm, Sc, V, Cd, Al, Ag, Nd, Ca, I, B, Sr, Si, Nd, Nb, K, Na, Ga, Pb, Sn ...etc.²⁰

Ces dernières années, les *liquides ioniques* ont fait l'objet d'une attention tout à fait particulière de la part de la communauté des chimistes organiciens à cause de leurs propriétés catalytiques intéressantes *vis-à-vis* de la réaction de Biginelli, on cite à titre d'exemple:

- *Arfen et J. P. Bazureau* ont préparé une librairie de DHPMs en utilisant 10 mol% du liquide ionique [bmim][HSO₄] à caractère acide de Brønsted³⁶ (Figure I.13)

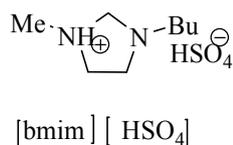


Figure.I. 13 : le liquide ionique [bmim][HSO₄]

- *F. Dong et coll.* ont utilisé un liquide ionique à tâche spécifique (Figure I.14) pour préparer une bibliothèque de DHPMs.³⁷

²⁹ Garcia, V. M.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Synlett* **2001**, 6, 741.

³⁰ Zumpe, F. L.; Flü, M.; Schmitz, K.; Lender, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1421.

³¹ Kanemoto, S.; Tomioka, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 105

³² Peng, J.; Deng, Y.; *Tet. Lett.* 2001, 42, 5917-5919

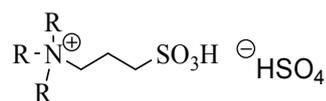
³³ Ranu, B.C.; Hajra, A.; Dey, S.S.; *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 817-818

³⁴ Kolosov, M.A.; Orlov, V.D.; Belobodorov, D.A.; Dotsenko, V.V.; *Mol. Divers.* **2009**, 13, 5-25.

³⁵ Suresh, J.; Jagir, S.; Sandhu. *ARKIVOC.* **2012**, 66-133

³⁶ Fraga-Dubreuil, J.; Famelart, M.H.; Bazureau, J.P. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, 6, 374.

³⁷ Dong, F.; Luo Jun; Zhou Xinli; Ye Zhiwen; Liu Zuliang, J. *Mol. Catalysis A: Chemical*, **2007**, 274, ,



TSILs a: R = Me; **TSILs b:** R = Et; **TSILs c:** R = n-Bu.
A = HSO₄

Figure.I. 14 : un liquide ionique à tâche spécifique

- *Yonghong Zhang et coll.*³⁸ ont utilisé le liquide ionique 1-butyl-1,3-thiazolidine-2-thione [Btto][p-TSA] (Figure I.15), à caractère acide de Brønsted dans des conditions sans solvant.

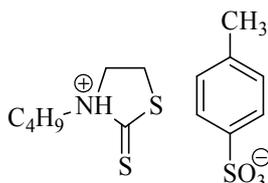


Figure.I. 15 : le 1-Butyl-1,3-thiazolidine-2-thione

- Récemment, *Zhiqing Liu et coll.*³⁹ ont reporté l'utilisation de 1-butyl-3-carboxyméthyl-benzotriazolium trifluoroacétate [C₂O₂BBTA][TFA], un liquide ionique à caractère acide de Brønsted, dans la réaction de Biginelli (Figure I.16).

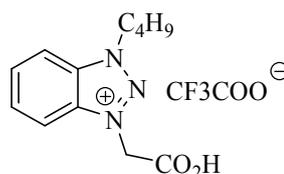


Figure.I. 16 : [C₂O₂BBTA][TFA]

- *P. Karthikeyan et coll.*⁴⁰ ont synthétisé une gamme de 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-thione en utilisant comme catalyseur un liquide ionique qui dérive d'un acide aminé, le [L-AAIL]/AlCl₃ (L-Amino Acid Ionic Liquid) (Figure I.17).

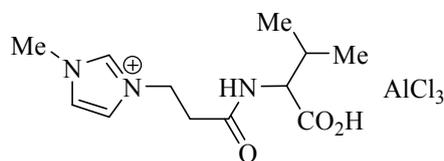


Figure.I. 17: Structure du [L-AAIL]/AlCl₃

³⁸ Yonghong, Z. ; Bin W. ; Xiaomei Z.; Jianbin H. ;Chenjiang, L.Molecules. **2015**, 20, 3811-3820.

³⁹ Zhiqing ,L;Rong, M.; Dawei, C.;Chenjiang, L.Molecules **2016**, 21, 462.

⁴⁰Karthikeyan, P.; Kumar, S. S. ; Arunrao, A.S.; Narayan, M. P. ; Bhagat, P. R. Chem. Intermed. **2013**, 39,1335.

I.4 Conclusion partielle

La large diversité de catalyseurs décrits dans la littérature pour effectuer la réaction de Biginelli nous a conduit à effectuer un premier criblage « rapide » afin de déterminer des conditions opératoires satisfaisantes pour les synthèses que nous souhaitons effectuer. Plusieurs critères ont ainsi été sélectionnés, en s'inspirant de synthèses déjà décrites :

- Réaction en absence de solvant : la plupart des aldéhydes ou des β -cétoesters étant liquides à température ambiante, ces derniers permettent l'homogénéité du milieu réactionnel.
- Séparation aisée des produits : la plupart des DHPMs formées sont facilement isolables par précipitation dans l'eau.
- Utilisation d'un liquide ionique: en raison de leur comportement catalytique et leurs propriétés physico-chimiques fort intéressantes.

II. Détermination des conditions optimales

Nous avons examiné tout d'abord la possibilité de synthétiser la dihydropyrimidinone (DHPM) (**4a**) par une condensation entre un mélange équimolaire de benzaldéhyde (**1a**), d'acétoacétate d'éthyle (**2**) et de l'urée (**3**) sous différentes conditions réactionnelles en présence d'un liquide ionique non toxique, facile à préparer à partir des produits disponibles en l'occurrence le "H-valinium hydrogénosulfate" pour élargir d'avantage l'utilisation des LIs dans la réaction de Biginelli (Schéma I.4).

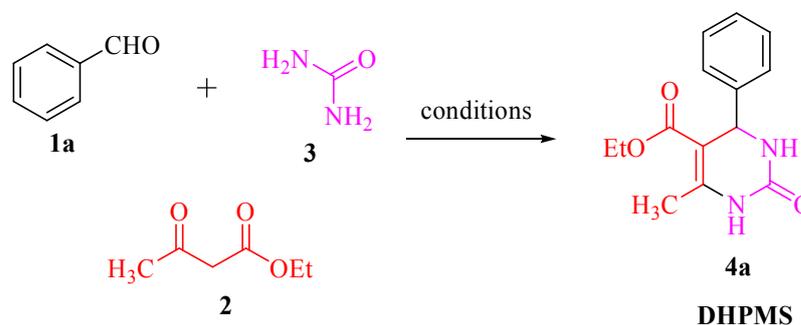


Schéma I. 4: La réaction modèle de Biginelli

II.1 Détermination du solvant approprié

Ce liquide, dans lequel la réaction est menée, joue un rôle capital, c'est lui qui détermine la température du reflux, donc de la réaction. Tout comme il solubilise les réactifs et par conséquent augmente la surface de contact et le nombre de collisions entre les réactifs. Ainsi, nous avons examiné la réaction modèle à reflux de différents solvants: EOH, CH₃CN, H₂O, et sans solvant à 120°C (inférieure au point d'ébullition du réactif limitant : le benzaldéhyde) en présence d'une quantité catalytique du liquide ionique (10 mol% à l'égard de l'aldéhyde).

Les résultats sont réunis dans le Tableau I.1:

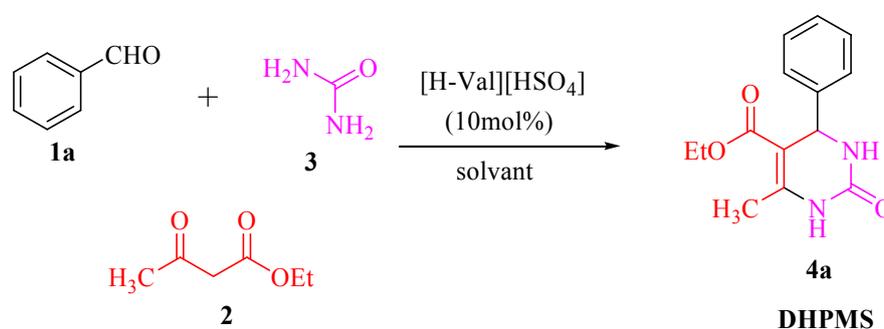


Tableau I. 1: Détermination du solvant approprié

Entrée	Solvant	Rdt (%)
1	EtOH	14
2	H ₂ O	huile
3	CH ₃ CN	83
4	SS	80

L'étude des résultats donnés par le tableau ci-dessus montre que le meilleur rendement (83%) est obtenu à reflux de l'acétonitrile (Tableau I.1, entrée 3) tandis qu'en milieu concentré le rendement est de 80% après 3 heures de chauffage à 120 °C (Tableau I.1, entrée 4).

Dans le contexte de la chimie verte, notre choix s'est porté sur la réaction dans un milieu concentré pour éviter la toxicité l'acétonitrile issue de sa décomposition thermique (le cyanide d'hydrogène, l'oxyde de nitrogène, et le mono oxyde de carbone).

II.2 Détermination de la température

La température a un effet cinétique, ainsi nous avons mené la réaction modèle sans solvant en présence de 10 mol% du LI à des différentes températures allant de la température ambiante à 140°C (Tableau I.2).

Tableau I. 2 : Détermination de la température appropriée

Entrée	Catalyseur (mol%)	Temp °C	Temps (min) (h)	Rendement (%)
1	10	Ta	24h	--
2	10	80	6h	60
3	10	120	3h	80
4	10	140	3h	80

Selon les résultats obtenus, la réaction à 120 °C (Tableau I.2, entrée 3) a montré une amélioration importante de rendement et un temps plus court comparativement aux autres températures testées.

II.3 Influence de la quantité du liquide ionique

Durant le criblage bibliographique de la réaction de Biginelli, nous avons remarqué que les liquides ioniques peuvent jouer le rôle d'un solvant, d'un catalyseur ou les deux en même temps. Nous avons donc effectué une étude en faisant varier la quantité du liquide ionique de 5 à 200 mol% dans les mêmes conditions (sans solvant à 120°C pendant 3h). Les résultats sont présentés dans le Tableau I.3.

Tableau I. 3 : Influence de la quantité du liquide ionique

Entrée	LI (mol %)	Rdt%
1	---	-
2	05	68
3	10	80
4	20	81
5	30	82
6	40	82.5
7	50	83
8	100	86
9	200	46

Parmi les différentes quantités étudiées du [H-Val][HSO₄], le meilleur rendement a été obtenu lorsque la quantité du LI est en équivalence avec le produit de départ **1a** (Tableau I.3,

entrée 8), aucun produit n'a été obtenu en l'absence du l'IL sous les mêmes conditions (Tableau I.3, entrée 1) et un rendement de 80% en présence de 10 mol% du LI (Tableau I.3, entrée 3). De ces résultats on peut conclure que le LI a joué le rôle soit d'un solvant, d'une dualité solvant-catalyseur ou d'une catalyse stoechiométrique et a un effet inhibiteur au-delà de 100 mol% .

Conditions retenues: 100 mol% du liquide ionique à 120°C

II.4 Applications des nouvelles conditions dans la préparation des DHPMs

Après avoir déterminé les conditions optimales de la réaction de Biginelli, nous allons les appliquer pour préparer quelques DHPMs avec l'utilisation d'une variété des réactifs de chaque librairie. Pour les aldéhydes nous allons employer des aldéhydes aromatiques carbocycliques et hétérocycliques; pour les composés β -dicarboxylés nous utiliserons l'acétylacétone et l'acétoacétate d'éthyle et enfin pour la troisième librairie, nous userons l'urée et la thiourée.

II.5 Préparation des dihydropyrimidinones(thiones)

Dans le même ballon, le mélange des trois réactifs, l'aldéhyde, le β -dicarboxyle, l'urée ou la thiourée, dans les proportions 1:1:1 molaires respectivement, en présence du liquide ionique le [H-Val] [HSO₄] (100 mol%) est chauffé à 120°C sous agitation magnétique pendant un temps déterminé par CCM (Schéma I.5).

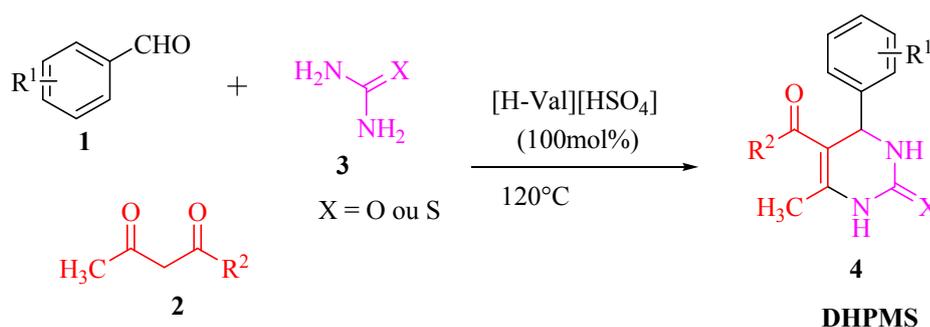


Schéma.I. 5: Applications des conditions optimales

Les points de fusion des produits synthétisés trouvés et rapportés par la littérature ainsi que les rendements sont rassemblés dans le tableau suivant (**Tableau I. 4**)

Tableau I. 4 : Les DHPMs préparées via la réaction de Biginelli

DHPMs	R ¹	R ²	X	Temps(h)	Rdt%	T _{fus} (°C)	
						Trouvée	Rapportée
4a	H	Me	S	2	83	169-170	170-171 ⁴¹
4b	4-Me	Me	S	3	78	172-173	174-175 ⁴⁶
4c	2-thiényl	Me	S	1.5	70	183-184	185-186 ⁴⁶
4d	4-Cl	Me	S	2	68	197-198	193-194 ⁴⁶
4e	4-Et	Me	S	3	77	160-161	164-165 ⁴⁶
4f	4-NO ₂	Me	S	3	83	199-201	201-202 ⁴²
4g	2,4-Cl ₂	Me	S	3	66	220-221	220-221 ⁴⁷
4h	4-OH, 3-OMe	Me	S	2.5	64	170-172	174-175 ⁴⁷
4i	H	OEt	S	3	82	254-255	252-253 ⁴³
4j	4-OMe	OEt	S	3	80	184-186	188-186 ⁴⁴
4k	2,4-Cl ₂	OEt	S	3	65	210-212	208-209 ⁴⁸
4l	4-Me	OEt	S	3	75	225-226	226-229 ⁴⁷
4m	4-NO ₂	OEt	O	3	80	209-210	207-209 ⁴⁶
4n	4-OMe	OEt	O	3	82	203-204	202-204 ⁴⁷
4o	2,4-Cl ₂	OEt	O	2.5	67	176-177	178-179 ⁴⁷
4p	4-Cl	OEt	O	2	66	211-213	212-214 ⁴⁷
4q	4-OH	OEt	O	3	87	223-225	226-229 ⁴⁸
4r	2-OMe	OEt	O	3	83	255-257	258-259 ⁴⁶
4s	H	OEt	O	3	86	201-203	202-204 ⁴⁷
4t	4-OH, 3-OMe	OEt	O	2	60	215	215 ⁴⁶
4u	4-OMe	Me	O	3	79	204 -206	206-207 ⁴⁷

II.6 Commentaire des résultats

En général, et selon la bibliographie, la réaction de Biginelli marche bien avec les aldéhydes aromatiques substitués quel que soit la nature du groupement. De bons rendements sont souvent obtenus avec les aldéhydes aromatiques substitués en position *para* ou *méta* avec des groupements électrons-attracteurs, alors que les benzaldéhydes substitués en *ortho* avec de gros groupements, le rendement diminue. Les aldéhydes hétéroaromatiques dérivés du thiophène ou du furane, généralement donnent les DHPMs correspondantes avec des rendements acceptables.

Avec nos conditions, les rendements sont généralement bons pour tous les aldéhydes que nous avons utilisés que ce soit le benzaldéhyde et ses dérivés substitués par des

⁴¹ Pryadeina, M. V. ; V. Burgart, Y.; Saloutin, V. I.; Kodess, M. I. ; Ulomskii, E. N. ; Rusinov, V. L. *Org. Chem.* **2004**, *40(6)*, 902.

⁴² Shaabani, A. ; Bazgir, A. ; Teimouri, F. *Tetrahedron .Lett.* **2003**, *44(4)*, 857.

⁴³ Jin, T. S. ; Zhang, S. L. ; Li, T. S. *Syn. Commun.* **2002**, *32(12)*, 1847.

⁴⁴ Jin, T. S. ; Zhang, S. L. ; Li, T. S. *Syn. Commun.* **2002**, *32(12)*, 1847.

groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs ou bien les aldéhydes hétérocycliques mais avec des petites nuances:

- ❖ L'aldéhyde hétéroaromatique sensible à l'acide "le thiénylcarbaldéhyde" a donné un rendement moyen 62% car ce genre d'aldéhyde donne des produits secondaires.⁴⁵
- ❖ Avec le (3-OH, 4-OMe)-benzaldéhyde, le rendement est moyen (60%) probablement à cause de l'effet électro-donneur des groupements qui désactive la fonction carbonyle.

La comparaison de nos résultats (LI à caractère acide de Bronsted/ chauffage) avec ceux de la méthode traditionnelle de Biginelli (EtOH/HCl, reflux) qui a donné pour les produits (**4a**, **4j**, **4d**, **4q** et **4r**) les rendements respectifs (**78**, **61**, **56**, **67** et **36%**), sont largement inférieurs aux rendements obtenus avec nos conditions (Tableau I. 4). De même, les temps de réaction sont beaucoup plus courts que les temps de la méthode originelle (18-48h).

II.7 Étude spectrale

DHPMs obtenues du benzaldéhyde et ses dérivés /l'urée et l'acétylacétone:

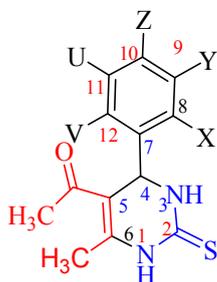


Tableau I. 5 : RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz)

comp	N1-H	N3-H	X	Y	Z	U	V	H-C4	COCH ₃	-CH ₃
4a	9.21, s, 1H	7.85, s, 1H	(X=Y=Z=U=V=H), 7.28, m, 5H.				5.27, s, 1H	2.30, s, 3H	2.11, s, 3H	
4b	9.17, s, 1H	7.71, s, 1H	(X= Y = U =V=H) 7.12, m, 4H.			(Z=CH ₃) 2.35, s, 3H.		5.11, s, 1H	2.30, s, 3H	2.11, s, 3H
4d	9.26, s, 1H	6.42, s, 1H	(X=V=H) 7.25, (dd),2H, ³ J=8.4		Z=Cl	(Y=U=H) 7.40, (dd),2H, ³ J=8.4		5.12 s, 1H	2.32, s, 3H	2.12, s, 3H
4e	9.15, s, 1H	7.52, s, 1H	(X= Y = U =V=H) 7.02, m, 4H			(Z=CH ₂ -CH ₃) 2.5, q, 2H J = 7.0 1.24, t, 3H J = 7.0		5.07, s, 1H	2.26, s, 3H	2.11, s, 3H

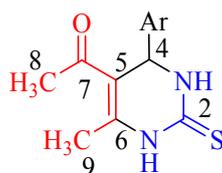
⁴⁵ Yadav, J. S. ; S. Reddy, B.V. ; Srinivas, R. ; Venugopal, C. ; Ramalingam, T. *Synthesis*, **2001**, No 29, 1341.

4f	9.40, s, 1H	7.77, s, 1H	(X=V=H) 7.18, d, 2H, J=8.5	Z = NO ₂	(Y=U=H) 7.38, d, 2H, J=8.5	5.14, s, 1H	2.30, s, 3H	2.11, s, 3H		
4g	9.17, s, 1H	9.17, s, 1H	(X=Z=Cl)		(Y=U=V=H), 6.92-7.02, m, 3H.	5.65, s, 1H	2.32, s, 3H	2.10, s, 3H		
4h	9.12, s, 1H,	7.61, d, ³ J=3.2 1H,	(X=H) 6.69, d, 1H. ⁴ J=2.2	(Y=OH) 8.92, s, 1H.	(Z=OCH ₃) 3.90,s, 3H.	(U=H) 6.7, d 1H, ³ J=8.3	(V=H) 6.65, dd, 1H, ³ J=8.3 ⁴ J=2.2	5.04, d, 1H, ³ J=3.2	2.30, s, 3H	2.24, s, 3H.

Interprétation générale de spectre ¹H (Tableau I.5)

Les spectres RMN ¹H des dérivés des DHPMs sont simples et d'interprétation facile car ils présentent tous la même empreinte d'où l'interprétation générale suivante:

- **La partie dihydropyrimidinone est caractérisée par :**
 - Le proton C4-H qui résonne généralement dans la zone (5.04-5.65 ppm) sous forme d'un singulet ou d'un doublet en cas de couplage avec N3-H avec une constante de couplage qui ne dépasse pas 3.3 Hz.
 - Les protons portés par les azotes des sommets 1 et 3:
 - * N1-H : résonne dans la zone (9.40 -8.95 ppm) sous forme d'un singulet,
 - * N3-H dans la zone (6.42-7.82 ppm) tantôt sous forme d'un singulet, si le proton n'est pas couplé avec le proton porté par C4, tantôt sous forme d'un signal large s'il y'a interaction.
- **Les substituants portés par le noyau dihydropyrimidinone.**
 - *Le noyau aromatique* (benzène) : ses protons résonnent dans la zone caractéristique (6.36-7.40 ppm), le déplacement dans cette zone est en fonction du substituant porté par le noyau benzénique.
 - *Le groupement acétyle* (CH₃-CO-) porté par le sommet C5 de la dihydropyrimidinone est caractéristique de cette série.
 - *Le méthyle (CO -CH₃) résonne dans la zone (2.26-2.30 ppm) sous forme d'un singulet.
 - *Le groupe méthyle* porté par le sommet C6 résonne dans la zone (2.11-2.41 ppm) sous forme d'un singulet (Voir **Tableau I.5** pour chaque produit).

**Tableau I. 6:** RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm)

Comp	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	Ar	Sub. arom.
4a	152.60	54.2	110	148.6	194.7	30.7	19.3	144.7; 128.9; 127.8; 126.8	----
4b	152.60	54.6	114.8	144.7	194.5	30.4	19.05	148.4 ; 138.0 ; 128.9 ; 127.5 ; 127.5 ; 128.4	Z=CH ₃ 24.8
4d	151.80	53.3	98.7	147.3	194.8	30.6	17.7	143.7 ; 128.1 ; 128.3 ; 131.7 ; 128.3 ; 128.1	Z=Cl
4e	152.50	53.6	100	147.1	195.2	27.4	18.2	148.2 ; 146.7 ; 138.0 ; 117.3 ; 114.1	Z=CH ₂ -CH ₃ 32.4 ; 14.6
4f	160.6	59.7	113.5	152.4	198.4	34.2	18.6	164.5;149.3 ; 148.0 ; 130.9 ; 122.6	Z=NO ₂
4g	151.6	51.6	97.9	150.0	196.8	27.3	21 .1	141.4 ; 133.0 ; 129.1 ; 128.4	X=Z=Cl
4h	152.7	53.8	100.1	147.3	196.5	25.4	19.8	141.6 ; 132.0 ; 128.1 ; 127.4	Z= OCH ₃ 56.1 Y= OH

Interprétation générale du spectre ^{13}C (Tableau I.6)

Les carbones du noyau dihydropyrimidinone:

- C2 résonne dans la zone (151.6-160.6 ppm) caractéristique au carbone quaternaire porteur de carbonyle;
- C4 résonne dans la zone (49.1-59.7 ppm) zone déblindée des carbones tertiaires à cause du cycle et de la double liaison en α ;
- C5 résonne dans la zone des C quaternaires (93.3-114.8 ppm) déblindé par le cycle, La double liaison et le groupe carboxylate substituant ;
- C6 résonne dans l'intervalle (144.4-152.4 ppm), carbone quaternaire plus déblindé à cause du cycle et la double liaison.

Les substituants:

- Les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 164.5-114.1ppm
- *le groupe acétyle* ayant les carbones C7, C8
 - C7 carbone quaternaire avec carbonyle, résonne dans la zone (198.5-194.5 ppm).
 - C8 carbone primaire, sort dans la zone (30.7-25.4 ppm).
 - C9 sort dans la zone des carbones primaire (21.1-18.21 ppm).

II.8 Conclusion partielle

Dans cette partie de thèse, nous avons pu développer une méthode efficace pour la synthèse des dihydropyrimidinones (thiones) différemment substituées dans *un liquide ionique acide* le $[H\text{-Val}][HSO_4]$ à 120 °C en utilisant le chauffage classique.

Ce protocole présente plusieurs avantages remarquables tels que les transformations rapides, la simplicité de la manipulation, la rentabilité, de même que le remplacement des catalyseurs et les solvants organiques. En effet, nous avons respecté les principes fondamentaux de la chimie verte: l'économie d'énergie, d'atomes et de temps.

L'utilisation de $[H\text{-Val}][HSO_4]$ comme milieu réactionnel non-volatil dans des conditions douces et rendements bons, peut engendrer l'importance d'introduire notre méthode aux travaux existants dans le domaine de la synthèse des dihydropyrimidinones (thiones) dans un liquide ionique.

Chapitre I

Deuxième partie

Post condensation des 3,4-dihydroypyrimidinthiones

I. Nouvelles voies de Synthèse des thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3-ones

I.1 Introduction

En plus de la fonctionnalisation du noyau 3,4-dihydropyrimidinone par la variation de trois librairies des réactifs, le produit de Biginelli peut être utilisé comme brique de construction des chimiothèques diversifiées de nouveaux produits par:

- 1) Oxidation partielle ou complète,⁴⁶
- 2) Réduction du noyau au hexahydropyrimidinone,⁴⁷
- 3) Alkylation et acylation des hétéroatomes,^{48,49}
- 4) Manipulation du groupe ester en position C5,⁵⁰
- 5) Manipulation du groupe méthyle en position C6 (halogénéation, nitration, sulfonation...etc.),⁵¹
- 6) Condensation du cycle pour donner les di, tri-cycles.⁵⁰(Figure I.18)

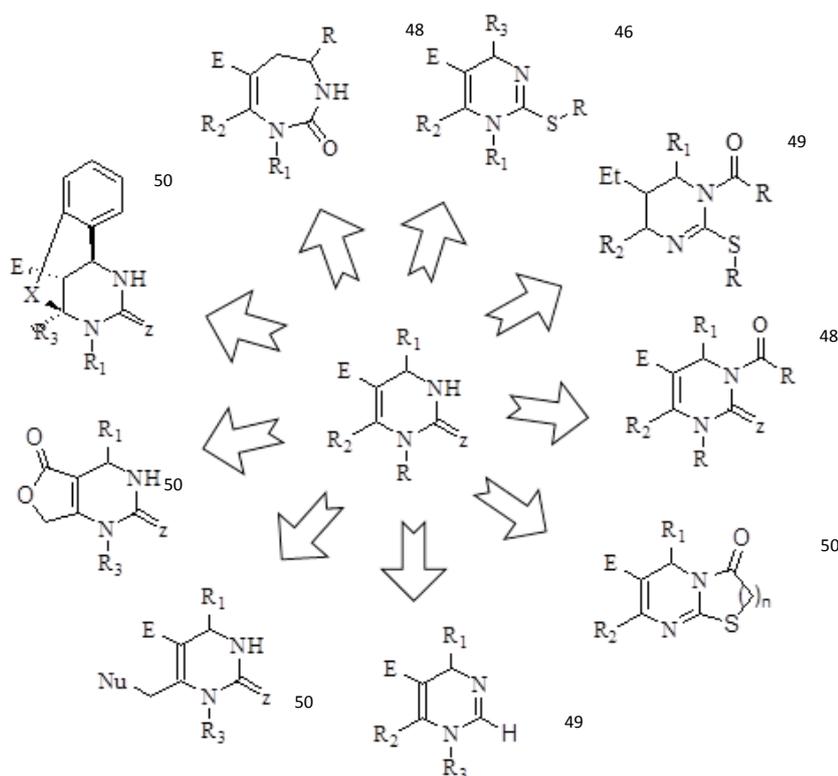


Figure.I. 18 : Utilisation des DHPMs comme synthons de départ

⁴⁶ Khanina, E. L.; Liepin'sh, E.E.; Mutsenretse, D. Kh.; Duburs, G. Khim, Geterotsikl. Soedin. **1987**, 668-671.

⁴⁷ Khanma, E. L.; Mucenice, D.; Kadysh, V. P.; Duburs, G. Geterotsikl. Soedin. **1986**, 1223-1227.

⁴⁸ Et-tan, M.; Balkan, A.; Sarac, S.; Uma, S.; Renaud, J. F. Rolland, Y. Arch. plnarm. **1991**, 324, 135-139.

⁴⁹ Akhtar, M. S.; Seth, M.; Bhaduri, A. P. J. Chem. **1987**, 268, 556-561.

⁵⁰ Kappe, C. O.; Uray, G.; Roschger, P.; Lindner, W.; Kratky, C.; Keller, W Tetrahedron **1992**, 46,5473-5480.

Parmi ces produits, les thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3-ones (Figure I.19) forment un groupe de produits possédant des propriétés chimiques et biologiques intéressantes car il engendre des molécules à masse moléculaire petite, avec plusieurs fonctions pour assurer l'encrage sur les sites de fixations,.....etc.⁵²

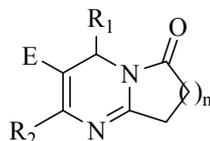


Figure.I. 19 : Les thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3-ones

I.2 Synthèse des thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3-ones

Il existe, dans la littérature, peu de synthèses des thiazolopyrimidinones à partir des DHPMs:

- La réaction à deux composants décrite par Tawfeek Ahmed Ali Yahya *et coll.*⁵³ pour la synthèse d'une série de ces composés hétérocycliques bioactifs.

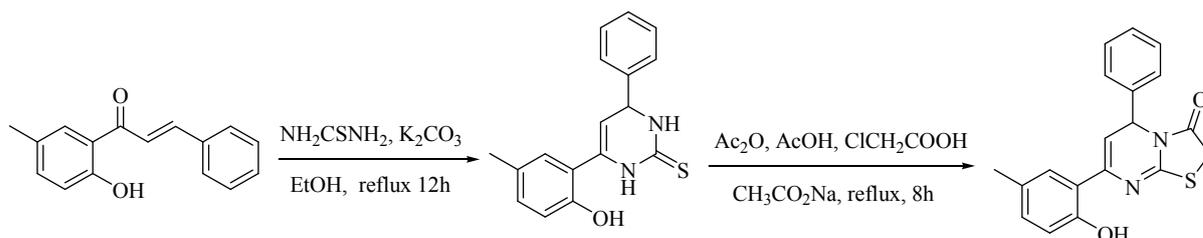


Schéma.I. 6: Synthèse de Tawfeek A. *et coll.*

- La cyclisation des 3,4 dihydropyrimidine-2(1H)-thiones en présence de l'acide chloroacétique dans le diméthylformamide reportée par.⁵⁴

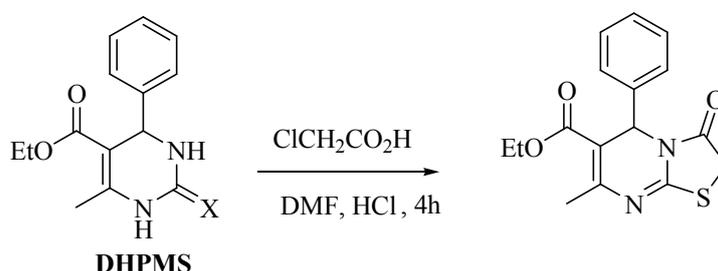


Schéma.I. 7: Synthèse de Vishant Patel *et coll.*

⁵² Aeschlach ,R.; Loliger,J.; Scott,C.B.A.;Murcia.; Butler,J.;Halliwell.; Aruoma, B. *Food Chem. Toxicol.* **1994**, *32*, 31-36.

⁵³ Tawfeek ,A.; Jalal,H.; Abdullaha.; Mokhtar ,A.; Shada, H.; Yassina.; Hassan ,M.Der Pharma Chemica, **2015**, *7*(1):106-110

⁵⁴ Ryan, K.J. ; Ray C.G.**2004**, 4th Ed., McGraw Hill .

- La condensation des 3,4 dihydropyrimidine-2-thiones avec l'acide chloroacétique en présence du AcOH/AcONa décrite par Sierzputowska-Gracz *et coll.*⁵⁵ (Schéma I.8).

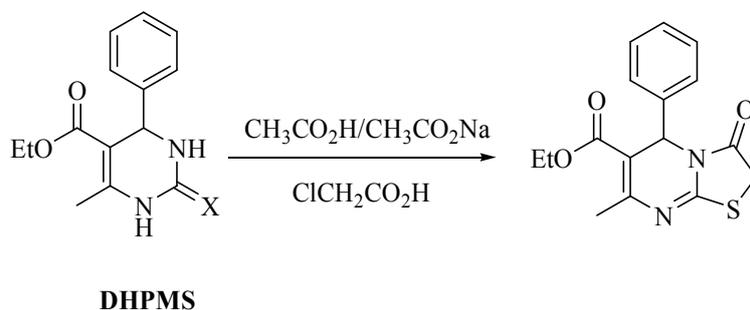


Schéma.I. 8 : Synthèse de Sierzputowska-Gracz *et coll.*

- La méthode proposée par Kulkov *et coll.*⁵⁶ qui consiste à chauffer à reflux dans le toluène les pyrimidin-2-thiones avec un léger excès du chloroacétate de méthyle en présence de la triéthylamine (Schéma I.9).

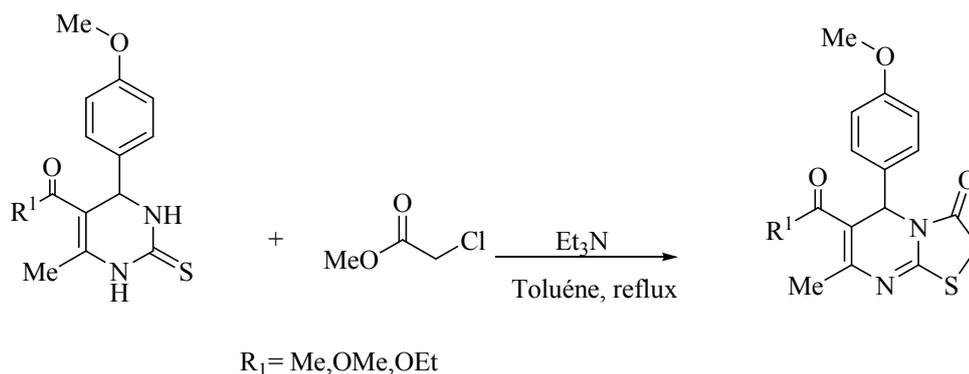


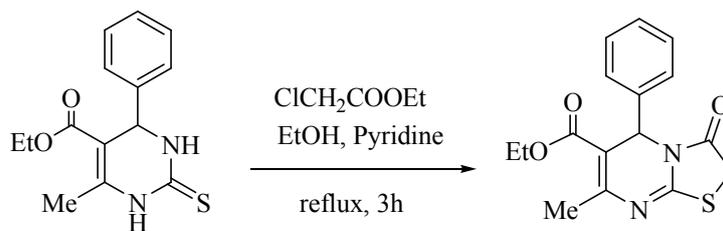
Schéma.I. 9 : Synthèse de Kulkov *et coll.*

- Une série des thiazolopyrimidinones préparée par Hu *et coll.*⁵⁷ en chauffant à reflux dans l'éthanol un mélange de la pyrimidin-2-thione et le 2-chloroacétate d'éthyle en présence de la pyridine comme catalyseur (Schéma I. 10).

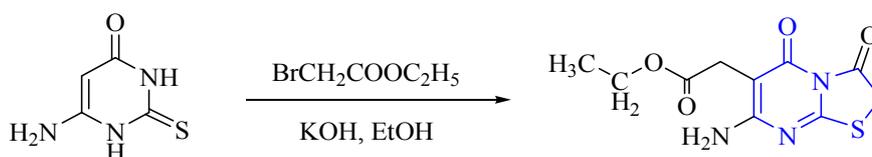
⁵⁵ Sierzputowska-Gracz, H.; Sochacka, E.; Malkiewicz, A.; Kuo, K.; Gehrke, C.; Agris, P. F. Chem. Soc. **1987**, *109*, 7171.

⁵⁶ Kulakov, I. V.; Nurkenov, O. A.; Turdybekov, D. M.; Issabaeva, G. M.; Mahmutova, A. S.; Turdybekov, K. M. Chem. Heterocycl. Comp. **2009**, *45*, 856.

⁵⁷ Hu, J.; Wang, Y.; Wei, X.; Wu, X.; Chen, G.; Cao, G.; Shen, X.; Zhang, X.; Tang, Q.; Liang, G.; Li, X. Eur. J. Med. Chem., **2013**, *64*, 292.

Schéma.I. 10: Synthèse de Hu J. *et coll.*

- La cyclocondensation d'amino-2-thiouracile avec le bromoacétate d'éthyle,⁵⁸ dans l'éthanol à reflux en présence de KOH. (Schéma I.11).

Schéma.I. 11 : Synthèse de Wyrzkiewicz E. *et coll.*

Dans le prolongement de notre démarche portant sur la synthèse et la réactivité des dérivés de la dihydropyrimidinone, nous nous sommes intéressées par le développement de nouvelles voies de synthèse des thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3-ones et l'élargissement d'avantage la bibliothèque de ces hétérocycles hybrides susceptibles de présenter des activités biologiques fortes intéressantes.

II. Développement de nouvelle voie de synthèse des thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3-ones

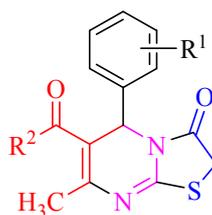


Figure.I. 20 : Les thiazolo[3,2-a]pyrimidines

II.1 Détermination des conditions optimales

Le criblage bibliographique montre que les composés thiazolopyrimidinones ont été préparés par la réaction la plus ancienne qui est la synthèse des thiazoles de Hantzsch.⁵⁹

⁵⁸ Wyrzkiewicz, E.; Wybieralska, J.; Lapucha, A. *Pol. J. Chem.* **1987**, *61*, 253.

Dans notre stratégie, nous allons effectuer cette cyclisation en faisant réagir le bromoacétate d'éthyle, utilisé par E. Wyrzkiewicz *et coll.*⁵⁶ avec la fonction thioamide de la dihydropyrimidinthione.

Afin d'acquérir de bons résultats, nous avons procédé à l'optimisation des conditions réactionnelles en étudiant successivement l'influence :

- du solvant,
- de la température, et
- du catalyseur.

Sur la réaction modèle suivante (Schéma I. 12).

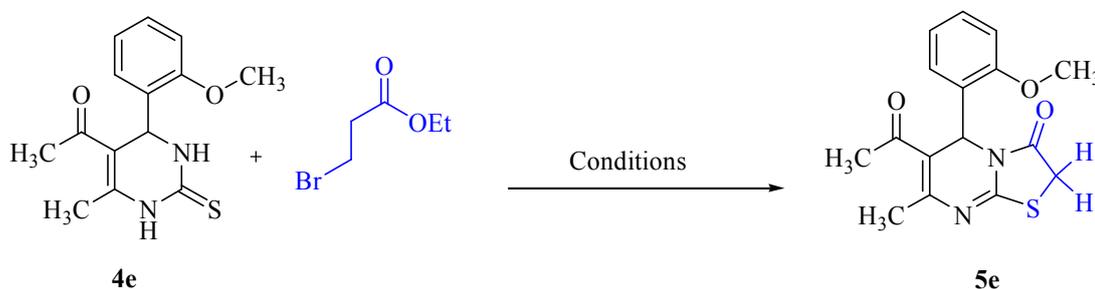


Schéma.I. 12 : La réaction modèle

II.2 Étude de l'influence du solvant

Initialement, nous avons étudié la réaction modèle dans l'éthanol (EtOH), le solvant le plus utilisé. Les résultats obtenus montrent que le produit de condensation (5e) est obtenu avec un rendement qui ne dépasse pas 40% après 24 h de reflux.

Afin d'améliorer le rendement, la même réaction est faite dans l'eau, l'acétone et dans l'isopropanol (Tableau I.7).

Tableau I. 7 : Détermination du solvant approprié

Entrée	Solvant	Rdt (%)
1	EtOH	40
2	H ₂ O	huile
3	Acétone	77
4	isopropanol	37

⁵⁹ Hantzsch, A. ; Weber, H. J. ;Berichte.**1887**, 20, 3118.

Le tableau montre que le meilleur rendement est obtenu en utilisant l'acétone comme milieu réactionnel (**Tableau I.7**, entrée 3).

Ainsi, nous avons opté pour l'utilisation de l'acétone comme milieu réactionnel.

II.3 Étude de l'influence de la température

Pour déterminer l'effet de la température, nous avons mené la réaction modèle dans l'acétone à différentes températures (**Tableau I.8**).

Tableau I. 8 : L'effet de la température

Entrée	T(°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	T.amb	24	---
2	40	3	42
3	reflux	3	77

Le meilleur rendement est obtenu en chauffant à reflux de l'acétone (**Tableau I.8**, entrée 3).

II.4 Étude de l'influence du catalyseur

Nous avons testé la réaction modèle avec deux catalyseurs à caractère acide (HCl) et basique (K₂CO₃), nous avons remarqué que l'utilisation d'une quantité catalytique d'HCl (1N) (10 mol%) dans l'éthanol ; le solvant le plus utilisé; a donné le produit désiré (**5e**) avec un rendement de 78 % après 8h de chauffage à reflux, tandis que l'utilisation d'une quantité catalytique de K₂CO₃ (10 mol%) a donné le produit (**5e**) avec un rendement de 62% après 24 h de chauffage à reflux.

En menant la réaction dans l'acétone sans ajout de catalyseur, le produit désiré (**5e**) est obtenu avec un rendement de 77% après juste 3h de chauffage à reflux (**Tableau I.9**).

Tableau I. 9 : Optimisation des conditions réactionnelles

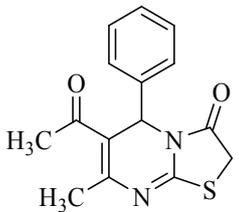
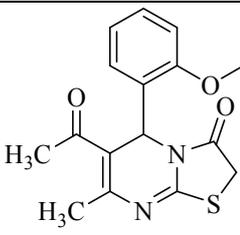
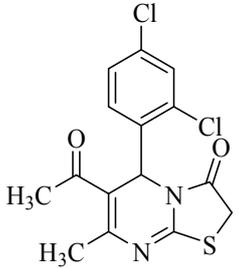
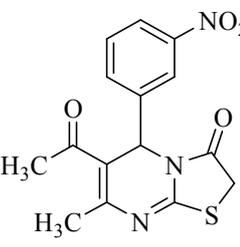
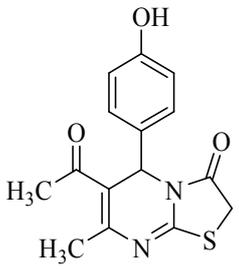
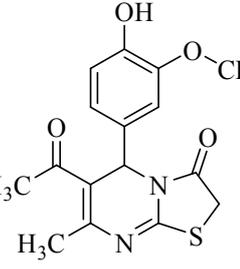
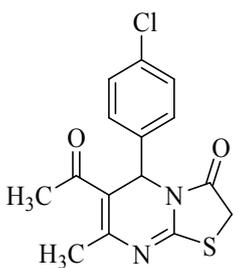
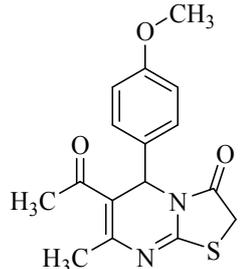
Paramètres étudiés	Essais	Conditions retenues
Solvant	EtOH, <i>i</i> -PrOH, Acétone	Acétone
Catalyseur	K ₂ CO ₃ , HCl	-
Température	T.amb., 40°C, reflux (56°C)	reflux
Temps de réaction	Suivi par CCM	3h

Ainsi, nous avons déterminé de nouvelles conditions pour la synthèse des thiazolo - pyrimidinones : l'acétone à reflux

II.5 Généralisation des conditions optimales

Nous avons appliqué ces nouvelles conditions pour préparer toute une bibliothèque des phénylthiazolo[3,2-a]pyrimidinones (**5a-h**) en faisant varier les DHPMs de départ (Tableau I.10).

Tableau I. 10 : Les phénylthiazolo[3,2-a]pyrimidinones préparés

N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)	N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)
5a		80	245	5e		77	238
5b		72	232	5f		78	196
5c		78	236	5g		71	201
5d		82	229	5h		76	212

Tous les produits synthétisés ont été identifiés par les analyses spectroscopiques usuelles (RMN ^1H et RMN ^{13}C) qui sont en parfait accord avec les structures proposées.

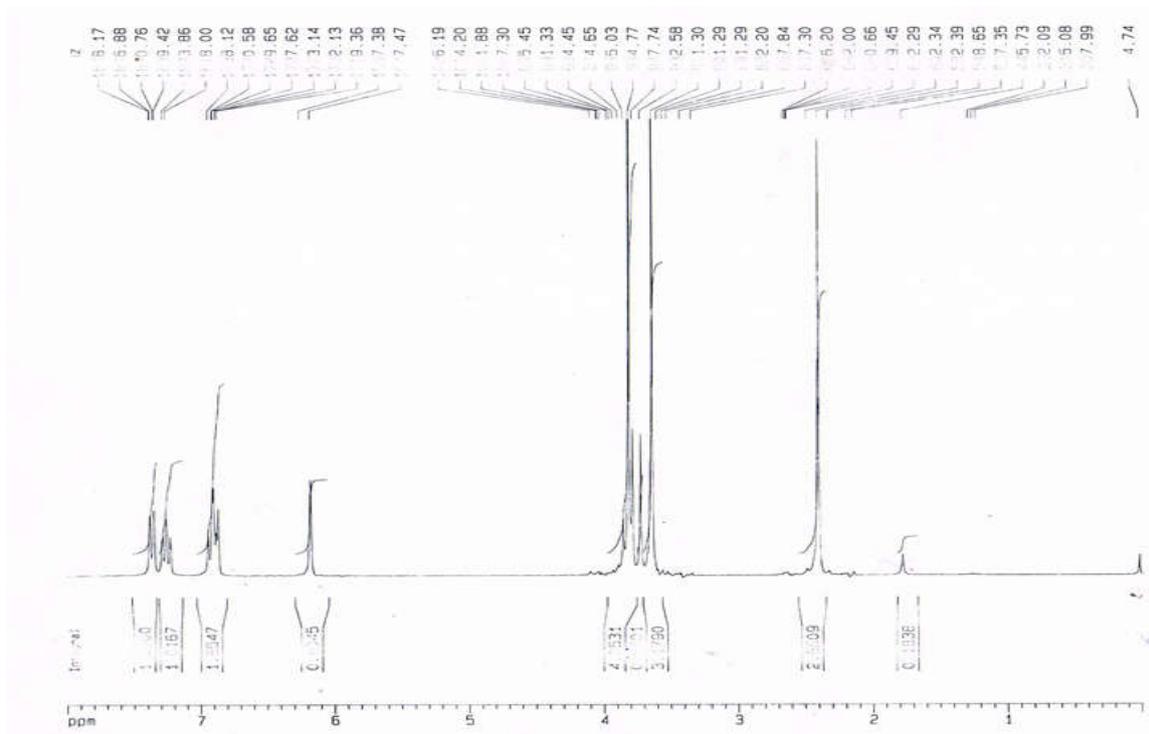


Figure.I. 21 : Spectre RMN ^1H du composé (**5e**)

Interprétation générale des spectres

- Cette série de produits est caractérisée par la disparition des signaux des protons portés par les azotes N1-*H* et N3-*H* dans les zones (9.40 -8.95 ppm) et (6.42-7.82 ppm) respectivement.
- **le noyau pyrimidine.**
L'analyse du spectre de résonance magnétique du proton (RMN ^1H) du composé (**5e**) montre l'apparition d'un multiplet dans l'intervalle 7.35-7.22 ppm d'intégration 4H attribué aux protons portés par le noyau benzénique. Le proton C4-*H* apparaît à 6.12 ppm sous forme d'un singulet.
- **le noyau thiazolone**
Les 2 protons portés par le sommet C2 du cycle thiazolique (S-CH₂) sortent à 3.76 ppm sous forme d'un multiplet.

II.6 Mécanisme réactionnel proposé

La première étape est une condensation entre la dihydropyrimidinone et le bromoacétoacétate d'éthyle qui mène à la formation de l'intermédiaire A. L'attaque nucléophile du groupement NH sur le carbone du groupement ester donne le produit désiré après départ d'éthanol (Schéma I.13)

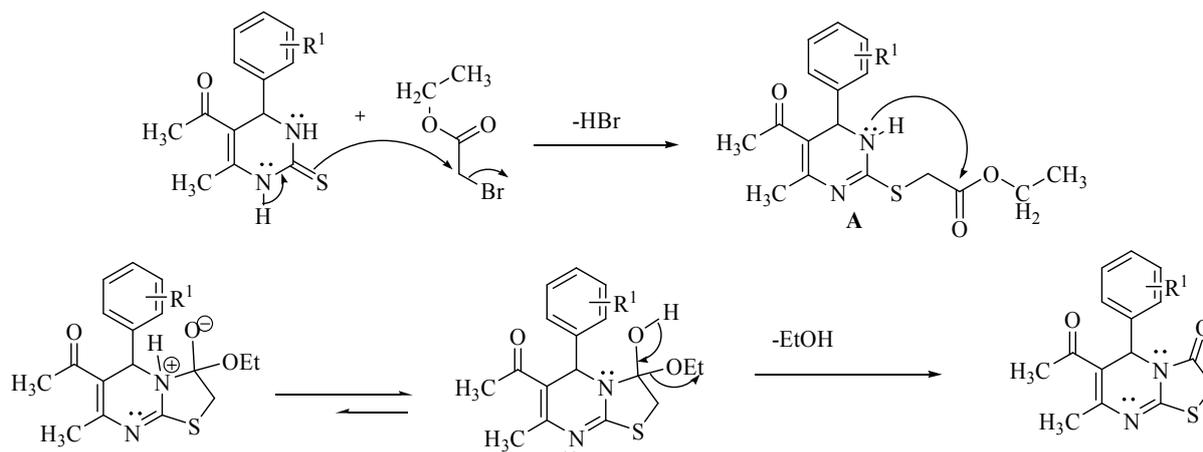


Schéma.I. 13: Mécanisme réactionnel proposé

II.7 Conclusion partielle

Dans cette partie, nous avons préparé une bibliothèque riche en produits thiazolopyrimidinones dans l'acétone comme milieu réactionnel et sans addition de catalyseur. Cette nouvelle voie de synthèse se fait facilement par rapport aux méthodes précédemment décrites.

Du point de vue chimique, ces dernières années, l'intérêt pour ces composés est grandissant, car ils possèdent un méthylène actif qui fait d'eux de bons nucléophiles en synthèse organique. Ainsi, ces composés vont nous servir comme synthons de départ pour préparer les arylidènes correspondants.

III. Nouvelles voies de Synthèse des 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines

Les activités biologiques des 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines ont attiré l'attention des chimistes organiciens, ainsi plusieurs méthodes ont été reportées pour préparer ces produits, parmi les quelles on cite:

- Sherif *et coll.*, en 1993,⁶⁰ ont préparé une bibliothèque bien fournie en dérivés 2-aryl thiazolopyrimidinones par la condensation des thiazolopyrimidinones avec une quantité équimolaire de l'isatine dans l'éthanol (Schéma I.14).

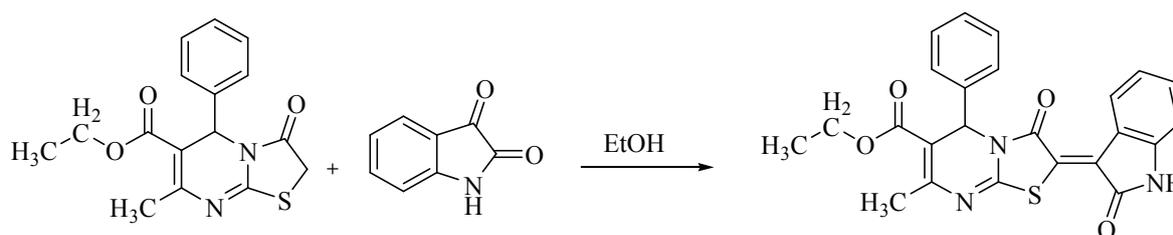


Schéma.I. 14: Condensation des thiazolopyrimidinones avec l'isatine

- Tawfeek Ahmed Ali Yahya *et coll.*⁴⁷ ont rapporté la synthèse des benzyldène-2*H*-thiazolopyrimidinones par la condensation des thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5*H*)-ones, des aldéhydes aromatiques dans l'éthanol à reflux en présence de la pipéridine comme catalyseur (Schéma I.15).

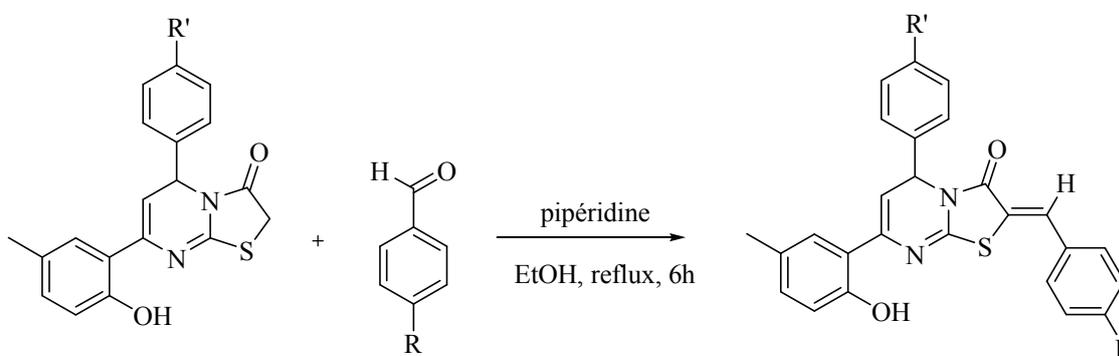


Schéma.I. 15 : Synthèse des arylidènes en présence de la pipéridine

- A. F. Rostom *et coll.*⁶¹ ont synthétisé une série des arylthiazolopyrimidinones en traitant des thiazolopyrimidinones avec l'acide chloroacétique et des aldéhydes aromatiques dans un mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique (Schéma I.16).

⁶⁰ Sherif, S.M., Youssef, M.M., Mobarak, K.M., Abdel-Fattah, A.M., **1993**. A convenient synthesis of thiazolopyrimidines, thiazolodipyrimidines and heterocyclthiazolopyrimidines. *Tetrahedron* 49, 9561–9572.

⁶¹ Rostom, S. A. F.; Shalaby, M. A.; El-Demellawy, M. A. *Eur. J. Med.Chem.*, **2003**, 38, 959–974.

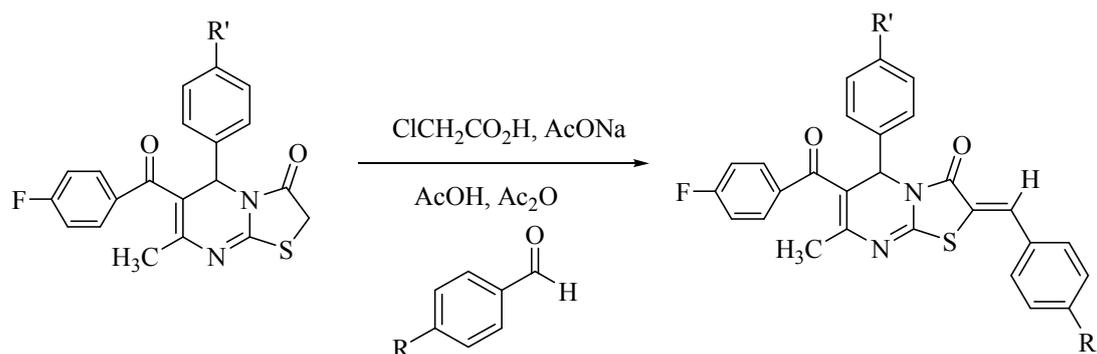


Schéma.I. 16: Synthèse des arylidènes en présence de $\text{ClCO}_2\text{H}/\text{Ac}_2\text{O}$

- Récemment, en 2015, H. Nagarajaiah *et coll.*⁶² ont reporté la synthèse des arylidène thiazolopyrimidinones en présence d'acétate d'ammonium dans l'éthanol tiède (Schéma I.17).

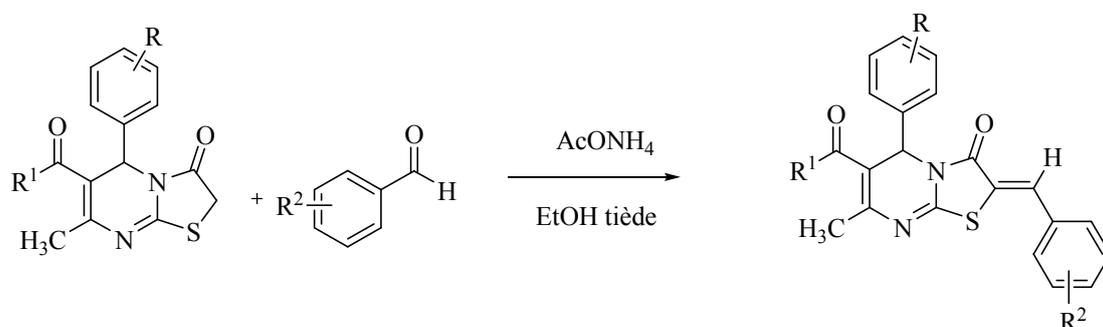
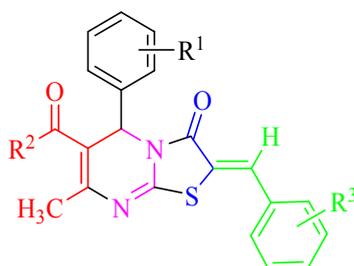


Schéma.I. 17 : Synthèse des arylidènes en présence d' AcONH_4

III.1 Développement de nouvelle voie de synthèse des 2-arylidène thiazolo [3,2a]pyrimidines (6)



(6)

Figure.I. 22 : Synthèse des 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines

⁶² Nagarajaiah, H. ; Ahmed, I.; Khazi M.; Shahina Begum, N. J. Chem. Sci. Vol. 127, No. 3, **2015**, pp. 467–479.

Dans le cadre de nos travaux axés sur la synthèse des hétérocycles et le développement de nouvelles voies de synthèse rapides et efficaces, nous nous sommes intéressées à la synthèse de nouveaux dérivés de 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines à partir des thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-ones en usant du méthylène actif en position C3 des noyaux thiazoliques qui confère à ces molécules un caractère nucléophile vis-à-vis des aldéhydes.

III.1.1 Détermination des conditions optimales

L'optimisation des conditions réactionnelles a été effectuée sur la réaction modèle suivante (Schéma I.18).

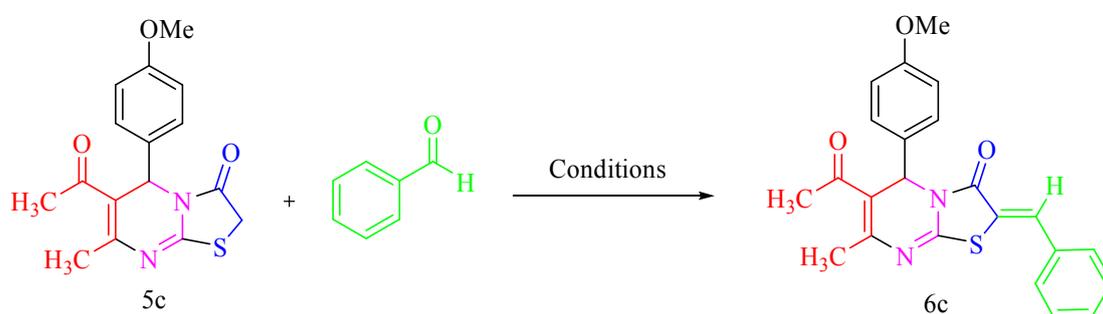


Schéma.I. 18: Optimisation des conditions réactionnelles

Sur cette réaction, nous avons étudié successivement l'effet des paramètres suivants :

- La température,
- La nature du solvant,
- La nature et la quantité de catalyseur,
- Le temps de réaction approprié a été déterminé par CCM.

III.1.2 Étude de l'influence du solvant

Afin de déterminer le bon solvant, la réaction modèle est effectuée dans différents solvants à reflux sans ajout de catalyseur: le méthanol et l'éthanol ont donné le produit (**6c**) avec un rendement de 65% et 82% respectivement après deux heures de reflux. Cependant, aucun résultat n'a été observé en effectuant la réaction dans l'éthanol aqueux à 50% ou dans l'acétonitrile.

Nous avons choisi l'éthanol comme solvant adéquat pour cette condensation.

III.1.3 Étude de l'influence du catalyseur

Étant donné que cette réaction est une réaction de Knoevenagel, différents catalyseurs acides (PhB(OH)_2 , SnCl_2 , et $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) et basiques (DMAP, NH_4OAc , K_2CO_3 , et Et_3N) ont été testés. La catalyse acide a donné de mauvais rendements (Tableau I.11, entrées 7-9) alors que la catalyse basique a montré des résultats quasiment pareils à ceux obtenus avec l'utilisation de l'éthanol à reflux (Tableau I.11, entrées 10-16), ainsi,

Nous avons choisi la réaction sans catalyseur.

III.1.4 Étude de l'influence de la température

La température a un effet cinétique sur le déroulement de la réaction, ainsi, nous avons effectué la réaction modèle dans l'éthanol à différentes températures (Tableau I.11, entrées 1-3). A température ambiante, aucun résultat n'a été observé après 24h d'agitation (Tableau I.11, entrée 1). En chauffant la réaction à 40 °C, le produit désiré est obtenu avec un rendement de 40% après 10h (Tableau I.11, entrée 2). Alors qu'au reflux, le 2-benzilidène thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one est obtenu avec un rendement de 82% après 2h de reflux (Tableau I.11, entrée 3), ainsi,

Notre choix fut porté sur le chauffage à reflux d'éthanol.

Tableau I. 11 : L'optimisation des conditions réactionnelles

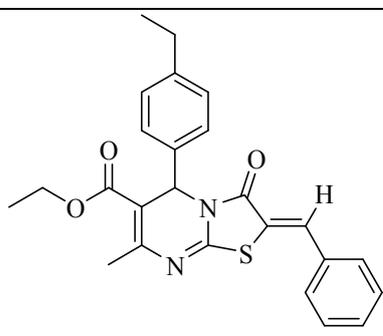
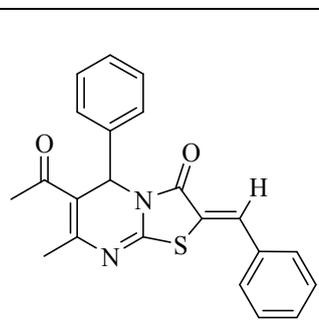
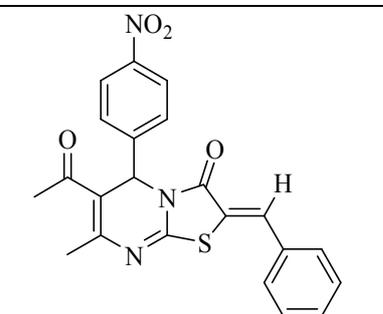
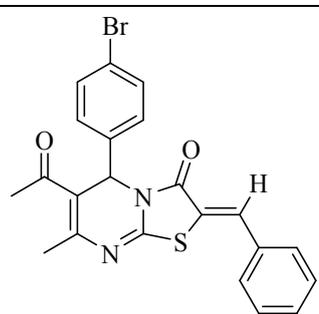
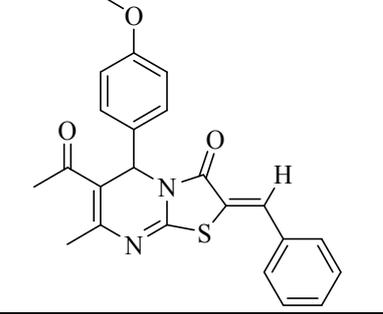
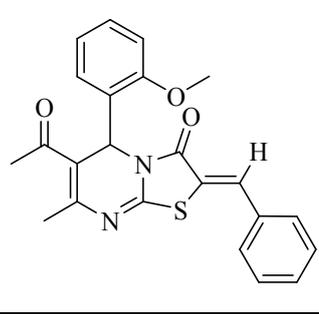
Entrée	Solvant	Temps (h)	Catalyseur	Catalyseur (%)	Température (C°)	Rdt (%)
1	EtOH	24	-	-	t.a.	-
2	EtOH	10	-	-	40	40
3	EtOH	2	-	-	reflux	82
4	MeOH	2			Reflux	65
5	EtOH-H ₂ O	2	-	-	Reflux	-
6	CH ₃ CN	2	-	-	Reflux	-
7	EtOH	2	PhB(OH)_2	10	Reflux	27
8	EtOH	2	SnCl_2	10	Reflux	23
9	EtOH	2	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	10	Reflux	26
10	EtOH	2	DMAP	5	Reflux	70
11	EtOH	2	DMAP	10	Reflux	72
12	EtOH	2	K_2CO_3	5	Reflux	64
13	EtOH	2	K_2CO_3	10	Reflux	64
14	EtOH	2	Et_3N	20	Reflux	55
15	EtOH	2	NH_4OAc	5	Reflux	72

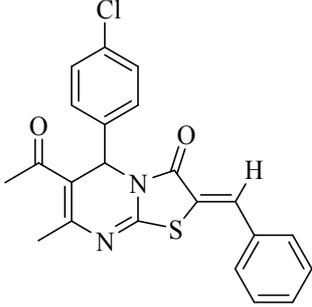
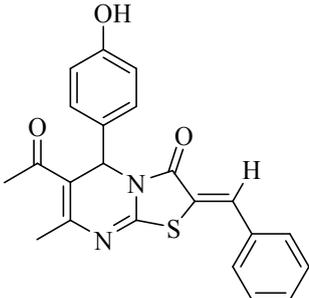
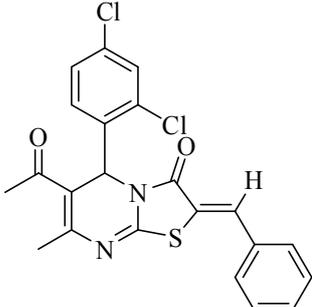
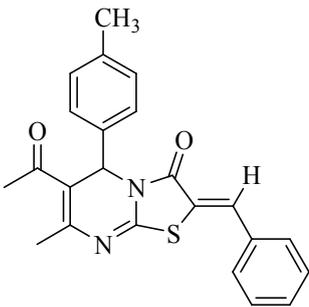
Ainsi, nous avons développé de nouvelles conditions (éthanol à reflux)

III.1.5 Généralisation de nouvelles conditions:

Après avoir déterminé les conditions optimales, nous les avons appliqués pour préparer une série des dérivés de 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines (**6a-j**) à partir des phénylthiazolo[3,2-a]pyrimidinones correspondants. Les points de fusion, les rendements et les temps de réaction des produits synthétisés sont rassemblés dans le **Tableau I.12**.

Tableau I. 12 : les 2-arylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidines préparés (ajouter les pf)

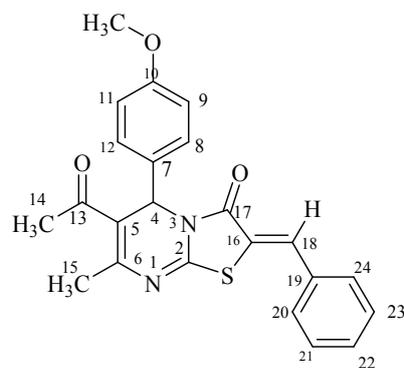
N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)	N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)
6a		84	214	6f		77	254
6b		78	223	6g		85	246
6c		82	216	6h		80	243

6d		86	245	6i		74	236
6e		78	234	6j		74	216

Les structures des composés **(6a-j)** ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H , RMN ^{13}C et Rx), et sont conformes à celles proposées.

Interprétation générale des spectres:

Les spectres RMN ^1H des **2-benzylidène thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-ones** sont simples et d'interprétation facile car ils présentent tous la même empreinte.



(6c)

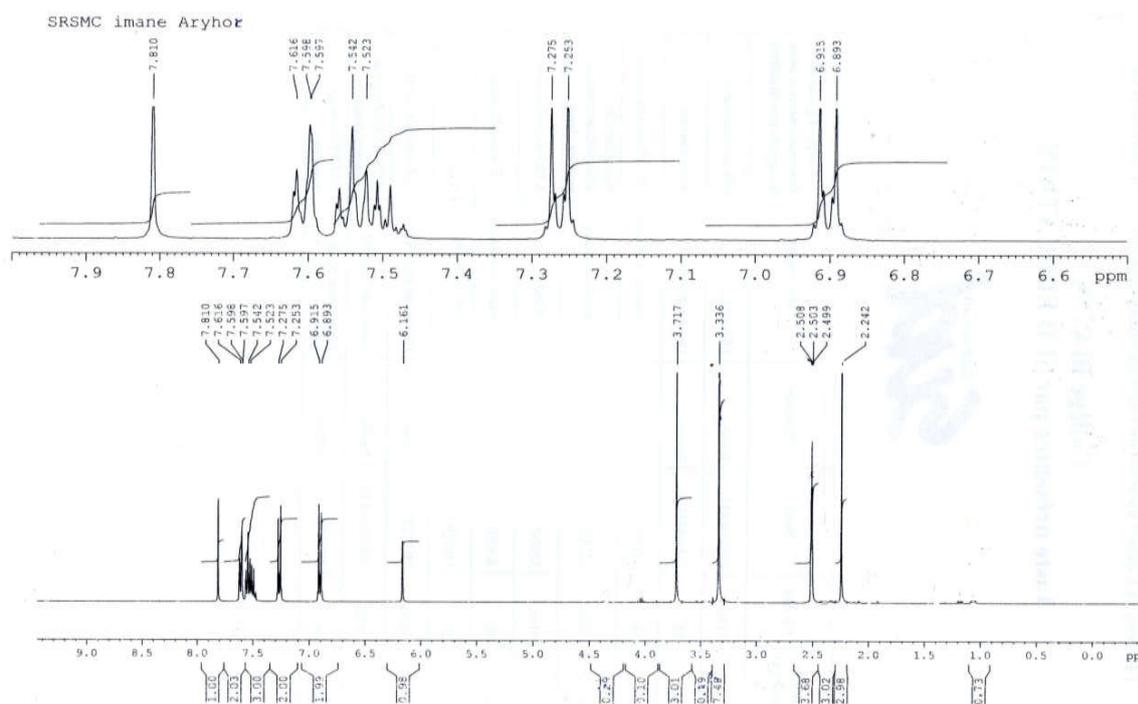


Figure.I. 23 : L'analyse spectrale RMN ¹H du composé (6c)

- **Le proton du noyau DHPM:**
 - Le pic du proton C4-H : sort généralement dans la zone (6.20 – 6.50 ppm) sous forme d'un singulet.
- **Le noyau aromatique (benzène) :**
 - Ses protons résonnent dans la zone (6.85-7.25 ppm), où le déplacement chimique dans cette zone dépend de substituant porté par le noyau benzénique.
- **Le groupement acétyle :**
 - Le pic du méthyle (CO-CH₃) résonne dans la zone (2.40 – 2.60 ppm) sous forme d'un singulet.
- **Le groupement méthyle :**
 - Le pic correspondant au groupement méthyle porté par le sommet C6 sort dans la zone (2.11-2.30 ppm) sous forme d'un singulet.
- **Le pic du proton C18-H porté par la double liaison :** sort généralement dans la zone (7.75 – 7.90 ppm) sous forme d'un singulet.

RMN ¹³C

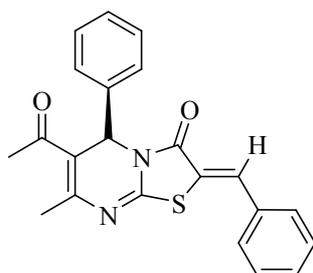
Les spectres RMN ¹³C, présentent pratiquement les mêmes pics caractéristiques des carbones des différents produits.

- **Les pics caractéristiques du noyau dihydropyrimidinone sont :**

- **C2**, un carbon quaternaire apparait dans la zone (158.8-159.2 ppm)
- **C4** sort dans la zone caractéristique du carbone tertiaire porteur de substituant aryle (53.30-55.51 ppm).
- **C5** sort dans la zone caractéristique du carbone quaternaire porteur de la fonction carbonyle (131.32-132.21 ppm).
- Et enfin le **C6** sort dans la zone (148.42-149.82 ppm).
- **Les pics caractéristiques des différents substituants sont:**
 - Le **C7**, un carbon quaternaire du noyau aromatique, apparait dans la zone (135.5-146.6 ppm) dont les faibles valeurs sont obtenues avec les substituant en ortho à effet inductif attracteur et donneur mésomère .
 - Les autres carbones résonnent dans la zone (110-115) : Les carbones tertiaires présentent un déplacement chimique plus blindé que les carbones quaternaires.
- **Le groupement acétyle :**
 - **C13**, carbone quaternaire avec carbonyle, apparait dans la zone (194-197.8 ppm) ;
 - **C14** carbone primaire, apparait dans la zone (29.5-30.5 ppm).
- **Le méthyle :**
 - Le carbone **C15** apparait dans la zone des carbones primaires (23-24 ppm)
- **les pics caractéristiques du noyau thiazole :**
 - Le carbone de la fonction cétone résonne généralement dans la zone (162.6-165.1 ppm).
 - **C16** sort dans la zone caractéristique du carbon quaternaire porteur de la double liaison (114.33-146.23ppm).
 - Et enfin le **C18** sort dans la zone (142.41-144.82 ppm).

Cristallographie :

La structure de la molécule (**6f**) a été confirmée par diffraction des rayons X réalisée au laboratoire de la cristallographie (Unité de Recherche de physique, Université des Frères Mentouri-Constantine). D'après la structure cristallographique représentée dans la **Figure I.25**, nous avons pu déterminer d'une part, la configuration Z de la double liaison entre les carbones C₁₆-C₁₇ pour ces cristaux, et d'autre part, confirmer la position 1-2 de la double liaison C=N et *la configuration absolue (R) du carbone C₄*.



(6f)

Tableau I. 13 : Données cristallographiques du composé (6f)

Paramètres structuraux	
$C_{44}H_{36}N_4O_4S_2$	
M=374.11	
Monoclinic, C2/c	
$a=20.4380 (17) \text{Å}^\circ$	
$b = 6.0827 (4), \text{Å}^\circ$	
$c = 29.858 (3) \text{Å}^\circ$	
$\alpha = 90^\circ$	
$\beta = 91.765 (8)^\circ$	
$\gamma = 90^\circ$	
volume = $3710.1 (3) \text{Å}^3$	
Z=4	

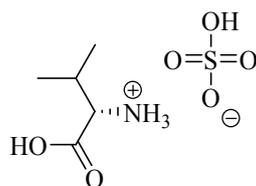
III.2 Conclusion partielle

Dans cette partie de thèse, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse douce, efficace et facile à mettre en œuvre des arylidènes thiazolopyrimidinones. Ces composés sont importants dû à la présence de la fonction "énone" qui leur confère de diverses activités biologiques. En plus, ces composés sont des intermédiaires importants en synthèse organique, ils servent comme synthons de départ pour la synthèse des produits hétérocycliques d'une physiologie importante (reste en perspective).

Partie expérimentale I

Première partie***SYNTHESE DES DIHYDROPYRIMIDINONES (DHPM_S)*****1. Préparation de [H-Val] [HSO₄]**

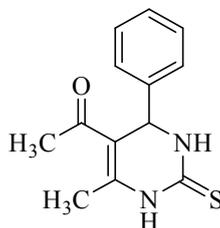
Dans un ballon bien sec, un mélange de l'acide aminé (L-valine) (20.0 mmol, 2.343 g) et de l'acide sulfurique (20.0 mmol, 1.962 g) est agité à température ambiante pendant 12 h. Le L-valinium hydrogénosulfate [H-Val][HSO₄] a été obtenu sous forme d'un liquide marron visqueux (390 mg, 90%).⁶³



RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 170.51(COOH); 57.63(CHCO); 29.30[CH(CH₃)₂]; 18.34 and 17.94 (2 x CH₃).

2. Préparation des dihydropyrimidinones(thiones) (4a-v)

Un mélange d'aldéhyde (1.0 mmol), de β-cétoester (1.0 mmol), de l'urée/thiourée (1.5 mmol) et [HVal] [HSO₄] (100 mol%) est chauffé à 120°C sous agitation magnétique pendant un temps approprié (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). Le mélange réactionnel, refroidi à température ambiante, est versé sur la glace (30g) et agité pendant 5-10 minutes. Le solide formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

5-(Acétyl)-6-méthyl-4-phényl-3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione (4a)**(4a)**

La DHPM (4a) a été obtenue sous forme d'un solide blanc à partir de 0.106 ml du benzaldéhyde, 0.32 ml de l'acétylacétone et 0.22 g de la thiourée.

⁶³ Tebabel, I.; Boumoud, T.; Boumoud, B.; Debache, A. **2016**. *Letters in Organic Chemistry*. 13, 000-000

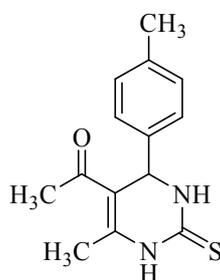
	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4a	Solide blanc	83	169-170

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.21(s,1H,N₁-H), 7.85 (s, 1H, N₂-H), 7.37-7.24 (m, 5H, CH_{arom}), 5.27 (d,1H, J = 3.2Hz, C₄H), 2.30 (s, 3H, CH₃); 2.11 (s, 3H, CH₃) .

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 194.70 (COMe); 152.62 (C2); 148.63 (C6); [144.73; 128.94; 127.85; 126.85 C_{arom}]; 110 (C5); 54.20 (C4); 30.71 (COCH₃); 19.31 (CH₃)

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3259 (NH); 1701 (C=O ester); 1678 (C=O conjugué avec C=C); 1238 (CN).

5-(Acétyl)-6-méthyl-4-(4-méthylphényl)-3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione (4b)



(4b)

La DHPM (**4b**) a été obtenue sous forme de cristaux jaune à partir de 0.120 ml de *p*-tolualdéhyde, 0.32 ml de l'acétylacétone et 0.22 g de la thiourée.

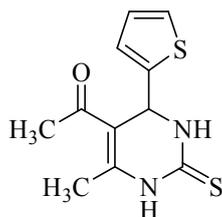
	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4b	Cristaux jaunes	78	172-173

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz): 9.17 (s,1H,N₁-H); 7.71 (s,1H,N₃-H); 7.12 (m, 4H, CH_{arom}) ; 5.11 (s, 1H, C₄H) ; 2.35 (s, 3H, CH₃); 2.30 (s, 3H, CH₃); 2.11 (s, 3H, CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm):) : 194.70 (COMe); 152.60 (C2); 148.61 (C6); [144.72; 128.91; 127.82; 126.83] C_{arom}; 110.12 (C5); 54.19 (C4); 30.7 (COCH₃); 25.01 (CH₃) 19.30(CH₃)

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3244 (NH); 1705 (C=O ester); 1649 (C=C conjugué avec C=O); 1223 (CN).

5-(Acétyl)-6-méthyl-4-(2-thiényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione (4c)



(4c)

La DHPM (4c) a été obtenue sous forme d'une poudre marron à partir de 334.24 mg du thiophène-2-carbaldéhyde, 0.1 ml d'acétylacétone et 90.09 mg de la thiourée.

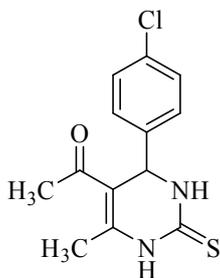
	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4c	Poudre marron	70	183-184

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 9.36 (s, 1H, $\text{N}_{1\text{-H}}$), 8.01 (d, 1H, $^3J=1.3\text{Hz}, \text{N}_{3\text{-H}}$), 7.37 (dd, 1H, $^3J=4.1\text{Hz}, ^4J=1.6\text{Hz}, \text{C}2'\text{H}_{\text{arom}}$), 7.01 (m, 2H, $\text{C}3'\text{H}_{\text{arom}}, \text{C}4'\text{H}_{\text{arom}}$), 5.53 (dd, 1H, $J=3.60\text{Hz}, \text{CH}$), 2.27 (s, 3H, COCH_3), 2.18 (t, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 194.30, 152.71, 149.00, 148.70, 127.21, 125.32, 124.41, 110.92, 49.73, 30.60, 19.32.

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

5-(Acétyl)-6-méthyl-4-(4-chlorphényl)-3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione (4d)



(4d)

La DHPM (4d) a été obtenue sous forme des cristaux jaune pale à partir de 140.56 mg de 4-chlorobenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétylacétone et 0.22 g de la thiourée.

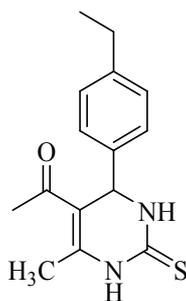
	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4d	solide jaune pale	68	197-198

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm, J Hz): 9.26 (s, 1H, $\text{N}_{1\text{-H}}$); 6.42 (s, 1H, $\text{N}_{3\text{-H}}$); 7.40 (dd, 2H, $^3J=8.4, \text{CH}_{\text{arom}}$); 7.25 (dd, 2H, $^3J=8.4, \text{CH}_{\text{arom}}$); 5.12 (s, 1H, CH); 2.32 (s, 3H, CH_3); 2.12 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 196.80 (COCH $_3$); 151.81 (C2); 147.32 (C6); [143.70; 131.71 ; 129.09 ; 128.29;128.10 ; 126.60] C $_{arom}$; 98.71 (C5); 53.32 (C4);27,31(COCH $_3$) ; 17.70 (subst Me).

IR (KBr) (ν_{max} cm $^{-1}$): 3244 (NH); 1705 (C=O cétone); 1649 (C=C conjugué avec C=O); 1223 (CN).

5-(Acétyl)-6-méthyl-4-(4-éthylphényl)-3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione (4e)



(4e)

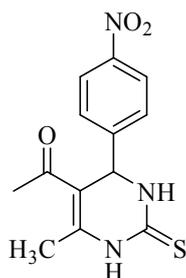
La DHPM (4e) a été obtenue sous forme de cristaux blancs à partir de 134.08 mg de 4-éthylbenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétylacétone et 0.22 g de la thiourée.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4e	Cristaux blancs	77	160-161

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm, J Hz): 9.15(s,1H,N $_1$ -H); 7.52 (s,1H,N $_3$ -H); 7.02 (m,4H,CH $_{arom}$) ; 5.07 (s,1H,CH) ; 2.26 (s,3H,CH $_3$) ;); 2.11 (s,3H,CH $_3$) ; 2.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH $_2$ CH $_3$), 1.24 (t, J =7.1 Hz, 3H, CH $_2$ CH $_3$) .

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 195.20 (COCH $_3$); 152.51 (C2); 147.31 (C6); [148.21; 146.72 ;138.00; 117.30 ;114.10]C $_{arom}$; 100.10 (C5); 53.62 (C4); 32,40(CH $_3$ CH $_3$) ;27,31 (COCH $_3$) ;18.20 (subst Me) ;14 ,60(CH $_2$ CH $_3$).

5-(Acétyl)-6-méthyl-4-(nitrophényl)-3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione (4f)



(4f)

La DHPM (**4f**) a été obtenue sous forme d'une solide brique à partir de 151.02 g de 4-nitrobenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétylacétone et 0.22 g de la thiourée.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
4f	solide brique	83	199-201

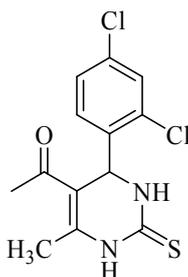
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, JHz): 9.40 (s,1H,N₁-H); 7.77 (s,1H,N₃-H); 7.38 (d, 2H, J=8.5, CH_{arom}) ; 7.18 (d,2H,J=8.5,CH_{arom}) ; 5.14 (s,1H,CH) ; 2.30 (s,3H,CH₃) ; 2.11 (s,3H,CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 198.40 (COCH₃); 160.61 (C₂); 152.39 (C₆); [164.5;149.3 ;

130.9 ; 122.6] C_{arom}; **113.50 (C₅); 59.71(C₄);34,71(COCH₃) ; 18.64(subst Me).**

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3244 (NH); 1705 (C=O cétone); 1649 (C=C conjugué avec C=O); 1223 (CN).

5-(Acétyl)-6-méthyl-4-(2-4-dichlorophényl)-3, 4-dihydropyrimidin 2(1H)-thione (4g)



(4g)

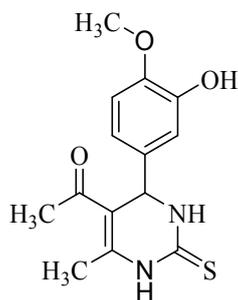
La DHPMS (**4g**) a été obtenue sous forme d'un solide blanc à partir de 173.96 mg de 2-4-dichlorobenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétylacétone et 0.22 g de la thiourée.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4g	Solide blanc	66	220-221

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz): 9.17 (s,1H,N₁-H); 7.71 (s,1H,N₃-H); 6.92-7.02(m,3H,CH_{arom}) ; 5.11 (s,1H,CH) ; 2.26 (s,3H,CH₃) ; 2.11 (s,3H,CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 196.80 (COCH₃); 151.61 (C₂); 150.02 (C₆); [141.4 ; 133.0 ; 129.1 ; 128.4] C_{arom}; **97.91 (C₅); 51.63 (C₄);27,30(COCH₃) ; 21.10 (subst Me).**

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3244 (NH); 1705 (C=O cétone); 1649 (C=C conjugué avec C=O); 1223 (CN).

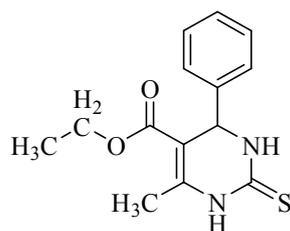
5-(Acétyl)-6-méthyl-4-(4-hydroxy-2-méthoxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin 2(1H)-thione (4h)**(4h)**

La DHPM (**4h**) a été obtenue sous forme d'un solide marron clair à partir de 152.04 mg de 4-méthoxy-3-hydroxybenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétylacétone et 0.22 g de la thiourée.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4h	Solide marron clair	64	170-172

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz): 9.12 (d,1H,N₁-H); 8.92 (s,1H, OH) ; 7.61 (s,1H,N-3H); 6.72(d,1H,⁴J=2.2,CH_{arom}) ; 6.69(dd,1H,³J=8.3,CH_{arom}) ; 6.65(dd,1H,³J=8.3,⁴J=2.2,CH_{arom}) ; 5.04 (s,1H,C₄H) ; 3.90(s,3H,OCH₃) ; 2.26 (s,3H,COCH₃) ;1.92(s,3H,CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 196.50 (COCH₃); 152.71 (C2); 147.33 (C6); [141.6 ; 132.0 ; 128.1 ; 127.4] C_{arom}; 100.10 (C5); 56.10CH₃) ; 53.81 (C4);25,40 (COCH₃) ;19.82 (subst Me).

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

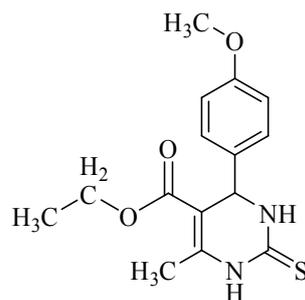
La DHPM (**4i**) a été obtenue sous forme d'un solide gris à partir de 212.24 mg de benzaldéhyde, 100 mg d'acétoacétate d'éthyle et 90.09 mg de la thiourée.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4i	Solide gris	82	224-255

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 9.24 (s, 1H, N_{1-H}); 7.78 (s, 1H, N_{3-H}), 7.18-6.95 (m, 4H, C_{Harom}); 5.09 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, C_{4H}); 2.25 (s, 3H, CH₃); 1.09 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃); 3.98 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃); 3.75 (s, 3H, OCH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 165.82, 152.63, 148.81, 145.34, 128.81, 127.71, 126.76, 99.70, 59.69, 54.40, 18.29, 14.58.

5-Ethoxycarbonyl-4-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thione(4j)



(4j)

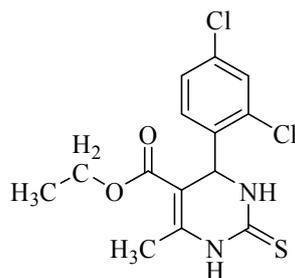
La DHPM (4j) a été obtenue sous forme des cristaux incolore à partir de 136.05 mg de 4-méthoxybenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétoacétate d'éthyle et 0.22 g de la thiourée.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4j	Cristaux incolores	80	184-186

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) :8.95 (s, 1H, N_{1-H}); 7.24 (s, 1H, N_{3-H}); 7.18(d, $J=8.7$ Hz, 2H, CH_{arom}); 6.78 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, CH_{arom}); 5.09 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, CH); 3.98(q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), ;3.75 (s, 3H, OCH₃); 2.24 (s, 3H, CH₃); 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H,OCH₂CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 165.21, 158.22, 152.00, 147.04, 136.90, 127.10, 113.21, 99.51, 58.6, 54.62, 53.33, 17.54, 13.85.

5-Ethoxycarbonyl-4-(2,4-dichlorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thione (4k)



(4k)

La DHPM (**4k**) a été obtenue sous forme des cristaux jaunes à partir de 173.96 mg de 2,4-dichlorobenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétoacétate d'éthyle et 0.22g de la thiourée.

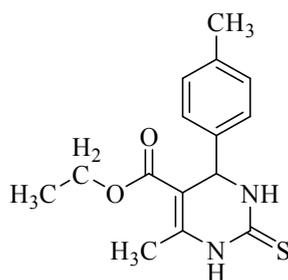
	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4k	Cristaux jaunes	65	210-212

RMN ¹H (25 MHz, DMSO-d₆, δppm, JHz) : 9.38 (s, 1H, N₁-H) ; 7.78 (s, 1H, N₃H) ; 7.58 (d, 1H, ⁴J=2.1Hz, CH_{arom.}), 7.42 (dd, 1H, ³J=8.4Hz, ⁴J=2.1Hz, CH_{arom.}), 7.32 (d, 1H, ³J=8.4Hz, CH_{arom.}), 5.66 (s, 1H, CH), 3.91 (q, 2H, ³J= 8.1Hz, OCH₂CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.01 (t, 3H, ³J=8.1, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 165.60, 151.67, 150.00, 141.40, 133.10, 130.07, 129.10, 128.40, 97.91, 59.61, 51.62, 18.10, 14.40.

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3220, 2968, 1700, 1640, 768.

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



(4l)

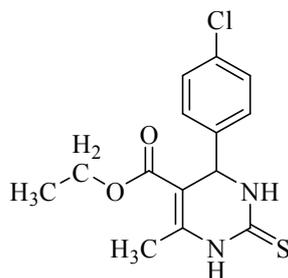
La DHPM (**4l**) a été obtenue sous forme d'un solide vert foncé à partir de 120.05 mg de 4-méthylbenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétoacétate d'éthyle et 0.26 g de la thiourée.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4l	solide vert foncé	75	225-226

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 10.2(s, 1H, N₁-H), 9.58 (s, 1H, N₃-H), 7.16-7.07 (m, 4H, CH_{arom.}), 5.12 (s, 1H, C₄H), 4.00 (q, 2H, ³J= 7.0Hz, , OCH₂CH₃), 2.27 (s, 3H, Ph-CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.10 (t, 3H, ³J=7.0Hz, , OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 174.21, 165.22, 144.91, 140.71, 136.94, 129.10, 126.21, 101.01, 59.71, 53.72, 20.71, 17.21, 14.03.

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3255, 1659, 1562.

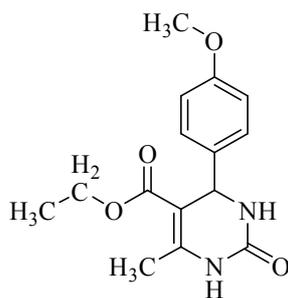
5-Ethoxycarbonyl-4-(4chlorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione**(4m) :****(4m)**

La DHPM (**4m**) a été obtenue sous forme d'un solide blanc à partir de 140 mg de 4-chlorobenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétoacétate d'éthyle et 0.22 g de la thiourée.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4m	Solide blanc	80	209-210

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : **9.26** (d, *J*=1.22Hz, 1H, N_{1-H}), **6.42** (brs, 1H, N_{3-H}), **7.40**(d, *J*=8.4Hz, 2H, CH_{arom.}), **7.25** (d, *J*= 8.4Hz, 2H, CH_{arom.}), **5.12** (d, *J*=3.0Hz, 1H, CH), **4.00** (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), **2.25** (s, 3H, CH₃), **1.08** (t, *J*=7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 167.21, 151.82, 147.33, 143.71, 131.72, 128.13, 128.11, 98.72, 59.11, 53.32, 17.71, 13.92.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-méthoxyphényl)6-méthyl-3,4 dihydropyrimidin-2(1H)-one (4n)**(4n)**

La DHPMS (**4n**) a été obtenue sous forme d'un solide blanc à partir de 136.05 mg de 4-méthoxybenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétoacétate d'éthyle et 0.22 g de l'urée.

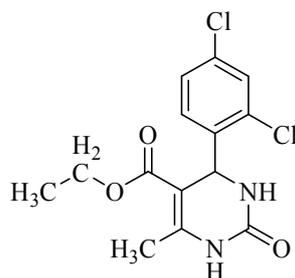
	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4n	Solide blanc	83	203-204

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 8.95 (s, 1H, N_{1-H}) ; 7.24 (s, 1H, N_{3-H}) ; 7.18 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{H}_{\text{arom}}}$) ; 6.78 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{H}_{\text{arom}}}$) ; 5.09 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, CH) ; 3.90 (s, 3H, phOCH_3) ; 3.98 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3) ; 2.24 (s, 3H, CH_3) ; 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm) : 165.22, 158.23, 152.03, 147.41, 136.91, 127.21, 113.21, 99.52, 58.62, 54.63, 53.31, 17.50, 13.80.

IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}) : 3242, 3109, 2980, 2848, 1721, 1677, 1532, 1472, 1268, 1112, 759.

5-Ethoxycarbonyl-4-(4chlorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4o)



(4o)

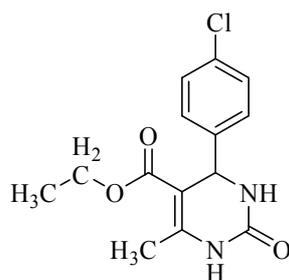
La DHPM (4o) a été obtenue sous forme d'un solide jaune clair à partir de 173.96 mg de 2,4-dichlorobenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétoacétate d'éthyle et 0.22g de l'urée.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4o	solide jaune clair	67	176-178

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 9.38 (s, 1H, N_{1-H}), 7.79 (brs, 1H, N_{3-H}), 7.58 (d, 1H, $^4J=2.1$ Hz, $\text{C}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 7.42 (dd, 1H, $^3J=8.4$ Hz, $^4J=2.1$ Hz, $\text{C}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 7.32 (d, 1H, $^3J=8.4$ Hz, $\text{C}_{\text{H}_{\text{arom}}}$), 5.66 (s, 1H, CH), 3.91 (q, 2H, $^3J=8.1$ Hz, OCH_2CH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3), 1.01 (t, 3H, $^3J=8.12$, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm) : 165.61, 151.62, 150.10, 141.14, 133.01, 130.72, 129.10, 128.42, 97.91, 59.61, 51.61, 18.10, 14.41.

5-Ethoxycarbonyl-4-(4chlorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4P)

**(4p)**

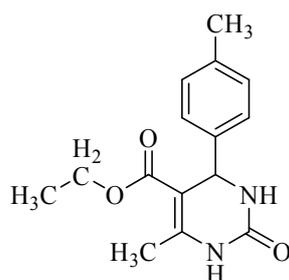
La DHPM (**4p**) a été obtenue sous forme d'un Solide jaune clair à partir de 140mg de 4-chlorobenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétoacétate d'éthyle et 0.22 g de l'urée.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4p	solide jaune clair	66	211-213

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.26 (d, *J*=1.2Hz, 1H, N_{1-H}), 6.42 (brs, 1H, N_{3-H}), 7.40(d, *J*=8.4Hz, 2H, CH_{arom.}), 7.25 (d, *J*= 8.4Hz, 2H, CH_{arom.}), 5.12 (d, *J*=3.0Hz, 1H, CH), 4.00 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.08 (t, *J*=7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 167.2, 151.8, 147.3, 143.7, 131.7, 128.3, 128.1, 98.7, 59.1, 53.3, 17.7, 13.9.

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

**(4q)**

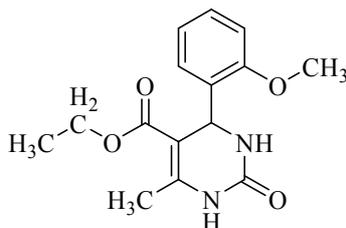
La DHPM (**4q**) a été obtenue sous forme d'un solide blanc à partir de 120 mg de 4-méthylbenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétoacétate d'éthyle et 0.22 g de l'urée.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4q	Solide blanc	87	223-225

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 9.15 (s, 1H, N_{1-H}), 7.80 (s, 1H, N_{3-H}), 7.10 (m, 4H, C_6H_4), 5.09 (s, 1H, CH), 3.96 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.33 (s, 3H, Ph-CH_3), 2.23 (s, 3H, CH_3), 1.08 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 165.3, 152.2, 148.1, 141.9, 136.3, 128.8, 126.1, 99.5, 59.1, 53.7, 20.6, 17.7, 14.1.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(2-méthoxyphényl)6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4r)



(4r)

La DHPM (**4r**) a été obtenue sous forme d'un solide gris à partir de 166.06 mg de 2-méthoxybenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétoacétate d'éthyle et 0.22 g de l'urée.

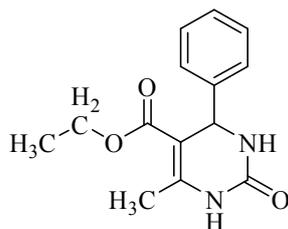
	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4r	solide gris	83	255-257

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 9.12 (s, 1H, N_{1-H}), 7.56 (s, 1H, N_{3-H}), 7.35-7.22 (m, 1H, $\text{C}_{\text{H arom}}$), 7.10-7.01 (m, 2H, $\text{C}_{\text{H arom}}$), 6.93-6.74 (m, 1H, $\text{C}_{\text{H arom}}$), 5.58 (s, 1H, CH), 4.04 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 1.06 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 165.62, 156.61, 152.63, 148.51, 131.82, 129.83, 127.10, 120.30, 111.60, 108.21, 65.12, 55.31, 49.10, 14.90, 14.41

IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}): 3224, 3109, 2928, 2848, 1721, 1677, 1522, 1432, 1274, 759.

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



(4s)

La DHPM (**4s**) a été obtenue sous forme d'un solide blanc à partir de 106.04mg du benzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétoacétate d'éthyle et 0.22 g de l'urée.

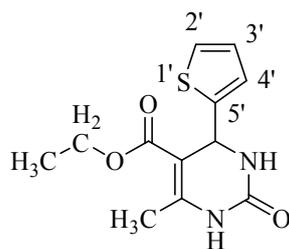
	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4s	solide blanc	85	201-203

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ (ppm, J Hz): 9.24 (s, 1H, N_{1-H}); 7.78 (s, 1H, N_{3-H}), 7.28 (m, 5H, C₆H₅), 5.14 (s, 1H, J=2.3Hz, CH), 4.01 (q, J=7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.09 (t, J=7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 165.81, 152.61, 148.82, 145.33, 128.82, 127.72, 126.74, 99.71, 59.6, 54.42, 18.2, 14.52

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3242, 3117, 2980, 1721, 1637, 1522, 1462, 1288, 1092, 770.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(2-thiénoyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4t)



(4t)

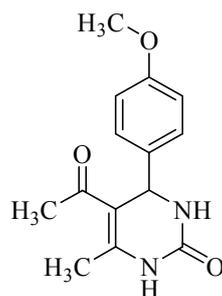
La DHPMS (**4t**) a été obtenue sous forme d'un solide jaune clair à partir de 94.04 de 2-thiophèncarboxaldéhyde, 0.1 ml de l'acétoacétate d'éthyle, et 0.22 g de l'urée.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4t	solide jaune clair	60	215

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.36 (s, 1H, N_{1-H}), 8.02 (d, 1H, ³J= 1.3Hz, N_{3-H}), 7.38-7.35 (dd, 1H, ³J= 4.7Hz, J=1.6Hz, C2'_Harom), 7.01-6.93 (m, 2H, C3'_Harom, C4'_Harom.), 5.54 (dd, 1H, ⁴J=1.6Hz, CH), 4.03-3.94 (q, ³J=7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.12 (t, ³J=7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 165.70, 151.72, 149.00, 148.70, 127.12, 125.30, 124.30, 110.90, 59.60, 54.39, 18.21, 14.11.

5-Acétyle-4-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4u)



(4u)

La DHPM (4u) a été obtenue sous forme d'un solide jaune clair à partir de 136.05 mg de 2-méthoxybenzaldéhyde, 0.1 ml de l'acétylacétone et 0.22 g de l'urée.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
4u	solide jaune clair	79	204-205

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 9.17 (s, 1H, N_{1-H}); 7.38 (s, 1H, N_{3-H}), 7.25-6.88 (m, 4H, C₆H₄), 5.50 (s, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, Ph-OCH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, COCH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 195.00, 156.71, 152.6, 148.62, 131.51, 129.41, 127.22, 120.81, 111.72, 108.23, 55.81, 49.10, 30.10, 19.11

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 3224, 3109, 2929, 2848, 1679, 1602, 1461, 1436, 1384, 1321, 1278, 1092, 759.

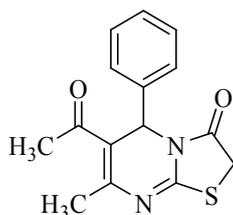
Deuxième partie

Post condensation des 3,4-dihydropyrimidinthiones

I. Préparation des dérivés de thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-ones (5a-g)

I.1 Procédure générale

Un mélange de DHPM (1.0 mmol) et de bromoacétate d'éthyle (0.5 mmol) dans l'acétone anhydre (10 ml) est chauffé à reflux sous agitation magnétique pendant un temps défini par CCM. Après évaporation du solvant, le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

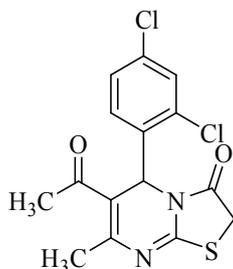
6-Acétyle-7-méthyle-5-phényl-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (5a)**(5a)**

Obtenu à partir de 0.23 g de 5-acétyle-6-méthyle-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione et 0.082 ml de bromoacétate d'éthyle.

	Aspect de produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
5a	cristaux jaunes	80	245

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 7,14 -7 ,06 (m, 5H, CH_{arom}) ; 5.56 (s, 1H, CH) ; 3.76 (m, 2H, CH₂) ; 2.31 (s, 3H, CH₃) ; 1.7 (s, 1H, CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 196.81 (COCH₃); 172.63 (C9); 163.70 (C2) ; 151.71 (C6) ; [143.3; 128.8 ; 127.6; 126.8] C_{arom}; 131.90 (C5); 53.81 (C4); 30.70 (C8) ; 27,00(COCH₃) 21.00 (subst Me).

6-Acétyle-5-(2,4-dichlorophényl)-7-méthyle-2H-thiazolo [3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (5b)**(5b)**

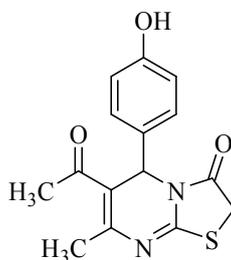
Obtenu à partir de de 0.35 g de 5-acétyle-4-(2,4-dichlorophényl)-6-méthyle-3,4-dihydropyrimidin 2(1H)-thione et 0.082 ml de bromoacétate d'éthyle.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
5b	solide orange	72	232

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 7.12-6.92 (m, 3H, CH_{arom}) ; 5.71 (s, 1H, CH) ; 3.76 (m, 2H, CH₂); 2.31 (s, 3H, CH₃) ; 1.7 (s, 1H, CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 196.52 (COCH $_3$); 172.61 (C9); 163.71 (C2) ; 151.73 (C6) ; [140.3; 133.7 ; 133.7; 130.2 ;129.8 ;126.8] C $_{arom}$; 131.90 (C5); 49.82 (C4); 27,00(COCH $_3$) 21.00 (subst Me).

6-Acétyle-5-(4-hydroxyphényl)-7-méthyl-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (5c)



(5c)

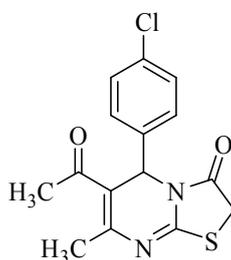
Obtenu à partir de 0.28 g de 5-acétyle-4-(4-hydroxyphényl)-6-méthyle-3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-thione et 0.082 ml de bromoacétate d'éthyle

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
5c	solide vert clair	78	236-237

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 9.18 (s, 1H, OH) ; 7.19-6.89 (m, 4H, C $_6\text{H}_4$); 5.37 (s, 1H, CH) ; 3.76 (m, 2H, CH $_2$); 2.31 (s, 3H, CH $_3$) ; 1.7 (s, 1H, CH $_3$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 196.52 (COCH $_3$); 172.61 (C9); 163.71 (C2) ; 151.71 (C6) ; [156.3; 135.7 ; 128.4; 128.4 ;115.8 ;115.8] C $_{arom}$; 131.90 (C5); 49.80 (C4); 27,00(COCH $_3$) 21.00 (Me).

6-Acétyle-5-(4-chlorophényl)-7-méthyle-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (5d)



(5d)

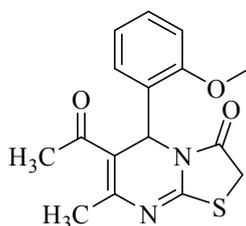
Obtenu à partir de 0.32 g de 5-acétyle-4-(4-chlorophényl)-6-méthyle-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione et 0.082 ml de bromoacétate d'éthyle.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
5d	cristaux jaunes	82	229

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H, CH_{arom}) ; 7.25 (d, J=8.4Hz, 2H, CH_{arom}) ; 5.12 (s, 1H, CH) ; 3.76 (m, 2H, CH₂) ; 2.31 (s, 3H, CH₃) ; 1.7 (s, 1H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 196.51 (COCH₃); 172.62 (C9); 163.71 (C2) ; 151.73 (C6) ; [141,3 ; 132, 3 ; 128.7 ; 128.7 ; 128.4 ; 128.4] C_{arom}; 131.91 (C5); 49.82 (C4); 27,10(COCH₃) 21.09 (subst Me).

6-Acétyle-5-(2-méthoxyphényl)-7-méthyl-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (5e)



(5e)

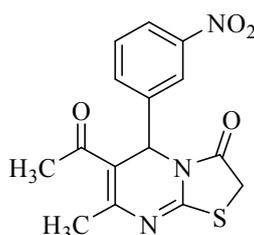
Obtenu à partir de 0.316 g de 5-acétyle-4-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione et 0.082 ml de bromoacétate d'éthyle.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
5e	solide marron	77	238-239

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 7.35-7.22 (m, 1H, CH_{arom}), 7.10-7.01 (m, 2H, CH_{arom}), 6.93-6.74 (m, 1H, CH_{arom}), 5.12 (s, 1H, CH) ; 3.95 (s, 3H, CH₂) ; 3.76 (m, 2H, CH₂) ; 2.31 (s, 3H, CH₃) ; 1.71 (s, 1H, CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 196.51 (COCH₃); 172.62 (C9); 163.72 (C2) ; 151.72 (C6) ; [156.6 ; 128,0 ; 127.7 ; 121.3 ; 120.9 ; 114.1] C_{arom}; 131.93 (C5); 56.2(COMe) ; 49.84 (C4); 27,03(COCH₃) 21.00 (subst Me).

6-acétyle-7-méthyl-5-(3-nitrophényl)-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (5f)



(5f)

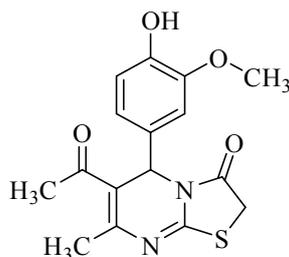
Obtenu à partir de 0.331 g de 5-acétyl-6-méthyl-4-(3-nitrophényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione et 0.082 ml de bromoacétate d'éthyle.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
5f	solide marron	78	196

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 7.75-7.62 (m, 4H, CH_{arom}) ; 5.12 (s, 1H, CH) ; 3.76(m, 2H, CH₂) ; 2.31 (s, 3H, CH₃) ; 1.7 (s, 1H, CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 196.51 (COCH₃); 172.62 (C9); 163.70 (C2) ; 151.70 (C6) ; [156.6 ; 128,0 ; 127.7; 121.3 ; 120 .9; 114.1] C_{arom}; 131.93 (C5); 56.2(COMe) ; 49.81 (C4); 27,00(COCH₃) 21.08 (subst Me).

6-Acétyl-5-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-7-méthyl-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (5g)



(5g)

Obtenu à partir de 0.332 g de 5-acétyl-5-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione et 0.082 ml de bromoacétate d'éthyle.

	Aspect du produit	Rendement (%)	Tfus (°C)
5g	solide vert clair	71	201

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.12 (s, 1H, OH) ; 6.77 (d, 1H, J=8.3Hz, CH_{arom}) ; 6.69 (d, 1H, J=2.1Hz, CH_{arom}) ; 6.65(dd, 1H, J=8.3Hz, J=2.15Hz, Hz, CH_{arom}) ; 5.12 (s, 1H, CH) ; 3.76(m, 2H, CH₂) ; 2.31 (s, 3H, CH₃) ; 1.7 (s, 1H, CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 196.50 (COCH₃); 172.62 (C9); 163.71 (C2) ; 151.72 (C6) ; [156.6 ; 128,0 ; 127.7; 121.3 ; 120 .9; 114.1] C_{arom}; 131.91 (C5); 56.2(COMe) ; 49.82 (C4); 27,00(COCH₃) 21.01 (subst Me).

II. Préparation des dérivés de 2-benzilidène thiazolo[3,2-a]pyrimidin-(5*H*)-ones (6a-f)

Ces hétérocycles ont été préparés par deux méthodes:

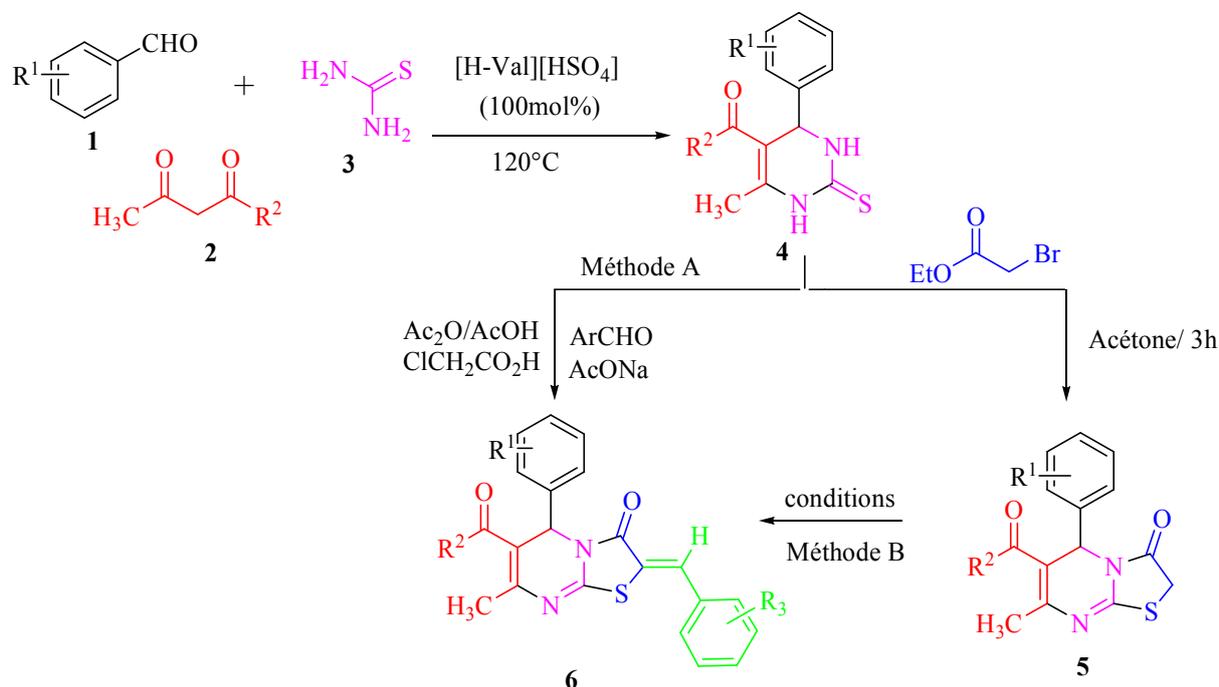


Schéma.I. 19: Préparation des 2-benzilidène thiazolo [3,2-a]pyrimidin-3 (5*H*)-ones

II.1 Méthode A⁶⁴ (one-pot):

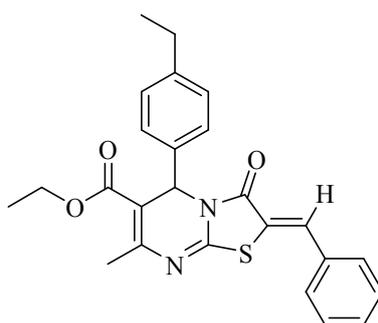
Dans un ballon de 50 ml, un mélange d'une dihydropyrimidinthione (1.0 mmol), de l'acide chloroacétique (1.0 mmol), d'acétate de sodium anhydre (1.0g) dans un mélange d'acide acétique glacial et d'anhydride acétique (20 ml 3 :1) est chauffé pendant 12 min, puis le benzaldéhyde (1.0 mmol) est ajouté au mélange réactionnel, le tout est chauffé sous agitation magnétique pendant 2h. (L'évolution de la réaction est suivie par CCM). Le mélange réactionnel est refroidi, transvasé dans une ampoule à décanter contenant 20 ml d'eau distillée, et extrait 3 fois par l'acétate d'éthyle. L'évaporation du solvant donne le 2-benzilidène thiazolo [3,2-a]pyrimidin-3 (5*H*)-one correspondant (**6**).

II.2 Méthode B (nouvelles conditions):

⁶⁴ Y. Kotaiah, N. Hari Krishna, K. Naga Raju, C. V. Rao, S. B. Jonnalagadda, and Suresh Maddila, Journal of the Korean Chemical Society 2012, Vol. 56, No. 1

Dans un ballon bien sec, un mélange d'un dérivé du thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5*H*)-one, (1.0 mmol) et du benzaldéhyde (1.0 mmol) est chauffé à reflux dans l'éthanol sous agitation magnétique pendant 45 minutes (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). Après refroidissement du mélange réactionnel, le solide obtenu est filtré et recristallisé dans l'éthanol pour donner l'arylidène correspondant à l'état pur (**6**).

2-benzylidène-5-(4-éthylphényl)-7-méthyl-3-oxo-3,5-dihydro-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate d'éthyle (6a)



(**6a**)

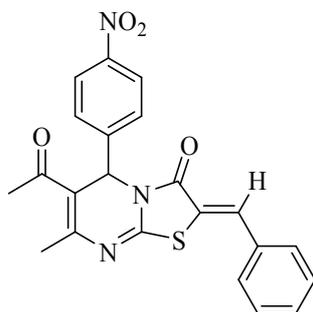
Préparé:

- A. À partir de 304.12 mg de 5-(éthoxycarbonyl)-4-(4-éthylphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione, 1 ml d'acide chloroacétique, 1.5 mg d'acétate de sodium dans un mélange d'acide acétique glacial et d'anhydride acétique (20 ml 3 : 1) et 106.04 ml de benzaldéhyde.
- B. A partir de 432.15 mg de 6-acétyl-5-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-7-méthyl-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5*H*)-one et 0.106 ml de benzaldéhyde.

	Aspect du produit	Rendement (%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
6a	solide jaune	65	84	214-215

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) 6.42 (d, 1H, N3-*H*), 7.40 (d, *J*=8.4Hz, 2H, *CH*_{arom.}), 7.25 (d, *J*= 8.4Hz, 2H, *CH*_{arom.}), 6.12 (s, 1H, *CH*), 4.00 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.08 (t, *J*=7.1Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 206.31 ; 196.873 ; 164.23 ; 154.61 ; 148.92 ; 144.23 ; 137.10 ; 132.93 ; 132.80 ; 130.63 ; 129.91 ; 129.32 ; 128.10 ; 127.62 ; 119.70 ; 117.80 ; 55.91 ; 54.44 ; 30.60 ; 27.74, 23.15 ; 18.15 ; 15.20

6-Acétyl-2-benzylidène-7-méthyl-5-(4-nitrophényl)-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (6b)**(6b)**

Préparé:

A- À partir de 291.06 mg de 5-Acétyl-4-(4-nitrophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H) thione, 1 ml d'acide chloroacétique, 1.5 mg d'acétate de sodium dans un mélange d'acide acétique glacial et d'anhydride acétique (20 ml 3 :1) et 106.04 ml de benzaldéhyde.

B- À partir de 331.06 mg de 6-acétyl-7-méthyl-5-(4-nitrophényl)-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one et 0.106 ml de benzaldéhyde.

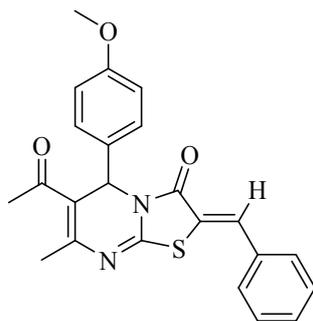
	Aspect du produit	Rendement (%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
6b	Solide blanc	69	78	223-224

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) 8.20 (d, *J*=8.4Hz, 2H, CH_{arom.}) ; 7.81 (s, 1H, CH_{aryl}) ; 7.62 (d, *J*= 8.4Hz, 2H, CH_{arom.}) ; 7.56(m,4H, CH_{arom.}) ; 6.12 (s,1H, CH) ; 2.51 (s, 3H, COCH₃) ; 2.25 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 198.41; 196.47 ; 164.21 ; 154.62 ; 148.93 ; 144.21 ; 137.1 ; 132.91 ;132.83 ; 130.60 ; 129.91 ; 129.30 ; 128.11 ; 127.61 ;119.71 ; 117.83 ; 55.92 ; 54.41 ; 31.60 ;27.71 23.15 ; 18.50.

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) : 2969 (C-H), 1711 (C=O), 1609 (C=N), 1546 (C=C), 654 (C-S)

6-Acétyl-2-benzylidène-5-(4-méthoxyphényl)-7-méthyl-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (6c)



(6c)

A- À partir de 276.06 mg de 5-Acétyle-4-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione, 1 ml d'acide chloroacétique, 1.5 mg d'acétate de sodium dans un mélange d'acide acétique glacial et d'anhydride acétique (20 ml 3 :1) et 106.04 ml de benzaldéhyde.

B- À partir de 276.06 mg de 6-acétyle-7-méthyl-5-(4-méthoxyphényl)-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-3(5*H*)-one et 0.106 ml de benzaldéhyde.

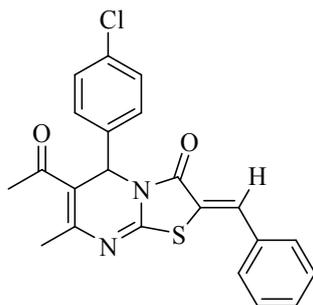
	Aspect du produit	Rendement (%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
6 c	Solide blanc	65	82	216-218

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) 7.81 (s, 1H, CH_{aom}) ; 7.59(m,4H,CH_{arom}) 7.20 (d, J=8.4Hz, 2H, CH_{arom.}) ; 6.89(d, J= 8.4Hz, 2H, CH_{arom.}) ; 7.81 (s, 1H, CH_{aryl}) ; 6.16 (s,1H, CH), 3.71(s,3H, OCH₃) 2.51 (s, 3H, COCH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 198.40; 196.47 ; 164.22 ; 154.62 ; 148.90; 144.22 ; 137.21 ; 132.9 ;132.8 ; 130.6 ; 129.9 ; 129.3 ; 128.1 ; 127.6 ;119.7 ; 117.8 ; 55.9 ; 54.4 ; 31.60 ;27.72; 23.15 ; 18.51

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) : 2969 (C-H), 1711 (C=O), 1609 (C=N), 1546 (C=C), 654 (C-S)

6-Acétyle-2-benzylidène-5-(4-chlorophényl)-7-méthyl-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-3(5*H*)-one (6d)



Préparé:

A- À partir de 264.06 mg de 5-Acétyl-4-(4-chlorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*) thione, 1 ml d'acide chloroacétique, 1.5 mg d'acétate de sodium dans un mélange d'acide acétique glacial et d'anhydride acétique (20 ml 3 :1) et 106.04 ml de benzaldéhyde.

B- À partir de 264.06 mg de 6-acétyl-7-méthyl-5-(4-chlorophényl)-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5*H*)-one et 0.106 ml de benzaldéhyde.

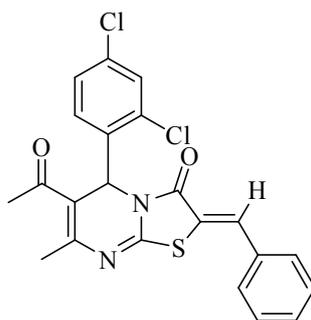
	Aspect du produit	Rendement (%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
6d	solide marron	63	86	245-247

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) 7.30-7.10 (m, 7H, CH_{arom.}); 7.02 (d, J= 8.4Hz, 2H, CH_{arom.}); 7.81 (s, 1H, CH_{aryl}); 6.12 (s, 1H, CH), 2.51 (s, 3H, COCH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 198.41; 196.47; 164.22; 154.64; 148.92; 144.24; 137.10; 132.90; 132.81; 130.60; 129.90; 129.31; 128.10; 127.61; 119.71; 117.80; 55.91; 54.42; 31.61; 27.72; 23.15; 18.50.

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 2969 (C-H), 1711 (C=O), 1609 (C=N), 1546 (C=C), 654 (C-S)

6-Acétyl-2-benzylidène-5-(2,4-dichlorophényl)-7-méthyl-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (6e)



(6e)

A- À partir de 315.21 mg de 5-Acétyl-4-(2,4-dichlorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*) thione, 1 ml d'acide chloroacétique, 1.5 mg d'acétate de sodium dans un mélange d'acide acétique glacial et d'anhydride acétique (20 ml 3 :1) et 106.04 ml de benzaldéhyde.

B- À partir de 353.99 mg de 6-acétyl-7-méthyl-5-(2,4-dichlorophényl)-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5*H*)-one et 0.106 ml de benzaldéhyde.

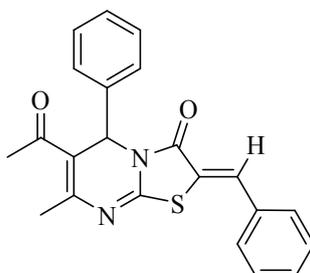
	Aspect du produit	Rendement (%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
6e	Poudre jaune	62	78	234-235

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) 7.30-7.14 (m, 5H, CH_{arom.}); 7.16-7.12 (m, 1H, CH_{arom.}); 7.03-6.94 (m, 2H, CH_{arom.}); 7.81 (s, 1H, CH_{aryl}); 6.12 (s, 1H, CH); 2.51 (s, 3H, COCH₃); 2.25 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 198.41; 196.47; 164.22; 154.63; 148.92; 144.23; 137.10; 132.91; 132.8; 130.6; 129.9; 129.3; 128.10; 127.60; 119.70; 117.81; 55.90; 54.42; 31.61; 27.72; 23.15; 18.50.

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 2969 (C-H), 1711 (C=O), 1609 (C=N), 1546 (C=C), 654 (C-S).

6-Acétyl-2-benzylidène-7-méthyl-5-phényl-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (6f)



(6f)

Préparé:

A- À partir de 246.08 mg de 5-(Acétyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione, de 1 ml d'acide chloroacétique, 1,5 mg d'acétate de sodium dans un mélange d'acide acétique glacial et d'anhydride acétique (20 ml 3:1) et 106,04 ml de benzaldéhyde.

B- À partir de 286.04 mg 6-acétyl-7-méthyl-5-phényl-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one et 0.106 ml de benzaldéhyde.

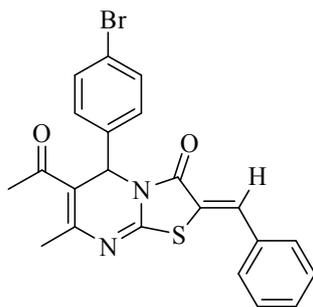
	Aspect du produit	Rendement (%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
6f	Solide jaune	58	78	254-256

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) 7.06-7.30 (m, 10H, CH_{arom.}); 7.81 (s, 1H, CH_{aryl}); 6.12 (s, 1H, CH); 2.51 (s, 3H, COCH₃); 2.25 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 198.40; 196.47 ; 164.20 ; 154.62; 148.93 ; 144.20 ; 137.10 ; 132.91 ; 132.82 ; 130.61 ; 129.90 ; 129.33 ; 128.10; 127.61 ; 119.72 ; 117.80 ; 55.90 ; 54.41 ; 31.62 ; 27.70; 23.15 ; 18.50.

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 2969 (C-H), 1711 (C=O), 1609 (C=N), 1546 (C=C), 654 (C-S)

6-Acetyl-2-benzylidène-5-(4-bromophényl)-7-méthyl-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (6g)



(6g)

Préparé:

A- À partir de 264.06 mg de, 4-(4-bromophényl)-5-Acétyle-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H) thione, de 1 ml d'acide chloroacétique, 1,5 mg d'acétate de sodium dans un mélange d'acide acétique glacial et d'anhydride acétique (20 ml 3 :1) et 106.04 ml de benzaldéhyde.

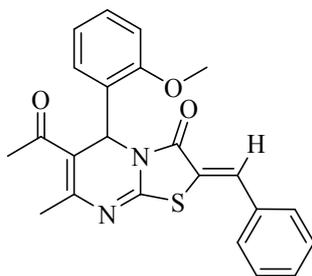
B- À partir de 264.06 mg de 6-acétyle-7-méthyl-5-(4-bromophényl)-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one et 0.106 ml de benzaldéhyde.

	Aspect du produit	Rendement (%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
6g	solide jaune	62	85	246-247

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) 7.30-7.10 (m, 7H, CH_{arom.}); 7.02 (d, J= 8.4Hz, 2H, CH_{arom.}); 7.81 (s, 1H, CH_{aryl}); 6.12 (s, 1H, CH), 2.51 (s, 3H, COCH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 198.43; 196.47 ; 164.22; 154.63 ; 148.91 ; 144.21 ; 137.10 ; 132.90; 132.80 ; 130.6 ; 129.91 ; 129.32 ; 128.10 ; 127.61 ; 119.70 ; 117.81 ; 55.90 ; 54.41 ; 31.61 ; 27.71; 23.15 ; 18.54.

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹): 2969 (C-H), 1711 (C=O), 1609 (C=N), 1546 (C=C), 654 (C-S)

6-Acétyl-2-benzylidène-5-(2-méthoxyphényl)-7-méthyl-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (6h)**(6h)**

Préparé:

A- À partir de 276.06 mg de, 4-(2-méthoxyphényl)-5-Acétyl-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione, de 1 ml d'acide chloroacétique, 1,5 mg d'acétate de sodium dans un mélange de l'acide acétique glacial et de l'anhydride acétique (20 ml 3 :1) et de 106.04 ml du benzaldéhyde.

B- À partir de 276.06 mg de 6-acétyl-7-méthyl-5-(2-méthoxyphényl)-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one et 0.106 ml du benzaldéhyde.

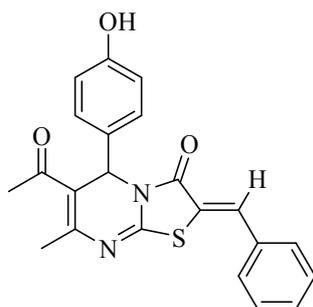
	Aspect du produit	Rendement (%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
6h	solide vert	56	80	243-244

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 7.59 (m, 4H, CH_{arom}) 7.20 (m, 2H, CH_{arom}.); 7.81 (s, 1H, CH_{aryl}); 6.16 (s, 1H, CH), 3.71(s, 3H, OCH₃) 2.51 (s, 3H, COCH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 198.43; 196.47 ; 164.22 ; 154.64 ; 148.91; 144.22 ; 137.10 ; 132.91 ;132.82 ; 130.61 ; 129.89 ; 129.31 ; 128.10 ; 127.61 ;119.69 ; 117.80 ; 55.91 ; 54.42 ; 31.64 ;27.70;23.15 ; 18.52

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) : 2969 (C-H), 1711 (C=O), 1609 (C=N), 1546 (C=C), 654 (C-S)

6-Acétyl-2-benzylidène-5-(4-hydroxyphényl)-7-méthyl-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5H)-one (6i)



(6i)

Préparé :

A- À partir de 262.07mg de 5-Acétyle-4-(4-hydroxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione, de 1 ml du chloroacétique acide, 1.5 mg d'acétate de sodium dans un mélange d'acide acétique glacial et d'anhydride acétique (20 ml 3 :1) et 106,04 ml du benzaldéhyde.

B- À partir de 302.34 mg de 6-acétyle-7-méthyl-5-(4-hydroxyphényl)-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-3(5*H*)-one et 0.106 ml du benzaldéhyde.

	Aspect du produit	Rendement (%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
6 i	solide marron	69	74	236-236

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 9.12 (s, 1H, OH) ; 7.30-7.14(m,5H, CH_{arom}) ; 6.77 (d, 1H, J=8.3Hz, CH_{arom}) ; 6.65(dd,1H, J=8.3Hz, J=2.2Hz, Hz, CH_{arom}) ; 5.12 (s,1H, CH) ; 2.31 (s, 3H, CH₃) ; 1.7 (s, 1H, CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 198.41; 196.47 ; 164.22 ; 154.63 ; 148.91; 144.19 ; 137.01 ; 132.10 ;132.81 ; 130.61 ; 129.09; 129.33 ; 128.10 ; 127.61 ;119.72 ; 117.81 ; 55.90; 54.41 ; 31.62 ;27.70; 23.15 ; 18.52

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) : 2969 (C-H), 1711 (C=O), 1609 (C=N), 1546 (C=C), 654 (C-S)

Chapitre II

Conception et Synthèse de nouvelles chimiothèques diversifiées des 1,3,4-Oxadizol-2-yl- Cyanopyridines

I. Introduction

Les composés contenant le noyau 1,3,4-oxadiazole 2,5-disubstitué ont attiré l'attention durant ces deux dernières décennies du à leur éventail d'interactions biologiques comme par exemple:

I.1 Activité anti-tumorale

- Savariz *et coll.*⁶⁵ ont synthétisé et évalué l'activité anti-tumorale *in vitro* de nouvelles bases de Mannich. Parmi les composés étudiés, le composé **A** est pourvu d'une puissante activité contre les cellules cancéreuses du poumon (Figure II.1).
- Ouyang *et coll.*⁶⁶ et Tuma *et coll.*⁶⁷ ont synthétisé et évalué la capacité des 1,3,4-oxadiazoles **B** et **C** à inhiber la division des cellules tumorales aux nano-concentrations (Figure II.1).

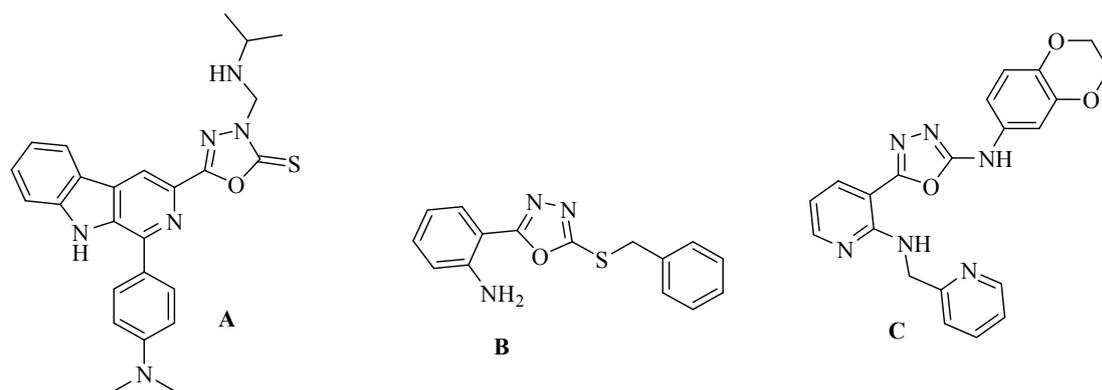


Figure II. 1 : 1,3,4-Oxadiazoles avec l'activité anti-tumorale

I.2 Activité anti-hypertensive

- Bankar *et coll.*⁶⁸ ont rapporté l'effet vaso-relaxant des composés **D** et **E**, dans des anneaux aortiques de rat en bloquant les canaux de calcium de type L (Figure II .2).

⁶⁵Savariz, F.C.; Formagio, A.S.N.; Barbosa, V.A.; Foglio, M.A. Carvalho, J.E.; Duarte, M.C.T.;Filho, B.P.D.; Sarragiotto, M.H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 288–298.

⁶⁶Ouyang, X.; Piatnitski, E.L.; Pattaropong, V.; Chen, X.; He, H.Y.; Kiselyov, A.S.; Velankar, A.; Kawakami, J.; Labelle, M.; Smith, L.; *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1191–1196.

⁶⁷Tuma, M.C.; Malikzay, A.; Ouyang, X.; Surgulazde, D.; Fleming, J.; Mitelman, S.; Camara, M.; Finnerty, B.; Doody, J.; Chekler, E.L.P.; *et al.* *Transl. Oncol.* **2010**, *3*, 318–325.

⁶⁸Bankar, G.R.; Nandakumar, K.; Nayak, P.G.; Thakur, A.; Chamallamudi, M.R.; Nampurath, G.K. *Chem. Biol. Interact.* **2009**, *181*, 377–382.

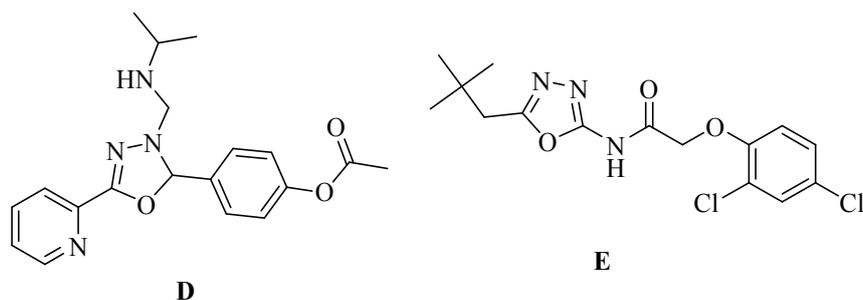


Figure II. 2 : Activité vasorelaxante des 1,3,4-oxadiazoles.

I.3 Activité anti-inflammatoire

- Une série de dérivés d'oxadiazole ayant l'unité arylpipérazine à la position 3 du cycle oxadiazole a été étudiée par Manjunatha *et coll.*⁶⁹ pour l'activité anti-inflammatoire par l'utilisation du Diclofenac comme référence. Les composés contenant des groupes 4-Cl, 4-NO₂, 4-F et 3-Cl étaient plus actifs que le Diclofénac de sodium (Figure II.3).

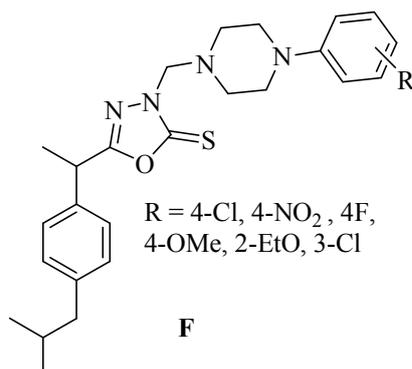


Figure II. 3 : L'oxadiazole ayant une activité anti-inflammatoire

- Burbuliene *et coll.*⁷⁰ ont étudié l'activité anti-inflammatoire du 5-[(2-disubstitué diamino-6-méthyl-pyrimidin-4-yl) sulfanylméthyl]-3H-1,3,4-oxadiazol-2-thione **G** et ont constaté qu'il était plus puissant que l'Ibuprofène. D'autres composés avec l'activité anti-inflammatoire: **H**⁷¹, **I**⁷², **J**⁷³, **K**⁷⁴ ont également été reportés (Figure II.4).

⁶⁹Manjunatha, K.; Poojary, B.; Lobo, P.L.; Fernandes, J.; Kumari, N.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5225–5233.

⁷⁰Burbuliene, M.M.; Jakubkiene, V.; Mekuskiene, G.; Udrenaitė, E.; Smicius, R.; Vainilavicius, P. *Farmaco* **2004**, *59*, 767–774.

⁷¹Kumar, A.; Rajput, C.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 83–90.

⁷²Küçükgülzel, Ş.G.; Küçükgülzel, İ.; Tatar, E.; Rollas, S.; Şahin, F.; Güllüce, M.; Clercq, E.D.; Kabasakal, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 893–901.

⁷³Akhter, M.; Husain, A.; Azad, B.; Ajmal, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2372–2378.

⁷⁴Rai, K.M.L.; Jayashankar, B.; Baskaran, N.; Sathish, H.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3898–3902.

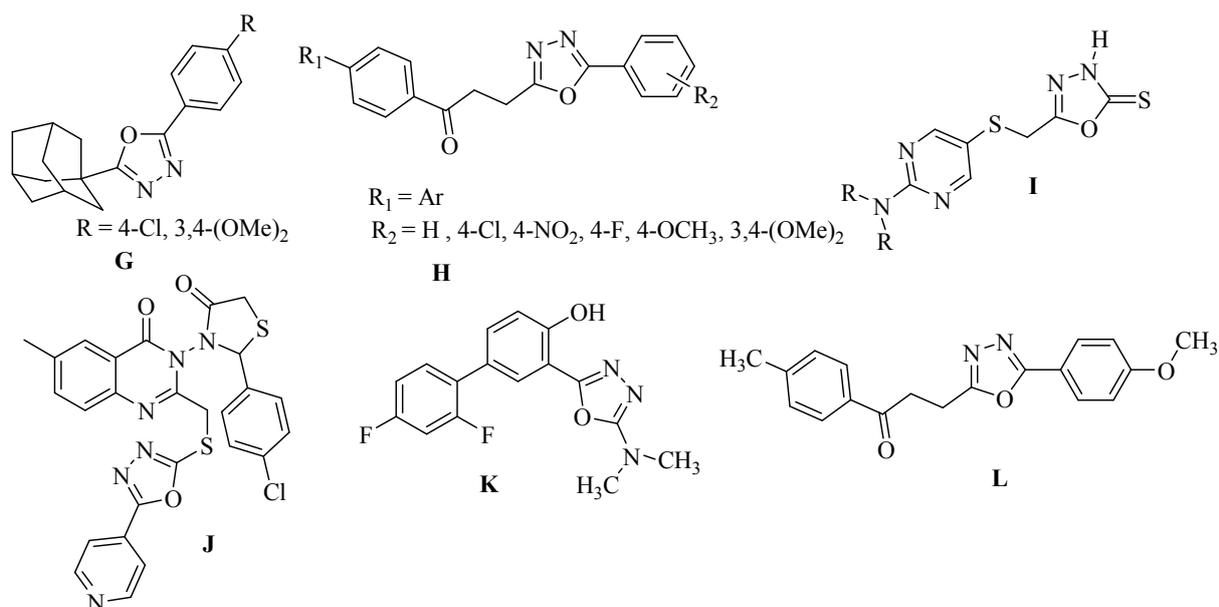


Figure II. 4 : 1,3,4-oxadiazoles avec activité anti-inflammatoire.

I.4 Inhibiteurs enzymatiques

- Ducharme *et coll.*⁷⁵, Gosselin *et coll.*⁷⁶, Leung *et coll.*⁷⁷ ont tous signalé la synthèse de nouvelles classes d'oxadiazoles di-substitués à partir de dérivés d'acide oléique avec une inhibition enzymatique puissante (Figure II.5, N).
- Un nouveau dérivé du p-toluènesulfonate d'oxadiazole, contenant un carbone asymétrique, a été identifié à la fois comme un inhibiteur puissant et sélectif de 5-lipoxygénase (5-LO) (Figure II.5, O).
- Khan *et coll.*⁷⁸ ont réalisé des études sur les effets d'inhibition de la tyrosinase avec 2,5-disubstitués-1,3,4-oxadiazole, le composé 3-5-(4-bromophényl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) pyridine était plus puissant que la L-mimosine standard (Figure II.5, P).
- Tomi *et coll.*⁷⁹ ont reporté une étude avec le composé bis-1,3,4-oxadiazole, qui contient une unité glycine, sur l'activité transférase des enzymes de γ -GT (Figure II.5, Q).

⁷⁵Ducharme, Y.; Blouin, M.; Brideau, C.; Châteauneuf, A.; Gareau, Y.; Grimm, E.L.; Juteau, H.; Laliberté, S.; MacKay, B.; Massé, F.; *et al.* *Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 170–174.

⁷⁶Gosselin, F.; Britton, R.A.; Davies, I.W.; Dolman, S.J.; Gauvreau, D.; Hoerrner, R.S.; Hughes, G.; Janey, J.; Lau, S.; Molinaro, C.; *et al.* *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4154–4160.

⁷⁷Leung, D.; Du, W.; Hardouin, C.; Cheng, H.; Hwang, I.; Cravatt, B.F.; Boger, D.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1423–1428.

⁷⁸Khan, M.T.; Choudhary, M.I.; Khan, K.M.; Rani, M.; Atta-Ur, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *16*, 3385–3395.

⁷⁹Tomi, I.H.R.; Al-Qaisi, A.H.J.; Al-Qaisi, Z.H.J. *King Saud Univ.* **2011**, *23*, 23–33.

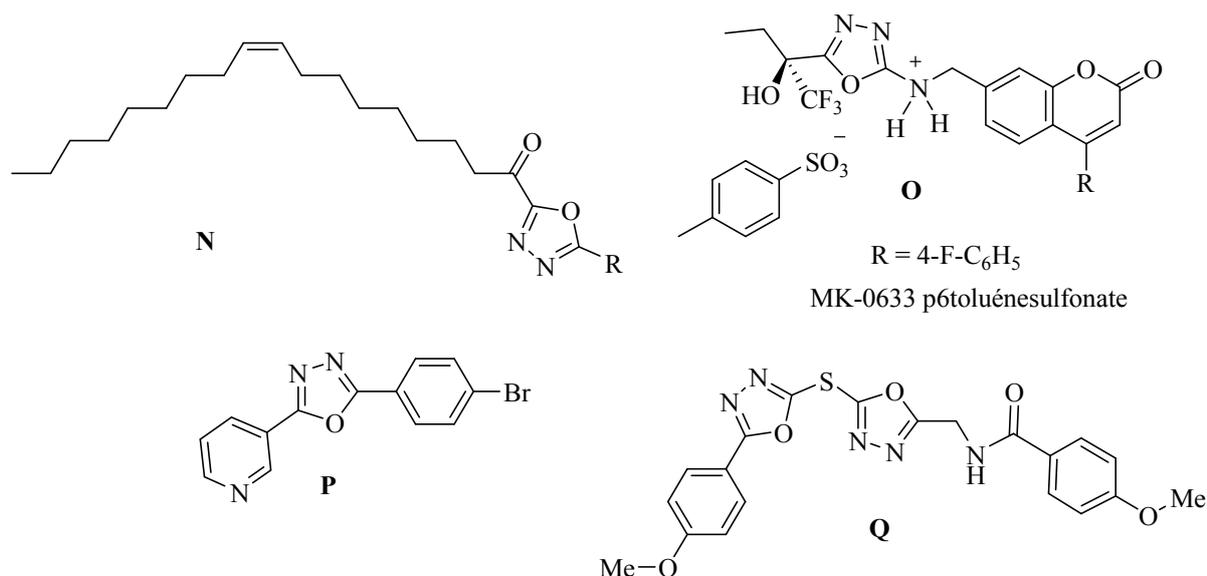


Figure II. 5 : 1,3,4-Oxadiazoles comme inhibiteurs enzymatiques

De l'autre côté, le noyau 2-oxo-3-cyanopyridine est déterminant en sa qualité de pharmacophore très recherché à cause de ses propriétés pharmacocinétiques intéressantes: poids moléculaire inférieur à 500, log P faible, pas beaucoup de liaisons hydrogènes...etc., tout cela est en faveur d'une fixation temporaire sur des sites ou des récepteurs, entraînant par là des activités agoniste ou antagoniste des signaux. Tout cela a fait que cette classe intervient dans plusieurs processus biologiques⁸⁰ et le 2-oxo-3-cyanopyridine constitue un motif prééminent dans l'activité thérapeutique de divers agents. De nombreux travaux ayant été menés sur ces motifs, tout ne peut être listé dans ce manuscrit et nous nous restreindrons ici à une présentation succincte de quelques exemples afin de montrer l'étendue des modifications apportées sur ce noyau et ayant conduits à des:

- **Agents antituberculeux**,⁸¹ **analgésiques**,⁸² **anti-inflammatoires**⁸³ et **antimicrobiens**⁸⁴ (Figure II.6).

⁸⁰Choi,W.B.;Houpis,I.N.;Churchill,H.R.O.;Molina,A.;Lynch,J.E.;Volante,R.P.;Reider,P.J.;King,A.O.Tetrahedron. Lett. **1995**, 36, 4571-4574.

⁸¹Wang, J. L.; Liu, D.; Zheng, Z. J.; Shan, S.; Han, X.; Srinivasula, S. M.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Huang, Z. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2000**, 97, 7124.

⁸²Kuo, S. C.; Huang, L. J.; Nakamura, H. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 539.

⁸³Zaki, M. E. A.; Soliman, H. A.; Hiekal, O. A.; Rashad, A. E. *Z. Naturforsch. C.* **2006**, 61, 1..

⁸⁴Mistry, P. T.; Kamdar, N. R.; Haveliwala, D. D.; Patel, S. K. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, 49, 349; Mandour, A. H.; El-Sawy, E. R.; Ebaid, M. S.; Hassan, S. M. *Acta Pharm.* **2012**, 62, 15.

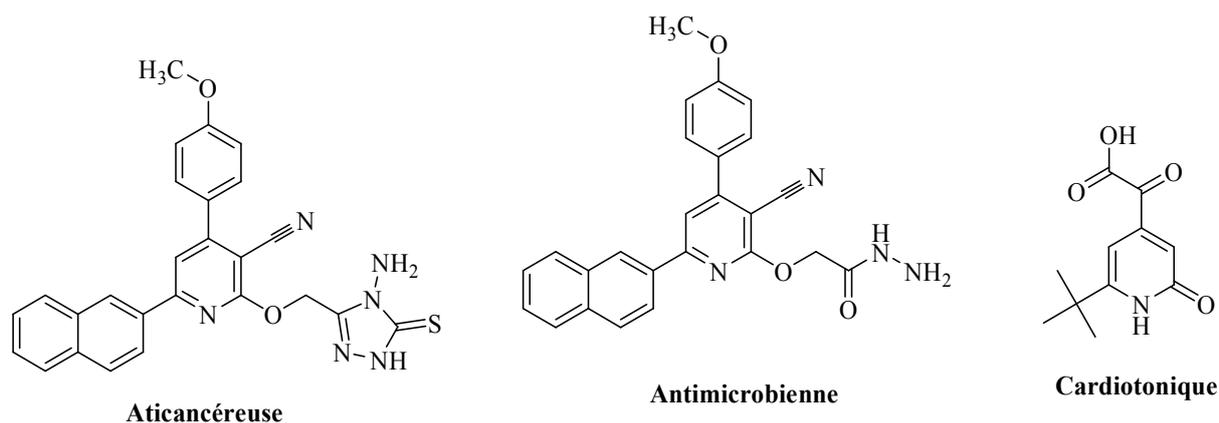


Figure II. 6: l'importance des cyanopyridines

I.5 Inhibiteurs non-nucléosidiques ⁸⁵

Les 2-oxo-3-cyanopyridones sont des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1 (NNRTI), en raison de leur similitude structurale avec les nucléosides.

I.6 Cardiovasculaire ⁸⁶

Les dérivés de 3-cyano-2-oxopyridine se révèlent présenter une activité cardiotonique puissante. L'un des dérivés de 3-cyano-2-oxopyridine, le **Milrinone** a été commercialisé pour le traitement d'insuffisance cardiaque congestive (Figure II.7).

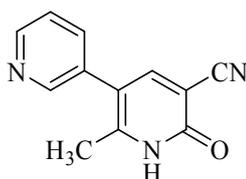


Figure II. 7: Milrinone: un cardiovasculaire

I.7 Anticancéreux

Cheney *et coll.*⁸⁷ ont reporté le 4,6-diaryl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles comme inhibiteurs des kinases PIM-1, une famille de sérine/thréonine kinases qui joue un

⁸⁵Rajeswaran, M.; Srikrishnan, T. **2008**, 27, 1113..

⁸⁶ (a) Murata, T.; Sugatani, T.; Shimizu, K.; Manganiello, V.; Tagawa, T. *Anticancer Drugs* **2001**, 12, 79; (b) Moon, E.; Lee, R.; Near, R.; Weintraub, L.; Wolda, S.; Lerner, A. *Clin. Cancer Res.* **2002**, 8, 589; (c) Shimizu, K.; Murata, T.; Okumura, K.; Manganiello, V. C.; Tagawa, T. *Anticancer Drugs* **2002**, 13, 875.

rôle fondamental dans les processus de survie, de prolifération ou de différenciation cellulaire (Figure II.8).

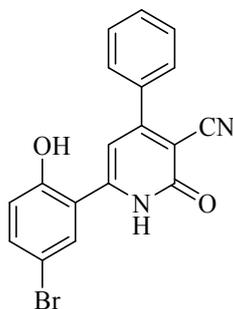


Figure II. 8: Inhibiteur des kinases PMI-1

Cet aperçu fait ressortir la diversité et la multiplicité d'effets thérapeutiques que peut porter chaque molécule (di- ou trithérapie), cela n'a pas laissé les chercheurs insensibles pour développer les voies et les moyens pour synthétiser et élargir d'avantage les bibliothèques des dérivés oxadiazoliques et oxo-cyanopyridiniques. En plus, il était prévu que le noyau 1,3,4-oxadiazole substitué en positions 2 et 5, avec des molécules potentiellement actives, amplifieront l'activité biologique, c'est dans cette vision que notre travail s'inscrit, et par conséquent, nous allons préparer un nouveau motif contenant deux entités hétérocycliques biologiquement actifs en l'occurrence: "la pyridine et l'oxadiazole" espacés par une chaîne étherée, cela permettrait d'enrichir d'avantage cette famille de composés tout en espérant un double effet thérapeutique pour ces nouveaux systèmes (Figure II.9).

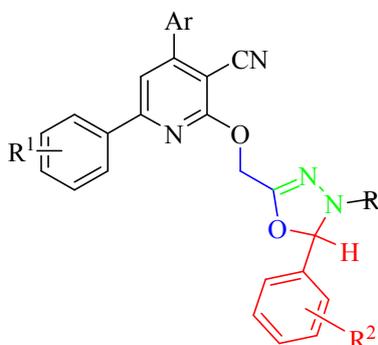


Figure II. 9: " 1,3,4-Oxadizol-2-yl-cyanopyridines "espacés par une chaîne étherée

Pour synthétiser un tel ensemble, nous avons adopté le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma II.1).

⁸⁷ Cheney, I. W.; Yan, S.; Appleby, T.; Walker, H.; Vo, T.; Yao, N.; Hamatake, R.; Hong, Z.; Wu, J. Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 1679.

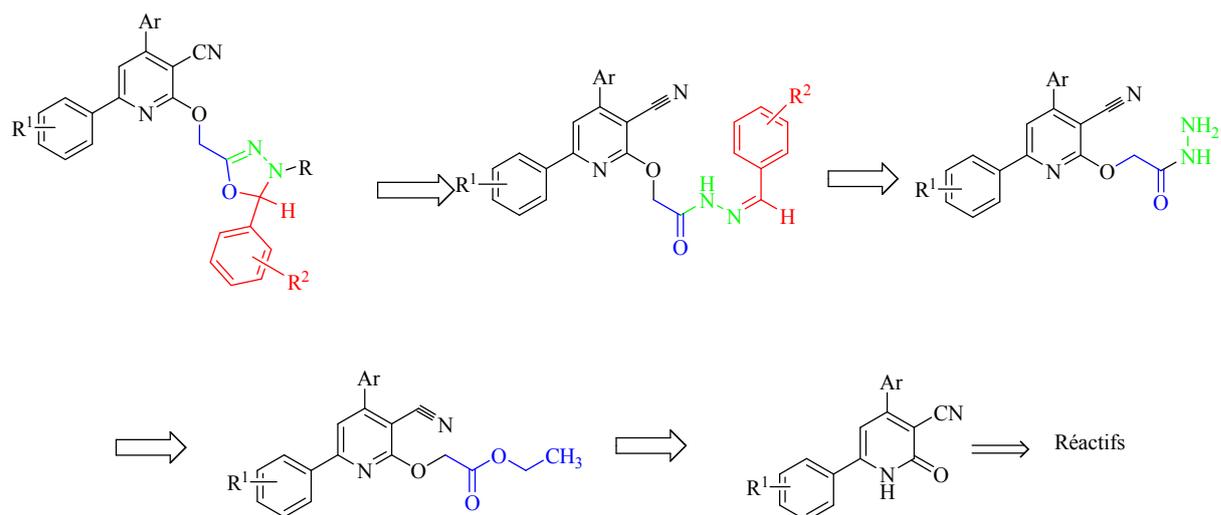


Schéma II. 1: Schéma rétrosynthétique des " 1,3,4-oxadizol-2-yl-cyanopyridines "

À partir de ce schéma, nous relevons deux grandes parties : une première partie concernant la synthèse de la partie pyridinique, et une deuxième portant sur la synthèse du système 1,3,4-oxadizol-2-yl-cyanopyridinique (Figure II.10).

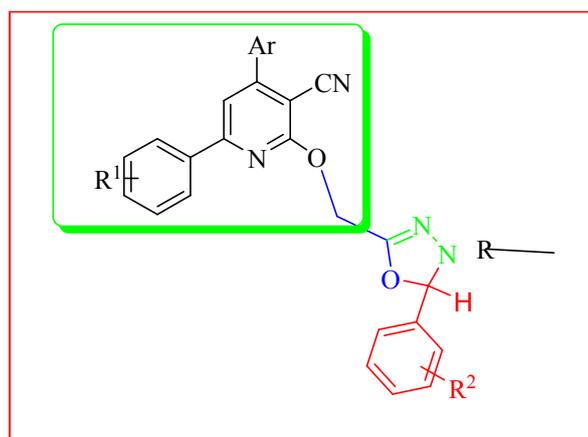


Figure II. 10: Le système couplé " 1,3,4-oxadizol-2-yl-cyanopyridines "

Ainsi nous allons scinder notre stratégie de synthèse en deux grandes parties.

Chapitre II

Première Partie

Synthèse des dérivés de 2-Oxo-3-Cyanopyridine

via

La réaction monotope pseudo Hantzsch

I. Intérêt des dérivés de la pyridine

Les molécules contenant la pyridine ont toujours fasciné les chercheurs et suscité un grand intérêt auprès des biologistes moléculaires et des chimistes organiciens, car les dérivés de la pyridine sont de loin les plus réponsus en produits naturels et de synthèse, par ailleurs, le noyau de la pyridine est quelques parts responsable de l'activité⁸⁸ engendrée à ces molécules, par exemple, à travers le codex il est constaté le nombre important de molécules à intérêts thérapeutiques plus de 7000⁸⁹ (Figure II.11).

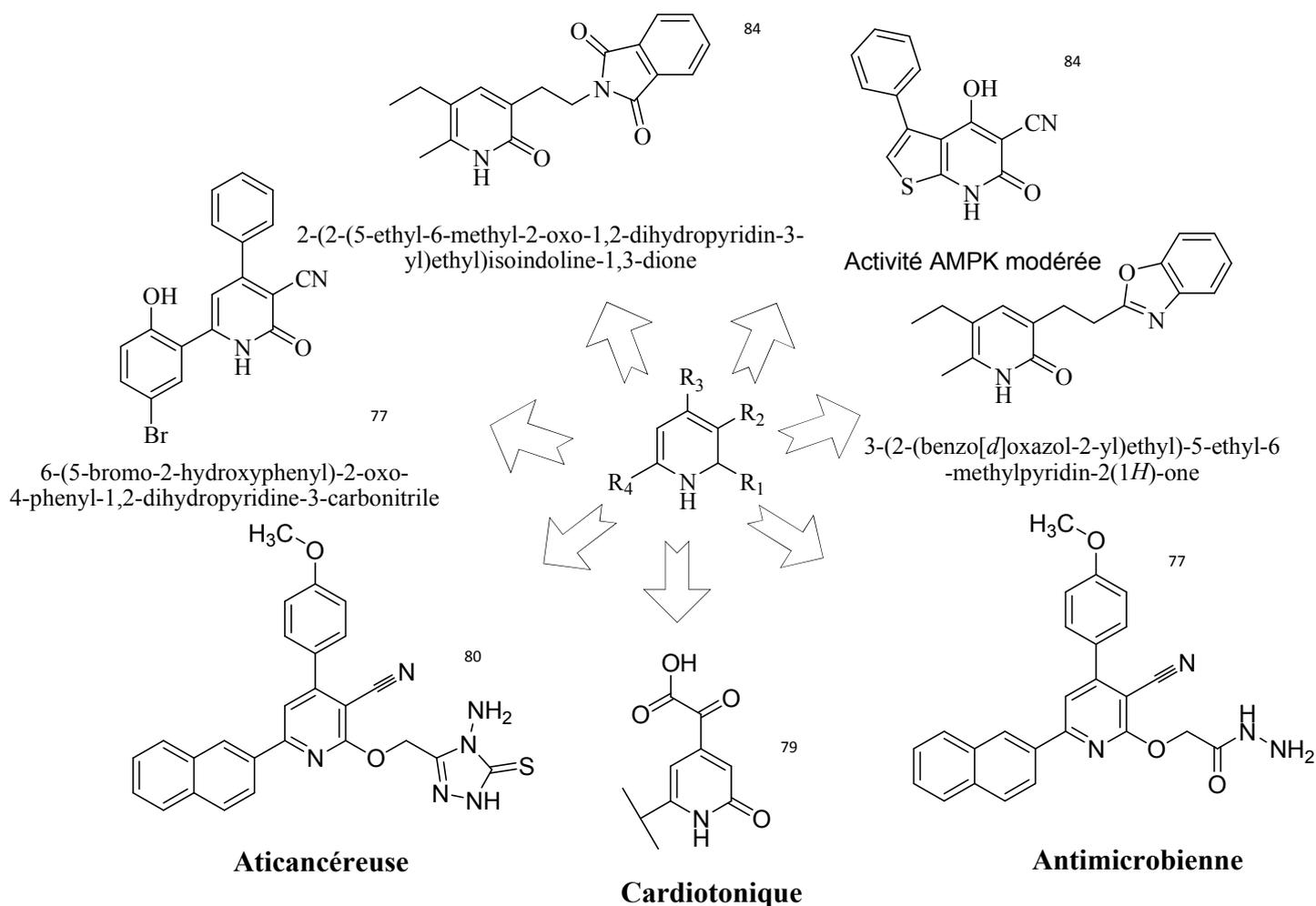


Figure II. 11 : Activités biologiques des dérivés de la pyridine

⁸⁸ Goldman, M.E. ; Nunberg, J.H. ; Brien, J.A ; O. ; Quintero, J.C. ; Schleif, W.A. ; Freund, K.F. ; Gaul, S.L. ; Saari, W.S. ; Wai, J.S. ; Hoffman, J.M. ; Anderson, P.S. ; Hupe, D.J. ; Emini, E.A. ; Stern, A.M. Proc. Natl. Acad. Sci. 1991, 88, 6863.

⁸⁹ Rajeswaran, M.; Srikrishnan, T. 2008, 27, 1113.

Si nous considérons les cyanopyridines, nous relevons l'exemple du 2-amino-3-cyanopyridine qui est édifiant quant aux propriétés bioactives de ses dérivés, nous retrouvons:

- Les dérivés du 2-amino-4,6-diphénylpyridine-3-carbonitrile ont des activités anti-inflammatoires comme rapporté par Kumar N. *et coll*⁹⁰.
- D'autres dérivés présentant une activité antibiotique et plus particulièrement des antituberculeux comme rapporté par Vyas *et coll*⁹¹.
- Les 2-Amino-6-furan-2-yl-4-substitués du nicotinonitrile utilisés comme des antagonistes des récepteurs de l'adénosine ont été rapporté par Murata T. *et coll*⁹².
- Plusieurs autres dérivés du 2-amino-3-cyanopyridine possédant des activités biologiques diverses comme: cardiotonique⁹³, antiparkinsonism⁹⁴, herbicide⁹⁵, la propriété antitumorale⁹⁶ et comme inhibiteur potentiel de HIV-1⁹⁷ ont été également reportés (Figure II.12).

⁹⁰ Kumar,N.; Chauhan ,A.;Drabu,S. **2011**; 65: 375–380.

⁹¹ Vyas,D.H.; Tala,S.D.; Akbari ,J.D.;Dhaduk ,M.F.; Joshi ,K.A.; Joshi,H.S.Indian journal of chemistry.**2009**, 48B, 833-839.

⁹²Murata,T.; Shimada,M.; Sakakibara ,S.; Yoshino ,T.; Masuda, T.;Shintani ,T.; Sato,H.; Koriyama,Y.;Fukushima, K.;Nunami ,N.; Yamauchi ,M.; Fuchikami, K.; Komura, H.; Watanabe, A.;Ziegelbauer, K.B.; Bacon, K.B.; Lowinger, T.B. Bioorganic Medicinal Chemistry Letter **2004**; 14(15): 4019-4022.

⁹³ Bekhit,A.A.;Baraka,A.M. European Journal of Medicinal Chemistry **2005**; 40(12): 1405-1413.

⁹⁴ Mantri,M.; Graaf ,O.; Van Veldhoven ,J.; Go`blyo`s ,A.; Von Frijtag Drabbe Ku`nznel, J.K.; Mulder-Krieger, T.; Link ,R.; DeVries ,H.; Beukers, M.W.; Brussee, J.;Jzerman,A.P. Journal of Medicinal Chemistry. **2008**, 51,4449–4455.

⁹⁵ Ren ,Q.; Mo ,W.;Gao ,L.;He ,H.; Gu, Y. Journal of Heterocyclic Chemistry **2010**; 47(1): 171–178.

⁹⁶ Zhang, F.;Zhao, Y.; Sun ,L.;Ding ,L.; Gu, Y.; Gong, P. European Journal of Medicinal Chemistry. 2011,46(7): 3149-3157.

⁹⁷ Deng,J.; Sanchez, T.;Al-Mawsawi ,L.Q.; Dayam ,R.; Yunes ,R.A.; Garofalo, A.; Bolger, M.B.; Neamati, N.f . Bioorganic & Medicinal Chemistry **2007**; 15: 4985-5002.

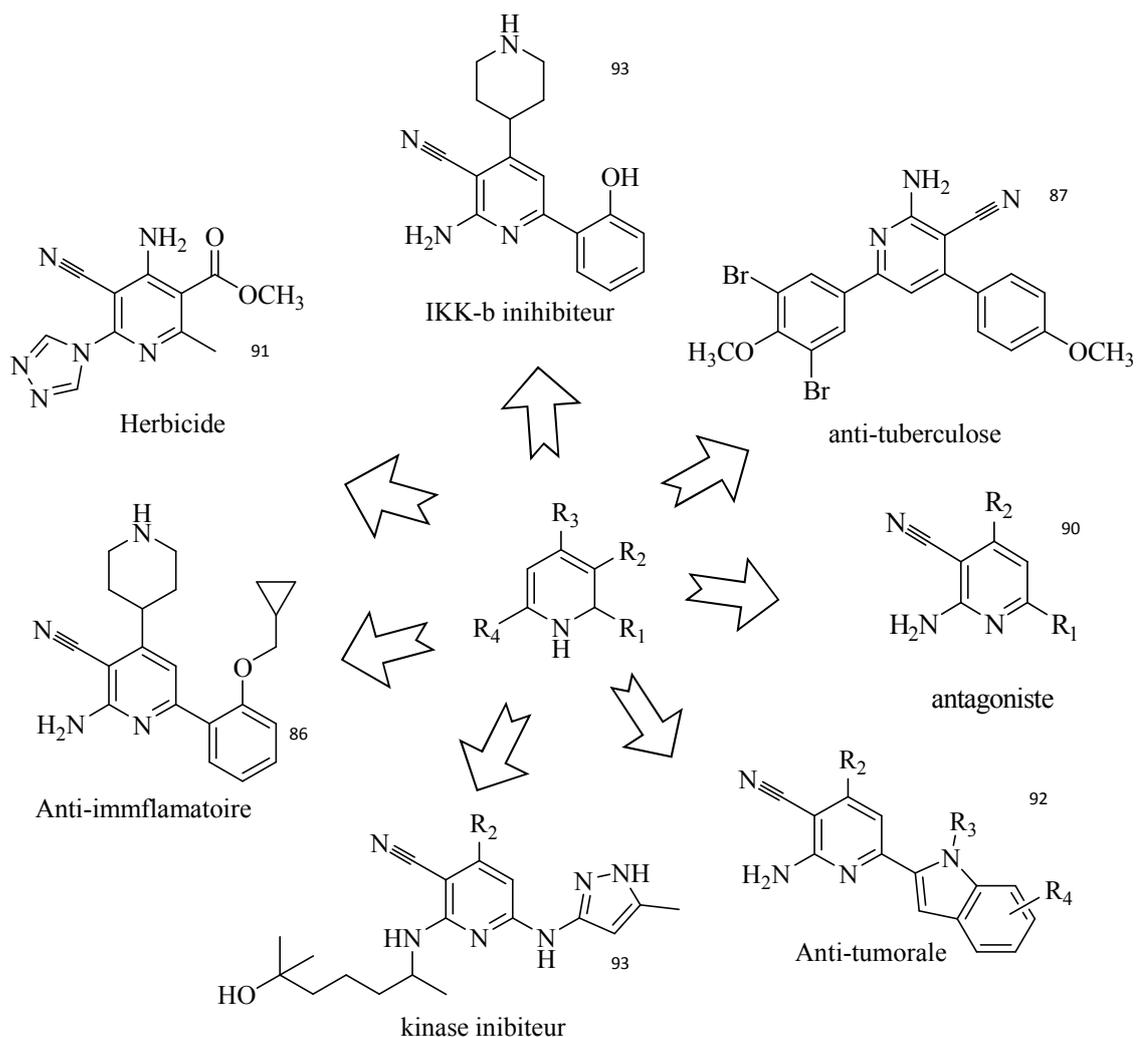


Figure II. 12 : Intérêts des 2-amino-3-cyanopyridines.

L'importance des activités biologiques de la famille des amino-3-cyanopyridines est pour beaucoup quant à notre choix du thème sur les oxo-cyanopyridines.

La famille des pyridines est également importante comme intermédiaire dans les procédés de synthèse:

- M. Langlois et son équipe,⁹⁸ par exemple, ont utilisé un intermédiaire de la pyridine dans la synthèse des amidines bicycliques (Schéma II.2).

⁹⁸ Michel, L. ; Claude, Tri VoVan. ; Raymond, J. ; Jacques, M. Hétérocyclic Chem, 20, 393 (1983).

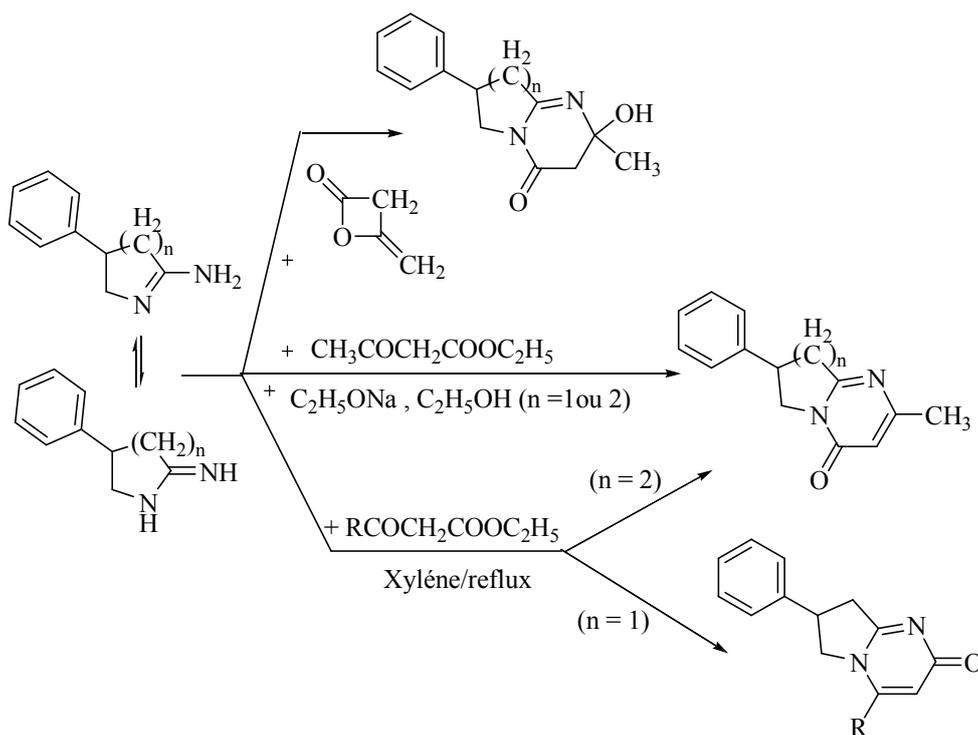
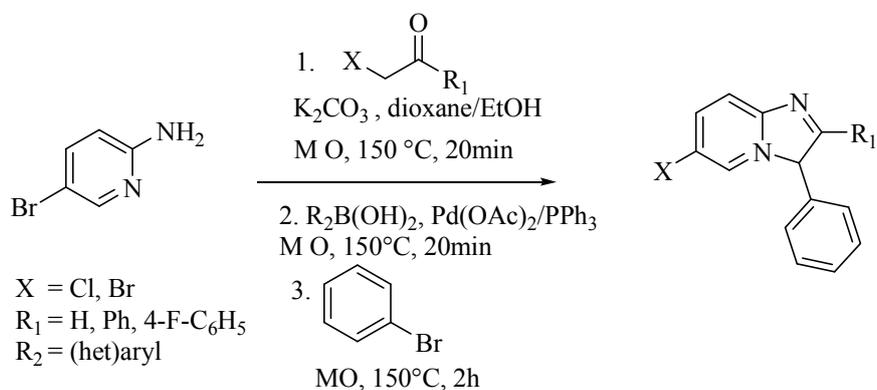


Schéma II. 2: Synthèse des amidines bicycliques

- Sabine Berteina-Raboin *et coll.*⁹⁹ ont synthétisé l'imidazo[1,2- α]pyridine 2,3,6-trisubstitué par une réaction one-pot à partir d'un dérivé de la pyridine (Schéma II.3).

Schéma II. 3 : Synthèse des imidazo[1,2- α]pyridines

⁹⁹ Sabine Berteina et co worker ; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7650.

- M. R. Luzung *et coll.*¹⁰⁰ ont utilisé les dérivés bromés de la pyridine pour préparer une série des produits de couplage aromatiques en passant par des organozinciques (Schéma II.4)

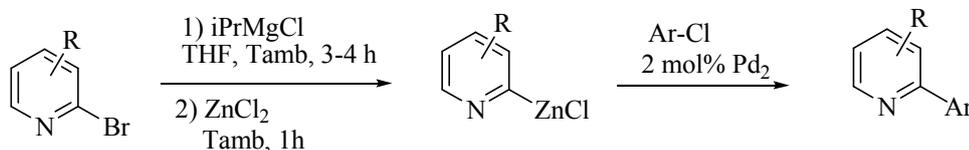


Schéma II. 4 : Utilisation des dérivés bromés de la pyridine

Cet aperçu bibliographique fait ressortir l'importance des dérivés de la pyridine comme intermédiaires de synthèse et comme molécules à intérêts biologiques, cette synergie d'intérêts nous l'avons considérée à travers une étude inédite sur les dérivés de 2-oxo-3-cyanopyridine.

II. Les 2-oxo-3-cyanopyridines

Nous avons essayé de donner un aperçu très bref sur l'importance pharmacologique des cyanopyridines (voir Introduction). Cet aperçu bibliographique, qui met en exergue l'intérêt des molécules à noyau 2-oxo-3-cyanopyridine, ne nous a pas laissées insensibles pour rechercher et développer une synthèse inédite de nouvelles molécules de cette famille de produits.

II.1 Synthèse des 2-oxo-3-cyanopyridines

Divers procédés de préparation des 2-oxo-3-cyanopyridines sont rapportés par la littérature:

¹⁰⁰ Luzung, M. R.; Patel, J. S.; Yin, J. *Org. Chem.*, **2010**, 75, 8330-8332.

II.1.1 La méthode utilisant des chalcones

- a) Sarda *et coll.*¹⁰¹ ont rapporté la synthèse des 2-oxo-3-cyanopyridines en faisant réagir une chalcone avec le cyanoacétate d'éthyle, l'acétate d'ammonium en présence du liquide ionique "éthylammonium nitrate" (EAN) à 60°C .

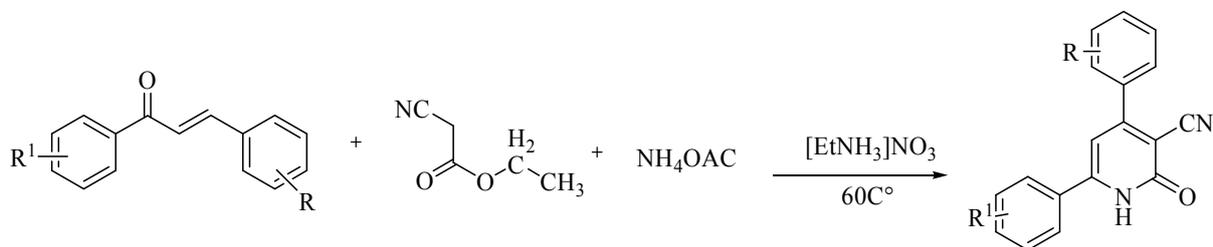


Schéma II. 5 : Synthèse de Sarda *et coll.*

- b) Yongmin ZY et coll¹⁰² a reporté la synthèse des 3-cyanopyridin-2-ones en condensant le cyanoacétate d'éthyle avec des cétones α , β -insaturées en présence d'un excès d'acétate d'ammonium (Schéma II.6).

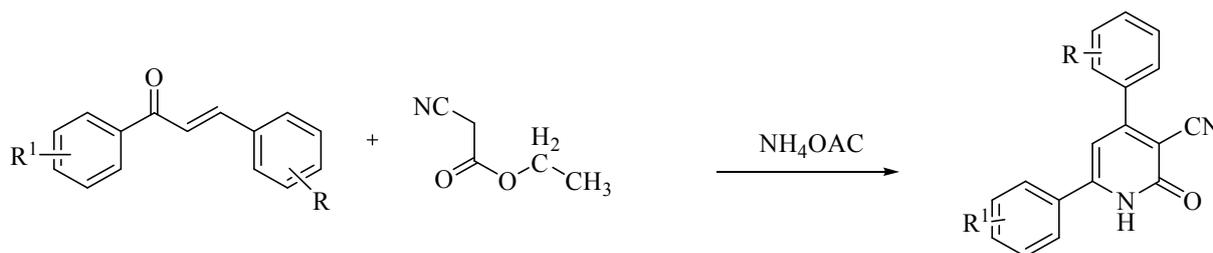


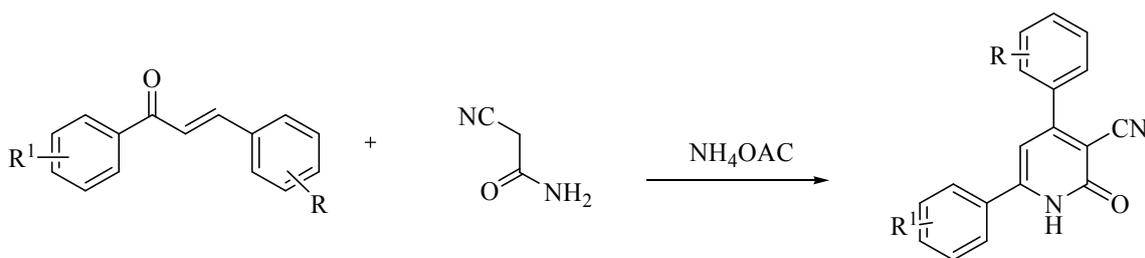
Schéma II. 6 : Synthèse de Yongmin ZY et coll

- c) Sakurai A. *et coll.*¹⁰³ ont rapporté la synthèse des 2-oxo-3-cyanopyridines par la réaction d'une chalcone avec le 2-cyanoacétamide et l'acétate d'ammonium (Schéma II.7).

¹⁰¹ Sarda ,S.R.; Kale, J.D.; Wasmatar, S.K.; Kadam ,V.S.;Ingole, P.G.; Jadhav,W.N.;Pawar,R.P.Molecular Diversity **2009**; 13: 545-549.

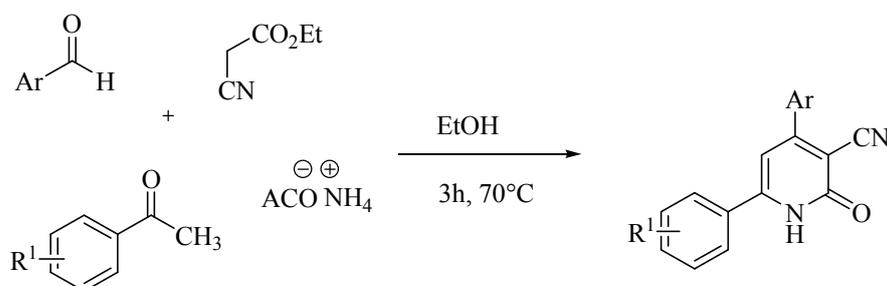
¹⁰² Yongmin,Z.Y. J. Chem. Res. **2002**, 6, 288.

¹⁰³ Sakurai,A.; Midorikawa,H.,Bull. Chem. Soc. Jpn. **1968**, 41, 430- 432. (b) Zoorob,H. Z.; Naturforsch. **1976**, 31, **1680**. (c) Abdalla,M.;Essawy,A.; Deeb, A.; Pakistan.J. Sci. Ind. Res. 1977, 20,139. (d) Karabasanagauda,T.;Adhikari,A.V.;Parameshwarappa,G.J. Serb. Chem. Soc. **2009**, 74, 733.

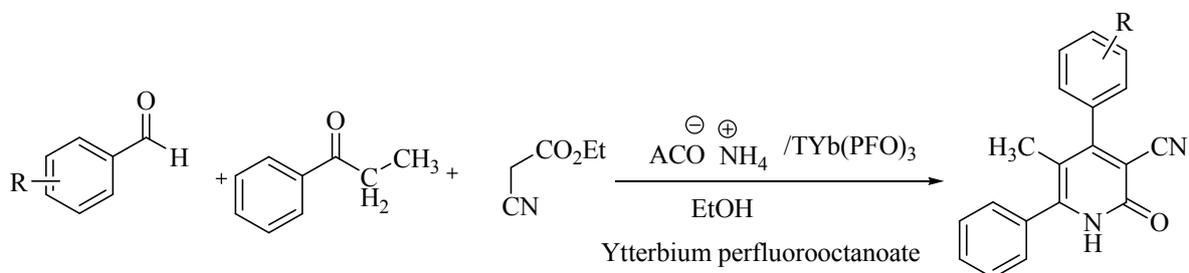
Schéma II. 7 : Synthèse de Sakurai A. *et coll*

II.1.2 Condensation à quatre composants

a) Nehad A. *et coll.*¹⁰⁴ ont rapporté la synthèse des 2-oxo-3-cyanopyridines par une condensation à quatre composants entre un aldéhyde aromatique, l'acétophénone substituée, le cyanoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium dans l'éthanol à reflux (Schéma II.8)

Schéma II. 8 : Synthèse de Nehad A. *et coll.*

b) Tang J. *et coll.*¹⁰⁵ ont étudié la synthèse des 2-oxo-3-cyanopyridines en impliquant la condensation du benzaldéhyde et dérivés, le propiophénone, du cyanoacétate d'éthyle et d'acétate d'ammonium en présence de Yb(PFO)₃ comme catalyseur dans l'éthanol à reflux pendant 12h (Schéma II.9)

Schéma II. 9 : Synthèse de Tang J. *et coll*

¹⁰⁴ Nehad, A.A.; Amr, E.A.; Alhusien, A.I. *Monatsh Chem.* **2007**; 138: 559–567.

¹⁰⁵ Tang, J.; Wang, L.; Yao, Y.; Zhang, L.; Wang, W. *Tetrahedron Letters.* 2011; 52: 509–511.

- c) Ghorbani *et coll.*¹⁰⁶ ont rapporté la condensation entre un daldéhyde, de l'acétophénone, le malononitrile et l'acétate d'ammonium en présence de tetra bromobenzène-1, 3-disulfonamide (TBBDA) ou le poly N-bromo-N-éthylbenzène-1,3disulfonamide (PBBS) comme catalyseurs (Schéma II.10).

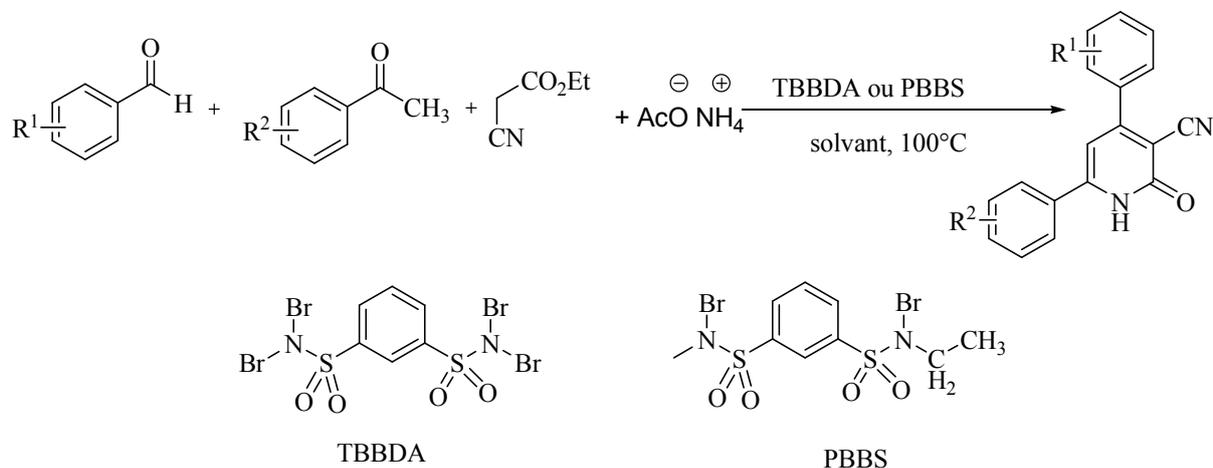


Schéma II. 10: Synthèse de Ghorbani *et coll.*

- d) Zhao G. *et coll.*¹⁰⁷ ont préparé une série des 4-alkyl (aryl)-6-aryl-3-cyano-2(1H)-pyridinones via une réaction multicomposant à partir de 3,4-diméthoxyacétophénone, le malononitrile ou le cyanoacétate d'éthyle, un aldéhyde et l'acétate d'ammonium en présence de K_2CO_3 . Cette réaction a été effectuée dans divers solvants dont les meilleurs résultats en termes de rendement et de temps ont été obtenus dans l'éthanol

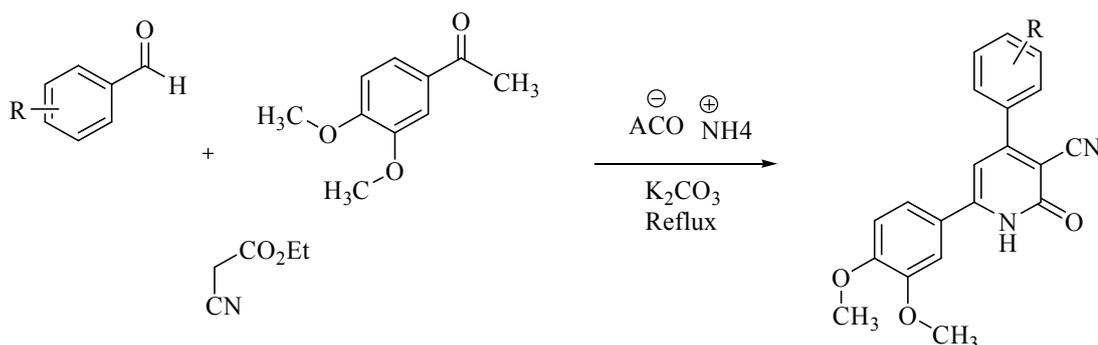


Schéma II. 11 : Synthèse de Zhao G. *et coll*

¹⁰⁶Ghorbani-Vaghei,R.; Toghraei-Semiromi, Z.; Karimi-Nami,R. Comptes Rendus Chimie **2013**; 16(12): 1111–1117.

¹⁰⁷ Zhao, G, Iyengar,R.R.; Judd,A.S, Cool,B.; Chiou,W.;Kifle,L.; Frevert,E.; Sham,H.; Kym,P.R. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2007**, 17, 3254. (b) Mosti,L.;Menozzi,G.; Schenone,P.;Dorigo,P.; Gaion, R.M.; Belluco,P. Farmaco **1992**, 47, 427.

Comme notre laboratoire s'inscrit sur le registre de l'éco-compatibilité et spécialisé dans la synthèse monotopie, nous avons adopté la stratégie utilisant la réaction à quatre composants "Hantzsch-like" ou "pseudo-Hantzsch" pour préparer nos systèmes cibles.

II.2 Étude et réalisation de la synthèse des 2-oxo-3-cyanopyridines

Pour la synthèse des 2-oxo-3-cyanopyridines, nous avons repris une méthode précédemment décrite par Nehad *et coll.*¹⁰⁴(Schéma II.12):

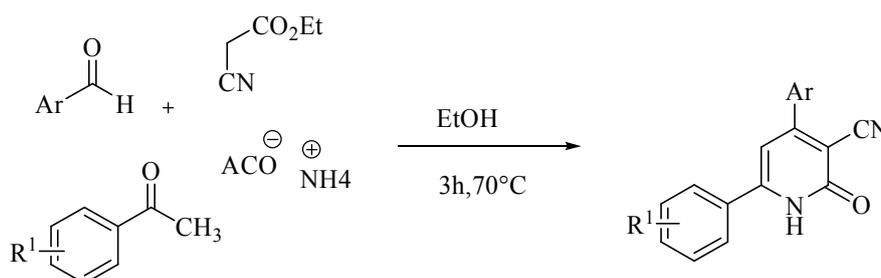


Schéma II. 12 : synthèse des 2-oxo-3-cyanopyridine

En utilisant ces conditions, nous avons synthétisé toute une série de produits (**5a-i**) (Tableau II.1)

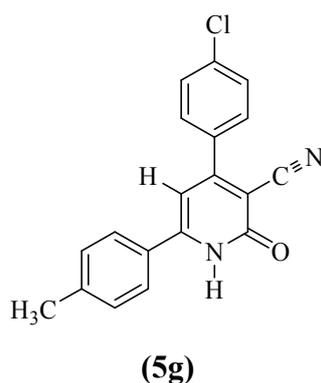
Tableau II. 1 : 2-Oxo-3-cyanopyridine préparés avec l'acétate d'ammonium

Composé	Ar	R ¹	Rdt (%)	T _{fus} (°C) Trouvée
5a	Ph	H	42	>270
5b	4-OMe Ph	H	38	>270
5c	2-thiényl	CH ₃	56	>270
5d	2-thiényl	H	45	>270
5e	4-CH ₃ Ph	H	40	>270
5f	4-Cl Ph	H	49	>270
5g	4-Cl Ph	Me	56	>270
5h	4-NO ₂ Ph	Cl	58	>270
5i	4-NO ₂ Ph	Me	52	>270

II.2.1 Discussion des rendements

En général, la réaction donne des rendements acceptables. Nous remarquons que ces rendements sont légèrement influencés par la nature des substituants électro-donneurs ou électro-attracteurs sur les noyaux benzéniques.

II.2.2 Étude spectrale



Les résultats spectroscopiques (RMN ^1H et RMN ^{13}C) sont en parfait accord avec les structures proposées.

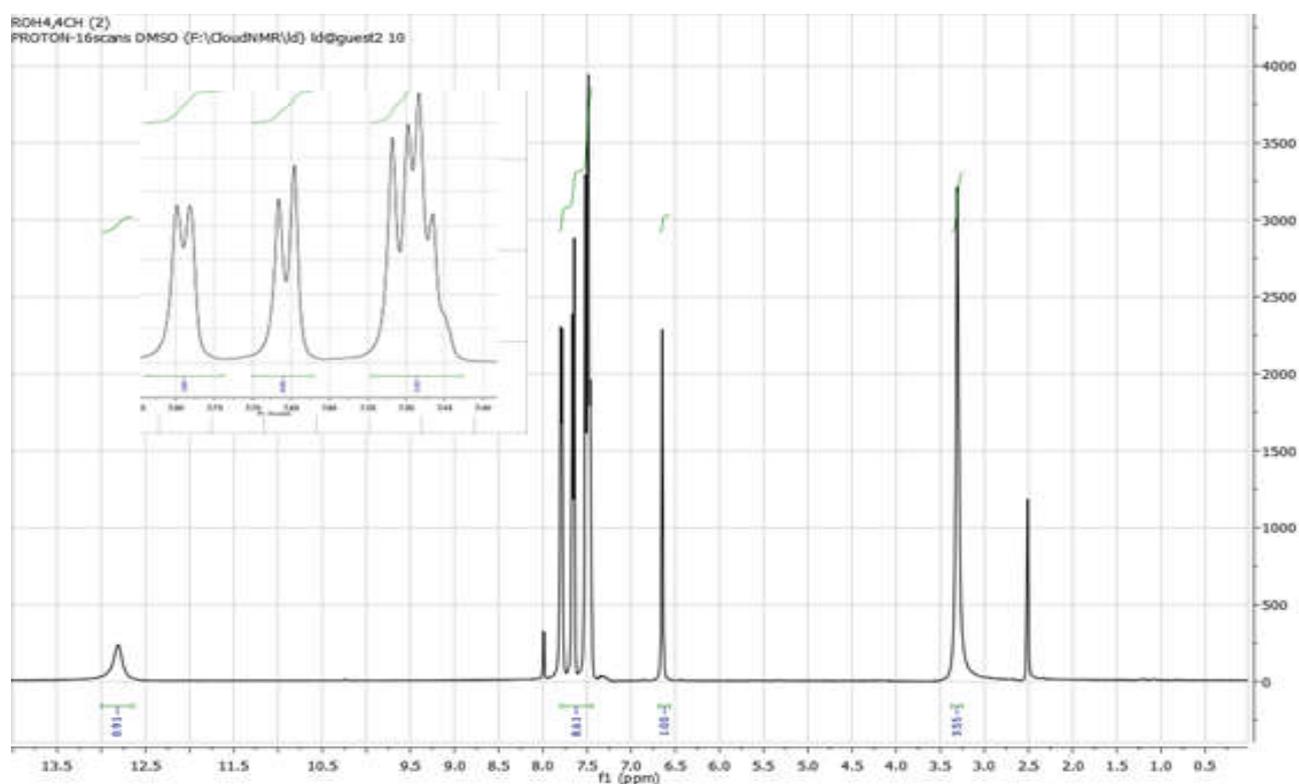


Figure II. 13 : Spectre RMN ^1H du composé (5g)

L'analyse du spectre (RMN ^1H) du composé (5g) par exemple, montre:

- Un singlet large à 12.80 ppm d'intégration 1H attribué au proton porté par l'atome d'azote du noyau cyanopyridone,
- Deux doublets à 7.65 et 7.63 ppm avec la même constante de couplage ($J=7.0$ Hz) attribués aux quatre protons du noyau benzénique substitué en position 4 par un chlore,

- Un multiplet à 7.61 ppm attribué aux quatre protons du noyau benzénique substitué en position 4 par le groupement méthyle,
- Un singlet à 6.65 ppm qui correspond au proton H-4 du noyau pyridone,
- Un singlet d'intégration 3H à 3.31 ppm attribué aux protons du CH₃.

En spectroscopie RMN ¹³C, on retiendra en particulier :

- Un signal attribué au carbone de la fonction nitrile à 116.21ppm.
- Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone [137-126 ppm] .
- Un signal à 160 ppm attribué au carbone de la fonction carbonyle.

II.2.3 Mécanisme proposé

La première étape est une condensation entre l'aldéhyde et l'acétophénone qui mène à la formation d'une chalcone. L'addition 1,4 du cyanoacétate d'éthyle sur la chalcone résulte en l'intermédiaire **B**, qui donne le produit désiré après une cyclisation en présence de l'acétate d'ammonium et départ d'éthanol (Schéma II.13).

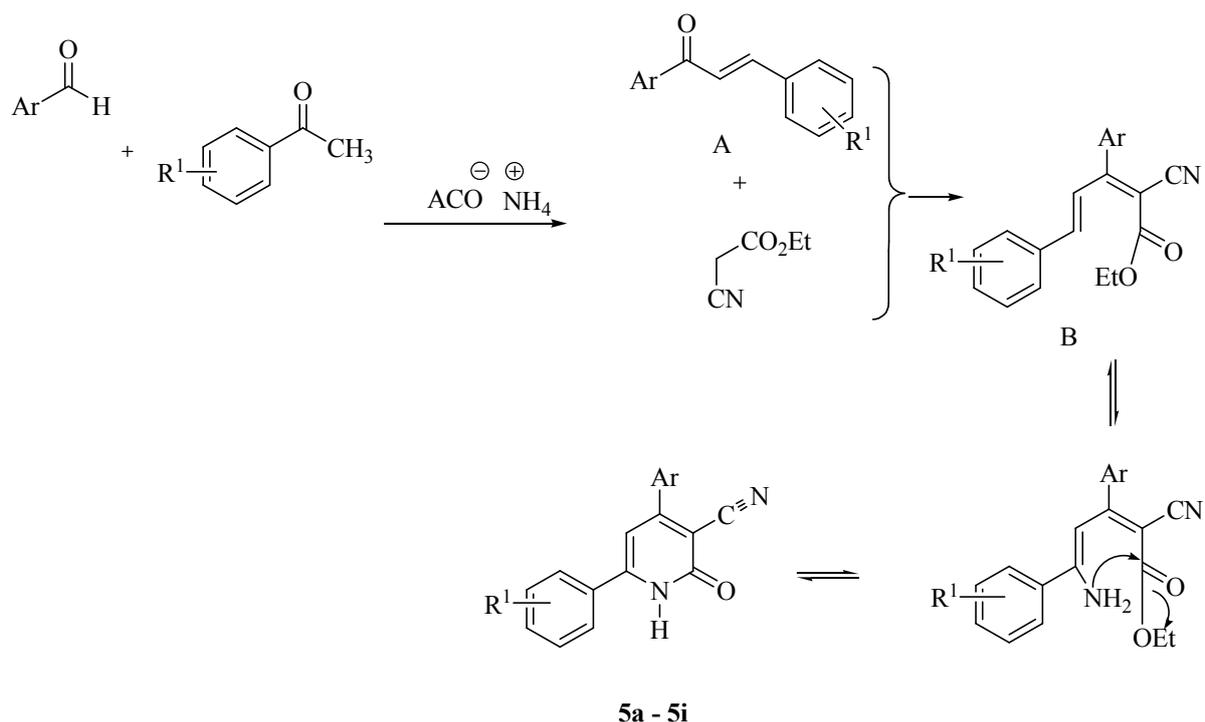


Schéma II. 13 : Mécanisme proposé pour la synthèse des 2-oxo-3-cyanopyridines

II.2.4 Développement de nouvelles conditions

Après la synthèse des cyanopyridones selon la méthode décrite par Nehad *et coll.*¹⁰⁴, nous avons réalisé la même réaction modèle mais, avec le nitrate d'ammonium. Cette nouvelle voie s'est avérée très concluante lorsque le nitrate d'ammonium est utilisé en quantité légèrement supérieures à l'équivalent stochiométrique de l'aldéhyde.

Tableau II. 2 :2-Oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles préparés avec le nitrate d'ammonium

Comp	R	R ¹	Rdt %	T _{fus} (°C) Trouvée
5a	H	H	69	>270
5b	4-OMe	H	54	>270
5c	2-thiényl	CH ₃	72	>270
5d	2-thiényl	H	72	>270
5e	4-CH ₃	H	59	>270
5f	4-Cl	H	66	>270
5g	4-Cl	Me	62	>270
5h	4-NO ₂	Cl	77	>270
5i	4-NO ₂	Me	71	>270

Nous remarquons que les rendements avec le nitrate d'ammonium (Tableau II.2) sont meilleurs que ceux obtenus en utilisant l'acétate d'ammonium comme réactif, cela est probablement dû à la grande stabilité des anions nitrates qui sont des groupements électroattracteurs se dissocient plus facilement en milieu organique pour donner l'ammonium libre (Tableau II.1).

II.3 Conclusion partielle

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons adapté dans un premier lieu les conditions réactionnelles rapportées par la bibliographie pour synthétiser avec succès de nouveaux 2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles. Dans une deuxième partie, nous avons rénové les conditions en utilisant le nitrate d'ammonium pour synthétiser les produits désirés avec de meilleurs rendements.

Chapitre II

Deuxième Partie

Préparation de nouveaux dérivés
de
1,3,4-Oxadiazol-2-yl-Cyanopyridines

I. Introduction

Les oxadiazoles sont des hétérocycles caractérisés par une structure à cinq chaînons dont deux atomes de carbones, deux azotes et un oxygène.¹⁰⁸

Parmi les différents isomères¹⁰⁹, le 1,3,4-oxadiazole s'avère important car il est présent dans moult molécules à intérêt et plus particulièrement à spectre d'activité thérapeutique très diversifié¹¹⁰ comme nous le constatons à travers les récentes molécules:

- Le **Raltegravir**, un inhibiteur de l'intégrase du VIH, sa mise sur le marché (AMM) européen est autorisée le 20 décembre 2007¹¹¹ (Figure II.14).
- Le **Zibotentan** qui a reçu le statut de la procédure accélérée pour le traitement du cancer de la prostate par la FDA¹¹², il est également étudié pour le traitement du cancer du sein, cancer colorectal, cancer du poumon¹¹³ (Figure II.14).

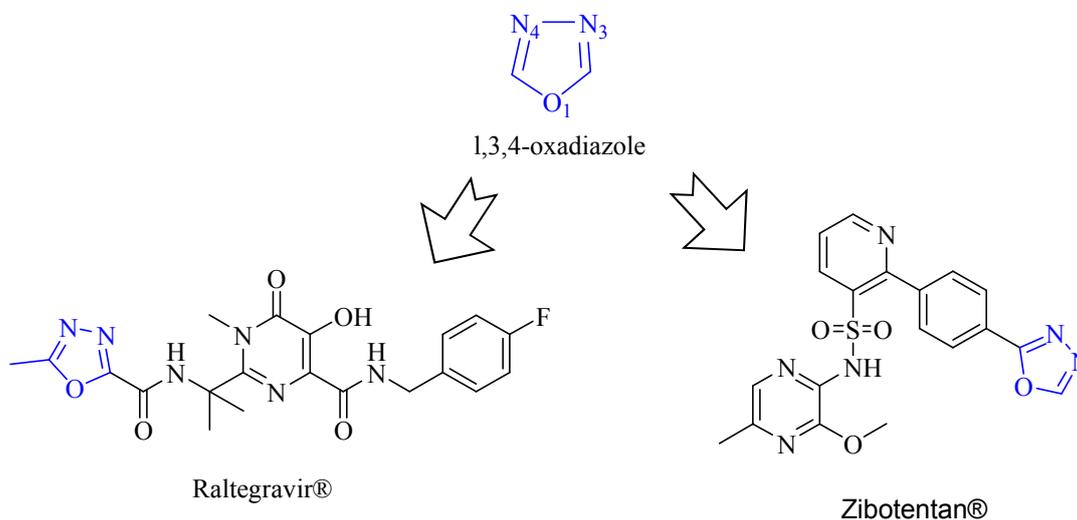


Figure II. 14 : Molécules à spectre d'activité thérapeutique ¹¹²

¹⁰⁸Meng, H. ; Hung, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3894–3901

¹⁰⁹Bottino, F. ; Pasquale, A.; Iannelli, G. D. *Macromolecules*.**2001**, *34*, 33–37

¹¹⁰ (a) N. K. Fuloria, V. Singh, M. Shaharyar, M. Ali, *Molecules*, **2009**, *14*, 1898–1903; (b) Yar, M. S. ; Siddiqui, A. A.; Ali, A. A. *J. Chin. Soc.* **2007**, *54*, 5–8; (c) Maslat, A. O. ; Abussaud, M.; Tashtoush, H.; Al-Talib, M. ;*Pol. J. Pharmacol.* **2002**, *54*,55-59; (d) Husain, A. ; Ahmad, A. ; Alam, M. M. ; Ajmal, M. ; Ahuja, P.*Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3798–3804; (e) Amir, M.; Kumar, S. *Acta. Pharm.* **2007**, *57*, 31–45; (f) Li, Z. ; Zhan, P.; Liu, X. *Rev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 1130–1142; (j) M Zhang, X. ; Qiu, M. Sun, J. ; Zhang, Y-B. ; Yang, Y.S. ; Wang, X.L. ; Tang, J.F.; Zhu, H.L. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6518–6524; (j) James, N. D. ; Growcott, J. W.; Zibotentan, A. *Drugs Future* **2009**, *34*, 624–633.

¹¹¹ Savarino, A. . *Expert Opin Investig Drugs.* **15** (12): 1507–22.

¹¹²Tomkinson, H. ;Kemp, J. ; Oliver ,S. ;Swaisland ,H. ;Taboada ,M. ; Morris ,T. "Pharmacokinetics and tolerability of zibotentan . 2011.

Le chimiste à la quête de molécules utiles a fait des molécules à noyau oxadiazolique un axe de recherche et d'étude très fertile en élargissant et développant les voies et les moyens pour synthétiser et élargir d'avantage cette chimiothèque.

I.1 Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles

L'évolution de l'intérêt envers les dérivés 1,3,4-oxadiazole est perceptible à travers le pictogramme de la période 2000-2012 qui montre une croissance exponentielle de l'activité de la recherche et d'études scientifiques (Figure II.15).

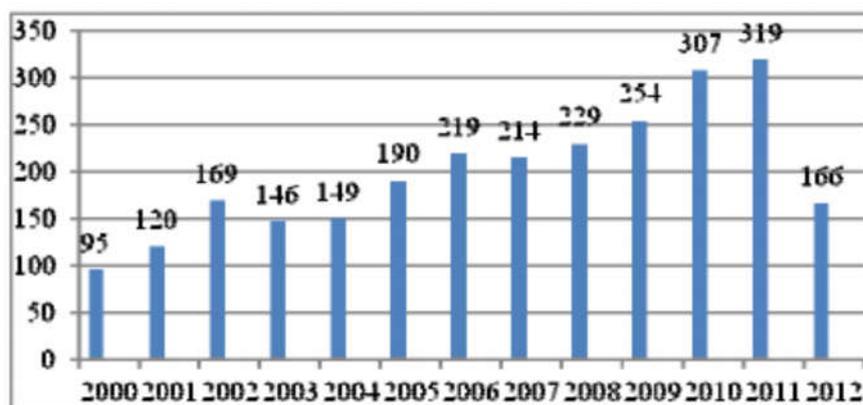


Figure II. 15 : Nombre de publications concernant le 1,3,4-oxadiazole

L'étude bibliographique fait ressortir les différentes approches de synthèse utilisées pour obtenir le noyau hétérocyclique oxadiazolique,¹¹⁴ que nous résumons par la figure synoptique suivante (Figure II.16).

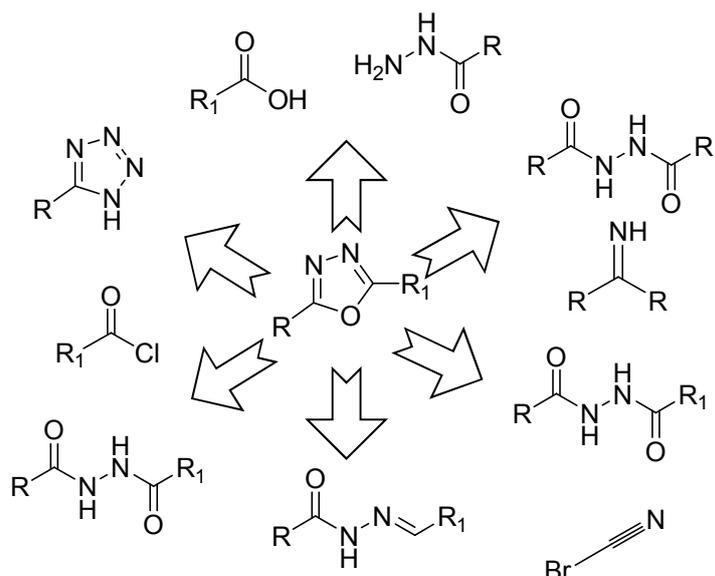


Figure II. 16 : Les différentes approches de synthèse des hétérocycles oxadiazoliques

¹¹⁴ Cledualdo, S. ; Bruno, F. ; José. M. ; Jorge, G. F. Petrônio, F. *Molecules*. **2012**, 17, 10192-10231

I.2 Préparation de l'oxadiazole

I.2.1 À partir d'acylhydrazide

- Zheng *et coll.*¹¹⁵ ont rapporté la condensation des acylhydrazines avec les dérivés du chlorure de benzoyle dans le THF pour former les diacylhydrazines. L'addition de l'oxychlorure de phosphore POCl₃, comme agent déshydratant à reflux, a donné le produit désiré (Schéma II.14).

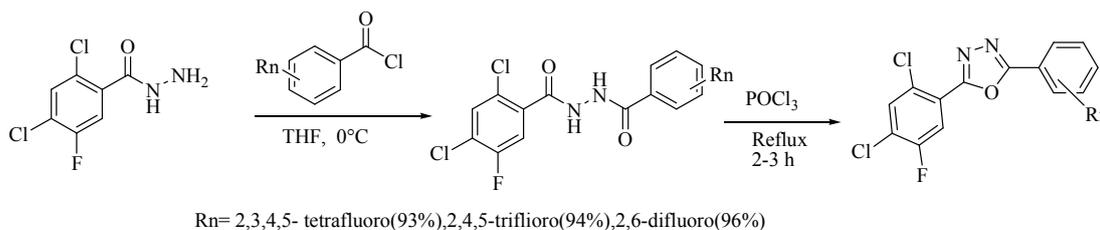


Schéma II. 14 : Condensation des acylhydrazines

- Amir et M. Kumar,¹¹⁶ ont préparé l'hydrazide directement à partir de l'Ibuprofène suivi par la condensation avec l'acide benzoïque substitué en présence de POCl₃ (Schéma II.15).

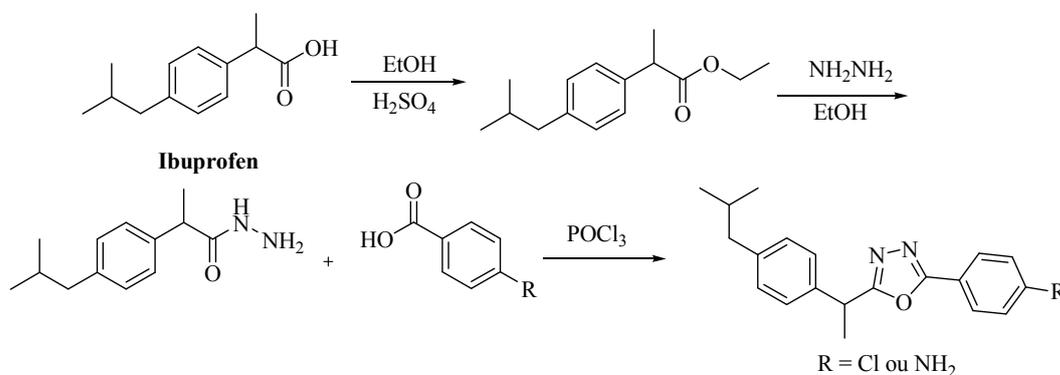


Schéma II. 15 : Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir de l'Ibuprofène

- Rajapakse *et coll.*¹¹⁷ ont rapporté un autre procédé pour une synthèse des 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués à partir de benzohydrazide et un acide carboxylique en utilisant l'agent de couplage le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) et la triphénylphosphine comme agent déshydratant (Schéma II.16).

¹¹⁵Zheng, X.; Li, Z.; Wang, Y.; Chen, W.; Huang, Q.; Liu, C.; Song. *Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 163–169.

¹¹⁶Amir, M.; Kumar, S. *Acta Pharm.* **2007**, *57*, 31–45.

¹¹⁷Rajapakse, H.A.; Zhu, H.; Young, M.B.; Mott, B.T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4827–4830.

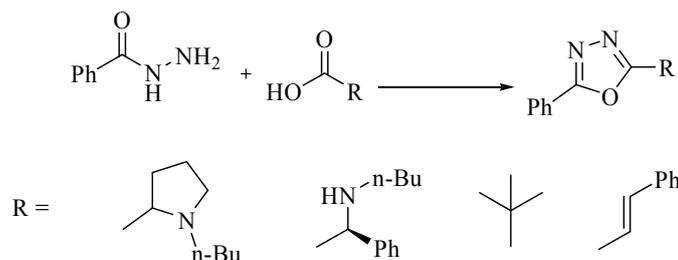


Schéma II. 16 : Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir des benzohydrazides

- Kangani *et coll.*¹¹⁸ ont décrit une synthèse des 1,3,4-oxadiazoles avec des rendements excellents à partir d'acides carboxyliques et de benzohydrazide en utilisant le trifluorure de bis-(2-méthoxyéthyl)-aminosulfure (deoxofluore) (Schéma II.17).

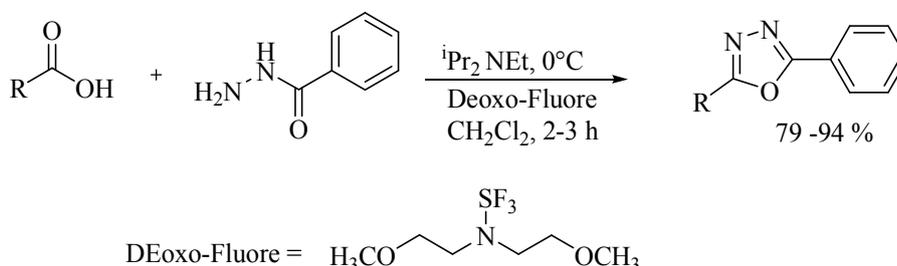


Schéma II. 17 : Synthèse de 1,3,4-oxadiazoles en utilisant le deoxofluore

- Nagendra *et coll.*¹¹⁹ ont rapporté la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par cyclo-déshydratation de la diacylhydrazine en utilisant le 1-éthyl-3-(3diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) en tant qu'agent de déshydratation (Schéma II.18).

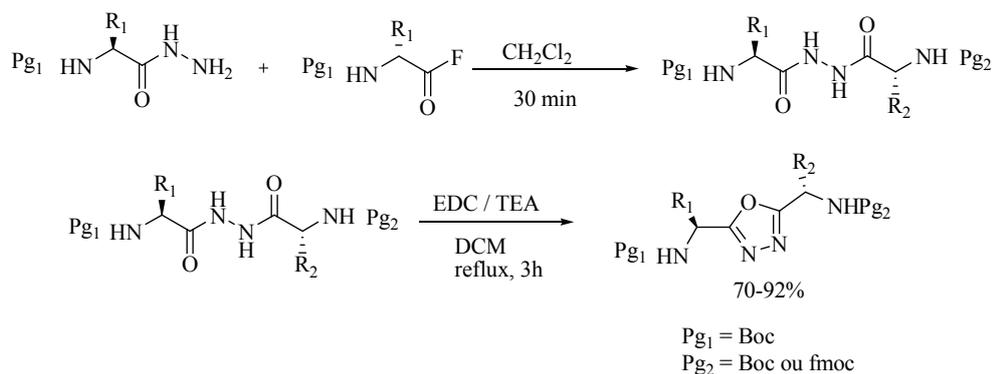
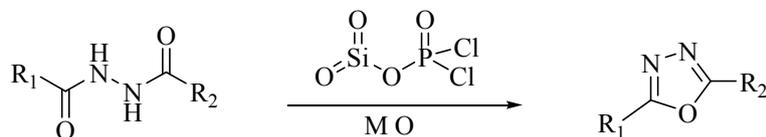


Schéma II. 18 : Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par cyclo-déshydratation

¹¹⁸Kangani, C.O.; Kelley, D.E.; Day, B.W. *TetrahedronLett.* **2006**, 47,6497–6499.¹¹⁹Nagendra, G.; Lamani, R.S.; Narendra, N.; Sureshbabu, V.V. *TetrahedronLett.* **2010**, 51, 6338–6341.

I.2.2 À partir des diacylhydrazines

- Li *et coll.*¹²⁰ ont signalé que le dichlorophosphate griffé sur silice est un agent efficace de cyclodéshydratation pour la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués à partir des 1,2-diacylhydrazines dans un milieu sans solvant sous irradiation micro-ondes (Schéma II.19).



R₁, R₂ = aryl, alkyl, hétérocycle

Schéma II. 19 : Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir des 1,2-diacylhydrazines

- Sharma *et coll.*¹²¹ ont développé une méthode simple pour la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir des diacylhydrazines en utilisant ZrCl₄ en tant que catalyseur (Schéma 41).

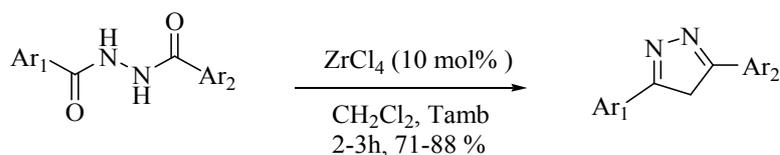


Schéma II. 20 : ZrCl₄ comme catalyseur pour la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles

- El-Sayed *et coll.*¹²² ont rapporté la synthèse des 5-((naphthalen-2-yloxy)-méthyl)-N-phényl-1,3,4-oxadiazol-2- amines avec un rendement de 62% par la cyclisation oxydante des acylthiosemicarbazides en utilisant le couple I₂/KI comme agent d'oxydation (Schéma II.21).

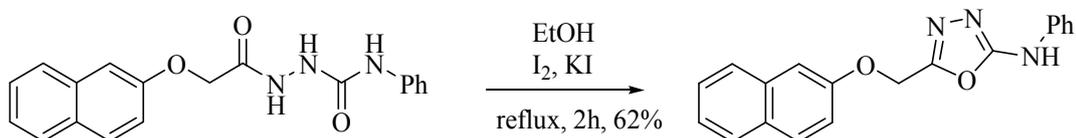


Schéma II. 21 : Le couple I₂/KI pour la cyclisation oxydate des 1,3,4-oxadiazoles

¹²⁰ Li, Z.; Zhu, A.; Mao, X.; Sun, X.; Gong, X. *Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1622–1626.

¹²¹ Sharma, G.V.M.; Rakesh, B.A.; Krishna, P.R. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2387–2391.

¹²² El-Sayed, W.A.; Ali, O.M.; Hendy, H.A.; Abdel-Rahman, A.A.-H. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 77–83.

- Un autre agent déshydratant habituellement utilisé pour la déshydratation des diacylhydrazines est le thionylchlorure. Le schéma II.22 décrit quelques exemples de cyclisation des diacylhydrazines dans des conditions différentes I¹²³, II¹²⁴ et II.¹²⁵

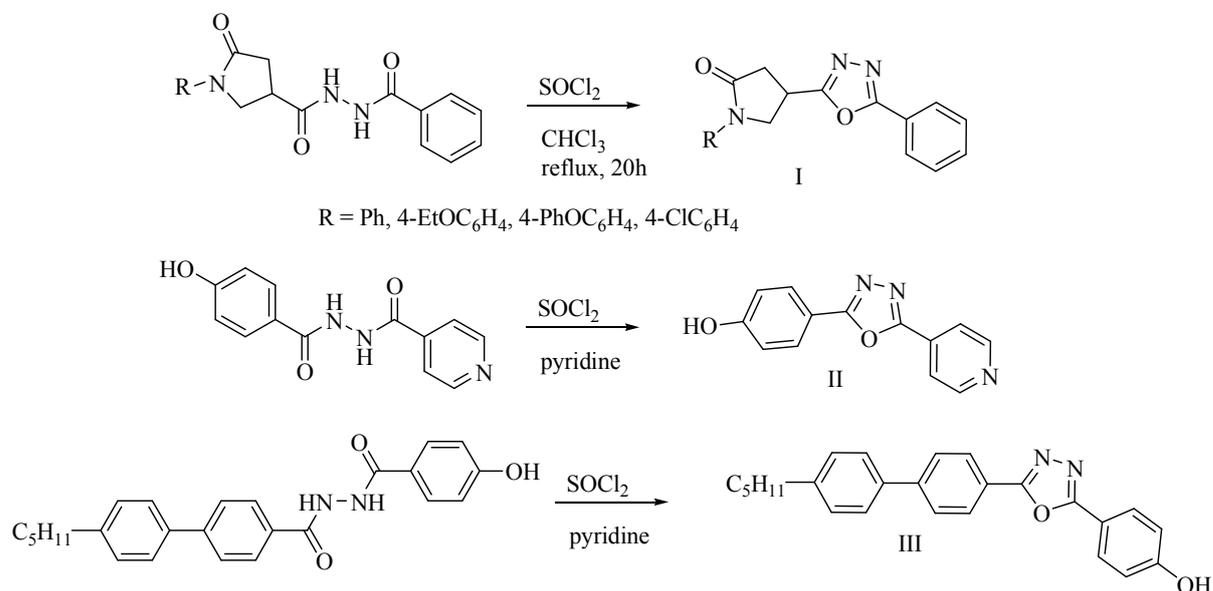


Schéma II. 22 : Cyclisation des diacylhydrazines dans des conditions différentes

Les méthodes utilisant les acétylhydrazines sont nombreuses et importantes car elles permettent la synthèse des dérivés oxadiazoliques quantitativement.

I.2.3 La réaction de Huisgen

La réaction de Huisgen (réaction de 5-aryl / acyltétrazoles avec des chlorures d'acide ou des anhydrides d'acides) est largement utilisée pour la synthèse de divers 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués. Quelques exemples intéressants sont décrits ci-dessous (Schéma II.23):

- La voie **(a)** utilise le tétrazole avec le chlorure de chloroacétyle pour donner les oxadiazoles disubstitués avec de bons rendements.
- Les voies **(b)**, **(c)** et **(d)** élargissent d'avantage la librairie des chlorures d'acyle.¹²⁶

¹²³Mickevičius, V.; Vaicelionienė, R.; Sapijanskaitė, B. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2009**, *45*, 215–218.

¹²⁴Martin, P.J.; Bruce, D.B. *Liq. Crystals* **2007**, *34*, 767–774.

¹²⁵Hernández-Ainsa, S.; Barberá, J.; Marcos, M.; Serrano, J.L. *Macromolecules* **2012**, *45*, 1006–1015.

¹²⁶Baranov, A.B.; Tsy-pin, V.G.; Malin, A.S.; Laskin, B.M. *Russ. J. Appl. Chem.* **2005**, *78*, 773–775.

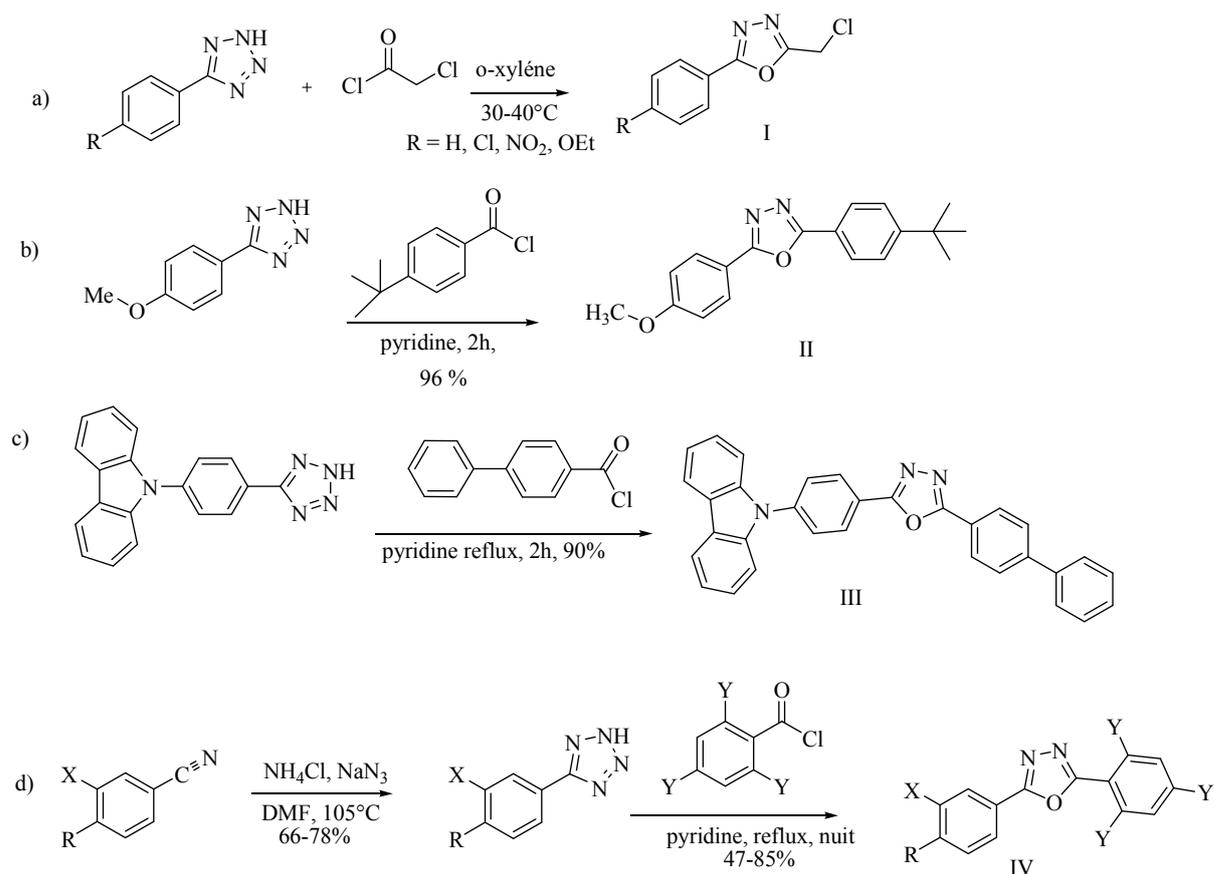


Schéma II. 23 : La réaction de Huisgen dans différentes conditions

- La réaction de Huisgen se déroule bien avec les anhydrides d'acides à la place des chlorures d'acide comme a montré Efimova *et coll.*¹²⁷ en synthétisant des composés 1,3,4-oxadiazole (I) et (II) par l'acylation d'une série de 5-aryl (hétéroaryl) tetrazoles avec des anhydrides acétiques et benzoïques sous les irradiations micro-ondes (Schéma II.24).

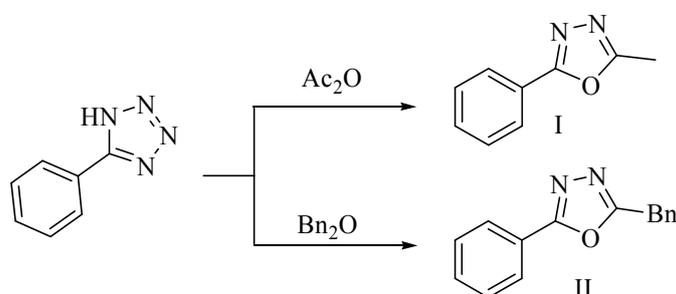


Schéma II. 24 : Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir des tetrazoles

¹²⁷Efimova, Y.A.; Artamonova, T.V. Koldobskii, G.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1345–1347.

I.2.4 À partir des N-acylhydrazones

Les N-acylhydrazones subissent généralement une cyclisation oxydante sous l'action des agents oxydants tels que: Br₂, HgO, KMnO₄ et l'anhydride acétique. Autres oxydants plus doux ont émergé ces dernières années comme le nitrate d'ammonium et de Cérium, le Cu(OTf)₂, la chloramine-T, l'acide trichloroisocyanurique et les iodohypervalents.

Par exemple :

- Kumar *et coll.*¹²⁸ ont décrit une stratégie de synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par le traitement des N-acylhydrazones avec de l'anhydride acétique à reflux (Schéma II.25).

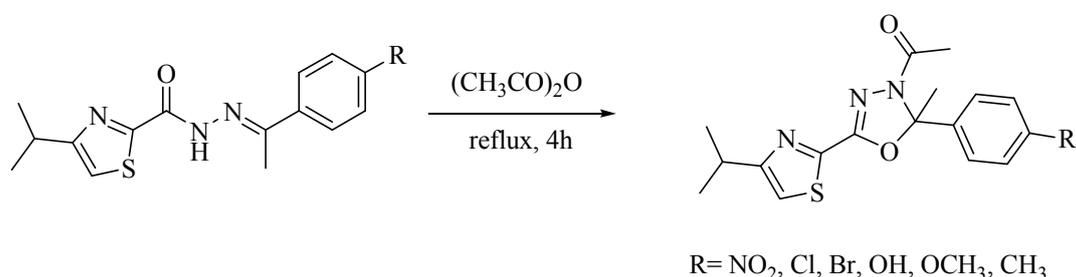


Schéma II. 25 : Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir des N-acylhydrazones

- Guin *et coll.*¹²⁹ ont rapporté la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués à partir de N-arylidène aroylhydrazide en utilisant Cu(OTf)₂ comme catalyseur (Schéma II.26).

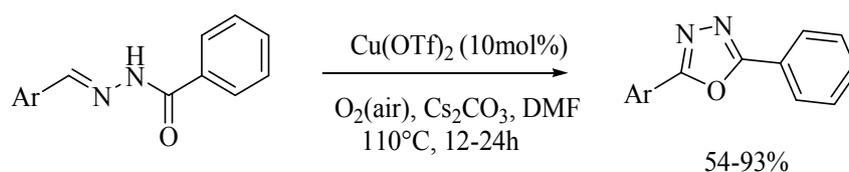


Schéma II. 26 : Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles à partir de N-arylidène aroylhydrazide

- Dobrotă *et coll.*¹³⁰ ont rapporté la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles 2,5-disubstitués par cyclisation oxydante des N-acylhydrazones par l'utilisation

¹²⁸Kumar, G.V.S.; Rajendraprasad, Y.; Mallikarjuna, B.P.; Chandrashekar, S.M.; Kistayya, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2063–2074.

¹²⁹Guin, S.; Ghosh, T.; Rout, S.K.; Banerjee, A.; Patel, B.K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5976–5979.

¹³⁰Dobrotă, C.; Paraschivescu, C.C.; Dumitru, I.; Matache, M.; Baciuc, I.; Rută, L.L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1886–1888.

d'un excès de Periodinane Dess-Martin (DMP) dans des conditions douces (Schéma II.27).

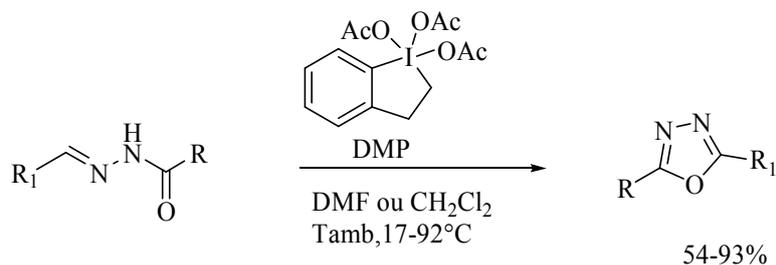


Schéma II. 27 : Synthèse des 1,3,4-oxadiazoles par cyclisation oxydante des N-acylhydrazones

- Li *et coll*¹³¹ ont synthétisé le composé 2- (anthracèn-9-yl) -5- (p-tolyl) -1,3,4-oxadiazole avec un rendement de 75 % par l'oxydation de la N-acylhydrazone en utilisant de la chloramine-T, (Schéma II.28a).
- Gaonkar *et coll*¹³², ont également signalé la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles disubstitués par la cyclisation oxydante des N-acylhydrazones avec de la chloramine-T sous irradiation micro-ondes (Schéma II.28b).

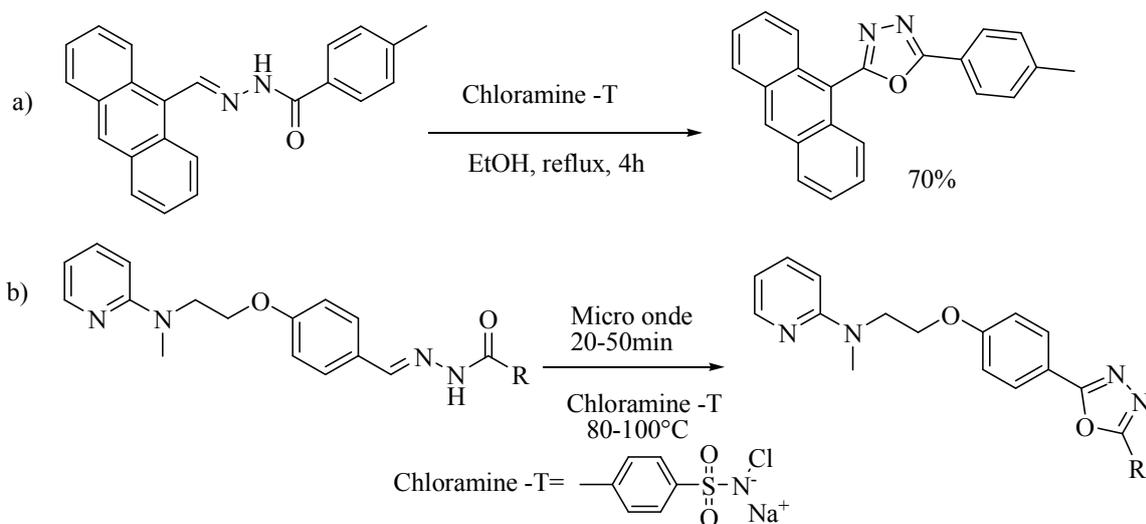


Schéma II. 28 : Cyclisation oxydante des N-acylhydrazones avec de la chloramine-T

Cette étude bibliographique résume les méthodes de préparation des 1,2,4-oxadiazoles développées ces dernières années.

¹³¹ Li, X.; He, D. *DyesPigm.* **2012**, *93*, 1422–1427.

¹³²Gaonkar, S.L.; Nagashima, I.; Shimizu, H. *Org. Chem. Int.* **2011**,10.1155/2011/751894.

I.3 Étude et réalisation de la synthèse des 1,3,4-oxadiazoles

Pour préparer nos dérivés oxadiazoliques désirés à partir des 2-oxo-3-cyanopyridones, nous avons effectué une série de réactions, en se basant sur la réactivité du produit obtenu à chaque étape. De ce fait, une synthèse de nos molécules couplées pyridine-oxadiazole utilisant des synthons-clés est proposée (Schéma II.29). Les molécules couplées pyridine-oxadiazole désirés seraient ainsi obtenues en quatre étapes à partir de ces synthons.

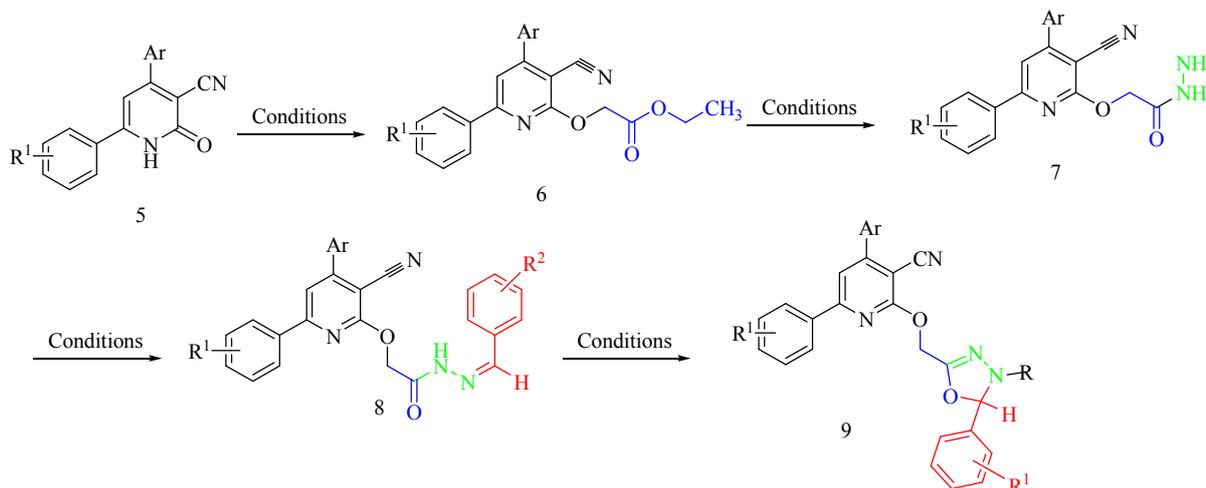


Schéma II. 29 : Synthèse de nos molécules couplées pyridine-oxadiazoles

A- La dernière étape passant de (8) à (9) est décrite dans la littérature¹²³⁻¹² en utilisant des synthons de type N-acylhydrazones dissymétriques qui donnent par cyclisation oxydante sous l'action des agents oxydants le noyau oxadiazole avec de très bons rendements (Schéma II.30).

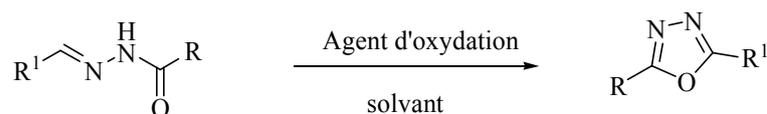


Schéma II. 30 : Synthèse des oxadiazoles à partir des N-acylhydrazones dissymétriques

B- L'étape passant de (7) à (8) est décrite avec les N-acylhydrazone par Rai *et coll*⁷⁴: la réaction entre un carbohydrazide et un aldéhyde aromatique donne accès à un N-acylhydrazone disubstitué désiré (Schéma II.31).

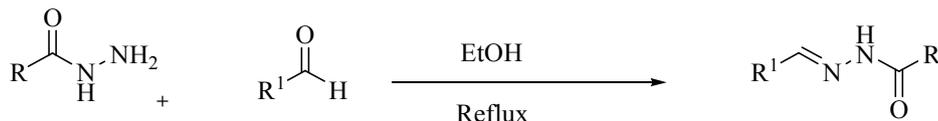


Schéma II. 31 : Synthèse des N-acylhydrazones disubstitués

C- L'étape passant de (6) à (7) inspirée des travaux de Salwa F. Mohamed *et coll.*¹³³ sur la synthèse des carbohydrazides par l'utilisation de l'hydrazine, composés commerciaux disponibles à grande échelle (Schéma II.32).

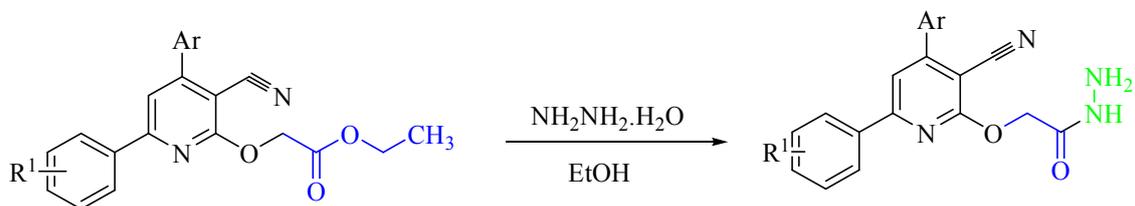


Schéma II. 32 : Synthèse des carbohydrazides

D- La première étape passant de (5) à (6) par substitution nucléophile est inspirée également des travaux réalisés par Salwa F. Mohamed *et coll.*¹³³ (Schéma II.33)

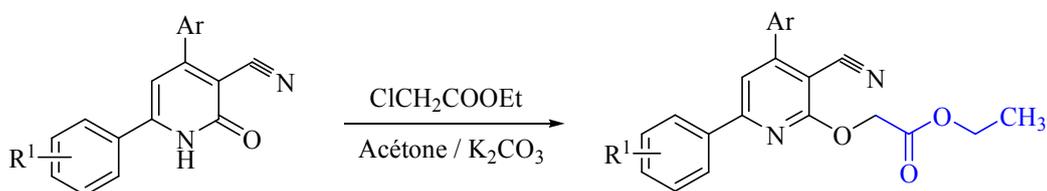


Schéma II. 33 : Substitution nucléophile sur les 2-oxo-3-cyanopyridines

I.3.1 Synthèse des 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétates d'éthyle :

Cette série est préparée selon la méthode décrite par Salwa F. Mohamed *et coll.*¹³³

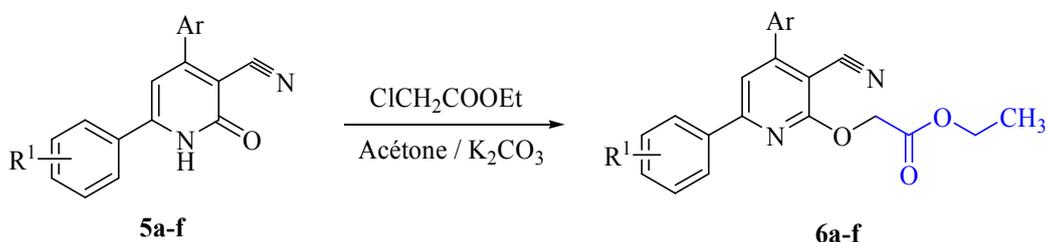
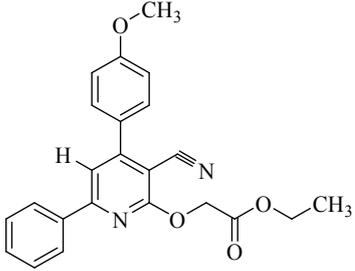
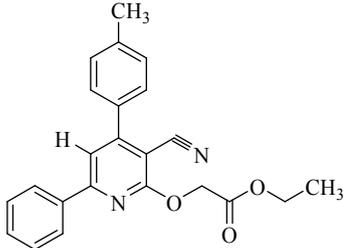
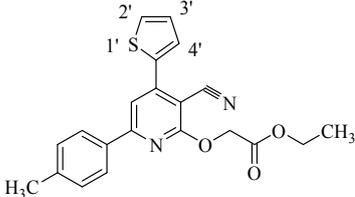
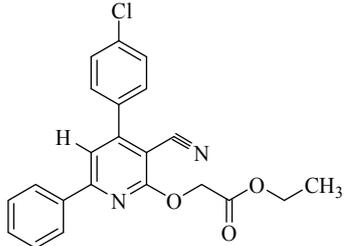


Tableau II. 3: 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétates d'éthyle préparés (6a-f)

N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)	N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)
6a		76	168	6d		86	147

¹³³Salwa ,F.M.; Mohamed, M.; Youssef , A.G.E.; Eman, R.K L.Sci Pharm. **2008**; 76: 279

6b		71	197	6e		79	160
6c		82	163	6f		85	192

➤ Étude spectrale:

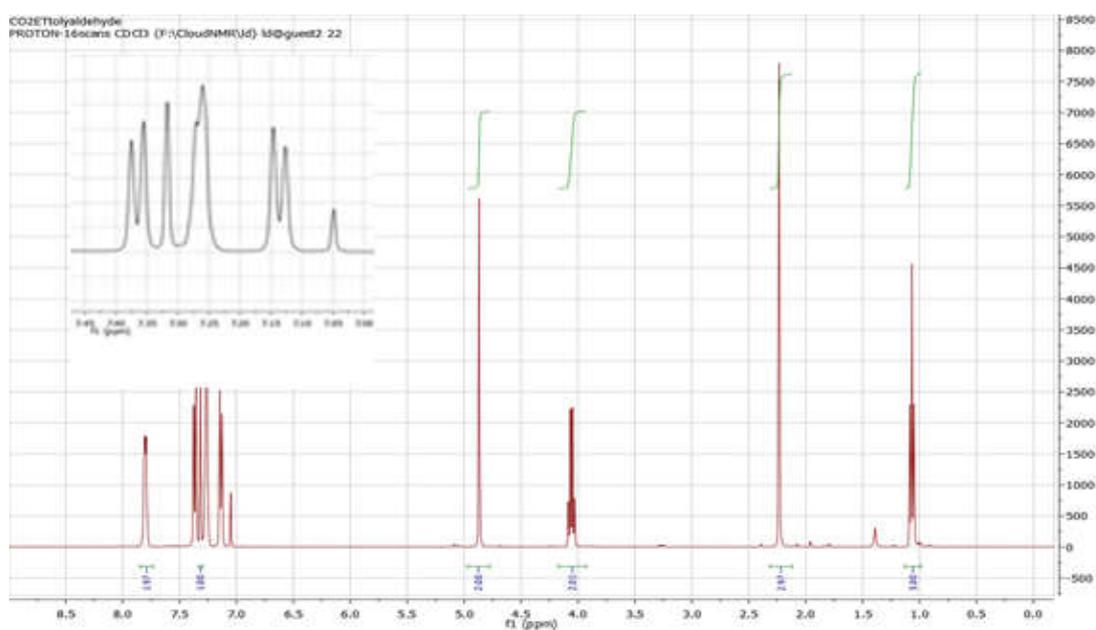
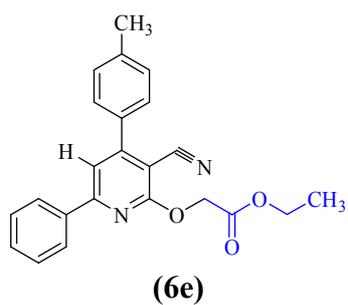


Figure II. 17 : Spectre RMN ^1H du composé (6e)

L'analyse spectrale RMN ^1H a permis d'établir, sans aucun doute, la structure du composé (**6e**). On note que:

- Les protons aromatiques résonnent dans l'intervalle [7.80-7.00] ppm.
- Le proton du noyau nicotinonitrile résonne à 7.6 ppm sous forme d'un singulet,
- Les 2 protons (CH_2 -) de la fonction acétate à 4.80 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 2H.
- Les protons de la fonction ester résonnent à 4.00 ppm (q, $J=7.6$ Hz, 2H) sous forme d'un quadruplet et un signal sous forme d'un triplet avec la même constante de couplage ($J=7.6$ Hz) à 1.00 ppm.

L'analyse de spectre du carbone du composé (**6e**) montre en particulier:

- La présence d'un signal de la fonction carbonyle de l'ester à 173.0 ppm,
- Un signal à 120.0 ppm correspond à la fonction nitrile porté par le noyau pyridine.

I.3.2 Synthèse des 2(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazides

La préparation de ces composés est inspirée également des travaux de Salwa F. Mohamed *et coll.*¹³³ en chauffant à reflux d'éthanol un mélange de (**6**) avec l'hydrazine hydrate (1:4 éq.)

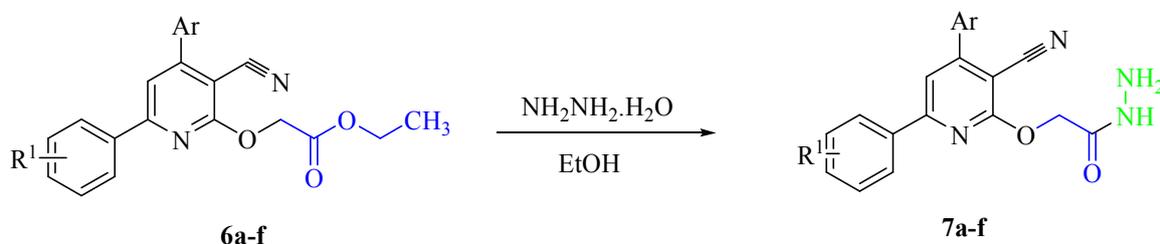
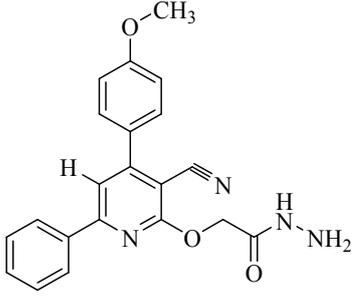
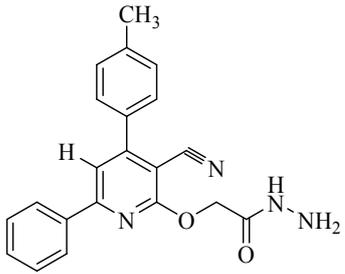
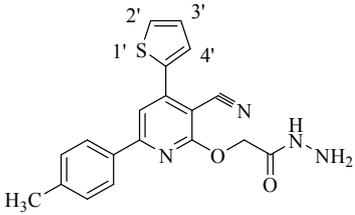
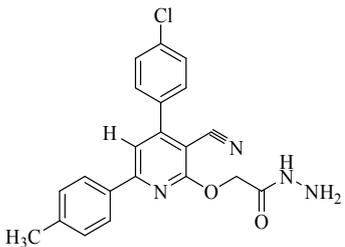


Tableau II. 4 : Les différents carbohydrazides synthétisés par cette méthode (**7a-f**) (ajouter les pf)

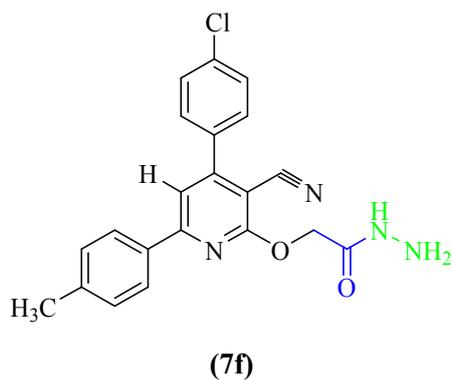
N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)	N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)
7a		78	211	7d		82	182

7b		72	223	7e		76	190
7c		75	217	7f		82	239

Ces carbohydrazides ont ainsi été préparés en deux étapes à partir des 2-oxo-3-cyanopyridones avec de bons rendements globaux.

- **Étude spectrale**

Les analyses spectroscopiques (RMN proton et carbone 13) sont en parfait accord avec les structures des produits proposées.



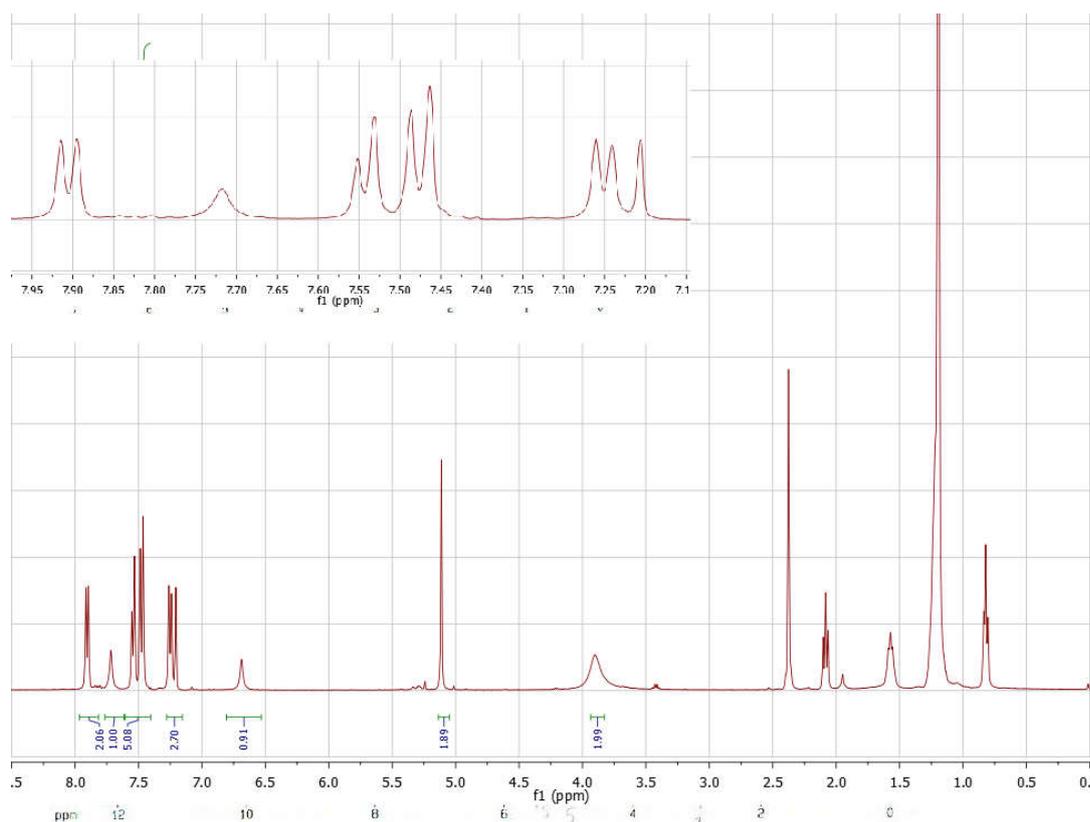


Figure II. 18 : Spectre RMN ^1H du composé (**7f**)

L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale du composé (**7f**) en RMN ^1H , en plus des signaux attendus et assignés aux protons du noyau benzénique et aux protons portés par le noyau nicotinonitrile, montre:

- Un signal sous forme d'un singlet large d'intégration 1H attribué au groupement (CONH) à 7.72 ppm.
- Un singlet à 5.2 ppm d'intégration 2H attribué aux deux protons de (OCH₂),
- Un singlet large à 3.81 ppm d'intégration 2H correspond au groupement NH₂ porté par la fonction acylhydrazide.
- L'analyse du spectre du RMN¹³C du composé (**7f**), montre en particulier la présence de signaux attribués au carbonyle de l'acylhydrazide dans l'intervalle [155.31-156.71] ppm.

I.3.3 Mécanisme réactionnel proposé

Nous explicitons ces deux étapes de la préparation des carbohydrazide (**7**) en passant par la formation de 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle (intermédiaire **6**) (Schéma II.34).

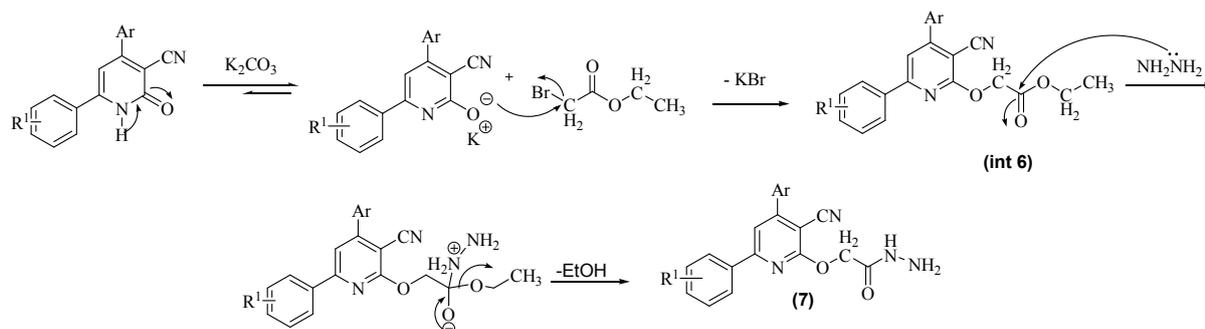
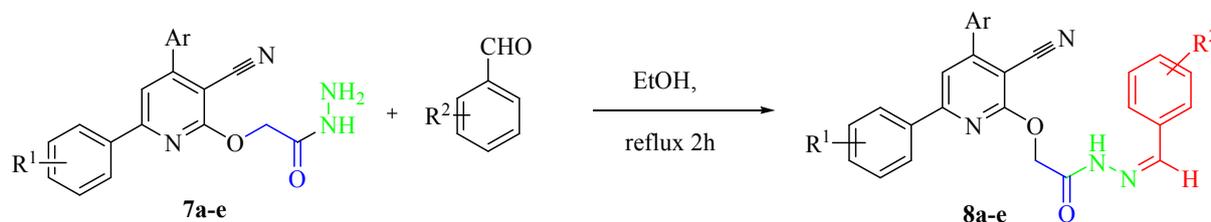


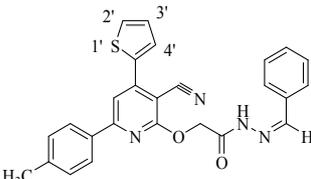
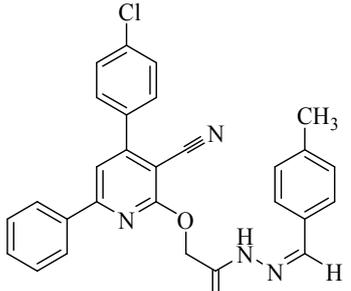
Schéma II. 34 : Mécanisme réactionnel de la formation des carbohydrazides

I.3.4 N'-benzylidène-2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)acétohydrazide

Nous avons synthétisé les composés (**8a-f**), en chauffant à reflux d'éthanol un mélange d'un aldéhyde aromatique et les carbohydrazides (**7a-f**) en employant les conditions décrites par Rai *et coll.*⁷⁴

Tableau II. 5 . benzylidène-2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)acétohydrazide préparés (**8a-f**)

N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)	N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)
8a		82	226	8d		79	260
8b		80	251	8e		78	267

8c		85	219	8f		75	157
-----------	---	----	-----	-----------	--	----	-----

- Étude spectrale

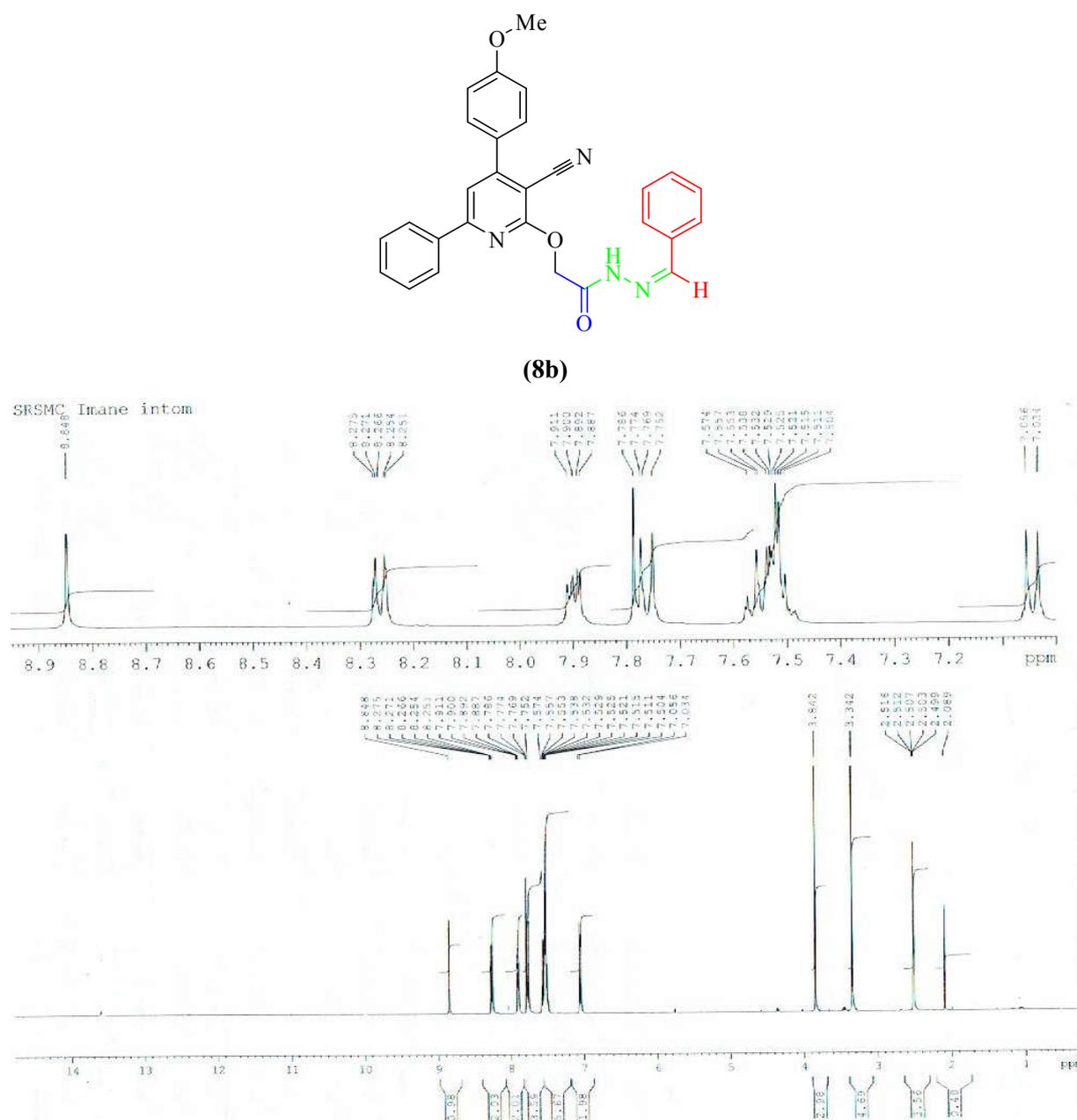


Figure II. 19: RMN ¹H du composé (8b)

L'essentiel de l'analyse spectrale du composé (**8b**) en RMN ^1H , en plus des signaux attendus et assignés aux protons du noyau benzénique et aux protons portés par le noyau nicotinonitrile, montre:

- Un singulet à 8.16 ppm d'intégration 1H attribué au proton du groupement benzyldène,
- Un singulet à 7.85 ppm d'intégration 1H attribué au proton porté par le noyau pyridine.
- Les protons aromatiques résonnent dans la zone caractéristique (7.78- 7.44 ppm) et le changement du déplacement dans cette zone est lié au substituant porté par le noyau benzénique..

L'analyse du spectre du RMN ^{13}C du composé (**8b**), montre en particulier la présence d'un signal attribué au proton du N-benzylidène dans l'intervalle [145.32-143.71] ppm.

I.3.5 Synthèse d'analogues couplés pyridine-1,3,4-oxadiazole (**9a-f**)

Nous avons étudié la réactivité des N-benzylidène-2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazides (**8a-e**) avec différents agent oxydants dans différentes conditions réactionnelles (Schéma II.35).

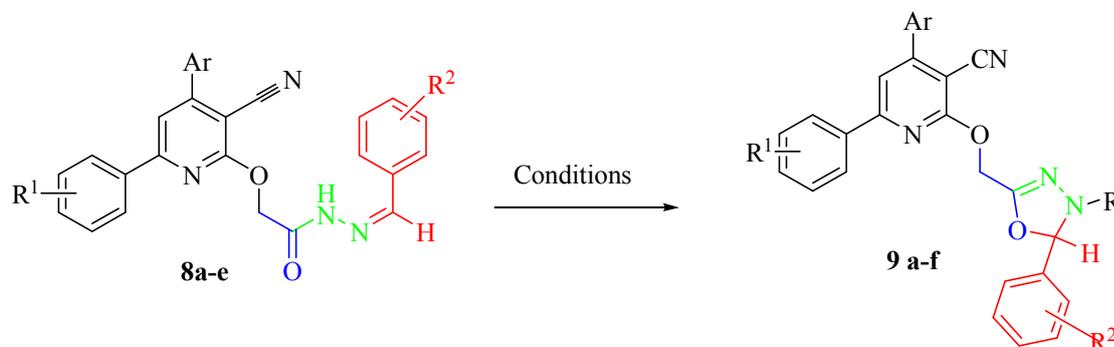


Schéma II. 35: Optimisation des conditions réactionnelles

L'optimisation des conditions réactionnelles a été effectuée sur le N-benzylidène-2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazide (**8a**) en étudiant successivement :

- La nature et la quantité de déshydratation.
- La nature du solvant.
- La température.

I.3.5.1 Étude d'influence d'agent d'oxydation

Au début, nous avons essayé de réaliser la réaction en absence de l'agent d'oxydation ou de déshydratation. Aucun produit n'a été obtenu après 24h d'agitation ce qui montre que la réaction nécessite l'implication d'un oxydant, ainsi, divers oxydants ont été testés tels que: LiCl_4 , chloroamine, le couple I_2/KI , tous ces oxydants ont donné de faibles rendements. Pour améliorer le rendement de la réaction nous avons testé d'autres oxydants, parmi les quels, *l'anhydride acétique a donné le meilleur rendement en produit désiré (9a)* (Tableau II.6, entrée 4).

Tableau II. 6 : Étude d'influence d'agent d'oxydation

Entrée	Solvant	Agent oxydant	Rdt (%)
1	EtOH	-	---
2	EtOH	LiCl_4	23
3	EtOH	chloroamine	huile
4	EtOH	Ac_2O	52
5	EtOH	I_2/KI	39

I.3.5.2 Étude d'influence du solvant et la quantité de l'anhydride acétique

Afin de déterminer le bon solvant de la réaction et la quantité optimale d' Ac_2O , nous avons étudié la même cyclisation précédente dans une série de solvants tels que l'éthanol, l'acétonitrile et l'acide acétique en présence des quantités différentes d' Ac_2O (Tableau II.7)

Tableau II. 7 : Étude de l'influence du solvant et Ac_2O

Entrée	Solvant	Ac_2O (mol%)	Rdt (%)
1	EtOH	-	---
2	EtOH	20	14
3	CH_3CN	20	huile
4	AcOH	20	37
5	SS	100	55

Parmi les différentes quantités étudiées de l'anhydride acétique et les différents solvants, le meilleur rendement est obtenu en utilisant 100 mol% de l'anhydride acétique sans solvant. Nous concluons que l'anhydride acétique joue le rôle d'un solvant et d'un oxydant en même temps (Tableau II.7, entrée 5).

I.3.5.3 Etude de la température

Pour déterminer l'effet de la température, nous avons mené la réaction modèle sans solvant en présence de 100 mol% de Ac₂O à différentes températures (25°C, 80°C, 100°C et 130°C).

Tableau II. 8 : l'Effet de la température sur la synthèse de 1,3,4-oxadiazole

Entrée	Ac ₂ O (mol (%))	Temp °C	Temps (h)	Rendement (%)
1	100	T.amb.	24h	--
2	100	80	6h	40
3	100	100	6h	55
4	100	130	2h	70

Le meilleur rendement est obtenu en chauffant la réaction à 130°C (**Tableau II.8**, entrée 4).

Ainsi, nous avons optimisé la réaction (100 mol% d'Ac₂O en chauffant à 130°C)

Nous avons ensuite généralisé ces conditions pour préparer les produits désirés (**9a-f**) avec de bons rendements (**Tableau II.9**).

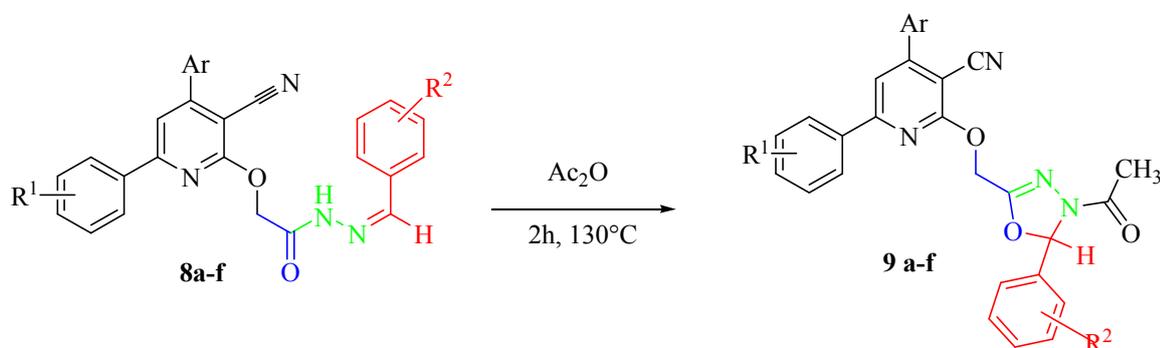


Tableau II. 9 : Les pyridine1,3,4-oxadiazoles préparés

N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)	N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)
9a		70	205	9d		69	194
9b		67	178	9e		77	247
9c		74	267	9f		71	252

Les résultats spectroscopiques sont en parfait accord avec les structures proposées.

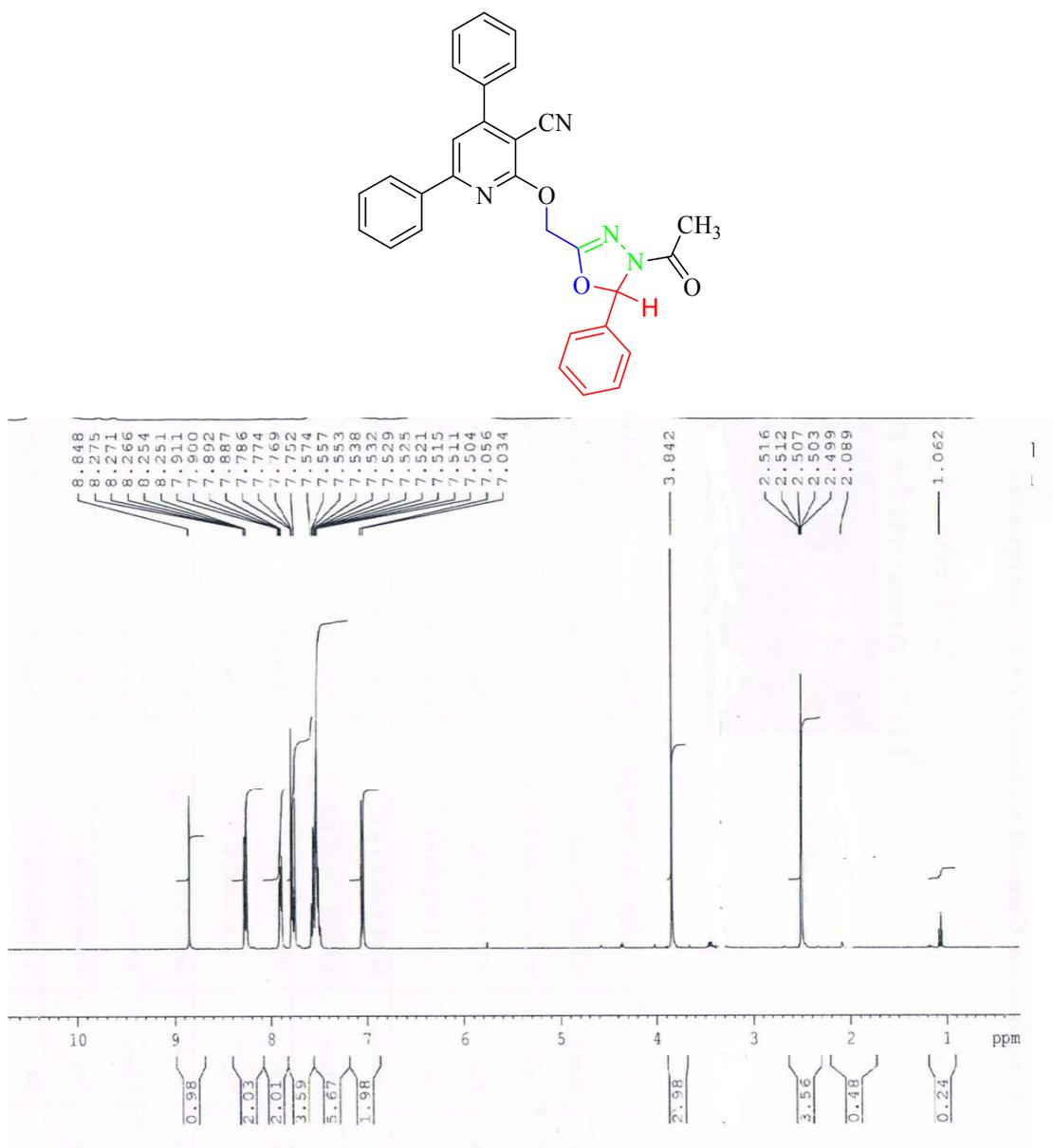


Figure II. 20 : Spectre RMN ¹H du composé (9a)

RMN¹H du composé (9a) montre:

- Un singulet à 2.50 ppm d'intégration 3H attribué aux protons du groupement acétyle porté par l'azote du cycle oxadiazole
- Un singulet à 3.80 ppm d'intégration 2H attribué aux protons OCH₂,
- Un singulet à 7.00 ppm d'intégration 1H attribué au proton porté par le noyau oxadiazole.
- Un singulet à 8.90 ppm d'intégration 1H attribué au proton du noyau pyridine.

I.4 Mécanisme réactionnel proposé

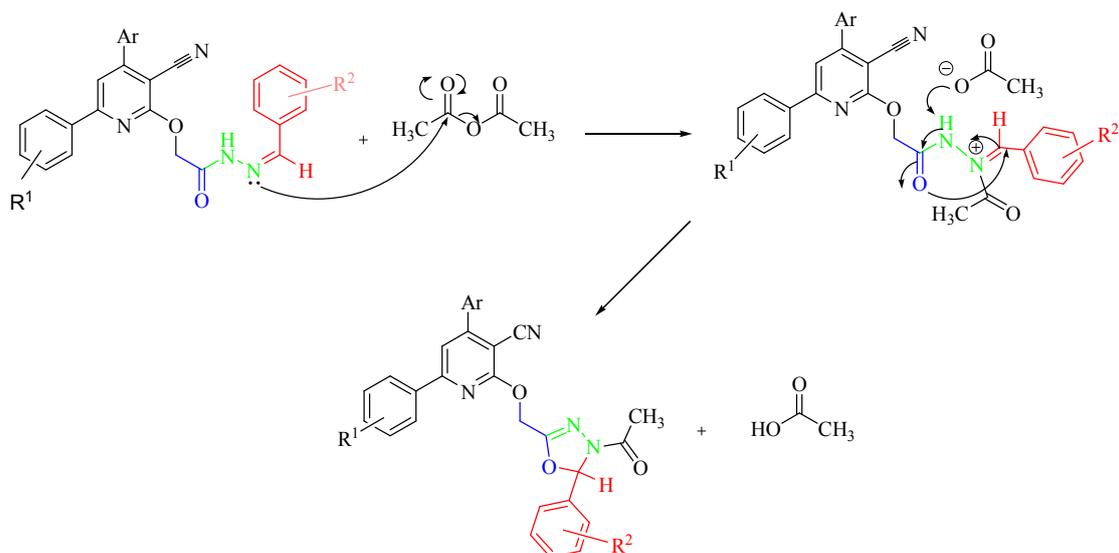


Schéma II. 36 : Mécanisme proposé pour la cyclisation oxydante

I.5 Conclusion partielle

Au cours de cette partie, nous avons pu synthétiser de nouvelles molécules hétérocycliques couplées "pyridin-1,3,4-oxadiazole" selon une séquence de réactions en terminant par une réaction de cyclisation oxydante des N-benzylidène-2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazides. Ces nouvelles molécules ont été mises au point pour but de réunir les effets thérapeutiques des deux noyaux (pyridine-oxadiazole) ou dégager une nouvelle activité biologique par une synergie d'activités de deux motifs.

(Les analyses biologiques sont en cours)

Partie expérimentale II

Première partie**Synthèse des 2-oxo-4,6-diaryl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles**

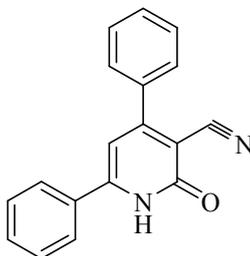
Ces composés ont été préparés selon deux méthodes:

A- Mode opératoire 1:¹³³

Un mélange d'un aldéhyde aromatique (1.0 mmol), d'acétophénone (1.0 mmol), du cyanoacétate d'éthyle (0.113, 1.0 mmol) et d'acétate d'ammonium (0.38 g, 5.0 mmol) est chauffé à reflux d'éthanol sous agitation magnétique pendant 3h. Après refroidissement du mélange réactionnel, le solide formé est filtré et recristallisé dans l'acide acétique.

B- Nouvelle méthode

Un mélange d'un aldéhyde aromatique (1.0 mmol), d'acétophénone (1.0 mmol), du cyanoacétate d'éthyle (0.113, 1.0 mmol) et de nitrate d'ammonium (0.24 g, 3.0 mmol) est chauffé à reflux d'éthanol sous agitation magnétique pendant 2h. Après refroidissement du mélange réactionnel, le solide formé est filtré et recristallisé dans l'acide acétique.

2-Oxo-4,6-diphényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (5a)**(5a)**

A- Préparé à partir de 106.12 mg de benzaldéhyde, 120.05 mg de l'acétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.38 g d'acétate d'ammonium.

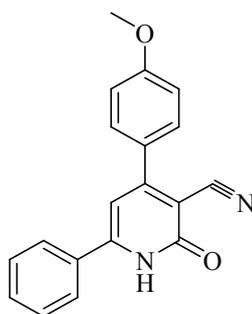
B- Préparé à partir de 106.12 mg de benzaldéhyde, 120.05 mg de l'acétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.24 g de nitrate d'ammonium.

	Aspect	Rdt(%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
5a	Solide jaune	42	67	>270

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz):12.82 (s, 1H, NH); 7.91- 7.90 (m,2H,CH_{arom}) ;7.77 -7.72 (m,2H, CH_{arom}) ;7.59-7.51(m,6H,C_{arom}) ;6.84 (s,1H,C_{4H}) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm):162.01 (C4) ; 159.57 (CO) ; 151.45 (C6) ; [136.04 ,132.29 ,131.14 ,130.37 ,128.88 ,128.50, 128 .47 ,128.21 ,127.9 ,127.74 ,125. 28] C_{arom} ; 116.44 (CN) ; 114.03 (C3); 105.74 (C5)

4-(4-Méthoxyphényl)-2-oxo-6-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (5b)



(5b)

A- Préparé à partir de 136.05 mg de 4-méthoxybenzaldéhyde, 120.05 mg de l'acétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.38 g d'acétate d'ammonium.

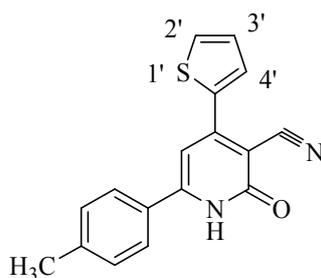
B- Préparé à partir de 136.05 mg de 4-méthoxybenzaldéhyde , 120.05 mg de l'acétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.24 g de nitrate d'ammonium.

	Aspect	Rdt(%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
5b	Solide jaune	38	54	>270

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : **12.82** (s, 1H, NH) ; **7.90-7.80** (m,2H, CH_{arom}) ; **7.75 -7.65** (d, J= 8.8 Hz ,2H,CH_{arom}) ; **7.58-7.43** (m,3H,CH_{arom}) ; **7.12-6.95**(d, J= 8.8Hz ,2H, CH_{arom}); **6.70** (s,1H,C₄H) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 162.25 (C4) ; 159.18 (CO) ; 150.85 (C6) ; [132.29 ,130.87 ,129.87 ,128.75, 127 .98 ,127.53] C_{arom} ; 116.71 (CN) ; 114.03 (C3); 105.74 (C5) ;55.26 (phCOMe) .

2-Oxo-4-(thièn-2-yl)-6-p-tolyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (5c)



(5c)

A- Préparé à partir de 119.98 mg thiophène-2-carbaldéhyde, 120.05 mg de 4-méthylacétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.38 g d'acétate d'ammonium.

B- Préparé à partir de 119.98 mg de thiophène-2-carbaldéhyde, 135.15 mg de 4-méthylacétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.24 g de nitrate d'ammonium.

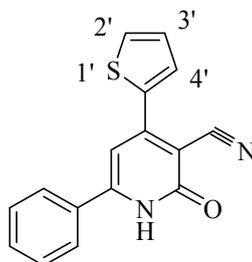
	Aspect	Rdt(%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
5c	Solide jaune foncé	56	72	>270

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 12.82 (s, 1H, NH) ; 7.71-7.69 (m, 2H, $C_{\text{H arom}}$), 7.46-7.49 (m, 3H, $CH_{\text{ arom}}$) ; 7.20-7.22 (m, 3H, $CH_{\text{ arom}}$) ; 7.58-7.43 (m, 1H, $CH_{\text{ arom}}$) ; 6.70 (s, 1H, $C_4\text{H}$) .

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 162.15 (C_4) ; 159.19 (CO) ; 150.85 (C_6) ; [127.1, 125.3, 124.3,] $C_{\text{ arom}}$; 116.70 (CN) ; 114.03 (C_3) ; 105.74 (C_5) ; 20.26 (phMe).

IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}) : 3150 (NH), 2220 (CN), 1650 (CO).

2-Oxo-6-phényl-4-(thièn-2-yl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (5d)



(5d)

A- Préparé à partir de 119.98 mg thiophène-2-carbaldéhyde, 120.05 mg d'acétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.38 g d'acétate d'ammonium.

B- Préparé à partir de 119.98 mg de thiophène-2-carbaldéhyde, 120.05 mg de 'acétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.24 g de nitrate d'ammonium.

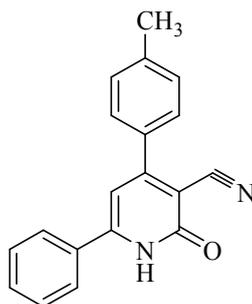
	Aspect	Rdt(%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
5d	solide jaune foncé	56	72	>270

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 12.82 (s, 1H, NH) ; 7.71-7.69 (m, 2H, C_{Harom}) , 7.46-7.49(m, 3H, C_{Harom}) ; 7.20 -7.22 (m, 3H, C_{Harom}) ; 7.58-7.43 (m, 1H, C_{Harom}) ; 6.70 (s, 1H, C₄H) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 162.15 (C₄) ; 159.19 (CO) ; 150.85 (C₆) ; [127.1, 125.3, 124.3,] C_{arom} ; 116.70 (CN) ; 114.03 (C₃) ; 105.74 (C₅) .

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) : 3150 (NH), 2220 (CN), 1650 (CO).

4-(4-Méthylphényl)-2-oxo-6-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (5e)



(5e)

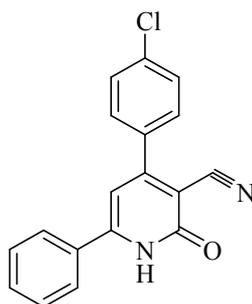
A- Préparé à partir de 120.08 mg 4-méthylbenzaldéhyde, 120.05 mg de l'acétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.38 g d'acétate d'ammonium.

B- Préparé à partir de 120.08 mg de 4-méthylbenzaldéhyde, 120.05 mg d'acétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.24 g de nitrate d'ammonium.

	Aspect	Rdt(%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
5e	solide jaune lumineux	40	59	>270

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 12.81 (s, 1H, NH) ; 7.79 (d, J=6.6 Hz, 2H, C_{Harom}) , 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H) ; 7.42 -7.54 (m, 5H, C_{Harom}) ; 6.70 (s, 1H, C₄H) ; 3.31 (s, 3H, phCH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 162.15 (C₄) ; 159.19 (CO) ; 150.85 (C₆) ; [127.1, 125.3, 124.3,] C_{arom} ; 116.70 (CN) ; 114.03 (C₃) ; 105.74 (C₅).

4-(4-Chlorophényl)-2-oxo-6-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (5f)**(5f)**

A- Préparé à partir de 140.08 mg 4-chlorobenzaldéhyde, 120.05 mg d'acétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.38 g d'acétate d'ammonium.

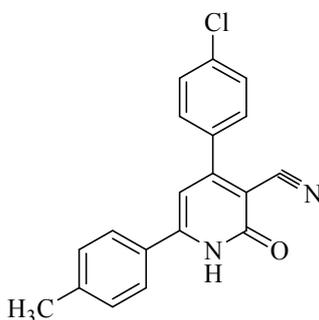
B- Préparé à partir de 140.08 mg 4-chlorobenzaldéhyde, 120.05 mg de'acétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.24 g de nitrate d'ammonium.

	Aspect	Rdt(%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
5f	solide blanc	49	66	>270

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 12.81 (s, 1H, NH) ; 7.79 (d, J = 6.6 Hz, 2H, CH_{arom}) ; 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH_{arom}) ; 7.48-7.50 (m, 4H, CH_{arom}) ; 6.65 (s, 1H, C₄H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 162.15 (C₄) ; 159.19 (CO) ; 150.85 (C₆) ; [129.91, 129.63, 128.93, 128.70, 127.34] C_{arom} ; 116.73 (CN) ; 114.13 (C₃) ; 105.64 (C₅).

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) : 3150 (NH), 2220 (CN), 1650 (CO).

4-(4-Chlorophényl)-2-oxo-6-p-tolyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (5g)**(5g)**

1. Préparé à partir de 140.08 mg 4-chlorobenzaldéhyde, 134.05 mg de 4-méthylacétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.38 g d'acétate d'ammonium.

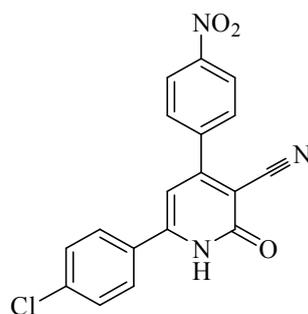
2. Préparé à partir de 140.08 mg 4-chlorobenzaldéhyde, 120.05 mg de'acétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.24 g de nitrate d'ammonium.

	Aspect	Rdt(%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
5g	solide blanc	45	62	>270

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 12.81 (s, 1H, NH) ; 7.79 (d, J = 6.6 Hz, 2H, CH_{arom}) ; 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH_{arom}) ; 7.48-7.50 (m, 4H, CH_{arom}) ; 6.65 (s, 1H, C₄H) ; 3.31(s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 162.15 (C₄) ; 159.19 (CO) ; 150.85 (C₆) ; [129.91, 129.63, 128.93, 128.70, 127.34] C_{arom} ; 116.73 (CN) ; 114.13 (C₃) ; 105.64 (C₅) ; 21.16(CH₃) .

6-(4-Chlorophényl)-4-(4-nitrophényl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (5h)



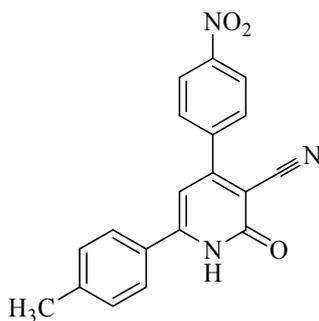
(5h)

- A-** Préparé à partir de 151.02 mg 4-nitrobenzaldéhyde, 154.05 mg de 4-chloroacétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.38 g d'acétate d'ammonium.
- B-** Préparé à partir de de 151.02 mg 4-nitrobenzaldéhyde, 154.05 mg de 4-chloroacétophénone,, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.24 g de nitrate d'ammonium.

	Aspect	Rdt(%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
5h	solide jaune pâle	58	77	>270

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 13.05 (s, 1H, NH) ; 8.42-8.38 (m, 2H, CH_{arom}) ; 8.02-7.95 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7.62-7.60 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.00 (s, 1H, C₄H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 162.15 (C₄) ; 159.19 (CO) ; 148.45 (C₆) ; [129.91, 129.65, 128.93, 123.76] C_{arom} ; 115.83 (CN) ; 114.13 (C₃) ; 105.64 (C₅).

4-(4-Nitrophényl)-2-oxo-6-p-tolyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (5i)**(5i)**

A- Préparé à partir de 151.02 mg 4-nitrobenzaldéhyde, 135.05 mg de 4-méthylacétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.38 g d'acétate d'ammonium.

B- Préparé à partir de de 151.02 mg 4-nitrobenzaldéhyde, 135.05 mg de 4-méthylacétophénone, 113.0 mg de cyanoacétate d'éthyle et 0.24 g de nitrate d'ammonium.

	Aspect	Rdt(%)		Tfus (°C)
		Méthode A	Méthode B	
5i	Solide jaune claire	52	71	>270

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 1 3.05 (s, 1H, NH) ; 8.42-8.38 (m, 2H, CH_{arom}) ; 8.02-7.95 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7.62-7.60 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.00 (s, 1H, C4H) ; 3.30 (s, 1H, phCH₃).

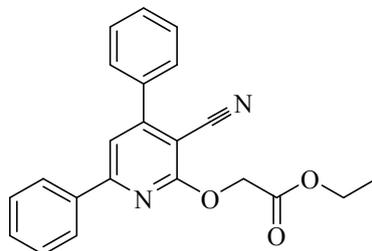
RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) : 162.15 (C4) ; 159.19 (CO) ; 148.45 (C6) ; [129.91, 129.65, 128.93, 123.76] C_{arom} ; 115.83 (CN) ; 114.13 (C3) ; 105.64 (C5) ; 21.15 (phCH₃).

Deuxième partie**1. Synthèse de 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle****Procédure de synthèse:¹³³**

Un mélange du chloroacétate d'éthyle (0.123g, 1.0 mmol) et de 2-cyanopyridone (1.0 mmol) et K₂CO₃ anhydre (0.55 g, 4 mmol) dans l'acétone sec (30 ml) est chauffé à reflux pendant 20h. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est

dissout dans l'eau, extrait avec l'éther, séché sur sulfate de sodium, filtré puis évaporé à sec, le solide formé et recristallisé dans un solvant approprié pour donner le produit pur (6).

2-(3-Cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle (6a)



(6a)

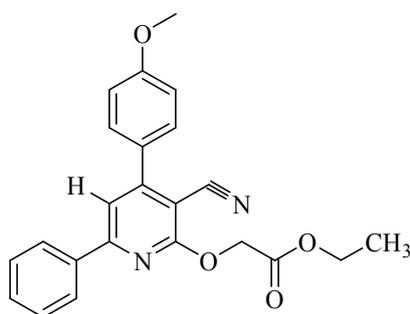
Préparé à partir de 272.2 mg de 2-oxo-4,6-diphényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile, 0.165ml de bromoacétate d'éthyle et 137.9 mg de bicarbonate de potassium.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
6a	Cristaux incolores	76	168

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.18-8.16 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.88 (s, 1H, CH₅) ; 7.77-7.75 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.60-7.58 (m, 3H, CH_{arom}) ; 7.52-7.50 (m, 3H, CH_{arom}) ; 5.16 (s, 2H, OCH₂) ; 4.18 (q, J=7.5Hz, CH₂) ; 1.19 (t, J=7.5Hz, 3H, CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) : 173.49 (CO₂Et) ; 168.15 (C2) ; 162.09 (C6) ; 161.96 (C4) ; [141.39, 140.85, 136.14, 135.42, 134.12, 133.89, 132.58] C_{arom} ; 120.18 (CN) ; 119.67 (C5) ; 97.6 ; 42 (C3) ; 68.97 (OCH₂) ; 65.95 (COCH₂) ; 19.33 (CH₃) .

2-(3-Cyano-4-(4-méthoxyphényl)-6-phénylpyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle (6b)



(6b)

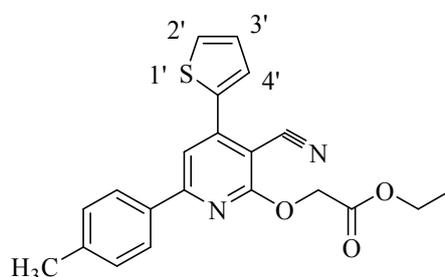
Préparé à partir de 338.14 mg de 4-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-6-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile, 0.165ml de bromoacétate d'éthyle et 137.9 mg de bicarbonate de potassium.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
6b	Solide jaune	71	197

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.25-8.18 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.79 (s, 1H, CH₃) ; 7.79-7.72 (d, 2H, J=7.2, CH_{arom}) ; 7.49-7.53 (m, 3H, CH_{arom}) ; 7.20-7.12 (d, 2H, J=8.6, CH_{arom}) ; 5.10 (s, 2H, OCH₂) ; 4.15 (q, J=7.6Hz, 2H, CH₂) ; 1.16 (t, J=7.6Hz, 3H, CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) : 172.19 (CO₂Et) ; 167.03 (C2) ; 161.02 (C6) ; 159.96 (C4) ; [139.69, 139.85, 136.14, 135.42, 134.12, 133.89, 131.48] C_{arom} ; 119.13 (CN) ; 118.57 (C5) ; 96.6 (C3) ; 68.67 (OCH₂) ; 65.75 (COCH₂) ; 19.19 (CH₃) .

2-(3-Cyano-4-(thién-2-yl)-6-p-tolylpyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle(6c)



(6c)

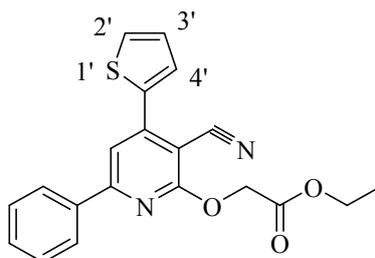
À Préparé à partir de 272.2 mg de 2-oxo-4-(thién-2-yl)-6-p-tolyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile, 0.165ml de bromoacétate d'éthyle et 137.9 mg de bicarbonate de potassium.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
6c	Poudre verte claire	82	163

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.20-7.79 (m, 3H, CH_{arom}) ; 7.79-7.67-7.19 (m, 5H, CH_{arom}) ; 5.03 (s, 2H, OCH₂) ; 4.2 (q, J=7.6Hz, 2H, CH₂) ; 2.2 (s, 3H, PhCH₃) ; 1.16 (t, J=7.6Hz, 3H, CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) : 167.74 (CO₂Et) ; 163.57 (C2) ; 157.08 (C6) ; 147.89 (C4) ; [136.71, 135.91, 130.39, 129.41, 129.28, 128.47, 128.27 ; 126.74] C_{arom} ; 115.03 (CN) ; 112.57 (C5) ; 90.03 ; 42 (C3) ; 63.24 (OCH₂) ; 60.75 (COCH₂) ; 24.50 (PhCH₃) ; 13.81 (CH₃) .

2-(3-Cyano-6-phényl-4-(thién-2-yl)pyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle (6d)



(6d)

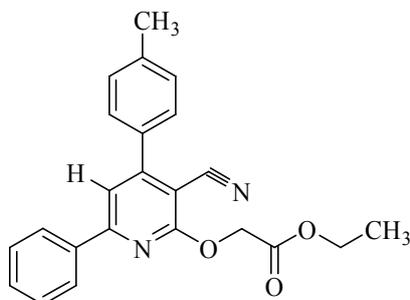
Préparé à partir de 278.05 mg de 2-oxo-6-phényl-4-(thiényl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile, 0.165ml de bromoacétate d'éthyle et 137.9 mg de bicarbonate de potassium.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
6d	Poudre verte	86	147

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.18-8.05 (m, 3H, CH_{arom}) ; 7.79-7.67(m,5H,CH_{arom}) ; 5.13(s,2H ,OCH₂) ; 4.2(q,J=7.8Hz, 2H,CH₂) ; 2.2(s, 3H,PhCH₃)
1.16(t,J=7.7 Hz,3H,CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 173.34(CO₂Et) ; 168.35 (C₂) ; 162.19 (C₆) ; 161.96 (C₄) ; [141.39, 140.85, 136.14, 135.42 ,134.12, 133.89, 132.58] C_{arom} ; 120.18 (CN) ; 119.67 (C₅) ; 97.6 ; 42 (C₃) ; 68.97 (OCH₂) ; 65.95(COCH₂) ; 19.33 (CH₃) .

2-(3-Cyano-6-phényl-4-p-tolylpyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle (6e)



(6e)

Préparé à partir de 286.11 mg de 2-oxo-6-phényl-4-p-tolyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile, 0.165ml de bromoacétate d'éthyle et 137.9 mg de bicarbonate de potassium.

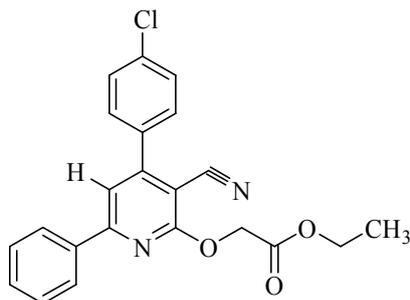
	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
6e	Poudre verte claire	79	160

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 7.80 (d, J = 4.4 Hz, 2H, CH_{arom}) ; 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_{arom}) ; 7.31 (s, 1H ,CH₅) ; 7.33 – 7.27 (m, 1H , , CH_{arom}) ; 7.14 (d, J = 7.8 Hz,

2H, CH_{arom}); 4.87 (s, 2H,OCH₂);4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H,COCH₂);1.07(t, $J=7.22$ Hz, 3H,CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 173.49 (CO₂Et); 168.15 (C2); 162.09 (C6); 161.96 (C4); [141.39, 140.85, 136.14, 135.42, 134.12, 133.89, 132.58] C_{arom}; 120.18 (CN); 119.67 (C5); 97.6; 42 (C3);68.97 (OCH₂);65.95(COCH₂); 19.33 (CH₃).

2-(4-(4-Chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle (6f)



(6f)

Préparé à partir de 306.01 mg de 4-(4-chlorophényl)-2-oxo-6-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile, 0.165ml de bromoacétate d'éthyle et 137.9 mg de bicarbonate de potassium.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
6f	Solide claire	85	192

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz): 7.82 – 7.74 (m, 1H, CH_{arom}), 7.36-7.30 (m, 2H, CH_{arom});7.27 (s, , 1H, CH₅); 7.27-7.25 (m, 3H,CH_{arom}); 4.86 (s, 2H ,OCH₂); 4.10(q, $J = 7.6$ Hz ,2H,CH₂); 1.07(t, $J=7.8$ Hz, 3H,CH₃).

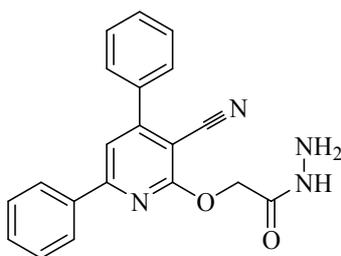
RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 167.15 (C4); 166.19 (CO); 156.85 (C6); [135.91, 135.63, 134.93, 134.70 ,132.34] C_{arom}; 121.73 (CN); 119.13 (C3); 110.64 (C5); 26.16(CH₃).

2. Synthèse des 2(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazides

Mode opératoire :¹³³

Une solution d'un composé (6) (1.0 mmol) dans l'éthanol (50 ml) et l'hydrazine hydrate (4 ml, 8.0 mmol) est chauffé à reflux pour un temps approprié (déterminé par CCM). Le mélange réactionnel est refroidi, le solide formé est filtré, séché et recristallisé dans un solvant approprié pour donner le produit désiré (7) pur.

2-(3-Cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazide (7a)



(7a)

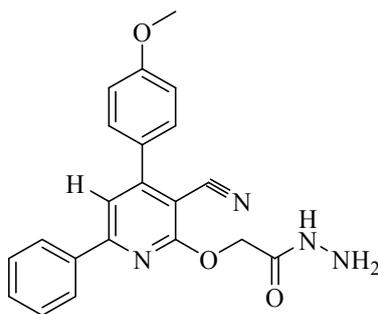
Préparé à partir de 358.13 mg 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle et 0.32 ml de l'hydrazine hydraté.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
7a	Solide jaune	78	211

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.18-8.16 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.88 (s, 1H, CH₃) ; 7.77-7.75 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.72 (abs, 1H, NH) ; 7.60-7.58 (m, 3H, CH_{arom}) ; 7.52-7.50 (m, 3H, CH_{arom}) ; 5.12 (s, 2H, OCH₂) ; 3.9 (abs, 2H, NH₂) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) : 155.61 (CONHNH₂) ; 153.38 (C2) ; 147.25 (C6) ; 145.44 (C4) ; [139.02, 137.28, 136.14, 135.42, 134.12, 133.89, 132.58] C_{arom} ; 112.48 (CN) ; 102.11 (C5) ; 87.4 ; 42 (C3) ; 65.87 (OCH₂) .

2-(3-Cyano-4-(4-méthoxyphényl)-6-phénylpyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle et 0.32 ml de l'hydrazine hydraté (7b)



(7b)

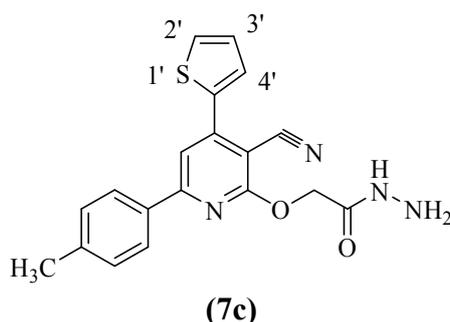
Préparé à partir de 373.12 mg de 2-(3-cyano-4-(4-méthoxyphényl)-6-phénylpyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle et 0.32 ml de l'hydrazine hydraté.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
7b	Solide Jaune claire	72	223

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) :8.18-8.16 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.82 (s, 1H, CH_5) ; 7.75 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H, CH_{arom}) ; 7.55-7.48 (m, 4H, $\text{NH}+\text{CH}_{\text{arom}}$) ; 7.15 (d, 2H, CH_{arom}) ; 5.02 (s, 2H, OCH_2) ; 4.4 (abs, 2H, NH_2) ; 3.9 (s, 3H, OCH_3) .

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm) : 155.61 (CONHNH_2) ; 153.38 (C2) ; 147.25 (C6) ; 145.44 (C4) ; [139.02, 137.28, 136.14, 135.42, 134.12, 133.89, 132.58] C_{arom} ; 112.48 (CN) ; 102.11 (C5) ; 87.4 (C3) ; 65.87 (OCH_2) .

2-(3-Cyano-4-(thién-2-yl)-6-p-tolylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazide (7c)



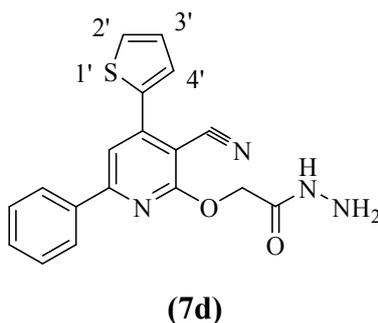
Préparé à partir de 376.44 mg de 2-(3-cyano-4-(thién-2-yl)-6-p-tolylpyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle et 0.32 ml de l'hydrazine hydraté.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
7c	Solide blanc sale	75	17

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) :8.12-7.10 (m, 8H, $\text{NH} + \text{CH}_{\text{arom}}$) ; 4.60 (s, 2H, OCH_2) ; 3.75 (brs, 2H, NH_2) ; 2.2 (s, 3H, PhCH_3) ; 1.16 (t, 3H, CH_3) .

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm) :160.91 (CONHNH_2) ; 158.29 (C2) ; 146.30 (C6) ; 138.72 (C4) ; [137.78, 137.35, 129.95, 128.94, 128.67, 128.53, 128.39 ; 128.05, 127.64, 126.98] C_{arom} ; 116.47 (CN) ; 108.49 (C5) ; 84.71 (C3) ; 63.24 (OCH_2) ; 60.75 (COCH_2) ; 24.350 (PhCH_3) ; 13.81 (CH_3) .

2-(3-Cyano-6-phényl-4-(thién-2-yl)pyridin-2-yloxy)-acétohydrazide (7d)



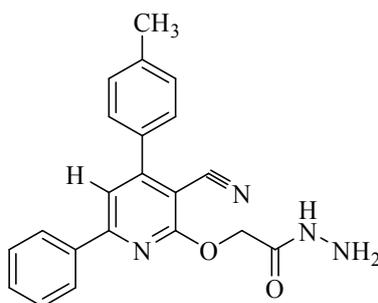
Préparé à partir de 364.04 mg de 2-(3-cyano-6-phényl-4-(thién-2-yl)pyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle et 0.32 ml de l'hydrazine hydraté.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
7d	Cristeaux jaunes pâles	82	182

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 8.10-7.12 (m, 8H, $\text{NH}+\text{CH}_{\text{arom}}$) ; 4.65 (s, 2H, OCH_2) ; 3.80 (brs, 2H, NH_2) ; 1.20 (t, 3H, CH_3) .

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):160.91 (CONHNH_2) ; 158.29 (C2) ; 146.30 (C6) ; 138.72 (C4) ; [137.78, 137.35, 129.95, 128.94, 128.67, 128.53, 128.39 ; 128.05, 127.64, 126.98] C_{arom} ; 116.47 (CN) ; 108.49 (C5) ; 84.71 (C3) ; 63.24 (OCH_2) ; 60.75(COCH_2).

2-(3-Cyano-6-phényl-4-p-tolylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazide (7e)



(7e)

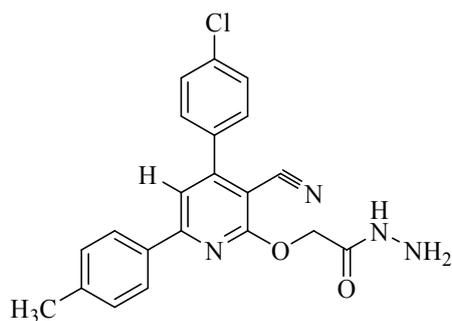
Préparé à partir de 372.15 mg de 2-(3-cyano-6-phényl-4-p-tolylpyridin-2-yloxy)-acétate d'éthyle et 0.32 ml de l'hydrazine hydraté.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
7e	Poudre jaune claire	76	190

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 7.82 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_{arom}) ; 7.36 (abs, 1H, CONH) ; 7.33 – 7.27 (m, 1H, CH_{arom}) ; 7.20 (s, 1H, CH_5) ; 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_{arom}) ; 5.10 (s, 2H, OCH_2) ; 3.90 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COCH_2) ; 1.2 (t, 3H, CH_3) .

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm):160.49 (CONHNH_2) ; 156.15 (C2) ; 1147.09 (C6) ; 138.96 (C4) ; [137.39, 137.85, 136.14, 129.42, 128.12, 128.89, 128.65, 129.60] C_{arom} ; 120.18 (CN) ; 119.67 (C5) ; 97.6 .42 (C3) ; 68.97 (OCH_2) ; 65.95(COCH_2) ; 19.33 (CH_3).

2-(4-(4-Chlorophényl)-3-cyano-6-p-tolylpyridin-2-yloxy)acétohydrazide (7f)



(7f)

Préparé à partir de ethyl 2-(4-(4-chlorophenyl)-3-cyano-6-p-tolylpyridin-2-yloxy)acétate et 0.32 ml de l'hydrazine hydraté.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
7f	Poudre blanche	82	239

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.42 (d, J=7.82, 2H, CH_{arom}) ; 8.10-7.95 (m, 4H, CH_{arom}) ; 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH₅ + CH_{arom}) ; 7.10 (abs, 1H, CONH) ; 5.12 (s, 2H, OCH₂) ; 3.90 (abs, 2H, NH₂) .

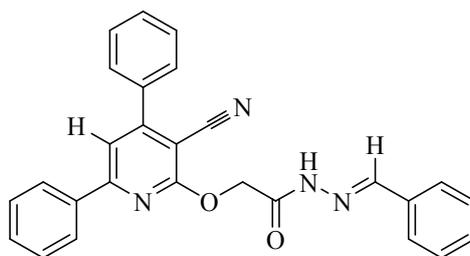
RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) : 161.49 (CONHNH₂) ; 156.15 (C2) ; 1147.09 (C6) ; 138.96 (C4) ; [137.39, 137.85, 136.14, 129.60, 129.42, 128.89, 128.65,] C_{arom} ; 120.18 (CN) ; 119.67 (C5) ; 112.42 (C3) ; 63.97 (OCH₂) .

3. Préparation des N'-benzylidène-2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazides

Procédure générale⁷⁴

Un mélange du carbohydrazide (**7a-f**) (0.027 mole) et du benzaldéhyde (0.028 mole) dans l'éthanol (50 ml) est chauffé à reflux pendant un temps déterminé par CCM. Le solvant est évaporé sous pression réduite (pas à sec), puis extrait avec l'éther. L'évaporation du solvant a donné un résidu qui est recristallisé pour donner le produit pur (**8a-f**).

N'-Benzylidène-2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazide (8a)

**(8a)**

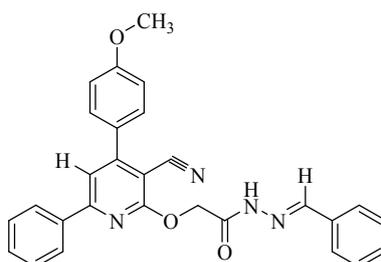
Préparé à partir de 334.013 mg de 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazide et 0.106 ml du benzaldéhyde.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
8a	Solide jaune	82	226

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.16 (s, 1H, CH_{aryl}) ; 7.85 (s, 1H, CH₅) ; 7.78-7.76 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7.62-7.7.60 (m, 4H, CH_{arom}) ; 7.47-7.44 (m, 5H, CH_{arom}) ; 5.65 (s, 2H, OCH₂) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) : 168.62 (CONH) ; 163.43 (C2) ; 156.90 (C6) ; 156.44 (C4) ; 143.95 (NCPh) ; [136.39, 135.74, 133.97, 130.69, 139.11; 130.00; 128.87, 128.83, 128.77, 128.62, 127.62, 127.55, 127.37, 127.06, 126.86] C_{arom} ; 115.18 (CN) ; 114.30 (C5) ; 114.09 (C3) ; 63.60 (OCH₂) .

N'-Benzylidène-2-(3-cyano-4-(4-méthoxyphényl)-6-phénylpyridin-2-yloxy)acétohydrazide (8b)

**(8b)**

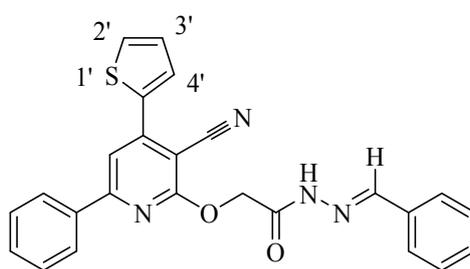
Préparé à partir de 374.013 mg de 2-(3-cyano-4-(4-méthoxyphényl)-6-phénylpyridin-2-yloxy)acétohydrazide et 0.106 ml du 4-méthoxybenzaldéhyde.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
8b	Solide jaune claire	80	251

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) :8.84 (s, 1H, CH_{aryl}) ; 8.27-8.25 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7.78 (s, 1H, CH_5) ; 7.76 (d, $J= 8.7$ Hz, 2H, CH_{arom}) ; 7.57-7.7.50 (m, 6H, CH_{arom}) ; 7.04 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, CH_{arom}) ; 5.76 (s, 2H, OCH_2) ; 3.8 (s, 3H, OCH_3) .

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm) :168.62 (CONH) ; 162.13 (C2) ; 159.68 (COCH₃) 156.06 (C6) ; 153.77 (C4) ; 145.65 (NCPh) ; [138.66, 136.74, 130.62, 130.69, 139.11; 130.00; 128.87, 128.83, 128.77, 128.62, 127.62, 127.55, 127.37, 127.31] C_{arom} ; 114.46 (CN) ; 114.25 (C5) ; 106.00 (C3) ; 63.60 (OCH_2) ; 55.41 (OCH_3) .

N'-Benzylidène-2-(3-cyano-6-phényl-4-(thiën-2-yl)-pyridin-2-yloxy)-acétohydrazide (8c)



(8c)

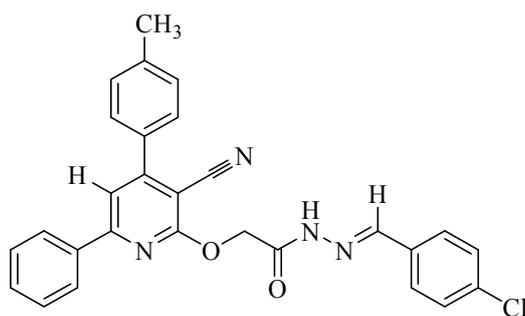
Préparé à partir de 350.08 mg de 2-(3-cyano-6-phényl-4-(thiën-2-yl)-pyridin-2-yloxy)-acétohydrazide et 0.106 ml du benzaldéhyde.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
8c	Solide jaune	85	219

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) :8.62 (s, 1H, CH_{aryl}) ; 8.10- 7.60 (m, 13H, CH_{arom}) ; 7.10 (abs, 1H, CONH) ; 5.12 (s, 2H, OCH_2) .

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm) :163.49 (CONH) ; 156.15 (C2) ; 1147.09 (C6) ; 138.96 (C4) ; [137.39, 137.85, 136.14, 129.60, 129.42, 128.89, 128.65,] C_{arom} ; 120.18 (CN) ; 119.67 (C5) ; 112.42 (C3) ; 67.97 (OCH_2) .

N'-(4-Chlorobenzylidène)-2-(3-cyano-6-phényl-4-p-tolylpyridin-2-yloxy)acétohydrazide (8d)

**(8d)**

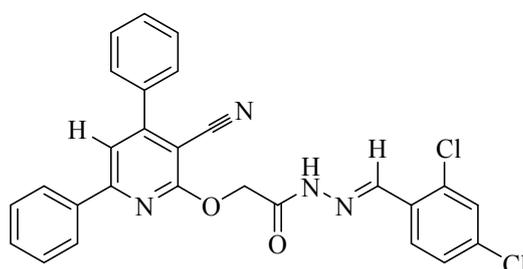
Préparé à partir de 358.14 mg de 2-(3-cyano-6-phényl-4-p-tolylpyridin-2-yloxy)-acétohydrasidène et 0.141 ml de 4-chlorobenzaldéhyde.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
8d	Solide blanc	79	260

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 8.32-7.26 (m, 16H, CH_{arom}) ; 5.62 (s, 2H, OCH_2) ; 2.25 (s, 3H, CH_3) .

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm) : 168.90 (CONH) ; 163.66 (C2) ; 157.35 (COCH $_3$) ; 155.55 (C6) ; 144.54 (C4) ; 140.27 (NCPH) ; [136.50, 135.74, 134.62, 131.69, 131.11, 130.00, 129.87, 129.83, 128.77, 128.62, 127.62, 127.55, 127.37, 127.31] C_{arom} ; 119.58 (CN) ; 115.45 (C5) ; 106.00 (C3) ; 68.35 (OCH_2) ; 21.33 (CH_3) .

N'-(2,4-Dichlorobenzylidène)-2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)acétohydrasidène
(8e)

**(8e)**

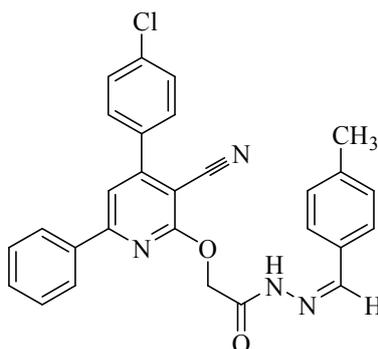
Préparé à partir de 334.013 mg de 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrasidène et 0.106 ml de benzaldéhyde, on obtient le produit **8 e**.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
8 e	Marron clair	78	267

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : **8.54** (s, 1H, CH_{aryl}) ; **8.23-8.20** (m, 2H, CH_{arom}) ; **8.19-8.17** (m, 2H, CH_{arom}) ; **7.71-7.7.53** (m, 12H, CH_{arom}) ; **5.76** (s, 2H, OCH₂) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) : **168.62** (CONH) ; **162.13** (C2) ; **159.68** (COCH₃) **156.06** (C6) ; **153.77** (C4) ; **145.65** (NCPh) ; [**138.66, 136.74, 130.62, 130.69, 139.11; 130.00; 128.87, 128.83, 128.77, 128.62, 127.62, 127.55, 127.37, 127.31**] C_{arom} ; **114.46** (CN) ; **114.25** (C5) ; **106.00** (C3) ; **63.56** (OCH₂) .

N'-Benzylidène-2-(3-cyano-4-(4-chlorophényl)-6-(4-phényl)-pyridin-2-yloxy)acétohydrazide (8f)



(8f)

Préparé à partir de 376.44 mg de 2-(3-cyano-4-(4-chlorophényl)-6-(4-phényl)pyridin-2-yloxy)acétohydrazide et 0.32 ml de l'hydrazine hydratée.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
8f	Solide blanc cassé	75	175

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : **8.32-7.26** (m, 16H, CH_{arom}) ; **5.62** (s, 2H, OCH₂) ; **2.25** (s, 3H, CH₃) .

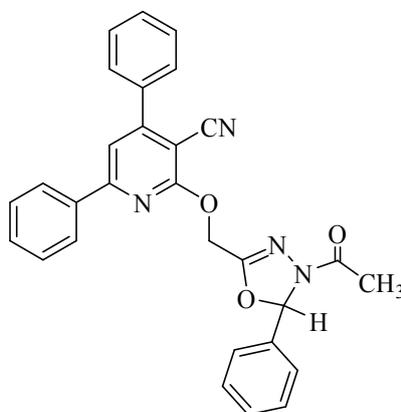
RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) : **168.90** (CONH) ; **163.66** (C2) ; **157.35** (COCH₃) **155.55** (C6) ; **144.54** (C4) ; **140.27** (NCPh) ; [**136.50, 135.74, 134.62, 131.69, 131.11; 130.00; 129.87, 129.83, 128.77, 128.62, 127.62, 127.55, 127.37, 127.31**] C_{arom} ; **119.58** (CN) ; **115.45** (C5) ; **106.00** (C3) ; **68.35** (OCH₂) ; **21.33** (CH₃) .

4. Synthèse des 2-((4-acétyl-5-phényl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthoxy)-4,6-diphényl nicotinonitriles (**9a-f**)

Procédure générale:

Une solution d'un composé (**8a-f**) (1.0 mmol) dans l'anhydride acétique (100 mol%) est chauffé à reflux pendant 2h. Le mélange réactionnel est refroidi, puis verser sur l'eau glacée. Le solide formé est filtré, séché et recristallisé dans un solvant approprié pour donner le produit désiré (**9a-f**) dans l'état pur.

2-((4-Acétyl-5-phényl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthoxy)-4,6diphényl nicotinonitrile (**9a**)



(**9a**)

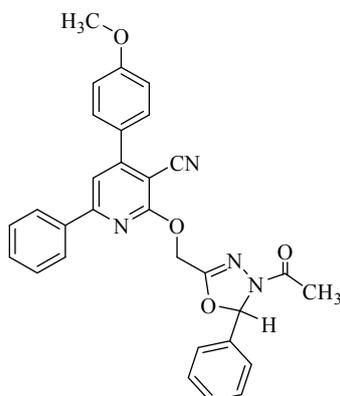
Préparé à partir de 432.16 mg de N'-benzylidène-2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazide dans l'anhydride acétique.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
9a	Poudre blanche	68	205-206

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.22-8.20 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.88 (s, 1H, CH₅) ; 7.78-7.73 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.63-7.53 (m, 10H, CH_{arom}) ; 5.11 (s, 2H, OCH₂) ; 2.09 (s, 3H, CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 169.64 (NCOCH₃) ; 163.14 (C2) ; 156.97 (C6) ; 156.61 (C4) ; 146.95 (OC=N) ; [136.36, 130.80, 139.13; 128.90; 128.87, 128.76, 128.62, 127.55, 127.37, 127.043] C_{arom} ; 115.04 (CN) ; 114.31 (C5) ; 114.05 (C3) ; 92.15 (NCHPh) ; 63.52 (OCH₂) ; 18.43 (COCH₃)

2-((4-Acétyle-5-phényl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthoxy)-4-(4 méthoxyphényl) - 6-phénylnicotinonitrile (9b)



(9b)

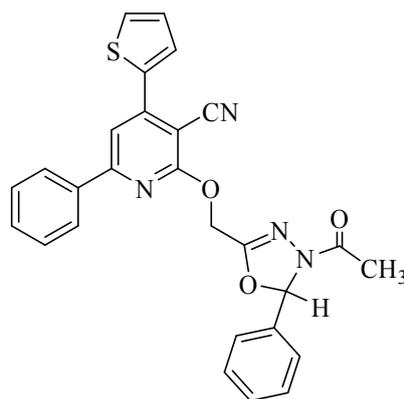
Préparé à partir de 462.16 mg de N'-benzylidène-2-(3-cyano-4-(4-méthoxyphényl)-6-phénylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazide dans l'anhydride acétique.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
9b	Poudre blanche	65	178

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.35-8.32 (m, 2H, CH_{arom}) ; 8.04 (s, 1H, CH₅) ; 7.58-7.55 (m, 6H, CH_{arom}) ; 7.46-7.44 (m, 2H, CH_{arom}) ; 5.13 (s, 2H, OCH₂) ; 3.96 (s, 3H, OCH₃) ; 2.89 (s, 3H, CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) : 171.35 (NCOCH₃) ; 167.24 (C2) ; 157.85 (C6) ; 152.30 (C4) ; 145.86 (OC=N) ; [143.03, 136.36, 130.80, 139.13, 128.90, 128.87, 128.76, 128.62, 127.55, 127.37, 127.043] C_{arom} ; 115.04 (CN) ; 114.31 (C5) ; 114.05 (C3) ; 92.15 (NCHPh) ; 63.52 (OCH₂) ; 56.10 (OCH₃) ; 19.36 (COCH₃) .

2-((4-Acétyle-5-phényl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthoxy)-6-phényl-4 (thiophène-2-yl)nicotinonitrile (9c)



(9c)

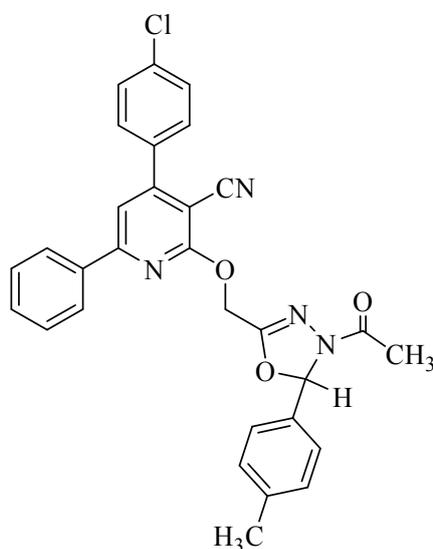
Préparé à partir de 4 38.16 mg de N'-benzylidène-2-(3-cyano-6-phényl-4-(thiën-2-yl)pyridin-2-yloxy)-acétohydraside dans l'anhydride acétique, on obtient le produit (9c).

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
9c	Solide jaune clair	72	262

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.35-8.19 (m, 4H, CH_{arom}) ; 7.80--7.72 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.45-7.40 (m, 4H, CH_{arom}) ; 7.25-7.20 (m, 5H, CH_{arom}) ; 5.37 (s, 2H, OCH₂) ; 2.90 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm):171.35 (NCOCH₃) ;167.24 (C2) ; 157.85 (C6) ; 152.30 (C4) ; 145.86(OC=N);[137.39, 137.85, 136.14, 129.60, 129.42, 128.89, 128.65,] C_{arom} ; 120.18 (CN) ; 119.67 (C5) ; 112.42 (C3) ; 92.15(NCHPh);63.52(OCH₂); 18.64(COCH₃).

2-((4-Acétyle-5-(4-chlorophényl)-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-méthoxy)-6-phényl-4-p-tolylnicotinonitrile (9d)



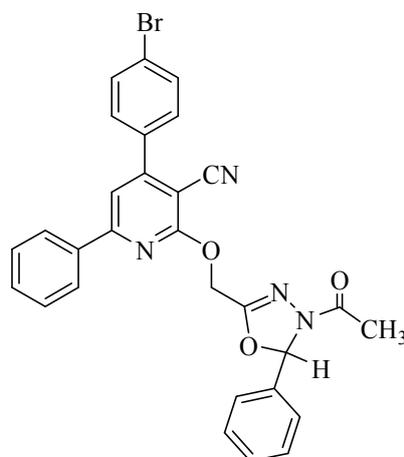
Préparé à partir de 480.14 mg de N'-(4-chlorobenzylidène)-2-(3-cyano-6-phényl-4-p-tolylpyridin-2-yloxy)-acétohydrazide dans l'anhydride acétique

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
9d	Solide blanc	67	194

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.56 (s, 1H, CH₅) ; 8.10-7.95 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.70 (d, J=8.2 Hz, 2H, CH_{arom}) ; 7.60-7.40 (m, 10H, CH_{arom}) ; 7.19 (d, J=8.2 Hz, 2H, CH_{arom}) ; 5.00 (s, 2H, OCH₂) ; 2.35 (s, 3H, CH₃) .

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) : 169.70 (NCOCH₃) ; 163.09 (C2) ; 157.36 (C6) ; 155.12 (C4) ; 141.17 (OC=N) ; [136.16, 135.74, 134.09 ; 129.41 ; 129.09, 128.76, 128.62, 127.55, 127.37, 127.043] C_{arom} ; 119.44 (CN) ; 114.54 (C5) ; 113.54 (C3) ; 92.32 (NCHPh) ; 63.10 (OCH₂) ; 21.16 (COCH₃)

2-((4-Acétyle-5-phényl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthoxy)-4-(4-bromophényl)-6-phénylnicotinonitrile (9e)



(9e)

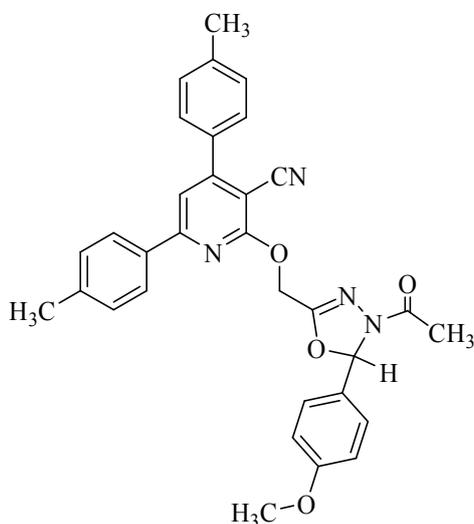
Préparé à partir de 422.04 mg 2-(4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-phénylpyridin-2-yloxy) acétohydrazide dans l'anhydride acétique.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
9e	Poudre blanche	75	247

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 8.35-8.32 (m, 2H, CH_{arom}) ; 8.04 (s, 1H, CH_5) ; 7.58-7.55 (m, 6H, CH_{arom}) ; 7.46-7.44 (m, 2H, CH_{arom}) ; 5.13 (s, 2H, OCH_2) ; 2.89 (s, 3H, CH_3) .

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm) : 171.35 (NCOCH_3) ; 167.24 (C2) ; 157.85 (C6) ; 152.30 (C4) ; 145.86 (OC=N) ; [143.03, 136.36, 130.80, 139.13; 128.90; 128.87, 128.76, 128.62, 127.55, 127.37, 127.043] C_{arom} ; 115.04 (CN) ; 114.31 (C5) ; 114.05 (C3) ; 92.15 (NCHPh) ; 63.52 (OCH_2) ; 19.36 (COCH_3) .

2-((4-Acétyl-5-(4-méthoxyphényl)-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthoxy)-4,6-dip-tolylnicotinonitrile (9f)



(9f)

Préparé à partir de 534.04 mg benzylidène-2-(3-cyano-4-(2,4-dichlorophényl)-6-phénylpyridin-2-yloxy)acétohydrazide dans l'anhydride acétique.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
9e	Poudre blanche	69	252

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 8.56 (s, 1H, CH_5) ; 8.10-7.95 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, CH_{arom}) ; 7.60-7.40 (m, 10H, CH_{arom}) ; 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, CH_{arom}) ; 3.98 (s, 3H, OCH_3) ; 5.00 (s, 2H, OCH_2) ; 2.35 (s, 6H, CH_3) .

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm) : 169.70 (NCOCH_3) ; 163.09 (C2) ; 157.36 (C6) ; 155.12 (C4) ; 141.17 (OC=N) ; 136.16, 135.74, 134.09 ; 129.41 ; 129.09, 128.76, 128.62, 127.55, 127.37, 127.04] C_{arom} ; 119.44 (CN) ; 114.54 (C5) ; 113.54 (C3) ; 92.32 (NCHPh) ; 63.10 (OCH_2) ; 56.00 (OCH_3) ; 21.16 (COCH_3) .

Chapitre III

Synthèse de nouveaux N-(3cyanopyridine)- dipeptides

I. Introduction

Les peptides : ces polymères naturels avec comme monomère un acide aminé, sont importants, ils représentent les matériaux, d'une part, de structure comme les protéines de constitution par exemple le collagène, et d'autre part, de fonction (enzymatique), lorsqu'ils participent dans les conditions de la synthèse d'autres produits¹³⁴ comme par exemple:

- L'**Oxytocin** une hormone peptidique qui intervient dans le déclenchement de l'accouchement chez la femme et dans la montée du lait¹³⁵ (Figure III .1).

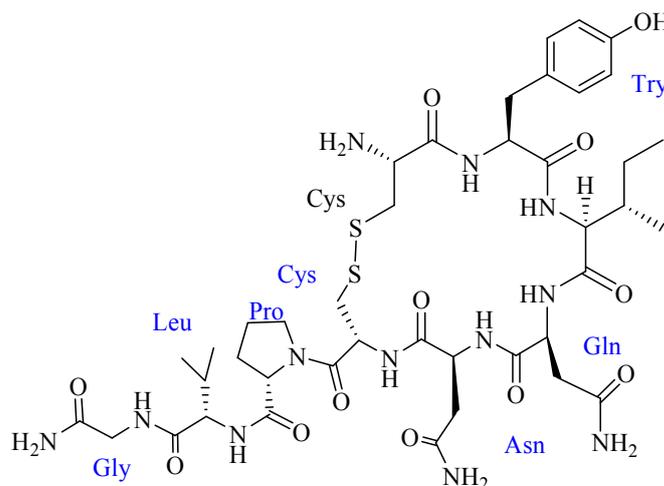


Figure III. 1: Structure de l'Oxytocin

- La **Syntocinone**, employée en gynéco obstétrique moderne pour activer la contraction chez la femme lors de l'accouchement (Figure III.2).

H₂N-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-CONH₂

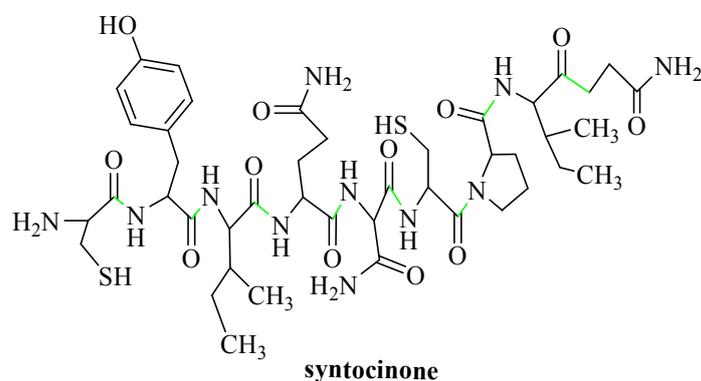


Figure III. 2: Structure de la Syntocinone

¹³⁴ Kosfeld, M. ; Heinrichs, M. ; Zak, P.J. ; Fischbacher, U. ; Fehr, E. Nature, 2005,435, 673-676.

¹³⁵ Larry, J. ; Young. ; Loretta, M. ; Flanagan-Cato. *Hormones and Behavior* ,**2012**,61(3):227-229.

- **La Gastrine**, une hormone libérée par l'estomac qui contrôle l'avancement de la digestion ; c'est lors de la synthèse de cette hormone térapeptidique que l'aspartame : un édulcorant de molécule dipeptidique fut découvert fortuitement dans les laboratoires de Searl (Schéma III.1)

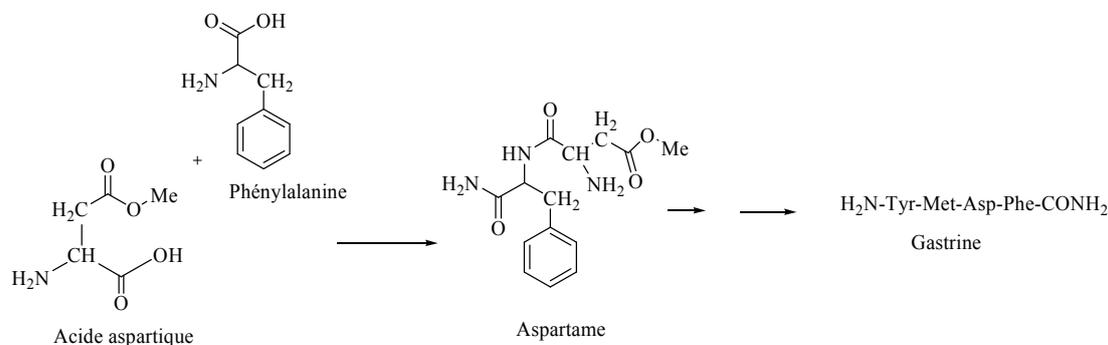


Schéma III. 1 : Synthèse de la Gastrine

Il est rapporté que cette hormone gastrique est libérée par les cellules gastriques grâce à l'action d'un dipeptide provenant de la dégradation des protéines au niveau de l'estomac, ainsi à travers la gastrine « peptide tétraédrique »; nous relevons deux dipeptides ; un de nature synthétique à propriété édulcorante, et l'autre élaboré à partir des protéines par action d'une enzyme de type hydrolase, '*la dipeptidyl peptidase*'.

En effet, les protéines alimentaires que nous consommons sont digérées en dipeptides et acides aminés, les dipeptides étant absorbés plus rapidement que ces derniers par les parois cytoplasmiques à l'aide des protéines de transports.

Un dipeptide est une molécule constituée de deux résidus d'acide aminé liés par une liaison peptidique. Comme par exemple le dipeptide (L-sérine–L-alanine).

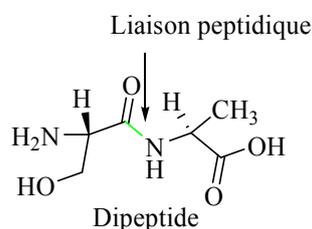


Figure III. 3: Liaison peptidique

Plusieurs dipeptides sont retrouvés à l'intérieur de notre organisme (Figure III.4).

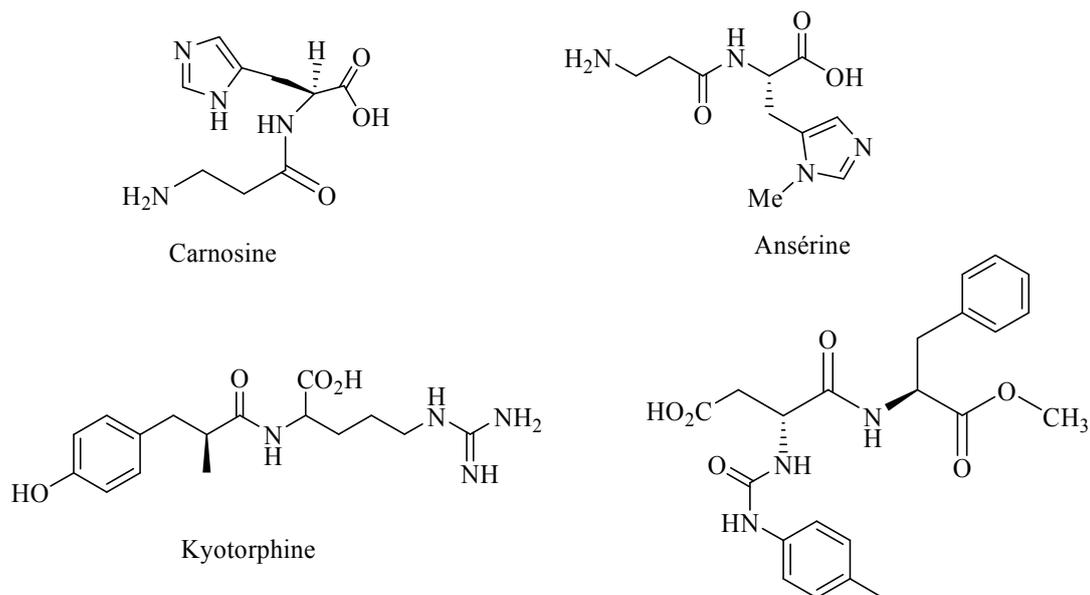


Figure III. 4: Exemples de dipeptides

- La **Carnosine** tout comme son isomère l'**Ansérine**¹³⁶ sont des dipeptides résultant de la digestion des viandes. On les trouve particulièrement concentrés dans les tissus musculaires et cérébraux, ce sont des dipeptides de l'Alanine et de l'Histidine.

Les recherches conduites en Grande-Bretagne¹³⁷, Corée du Sud¹³⁸, Russie^{139,140} et dans d'autres pays^{141,142} ont montré que la **Carnosine** possède un certain nombre de propriétés **anti-oxydantes** qui pourraient être bénéfiques. Il a été prouvé que la **Carnosine** piègeait les radicaux libres de l'oxygène, ainsi que les aldéhydes α,β -insaturés formés par la peroxydation des acides gras de la membrane cellulaire au cours du stress oxydatif. La **Carnosine** peut s'opposer à la Glycation et elle peut chélater les ions métalliques divalents. La glycolyse chronique est soupçonnée d'accélérer le vieillissement. La **Carnosine** inhiberait la néphropathie diabétique. En raison de ses propriétés antioxydantes, ses propriétés antiglycation et chélateur de métaux, les suppléments de **Carnosine** ont été proposés comme

¹³⁶ Aruoma, O.I.; Laughton, M.J.; Halliwell, B. *The Biochemical Journal*, **1989**, p. 863-9.

¹³⁷ Choi, S.Y.; Kwon, H.Y.; Kwon, O.B.; Kang, J.H. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1999**, p. 651-7.

¹³⁸ Klebanov, G.I.; Teselkin, Y.; Babenkova, et al. *Membrane & Cell Biology*, **1998**, p. 89-99.

¹³⁹ Babizhayev, M.A.; Seguin, M.C.; Gueyne, J.; Evstigneeva, R.P.; Ageyeva, E.A.; Zheltukhina, G.A. *The Biochemical Journal*, **1994**.

¹⁴⁰ Chan, K.M.; Decker, E.A. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **1994**, p. 403-26.

¹⁴¹ Kohen, R.; Yamamoto, Y.; Cundy, K.C.; Ames, B.N. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1988**, p. 3175-9.

¹⁴² Reginald, H.; Garrett, e.; Charles, M.; Grisham. *Biochemistry*, Fort Worth, Saunders College Pub., **1999**, 1127 p.

une thérapie générale antvieillissement. Des produits contenant de la **Carnosine** sont également utilisés dans les préparations topiques pour réduire les rides sur la peau.

- L'**Ansérine** : un dipeptide, présent également dans les muscles squelettiques et le cerveau des mammifères, est un antioxydant qui préserverait de la fatigue. Le pK_A du cycle d'imidazole de l'histidine est de 7.04, ce qui en fait un tampon efficace à pH physiologique.¹⁴³
- La **Kyotorphine**, ou **L-Tyrosyl-L-Arginine**, est un dipeptide neuroactif qui joue un rôle important dans la régulation de la douleur dans le cerveau. Elle a été isolée pour la première fois par des chercheurs japonais de Kyoto à partir de cerveau de bovins en 1979, d'où son nom, en rapport avec son action antalgique semblable à celle de la morphine et des endorphines. Cependant, malgré cet effet antalgique ; elle pourrait également posséder une action neuromodulatrice. Il a été démontré que la **Kyotorphine** est présente dans le liquide céphalo-rachidien humain et que sa concentration est plus faible chez les patients atteints de douleur persistante.¹⁴⁴

Des dipeptides modifiés ou substitués trouvent également d'autres applications, comme le super aspartame qui a un pouvoir sucrant beaucoup plus prononcé que celui de l'aspartame (Figure III. 5).

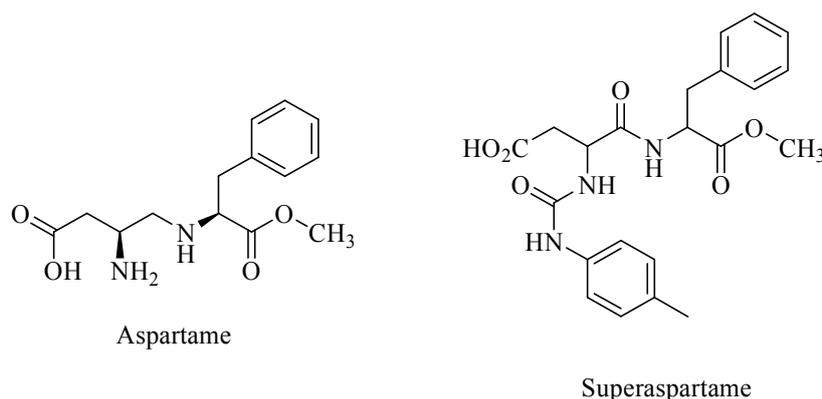


Figure III. 5: Exemples de dipeptides modifiés

¹⁴³Hiroshi ,T.; Hirohito ,S.;Hiroshi ,U.;Hiro ,A. Nature, **1979**, p. 410-412.

¹⁴⁴ Nishimura, K.; Kaya, K. ; Hazato, T.; Ueda, H.; Satoh, M.; Takagi, H. The Japanese Journal of Anesthesiology.,**1991**, p. 1686-1690 .

- La **Barettine** est un alcaloïde bromé constitué d'un dérivé bromé déshydrogéné de tryptophane lié par deux liaisons peptidiques à un résidu d'arginine en formant un noyau dicétopipérazine (Figure III. 6).

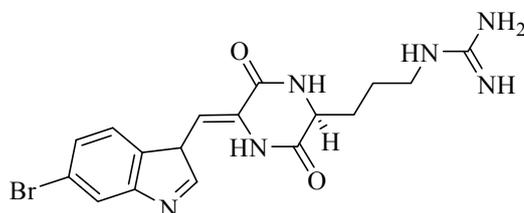


Figure III. 6: La Barettine

Il s'agit donc d'un dipeptide cyclique. On la trouve chez l'éponge profonde *Geodia barretti*, qui empêche la fixation des balanes (crustacés marin). Cet effet est observé à des concentrations très faibles de **Barettine**,¹⁴⁵ certains dérivés synthétiques étant actifs à des concentrations encore plus faibles. Chez l'homme, elle serait susceptible de diverses applications comme antifongique, antibiotique, vermifuge, insecticide, voire molécule chimiothérapeutique anticancéreuse¹⁴⁶ Les récepteurs sérotoninergiques humains 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} et 5-HT₄ lient sélectivement à la barettine à des concentrations du même ordre que celles de la sérotonine endogène.¹⁴⁷

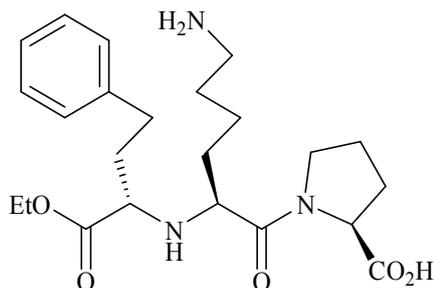
A travers cette étude nous avons essayé de mettre en exergue, les propriétés thérapeutiques des dipeptides et leur présence à l'intérieur des cellules, cette dernière propriété est exploitée en tirant profit de l'affinité protéines de transport-dipeptide propre à la cellule elle-même pour véhiculer les dipeptides à tête prosthétiques (Médicaments) à travers la paroi cytoplasmique.

Les protéines de transport des dipeptides acceptent par exemple de véhiculer à travers la paroi cytoplasmique **le Lisinopril**, qui est un médicament antihypertenseur à caractère dipeptidique (Figure III.7).

¹⁴⁵ Martin ,S.; Ann-Louise J.; Erik, H.; Mia ,D.;Ulf ,G.; Hamid ,S.; Jan ,B.; Per ,R.; Jonsson .; Lars ,B. *Peptides*. **2006**, p. 2058-2064.

¹⁴⁶Bittner, S. ; Scherzer ,R. Harlev, E. *Amino Acids*.**2007**, p. 19-42.

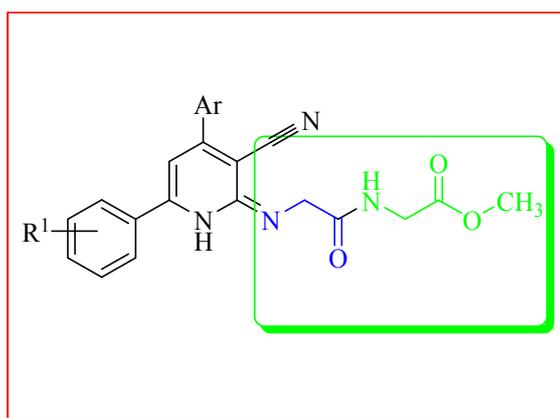
¹⁴⁷ Martin,S.; Ann-Louise,J.;Erik ,H.; Mia ,D.; Ulf ,G.; Hamid, S.; Jan ,B.; Per ,R.; Lars ,B.; *Peptides*, 2006, p. 2058-2064



Lisinopril

Figure III. 7: Structure de Lisinopril

Si on rappelle que les peptides sont les principaux produits dont la synthèse est générée par les gènes, on peut dire que toute modification ou création d'un nouveau peptide (peptidomimétique) conduit à une activité biologique soit *in vitro* ou *in vivo*. Ainsi, notre but dans ce chapitre est de synthétiser des N-(3-cyanopyridine)-dipeptides, que l'on peut considérer comme de nouveaux peptidomimétiques (Figure III. 8)

**Figure III. 8:** N-(3-cyanopyridine)-dipeptides

Un tel composé peut être préparé selon le schéma rétrosynthétique ci-dessous, pour cela nous allons utiliser quelques 3-cyanopyridones, synthétisés dans le deuxième chapitre de ce manuscrit, comme produits de départ (Schéma III.2).

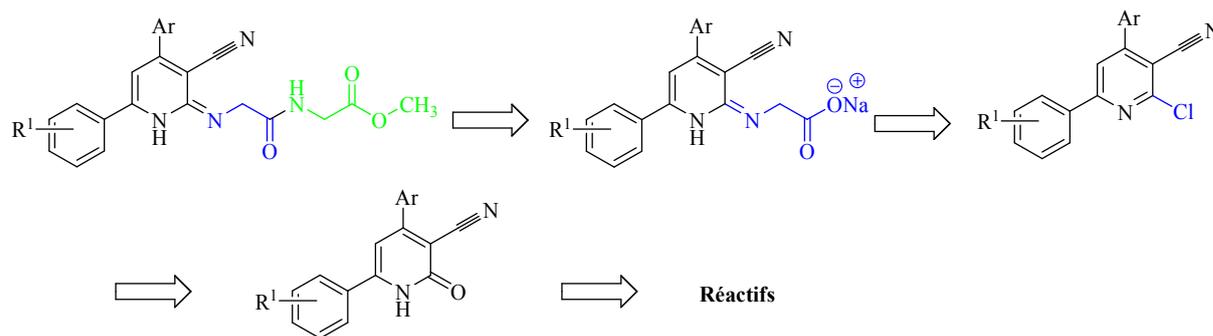


Schéma III. 2 : Schéma rétrosynthétique des N-(3-cyanopyridine)-dipeptides

La synthèse de N-cyanopyridine-dipeptides faisant appel à quelques unes des méthodes utilisées pour les peptides classiques, nous allons donc présenter les points importants de la synthèse peptidique. Elle utilise des agents de couplage qui permettent d'activer chimiquement, au niveau de l'extrémité C terminale, l'un des deux brins que l'on veut condenser.

II. Stratégie de synthèse d'un dipeptide

Le chauffage de deux acides aminés ensemble peut donner la formation de 4 dipeptides + 9 tripeptides + x tétra+ ...etc. En plus, l'amine de l'un peut se protoner en présence de l'acide de l'autre, mettant un terme à la condensation. Ainsi, pour former un seul dipeptide, il faut éviter les réactions non désirées et donc bloquer certaines fonctions de manière réversible et il faut aussi rendre plus réactives les fonctions qui doivent réagir.¹⁴⁸ Ainsi, la synthèse d'un dipeptide s'effectue en trois étapes: protection, activation et déprotection.

II.1 Première étape: la protection

II.1.1 Protection du groupement carboxyle

Les esters sont des dérivés d'acide parmi les moins réactifs. On bloque donc les groupes acides en les estérifiant à l'aide du méthanol, d'éthanol ou d'alcool benzylique. La déprotection peut être obtenue par saponification.

¹⁴⁸ John, J. second edition, Oxford Chemistry Primers, 2002, P25.

- a) L'ester benzylique peut être facilement décomposé par l'hydrogénation catalytique pour donner l'acide aminé accompagné de toluène¹⁴⁹ (Schéma III.3)

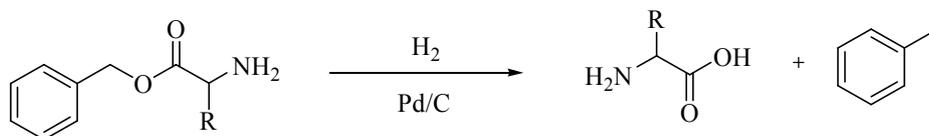
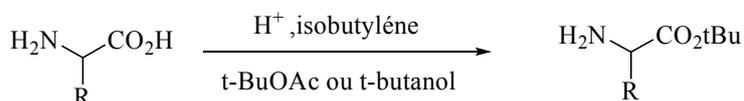


Schéma III. 3 : hydrogénation catalytique d'ester benzylique

- b) L'ester tertibutylique: c'est l'un des esters les plus utilisés dans la chimie des AA et des dipeptides car il peut être facilement éliminé par l'acide trifluoroacétique (Schéma III.4).

Protection:



Déprotection:

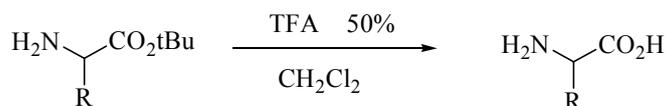


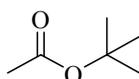
Schéma III. 4 : Protection et déprotection des acides

II.1.2 Protection de la fonction amine

Le groupe amine doit être protégé par un groupe qui est stable vis-à-vis de la plus part des manipulations chimiques et qui peut être facilement éliminé dans des conditions douces.

Les groupements protecteurs de la fonction amine couramment utilisés en synthèse peptidique sont les suivants:

1) Groupement t-butoxycarbonyle (Boc)



¹⁴⁹ S.Rahal. Chimies des produits naturels et des êtres vivants (OPU), **2004**, 127 .

Ce groupe est parmi les groupements protecteurs les plus utilisés¹⁵⁰ pour protéger la fonction amine (Schéma III.5).

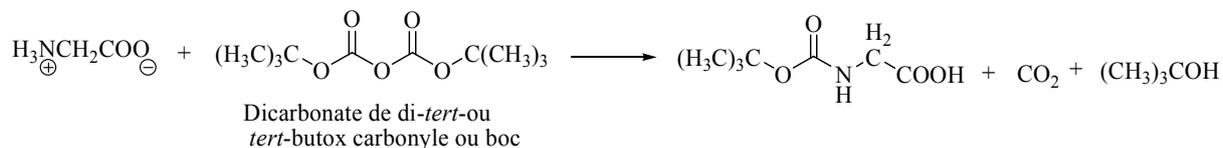


Schéma III. 5 : Protection de la fonction amine par le Boc

Sa première utilisation, pour la protection des acides aminés au cours d'une synthèse peptidique, est réalisée par McKay et Abertson¹⁵¹ et Anderson et McGregory.¹⁵²

Le Boc résiste à l'hydrogénation catalytique, aux bases faibles et à l'hydrazine,¹⁵³ mais il s'élimine facilement par un traitement acide dans des conditions douces (25°C) qui n'affectent ni la liaison peptidique ni la fonction ester.¹⁶

L'acide provoque le départ du cation t-butyle¹⁵⁴ qui se transforme en gaz isobutène (Schéma III.6)

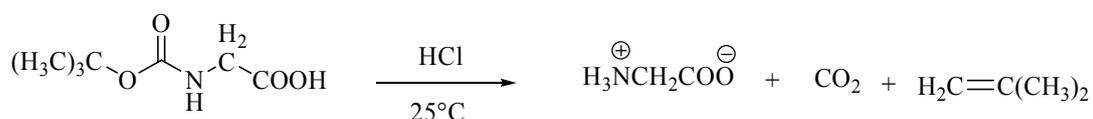


Schéma III. 6 : Déprotection de Boc en milieu acide

2) Groupement benzyloxycarbonyle (Cbz)

Le groupe Cbz est le groupe protecteur le plus utilisé pour la fonction amine. De plus, le groupe Cbz est relativement stable dans des conditions acides, et peut être éliminé par plusieurs méthodes comme l'utilisation d'hydrogène catalytique, réaction avec le sodium dans l'ammoniac liquide, HCl anhydre dans l'éthanol ou CHCl₃, iodure de phosphonium dans l'acide acétique, HCl, HBr, HI dans l'acide acétique ou l'acide trifluoroacétique chaud (Schéma III.7).

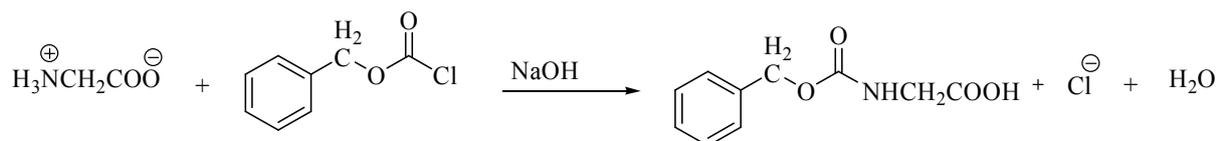
¹⁵⁰ Carpino, L.A.; Am, J. Chem. Soc. 1957, 79, 98

¹⁵¹ McKay, F.C.; Albertson, N.F.; Am, J.; Chem. Soc. 1957, 79, 6186

¹⁵² Anderson G.W.; McGregor, A.C.; Am, J.; Chem. Soc. 1957, 79, 6180

¹⁵³ Hansen, K.B.; Finny, N.S.; Jacobcen, E.N.; angew. Che. Int. Ed. Engl. **1995**, 34, 676

¹⁵⁴ Merrifield, R.B.; Fed. Proc. **1962**, 21, 412.



Déprotection

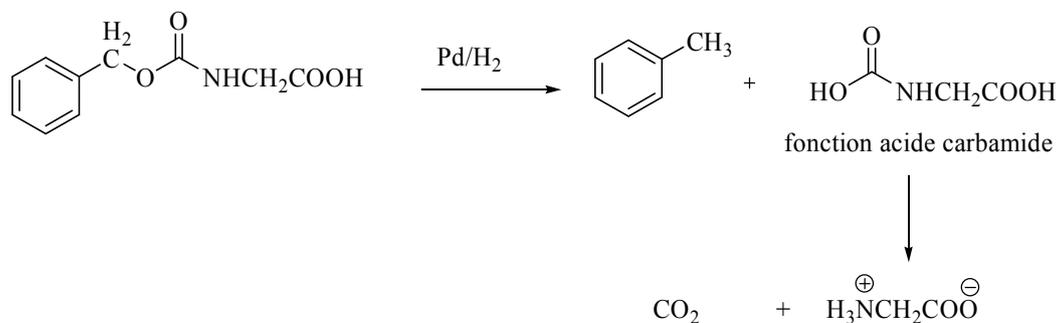


Schéma III. 7 : Protection et déprotection de N par Cbz

3) Par le groupement phthaloyle

Les acides phtaliques sont connus depuis des années, mais ils n'ont été utilisés pour la première fois dans la synthèse peptidique qu'en 1948 par Kidd et King.¹⁵⁵

Pour introduire le groupe phthaloyle il existe plusieurs procédés et parmi les plus utilisés nous citons:

- 1- Avec le N-éthoxycarbonylphthalimide, procédé proposé par Nefkens,¹⁵⁶ en présence de NaHCO_3 avec l'acide aminé pour obtenir le dérivé phthaloyle correspondant avec un bon rendement (Schéma III.8)

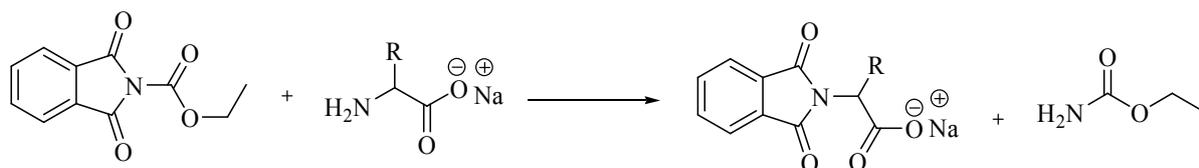


Schéma III. 8 : Protection par N-éthoxycarbonylphthalimide

- 2- Par l'anhydride phtalique comme par exemple la réaction d'anhydride phtalique avec l'acide aminé dans l'acide acétique à reflux pendant 2h (Schéma III.9).

¹⁵⁵ Kidd, D.A.A. ; King, F.E. Nature. **1948**, 62, 776

¹⁵⁶Nefkens, G.H. L. Nature. **1960**, 185, 309

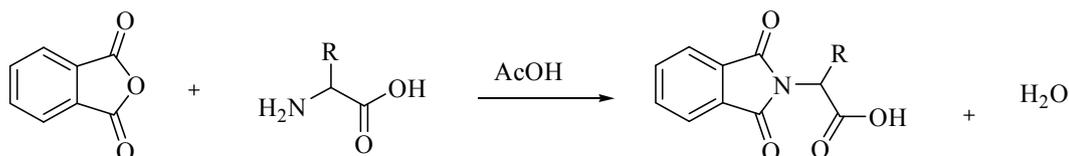


Schéma III. 9 : Protection par l'anhydride phtalique

II.2 Deuxième étape: activation du groupe carboxyle (C-terminal)

Les agents activants ou de couplage peuvent être des halogénures d'acyle, azoture d'acyle, imidazolyles d'acyle, d'anhydrides, d'esters...etc. utilisés afin de faciliter le couplage avec différentes amines.

II.2.1 Halogénures d'acyle

Plusieurs types d'halogénures d'acyle peuvent intervenir dans la création de la liaison amide. Mais les plus utilisés sont les chlorures d'acyle.

a) Les chlorures d'acyle

Les chlorures d'acyle sont l'une des méthodes les plus simples pour activer un acide et il s'agit généralement d'un processus en deux étapes

a.1) Formation de chlorure d'acyle

Les réactifs d'halogénéation utilisés pour générer des chlorures d'acyle à partir des acides carboxyliques sont généralement: le chlorure de thionyle (SOCl_2),¹⁵⁷ le chlorure d'oxalyle (COCl_2)¹⁵⁸ le phosphore trichlorure PCl_3 ,¹⁵⁹ l'oxychlorure de phosphore (POCl_3)¹⁶⁰ et le pentachlorure de phosphore (PCl_5)¹⁶¹. Ce dernier est généralement utilisé pour les acides aromatiques substitués avec des groupements électro-attracteurs et avec ceux qui ne réagissent pas avec les chlorures de thionyle.

Le mécanisme réactionnel de la formation d'un chlorure d'acyle avec SOCl_2 et $(\text{COCl})_2$ est illustré ci-dessous (Schéma III.10).

¹⁵⁷ Taylor, M.; Luedtke, R. R.; Mach, R. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 77–87.

¹⁵⁸ (a) Adams, R.; Ulrich, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42,599–611. (b) Knapp, S.; Gibson, F. S. *New York, 1998*, Collect, pp 516–521.

¹⁵⁹ Pearson, A. J., Roush, W. R., Eds.; Wiley: New York, **1999**; p 333.

¹⁶⁰ Klosa, J. *J. Prakt. Chem.* **1962**, 19, 45–55.

¹⁶¹ Antell, M. F.; Patai, S.; Interscience: London, 1972; pp 40 44..

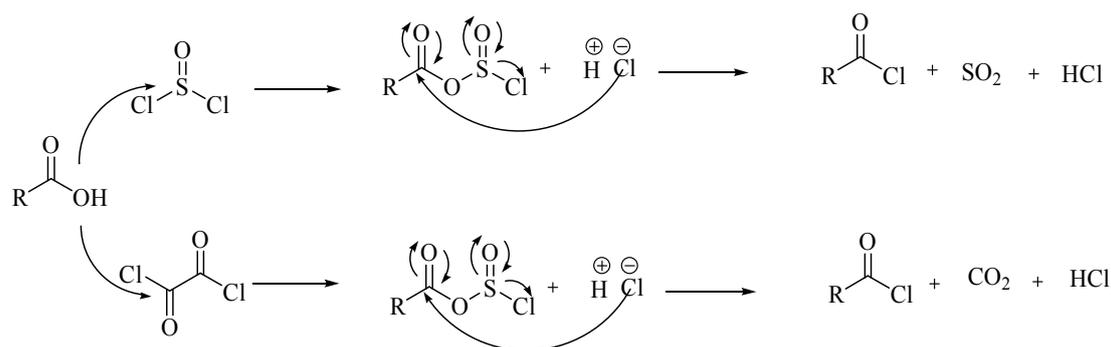


Schéma III. 10 : Mécanisme de la formation d'un chlorure d'acyle

Ces réactions sont généralement activées par l'addition de quelques gouttes de DMF¹⁶² (Schéma III.11).

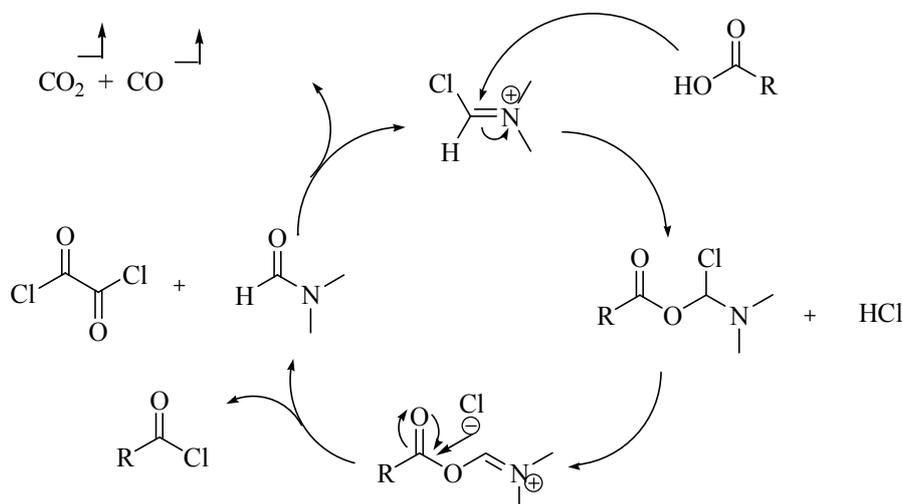


Schéma III. 11 : Activation d'acylation par le DMF

L'inconvénient majeur de ces agents activateurs est la formation d'HCl qui a un effet sur les substrats possédant des liaisons fragiles et sensibles à l'acide tels que les composés contenant une amine protégée par le Boc; qui demandent des conditions non acides; dans ce cas, le chlorure cyanurique (2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine) est utilisé en présence de Et₃N ou la pyridine; pour maintenir le milieu basique durant la réaction;¹⁶³ et pour former le chlorure d'acyle sans formation d'HCl. En plus, le chlorure cyanurique est un agent d'activation approprié pour la fabrication d'amide à grande échelle. Le procédé présente de nombreux

¹⁶² Bosshard, H. H.; Mory, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 1653–1658.

¹⁶³ Venkataraman, K.; Wagle, D. R. *Tetrahedron. Lett.* **1979**, 32, 3037–3040.

avantages car le sous-produit d'acide cyanurique formé peut être facilement éliminé par filtration et avec un lavage basique¹⁶⁴ (Schéma III.12). Cependant, cette méthode n'est utile qu'avec des acides aminés N-protégés.

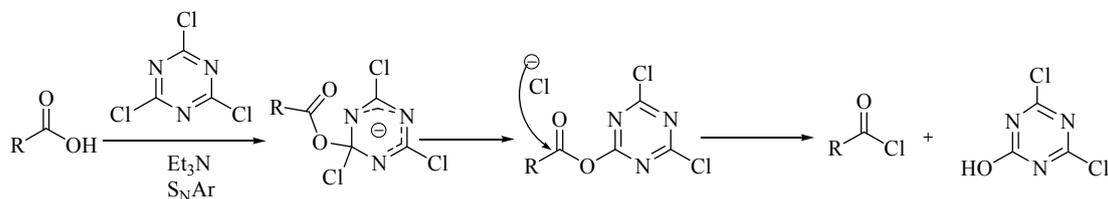


Schéma III. 12 : Acylation par le chlorure cyanurique

Ghosez et coll.¹⁶⁵ ont rapporté une méthode de conversion des acides carboxyliques en chlorures d'acyle par le traitement avec le tétraméthyl- α -chloroamine à température ambiante dans des conditions neutres et avec de bons rendements (Schéma III.13).

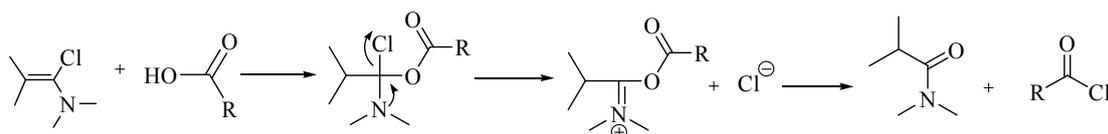


Schéma III. 13 : Acylation par le tétraméthyl- α -chloroamine

a.2) Réactions de couplage avec des chlorures d'acyle

Le couplage entre une amine et un chlorure d'acyle, pour former une liaison peptidique est généralement réalisé dans des solvants inertes et secs, en présence d'une amine tertiaire non nucléophile comme la TEA (NEt_3), la diisopropyléthylamine (iPr_2Net) ou la N-méthylmorpholine¹⁶⁶ pour piéger l' HCl formé (Schéma III.14).

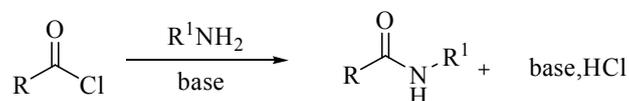


Schéma III. 14 : Le couplage entre une amine et un chlorure d'acyle

Cette réaction de substitution peut être accélérée en présence d'une quantité catalytique d'une base comme la pyridine ou la DMAP.¹⁶⁷ L'utilisation de ces bases comme solvants

¹⁶⁴ Rayle, H. L.; Fellmeth, L. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 172–176.

¹⁶⁵ Devos, A.; Remion, J.; Frisque-Hesbain, A.-M.; Colens, A.; Ghosez, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1180–1181.

¹⁶⁶ Sanchez-Sancho, F.; Mann, E.; Herradon, B. *Synlett* **2000**, 4, 509–513.

¹⁶⁷ Schwyzer, R.; Kappeler, H.; Jselin B.; Rittel, W.; Zuber, H. *Hel. Chim. Acta.* **1959**, 42, 1702.

favorisent la formation du sel intermédiaire qui est une entité plus stable que le chlorure d'acide de départ (Schéma III.15).

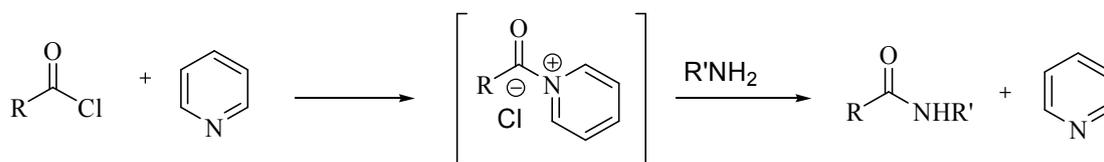


Schéma III. 15 : Le couplage d'amine et un chlorure d'acyle catalysé par la pyridine

La tendance à la racémisation des chlorures d'acyle dans des conditions basiques est bien illustrée par la synthèse d'un cétène¹⁶⁸ qui va réagir avec l'amine pour donner l'amide racémique correspondant (Schéma III .16).

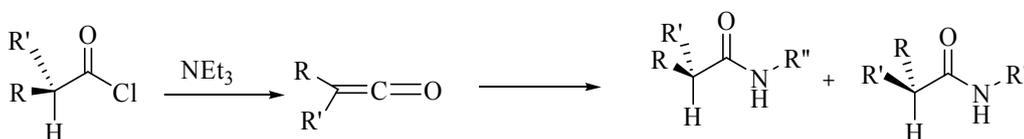


Schéma III. 16 : Racémisation de chlorure d'acyle dans des conditions basiques

Néanmoins, l'utilisation des chlorures d'acyle est limitée dans le couplage peptidique, en raison du risque d'hydrolyse, de racémisation, de clivage des groupes protecteurs ainsi que d'autres réactions secondaires comme la formation de N-anhydride de carboxyle ou anhydride de Leuch (Schéma III.17).¹⁶⁹

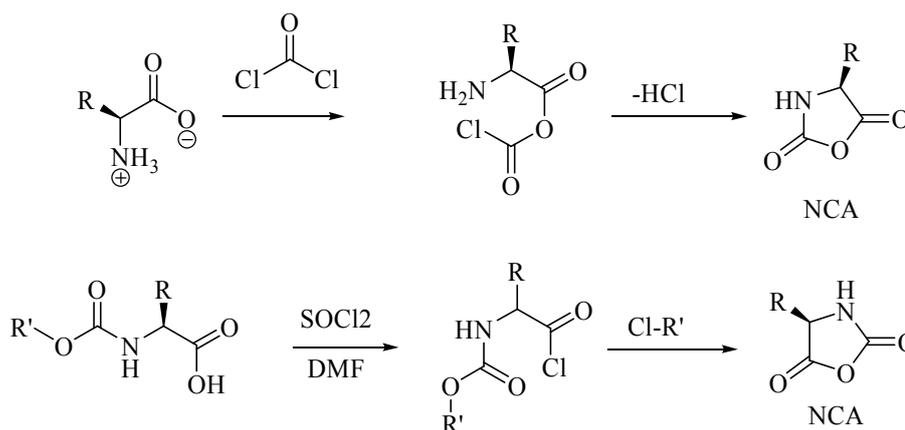


Schéma III. 17: Préparation de N-carboxyanhydride (NCA)

¹⁶⁸ Luknitskii, F. I.; Vovsi, B. A. Usp. Khim. **1969**, 38, 1072–1088.

¹⁶⁹ Leuchs, H. Ber. ; Der .D. Chem. Ges. **1906**, 39, 857

b) Les fluorures d'acyle

Les inconvénients, rencontrés avec les chlorures d'acyles, peuvent être surmontés en utilisant les fluorures d'acyle en tant qu'intermédiaires actifs¹⁷⁰ car les fluorures d'acyle sont, en effet, moins sensibles à l'humidité que les chlorures d'acyle et plus réactifs vers les amines, donc ils sont utiles dans la chimie des peptides.¹⁷¹

Les fluorures d'acyle sont généralement formés à l'aide de fluorure cyanurique¹⁷² en présence de pyridine et réagissent dans une manière similaire aux chlorures d'acyle (Schéma III.18).

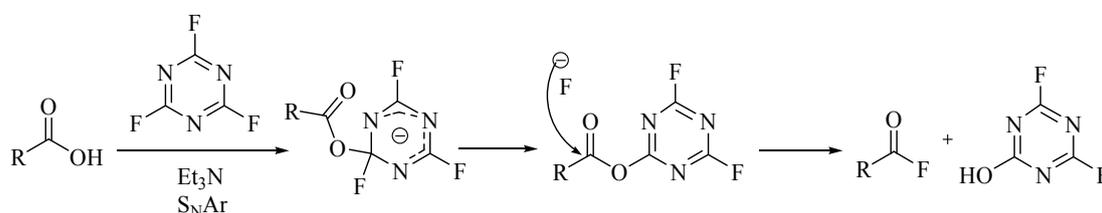


Schéma III. 18 : Acylation avec le fluorure cyanurique

c) Les bromures d'acyle

Les bromures d'acyles sont rarement utilisés pour générer des liaisons amides dont l'exemple le plus commun est le bromure d' α -bromoacétyle. Les bromures acides préparés avec du pentabromure de phosphore peuvent également être utilisés pour une α -bromination. Autres moyens de préparer *in situ* des bromures d'acyle sont l'utilisation des $\text{PPh}_3 / \text{Br}_2$ ¹⁷³, SOBr_2 ¹⁷⁴, $\text{BBR}_3 / \text{Al}_2\text{O}_3$ ¹⁷⁵ (BrCO)₂¹⁷⁶ ou même $\text{Ph}_3\text{P}/\text{N}$ -bromosuccinimide¹⁷⁷ (Schéma III.19). Plus récemment, les bromures d'acyles ont également été préparés dans des conditions douces en utilisant le 1-bromo-N,N-2-triméthyl-1-propénylamine.¹⁷⁸

¹⁷⁰ Carpino, L. A.; Beyermann, M.; Wenschuh, H.; Bienert, M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 268–274.

¹⁷¹ Carpino, L. A.; Sadar-Aalae, D.; Chao, H. G.; DeSelms, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9651–9652.

¹⁷² (a) Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis* **1973**, 487. (b) Savrda, J.; Chertanova, L.; Wakselman, M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 5309–5322

¹⁷³ Bestmann, H. J.; Kunstmann, R.; Schulz, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 699, 33–39.

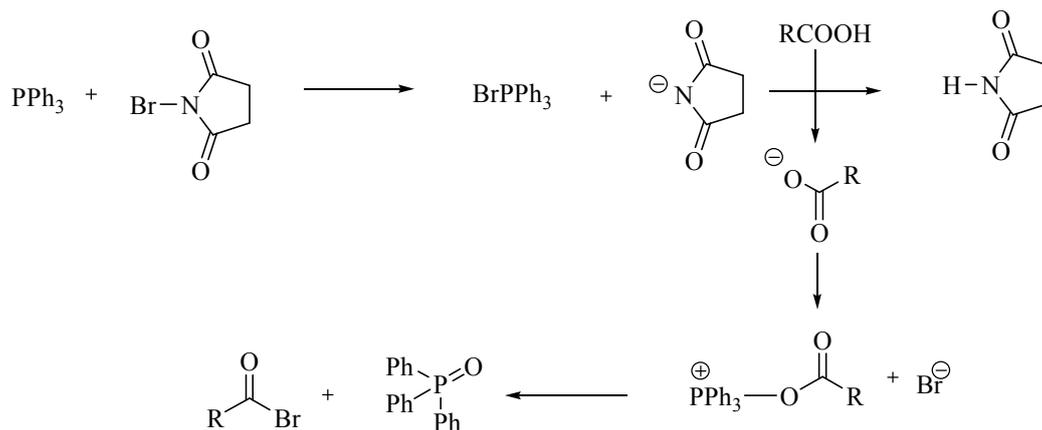
¹⁷⁴ Saraf, S. D.; Zaki, M. *Synthesis* **1973**, 612.

¹⁷⁵ Bains, S.; Green, J.; Tan, L. C.; Pagni, R. M.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron. Lett.* **1992**, 33, 7475–7476.

¹⁷⁶ Overman, L. E.; Tomasi, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4039–4040.

¹⁷⁷ Froeyen, P. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 959–968.

¹⁷⁸(a) DalPozzo, A.; Ni, M.; Muzi, L.; Caporale, A.; de Castiglione, R.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Formaggio, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6372–6375; (b) Devos, A.; Remion, J.; Frisque-Hesbain, A. M.; Colens, A.; Ghosez, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 24, 1180–1181.

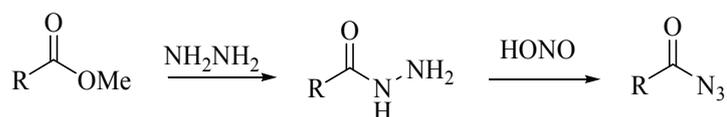
Schéma III. 19 : Acylation avec $\text{Ph}_3\text{P/N}$ -bromosuccinimide

II.2.2 Les azotures d'acyle

La méthode des azides d'acyle¹⁷⁹ est l'une des premières stratégies développées pour le couplage peptidique par Curtius¹⁸⁰.

Des azides acyles peuvent être préparés à partir des esters méthyliques correspondants en deux étapes: le groupe méthoxy est déplacé avec l'hydrazine pour générer l'hydrazide d'acyle, qui subit ensuite une réaction de nitrosation pour donner l'azoture d'acyle qui va se coupler avec une amine pour donner l'amide désiré (Schéma III.20).

formation



couplage

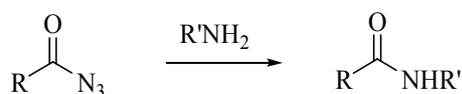
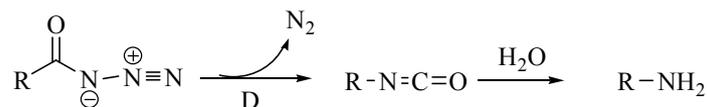


Schéma III. 20 : Le couplage peptidique développé par Curtius

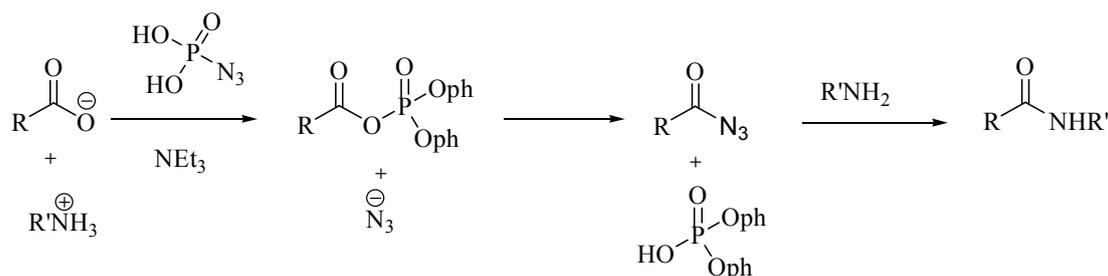
Il s'agit généralement d'une méthode de couplage efficace avec presque aucune racémisation, mais avec une possibilité de formation d'isocyanates indésirables par le réarrangement de Curtius (Schéma III.21).

¹⁷⁹ Klausner, Y.; Bodansky, M. *Synthesis* **1974**, 549-559.

¹⁸⁰ Curtius, Th. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1902**, 35, 3226-3228.

**Schéma III. 21** : La formation d'isocyanates

Un processus monotope plus pratique a été développé en utilisant l'azide diphénylphosphonique (DPPA) en 1972 par Shioiri *et coll.*¹⁸¹ (Schéma III.22).

**Schéma III. 22**: La méthode de Shioiri *et coll*

Si aucun nucléophile n'est présent en milieu réactionnel, l'azide d'acyle peut se réorganiser pour donner l'isocyanate correspondant.

II.2.3 Les anhydrides

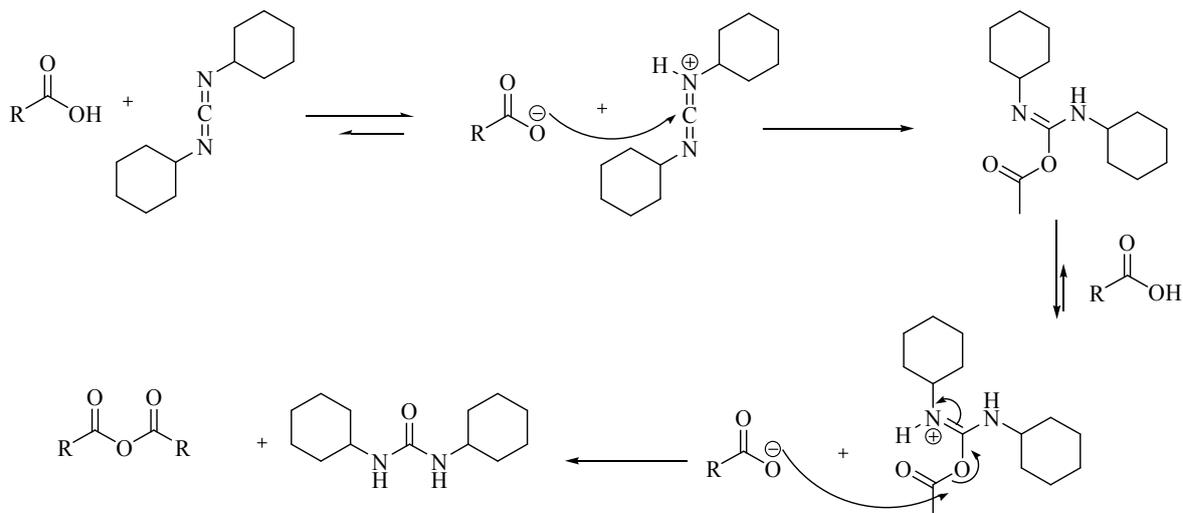
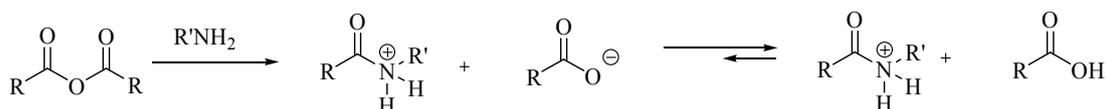
Le carbonyle de la fonction acide carboxylique peut également être activé sous forme d'anhydride d'acide qui réagit facilement avec des amines. On trouve:

a. Des anhydrides symétriques

Les anhydrides symétriques sont formés soit en chauffant l'acide correspondant ou en faisant réagir deux molécules d'acide en présence d'un équivalent de dicyclohexylcarbodiimide (DCC).¹⁸² L'anhydride réagit dans une deuxième étape avec l'amine sélectionnée. En principe, aucune base supplémentaire n'est requise comme l'addition génère un anion carboxylate in situ. (Schéma III.23).

¹⁸¹ Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. Y. J. Am. Chem. Soc. **1972**, 94, 6203–6205.

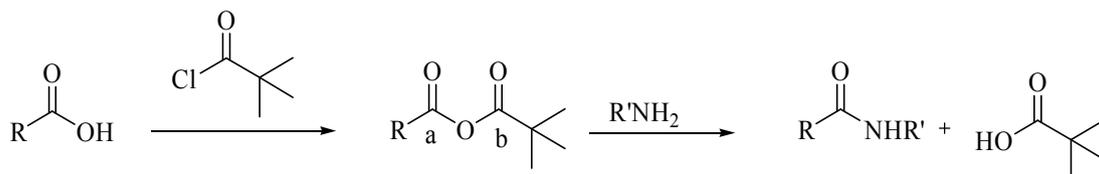
¹⁸² Mikolajczyk, M.; Kielbasinski, P. Tetrahedron **1981**, 37,233–284.

formation de l'anhydride**couplage****Schéma III. 23** : Le couplage peptidique avec le DCC

Cette méthode de couplage est efficace pour la formation des peptides et la principale limitation est que seule la moitié de l'acide est couplé, l'autre est gaspillée (déchets).

b. Les anhydrides mixtes**b.1) Anhydrides carboxyliques mixtes**

La réaction d'un chlorure d'acyle avec un carboxylate conduit à un anhydride mixte qui va réagir dans une deuxième étape avec l'amine sélectionnée pour donner le dipeptide correspondant (Schéma III.24).

**Schéma III. 24** : Activation par l'anhydride carboxylique mixte

L'unique problème est la régiosélectivité de l'attaque de l'amine sur la position **a** ou **b** (Schéma III.25).

b.2) Des anhydrides carbonés mixtes.

Pour surmonter le problème de la régiosélectivité avec les anhydrides carboxyliques mixtes, les anhydrides carboniques mixtes ont été utilisés. Le centre électrophile de carbonate **a** est plus réactif que le site carboxylique **b** (centre **a** est moins stabilisé par résonance) (Schéma III.25).

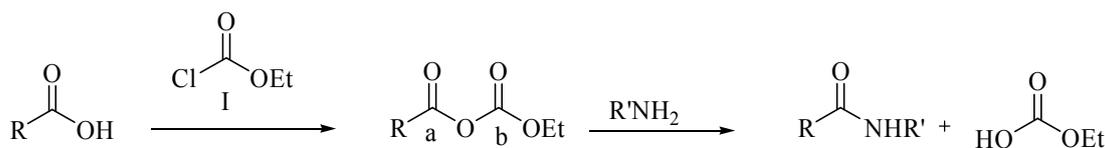


Schéma III. 25 : Couplage avec l'anhydride carboné mixte

Les anhydrides d'éthoxycarbonyles peuvent être générés en utilisant l'éthyle de chloroformate **I**¹⁸³ (Schéma III.26) ou le 2-éthoxy-1-éthoxycarbonyl- 1,2-dihydroquinoléine (EDDQ) **II** (Schéma III.26).¹⁸⁴

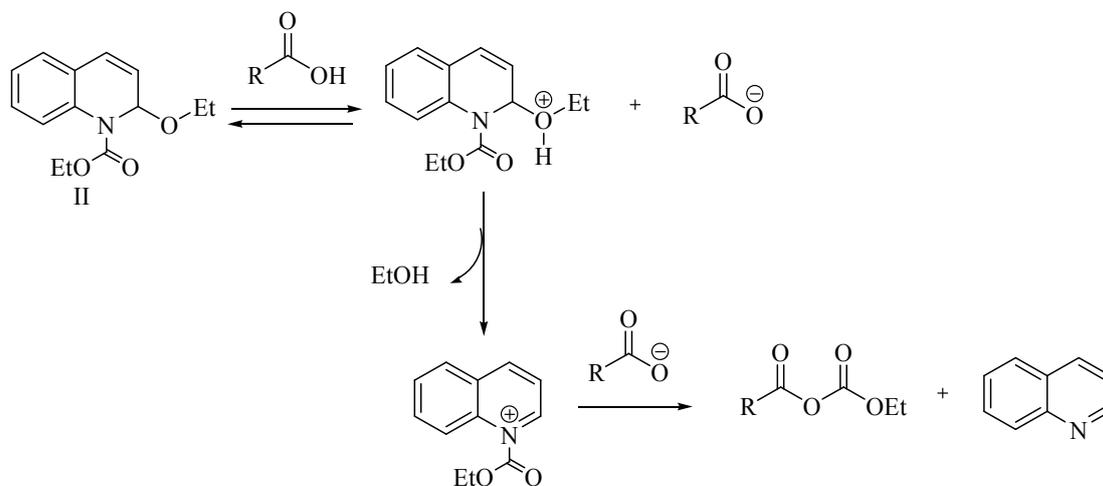


Schéma III. 26 : le 2-éthoxy-1-éthoxycarbonyl- 1,2-dihydroquinoléine (EDDQ)

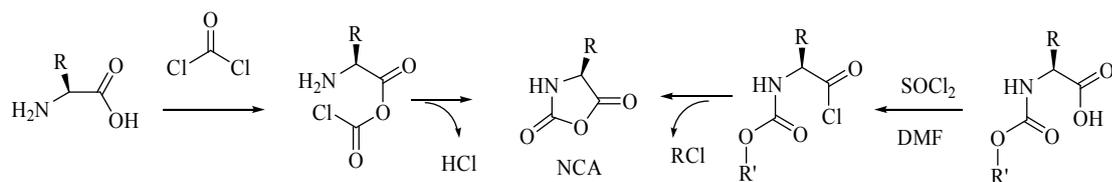
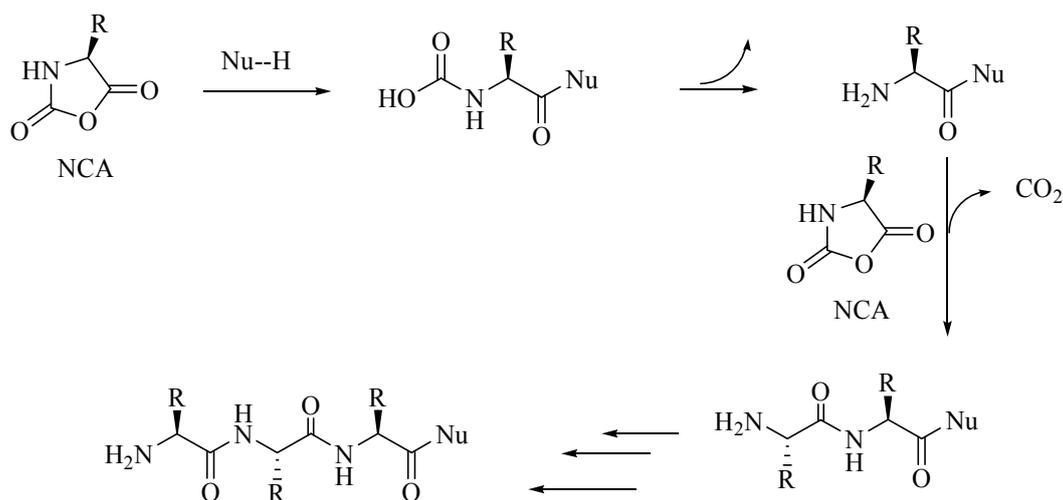
c. Anhydrides de Leuch

La stratégie d'anhydride a été explorée et élargie par Leuch dans le domaine de la synthèse peptidique. Les anhydrides cycliques peuvent être facilement préparés à partir d'acides aminés non protégés et le phosgène¹⁸⁵ (Schéma III.27).

¹⁸³ Chu, W.; Tu, Z.; McElveen, E.; Xu, J.; Taylor, M.; Luedtke, R. R.; Mach, R. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 77–87.

¹⁸⁴ Belleau, B.; Malek, G. J. *Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1651–1652.58. Leuchs, H. *Berichte*

¹⁸⁵ (Poduska, K.; Gross, H. *Chem. Ber.* **1961**, *49*, 527–537.

Formation**Couplage****Schéma III. 27** : Les anhydrides de Leuch**d. Les carbodiimides**

Les carbodiimides sont des activateurs d'acides carboxyliques plus doux que les activateurs utilisés classiquement en chimie organique (chlorure d'acyle, par exemple) et ont permis de diminuer le taux d'épimérisation. Par ailleurs, les agents de couplage qui donnent des urées finales hydrosolubles, comme l'EDC, rendent les purifications plus simples.¹⁸⁶ Le dicyclohexyl carbodiimide (DCC)¹⁸⁷ le carbodiimide de diisopropyle (DIC) et le 1-éthyl-3-(3'-diméthylamino) carbodiimide, HCl (sel EDC) sont fréquemment utilisés pour la formation de liaison amide¹⁸⁸ (Figure III.9).

¹⁸⁶ Sheehan, J. ; Preston, J. ; Cruickshank, P.; Am., J. Chem. Soc., **1965**, 87, 2492-2493

¹⁸⁷ Sheehan, J. C.; Hess, G. P. J. Am. Chem. Soc. **1955**, 77, 1067-1068.

¹⁸⁸ Sheehan, J.; Cruickshank, P. A. J. Org. Chem. **1961**, 26, 2525-2528.

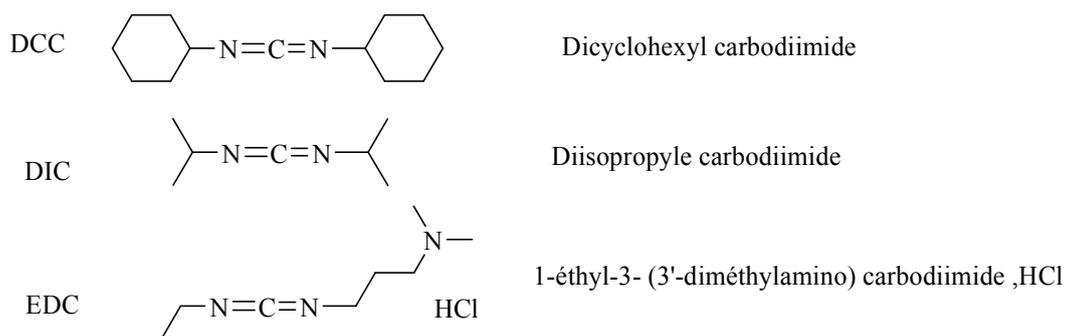


Figure III. 9 : Les carbodiimides comme activateurs d'acides carboxyliques

Le carbodiimide réagit avec l'acide carboxylique pour former l'O-acylisourée, un anhydride mixte, qui va réagir directement avec l'amine pour produire l'amide désiré (Schéma III.28).

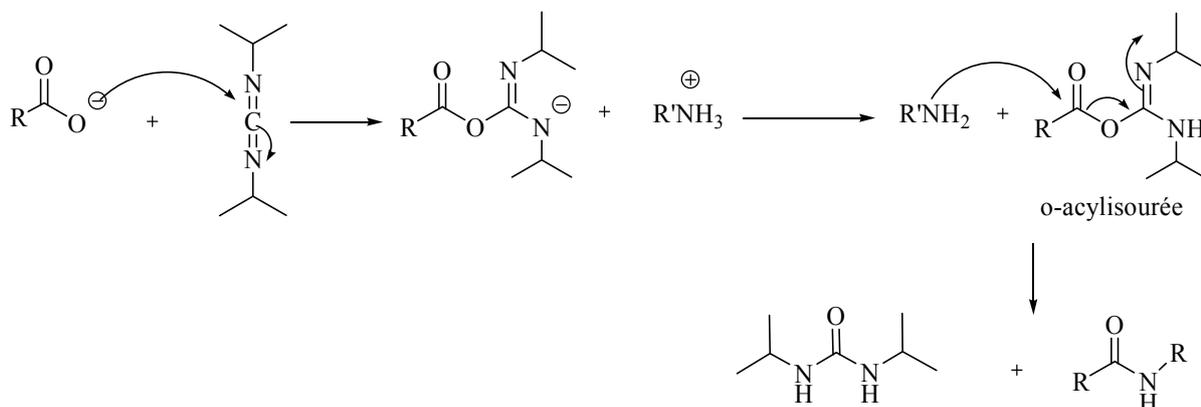


Schéma III. 28 : L'O-acylisourée intermédiaire de synthèse peptidique

La différence de solubilité de l'urée (sous-produit) peut être avantageusement utilisée pendant la purification. Le DCC, donne la formation de N-acylurée, un sous produit qui peut entraîner la chute des rendements, ou encore le passage par la forme d'anhydride peut provoquer une épimérisation des peptides synthétisés (Schéma III.29).

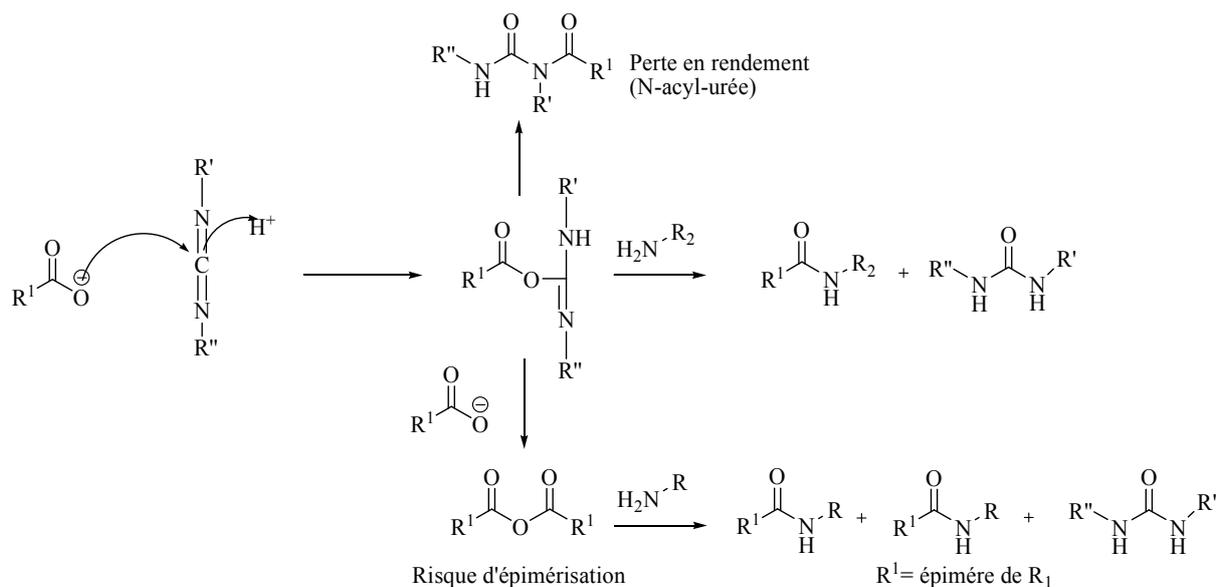
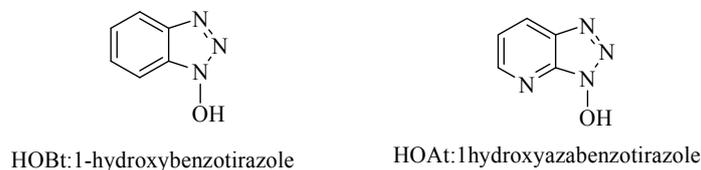


Schéma III. 29 : Les sous produits que peut entraîner le DCC

Pour minimiser l'épimérisation, il convient d'ajouter des composés, comme le N-hydroxybenzotriazole (HOBt), qui vont réagir avec la O-acylisourée dès sa formation pour donner naissance à des intermédiaires moins réactifs (Schéma III.30).



Couplage avec HOBt:

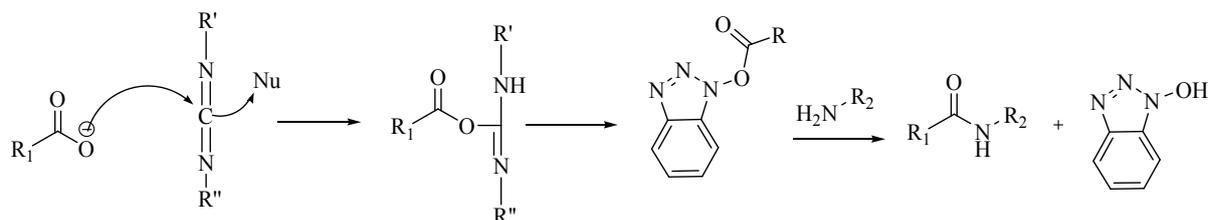


Schéma III. 30 : Utilisation N-hydroxybenzotriazole (HOBt)

Cependant, les dérivés carbodiimides s'avèrent peu efficaces dans les cas de couplages peptidiques impliquant des groupements encombrants. Le développement d'agents de couplage « intégrant l'additif », tels que BOP^{189, 190} (Figure III.10).

¹⁸⁹ Castro, B. ; Dormoy, J. R.; Evin, G.; Selve, C. Tetrahedron Lett., **1975**, 14, 1219.

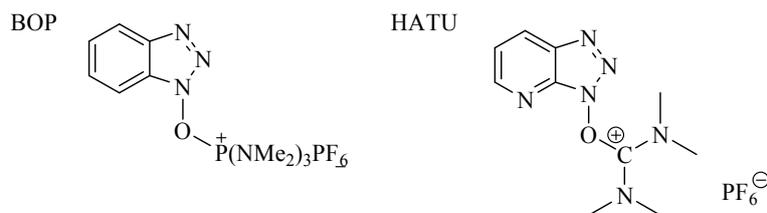


Figure III. 10 : le couplage avec BOP ou HATU

e. Les esters activés

Les esters activés tels que les esters aromatiques sont généralement plus faciles à hydrolyser que les esters d'alkyles et sont susceptibles de réagir avec les amines dans des conditions douces avec une racémisation généralement réduite. Le choix de l'alcool dépend du type d'application. Dans la synthèse des peptides, les alcools les plus utilisés sont: HOBt, *p*-nitrophénol (PNP)¹⁹¹ et la fraction de pentafluorophénol (PFP).¹⁹² Les esters dérivés de 2,4,5-trichlorophénol sont plus réactifs que les deux esters de PNP¹⁹³ et HONB^{194,195}.

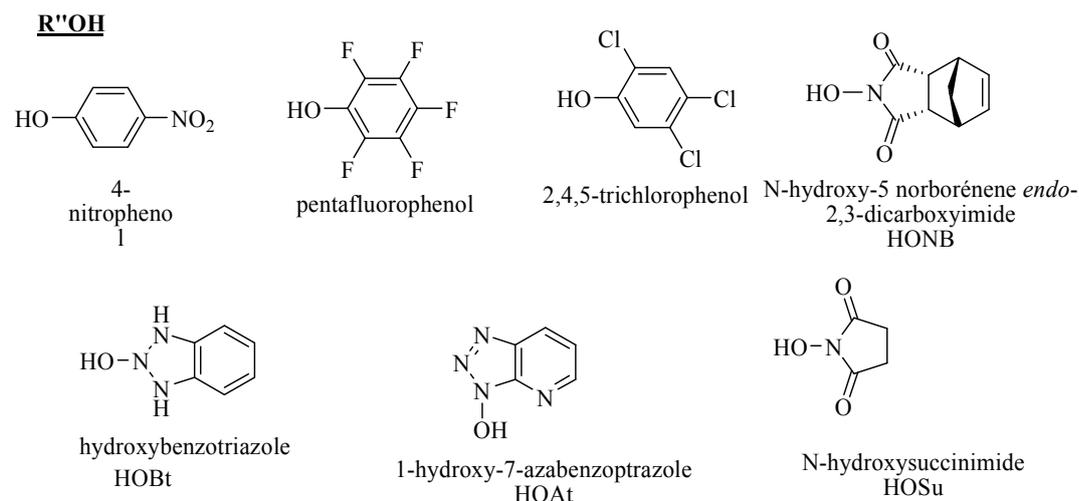


Figure III. 11 : Couplage avec des esters activés

Après avoir présenté à travers cette étude bibliographique un aperçu sur la formation de la liaison amide et les différents agents de couplage utilisés, nous donnons quelques exemples de synthèse des dipeptides:

¹⁹⁰ J Humphrey J. M.; Chamberlin, A. R. Chem. Rev., **1997**, 97, 2243

¹⁹¹ Gangwar, G. M.; Pauletti, T.; Siahaan, J.; Stella, V. J.; Borchardt, R. T. J. Org. Chem. **1997**, 62, 1356.

¹⁹² Kisfaludy, L.; Schön, I.; Szirtes, T.; Nyéki, O.; Lov, M. Tetrahedron Lett. **1974**, 19, 1785–1786.

¹⁹³ Bentley, P. H.; Gregory, H.; Laird, A. H.; Morley, J. S. J. Chem. Soc., Suppl. **1964**, 6130–6138.

¹⁹⁴ Fujino, M.; Kobayashi, S.; Obayashi, M.; Fukuda, T.; Shinagawa, S.; Nishimura, O. Chem. Pharm. Bull. **1974**, 22, 1857–1863.

¹⁹⁵ Kitada, C.; Fujino, M. Chem. Pharm. Bull. **1978**, 26, 585–590.

- Danishefsky *et coll.*¹⁹⁶ ont rapporté la méthode d'activation par le fluorure cyanurique (Schéma III.31).

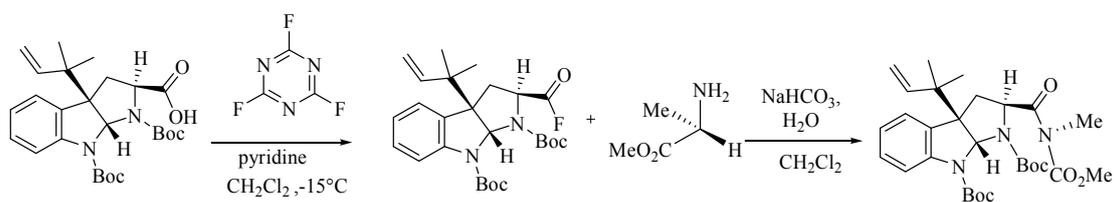


Schéma III. 31: Activation par le fluorure cyanurique

- Chen *et coll.*¹⁹⁷ ont rapporté la synthèse des analogues de Paclitaxel par la réaction de couplage entre les C13-aminobacatine et l'oxazoline en utilisant le DCC / DMAP pour fournir le produit désiré avec un bon rendement (Schéma III.32).

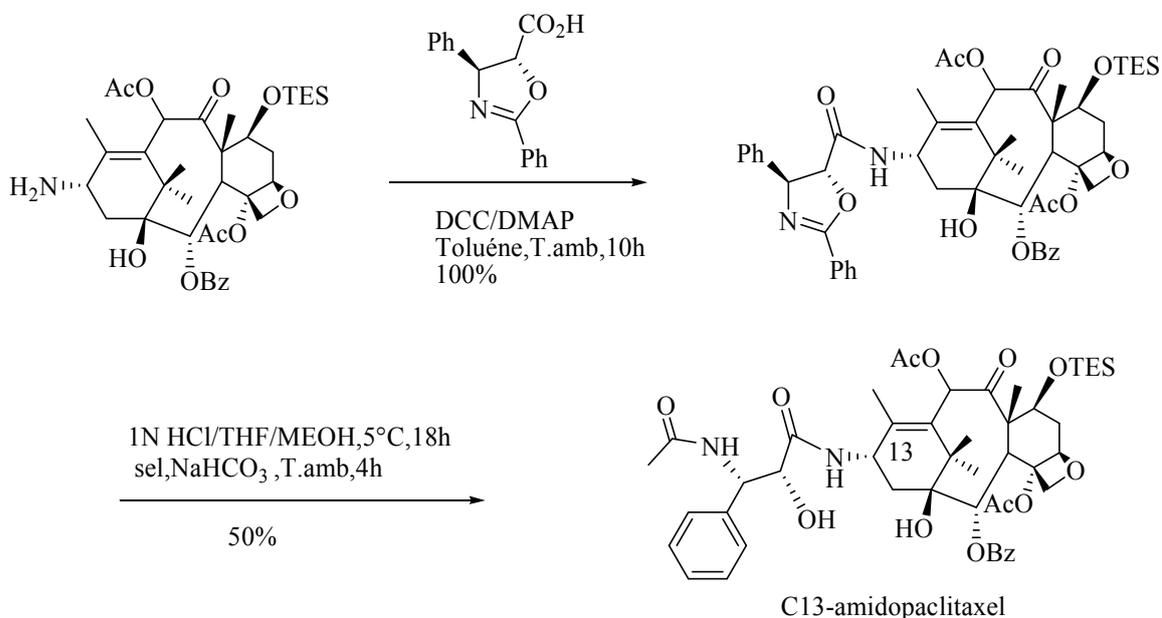


Schéma III. 32 : Synthèse des analogues Paclitaxel en présence de DCC/DMAP

- Dondoni, A. *et coll.*¹⁹⁸ ont rapporté l'utilisation de HOSu / DCC dans la synthèse de l'antibiotique peptidyle nucléoside, Polyoxine J (Schéma III.33)

¹⁹⁶ Danishefsky, J.; Depew, K. M.; Marsden, S. P.; Zatorska, D.; Zatorski, A.; Bornmann, W. G.; Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 11953–11963.

¹⁹⁷ Chen, S.-H.; Farina, V.; Vyas, D. M.; Doyle, T. W.; Long, B. H.; Fairchild, C. J. Org. Chem. **1996**, 61, 2065.

¹⁹⁸ Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Mercha'n, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. J. Org. Chem. **1997**, 62, 5497–5507.

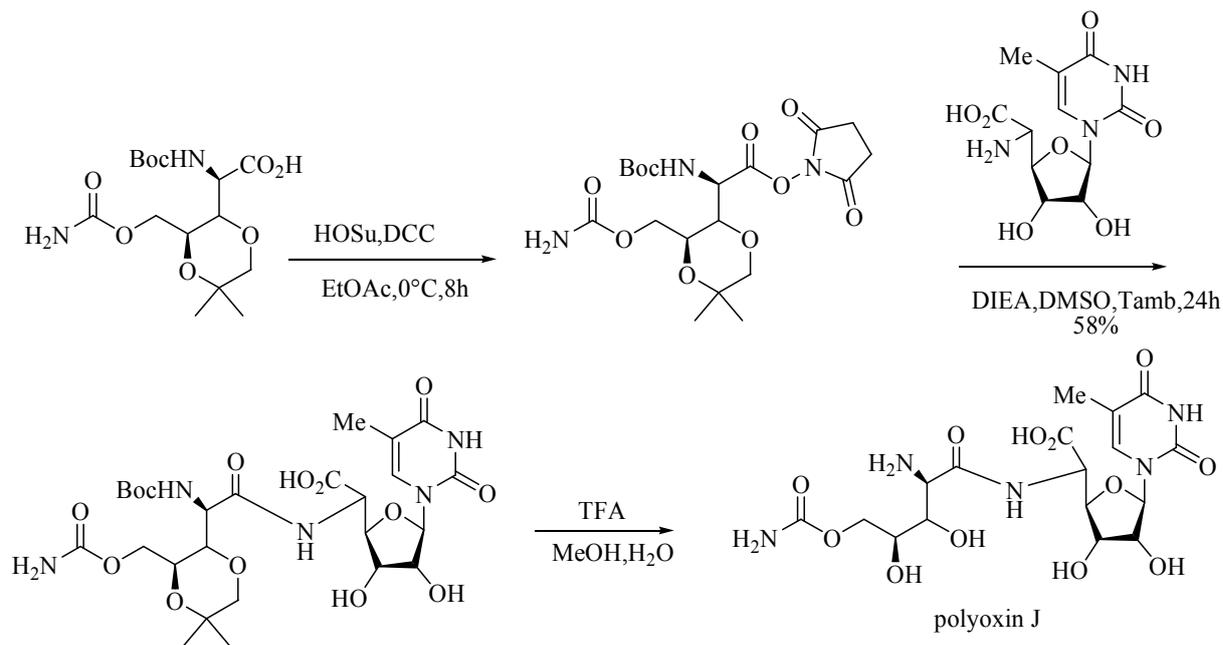


Schéma III. 33 : Synthèse de polyoxine J en présence de HOSu / DCC

- Le FDPP a été largement utilisé comme nouveau réactif de couplage dans les macrocyclisations depuis son développement en 1991 par Shioiri *et coll.*¹⁹⁹ qui l'ont utilisé pour synthétiser l'**alterobactine A**, un dipeptide cyclique, contenant deux types des acides aminés : l'acide *L-thréo*-hydroxyaspartique et l'acide (3R, 4S) -4,8-diamino-3-hydroxyoctanoïque (Schéma III.34).

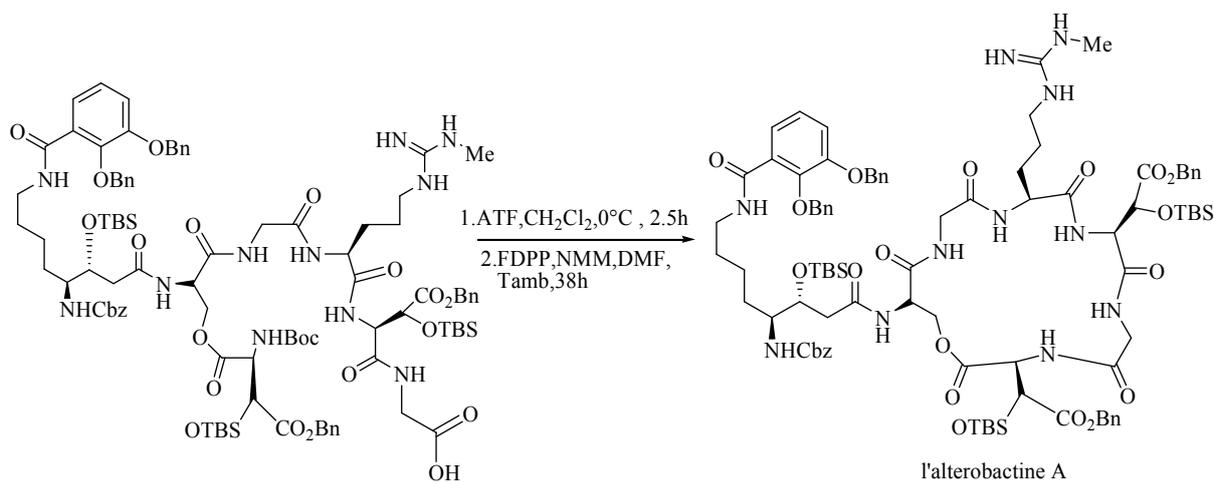


Schéma III. 34 : Synthèse de l'alterobactine en présence de FDPP

¹⁹⁹ Chen, S.; Xu, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6711–6714.

- Beaulieu a appliqué IBCF à la synthèse d'un peptidomimétique, inhibiteur de la protéase du VIH, le **Palinavir**²⁰⁰. La réaction de couplage est faite en présence de IBCF / NMM (Schéma III.35).

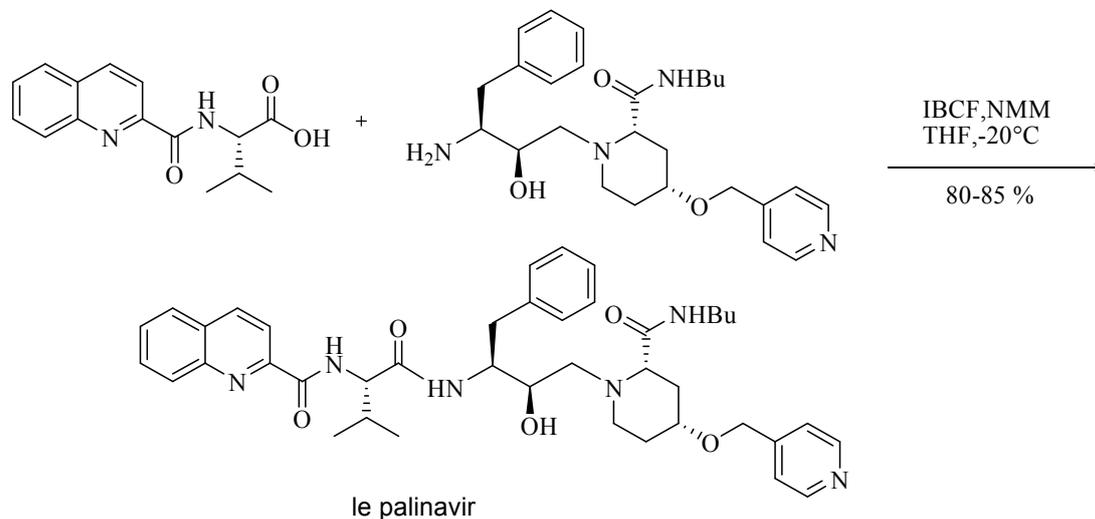


Schéma III. 35 : Synthèse de Palinavir en présence de IBCF / NMM

- Samir Mohamed El Rayes²⁰¹ a rapporté la synthèse des dipeptides par la voie d'acyle azide, l'une des premières méthodes de couplage peptidique développées par Curtius (Schéma III.36).

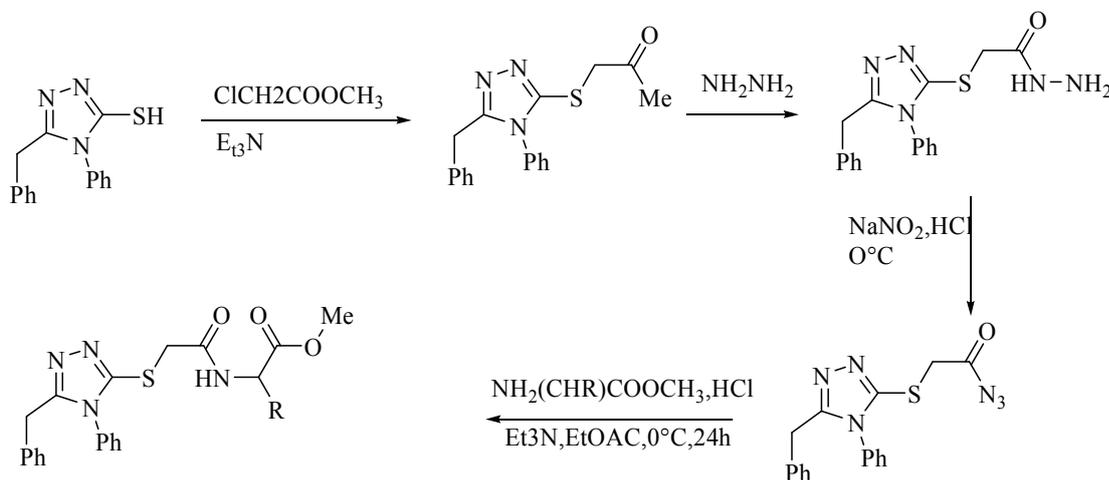


Schéma III. 36 : Couplage peptidique développée par Curtius

²⁰⁰ (a) Beaulieu, P. L.; Lavallée, P.; Abraham, A.; Anderson, P. C.; Boucher, C.; Bousquet, Y.; Duceppe, J.-S.; Gillard, J.; Gorys, V.; Grand-Maître, C.; Grenier, L.; Guindon, Y.; Guse, I.; Plamondon, L.; Soucy, F.; Valois, S.; Wernic, D.; Yoakim, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3440-3448. (c) Herrmann, M.; Ehrler, J.; Ayser, H.; Rindlisbacher, A.; Hofle, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3381-3392.

²⁰¹ Samir M.R. *Molecules* **2010**, *15*, 6759-6772.

- Andrus a rapporté la synthèse d'un nouvel immunosuppresseur puissant: le **Microcoline B**, en utilisant BroP comme agent de couplage peptidique²⁰² (Schéma III.37).

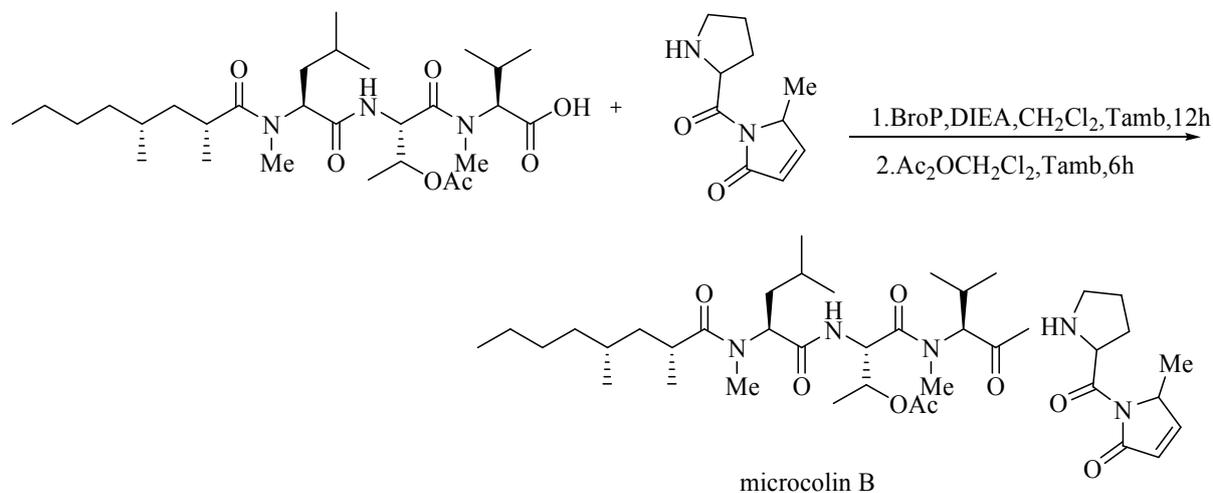


Schéma III. 37 : Synthèse de Microcoline B en présence de BroP

En conclusion, pour former la liaison peptidique entre deux acides aminés successifs dans la séquence désirée, il est nécessaire d'utiliser des groupements protecteurs si l'on veut obtenir un seul produit. Notons que la synthèse chimique des peptides a lieu dans le sens contraire de la synthèse biologique, la raison est fort simple: la nature sait activer la fonction aminé (NH_2) lors de la formation des aminoacyl-tRNA, le chimiste ne sait qu'activer la fonction carboxyle (COOH). Avant de pouvoir synthétiser un peptide, les organiciens doivent:

- Disposer d'une stratégie d'activation de la fonction $-\text{COOH}$ de l'acide aminé à introduire dans le peptide,
- Disposer de groupements protecteurs des fonctions latérales $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{HN}-(\text{C}=\text{N})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-$, et savoir les enlever spécifiquement avec une efficacité proche de 100% à la fin de la synthèse du peptide,
- Disposer de groupements protecteurs de la fonction $-\text{NH}_2$ à engager dans la prochaine liaison peptidique, et savoir les enlever spécifiquement entre chaque étape de couplage, là aussi avec un rendement quantitatif, sans toucher aux protections latérales.

²⁰² Andrus, M. B.; Li, W.; Keyes, R. F. J. *Org. Chem.* **1997**, 62,5542–5549.

Intéressées par la synthèse des systèmes hétérocycliques d'intérêt biologique et des aminoacides non-naturels, nous allons user de la réactivité des cyanopyridones pour préparer de nouveaux dipeptides N-cyanopyridiniques.

III. Étude et réalisation de la synthèse des dipeptides

Pour préparer nos dipeptides désirés à partir des 2-oxo-3-cyanopyridones, nous avons effectué une série de réactions. De ce fait, une synthèse de ces molécules utilisant des synthons-clés est proposée (Schéma III.38). Les dipeptides N-cyanopyridiniques désirés seraient ainsi obtenus en trois étapes à partir de quelques 2-oxo-3-cyanopyridones (5) préparés dans le chapitre II de ce mémoire.

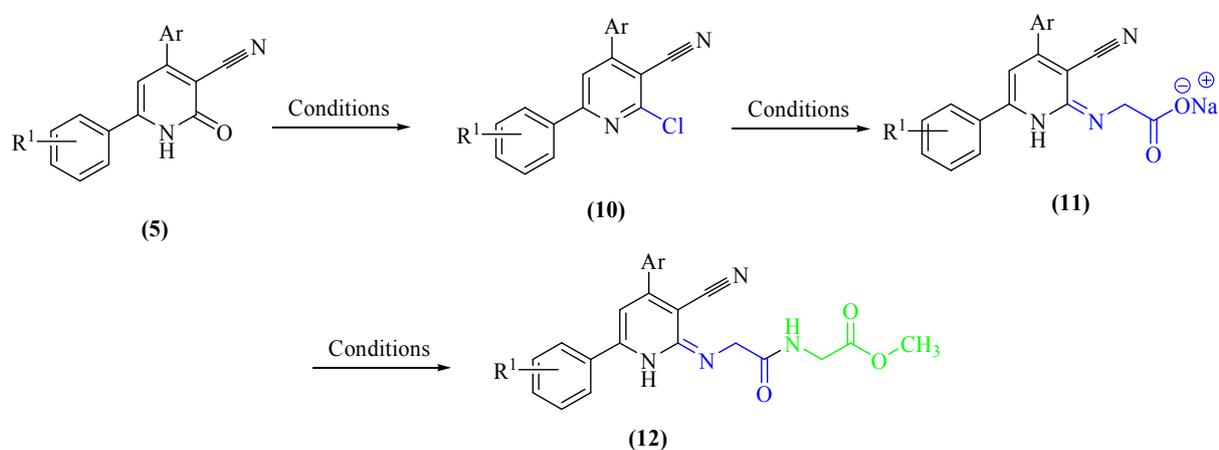


Schéma III. 38 : Synthèse de dipeptides N-cyanopyridiniques

Notre travail se déroule de la manière suivante:

III.1 Synthèse des 2-chloro-3-cyanopyridines (10a-f)

Pour préparer ces intermédiaires, nous avons inspiré notre stratégie de la méthode transcrite par Tlal Elsaman *et coll.*²⁰³ en chauffant les 3-cyanopyridones avec le POCl₃ à reflux (Schéma III.39).

²⁰³ Tlal ,E.;Mohamed ,F.;Hatem, A.; Abdel-Aziz, M.; Attia, I.;Hazem ,A.;Ghabbour,Kamal M.Journal of Chemistry .2013, 463515, 7 pages

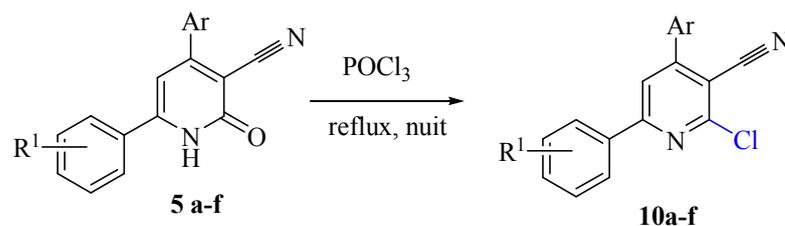


Schéma III. 39 : Synthèse de 2-chloro-3-cyanopyridines

Les produits chlorés (**10 a-f**) sont obtenus après une nuit de reflux dans le POCl_3 et une recristallisation dans l'éthanol (Tableau III.1).

Tableau III. 1 : Les 2-chloro-3-cyanopyridines préparés

N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)	N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)
10a		85	167	10d		76	158
10b		78	152	10e		73	172
10c		87	164	10f		82	157

Ces résultats montrent que les rendements de la réaction sont peu influencés par la variation du groupement R sur le noyau benzénique porté par le noyau nicotinonitrile.

III.1.1 Etude spectrale

Les résultats spectroscopiques des composés préparés (**10a-f**) sont en bon accord avec les structures proposées.

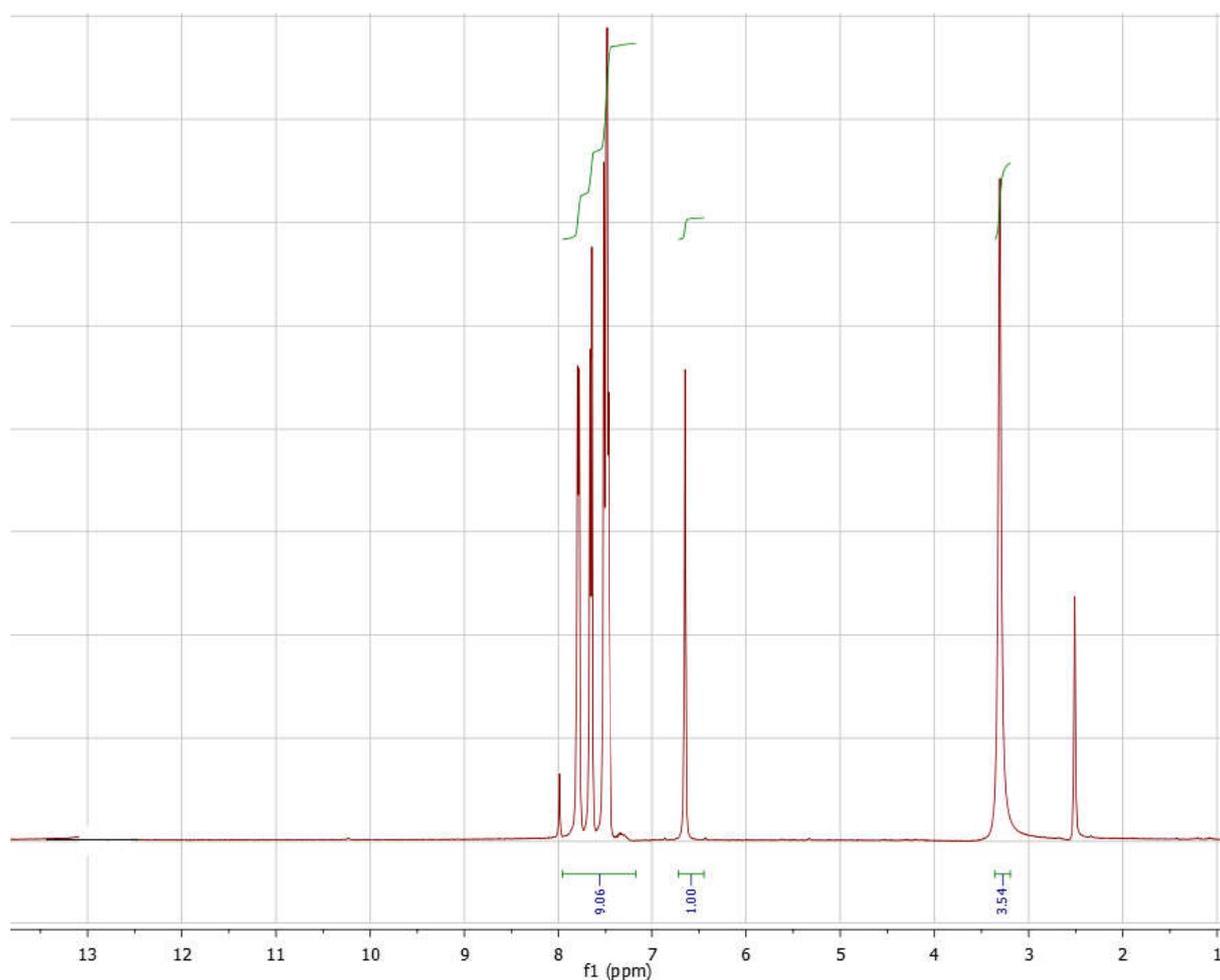
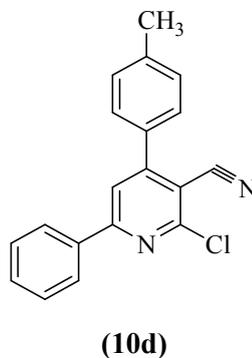


Figure III. 12 : Spectre RMN ¹H du composé (**10d**)

- L'analyse spectrale RMN¹H montre en particulier, par comparaison avec les 3-cyano-2-pyridone (**5a-f**), la disparition du signal du groupement NH de la fonction amide du noyau pyridone à 12.80 ppm.

- En spectroscopie RMN¹³C, les spectres de ces composés présentent tous des similitudes. On notera en particulier, la disparition du signal attribué à la fonction C=O de l'amide à 160 ppm.

III.1.2 Mécanisme réactionnel

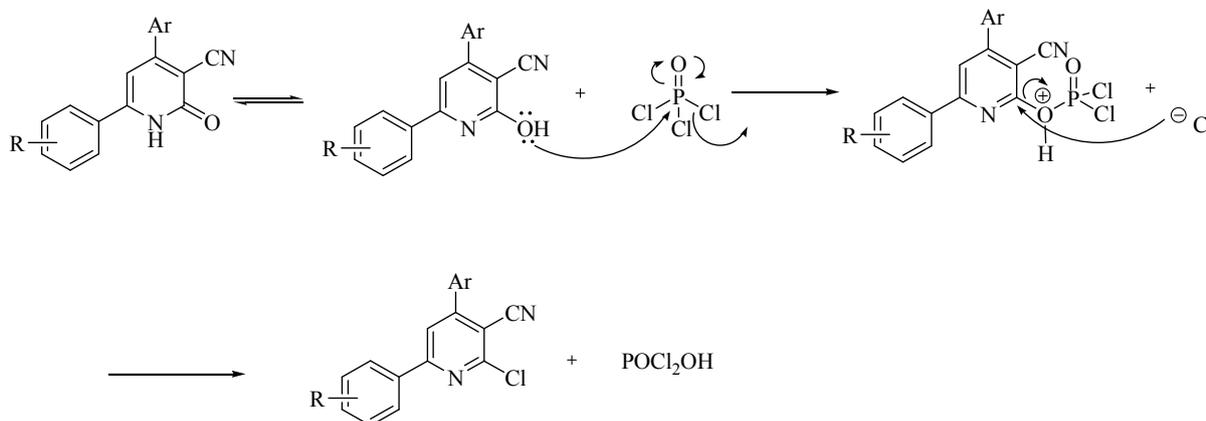


Schéma III. 40 : Mécanisme proposé

III.2 Synthèse des 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-ylamino) acétate de sodium (11a-f)

Des réactions de substitution nucléophile aromatique à l'aide de divers nucléophiles peuvent être facilement réalisées sur les 2-chloro-3-cyanopyridines. Parmi ces nucléophiles, les aminoacides ont retenu notre attention. Ainsi, nous avons utilisé la méthode reportée par Juan .C *et coll.*²⁰⁴ en utilisant le cuivre en présence de Na₂CO₃ dans le DMF à reflux pour préparer les acides N-cyanopyridine-acétique (**11a-f**) (Schéma III.41).

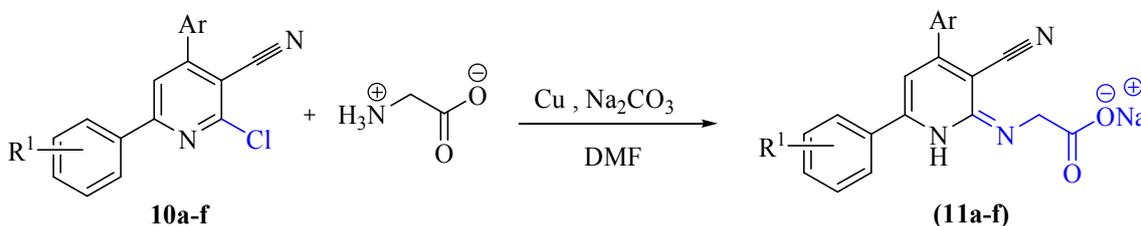
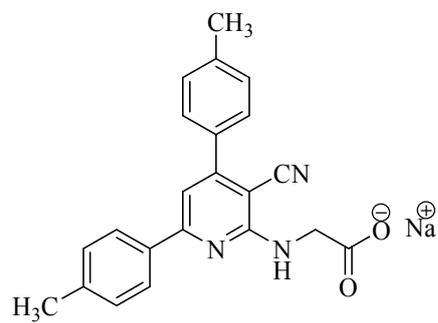


Schéma III. 41 : Substitution nucléophile aromatique par l'acide aminé

²⁰⁴ Juan,C.;Rodriguez-Domingez,Alexsander,B.;Migul ,A .;Lopez,L.;Gilbert ,k.; Het ,J .; Chem. **2007**, 44, 273

Tableau III. 2 : Les 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-ylamino)acétate de sodium préparés

N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)	N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)
11a		75	190	11d		73	167
11b		71	152	11e		75	142
11c		74	175	11f		71	139

III.2.1 Étude spectrale**(11f)**

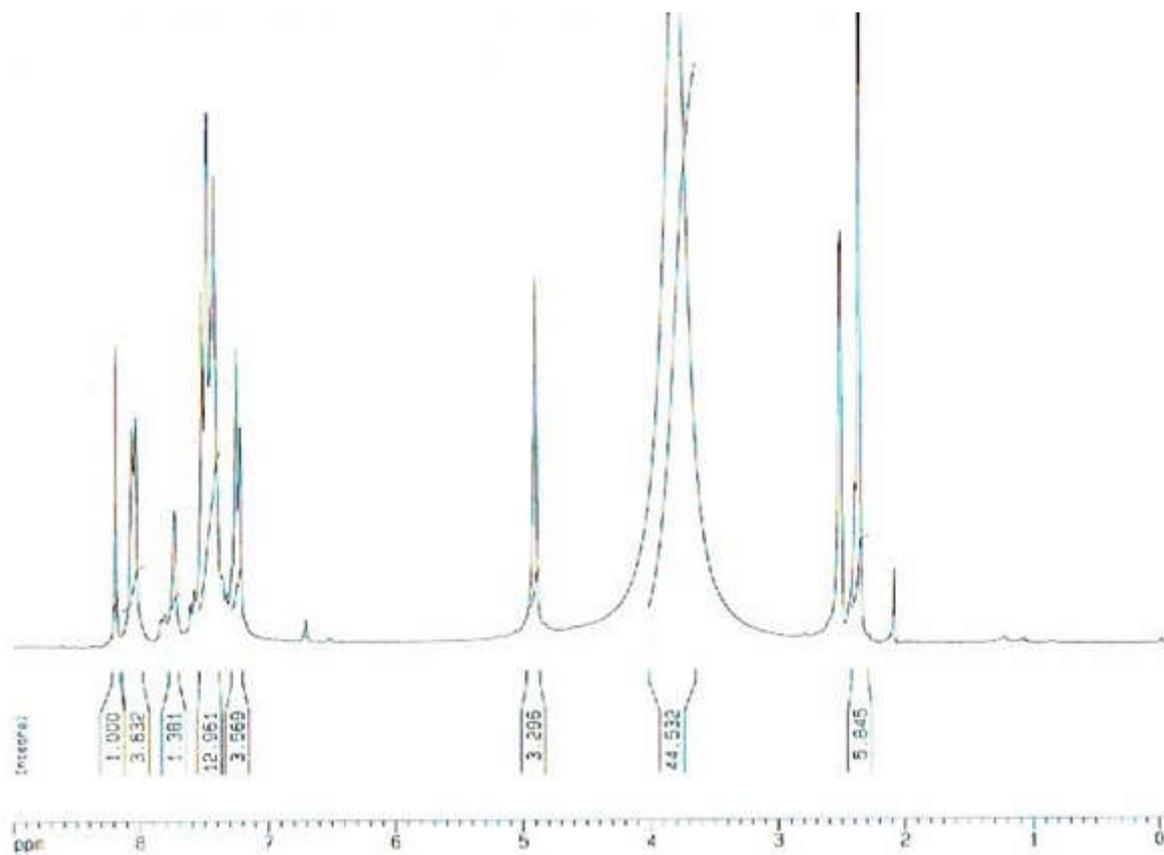


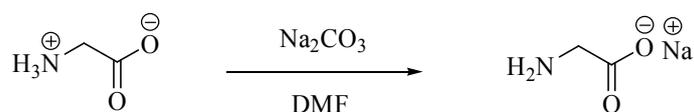
Figure III. 13 : Spectre RMN ^1H du composé (11f)

Les résultats spectroscopiques, RMN ^1H et ^{13}C , sont en parfait accord avec les structures proposées.

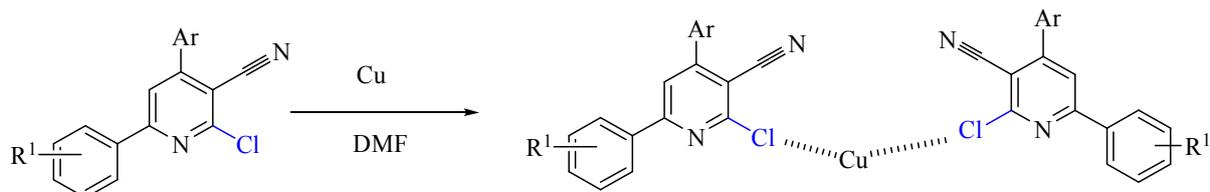
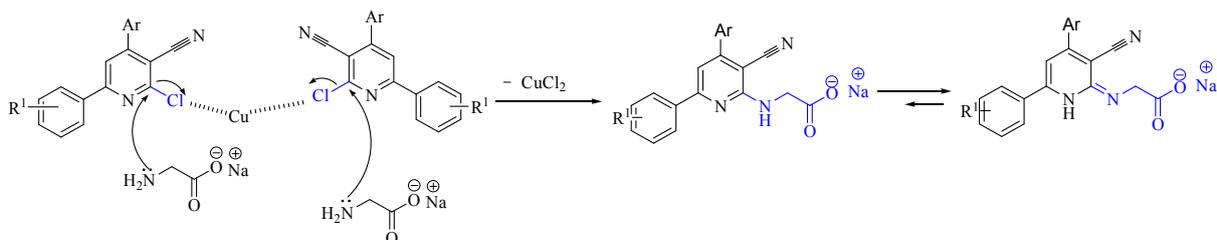
- L'essentiel des résultats de l'analyse spectrale du composé (11f) en RMN ^1H montre, outre les signaux attendus assignés aux protons du noyau nicotinonitrile, la présence d'un singulet à 5.10 ppm d'intégration 2H attribué au groupement amine (NCH_2).
- L'analyse du spectre RMN ^{13}C du composé (11f), montre en particulier la présence du signal du carbone de la fonction acide qui résonne à 170.89 ppm.

III.2.2 Mécanisme réactionnel

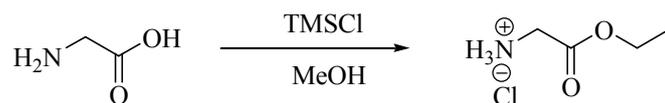
1^{ère} étape :



2^{ème} étape :

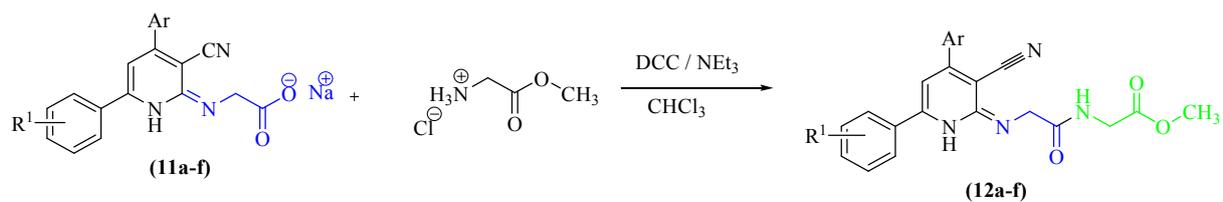
**3^{ème} étape :****Schéma III. 41 :** Mécanisme proposé pour la formation des produits (**11a-f**)**III.3 Le couplage peptidique et la formation des dipeptides (12a-f)**

Pour préparer nos dipeptides (**12a-f**) à partir des produits (**11a-f**) et la glycine, nous avons protégé, en premier lieu, la fonction acide de la glycine en ester par l'utilisation de l'éthanol / triméthylchlorosilane qui s'est révélé être un système pratique pour la protection (Schéma III.42) afin d'éviter la formation des produits secondaires en présence de DCC.

**Schéma III. 42 :** Protection de la fonction acide par le TMSCl/MeOH

Nous avons ensuite appliqué les conditions reportées par Jean-Pierre BAYLE²⁰⁵ qui a décrit la formation de la liaison amide à partir d'un acide carboxylique et une amine en présence de dicyclohexylecarbodiimide (Schéma III.43)

²⁰⁵ Jean-Pierre BAYLE.400 manipulation commentées de chimie organique .volume2.page 64

**Tableau III.3:** Dipeptides préparés

N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)	N°	Produit	Rdt (%)	T _{fus} (°C)
12a		61	175	12e		59	252
12b		58	236	12f		61	235
12c		62	240	12g		57	248

III.3.1 Etude spectrale

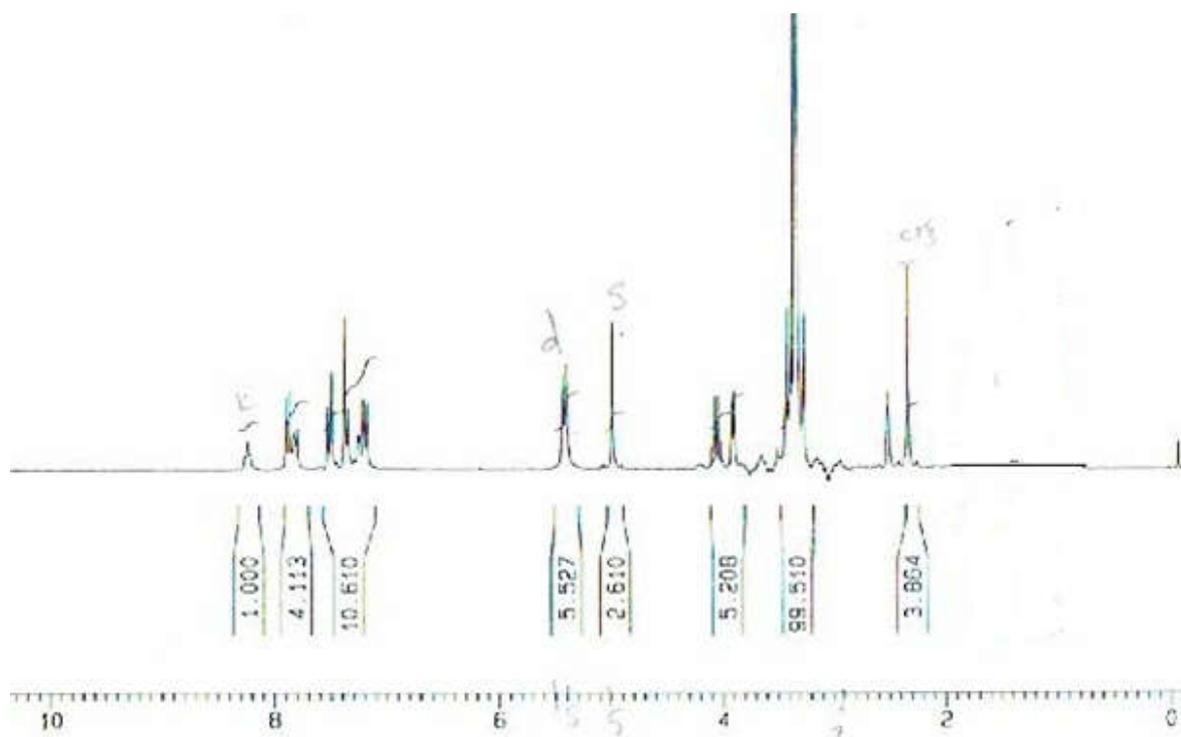
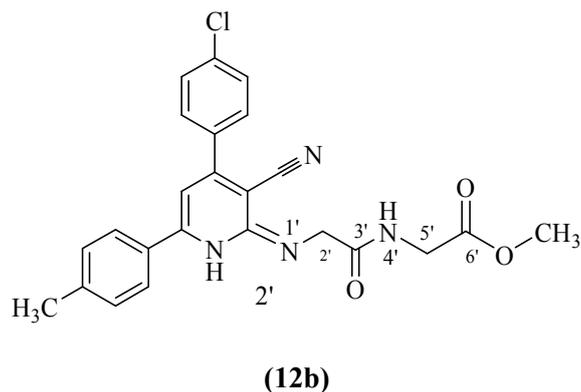


Figure III. 14 : Spectre RMN ^1H du composé (12b)

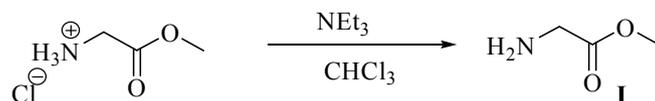
Les spectres RMN ^1H des dipeptides à tête pyridinique sont simples et d'interprétation facile car ils présentent tous la même empreinte

L'analyse du spectre RMN ^1H du composé (12b) par exemple, montre l'apparition d'un singulet d'un triplet à 8.30-8.15 ppm avec une constante de couplage $J=8.2$ Hz, correspond aux groupements N_4H correspond à la fonction amide. Pour les noyaux aromatique, ses protons résonnent dans la zone caractéristique (8.00- 7.10 ppm) et le changement du déplacement dans cette zone est lié à les substituants portée par le noyau benzénique. De même, l'analyse montre, deux signaux caractéristiques : un signal doublet, à environ 5.56 ppm, correspond au proton porté par C_5' avec une constante de couplage $J= 8.0$ Hz, et un autre singulet à 5.10 ppm attribué au C_2' .

En spectroscopie RMN ^{13}C , on observe en particulier, la présence deux signaux à 169.25 et à 163.8 ppm attribué aux carbones des fonctions amides.

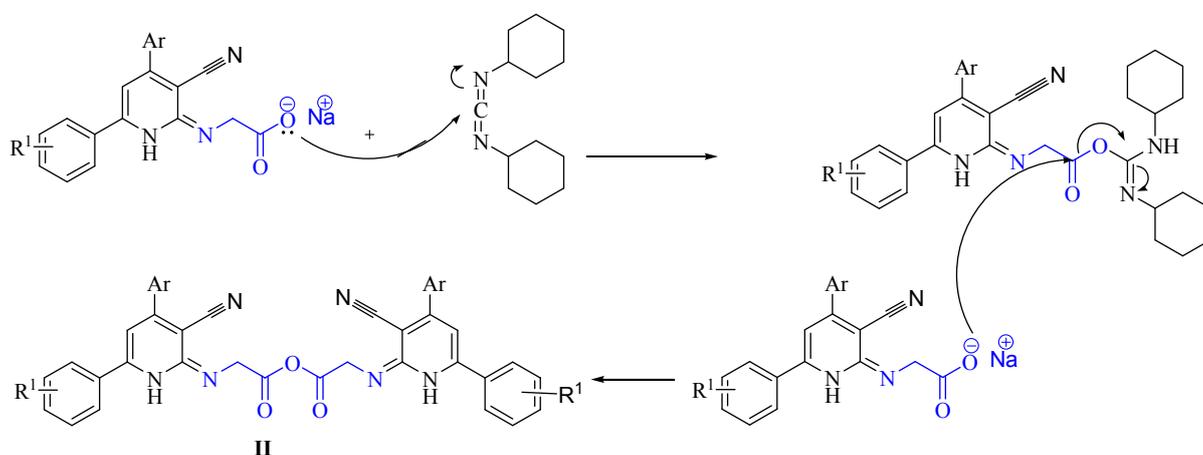
III.3.2 Mécanisme réactionnel

1^{ère} étape :



2^{ème} étape :

a-Formation de l'anhydride



b-Le couplage

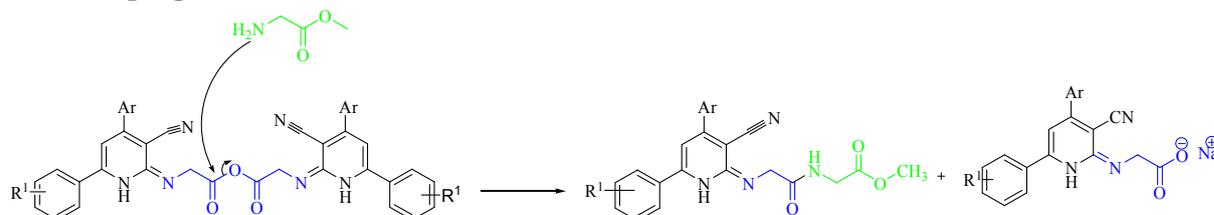


Schéma III. 44 : Mécanisme proposé pour la formation des produits (12a-f)

Partie expérimentale III

1. Synthèse des 2-chloro-4,6-diphénylnicotinonitriles (10a-f)

Nous allons utiliser quelques 3-cyanopyridones (**5**), préparés dans le chapitre II, comme produits de départ (Schéma III.47).

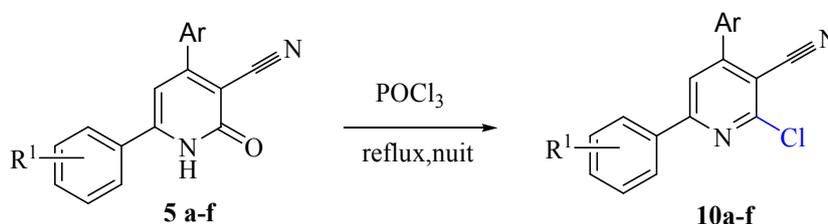
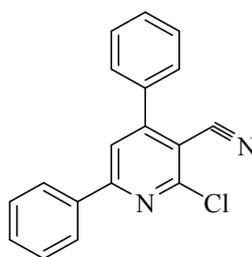


Schéma III. 42 : Chloration de 2-oxo-3cyanopyridines

Procédure générale

Dans un ballon de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, une solution de 3-cyanopyridone (1.0 mmol) et POCl_3 (5.0 ml) est chauffée à reflux pendant 24h. Le mélange réactionnel, refroidi à température ambiante, est versé sur la glace (10 g) et agité pendant 5-10 minutes. Le solide formé est filtré et recristallisé dans l'acide acétique.

2-Chloro-4,6-diphénylnicotinonitrile (10a)



(10a)

Préparé à partir de 292.09 mg de 2-oxo-4,6-diphényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile et 2.30 ml POCl_3 .

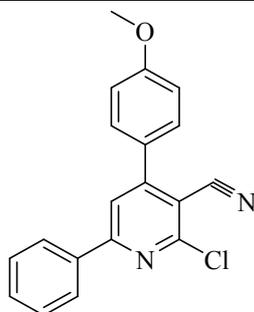
	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
10a	Poudre jaune	85	167

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm, J Hz) : 8.42-8.38 (m, 2H, CH_{arom}) ; 8.02-7.95 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7.62-7.60 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.00 (s, 1H, C4H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 161.01 (CNCl) ; 157.72(C4) ; 157.71 (C6) ; [138.21, 137.83, 131.20, 130.53 ,130.06, 129.48 ,129.20, 129.13, 128.69, 128.41, 127.60, 127.30,] C_{arom} ; 118.89 (CN) ; 118.64 (C3); 110.34 (C5).

IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}) : 1330-1076 (C-N), 1476,1403 (C=C Ar), 1691(C=N), 2231(CN).

2-Chloro-4-(4-méthoxyphényl)-6-phénylnicotinonitrile (10b)



(10b)

Préparé à partir de 302.010 de 4-(4-méthoxyphényl)-2-oxo-6-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile et 2.30 ml de POCl_3 .

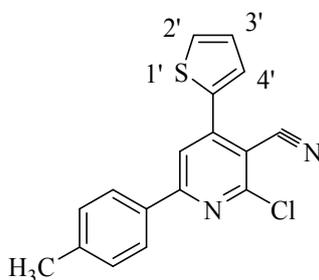
	Aspect	Rendement (%)	Tfus ($^{\circ}\text{C}$)
10b	Poudre jaune	78	152

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 8.42-8.38 (m, 2H, CH_{arom}) ; 8.02-7.95 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7.62-7.60 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.00 (s, 1H, $C_4\text{H}$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 159.91 (CNCl) ; 157.72(C4) ; 157.71 (C6) ; [138.11, 137.73, 131.25, 130.73 ,130.06, 129.48 ,129.20, 129.13, 128.69, 128.41, 127.60, 127.30,] C_{arom} ; 118.79 (CN) ; 118.63 (C3); 110.31 (C5).

IR (KBr) (ν_{max} cm^{-1}) : 1330-1076 (C-N), 1476,1403 (C=C Ar), 1691(C=N), 2231(CN).

2-Chloro-4-(thiën-2-yl)-6-p-tolylnicotinonitrile (10c)



(10c)

Préparé à partir de 302.010 de 2-oxo-4-(thiën-2-yl)-6-p-tolyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile et 2.30 ml POCl_3 .

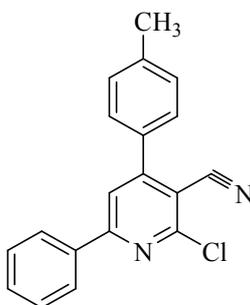
	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
10c	Poudre jaune	87	164

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.42-8.38 (m, 2H, CH_{arom}) ; 8.02-7.95 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7.62-7.60 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.00 (s, 1H, C₄H) ; 2.38(s, 3H, phCH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 162.15 (C4) ; 159.19 (CO) ; 148.45 (C6) ; [138.11, 137.73, 131.25 ,130.06 ,129.20, 128.69, 127.1, 125.3, 124.3,] C_{arom} ; 115.83 (CN) ; 114.13 (C3) ; 105.64 (C5) ; **20.4** (phCH₃).

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) : 1330-1076 (C-N), 1476,1403 (C=C Ar), 1691(C=N), 2231(CN).

2-Chloro-6-phényl-4-p-tolylnicotinonitrile (10d)



(10d)

Préparé à partir de 286.01 de 4-(4-méthylphényl)-2-oxo-6-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile et 2.30 ml POCl₃.

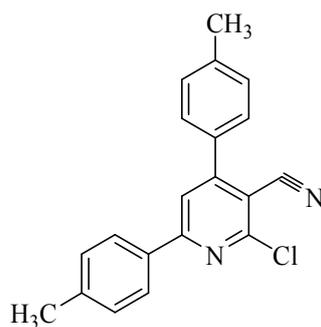
	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
10d	Poudre jaune	76	158

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.42-8.38 (m, 2H, CH_{arom}) ; 8.02-7.95 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7.62-7.60 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.00 (s, 1H, C₄H) ; 2.30 (s, 3H, phCH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 159.91 (CNCl) ; 157.72(C4) ; 157.71 (C6) ; [138.11, 137.73, 131.25, 130.73 ,130.06, 129.48 ,129.20, 129.13, 128.69, 128.41, 127.60, 127.30,] C_{arom} ; 118.79 (CN) ; 118.63 (C3) ; 110.31 (C5) ; 24.30(phCH₃).

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) : 1330-1076 (C-N), 1476,1403 (C=C Ar), 1691(C=N), 2231(CN).

2-Chloro-4-(4-méthylphényl)-6-p-tolylnicotinonitrile (10e)

**(10e)**

Préparé à partir de 320.07 de 4-(4-méthylphényl)-2-oxo-6-p-tolyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile et 2.30 ml POCl₃.

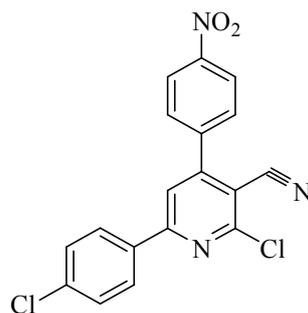
	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
10e	Poudre jaune	73	172

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.42-8.38 (m, 2H, CH_{arom}) ; 8.02-7.95 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7.62-7.60 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.00 (s, 1H, C₄H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 159.91 (CNCl) ; 157.72(C₄) ; 157.71 (C₆) ; [130.73 ,130.06, 129.13, 128.69, 128.41, 127.60, 127.30] C_{arom} ; 118.79 (CN) ; 118.63 (C₃) ; 110.31 (C₅).

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) : 1330-1076 (C-N), 1476,1403 (C=C Ar), 1691(C=N), 2231(CN).

2-Chloro-6-(4-chlorophényl)-4-(4-nitrophényl)nicotinonitrile (10f)

**(10f)**

Préparé à partir de 351.04 de 4-(4-chlorophényl)-2-oxo-6-p-tolyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile et 2.30 ml POCl₃.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
10f	Poudre jaune	82	157

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.42-8.38 (m, 2H, CH_{arom}) ; 8.02-7.95 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7.62-7.60 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.19 (s, 1H, C₅H).

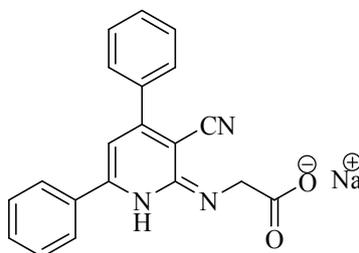
RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 159.91 (CNCl) ; 157.72(C4) ; 157.71 (C6) ; [130.73 ,130.06, 129.13, 128.69, 128.41, 127.60, 127.30] C_{arom} ; 118.79 (CN) ; 118.63 (C3); 110.31 (C5).

IR (KBr) (ν_{max} cm⁻¹) : 1330-1076 (C-N), 1476,1403 (C=C Ar), 1691(C=N), 2231(CN).

2. Synthèse des 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-ylamino) acétate de sodium (11a-f)

À un mélange d'un dérivé de 2-chloro-4,6-diphénylnicotinonitrile (**10**) (1.0 mmol), de glycine (2.5 mmol) et du cuivre en poudre (0.12 mmol) dans 3 ml de DMF, est ajouté, sous agitation magnétique et par petite portion, le carbonate de sodium (3.0 mmol). Le tout est chauffé à reflux pour un temps déterminé par CCM. Le mélange réactionnel, refroidi à température ambiante, est versé sur 10 ml d'HCl (6M) et agité pendant 5-10 minutes. Le solide obtenu est collecté par filtration puis lavé avec l'eau froide.

2-(3-Cyano-4,6-diphénylpyridin-2-ylamino) acétate de sodium (11a)



(11a)

Préparé à partir de 290.06 mg de 2-chloro-4,6-diphénylnicotinonitrile, 276 mg de glycine, 7.55 mg du cuivre en poudre, 3ml DMF.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
11a	Poudre blanche	75	190

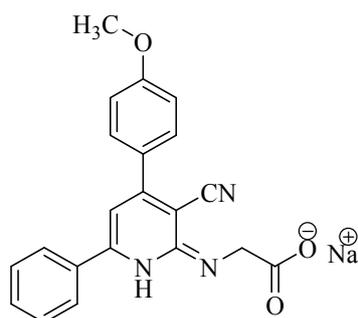
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 13.19 (s, 1H, COOH) ; 8.23-8.22 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.64 (s, 1H, C₅H) ; 7.63-7.62 (m, 4H, CH_{arom}) ; 7.61-7.59 (m, 8H, CH_{arom} +NH) ; 5.10(s, 2H, CH₂).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 169.66 (COOH) ; 163.18(NCO) ; 156.96 (C6) ; [136.36, 135.70, 130.77, 130.11, 128.87, 128.86, 128.62, 127.42] C_{arom} ; 115.06 (CN) ; 114.25 (C5) ; 92.14 (C3) ; 63.60 (CH $_2$).

HRMS (ESI $^+$): (pour $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{NaO}_2$)

- Valeur expérimentale $[\text{M}^+\text{Na}]^+$: 349,0378

2-(3-Cyano-4-(4-méthoxyphényl)-6-phénylpyridin-2-ylamino) acétate de sodium (11b)



(11b)

Préparé à partir de 320.07 mg de 2-chloro-4-(4-méthoxyphényl)-6-phénylnicotinonitrile, 276 mg de glycine, 7.55 mg du cuivre en poudre dans 3ml de DMF.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
11b	Poudre blanche	71	152

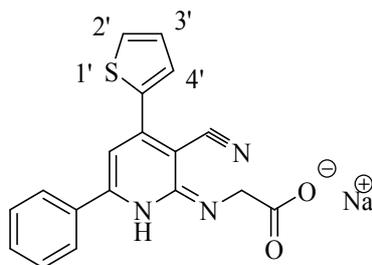
RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 8.19(s, 1H, C_5H) ; 8.23-8.45 ; (d, 2H, $^2J = 7.53$ Hz $\text{C}_{H_{arom}}$) ; 7.63-7.62 (m, 4H, $\text{C}_{H_{arom}}$) ; 7.57 (s, 1H, NH) ; 7.58-7.41 (m, 4H, $\text{C}_{H_{arom}}$) ; 4.86(s, 2H, CH_2). 3.86(s, 3H, OCH_3)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 170.89 (COONa) ; 159.56 (NCO) ; 158.43 (CCOMe); 153.36 (C6) ; 150.23 (C4) ; [137.42 ,130.04 ,129.41, 129.17, 129.04, 128.35, 126.34, 114.49] C_{arom} ; 117.18 (CN) ; 115.01 (C5) ; 113.57 (C3) ; 62.67 (OCH_2) ; 54.91 (phOCH_3).

HRMS (ESI $^+$): (pour $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{NaO}_3$)

-Valeur expérimentale $[\text{M}]^+$: 379,110

2-(3-Cyano-6-phényl-4-(thiën-2-yl)pyridin-2-ylamino) acétate de sodium (11c)



(11c)

Préparé à partir de 296.03 mg de 2-chloro-6-phényl-4-(thiën-2-yl)-nicotinonitrile, 276 mg de glycine, 7.55 mg du cuivre en poudre et 3ml de DMF.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
11c	Poudre blanche	74	175

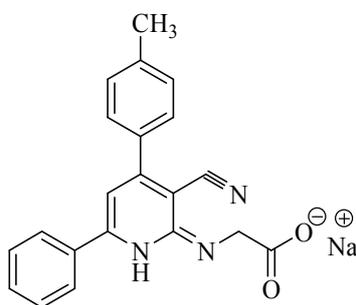
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 7.71 (m, 1H, C2'*H*_{arom}), 7.55 – 7.43 (m, 4H, C*H*_{arom}), 7.25 (m, 3H, C*H*_{arom}), 6.93 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, C 3'*H*_{arom}), 6.43 (s, 1H, C₅), 5.12 (s, 2H, OCH₂).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 170.98 (COONa) ; 161.45 (C2) ; 156.08 (C6); 147.89 (C4) ; 136.71 (C5'*arom*) ; [137.72 ,130.39 ,129.41, 129.28, 128.47, 128.27, 126.74] C_{arom} ; 115.02 (CN) ; 112.51 (C5); 90.53 (C3) ; 61.43 (OCH₂).

HRMS (ESI⁺): (pour C₁₈H₁₂N₃NaO₂S)

-Valeur expérimentale [M]⁺ : 355,008

2-(3-Cyano-6-phényl-4-p-tolylpyridin-2-ylamino) acétate de sodium (11d)



(11d)

Préparé à partir de 304.08 mg de 2-chloro-6-phényl-4-p-tolynicotinonitrile, 276 mg de glycine, 7.55 mg du cuivre en poudre, 3ml de diméthylformamide.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
11d	Poudre blanche	73	167

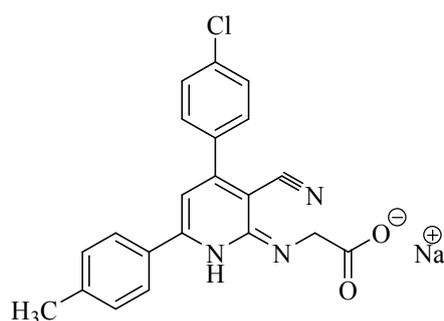
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.20(s, 1H, C₅H) ; 8.11-8.09 ; (d, 2H, ²J=7.5 Hz CH_{arom}) ; 7.57 (s, 1H, NH) ; 7.58-7.41 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7.28- 7.23 (s, 2H, J= 7.8, CH_{arom}) ; 4.90(s, 2H, CH₂). 2.35(s, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 170.48 (COONa) ; 167.28 (C2) ; 158.52 (C6);152.82 (C4) ; [138.03 ,137.62 ,135.14, 129.27, 128.93, 128.66, 128.15, 126.55] C_{arom} ; 118.48 (CN) ; 114.36 (C5); 111.07 (C3) ; 62.88 (OCH₂) ; 20.91 (phCH₃).

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₁H₁₆N₃NaO₂)

-Valeur expérimentale [M]⁺ : 363,049

2-(4-(4-Chlorophényl)-3-cyano-6-p-tolylpyridin-2-ylamino) acétate de sodium (11e)



(11e)

Préparé à partir de 339.08 mg de 2-chloro-6-(4-chlorophényl)-4-p-tolylnicotinonitrile, 276 mg de glycine, 7.55 mg du cuivre en poudre, 3ml de diméthylformamide

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
11e	Poudre blanche	71	142

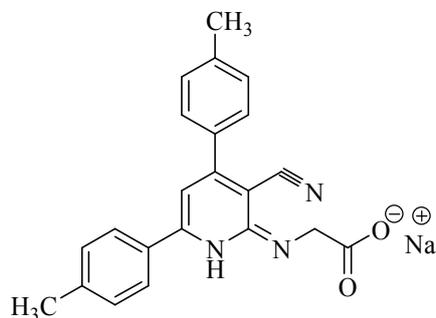
RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 7.82-6.98 (m, 12H, CH_{arom} + C₅H + NH) ; 4.75(s, 2H, OCH₂). 2.05(s, 3H, CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 169.91 (COONa) ; 159.07(C2) ; 153.83 (C6);148.62 (C4) ; [137.91 ,129.22 ,128.60, 128.18, 127.02] C_{arom} ; 126.28 (CN) ; 119.61 (C5); 113.53 (C3) ; 62.84 (OCH₂) ; 30.55 (phCH₃).

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₁H₁₅CIN₃NaO₂)

-Valeur expérimentale [M]⁺ : 397,014

2-(3-Cyano-4,6-di-*p*-tolylpyridin-2-ylamino) acétate de sodium (11f)



(11f)

Préparé à partir de 318.08 mg de 2-chloro-4,6-di-*p*-tolylnicotinonitrile, 276 mg de glycine, 7.55 mg du cuivre en poudre, 3ml de diméthylformamide.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
11f	Poudre blanche	75	139

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.19(s, 1H, C₅H) ; 8.11-8.09 ; (d, 2H, ²J=7.5 Hz CH_{arom}) ; 7.57 (s, 1H, NH) ; 7.58-7.41 (m, 5H, CH_{arom}) ; 7.28- 7.23 (s, 2H, J= 7.8, CH_{arom}) ; 4.90(s, 2H, CH₂). 2.35(s, 6H, 2CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 170.48 (COONa) ; 167.28 (C2) ; 158.52 (C6);152.82 (C4) ; [138.03 ,137.62 ,135.14, 129.27, 128.93, 128.66, 128.15, 126.55] C_{arom} ; 118.48 (CN) ; 114.36 (C5); 111.07 (C3) ; 62.88 (OCH₂) ; 20.91 (phCH₃).

HRMS (ESI⁺): (pour C₂₂H₁₈N₃NaO₂)

-Valeur expérimentale [M]⁺ : 377,073

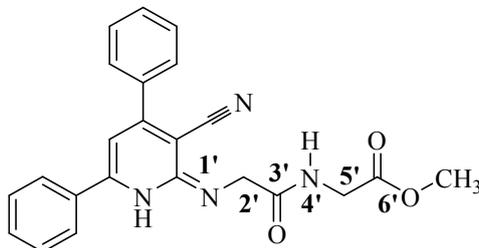
3. Synthèse des 2-(2-(3-cyano-4,6-diphényl-pyridin-2 ylamino) acétamido) acétate de méthyle (12a-f)

Procédure générale

Dans un ballon de 100 ml, un mélange de Et₃N (0.4 ml) et de l'ester glycinate de méthyle (1.0 mmol) dans le chloroforme (7.0 ml) est agité à 0°C pendant 15 minutes. Un mélange d'un dérivé de 2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-ylamino) acétate de sodium (**11**)

(1.0 mmol) et de dicyclohexylcarbodimide (DCC) (1.0 mmol) dans le chloroforme (10 ml) est ajouté et le tout est agité à température ambiante pendant 36 heures. Le précipité formé est filtré, lavé avec une solution de NaHCO_3 (5 %) et recristallisé dans l'éthanol.

2-(2-(3-Cyano-4,6-diphénylpyridin-2(1H)-ylidèneamino)acétamido)acétate de méthyle(12a)



(12a)

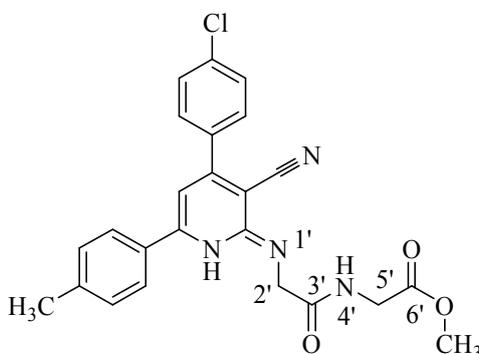
Préparé à partir de 329.12 mg de -2-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-ylamino) acétate de sodium, 200 mg de DCC, 125.02 mg de hydrochlorure du méthyl glycinate et 4ml de triéthylamine.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
12a	Poudre blanche	61	175

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 8.32 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, N_4H) ; 8.23-8.22 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.64 (s, 1H, C_3H) ; 7.63-7.62 (m, 4H, CH_{arom}) ; 7.61-7.59 (m, 8H, $\text{CH}_{\text{arom}} + \text{NH}$) ; 5.00 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$, $\text{C}5'\text{H}_2$) ; 4.97 (s, 2H, $\text{C}2'\text{H}_2$) ;

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 169.08 ($\text{C}3'$) ; 167.61 ($\text{C}6'$) ; 158.16 ($\text{C}2$) ; 156.04($\text{C}4$) ; [134.30, 132.60, 128.7, 128.62, 126.40] C_{arom} ; 126.02 ($\text{C}3$) ; 114.25 (CN) ; 104.14 ($\text{C}5$) ; 60.50 (OCH_3) ; 47.64 ($\text{C}2'$) ; 39.58 ($\text{C}5'$).

2-(2-(4-(4-Chlorophényl)-3-cyano-6-p-tolylpyridin-2(1H)-ylidèneamino)acétamido) acétate de méthyle(12b)



(12b)

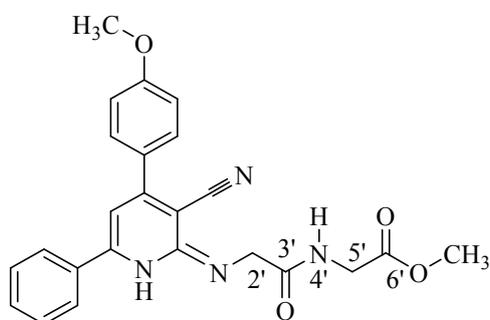
Préparé à partir de 343.32 mg de 2-(3-cyano-6-phényl-4-p-tolylpyridin-2-ylamino)acétate de sodium, 200 mg de dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 125.02 mg d'hydrochlorure du méthyl glycinate et 4ml de triéthylamine.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
12b	Poudre jaune	58	236

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.22 (t, 1H, J=8.1Hz, N₄H) ; 8.17-8.02 (m, 3H, NH, 2H_{arom}) ; 7.88-7.52 (m, 6H) ; 7.50-7.18 (m, 4H) ; 5.60 (d, 2H, J= 8.0Hz, C5'H₂) ; 5.1 (s, 2H, C2'H₂) ; 3.76 (s, 3H, OCH₃) ; 2.2(s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 168.97 (C 3') ; 164.64 (C6') ; 163.19 (C6) ; 157.89(C2); 155.69(C2) ; [136.47,135.42,134.30, 132.60, 129.71,129.19,129.06 ; 128.7, 128.62, 126.40] C_{arom} ; 119.86 (C3) ; 115.37 (CN); 92.25 (C5) ; 63.86 (OCH₃) ; 48.64 (C2') ; 41.58 (C5') ; 21.26(phCH₃).

2-(2-(3-Cyano-4-(4-méthoxyphényl)-6-phénylpyridin-2(1H)-ylidèneamino) acétamido) acétate de méthyle (12c)



(12c)

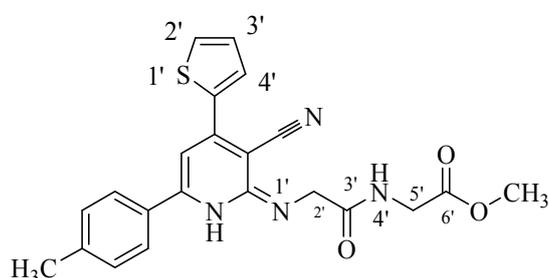
Préparé à partir de 343.32 mg de 2-(3-cyano-6-phényl-4-p-méthoxypyridin-2-ylamino)acétate de sodium, 200 mg de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ,125.02 mg d'hydrochlorure du méthyl glycinate et 4ml de triéthylamine.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
12c	Poudre jaune claire	62	240

RMN ^1H 250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 8.30 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, $\text{N4}'\text{H}$) ; 8.23-7.64 (m, 5H, C_5H , CH_{arom}) ; 7.61-7.59 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{arom}} + \text{N}_1\text{H}$) ; 5.42 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$, $\text{C5}'\text{H}_2$) ; 5.1 (s, 2H, $\text{C2}'\text{H}_2$) ; 3.86(s,3H,phOCH₃) ; 3,60 (s,3H,CO₂CH₃)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 168.97 (C 3') ; 164.64 (C6') ; 163.19 (C6) ; 158.43 (CCOMe) ; 157.89(C2) ; 155.69(C4) ; [137.42 ,130.04 ,129.41, 129.17, 129.04, 128.35, 126.34, 114.49] C_{arom} ; 119.86 (C3) ; 115.37 (CN) ; 92.25 (C5) ; 63.86 (OCH₃) ; 48.64 (C2') ; 41.58 (C5').

2-(2-(3-Cyano-4-(thiën-2-yl)-6-p-tolylpyridin-2(1H)-ylidèneamino) acétamido) acétate de méthyle (12d)



(12d)

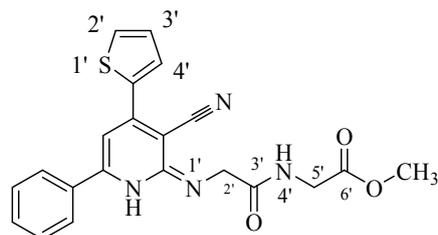
Préparé à partir de 349.09 mg de 2-(3-cyano-4-(thiophen-2-yl)-6-p-tolylpyridin-2-ylamino)acétate de sodium, 200 mg de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ,125.02 mg d'hydrochlorure du méthyl glycinate et 4ml de triéthylamine.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
12d	Poudre blanche	59	252

RMN ^1H 250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 8.30-8.25 (m, 2H, CH_{arom}) ; 8.15 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, $\text{N4}'\text{H}$) ; 8.23-7.64 (m, 2H, CH_{arom}) ; 7.75 (brs, 1H, NH) ; 7.59-7.40 (m, 7H, CH_{arom}) ; 7.12 (m, 1H, CH_{arom}) ; 5.50 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$, $\text{C}_5'\text{H}_2$) ; 5.15 (s, 2H, $\text{C}_2'\text{H}_2$) ; 2,36 (s,3H,CO₂CH₃) ;2,24(s,3H,PhCH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 169.21 (C 3') ; 168.99 (C6') ; 167.86 (C6') ; 158.57 (-C=N-); 157.09(C6) ; 141.98(C4) ; [137.42 ,130.04 ,129.41, 129.17, 129.04, 128.35, 126.34] C_{arom} ; 116.87 (C3) ; 113.63 (CN) ; 92.25 (C5) ; 60.52 (OCH₃) ; 47.67 (C2') ; 40.53 (C5') ; 24.5(PhCH₃).

2-(2-(3-Cyano-4-(thiën-2-yl)-6-phénylpyridin-2(1H)-ylidèneamino) acétamido)acétate de méthyle (12e)



(12e)

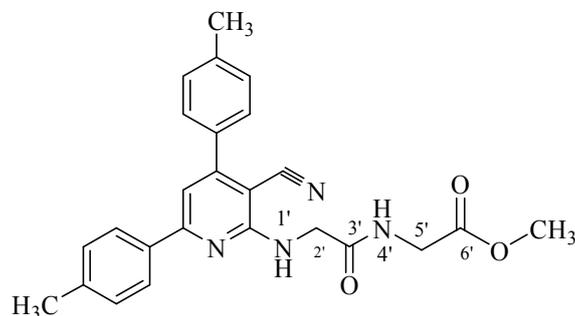
Préparé à partir de 335.07 mg de 2-(3-cyano-6-phényl-4-(thiophen-2-yl)pyridin-2-ylamino) acétate de sodium 200 mg de dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 125.02 mg d'hydrochlorure du méthyl glycinate et 4ml de triéthylamine.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
12e	Poudre jaune claire	61	235

RMN ¹H 250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.25 (t, 1H, J=8.1Hz, N4'H) ; 8.13-7.64 (m, 4H, CH_{arom}) ; 7.75 (brs, 1H, NH) ; 7.59-7.40 (m, 7H, CH_{arom}) ; 7.12 (m, 1H, CH_{arom}) ; 5.50 (d, 2H, J=7.9Hz, C5'H₂) ; 5.15 (s, 2H, C2'H₂) ; 2,38 (s, 3H, CO₂CH₃)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 169.21 (C 3') ; 168.99 (C6') ; 167.86 (C6') ; 158.57 (-C=N-); 157.09(C6); 141.98(C4) ; [137.42 ,130.04 ,129.41, 129.17, 129.04, 128.35, 126.34] C_{arom} ; 116.87 (C3) ; 113.63 (CN) ; 92.25 (C5) ; 60.52 (OCH₃) ; 47.67 (C2') ; 40.53 (C5') ; 24.5(PhCH₃) .

2-(2-(3-Cyano-4,6-di-*p*-tolylpyridin-2-ylamino)acétamido)acétate de méthyle (12f)



(12f)

Préparé à partir de 357.32 mg de 2-(3-cyano-4,6-dip-tolylpyridin-2-ylamino)acétate de sodium, 200 mg de dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 125.02 mg d'hydrochlorure du méthyl glycinate et 4ml de triéthylamine.

	Aspect	Rendement (%)	Tfus (°C)
12f	Solide blanc	57	248

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 8.25-8.00(m, 3H, N4'H +CH_{arom}) ; 7.88-7.52 ; (m, 6H, CH_{arom}) ; 7.5-7.15 (m, 4H, CH_{arom}) ; 5.50(d, 2H, C5'H₂).4.90(s,2H,C2'H₂);2.35(,3H, COCH₃);2.25(s, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 169.21 (C 3') ; 168.79 (C6') ; 163.61 (C2) ; 157.28 (C6);155.46 (C4) ; [144.44,140.36,138.03 ,137.62 ,135.14, 129.27, 128.93, 128.66, 128.15, 127.11] C_{arom} ; 119.86 (C3) ; 115.37 (CN); 114.18 (C5) ; 63.86 (OCH₃) ; 48.64 (C2') ; 40.54 (C5') ;21.26(phCH₃).

Conclusion générale

Des efforts considérables ont été consacrés et se consacrent au développement de nouvelles méthodes de synthèse efficaces et économiques en atome, en étapes et en énergie pour permettre l'obtention et l'utilisation des composés hétérocycliques comme intermédiaires pour préparer de molécules plus complexes. Cette synergie d'intérêts nous la considérons à travers les 3,4-dihydropyrimidinones et les 2-cyanopyridones préparés par les réactions à composants multiples de Biginelli et pseudo Hantzsch, qui sont parmi les plus anciennes réactions innovantes et remarquables et des plus étudiées et dont le large champ d'application a eu un rôle majeur dans la synthèse de molécules avec un degré de complexité élevé en un nombre limité d'opérations, ainsi; au cours de ces travaux de thèse, nous avons développé un certain nombre de synthèses dans le domaine de la chimie des hétérocycles en série thiazolopyrimidinique, oxadiazopyridiniques et peptidiques à tête pyridinique qui présentent et pourraient présenter des activités biologiques intéressantes.

Dans un premier chapitre, nous avons mis au point, dans une première partie, de nouvelles conditions pour préparer une bibliothèque des *dihydropyrimidinones(thiones)* via la réaction de Biginelli, et nous avons utilisé la réactivité de ces dérivés pour construire des systèmes bicycliques: les *thiazolopyrimidinones* par une réaction de Hantzsch et les *arylidènes thiazolopyrimidines* par une réaction de condensation type aldolique, dans une deuxième partie de ce chapitre.

Dans un deuxième chapitre, nous avons repris et étendu des méthodologies connues au laboratoire dans le cadre de recherches effectuées en série pyridiniques. Nous avons préparé, dans une première partie, une série des *3-cyanopyridones* par une réaction à quatre composants dans de nouvelles conditions. Ces hétérocycles nous ont servi comme produits de départ pour préparer, dans une deuxième partie, de nouveaux systèmes contenant un noyau *pyridinique* et un *autre oxadiazolique* espacés par une chaîne étherée en utilisant une série de réactions consécutives en se basant sur la réactivité du produit obtenu à chaque étape.

Dans un troisième chapitre, en usant de la réactivité des cyanopyridones, nous les avons utilisés pour préparer une série de *dipeptides N-cyanopyridines* dans de nouvelles conditions et avec de bons rendements globaux.

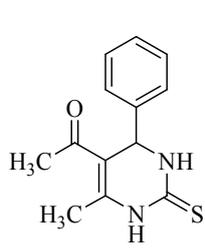
Perspective

L'objectif de notre travail au départ était de concevoir et de synthétiser plusieurs familles de composés thiazoliques et oxadiazoliques. Ainsi, nous avons étendu les synthèses aux dipeptides. Les évaluations biologiques sont en cours de réalisation ce qui ouvrira de nombreuses perspectives au niveau de la biologie et de la synthèse.

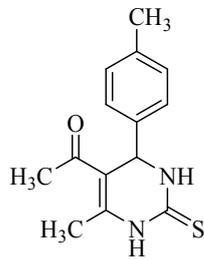
- 1) Dans ce travail nous nous sommes principalement intéressées aux dérivés thiazolopyrimidiniques. Nous avons vu que ces composés possèdent un méthylène actif en position 3 du noyau thiazolique donc il peut être utilisé comme nucléophile en synthèse organique convergente et divergente, nous avons réalisé une de ces synthèses en condensant ce méthylène actif avec différents aldéhydes qui ont donné d'autres entités elles mêmes réactives.
- 2) D'autres peptides liés à un noyau pyridine diversement substitués peuvent être préparés par notre méthode facilement.

Il reste donc de nombreuses possibilités de modulations originales dans ces systèmes hétérocycliques.

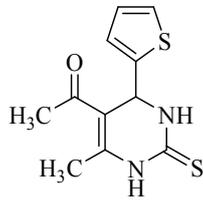
Les produits préparés



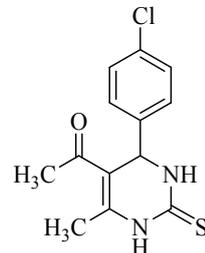
4a



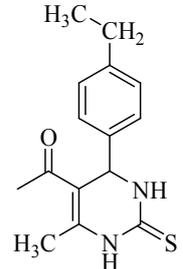
4b



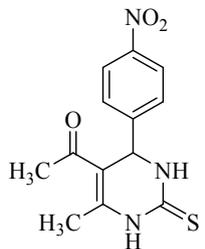
4c



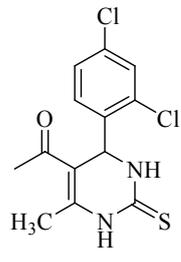
4d



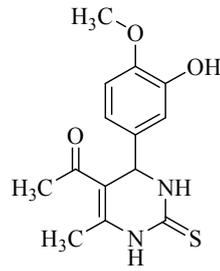
4e



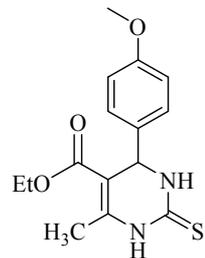
4f



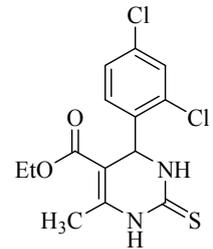
4g



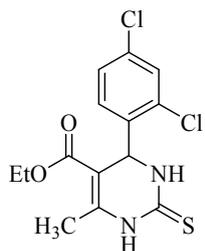
4h



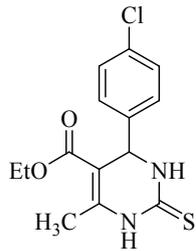
4i



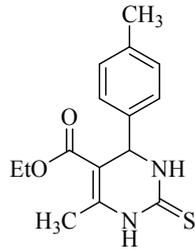
4j



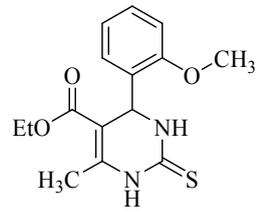
4k



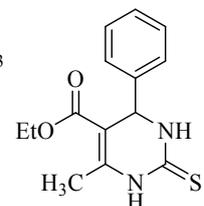
4l



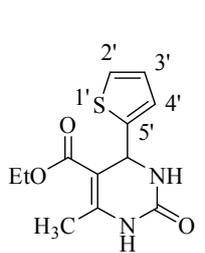
4m



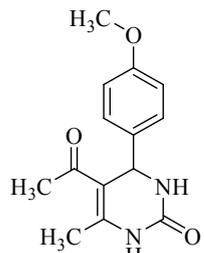
4n



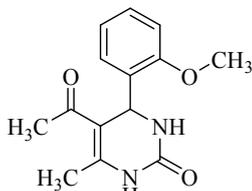
4o



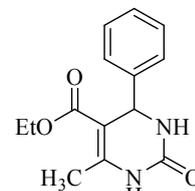
4p



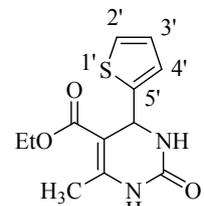
4q



4r

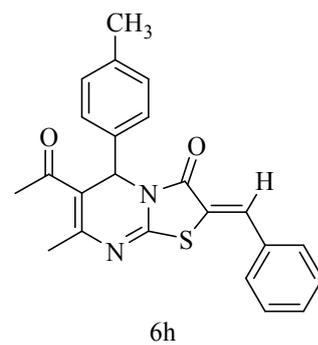
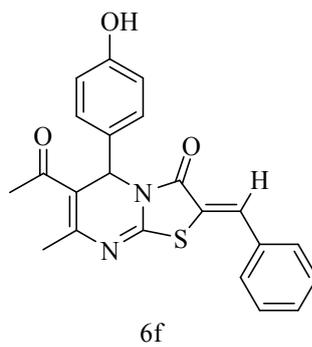
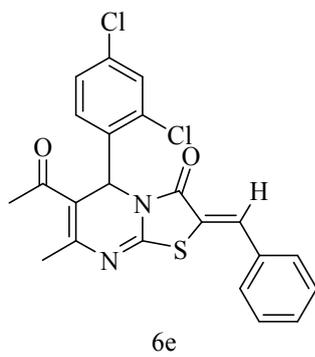
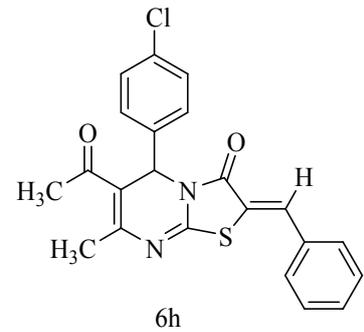
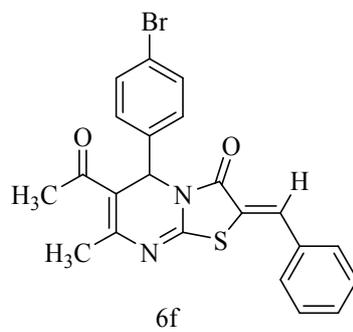
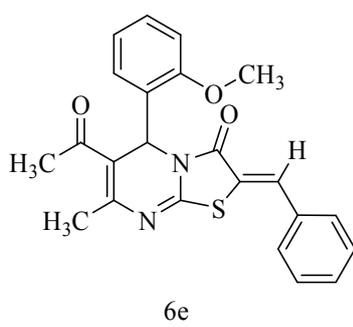
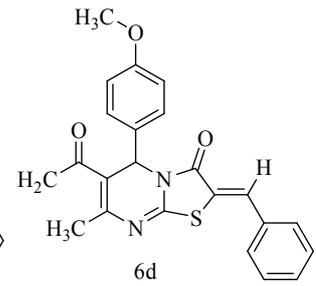
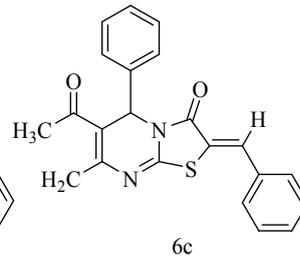
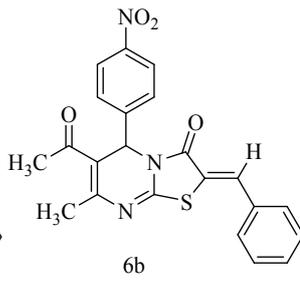
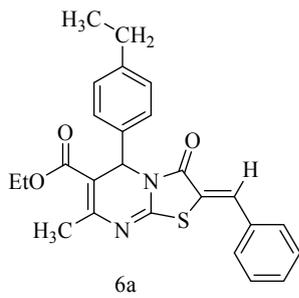
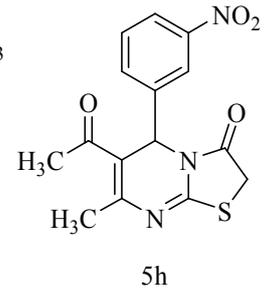
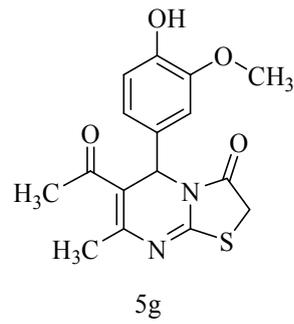
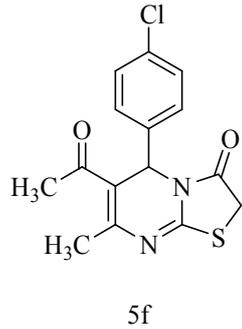
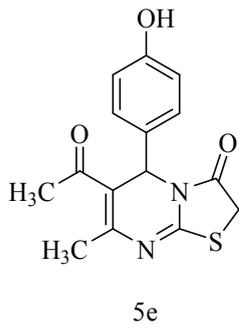
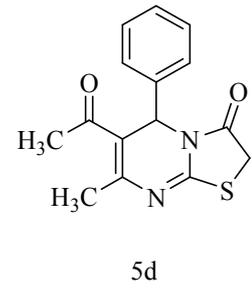
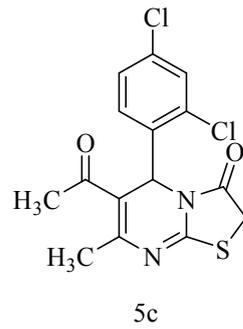
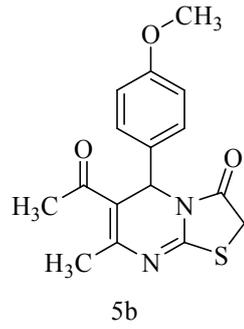
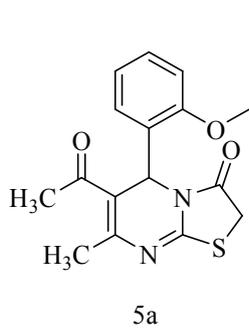


4s

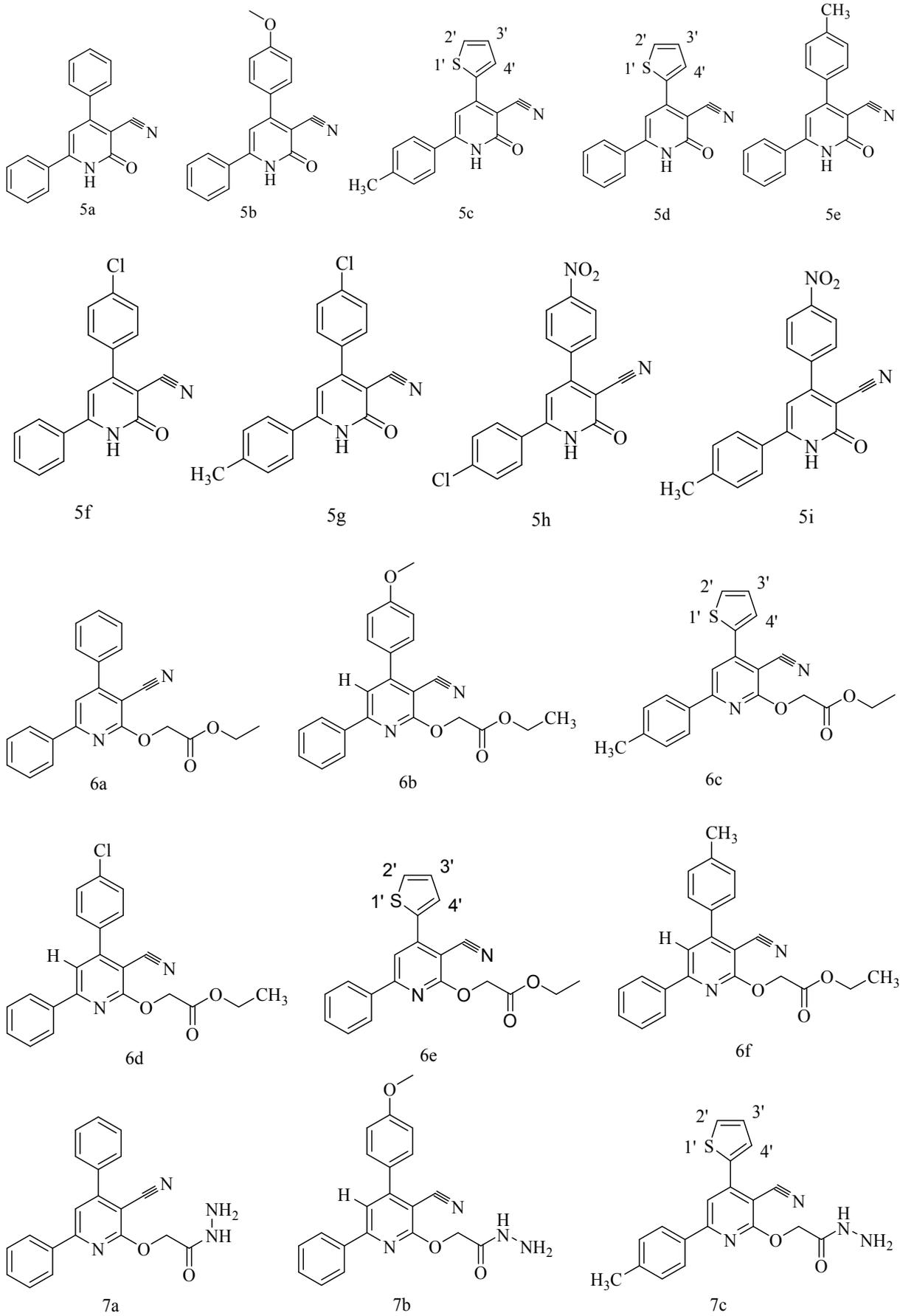


4t

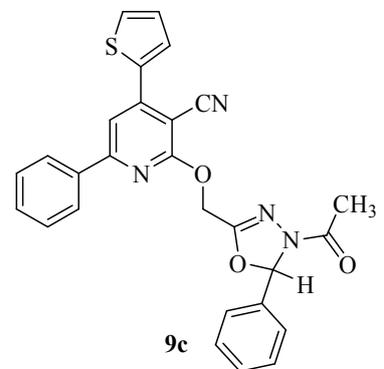
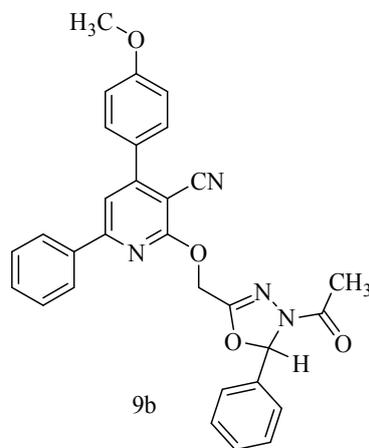
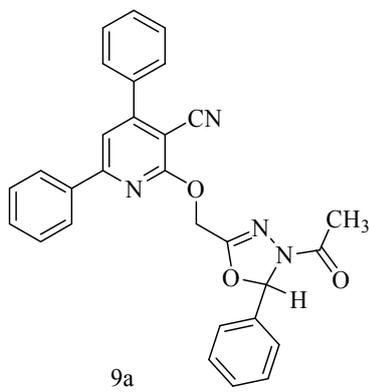
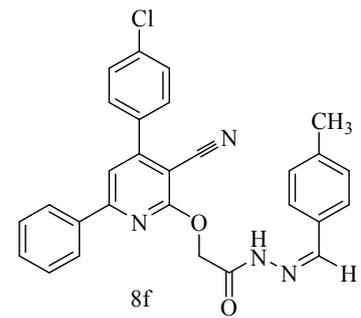
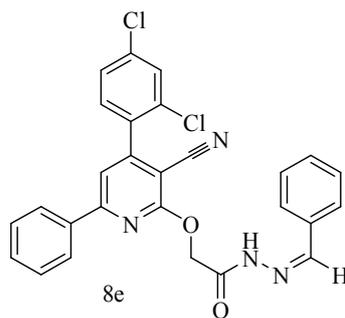
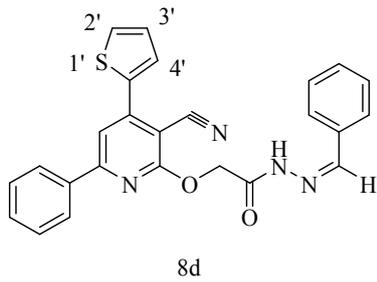
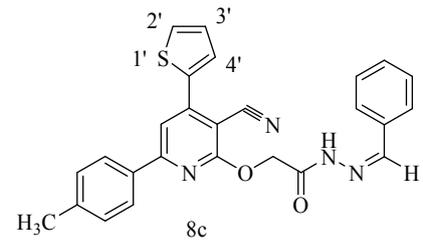
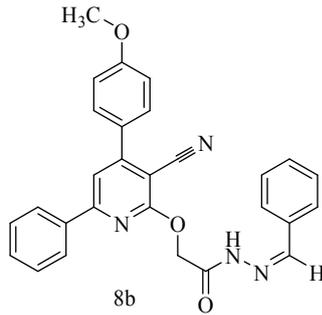
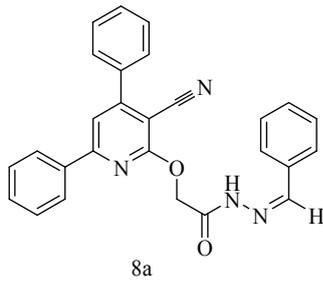
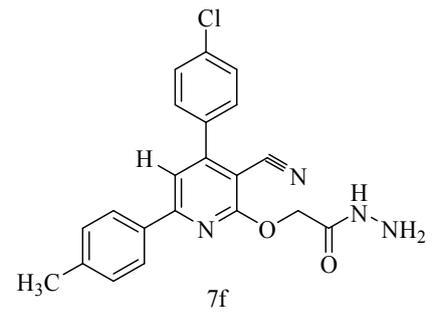
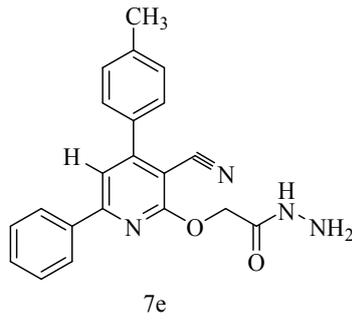
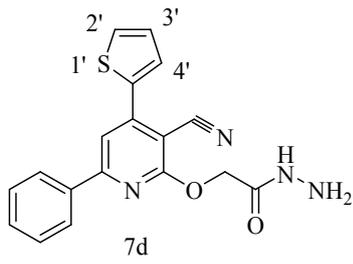
Les produits préparés



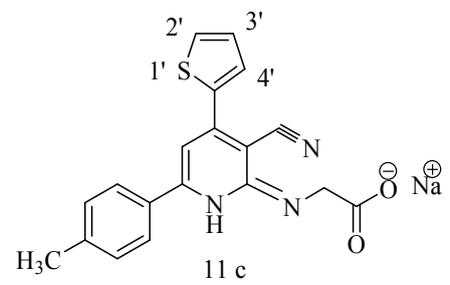
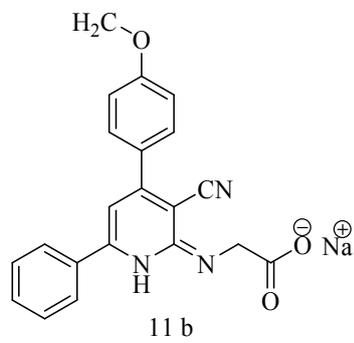
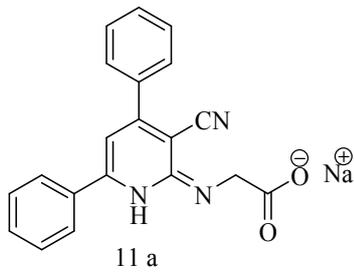
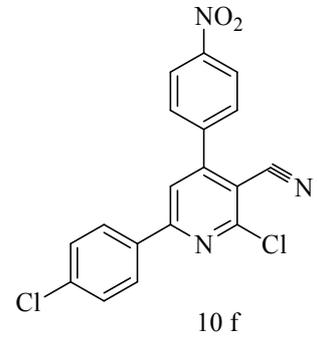
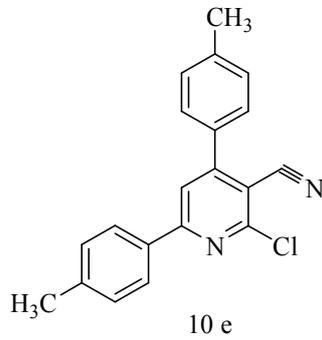
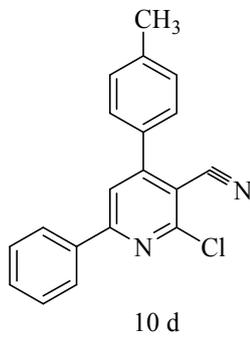
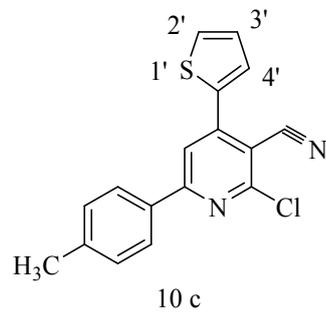
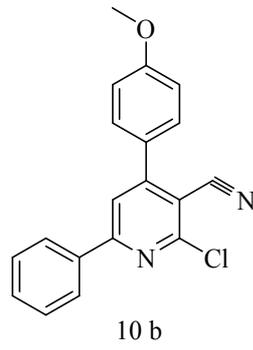
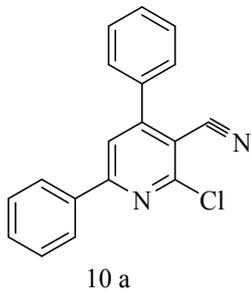
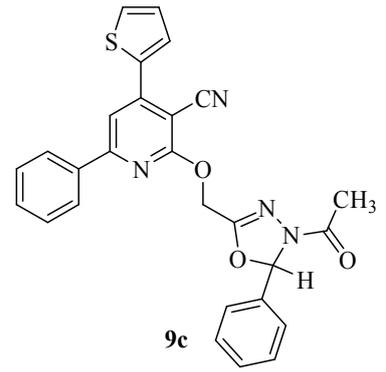
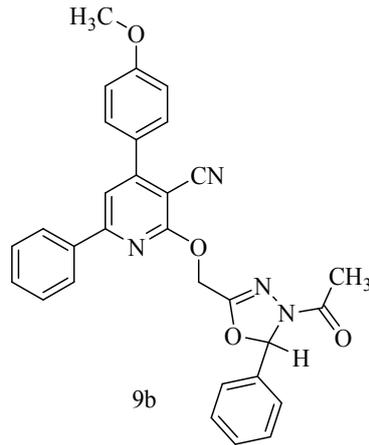
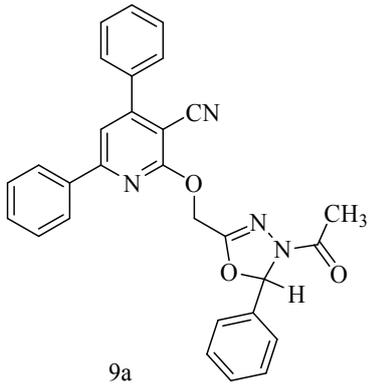
Les produits préparés

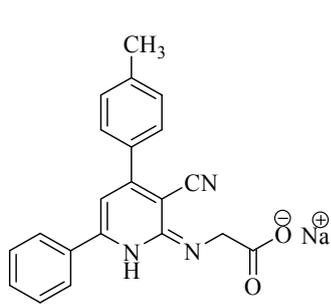


Les produits préparés

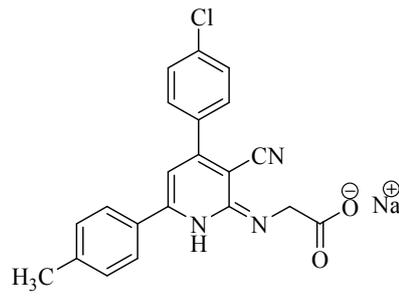


Les produits préparés

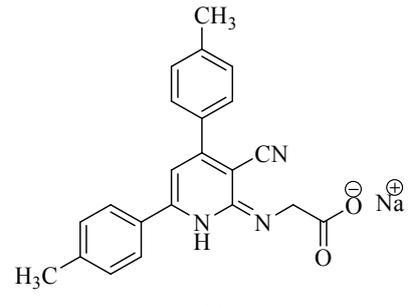




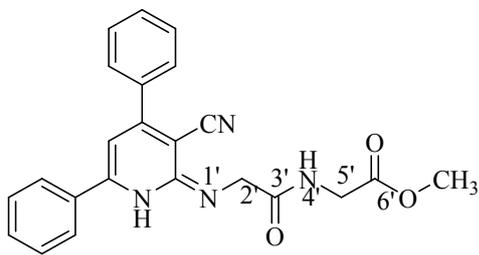
11 d



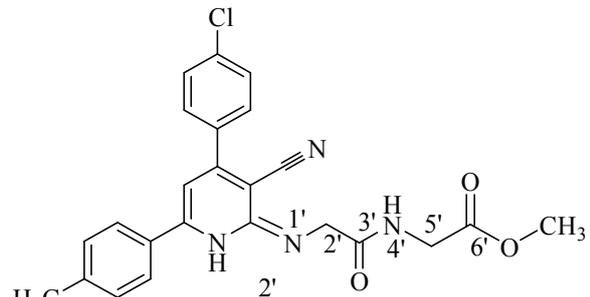
11 e



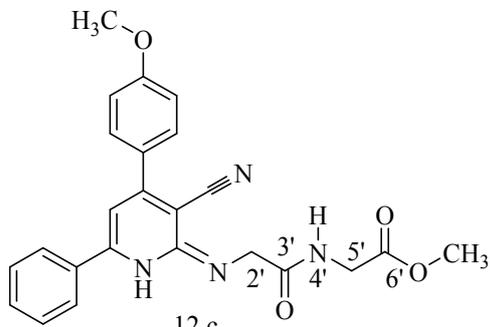
11 f



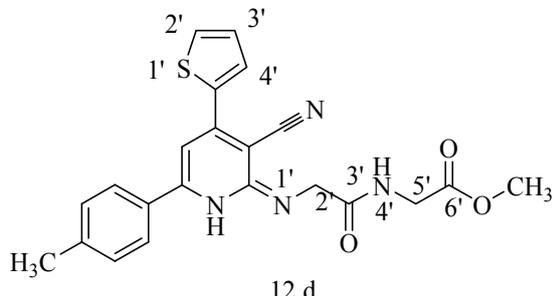
12 a



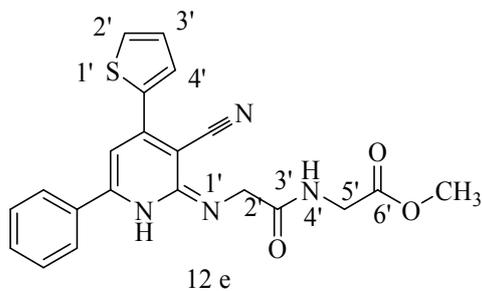
12 b



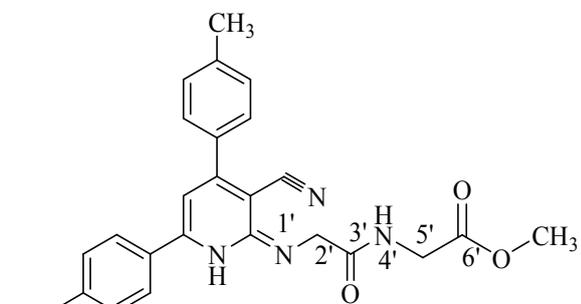
12 c



12 d



12 e



12 f

Résumé

Dans un premier chapitre, nous avons développé une nouvelle voie catalytique pour préparer les 3,4-dihydropyrimidinones *via* la réaction de Biginelli en utilisant un liquide ionique acide de Bronsted le [H-val] HSO₄ comme milieu réactionnel. Ensuite nous avons préparé une série des thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5*H*)-ones par une réaction de Hantzsch en utilisant le bromoacétate d'éthyle comme agent alkylant dans l'acétone à reflux, cette nouvelle voie nous a permis de préparer ces hétérocycles fusionnés avec de bons rendements. La labilité des hydrogènes dans les dérivés précédents, a permis de préparer de nouveaux dérivés de 2-benzilidène thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5*H*)-ones par deux méthodes: divergente et convergente à partir des DHPMs comme produits de départ.

Par ailleurs dans un second chapitre, nous nous sommes intéressées à la mise au point d'une nouvelle synthèse des 2-cyanopyridones *via* une réaction pseudo Hantzsch en utilisant le nitrate d'ammonium à la place d'acétate d'ammonium généralement utilisé. Ensuite nous avons effectué plusieurs réactions consécutives sur ces hétérocycles pour aboutir à nos produits cibles: les oxadiazolopyridines.

Dans un troisième chapitre, nous avons préparé une série des dipeptides N-cyanopyridines en usant de la réactivité des cyanopyridones

Mots clés: Dihydropyrimidinones, DHPMs, liquide ionique, thiazolopyrimidinones, oxadiazolopyrimidinones, dipeptide, Biginelli et pseudo Hantzsch, nitrate d'ammonium.

Abstract

In the first chapter, we developed a novel catalytic synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones *via* Biginelli reaction in the presence of a bronsted ionic liquid [H-val] HSO₄ as the reaction medium. Then, we performed the synthesis of thiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5*H*)-ones *via* Hantzsch thiazoles synthesis using bromide ethylacetoacetate as an alkylating agent in refluxed acetone, this novel method allowed to prepare these fused heterocyclic compounds in good yields. Lability of hydrogens in previous derivatives allowed to prepare new 2-benzilidénethiazolo[3,2-a]pyrimidin-3(5*H*)-ones *via* two methods: divergent and convergent from DHPMs as starting materials.

In addition in the second chapter, we were interested in the development of novel synthesis of 2-cyanopyridones *via* Hantzsch-like reaction using ammonium nitrate instead of

the usually used ammonium acetate. Then we carried out several consecutive reactions on these heterocyclic compounds to achieve the desired products: oxadiazolopyridines.

In the third chapter, we have prepared some dipeptide N-cyanopyridines from cyanopyridines by carrying out some consecutive reactions.

Keywords: Dihydropyrimidinones, DHPMs, ionic liquid, thiazolopyrimidinones, oxadiazolopyrimidines, dipeptide, Biginelli and Hantzsch-like, ammonium nitrate

ملخص

تتكون هذه الأطروحة من ثلاثة فصول رئيسية :

في الفصل الأول طريقة جديدة لتحضير مشتقات الـ *DHPM* الذي هيدروبيريميدينون "DHPM" وهذا بتفاعل ثلاث متفاعلات في آن واحد ، وقد استخدم السائل الأيوني لمركب $[H\text{-val}] [HSO_4]$ كمحفز مما يسر لنا الحصول على المركبات المراد تحضيرها في خطوة واحدة وبطريقة كمية. ثم قمنا بإعداد سلسلة من ثيازولو[2,3-a] بيريميدين-3--(H5) اون التي استعملناها لتحضير مشتقات جديدة من 2-بنزيلدين ثيازولو[2,3-a] بيريميدين 3--(H5) اون طريقتين: متباينة ومتقاربة كما سردنا في الفصل الثاني طرق شتى لتحضير الحلقات الغير متجانسة المتعلقة بالأكساديازول ، قمنا باصطناع هذه المشتقات الجديدة ابتداء من 3-سيانوبيريدون (التي حضرت باستعمال نترات الأمونيوم بدلا من أسيتات الأمونيوم) و ذلك باجراء سلسلة من التفاعلات على المركبات التي يتم الحصول عليها في كل خطوة.

أما في الفصل الأخير لهذه الأطروحة فقد استهدفنا تحضير سلسلة من ثنائي البيبتيد و التي قمنا بتحضيرها ابتداء من نفس

3-سيانوبيريدون التي أستعملت من قبل.

مفاتيح اللفظ : مشتقات الـ *DHPM* السائل الأيوني, من ثيازولو[2,3-a] بيريميدين-3-, (H25)-

بنزيلدين ثيازولو[2,3-a] بيريميدين , الأكساديازول, 3-سيانوبيريدون, ثنائي البيبتيد

