

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DES FRÈRES MENTOURI-CONSTANTINE 1
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :.....

Série :

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme de

Doctorat 3^{ème} Cycle (LMD) en chimie

Discipline: Chimie Organique et Molécules Bioactives

Nouvelle procédure de préparation, évaluation de l'activité biologique de molécules de type Betti et nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes.

Thèse présentée à la Faculté des Sciences Exactes de l'Université Mentouri-Constantine 1

Soutenue publiquement par:

Khawla BOUDEBBOUS

Devant le Jury:

Président:	Z. KABOUCHE	Prof.	Univ. Mentouri Constantine
Rapporteur:	A. DEBACHE	Prof.	Univ. Mentouri Constantine
Examineurs:	R. BOULCINA	Prof.	Univ. Batna 2
	N. AOUF	Prof.	Univ. Badji Mokhtar Annaba
	D. BENACHOUR	Prof.	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1

29 Juillet 2021

Je dédie ce travail,

À ma chère maman pour son soutien inconditionnel tout au long de mon parcours universitaire et globalement l'ensemble de mes études. Merci Mama pour votre patience, merci de m'avoir remonté le moral quand j'en avais besoin et pour m'avoir appris à croire en mes capacités. **À mon père**, pour son soutien et sacrifice.

À mes adorables sœurs Besma, Manel et Maroi, pour l'amour et le soutien qu'elles m'ont toujours apportés.

À mes nièces Malak et Ines et mes neveux Mohamed et Iyad, je vous aime énormément.

À mon cher Sami, pour l'amour. Merci de m'avoir toujours poussée plus loin.

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse a été réalisé au laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêt Biologique (SYMOBIO) au Département de Chimie à l'université Mentouri Constantine 1.

J'adresse mes remerciements les plus profonds au Professeur Abdelmadjid DEBACHE, directeur du laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologique de l'université Mentouri Constantine, pour m'avoir fait confiance, encadrée, guidée, encouragée et conseillée tout au long de ces années. Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

Je remercie sincèrement madame Zahia KABOUCHE, Professeure à l'université Frères Mentouri Constantine, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je remercie énormément monsieur Raouf BOULCINA, Professeur à l'université de Batna, qui m'a fait l'honneur de participer à la commission d'examen de cette thèse, qu'il trouve ici toute ma reconnaissance pour son aide scientifique et pour ses conseils qui ont toujours été très précieux.

Je remercie sincèrement Monsieur Noureddine AOUF, Professeur à l'université Badji MOKHTAR de Annaba, pour m'avoir fait l'honneur de participer également à la commission d'examen de cette thèse.

Je remercie chaleureusement Monsieur Djafer BENACHOUR, Professeur à l'université Ferhat Abbas de Sétif, pour m'avoir fait l'honneur de participer également à la commission d'examen de cette thèse.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur Abdelmalek BOURAIOU, Professeur à l'université Frères Mentouri Constantine. Je lui suis très reconnaissante pour sa disponibilité et son aide précieuse.

Mes remerciements vont également au Pr. Lamia BENDJEDDOU de l'unité CHEMS, de l'université Frères Mentouri-Constantine, pour la partie réservée aux analyses de spectroscopie des Rayons X.

Je souhaite remercier vivement tous les membres de notre laboratoire (SYMOBIO) à savoir: Zineddine ZEBBICHE, Ahmed Abderrahim YAHYAOU, Chamseddine DERABLI, Housseem BOULEBD, Karim SANDELI, Ibtissem KADI, Imène MENNANA, Sara

NEMOUCHI, Sara MAHDJOUR, Chaima BOUREGHDA, Imène SEHOUT, ainsi que les enseignants : Mme N. KHIRI, Mme T. BOUMOUD, Mr B. BOUMOUD et Mr M. BEHNOUS

Je tiens à remercier toutes les personnes des services scientifiques et techniques, pour leur disponibilité, et leur aide qui m'a été précieuse dans la réalisation de cette thèse.

Généralités expérimentales

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN):

- Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des spectromètres : Brücker DPX 250 (250 MHz pour ^1H et 62.5 MHz pour ^{13}C) et Brücker AM 300 (300 MHz pour ^1H et 75 MHz pour ^{13}C). Les fréquences de ces appareils seront précisées dans les parties expérimentales.

- Les déplacements chimiques sont enregistrés en échelle δ et exprimés en parties par millions (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne. Les spectres sont enregistrés dans le diméthylsulfoxyde deutéré DMSO d_6 . Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz).

- Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux: J : constante de couplage en Hz; s: singulet; sL: singulet large; d: doublet; dd: doublet dédoublé; t: triplet; q: quadruplet; m: multiplet; td: triplet dédoublé.

Infra-Rouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu FTIR-8201 PC. Les composés solides sont examinés après pastillage dans le bromure de potassium (KBr). Les fréquences d'absorption (ν) sont exprimées en cm^{-1} .

Chromatographie

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh). Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques (épaisseur: 0.2 mm) en aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F₂₅₄ et ont été révélées à l'aide d'une lampe UV réglée à 254 nm.

Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un dispositif à point de fusion.

Diffraction des rayons X :

Les mesures des intensités diffractées sont réalisées sur un diffractomètre à quatre cercles bidimensionnels APEX II (Brüker) avec un détecteur bidimensionnels Kappa CCD. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$).

Spectroscopie de masse :

Les mesures en spectrométrie de masse ont été effectuées en mode positif, sur un instrument Synapt-G2 HDMS Traveling Wave-Ion Mobility (TWIMS) équipé d'une source d'ionisation par électronébuliseur (Waters, Manchester, UK).

Abréviations

MCRs	Réaction á Composants Multiples
Cat.	Catalyseur
CCM	Chromatographie sur couche mince
DMAP	4-(N, N'-Diméthylamino) pyridine
ee	Excès énantiomérique
Et	Ethyle
Het	Hétérocycle
HRMS	Masse à haute résolution
Ar	Aromatique
FT-IR	Infrarouge à transformée de Fourier
T_{amb}	Température ambiante
ATG	Analyse thermogravimétrique
DRX	Diffraction des rayons X
RX	Rayon X
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
Eq.	Équivalent
T_{fus.}	Température de fusion
MS (ES-API)	Spectrométrie de masse par ionisation Electrospray
ESI-HRMS	Electrospray ionization- <i>high-resolution mass spectrometry</i>
Ph	Phényl
TMS	tétraméthylsilane
MA	Maladied'Alzheimer
ppm	Parties par million
Rac.	racémique
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
AChE	Les activités inhibitrices de l'acétylcholinestérase
BChE	Les activités inhibitrices de la butyrylcholinestérase
MIC	La modulation par impulsions et codage
ALR2	Aldose réductase
RSA	Relation structure-activité
PBMC	Les cellules mononucléaires du sang périphérique humain

Liste des Figures

Chapitre I:

- Figure I.1:** Composés bioactifs contenant le groupe fonctionnel 1,3-amino oxygéné.....11
- Figure I.2:** Les naphthoxazines antifongiques et antimicrobiennes.....13
- Figure I.3:** Les naphthoxazines antagonistes de la prolifération des cellules cancéreuses pulmonaires, mammaires et coliques.....14
- Figure I.4:** Les 1,3-Oxazines analogues de l'éfavirenz en tant qu'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1.....14
- Figure I.5:** Les 1,3-Oxazines analogues les plus puissants contre les virus de type sauvage et K103N.....15
- Figure I.6:** Les 1,3-Oxazines analogues antitumoraux.....16
- Figure I.7:** dérivés du 1,3-benzoxazines anti-inflammatoires, analgésiques et ulcérogènes.....17
- Figure I.8:** Structure cristallographique de la molécule **4o**.....39
- Figure I.9:** Empilement de la structure du composé **4o**.....39
- Figure I.10:** Les amidoalkyl naphthols et 1,3-Oxazines synthétisés présentait les meilleures activités inhibitrices de l'AChe, la BChE et de l' α -glucosidase.....50

Chapitre II:

- Figure II.1:** Produits naturels contenant un hétérocycle soufré.....72
- Figure II.2:** Produits pharmaceutiques contenant un hétérocycle soufré.....72
- Figure II.3:** Produits pharmaceutiques contenant un hétérocycle dihydrothiophène.....73
- Figure II.4:** Thiazolidine-2,4-dione.....74
- Figure II.5:** Dihydrothiophenes anti-VIH puissants.....77
- Figure II.6:** Dihydrothiophenes antibactériennes et antifongiques.....77
- Figure II.7:** Dihydrothiophenes analogue de la Calichéamicine.....78
- Figure II.8:** Dihydrothiophenes anticancéreux analogue de la Combretastatin A-4.....79
- Figure II.9:** DIAMOND du composé **4a**.....106
- Figure II.10:** Empilement de la structure du composé **4a**.....107

Liste des Schémas

Chapitre I :

Schéma I.1: Succession d'étapes élémentaires de RMC.....	6
Schéma I.2: La réaction de Strecker.....	6
Schéma I.3: La réaction de Hantzsch.....	7
Schéma I.4: La réaction de Biginelli.....	7
Schéma I.5: La réaction de Mannich.....	8
Schéma I.6: Synthèse de la tropinone par MCR.....	8
Schéma I.7: La réaction de Passerini.....	8
Schéma I.8: La réaction de Bucherer-Bergs.....	8
Schéma I.9: La réaction d'Ugi.....	9
Schéma I.10: La réaction de Petasis.....	9
Schéma I.11: Préparation des 1-Amidoalkyl-2-naphthols et naphthoxazinones utilisant l'acide phénylboronique.....	10
Schéma I.12: La réaction de Betti.....	17
Schéma I.13: Synthèse des amidoalkyl naphthols utilisant l'acide tannique.....	18
Schéma I.14: Synthèse des amidoalkyl naphthols utilisant l'acide 4,4'-bipyridinium sulfonique.....	19
Schéma I.15: Synthèse des amidoalkyl naphthols utilisant la caféine-HClO ₄ et la caféine-HNO ₃	19
Schéma I.16: Synthèse des amidoalkyl naphthols utilisant l'acide phthalimide-N-sulfonique.....	20
Schéma I.17: Synthèse des amidoalkyl naphthols utilisant l'imidazolium tétrachloro ferrate d'acide 3-méthyl-1-sulfonique.....	21
Schéma I.18: Synthèse des amidoalkyl naphthols utilisant les nanoparticules Fe ₃ O ₄ à revêtement de silice-méthylènetétramine-fonctionnalisées.....	21
Schéma I.19: Synthèse des amidoalkyl naphthols utilisant H ₃ PO ₄ /Al ₂ O ₃	22
Schéma I.20: Synthèse des amidoalkyl naphthols utilisant PEG-SO ₃ H.....	22
Schéma I.21: Synthèse des amidoalkyl naphthols utilisant β-CBSA.....	23
Schéma I.22: Synthèse des amidoalkyl naphthols utilisant la terre de Fuller activée.....	23
Schéma I.23: Synthèse des amidoalkyl naphthols utilisant NPASA.....	24
Schéma I.24 : Synthèse des amidoalkyl naphthols utilisant Nanocat-Fe-Mo.....	24

Schéma I.25: Synthèse des naphthoxazinones en utilisant le <i>p</i> -TSA.....	25
Schéma I.26: Synthèse des naphthoxazinones en utilisant [bmim]Br.....	26
Schéma I.27: Synthèse des naphthoxazinones en utilisant l'hydroxyde de tétraméthylammonium.....	26
Schéma I.28: Synthèse des naphthoxazinones en utilisant l'acide propyl <i>S</i> -sulfonique.....	27
Schéma I.29: Synthèse des naphthoxazinones en utilisant le chlorhydrate de thiamine.....	27
Schéma I.30: Synthèse des naphthoxazinones en utilisant le tétrachlorure de titane	27
Schéma I.31: Synthèse des naphthoxazinones en utilisant des nanoparticules de cuivre	28
Schéma I.32: Synthèse des naphthoxazinones en utilisant des nanoparticules d'oxyde de zinc.....	28
Schéma I.33: Synthèse des amidoalkyl naphthols et analogues catalysée par PhB(OH) ₂	32
Schéma I.34: Synthèse de 1,3-oxazine-2-ones catalysés par PhB(OH) ₂	36
Schéma I.35: Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des amidoalkyl naphthols et 1,3-oxazine-2-ones catalysés par PhB(OH) ₂	37

Chapitre II :

Schéma II.1: Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes.....	74
Schéma II.2: Synthèse de thiazolidine-2,4-dione en utilisant le thiocarbamate et d'acide chloroacétique.....	75
Schéma II.3: Synthèse de thiazolidine-2,4-dione en utilisant la thiourée et d'acide chloroacétique.....	75
Schéma II.4: Synthèse assistée par micro-ondes du thiazolidine-2,4-dione.....	75
Schéma II.5: Synthèse de thiazolidine-2,4-dione en utilisant thiosemicarbazone, d'ester d'acide chloroacétique et d'éthoxyde de sodium.....	75
Schéma II.6: Synthèse de thiazolidine-2,4-dione en utilisant l'éthyle chloroacétate avec le thiocyanate de potassium.....	76
Schéma II.7: Synthèse des acides 6-oxo-2-thiabicyclo-[3.2.0] heptane-4-carboxyliques à partir de 2,3-dihydrothiophènes.....	80
Schéma II.8: Synthèse des analogues de la Tacrine à partir de 2,3-dihydrothiophènes.....	80
Schéma II.9: Synthèse de 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -thiopyranes à partir de 2,3-dihydrothiophénium méthylides.....	81

Schéma II.10: Synthèse de dihydrothieno[2,3- <i>b</i>]pyridines à partir de 2-amino-4,5-dihydro-3-thiophéné carbonitriles.....	82
Schéma II.11: Synthèse des analogues à base de thiophène dérivés de la Combrestastatin A-4 utilisant le dihydrothiophène comme intermédiaire synthétique important.....	83
Schéma II.12: Synthèse des analogues à base de thiophène dérivés de la Combrestastatin A-4 utilisant le dihydrothiophène comme intermédiaire synthétique important.....	84
Schéma II.13: Synthèse d'échafaudages de dihydrothiophène chiral en utilisant des auxiliaires de camphorsultame.....	86
Schéma II.14: Cycloisomérisation catalysée par l'or d'allènes chiraux.....	87
Schéma II.15: Synthèse asymétrique de 2,3-dihydrothiophène à l'aide de catalyseurs énantiosélectifs.....	88
Schéma II.16: Oléfination intramoléculaire des thiolesters catalysée par le titanocène (II).....	88
Schéma II.17: Synthèse des dihydrothiophènes via cycloisomérisation des alkynylthiol.....	89
Schéma II.18: Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes uréidoformamides via une réaction one pot à quatre composants.....	89
Schéma II.19: Synthèse diastéréosélective de 2,3-dihydrothiophènes via une réaction one pot à quatre composants.....	90
Schéma II.20: Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes via une réaction à quatre composants au pivaloylacétonitrile.....	90
Schéma II.21: Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes assistée par la catalyse basique via une réaction one pot à quatre composants.....	90
Schéma II.22: Synthèse des thiophènes assistée par la catalyse basique via une réaction one pot à quatre composants.....	91
Schéma II.23: Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes via une réaction one pot à quatre composants dans PEG 400/H ₂ O.....	91
Schéma II.24: Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes assistée par ultrasons via une réaction one pot à quatre composants.....	92
Schéma II.25: Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes catalysée par Et ₃ N via une réaction one pot à quatre composants.....	93
Schéma II.26: Synthèse diastéréosélective de 2,3-dihydrothiophènes substitués par une réaction en un seul pot à quatre composants catalysée par DBU-F-MCM-41-CNSH.....	93

Schéma II.27: Synthèse diastéréosélective de 2,3-dihydrothiophènes substitués par une réaction en un seul pot à quatre composants à l'aide d'acétate de diisopropyle et d'ammonium (DIPEAc).....	94
Schéma II.28: Synthèse diastéréosélective de 2,3-dihydrothiophènes substitués par une réaction en un seul pot à quatre composants utilisant [Bz-His(n-propyl) ₂ -OMe ⁺ Br ⁻].....	94
Schéma II.29: Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes substitués par une réaction en un seul pot à quatre composants catalysée par Cu(II).....	95
Schéma II.30: Synthèse de 2-aryl-2,3-dihydrothiophène par cyclization des sulfures de 2-halobenzyle-1-alkynyle.....	95
Schéma II.31: Préparation de 1,3-thiazolidine-2,4-dione.....	97
Schéma II.32: Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse de thiazolidinedione.....	97
Schéma II.33: Réaction choisi comme modél pour optimiser les conditions opératoires.....	99
Schéma II.34: Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes catalysées par du DMAP au reflux de l'éthanol.....	101
Schéma II.35: Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse de 2,3-dihydrothiophène.....	105

Liste des Tableaux

Chapitre I :

Tableau I.1: Synthèse des 1-Amidoalkyl-2-naphthols : Effet du solvant.....	30
Tableau I.2: Synthèse des 1-Amidoalkyl-2-naphthols: l'effet du catalyseur.....	31
Tableau I.3: Synthèse des 1-Amidoalkyl-2-naphthols : Évaluation de l'activité catalytique du PhB(OH) ₂ et l'effet de la température.....	31
Tableau I.4: Synthèse des dérivés 1-Amidoalkyl-2-naphthols catalysée par PhB(OH) ₂	32
Tableau I.5: Synthèse des dérivés Naphthoxazinones catalysée par PhB(OH) ₂	36
Tableau I.6: Données cristallographiques et conditions d'enregistrement du composé 4o	40
Tableau I.7: Activité inhibitrice de la cholinestérase et de l'α-glucosidase de composés amidoalkyl naphthols sélectionnés.....	44
Tableau I.8: Activité inhibitrice de la cholinestérase et de l'α-glucosidase de composés naphthoxazinones sélectionnées.....	46

Chapitre II:

Tableau II.1: Étude comparative de l'efficacité des différents catalyseurs pour la synthèse de 2,3-dihydrothiophènes.....	100
Tableau II.2: Synthèse de dérivés 2,3-dihydrothiophènes sous des conditions de réaction optimisées.....	101
Tableau II.3: Données cristallographiques et conditions d'enregistrement du composé 4a	108

Table des matières

Introduction générale2

Chapitre I : Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

I.1. Introduction	6
I.1.1. Historique de réactions à multicomposant.....	6
I.2. Intérêt biologique des α -amidoalkyl- β -naphthols et analogues	11
I.2.1. Les naphthoxazines antifongiques et antimicrobiennes	12
I.2.2. Les dérivés 1,3-disubstitués-1H-naphtho[1,2-e][1,3]oxazines antagonistes de la prolifération des cellules cancéreuses pulmonaires, mammaires et coliques	13
I.2.3. Les 1,3-oxazine analogues de l'éfavirenz (Sustiva TM) anti-VIH	14
I.2.4. Les dihydro-1,3-oxazines antitumoraux	15
I.2.5. Les dérivés 1,3-benzoxazines anti-inflammatoires, analgésiques et ulcérogènes	16
I.3. Méthodes de préparation des α -amidoalkyl- β -naphthols	17
I.3.1. La synthèse originale de Betti	17
I.3.2. Les méthodes de synthèse améliorées	17
I.3.2.1. Effet catalytique de divers acides de Lewis	18
I.3.2.2. Effet catalytique de divers acides de Brønsted.....	19
I.3.2.3. Effet catalytique des liquides ioniques	20
I.3.2.4. Effet catalytique des catalyseurs supportés	21
I.3.2.5. Effet catalytique des acides divers	22
I.3.2.6. Effet catalytique des catalyseurs à base de nanomatériaux	23
I.4. Méthodes de préparation des naphtho[1,2-e][1,3]oxazines	25
I.5. Résultats et discussion	30
I.5.1. Préparation des dérivés des α -amidoalkyl- β -naphthols catalysés par PhB(OH) ₂	30
I.5.2. Préparation des dérivés naphthoxazinones catalysés par PhB(OH) ₂	35
I.5.3. Elucidation structural du composé (4o) pris comme exemple représentatif.....	37
I.5.3.1. Spectroscopie Infrarouge	37
I.5.3.2. Résonance magnétique nucléaire du proton	38
I.5.3.3. Résonance magnétique nucléaire du carbone	38
I.5.3.4. Étude cristallographique du composé 4o	38

I.6. Évaluation de l'activité biologique	43
I.7. Conclusion	49
I.8. Partie expérimentale	52
Références bibliographiques	66

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

II.1. Introduction	72
II.1.1 Différentes voies de synthèse du noyau thiazolidinedione	74
II.2. Intérêt biologique des dihydrothiophènes et analogues	76
II.2.1. Dihydrothiophènes anti-VIH puissants	76
II.2.2. Dihydrothiophènes antibactériennes et antifongiques	77
II.2.3. Rôle de dihydrothiophènes dans le clivage séquentiel sélectif de l'ADN par la Calichéamicine	78
II.2.4. L'activité de liaison à la tubuline de dihydrothiophène analogue de la Combretastatin A-4	78
II.3. Applications de dérivés 2,3-dihydrothiophènes dans la synthèse organique et chimie médicinale.....	79
II.3.1. Conversion de 2,3-dihydrothiophènes en acides 6-oxo-2-thiabicyclo-[3.2.0]heptane-4-carboxyliques	79
II.3.2. Synthèse des analogues de la Tacrine à partir de 2,3-dihydrothiophènes	80
II.3.3. Synthèse de dérivés 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -thiopyrans à partir de 2,3-dihydrothiophenium méthylides... ..	81
II.3.4. Synthèse de dihydrothieno[2,3- <i>b</i>]pyridines à partir de 2-amino-4,5-dihydro-3-thiophénecarbonitriles	81
II.3.5. Synthèse des analogues à base de thiophène dérivés de la Combretastatin A-4 utilisant dihydrothiophène comme intermédiaire synthétique important	82
II.4. Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes et analogues	85
II.4.1. Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes chiraux non racémiques	85
II.4.1.1. Utilisation d'un auxiliaire chiral	85
II.4.1.2. Utilisation des précurseurs énantio-purs.....	86
II.4.1.3. Le processus organocatalytique asymétrique	87
II.4.2. Les voies synthétiques les plus récentes menant aux dérivés racémiques de 2,3-dihydrothiophènes	88

II.4.2.1. Oléfination intramoléculaire des esters de thiol catalysés par le titanocène (II)	88
II.4.2.2. Alkynylthiolcycloisomérisation	89
II.4.2.3. Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes uréidoformamides via 4MCR	89
II.4.2.3.1. Synthèse assistée par catalyseur basique	90
II.4.2.3.2. Synthèse sans solvant ni catalyseur	91
II.4.2.3.3. Synthèse assistée par ultrasons.....	92
II.4.2.3.4. Synthèse catalysée par des nanoparticules.....	93
II.4.2.3.5. Synthèse assistée par liquides ioniques	93
II.4.2.4. Synthèse en one pot catalysée par Cu(II) de dihydrothiophènes et de thiophènes entièrement substitués à partir de thioamides et d'énynones.....	95
II.4.2.5. Voie synthétique vers le 2-aryl-2,3-dihydrothiophène par cyclisation des sulfures de 2-halobenzyle-1-alkynyles.....	95
II.5. Résultats et discussion.....	97
II.5.1. Préparation de la matière première: obtention de la 1,3-thiazolidinedione.....	97
II.5.2. Réaction multicomposants: préparation des dérivés 2,3-dihydrothiophènes	98
II.5.3. Elucidation structurale du composé (4a) pris comme exemple représentatif	105
II.5.3.1. Résonance magnétique nucléaire du proton	105
II.5.3.2. Résonance magnétique nucléaire du carbone	106
II.5.3.3. Étude cristallographique du composé 4a.....	106
II.6. Conclusion.....	110
II.7. Partie expérimentale.....	112
Références bibliographiques.....	120
Conclusion générale	124
ANNEXES	126

Introduction générale

Introduction générale:

Les biotechnologies industrielles pharmaceutiques font face aujourd'hui à deux défis prépondérants. D'une part, la découverte de nouvelles molécules bioactives, est indispensable permettant de guérir des malades, éviter des maladies et soulager les symptômes. Dans ce contexte, le criblage à haut débit réclame la création de larges chimiothèques contenant une grande variété de composés. Parmi eux, les hétérocycles représentent plus de 90% des principes actifs [1]. D'autre part, ces médicaments doivent être produits à moindre coût, dans le respect de l'environnement tout en répondant à des critères de développement durable. Ce deuxième défi a été théorisé sous le nom de « synthèse idéale » [2], tenant compte des préoccupations économiques (rapidité du processus, réactions quantitatives), et environnementales (économie d'atomes, réduction de déchets), la synthèse idéale constitue un grand challenge de la chimie pharmaceutique actuelle.

Les réactions multicomposantes (RMC) s'inscrivent précisément dans ce contexte de recherche de diversité et complexité moléculaire à travers d'une chimie plus efficace et plus verte, en ce qu'elles permettent de concevoir et préparer des produits hautement fonctionnalisés en une seule étape, dans un temps record et avec de bons rendements.

Ce travail réalisé et présenté dans cette thèse est réparti en deux chapitres:

Dans le premier chapitre nous nous sommes principalement intéressés au développement d'une nouvelle approche de synthèse, de design et de l'évaluation de nouvelles molécules d'intérêt biologique. Tout d'abord, nous commencerons par donner un bref rappel sur les réactions multicomposants, ensuite nous décrirons l'intérêt pharmacologique des dérivés α -amidoalkyl- β -naphthols et les naphthoxazinones ainsi que leurs méthodes de préparation rapportées dans la littérature. Les résultats auxquels nous sommes parvenus au laboratoire seront exposés et discutés dans la partie résultats et discussion, concernant l'emploi de l'acide phénylboronique comme un nouveau catalyseur dans cette réaction, permettant d'accéder aux dérivés 1-amidoalkyl-2-naphthols et 1,3-oxazinones hautement actifs avec de très bons rendements et des temps de réaction relativement courts. Cette nouvelle approche va ainsi nous permettre d'obtenir quantitativement les produits attendus en une seule opération, possédants d'éventuels intérêts biologiques sont envisagés à travers la partie résultats biologiques. (**Figure a**)

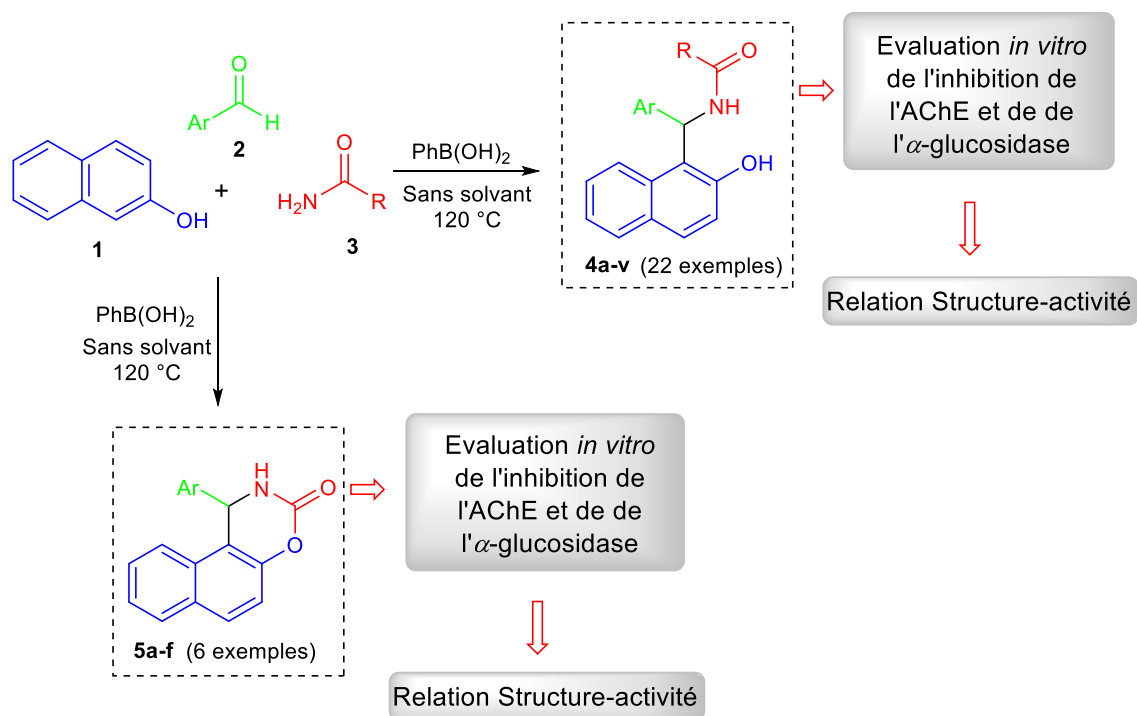


Figure a.

Dans le deuxième chapitre, qui sera consacrée à la synthèse et l'identification des nouveaux hétérocycles en série soufrée analogues structuraux de 2,3-dihydrothiophène à travers la mise au point d'une nouvelle réaction à quatre composants entre la 1,3-thiazolidinedione, le malononitrile et une série d'aldéhydes aromatiques via l'ouverture de cycle contraints de thiazolidinedione catalysés par le DMAP. Tout d'abord, nous présenterons brièvement la chimie et la réactivité du noyau thiazolidinedione. Dans un deuxième temps, on exposera, outre les récentes données bibliographiques les plus intéressantes, ainsi que les différentes méthodes de synthèse utilisées pour accéder aux dihydrothiophènes. Les résultats auxquels nous sommes parvenus au laboratoire, seront exposés et commentés dans la partie « résultats et discussion ». Cette nouvelle voie de synthèse de 2,3-dihydrothiophènes permettant de moduler les substituants sur le motif et ainsi offrir de nouvelles possibilités d'améliorer leur activité biologique. (**Figure b**)

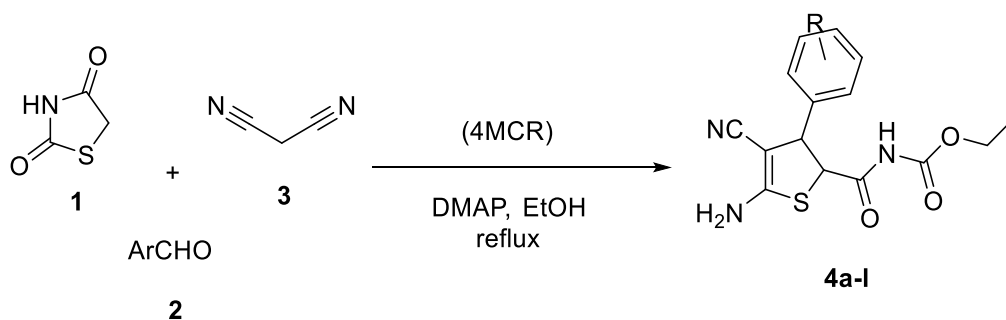


Figure b.

Introduction générale

Chaque partie sera complétée par une section expérimentale où seront détaillés les protocoles expérimentaux, ainsi que les caractéristiques spectroscopiques et physiques des composés synthétisés.

Une conclusion générale rassemblera les principaux résultats obtenus, ainsi que les perspectives ouvertes par ce travail de thèse, qui a fait l'objet de quatre publications parues dont des copies figurent en annexes et de communications orales et affichées au cours de manifestations scientifiques internationales.

1: K. Boudebbous, H. Boulebd, C. Bensouici, D. Harakat, R. Boulcina, A. Debache. Synthesis, docking study and biological activities evaluation of 1-amidoalkyl-2-naphthol derivatives as dual inhibitors of cholinesterase and α -glucosidase. *J. Select Chem.*, **2020**, *5*, 5515-5520.

2: K. Boudebbous, H. Boulebd, R. Boulcina, L. Bendjeddou, C. Bensouici, H. Merazig, A. Debache. Synthesis, crystal structure, biological evaluation, docking study, and DFT calculations of 1-amidoalkyl-2-naphthol derivative. *J. Mol Struct.*, **2020**, *1212*, 128179.

3: K. Boudebbous, H. Boulebd, C. Derabli, L. Bendjeddou, C. Bensouici, D. Harakat, H. Merazig, A. Debache, Synthesis, in vitro and in silico studies of naphtho-1,3-oxazin-3(2H)-one derivatives as promising inhibitors of cholinesterase and α -glucosidase. *J. Mol Struct.*, **2020**, *1225*, 129103.

4: K. Boudebbous, W. Zemamouche, A. Debache, N. Hamdouni, A. Boudjada, Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of *N*-[(2-hydroxynaphthalen-1-yl)(3-methylphenyl)-methyl]acetamide. *Acta Cryst.*, **2018**, *74*, 1002-1005.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

I.1 Introduction:

Les réactions multicomposants (MCRs) constituent une réponse à deux défis majeurs rencontrés par la chimie pharmaceutique: la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques ainsi que leur production à un coût raisonnable, dans le respect de l'environnement. En effet, les MCR, par l'assemblage d'au moins 3 réactifs en une seule réaction de façon monotope, permettent de synthétiser une grande diversité et complexité moléculaires à travers une chimie plus efficace et plus verte, avec de bons rendements, et en réduisant fortement les déchets de réaction.

Les réactions multicomposant (MCRs) sont définies comme étant des transformations dans lesquelles au moins trois réactifs de départ sont rassemblés en « one-pot » pour former un produit final qui incorpore la totalité ou la majorité des atomes des composants de départ. [3] Le produit final est obtenu par une succession d'étapes élémentaires, et non par un couplage simultané de tous les composants, comme le montre le schéma qui suit:

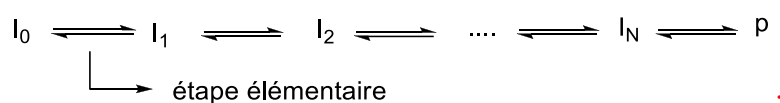


Schéma I.1

Cette réaction constitue une alternative aux synthèses divergentes. De plus, elle est devenue un outil de choix en industrie pharmaceutique, afin de créer des chimiothèques destinées au criblage à haut débit.

I.1.1 Historique de réactions à multicomposants:

La formation des α -aminoacides de Strecker en 1850 est la première réaction multicomposants par condensation d'un aldéhyde et de chlorure d'ammonium en présence de cyanure de potassium (Schéma I.2) [4] pour aboutir à un α -aminonitrile qui est par la suite hydrolysé. L' α -aminonitrile est un intermédiaire polyvalent pour la préparation d'acides aminés naturels et non naturels, les acides, les amides, et les hétérocycles contenant de l'azote [5].

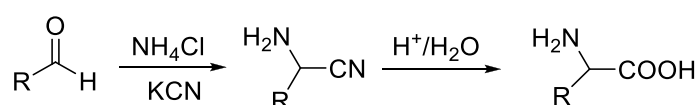


Schéma I.2

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

La synthèse de 1,4-dihydropyridines de Hantzsch, publiée en 1882, est considérée comme la première synthèse hétérocyclique multicomposants. Elle consiste en la condensation entre un aldéhyde et deux molécules de β -cétoster dans l'ammoniaque (**Schéma I.3**) [6,7]. Cette réaction a été utilisée un siècle plus tard, par la compagnie pharmaceutique Bayer AG pour synthétiser la Nifédipine, un médicament visant à guérir les maladies cardiovasculaires.

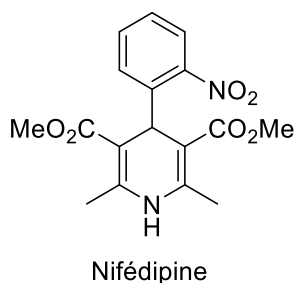
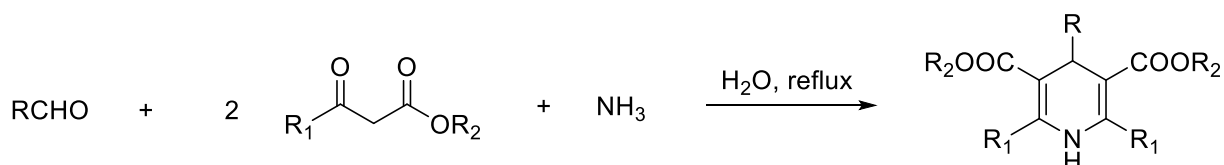


Schéma I.3

Quelques années plus tard, en 1891, le chimiste italien Pietro Biginelli a réalisé la synthèse de dihydropyridin-2-(1H)-ones à partir d'un β -cétoster, d'un aldéhyde et l'urée en milieu acide (**Schéma I.4**). [8,9]

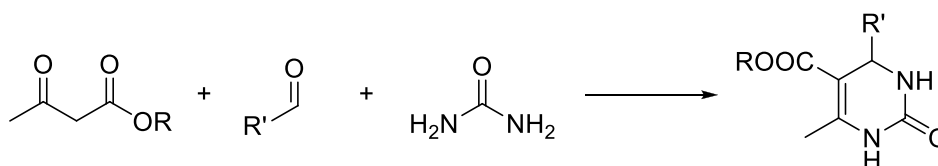


Schéma I.4

La réaction de Carl Mannich développée en 1912[10] constitue une des RMC les plus importantes en terme d'application [11,12]. Cette réaction consiste en la condensation du formaldéhyde, d'une amine secondaire et un composé carbonyle énolisable (**Schéma I.5**), conduit aux dérivés de β -aminocétone (appelées également bases de Mannich). Ainsi, elle a été impliquée dans de nombreux processus notamment pour la synthèse des produit naturels, comme exemple les alcaloïdes.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

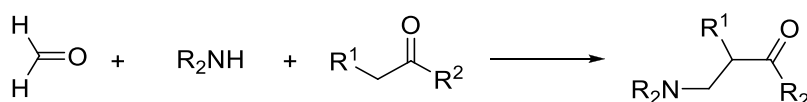


Schéma I.5

La synthèse de la tropinone par Robinson en 1917 [13] est la première application d'une réaction multicomposants à une synthèse de produit naturel à partir d'un dialdéhyde succinique, la méthylamine, et de 3-oxoglutarate de diméthyle (Schéma I.6).

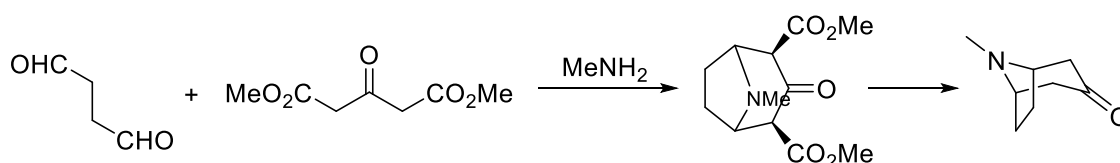


Schéma I.6

L'une des plus grandes classes de réactions multicomposant en terme à la fois de structures accessibles et de publications, celles qui font intervenir les isonitriles (notées IMCR). Au début du 20^{ème} siècle, les isonitriles ont profité d'un regain d'attention lorsqu'ils ont été introduits dans les RMC, en tant que fonctions portant un carbone divalent nucléophile.

Par ailleurs, la première RMC impliquant un isonitrile a été publiée par Passerini en 1921 [14,15]. La réaction met en jeu un acide carboxylique, un composé carbonylé et un isonitrile pour conduire à la formation d'un α -acyloxycarboxamide (Schéma I.7).

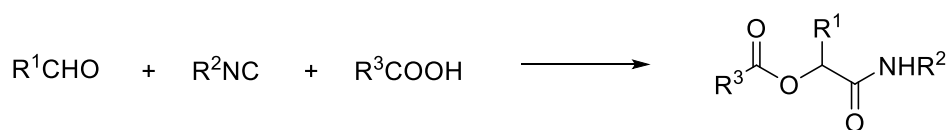


Schéma I.7

La réaction de Bucherer-Bergs décrite en 1934 par les deux chimistes Hans Theodor Bucherer et Hermann Bergs, fait intervenir un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone), le carbonate d'ammonium et le cyanure de potassium [16,17]. Elle aboutit à la formation des dérivés d'hydantoïne (Schéma I.8).

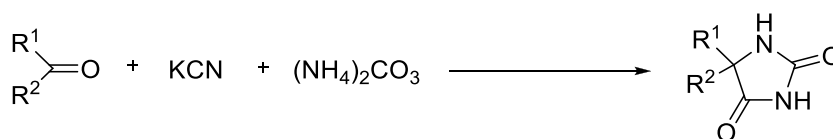


Schéma I.8

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

La variante la plus importante de la réaction de Passerini a ensuite été développée par Ugi [18,19], qui emploie quatre réactifs. Les composants les plus fréquemment utilisés sont: un aldéhyde, une amine, un acide carboxylique et un isonitrile. Elle conduit à la formation des dérivés α -amidoamides (**Schéma I.9**). Elle représente une approche très attractive pour la préparation rapide de composés complexes.

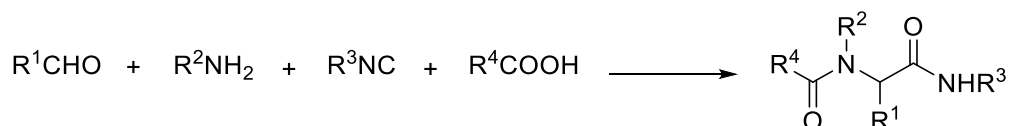


Schéma I.9

La réaction de Petasis, décrite pour la première fois en 1993 par Petasis et Akritopoulo [20,21], est réalisée à de l'acide vinylboronique comme source nucléophile dans la réaction de Mannich pour préparer les allylamines, est donc un couplage à trois composants entre un dérivé carbonylé, une amine et un composé organoboré appelé aussi « boronic acid Mannich reaction» puisque c'est un acide boronique qui est utilisé comme nucléophile (**Schéma I.10**).

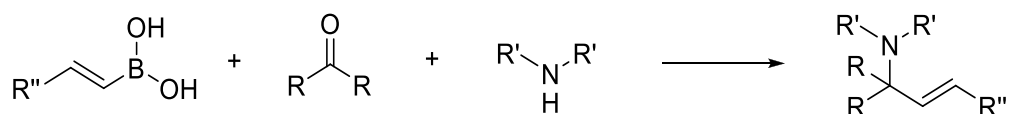


Schéma I.10

Celle qui a retenu notre attention ici est la réaction décrite en 1941 par M. Betti [22], faisant intervenir le phénol comme nucléophile dans la réaction de Mannich pour préparer les dérivés de β -naphthol phénylaminométhane et analogues. Il s'agit d'un couplage à trois composants entre le 2-naphthol, un aldéhyde et une amine. Elle est l'une des réactions multicomposants les plus appliquées pour la synthèse asymétrique rapide de composés chiraux non racémiques. De nombreux catalyseurs ont été utilisés par la suite dans le cadre de cette réaction.

Beaucoup d'efforts ont été fournis afin d'étendre le champ d'application de cette réaction de Betti et de diversifier la structure des composés cibles et donc moduler leurs propriétés pharmacologiques, par l'utilisation de divers amides/urée. En effet, l'utilisation d'amide/urée à la place d'une amine, a permis de réorienter cette réaction multicomposants vers l'obtention des dérivés 1-Amidoalkyl-2-naphthol et 1,3-Oxazine respectivement à partir de divers aldéhydes et en présence de 2-naphthols (**Schéma I.11**).

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

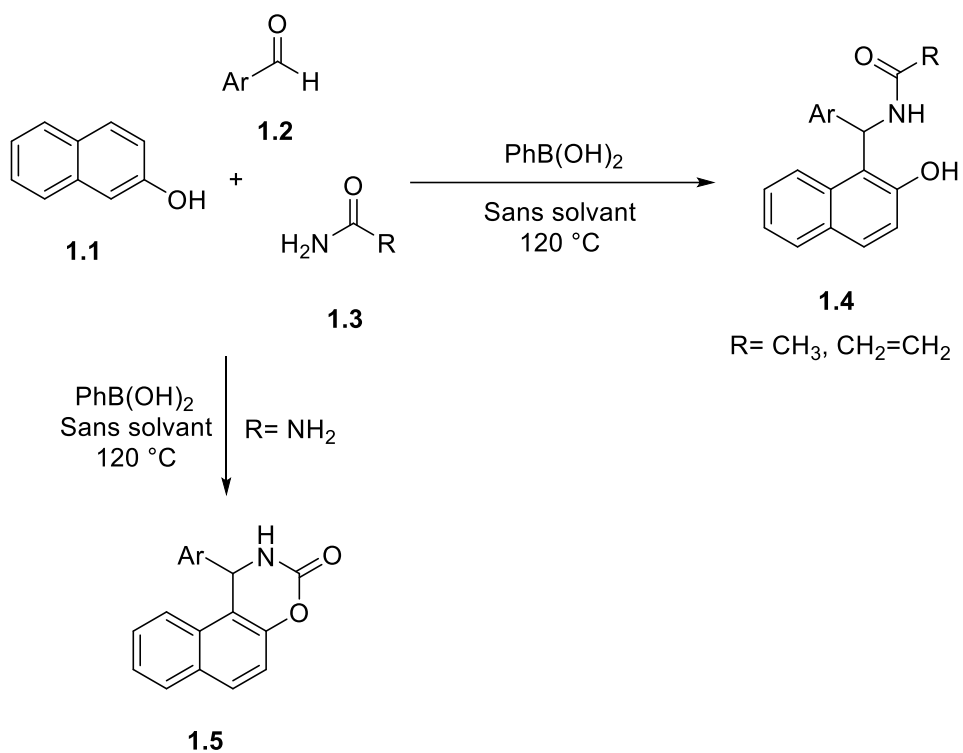


Schéma I.11

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

I.2 Intérêt biologique des α -amidoalkyl- β -naphthols et analogues:

Les α -amidoalkyl- β -naphthols sont présents dans une multitude de composés biologiquement actifs. Ils servent d'intermédiaires pour la préparation de divers principes actifs avec un large champ d'applications [23]. Les dérivés de 1-aminoalkyl naphthols, par exemple, représentent une grande famille de molécules aux activités biologiques et pharmacologiques potentielles [24,25], des antidépresseurs, anti arythmiques [26,27], antihypertenseurs et des bloqueurs de canaux de calcium Ca^{2+} [28]. En outre, le ligand de type 1-aminoalkyl alcool a été employé comme catalyseur et aussi pour la synthèse asymétrique [29,30].

Le groupe fonctionnel 1,3-amino oxygéné qui comprend des variétés de produits naturels d'importance biologique [31], composés bioactifs [32-35], des médicaments puissants [36]. Des molécules comme le Ritonavir et le Lopinavir (antibiotiques nucléosidiques et inhibiteurs de la protéase du VIH) [37], ou Sustiva (Efavirenz), un médicament utilisé pour le traitement de SIDA [38], contiennent ce type d'hétérocycle. (**Figure I.1**)

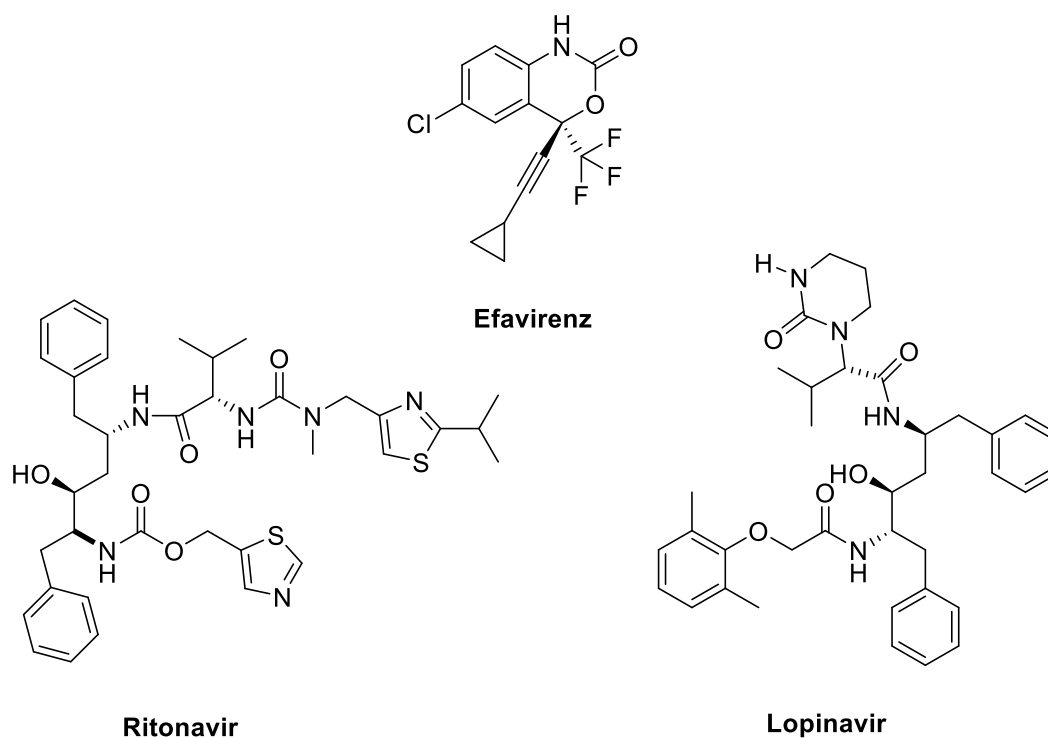


Figure I.1

Les α -amidoalkyl- β -naphthols peuvent être facilement convertis en 1,3-oxazine [39,40], qui ont reçu une attention considérable au cours des dernières années en raison de leur propriétés pharmacologiques extrêmement diversifiées, telles que des propriétés anti-rhumatismales

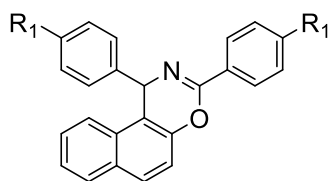
Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

[41], antibiotiques [42], anti-tumorales [43], antipsychotiques [44], antimalariales [45], anti-angineux [46], analgésiques [47], anti-convulsivantes [48], anti-hypertensives [49] et antibactériennes [50]. En particulier, les dérivés de la naphthoxazine présentent également un potentiel thérapeutique pour le traitement de la maladie de Parkinson. [51,52]

I.2.1 Les naphthoxazines antifongiques et antimicrobiennes:

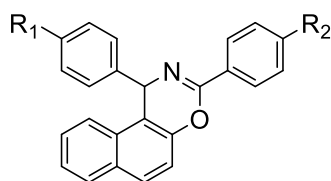
En 2012, V. Verma et *al.* [53] ont développé diverses nouvelles 1,3-disubstitués-1*H*-naphtho[1,2-*e*][1,3]oxazines qui ont été examinées pour leur activité antibactérienne *in vitro* contre des souches gram-positives *Bacillus subtilis* [MTCC 2063], *Staphylococcus aureus* [MTCC 2901] et bactéries gram-négatives *Escherichia coli* [MTCC 1652], par rapport à la Ciprofloxacine médicament de référence. Elles ont également été testées pour leur activité antifongique *in vitro* contre *Candida albicans* [MTCC 227] et *Aspergillus niger* [MTCC 8184], en utilisant le fluconazole comme médicament de référence. Tous les composés présentaient une activité *in vitro* appréciable par rapport aux souches microbiennes testées. L'activité antibactérienne des composés **1.2a**, **1.2c**, **1.2d**, **1.5a**, **1.5d**, **1.5e**, **1.5g** et **1.5h** se sont révélés plus actifs contre la bactérie *E. coli* à Gram négatif, dont les composés **1.5d** et **1.5e** ont été trouvés plus efficaces. Le composé **1.2e** était plus actif contre *S. aureus*. En général, l'activité antifongique de tous les composés s'est avérée être modérée par rapport aux espèces fongiques testées *C. albicans* et *A. niger*. Le composé **1.5i** s'est avéré être efficace contre *C. albicans* et *A. niger* parmi les composés synthétisés. (**Figure I.2**)

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti



1.2

- 1.2 (a) R₁ = H; (b) R₁ = CH₃; (c) R₁ = OCH₃;
(d) R₁ = Cl; (e) R₁ = F



1.5

- 1.5 (a) R₁ = H, R₂ = OCH₃; (b) R₁ = H, R₂ = CH₃
(c) R₁ = H, R₂ = NO₂; (d) R₁ = H, R₂ = Cl
(e) R₁ = H, R₂ = F; (f) R₁ = H, R₂ = Br
(g) R₁ = CH₃, R₂ = H; (h) R₁ = CH₃, R₂ = OCH₃
(i) R₁ = CH₃, R₂ = NO₂; (j) R₁ = CH₃, R₂ = Cl
(k) R₁ = CH₃, R₂ = F; (l) R₁ = CH₃, R₂ = Br

Figure I.2

I.2.2 Les dérivés 1,3-disubstitué-1H-naphtho[1,2-e][1,3]oxazines antagonistes de la prolifération des cellules cancéreuses pulmonaires, mammaires et coliques.

En 2012, V. Verma et *al.* [53] ont préparé une série de nouvelles 1,3-disubstitué-1H-naphtho[1,2-e][1,3]oxazines et l'ont examinée pour la cytotoxicité *in vitro* sur un panel de lignées de cellules cancéreuses humaines (MCF-7, A549, HCT-116 et PC-3). Dans cette étude, **1.6** et **1.7** produisent une inhibition dépendante de la concentration de la prolifération cellulaire sur une lignée de cellules cancéreuses MCF-7, A549 et HCT-116. Les résultats des tests ont indiqué que les deux composés **1.6** et **1.7** ont montré plus d'efficacité contre la prolifération des cellules du sein, du poumon et du côlon. (Figure I.3)

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

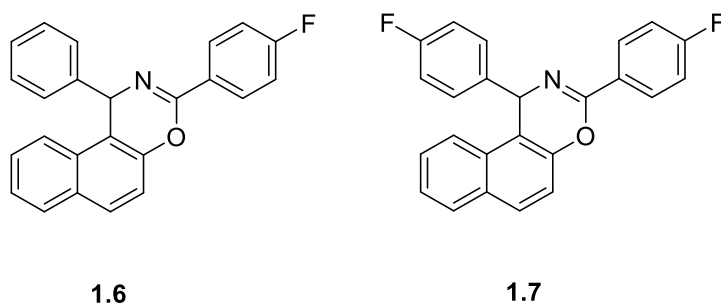


Figure I.3

I.2.3 Les 1,3-Oxazines analogues de l'éfavirenz (Sustiva™) en tant qu'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1:

En 2001, Cocuzza et *al.* [54] ont rapporté la synthèse de deux séries analogues d'Efavirenz (Sustiva™), et décrit l'effet de la modification et du remplacement du cycle cyclopropane par un hétérocycle à cinq ou six chaînons. Les résultats des essais de l'activité antivirale des composés synthétisés contre les virus mutants de type sauvage et de type K103N, ont montré que tous les hétérocycles employés, à l'exception du 4-pyridyl, peuvent effectivement remplacer le cycle cyclopropane d'Efavirenz pour donner des analogues qui conservent une activité puissante contre le VIH-1 de type sauvage. Des Composés sélectionnés ont également été testés contre le virus K103N. Alors qu'un certain nombre de ces analogues ont montré une puissance équivalente à Efavirenz contre ce mutant clé. (**Figure I.4**)

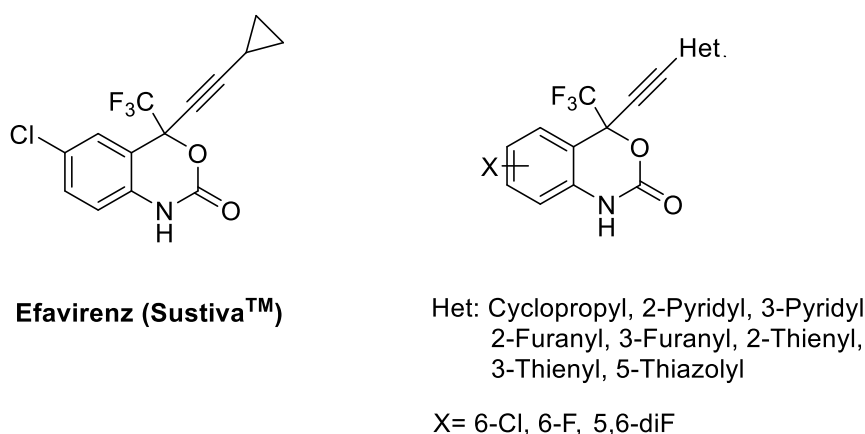
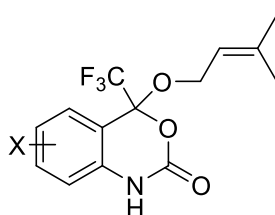


Figure I.4

Une autre série dans laquelle l'ensemble de la chaîne latérale cyclopropylacétylène d'Efavirenz a été remplacé par des groupes alkyloxy. L'examen des résultats des essais de

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

l'activité antivirale des composés cibles a révélé que la longueur optimale de la chaîne latérale est de quatre ou cinq et que des substituants plus gros entraînent une diminution de l'activité. Cependant, l'insertion de l'insaturation, contenant une liaison double ou triple, fournit le composé le plus puissant contre les virus de type sauvage et K103N. Alors que l'incorporation de groupes électro-négatifs (Cl, F, CN, OMe) entraîne une réduction marquée de la puissance. La chaîne latérale optimale est le diméthallyloxy, et les trois composés (**1.8**, **1.9** et **1.10**) qui incorporent cette chaîne latérale dans cette série, sont les plus puissants contre les virus de type sauvage et K103N. (**Figure I.5**)



1.8; X= 6-Cl

1.9; X= 6-F

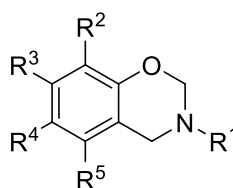
1.10; X= 5,6-diF

Figure I.5

I.2.4 Les dihydro-1,3-oxazines antitumoraux

En 1963, Chylińska et *al.* [55] ont rapporté la synthèse et l'activité cancérostatique d'un certain nombre de composés dihydro-1,3-oxazine condensés en positions 5 et 6 avec des cycles aromatiques. Les résultats des tests de l'activité cytotoxique *in vitro* contre le sarcome d'ascite amobarbitale et le carcinome d'ascite d'Ehrlich ont montré que parmi les composés testés, seulement 3 n'ont montré aucune activité. Certains composés ont montré une activité très forte contre les deux types de cellules tumorales. Des études *in vivo* ont également été effectuées sur certains composés qui présentaient une activité *in vitro* forte ou modérée. Les composés **1.11** et **1.12** présentent une inhibition modérée de la croissance tumorale. La plus forte inhibition de 55 % ou 58 % a été obtenue avec respectivement les composés **1.13** et **1.14**. (**Figure I.6**)

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti



1.11 R₁= C₆H₅, R₂= H, R₃= H, R₄= Br, R₅= H

1.12 R₁= CH₂C₆H₅, R₂= H, R₃= H, R₄= CH₃, R₅= CH₃

1.13 R₁= CH₂C₆H₅, R₂= H, R₃= H, R₄= Br, R₅= H

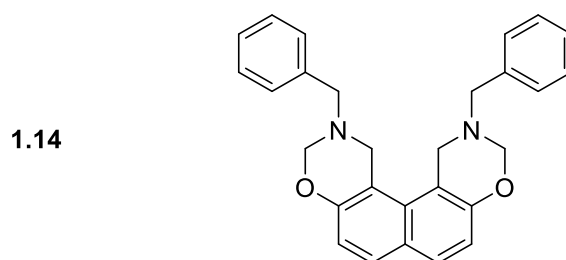


Figure I.6

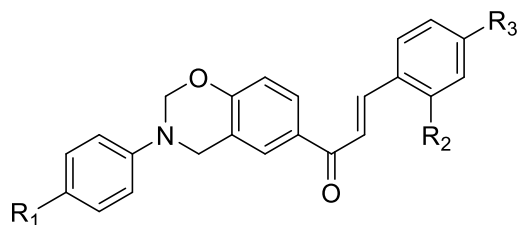
I.2.5 Les dérivés 1,3-benzoxazines anti-inflammatoires, analgésiques et ulcérogènes

L'une des techniques les plus couramment utilisées pour le dépistage et l'évaluation des médicaments anti-inflammatoires est basée sur la capacité de ces agents à inhiber l'œdème produit dans la patte arrière du rat par injection d'un agent phlogistique tel que la levure de bière, la formaline, le dextran et l'albumine d'œuf [56].

M. Akhter *et al.* [57] ont signalé une synthèse assistée par micro-ondes de certains nouveaux dérivés du 1,3-benzoxazines. Tous les composés nouvellement synthétisés ont été évalués pour l'activité anti-inflammatoire, en utilisant la méthode d'inhibition de l'œdème de patte de rat induite par le carraghénane [56]. Tous les composés testés ont montré une inhibition de l'œdème variant de 51 à 75 %. Les composés **1.16**, **1.17**, et **1.18** se sont révélés les plus puissants avec une inhibition en pourcentage de 75, 70 et 72 % de l'œdème des pattes du rat, comparativement à l'ibuprofène comme médicament de référence avec une inhibition en pourcentage de 82 %. En 1957, L'activité analgésique a été effectuée sur des souris albinos [58], les composés testés ont montré une activité analgésique de l'ordre de 52%. En outre, les composés les plus actifs ont également été testés pour leur irritation gastrique, et il a été constaté que ces agents étaient moins irritants pour la muqueuse gastrique que la norme comme indiqué par l'indice de gravité (IG). Les composés testés (**1.15**, **1.16**, **1.17** et **1.18**)

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

présentaient une IS variant de 0,08 à 0,25 par rapport à la valeur de 1,0 de l'ibuprofène comme médicament standard. (Figure I.7)



- 1.15 R₁ = OCH₃, R₂ = H, R₃ = Cl
1.16 R₁ = OCH₃, R₂ = Cl, R₃ = Cl
1.17 R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = OCH₃
1.18 R₁ = CH₃, R₂ = Cl, R₃ = Cl

Figure I.7

I.3 Méthodes de préparation des α -amidoalkyl- β -naphthols

I.3.1 La synthèse originale de Betti:

La réaction décrite en 1941 par M. Betti [22], faisant intervenir le β -naphthol comme nucléophile dans la réaction de Mannich pour préparer les dérivés de β -naphtholphénylaminométhane et analogues, est donc un couplage à trois composants entre le 2-naphthol, un aldéhyde et une amine appelée aussi «base de Betti». Elle est l'une des réactions multicomposants les plus appliquées pour la synthèse asymétrique rapide de composés chiraux non racémiques.

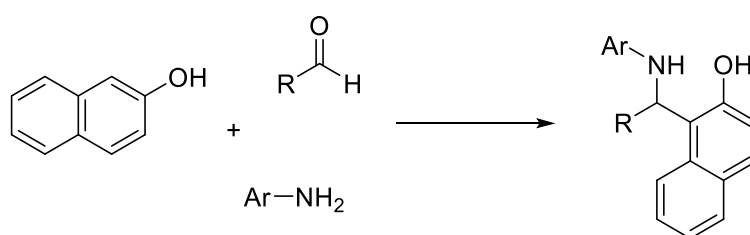


Schéma I.12

I.3.2 Les méthodes de synthèse améliorées:

Beaucoup d'efforts ont été fournis afin d'étendre le champ d'application de cette réaction de Betti et de diversifier la structure des composés cibles et donc moduler leurs propriétés pharmacologiques, par l'utilisation de divers amides/urée. En effet, l'utilisation d'amide/urée à la place d'une amine, a permis de réorienter cette réaction multicomposants vers l'obtention

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

des dérivés 1-amidoalkyl-2-naphthol et 1,3-oxazine respectivement à partir de divers aldéhydes et en présence de 2-naphthols. De nombreux catalyseurs ont été utilisés par la suite dans le cadre de cette réaction.

I.3.2.1 Étude catalytique de divers acides de Lewis (acide solide)

Divers catalyseurs de l'acide de Lewis ont été explorés pour la synthèse d'amidoalkyl-naphthols, et qui sont du sulfate d'hydrogène de potassium de cuivre *p*-toluène sulfonate [59], $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [60], bismuth(III)nitrates pentahydraté [61], $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ [62], zinc benzènesulfonate (ZBS) [63], tétrachlorure d'étain (SnCl_4) [64], $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ [65], sulfate de magnésium [66], triflate de zirconium [67], ZnCl_2 [68], $[\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2]$ [69], $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6]$ [70], tetrachlorosilane (TCS) [71], acide trichloroisocyanurique [72], sulfate d'aluminium. [73]

En 2017 Deepam et *al.* ont décrit une synthèse simple, efficace, moins coûteuse et rentable de quelques 1-amidoalkyl-2-naphthol à partir de la vanilline, 2-naphthol et benzamide et 1-aminoalkyl-2-naphthol à partir de vanilline, 2-naphthol, et 4-nitroaniline, utilisant l'acide tannique comme catalyseur, qui se trouve naturellement dans les polyphénols végétaux. L'acide tannique a été introduit comme un nouveau catalyseur d'acide de Lewis, biodégradable, bon marché et efficace. Le mélange réactionnel a été porté à 100 °C sans solvant sous différentes conditions de chauffage et d'agitation. [74] (**Schéma I.13**)

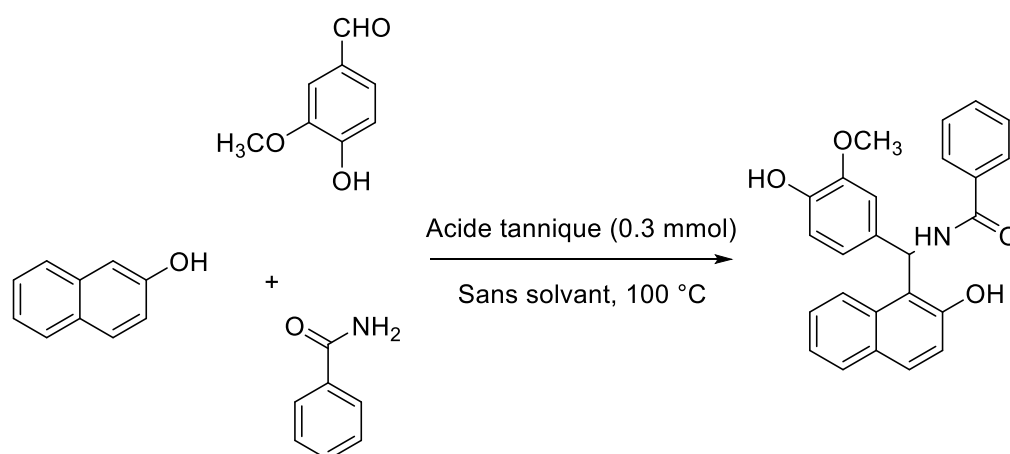


Schéma I.13

En 2018, Ahmad et *al.* ont synthétisé et identifié du chlorure de l'acide 4,4'-bipyridinium sulfonique $\{[\text{SO}_3\text{H}-4,4'\text{-bipyridine}-\text{SO}_3\text{H}]\text{Cl}_2\}$, par la réaction de la 4,4'-bipyridine (1 mmol) avec l'acide chlorosulfonique (2 mmol), en tant que nouvel acide solide et catalyseur efficace

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

pour la préparation de différents dérivés des phénols amidoalkyliques et des phénols bis amidoalkyliques en tant que nouvelle catégorie de composés à 110 °C dans des conditions sans solvant [75].(Schéma I.14)

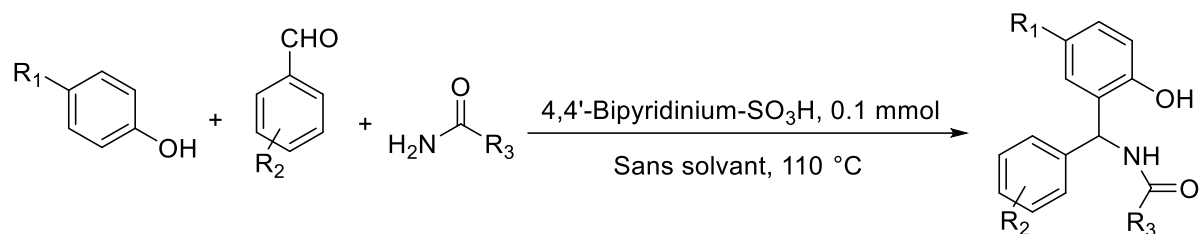


Schéma I.14

I.3.2.2 Étude catalytique de divers acides de Brönsted

Divers catalyseurs d'acide de Brönsted ont été explorés pour la synthèse d'amidoalkyl-naphthols et qui sont le KHSO₄ [76], le sel de sodium de l'acide 1-hexanesulfonique [77], le dodécacungstocobaltate de potassium trihydraté (K₅CoW₁₂O₄₀.3H₂O) [78], le N,N,N',N'-tetrabromobenzène-1,3-disulfonamide [79], le polyoxomolybdates substitués au vanadium (V) (HPAs) i.e. H₄ [PMO₁₁VO₄₀], H₅ [PMO₁₀V₂O₄₀], H₆ [PMO₉V₃O₄₀] [80], l'acide dodécylphosphonique (DPA) [81], le sulfate d'hydrogène ferrique [82], le POCl₃/Na₂B₄O₇ [83], le N-méthyl-2-pyrrolidine sulfatehydrogène [84], l'acideborique(H₃BO₃) [85], le nitrated'éthylammonium (EAN) [86], l'acide silicotungstique (H₄SiW₁₂O₄₀) [87], l'acidesuccinique [88], l'acidechloroacétique [89], le pentafluorophénylammoniumtriflate (PFPAT) [90].

En 2017 Saghanezhad et *al.* ont introduit la caféine-H₃PO₄ avec de la caféine-HClO₄ et la caféine-HNO₃ catalysant la synthèse des 1-amidoalkyl-2-naphthols par une réaction multi-composants par condensation entre les arylaldéhydes, le 2-naphthol et l'amide ou l'urée dans des conditions thermiques sans solvant. Cette méthodologie présente plusieurs avantages, notamment un rendement élevé du produit, un temps de réaction court et une procédure de mise au point facile [91]. (Schéma I.15)

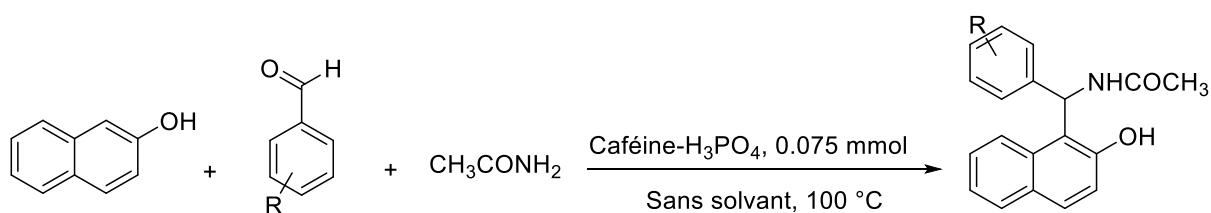
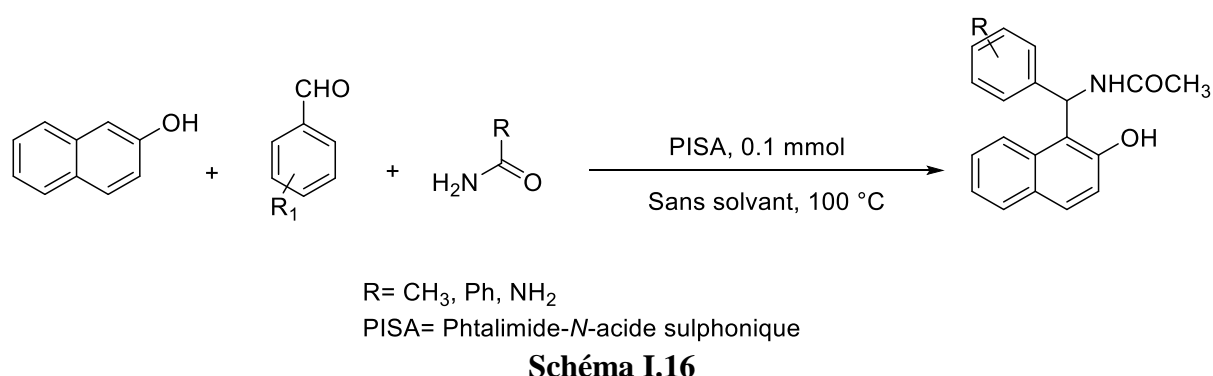


Schéma I.15

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

Dans la même année, Kiyani et *al.* rapportent l'acide phthalimide-N-sulfonique (PISA) comme organocatalyseur acide solide pour la synthèse d'une variété de 1-amidoalkyl-2-naphthols. Une réaction à trois composants a été réalisée pour préparer le 1-amidoalkyl-2-naphthols dans des conditions sans solvant à 100 °C durant 4-18 minutes, et le produit désiré a été formé avec des rendements de 75-97%. Les caractéristiques remarquables de ce protocole étaient la simplicité opérationnelle, une économie élevée d'atomes, un processus respectueux de l'environnement, un catalyseur recyclable, des solvants organiques non dangereux et un rendement élevé. [92] (**Schéma I.16**)



I.3.2.3 Effet catalytique des liquides ioniques

De nos jours, les liquides ioniques sont également apparus comme une alternative écologique et prometteuse aux catalyseurs acides de Brønsted [93, 94]. Divers catalyseurs liquides ioniques ont été explorés pour la synthèse d'amidoalkyl-naphthols: l'anion (1,1'-hexane-1,6-diylbis(3-méthylpyridinium)tétrachlorocobaltate(II) (C₆(Mpy)₂)[CoCl₄]²⁻) [95], le [MPyrrSO₃H]Cl et [MMorSO₃H]Cl [96], sels d'imidazolium fonctionnalisés de l'acide sulfonique {[Msim]Cl}, {[Dsim]Cl} ou {[Msim]AlCl₄} [97].

En 2017 Dehghan et *al.* ont rapporté la préparation de nouveaux liquides ioniques de type acides de Brønsted, [MPyrrSO₃H]Cl et [MMorSO₃H]Cl les ont utilisé comme catalyseurs efficace pour la synthèse de α -amidoalkyl- β -naphthols à partir des trois réactifs classiques de départ sans solvant (**Schéma I.17**) [98]. Les avantages de cette méthodologie sont la Haute activité des catalyseurs, la simplicité opérationnelle, la réutilisabilité jusqu'à cinq cycles sans aucune perte significative de l'activité catalytique et sans l'utilisation supplémentaire de tout solvant volatil et dangereux, ce qui donne un excellent rendement.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

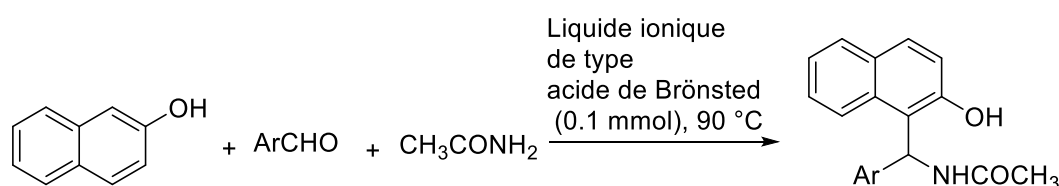


Schéma I.17

Récemment, en 2019, Bahrami et *al.* ont introduit les nanoparticules Fe₃O₄ à revêtement de silice-méthylènetétramine-fonctionnalisées comme catalyseur hétérogène réutilisable pour la synthèse des dérivés de 1-amidoalkyl-2-naphtols par une réaction de condensation à trois composants en one-pot entre β-naphtol, des aldéhydes et des amides. Le catalyseur a été retiré et réutilisé au moins cinq fois de façon continue, sans aucun dommage à l'activité catalytique (Schéma I.18) [99].

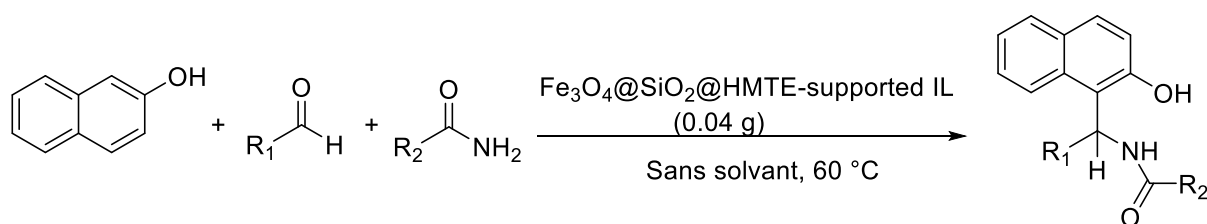


Schéma I.18

I.3.2.4 Effet catalytique des catalyseurs supportés

Le support de catalyseur est un matériau, généralement solide avec une grande surface, sur lequel un catalyseur est fixé. Ainsi, une tentative est généralement faite pour maximiser la surface d'un catalyseur en le distribuant sur le support. Le support peut être inerte ou participer aux réactions catalytiques. De nombreux types de carbone, d'alumine et de silice sont utilisés comme supports typiques. [100-103]

Divers catalyseurs ont été explorés pour la synthèse des amidoalkyl-naphtols et sont des liquides ioniques à base de benzimidazolium fonctionnalisés à base de gel de silice-SO₃H[103], la résine mélamine-formaldéhyde supportée H⁺ (MFRH) [103], acide dicationique à base de -PEG [104], le SiO₂ acide méthane sulfonique supporté [105], le trichlorure d'antimoine supporté par la silice (SbCl₃-SiO₂) [106], l'acide-5-sulphosalicylique [107], l'acide sulfurique de cellulose [108].

En 2017, Shaterian et *al.* ont introduit la condensation à trois composants du β-naphtol, des aldéhydes aromatiques et des amides ou carbamates en présence d'acide phosphorique

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

supporté par l'alumine (H_3PO_4/Al_2O_3) en tant que catalyseur efficace pour aboutir aux amidoalkyl-naphthols désirés et α -carbamato-alkyl- β -naphthols respectivement en conditions douces exemptes de solvant. La synthèse de 2-arylbenthiazoles résultant de la réaction d'aldéhydes aromatiques et de 2-amino thiophénol a également été signalée dans des conditions douces sans solvant. Ce catalyseur présente plusieurs avantages, notamment des conversions élevées, un temps de réaction plus court, une réaction plus propre et une bonne réutilisabilité [109]. (Schéma I.19)

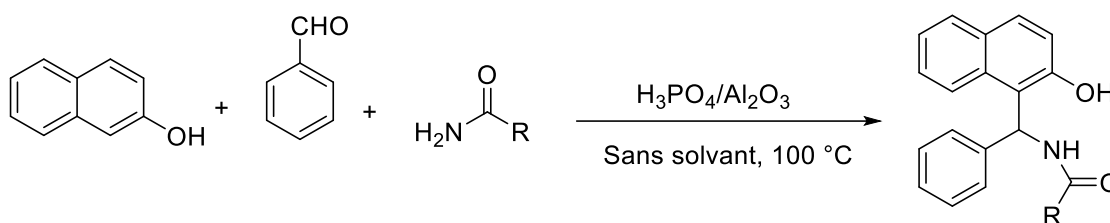


Schéma I.19

En 2018, Kumar *et al.* ont rapporté un protocole pratique pour la synthèse d'une série d'amidoalkyl naphthols à bon rendement par une réaction en un seul pot de 2-naphtol avec divers aldéhydes aromatiques et benzamide dans des conditions sans solvant à 100 °C, utilisant une quantité catalytique de polyéthène glycol sulfoné (PEG-SO₃H) en tant que catalyseur polymérique homogène efficace et respectueux de l'environnement. Le catalyseur est utile à des fins industrielles en raison de sa réutilisabilité. Cette approche synthétique offre plusieurs avantages, notamment des temps de réaction courts, des conditions sans solvant, la recyclabilité du catalyseur et des rendements élevés du produit [110]. (Schéma I.20)

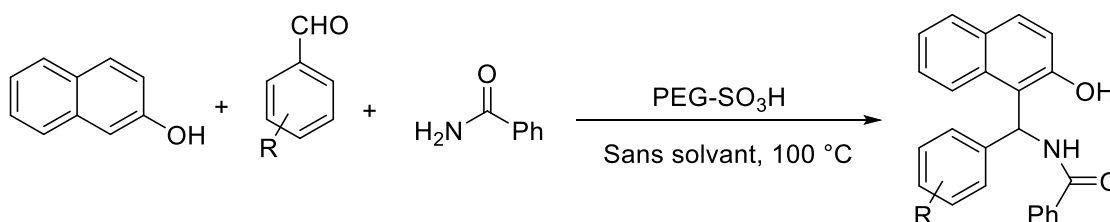


Schéma I.20

I.3.2.5 Effet catalytique des acides divers

Plusieurs catalyseurs variés ont été explorés pour la synthèse des amidoalkyl-naphthols qui comprennent l'arézéolite H-BEA [111], MoO₃-ZrO₂ [112], I₂-Al₂O₃ [113], mélamine-Br₃ [114], acide chlorhydrique phosphonitrilique [115].

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

Une nouvelle approche pour la synthèse en un seul pot du 1-amidoalkyl-2-naphthols dans des conditions sans solvant a été développée par Kumar et *al.* en 2017 en utilisant l'acide β -cyclodextrin-butane sulfonique (β -CBSA) qui a été un catalyseur efficace et qui peut être préparé facilement dans une procédure en une seule étape à partir de β -cyclodextrine [116]. (Schéma I.21)

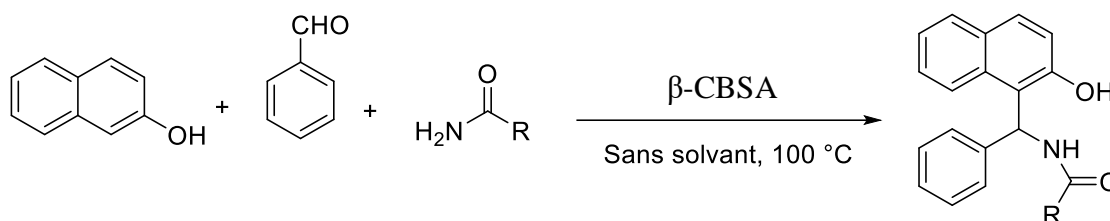


Schéma I.21

En 2018 Rekunge et *al.* ont étudié une nouvelle méthodologie pour la synthèse à un seul pot de plusieurs composants d'(amido/amino) alkyl-2-naphthols utilisant la terre de Fuller activée comme catalyseur efficace et vert. Ce catalyseur hétérogène présente plusieurs avantages: facilité de préparation, stabilité, réutilisabilité et respect de l'environnement [117]. (Schéma I.22)

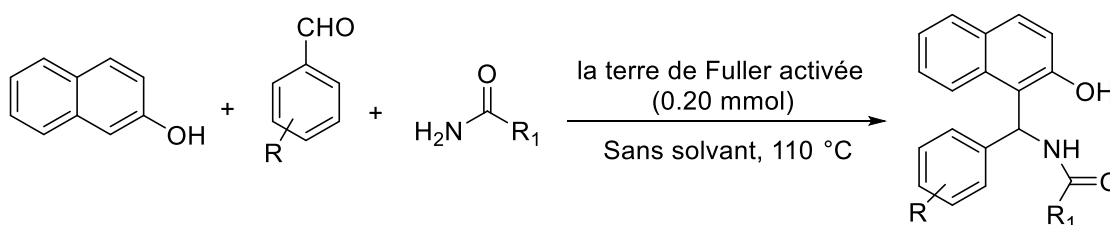


Schéma I.22

I.3.2.6 Effet catalytique des catalyseurs à base de nanomatériaux

Divers catalyseurs à base de nanomatériaux ont été explorés pour la synthèse d'amidoalkyl-naphthols qui sont des nano sulfates de zirconium [118], Fe₃O₄-Nps [119], nano SnCl₄-SiO₂ [120], S₈-NP [121], acide sulfurique de nano-silice [122], nanoparticule d'oxyde d'étain dopé au nickel (Ni-dopedSnO) [123], nanoparticules d'oxyde d'étain enrobées d'acide perchlorique (nanoTiO₂-HClO₄) [124], nano-Fe₃O₄ nanotubes de carbone modifiés [125].

En 2016, Esfahani et *al.* ont synthétisé des nanoparticules d'acide aluminat sulfonique (NP ASA) par une réaction d'acide chlorosulfonique net et d'aluminat de sodium et caractérisées par FTIR, diffraction de poudre à rayons X, microscopie électronique à transmission, analyse

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

thermique gravimétrique et technique de diffusion/réflectance UV. L'activité catalytique de la nanoparticule synthétisée a été étudiée dans le cadre d'une transformation multicomposants en one pot pour la synthèse de dérivés du 1-amidoalkyl-2-naphthols [126]. (Schéma I.23)

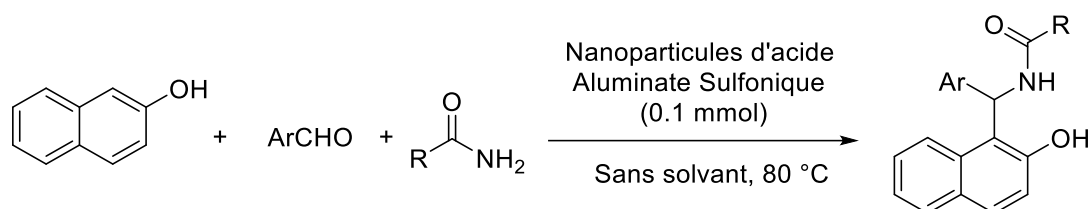
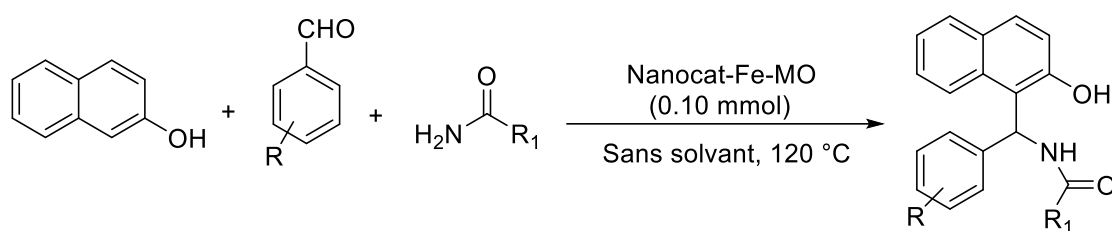


Schéma I.23

Récemment, en 2018, Bankar et *al.* ont proposé une autre procédure de synthèse des dérivés du naphthalène amidoalkylique par une transformation en un seul pot, en présence de magnétite (Fe₃O₄) oxyde de molybdène supporté (MoO₃) qui a été synthétisé dans un milieu aqueux à partir de précurseurs simples de départ. La réaction a été réalisée dans un état exempt de solvants en utilisant des méthodes d'irradiation conventionnelles et à micro-ondes. Le catalyseur s'est révélé très actif et pouvait être réutilisé sept fois sans perte notable d'activité catalytique. Temps de réaction courts, bon rendement de réaction (80-95%), la mise au point facile et le recyclage du catalyseur ont été les avantages du protocole proposé [127]. (Schéma I.24)



Nanocat Fe-MO = Magnétite (Fe₃O₄) oxyde de molybdène supporté (MoO₃)

Schéma I.24

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

I.4 Méthodes de préparation des naphtho[1,2-e][1,3]oxazines

La recherche de nouveaux procédés de synthèse des dérivés du naphthoxazinone reste une préoccupation constante des chimistes organiques dans le but d'améliorer les rendements, les temps de réaction et, dans la mesure du possible, le respect de l'environnement. Actuellement, la meilleure méthode de synthèse pour les dérivés de naphthoxazinone de synthèse est la réaction multicomposante entre le 2-naphtol, les aldéhydes aromatiques et l'urée en présence d'une variété de catalyseurs. D'après la littérature, peu de travaux ont été rapportés concernant la mise au point d'un catalyseur efficace pour l'obtention des dérivés Naphthoxazinones.

En 2006, Dabiri *et al.* [128] ont rapporté une nouvelle et efficace synthèse en un seul pot de dérivés de naphthoxazine-3-one avec des rendements modérés à élevés en utilisant des réactions de cyclocondensation à trois composants de β -naphtol, d'aldéhydes aromatiques et l'urée en présence d'une quantité catalytique de l'acide *p*-toluène sulfonique, dans des conditions thermiques sans solvant ou par irradiation micro-ondes. De plus, le remplacement du β -naphtol par l' α -naphtol dans les deux conditions aucune évaluation n'a été réalisée. (Schéma I.25)

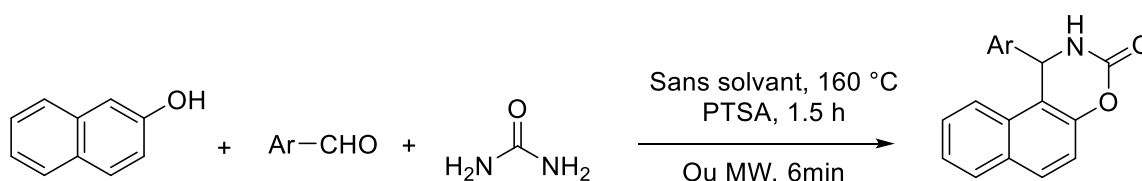


Schéma I.25

Dabiri *et al.* [129] ont rapporté une méthode simple et respectueuse de l'environnement pour la synthèse de dérivés de naphthoxazine-3-one, via la condensation d'aldéhydes aromatiques avec du carbamate et du naphtol suivie d'une cyclisation dans un milieu liquide ionique. Les dérivés de carbamatoalkylnaphtol ont été synthétisés avec de bons rendements par condensation de naphtol, aldéhydes aromatiques et carbamate. La cyclisation des dérivés carbamatoalkylnaphtol s'est produite dans un milieu liquide ionique pour donner des aryldihydronaphtoxazinones. Alternativement, la séquence de réaction peut également être effectuée en une seule étape par condensation et cyclisation en milieu liquide ionique avec des rendements modérés. (Schéma I.26)

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

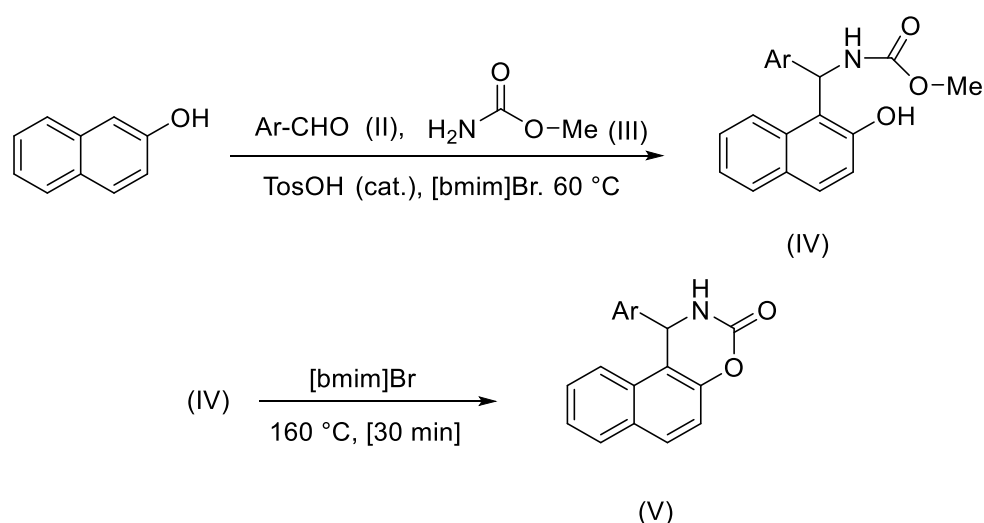


Schéma I.26

Montazeri et *al.* [130] ont rapporté une méthode efficace en un seul pot pour la préparation de dérivés de 1,2-dihydro-1-arylnaphto[1,2-e][1,3]oxazine-3-one via une réaction de cyclocondensation à trois composants entre 2-naphtol, aldéhydes aromatiques et l'urée avec des rendements élevés, catalysés par l'hydroxyde de tétraméthylammonium (TMAH) à température ambiante dans des conditions sans solvant. Un traitement facile, un faible coût et une disponibilité commerciale immédiate du catalyseur font de la procédure une alternative intéressante aux méthodes existantes pour la synthèse de dérivés naphthoxazine-3-ones. (Schéma I.27)

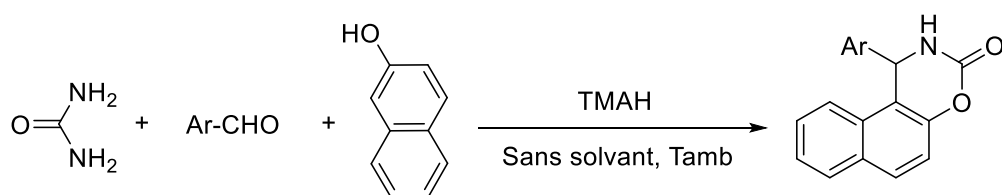


Schéma I.27

En 2015, Khodabakhsh et *al.* [131] ont rapporté que l'acide propyl-S-sulfonique lié à la silice catalysait efficacement la synthèse de dérivés de naphthoxazine-3-one via la réaction de condensation à trois composants du β -naphtol, des aldéhydes aromatiques et de l'urée à 150 °C dans des conditions sans solvant. Le catalyseur s'est révélé très actif et pouvait être réutilisé cinq fois sans perte notable d'activité catalytique. La simplicité de la procédure écologique douce et sûre, et la réutilisation du catalyseur sont les avantages de cette méthode. (Schéma I.28)

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

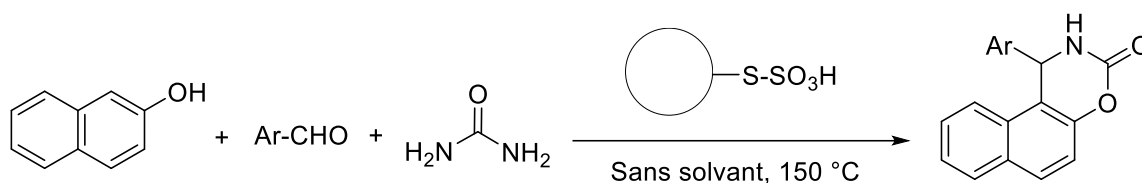


Schéma I.28

Dans le but d'étendre la portée de la condensation chimiosélective à trois composants du β -naphtol, des arylaldéhydes et de l'urée, en 2011, Lei et *al.* [132] ont décrit une nouvelle méthode de synthèse des dérivés Naphthoxazinones, dans des conditions sans solvant à 150°C en présence de 10 % en mole de chlorhydrate de thiamine (VB1) comme catalyseur, avec d'excellents rendements (85–94%). (Schéma I.29)

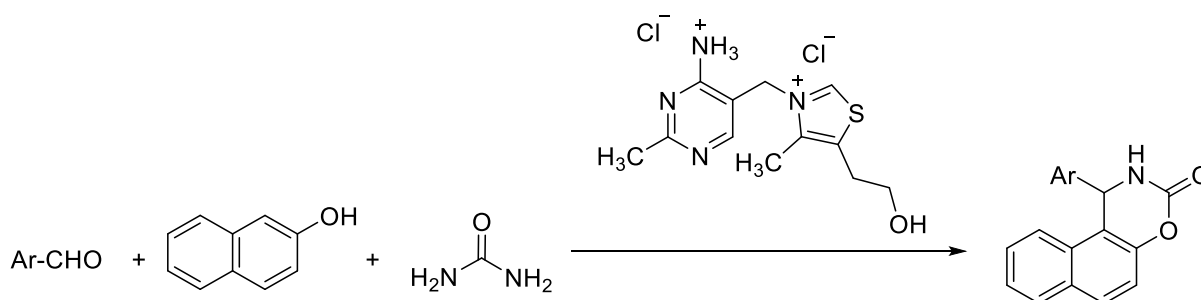
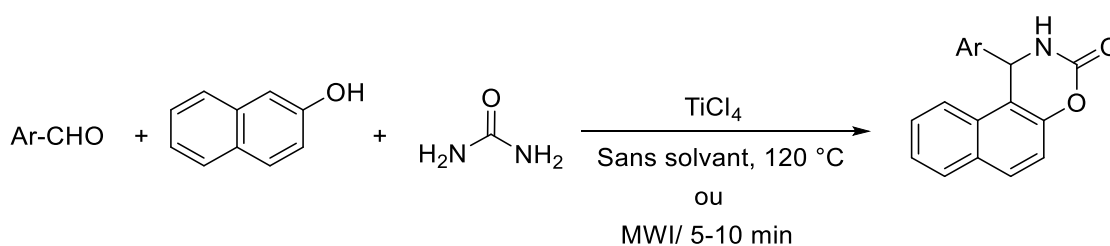


Schéma I.29

En 2013, Hunnur et *al.* [133] ont décrit une synthèse simple, efficace et rentable de dérivés 1,2-dihydro-1-arylnaphto[1,2-*e*][1,3]-oxazin-3-one avec un excellent rendement, via une réaction à trois composants, utilisant le tétrachlorure de titane TiCl₄ (10 mol%) comme catalyseur d'acide de Lewis nouveau dans cette réaction, bon marché et efficace. La réaction a été réalisée dans des conditions exemptes de solvants en utilisant des méthodes d'irradiation conventionnelles et à micro-ondes. Une manipulation facile, la non-toxicité et l'économie du catalyseur ont été les avantages du protocole proposé. (Schéma I.30)



Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

Schéma I.30

Kumar et *al.* [134] ont rapporté une méthodologie efficace utilisant des nanoparticules de cuivre pour la préparation de dérivés condensés de 2-naphtol 1,3-oxazinone employant une réaction de condensation en un pot en présence de K_2CO_3 et de nanoparticules de cuivre dans le PEG-400, qui offre plusieurs avantages, à savoir rendements élevés, réaction propre, temps de réaction courts, recyclabilité du catalyseur et procédure de traitement simple. (**Schéma I.31**)

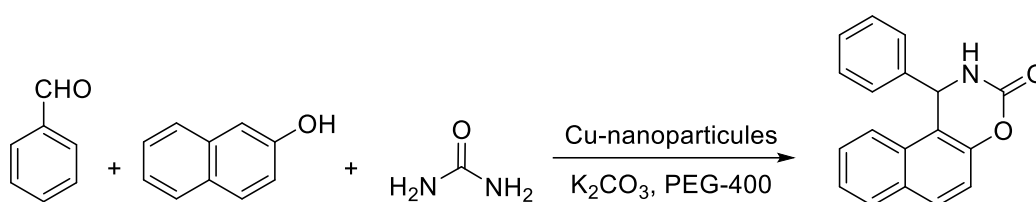


Schéma I.31

Une voie de synthèse générale simple et efficace pour la synthèse de 1,2-dihydro-1-arylnaphto[1,2-*e*][1,3]oxazine-3-one et de dérivés 14-substitués-14*H*-dibenzo[*a,j*]xanthènes, a été développée par Dharma Rao et *al.* [135] en utilisant des nanoparticules d'oxyde de zinc (ZnO-NPs) dans des conditions thermiques et sans solvant. L'union du 2-naphtol, aldéhyde, urée permettant la synthèse desnaphto[1,2-*e*][1,3]oxazinones avec d'excellents rendements. Les principales caractéristiques de cette méthode sont des conditions de réaction douces, la compatibilité environnementale, la facilité d'isolement du produit et une excellente réutilisation du catalyseur. (**Schéma I.32**)

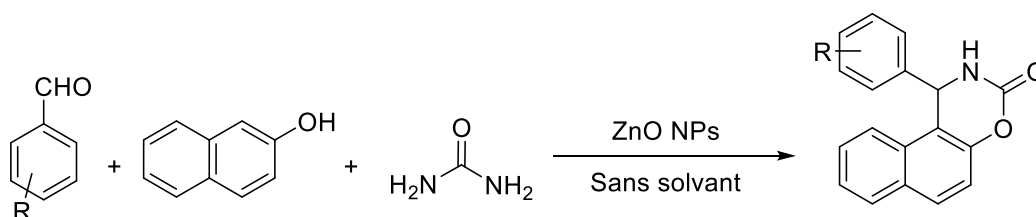


Schéma I.32

D'après une lecture comparative et qui est basée sur plusieurs critères d'évaluation: la disponibilité du catalyseur, le rendement obtenu, le coût, l'appareillage et les techniques utilisés. Nous constatons que l'emploi des nanoparticules a été largement rapporté. Malgré leurs avantages en termes de rendement et de recyclage, leur préparation implique souvent

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

l'acquisition d'un certain savoir faire et l'emploi de matériels sophistiqués et inaccessibles tels que l'ATG, le SEM et les DRX.

L'utilisation des liquides ioniques a permis l'obtention des 1-Amidoalkyl-2-Naphthols avec de bons rendements. Le recyclage des différents liquides ioniques représente un avantage pour ce genre d'espèces, cependant, leur préparation est longue, laborieuse et, par conséquent coûteuse.

D'autres catalyseurs de nature organique ont été aussi utilisés pour la préparation de cette famille de composés. Les rendements sont satisfaisants, cependant, leur disponibilité limitera leurs utilisations.

Dans l'objectif d'améliorer les protocoles expérimentaux existant d'une part et de développer un catalyseur plus efficace rendant cette réaction plus attractive d'une autre part, nous avons recherché, dans cette première partie, une nouvelle méthode d'accès aux dérivés 1-amidoalkyl-2-naphthols et naphthoxazinones à partir de 2-naphthol, amide/urée et d'aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatique différemment substitués par l'utilisation d'un catalyseur plus simple et plus efficace.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

I.5 Résultats et Discussion:

I.5.1 Préparation des dérivés de α -amidoalkyl- β -naphthols catalysée par l'acide phénylboronique :

Une variation des paramètres réactionnels a été réalisée afin de mettre au point les conditions de réaction les plus favorables pour la synthèse des dérivés 1-amidoalkyl-2-naphthols. Pour cela, dans un premier temps, nous avons sélectionné le *m*-tolualdéhyde comme substrat modèle avant de généraliser cette réaction sur une librairie d'aldéhydes aromatiques différemment substitués. Les mêmes réactions ont été testées dans différents solvants et par l'emploi de l'acide phénylboronique (10 mol %). Pour les réactions réalisées dans l'éthanol/eau (entrée 2), le 1,4-dioxane (entrée 3) ainsi que la réaction dans le dichlorométhane (entrée 5) n'ont pas données le produit souhaité. Lors de l'utilisation de 1,2-dichloroéthane une légère conversion des produits de départ est observé et la réaction donne le dérivé 1-amidoalkyl-2-naphthol recherché mais avec un faible rendement de 15%. En revanche la réaction effectuée dans un milieu sans solvant à 80 °C a fourni la base de Betti désirée avec un rendement plus satisfaisant de 58% (entrée 1).

Tableau I.1: Synthèse des 1-amidoalkyl-2-naphthols^a : Effet de solvant

Entrée	Solvant	Temperature (°C)	Temps (h)	Rendement ^b (%)
1	-	80°C	7	58
2	Ethanol/Eau	Reflux	7	-
3	1,4-Dioxane	Reflux	7	trace
4	1,2-Dichloroéthane	Reflux	7	15
5	Dichlorométhane	Reflux	7	-

^aRéaction conduite avec 2-naphthol (1eq); *m*-tolubenzaldehyde (1.2eq); acetamide (1.2eq), sans solvant. 10 mol % de l'acide phénylboronique

^bRendements en produits purs

En utilisant les mêmes conditions réactionnelles, certains catalyseurs acides et bases de Lewis commerciaux comme l'acide *p*-méthylphénylboronique, la triphénylphosphine et le bromure de méthyltriphényl phosphonium, ont été également examinés dans un milieu sans solvant et à l'aide d'une quantité catalytique de 10 mol%. D'après les différents résultats regroupés dans le **tableau I.2**, nous avons constaté que les réactions avec différents systèmes catalytiques ainsi que la réaction sans l'emploi du catalyseur ont donné le produit désiré mais avec des rendements médiocres (entre 9 et 45%).

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

Tableau 1.2 : Synthèse des 1-amidoalkyl-2-naphthols^a : l'effet du catalyseur

Entrée	Catalyseurs (10 mol%)	Temps (h)	Rendement ^b (%)
1	-	7	23
2	Acide phénylboronique	7	58
3	Acide <i>p</i> -méthylphénylboronique	7	26
4	Triphénylphosphine	7	9
5	Bromure de méthyltriphénylphosphonium	7	45

^aRéaction conduite avec 2-naphthol (1 équ); *m*-tolubenzaldéhyde (1.2 équ) ; acétamide (1.2 équ), sans solvant 80 C°

^bRendements en produits purs.

Dans l'objectif d'améliorer les résultats obtenus, sous des conditions similaires, nous avons augmenté la quantité catalytique de l'acide phénylboronique de 5 à 30 mol%, en élevant également la température de la réaction, nous constatons alors que 15 mol% de PhB(OH)₂ dans un milieu sans solvant à 120 C° a un effet intéressant sur le rendement du 1-amidoalkyl-2-naphthol correspondant qui passe à 83% (Entrée 6). Les conditions optimales de la synthèse des 1-amidoalkyl-2-naphthols par une réaction à trois composants sont : 15 mol% d'acide phénylboronique, sans solvant à 120°C. (**Tableau I.3**)

Tableau I.3: Synthèse des 1-Amidoalkyl-2-naphthols^a : Évaluation de l'activité catalytique du PhB(OH)₂ et l'effet de la température

Entrée	Catalyseur (mol%)	Temperature (°C)	Temps (h)	Rendement ^b (%)
1	10	80	7	58
2	10	100	7	63
3	10	120	7	78
4	0	120	7	23
5	5	120	7	75
6	15	120	7	83
7	20	120	7	71
8	30	120	7	72

^aRéaction conduite avec 2-naphthol (1équ);*m*-tolubenzaldéhyde(1.2 équ); acetamide (1.2 équ), sans solvant.

^bRendements en produits purs.

En employant les conditions optimales comme nous l'avons préalablement déterminées, la préparation de toute une variété de dérivés de 1-amidoalkyl-2-naphthols a été réalisée. L'ensemble des réactions effectuées est rapporté dans le **tableau I.4**. Les dérivés de 1-amidoalkyl-2-naphthols (**4a-v**) ont été synthétisés avec bons à excellents rendements qui varient de 58 à 92%. Elle est effectuée en présence de 1 équivalent de 2-naphthol, 1.2 équivalent d'acétamide/acrylamide et 1.2 équivalent d'aldéhyde aromatique, en présence de 15 mol% de l'acide phénylboronique en milieu sans solvant. La nature de l'aldéhyde

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

aromatique, du substituant et sa position sur le cycle aromatique influe significativement la vitesse et donc la durée de réaction. La réaction est illustrée dans le **schéma I.33** et les résultats obtenus sont récapitulés dans le **tableau I.4** :

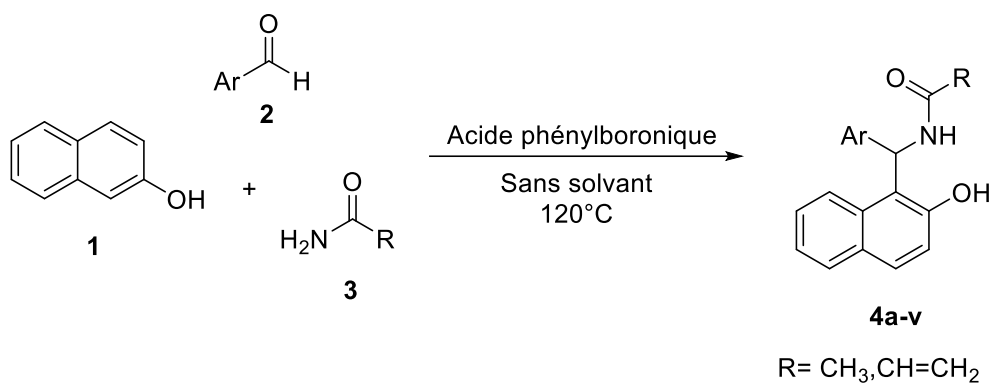
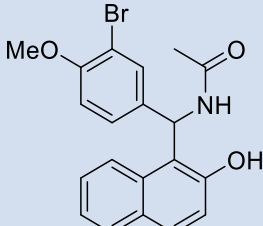
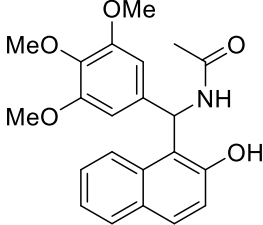
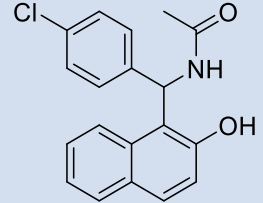
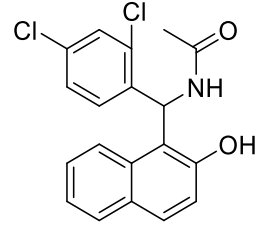
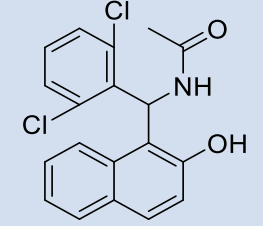
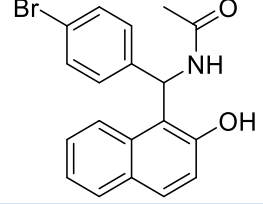
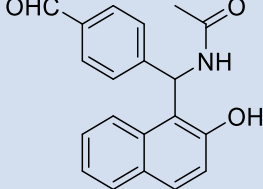


Schéma I.33

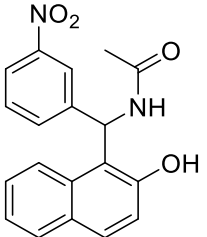
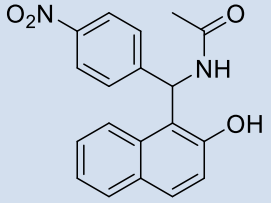
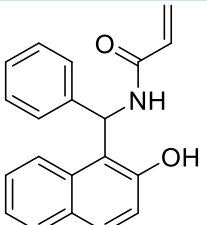
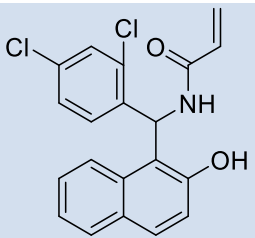
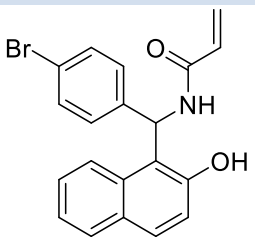
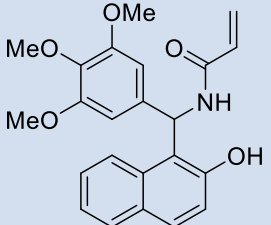
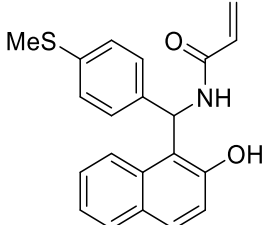
Tableau I.4: Synthèse des dérivés 1-amidoalkyl-2-naphthols catalysée par PhB(OH)₂

Entrée	Structure	R	Composé	Temps (h)	Rendement (%)	T _{fus.} mesurée (°C)	T _{fus.} Lit (°C)
1		CH ₃	4a	3	80 ^a	254-255	245-246 ¹³⁶
2		CH ₃	4b	7	80 ^a	248-250	230-231 ¹³⁷
3		CH ₃	4c	7	83 ^a	242-245	201-203 ¹³⁸
4		CH ₃	4d	6	84 ^a	231-233	227-228.5 ¹³⁹

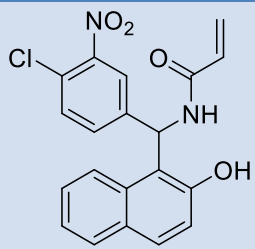
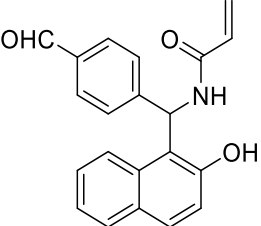

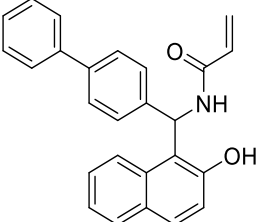
Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

5		CH ₃	4e	5	75 ^a	153-154	-
6		CH ₃	4f	7	63 ^a	202-204	192-194 ¹⁴⁰
7		CH ₃	4g	3	88 ^a	256-258	237-238 ¹⁴¹
8		CH ₃	4h	1	87 ^a	241-243	230-232 ¹⁴²
9		CH ₃	4i	1	91 ^a	>270	228-230 ¹⁴³
10		CH ₃	4j	5	85 ^a	252-254	230-232 ¹⁴⁴
11		CH ₃	4k	1	89 ^a	>260	237-240 ¹⁴⁵

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

12		CH ₃	4l	1	89 ^a	246 décomp	241-242 ¹⁴⁶
13		CH ₃	4m	1	78 ^a	259-260	248-250 ¹⁴⁶
14		CH=CH ₂	4n	2	87 ^b	244-246	244-246 ¹⁴⁷
15		CH=CH ₂	4o	2	92 ^b	227-230	230-232 ¹⁴⁸
16		CH=CH ₂	4p	3	91 ^b	241-243	220-222 ¹⁴⁹
17		CH=CH ₂	4q	4	58 ^b	211-212	-
18		CH=CH ₂	4r	4	90 ^b	251-253	-

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

19		CH=CH ₂	4s	2	84 ^b	200-202	-
20		CH=CH ₂	4t	2	80 ^b	226-228	-
21		CH=CH ₂	4u	3	82 ^b	265-269	-
22		CH=CH ₂	4v	4	82 ^b	167-170	-

Rendements en produits purs

Dans le but d'obtenir les amidoalkylnaphthols recherchés avec une pureté nous été amené à adopter deux méthodes de purification :

- a- Lavage du produit brut par de l'éthanol refroidi.
- b- Purification par colonne chromatographique.

I.5.2 Préparation des dérivés naphthoxazinones catalysée par l'acide phénylboronique :

Dans le but d'élargir le champ d'application de l'acide phénylboronique comme catalyseur efficace d'accès aux dérivés des 1-amidoalkyl-2-naphthols, l'urée a été engagée dans cette réaction afin de diversifier la structure des composés cibles et donc moduler leurs propriétés biologiques. De telles conditions de réaction conduisent à la formation des dérivés de la 1,3-oxazine-2-one hautement fonctionnalisés. La réaction est illustrée dans le **Schéma I.34** et les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau I.5**.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

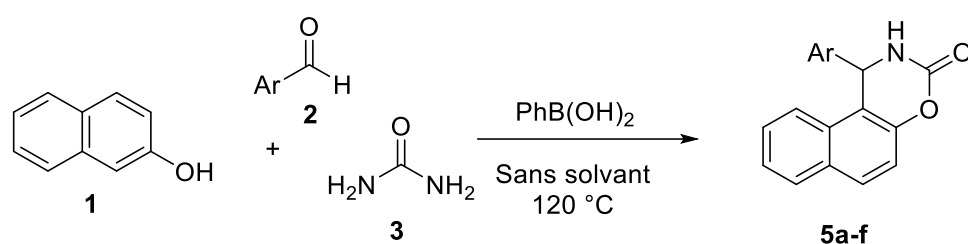


Schéma I.34

Tableau I.5: Synthèse des dérivés naphthoxazinones catalysée par PhB(OH)₂

Entrée	Structure	Composé	Temps (h)	Rendement (%) ^d	T _{fus.} mesurée (°C)	T _{fus.} Lit (°C)
1		5a	3	75	218-220	218 ¹⁵⁰
2		5b	2	72	216-218	-
3		5c	4	66	232-233	203-206 ¹⁵¹
4		5d	3	68	208-209	208-210 ¹⁵²
5		5e	4	60	215-217	210-213 ¹⁵³
6		5f	4	65	243-245	-

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

^dRendements en produits purs

Un mécanisme de réaction possible est suggéré pour expliquer cette réaction domino à trois composants entre aldéhydes aryliques, amide et le 2-naphthol en présence de l'acide phénylboronique en milieu sans solvant, ce qui illustré dans le schéma I.35.

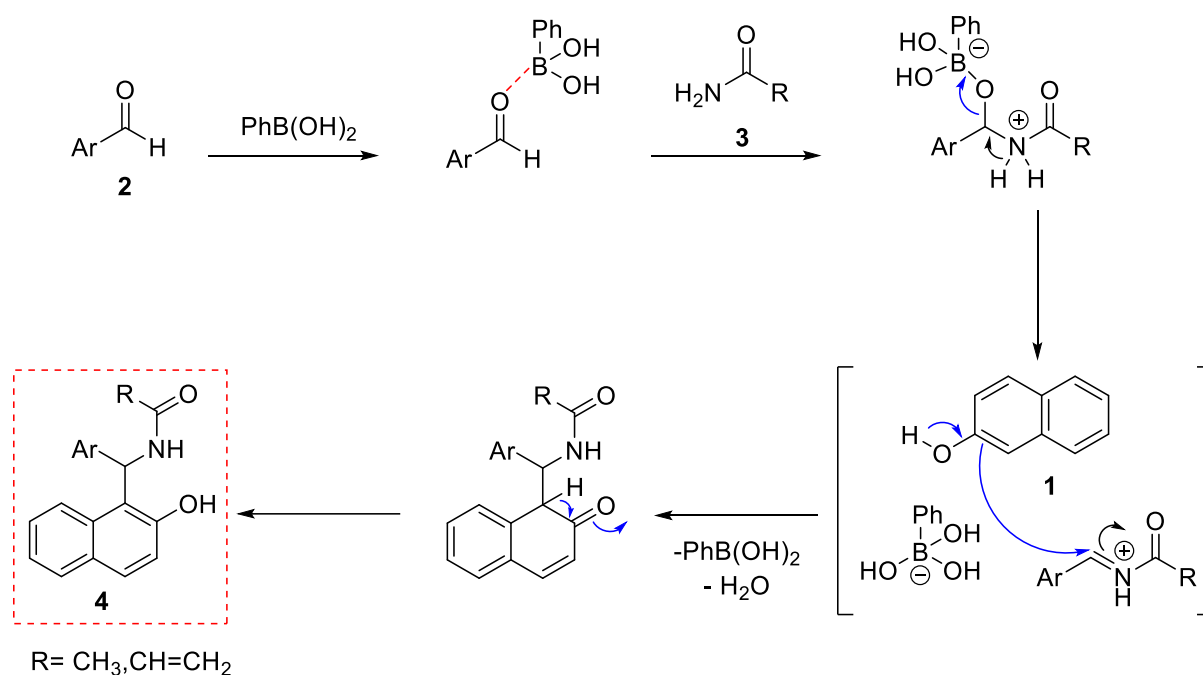


Schéma I.35

I.5.3 Elucidation structurale du composé (4o) pris comme exemple représentatif:

Une analyse structurale du N-((2,4-dichlorophényl)(2-hydroxynaphthalèn-1-yl) méthyl) acrylamide (**4o**), pris comme exemple, a été menée. La structure du composé **4o** est identifiée dans ce qui suit par les méthodes spectroscopiques usuelles dont l'infrarouge, les spectroscopies RMN¹H, RMN¹³C. En parallèle, nous avons soumis ce composé à une étude cristallographique par diffraction des rayons X. Les résultats obtenus sont en parfait accord avec les données bibliographiques.

I.5.3.1 Spectroscopie Infrarouge :

Le spectre IR présente une large bande d'absorption à 3395 cm⁻¹ pour l'élongation de la liaison O-H et une bande tranchante à 3057 cm⁻¹ pour l'élongation de la liaison N-H de l'amide. La présence du groupe amide était apparente par de fortes absorptions à 1615 cm⁻¹ (élongation de la liaison C=O) et 1508 cm⁻¹ (élongation de la liaison C-N) [154]. Les bandes

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

d'environ 3000 cm^{-1} peuvent être attribuées au mode d'élongation de la liaison N-H du groupe amine [155]. Le pic fort à 1610 cm^{-1} peut être attribué à la bande caractéristique de la vibration d'étirement ν (C=O) de la chaîne latérale [155,156]. Les pics autour de 1400 et 1600 cm^{-1} peuvent être attribués aux modes d'étirement du noyau benzénique [156]. La bande d'absorption autour de 600 cm^{-1} est caractéristique de la vibration de déformation de la liaison C-H. Enfin, les pics à 2921 cm^{-1} peuvent être attribués à la bande caractéristique de la liaison C-H ν (C-H).

I.5.3.2 Résonance magnétique nucléaire du proton

Le spectre RMN proton a été enregistré dans le DMSO- d_6 . Les résonances ^1H ont été attribuées en fonction des changements chimiques. Le spectre RMN ^1H présente un signal large à $9,96\text{ ppm}$, attribué à la présence du groupe O-H. Deux signaux doublets à $8,96\text{ ppm}$ ($J = 7.8\text{ Hz}$) et $8,02\text{ ppm}$ ($J = 8.6\text{ Hz}$) attribués au groupe NH et un proton aromatique, respectivement. Deux signaux supplémentaires qui apparaissent comme des multiplets dans la gamme $7,84\text{-}7,77\text{ ppm}$ (2H) et $7,60\text{-}7,14\text{ ppm}$ (7H) correspondent aux autres hydrogènes aromatiques. De plus, les protons éthyléniques présentent trois doublets dédoublets à $6,56$, $6,16$ et $5,63\text{ ppm}$ avec des constantes de couplage caractéristiques de $17,0$, $10,1$ et $1,8\text{ Hz}$ attribuables aux paires de protons couplés trans, cis et gemminés, respectivement, comme dans le groupe vinyle.

I.5.3.3 Résonance magnétique nucléaire du carbone:

Dans le spectre de la RMN ^{13}C , le signal résonnant dans la région aval à $164,1\text{ ppm}$ est attribué au carbone amide. L'apparition d'un ensemble de signaux dans la région $138,9\text{-}116,1\text{ ppm}$ est attribuée de façon ambiguë aux carbones aryles sur un appareil de 250 MHz . Un autre signal résonnant dans la région aval à $153,9\text{ ppm}$ appartient au carbone aryle C-OH. Dans la région aliphatique, le signal à $47,5\text{ ppm}$ est assigné au seul carbone hybridé sp^3 .

I.5.3.4 Etude cristallographique du composé 4o:

La structure du composé **4o** a été confirmée également par diffraction des rayons X réalisée à l'Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, (CHEMS) à l'Université des Frères Mentouri-Constantine. Des monocristaux de ce composé ont été obtenus après une recristallisation dans le n-butanol. L'ORTEP de cette molécule est présenté sur la **figure 1.8**

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

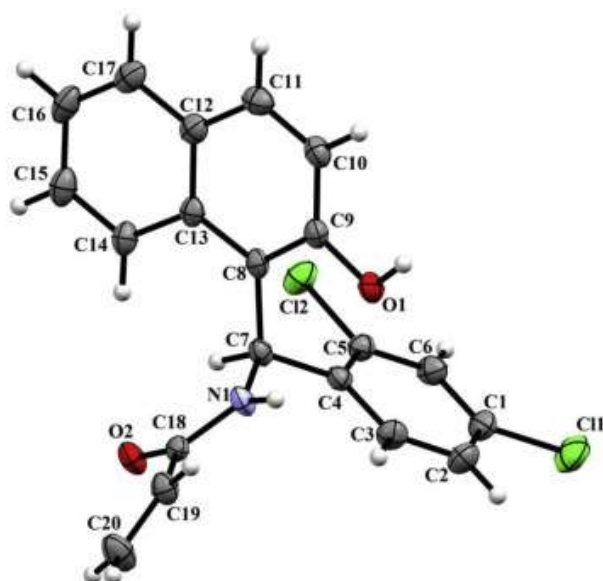


Figure I.8: Structure cristallographique de la molécule **4o** [157]

Les données cristallographiques ont été collectées à 293 K sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel KAPPA CCD (radiation monochromatique λ $K\alpha=0.71073$ Å). Les données structurales sont réunies dans le tableau présenté ci-dessous. La structure a été résolue par une méthode directe à l'aide du programme SIR92 [158]. L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé à l'aide du programme SHELXL-2014 [159]. Les tableaux et dessins ont été obtenus par utilisation des logiciels : ORTEP-3.

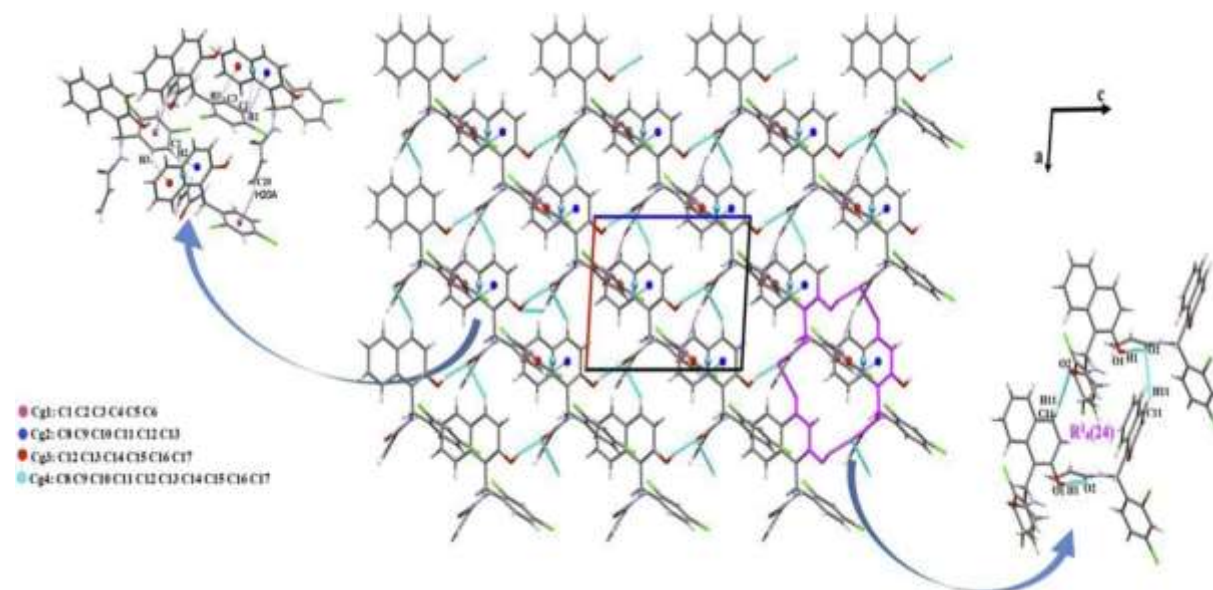


Figure I.9: Empilement de la structure du composé **4o**.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

Tableau I.6: Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

<i>Données cristallographiques</i>	
Formule chimique	C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂
Masse molaire	372.23g/mol
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	P 21/c
Paramètres de maille	$a = 8.9004 (4) \text{ \AA}$ $b = 16.8171 (6) \text{ \AA}$ $c = 11.8063 (5) \text{ \AA}$ $\beta = 94.216 (2)^\circ$
Volume	1762.37 (13) \AA^3
Z	4
Température	293 K
Longueur d'onde Mo K α	0.71073 \AA
Densité calculée	1.403 Mg m ⁻³
Dimensions du cristal	0.20 × 0.15 × 0.08 mm ³
Forme et couleur	prism, orange
Température de fusion	227-230 °C
<i>Conditions d'enregistrement</i>	
Diffractomètre	APEX II
Réflexions mesurées	18.852
réflexions indépendantes	5371
réflexions avec I>2/s(I)	3684
R _{int.}	0.044
Domaine de θ	$\theta_{\min} = 3.3^\circ, \theta_{\max} = 30.6^\circ$
Réflexions enregistrées	$12 \geq h \geq -12$ $24 \geq k \geq -21$ $14 \geq l \geq -16$
<i>Conditions d'affinement</i>	
Nombre de paramètres	226
R	0.049
wR	0.144

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

Goof	1.040
(Δ/σ)max	0.001
Δ/ρ_{\min}	$-0.36 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
Δ/ρ_{\max}	$0.41 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Évaluation de l'activité Biologique

I.6 Évaluation de l'activité biologique

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative chronique avec une pathogenèse complexe [160,161]. En raison de la complexité de la maladie, seul un traitement symptomatique est disponible jusqu'à présent. MA est fréquemment affilié à des dommages du système cholinergique dans le cerveau, caractérisé par une perte de mémoire progressive, avec une baisse du langage et finalement même perdre le contrôle des fonctions corporelles, Ces symptômes sont dus, entre autres causes, à l'accumulation progressive de protéines β amyloïdes ($A\beta$) avec l'agrégation tau (β)-protéine conduisant au rétrécissement et à la mort des neurones [162]. Les chercheurs se concentrent sur l'hypothèse cholinergique car elle est devenue la théorie la plus avancée pour expliquer l'étiologie de la maladie. En outre, presque toutes les hypothèses avaient été consacrées à la diminution du niveau d'acétylcholine dans les synapses cholinergiques dans le cerveau en inhibant l'acétylcholinestérase (AChE) ce qui pourrait améliorer efficacement les fonctions cognitives et la capacité de mémoire [163]. Aujourd'hui, la cholinestérase (ChE) est devenue l'une des principales cibles dans le traitement actuel de la MA [164], et la plupart des médicaments approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de la MA sont des inhibiteurs de l'AChE, y compris la tacrine, la rivastigmine, la donépézil et la galantamine, mais ils ont des effets indésirables graves comme l'hépatotoxicité et l'anxiété [165,166].

Le diabète sucré (DS) est un autre trouble métabolique chronique, caractérisé par des niveaux excessifs de glucose dans le sang [166], résultant de défauts dans l'action ou la sécrétion de l'insuline. α -Glucosidase, une enzyme liée à la membrane présente dans la paroi épithéliale de l'intestin grêle, est responsable de la digestion des glucides et de la libération de glucose. Chez l'humain, ce trouble métabolique entraîne de graves complications pour la santé associées à diverses maladies, y compris les problèmes cardiovasculaires, la neuropathie, la rétinopathie, les amputations, l'altération de la cicatrisation des plaies et le cancer [167] l'enzyme α -glucosidase est la cible réparatrice pour le traitement du diabète [168] et ses inhibiteurs jouent un rôle important dans le traitement de la DM en diminuant le taux de sucre dans la circulation sanguine [169,170]. À l'heure actuelle, les inhibiteurs de la α -glucosidase tels que l'acarbose, le voglibose et le miglitol sont approuvés pour le traitement du diabète de type 2, mais ils sont associés à des effets indésirables courants, y compris la flatulence des maladies gastro-intestinales et la diarrhée. [171,172]

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

Compte tenu de l'intérêt considérable porté au profil pharmacologique des dérivés amidoalkyl naphтол, nous avons étudié dans le cadre de ce travail la recherche de nouvelles molécules bioactives, leur activité inhibitrice de la cholinestérase (ChE). Nos composés contiennent plusieurs sites considérés comme de bons accepteurs de liaisons d'hydrogène, un fait qui peut augmenter leur capacité à inhiber le ChE. Certains composés ont également été évalués pour leurs effets inhibiteurs de l' α -glucosidase. À notre connaissance, ces composés n'ont jamais été étudiés dans la littérature en tant qu'inhibiteurs du cholinestérase et de l' α -glucosidase.

Tableau I.7: Activité inhibitrice de la cholinestérase et de l' α -glucosidase de composés sélectionnés.

Composés	AChE IC ₅₀ ± SD (μM) ^[a]	BChE IC ₅₀ ± SD (μM) ^[a]	α -Glucosidase IC ₅₀ ± SD (μM) ^[a]
4a	< 700	< 700	1552.59 ± 1.41
4b	96.14 ± 0.39	< 600	1233.58 ± 4.09
4e	78.32 ± 0.49	262.05 ± 3.64	188.24 ± 1.54
4f	< 500	< 500	< 2500
4g	103.37 ± 0.67	54.97 ± 0.76	279.19 ± 1.5
4j	52.26 ± 0.37	102.09 ± 1.53	176.12 ± 0.67
4q	426.65 ± 3.88	< 500	860.68 ± 1.93
4o	25.52 ± 0.13	462.67 ± 5.24	49.21 ± 0.61
4r	42.95 ± 3.09	33.96 ± 0.14	105.88 ± 1.94
4s	13.81 ± 0.54	310.53 ± 0.49	63.76 ± 0.2
4t	209.52 ± 3.71	140.75 ± 1.02	327.64 ± 2.08
4u	254.69 ± 6.87	< 500	660.74 ± 1.88
4v	42.53 ± 1.29	31.70 ± 1.29	2.05 ± 0.05
^[b] Galantamine	21.82 ± 4.00	40.72 ± 2.85	Nt
^[b] Acarbose	Nt	Nt	426.62 ± 2.46
^[b] Quercétine	Nt	Nt	12.35 ± 0.38

[a]Les valeurs exprimées sont des moyennes de trois mesures successives.

[b]Composé de référence. Nt: Non testé

L'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE) de certains composés ont été mesurées par la méthode spectrophotométrique développée par Ellman et *al.* [173] et les résultats obtenus sont rassemblés dans le **tableau I.7**. Les résultats montrent que certains composés synthétisés ont une activité inhibitrice significative de l'AChE et du BChE par rapport au composé de référence la Galanthamine. En fait, le composé **4s** présente la plus forte inhibition AChE (IC₅₀ = 13.81 ± 0.54 μM). Cependant, les composés **4a**, **4f** et **4q** ont donné un label d'inhibition AChE très faible avec des valeurs de IC₅₀ supérieures à 700, 500 et 426.65 ± 3.88 μM, respectivement. Une activité intéressante

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

contre AChE a également été observée avec d'autres composés tels que **4o**, **4r** et **4v** avec des valeurs de IC₅₀ de 25.52 ± 0.13 μM, 42.95 ± 3.09 μM et 42.53 ± 1.29 μM, respectivement.

En ce qui concerne l'inhibition de la BChE, le composé **4v** a montré une activité d'inhibition puissante avec la valeur IC₅₀ la plus élevée de 31.70 ± 1.29 μM. En outre, les composés **4r** et **4g** ont très bien montré l'activité inhibitrice de BChE avec des valeurs d'IC₅₀ allant de 33.96±0.14 μM à 54.97 ± 0.76 μM. En revanche, tous les autres composés ont montré une faible activité d'inhibition de la galanthamine (IC₅₀= 40.72 ± 2.85 μM).

D'autre part, l'α-glucosidase joue un rôle central dans la modulation de l'hyperglycémie postprandiale, qui décompose les liaisons α-1,4-glucosidiques des disaccharides, résultant en des sucres plus simples. De plus, on a étudié les inhibiteurs de l'α-glucosidase et leurs effets sur le retard de la génération rapide de la glycémie après l'absorption des aliments [174]. Par conséquent, les effets inhibiteurs de l'α-glucosidase de ces composés ont été étudiés à l'aide de la méthode décrite par S. Lordan et *al.* avec des modifications mineures [175].

Comme il est montré dans le **tableau I.7**, le composé **4v** avec une valeur IC₅₀ de 2.05 ± 0.05 μM. a montré un effet inhibiteur plus élevé sur l'α-glucosidase que la quercétine et l'acarbose (inhibiteurs efficaces de l'α-glucosidase avec des valeurs de IC₅₀ de 12.35 ± 0.38 μM et de 426.62 ± 2.46 μM, respectivement), ce qui indique que ce composé avait la plus grande activité inhibitrice. Entre-temps, d'autres composés avaient aussi des effets inhibiteurs plus puissants, comme les composés **4o** et **4s** avec une valeur de IC₅₀ de 49.21 ± 0.61 μM et 63.76±0.2 μM respectivement. Les valeurs de la IC₅₀ des composés **4r**, **4j**, **4e**, **4g** et **4t** variaient de 105.88 ± 1.94 μM à 327.64 ± 2.08 μM, ce qui pourrait indiquer qu'ils pourraient être des inhibiteurs de l'α-glucosidase par rapport au composé de référence acarbose.

Études de l'inhibition in vitro sur la cholinestérase et de l'α-glucosidase des Naphthoxazine

Dans la poursuite de nos travaux axés sur le développement de nouveaux composés hétérocycliques qui peuvent être utiles dans le traitement de troubles chroniques comme la maladie d'Alzheimer ou le diabète sucré, nous nous concentrons sur les dérivés du naphthoxazinone [176-179]. Dans cette étude, nous avons cherché à étudier les activités inhibitrices in vitro de l'AChE, du BChE et de l'α-glucosidase d'une série de dérivés de lanaphthoxazinone afin de déterminer leur potentiel pour le traitement de la MA et du DS.

Le pouvoir inhibiteur de composés sélectionnés **5b-5f** à l'égard de l'AChE et du BChE a été évalué à l'aide de l'essai d'Ellman [173] décrit en détails précédemment. Les études

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

d'inhibition ont été effectuées et les résultats expérimentaux ont été présentés dans le **tableau I.8**. La galantamine a été utilisée comme un contrôle pour sa capacité à inhiber les deux ChEs.

Tableau I.8: Activités inhibitrices de la cholinestérase et de l' α -glucosidase de composés sélectionnés.

Compound	Ar	AChE	BChE	α -Glucosidase
		IC ₅₀ \pm SD (μ M) ^a	IC ₅₀ \pm SD (μ M) ^a	IC ₅₀ \pm SD (μ M) ^a
5b	3-Br-4-OMe-C ₆ H ₃	21.24 \pm 0.01	2.30 \pm 0.04	49.63 \pm 1.81
5c	4-phenyl-C ₆ H ₄	9.30 \pm 0.10	18.56 \pm 0.60	41.07 \pm 0.76
5d	2-thiophenyl-	137.33 \pm 0.72	75.03 \pm 0.24	95.27 \pm 0.89
5e	4-Et-C ₆ H ₄	125.16 \pm 0.65	240.45 \pm 2.21	77.63 \pm 0,52
5f	2-Br- C ₆ H ₄	16.56 \pm 0.37	178.97 \pm 4,38	42,53 \pm 1,01
^b Galantamine	-	21.82 \pm 4.00	40.72 \pm 2.85	Nt
^b Acarbose	-	Nt	Nt	426.62 \pm 2.46
^b Quercétine	-	Nt	Nt	12.35 \pm 0.38

[a]Les valeurs exprimées sont des moyennes de trois mesures successives.

[b]Composé de référence. Nt: Non testé

Les résultats de l'inhibition de l'AChE ont révélé que tous les composés sélectionnés présentaient un degré d'inhibition bon à modéré avec des valeurs d'IC₅₀ allant de 9,30 à 137,33 μ M. Le dérivé **5c** du 4-phenyl-C₆H₄ avec une valeur d'IC₅₀ de 9.30 \pm 0.10 μ M s'est avéré être le composé le plus puissant contre AChE. Ce composé était 2 à 3 fois plus puissant que le médicament standard la Galantamine. Il convient de noter que les composés **5b** et **5f** présentaient des valeurs IC₅₀ dans la même plage. Les composés les moins actifs étaient **5e** et **5d**, avec des valeurs de IC₅₀ égales à 125,16 et 137,33 μ M, respectivement. En analysant la relation structure-activité (SAR), nous avons pu observer que la nature des substituants sur le cycle aromatique joue un rôle important dans le pouvoir inhibiteur de l'AChE. Le meilleur résultat a été obtenu avec le substituant **5c** dérivé du biphenyle en position para. De plus, comme on l'a observé avec les composés **5b** et **5f** (produits bromés), les substituants 2-bromo ou 3-bromo-4-méthoxy sur les cycles phényles ont amélioré l'activité anti-AChE. En revanche, l'insertion de thiophényle ou de groupe éthyle en position ortho ou para a entraîné une diminution notable de l'activité inhibitrice. En ce qui concerne l'activité inhibitrice contre la BChE, tous les composés testés ont montré des activités légères à modérées avec des valeurs d'IC₅₀ comprises entre 2.30–240.45 μ M. Le meilleur résultat a été obtenu avec le composé **5b**, qui présente une valeur IC₅₀ de 2.30 \pm 0.04 μ M soit 17,7 fois inférieure à celle de la galantamine du médicament de référence (IC₅₀ = 40.72 \pm 2.85 μ M). Du point de vue des SAR, il y avait presque une similitude entre le BChE et l'AChE. Tous les composés testés

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

5b-5f ont agi comme inhibiteurs sélectifs de l'AChE, avec un indice de sélectivité allant de 0,11 à 10,81.

Évaluation de l'activité inhibitrice de l' α -glucosidase

L'activité inhibitrice *in vitro* de l' α -glucosidase des composés synthétisés **5b-5f** a été effectuée conformément au protocole de S. Lordan et *al.* avec une modification mineure [175] en utilisant la quercétine et l'acarbose comme composés de référence à des fins de comparaison. Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau I.8**. Il a été constaté que tous les composés testés sont des inhibiteurs de l' α -glucosidase avec une efficacité variable, ayant des valeurs d'IC₅₀ allant de 41.07 ± 0.76 à 95.27 ± 0.89 μM. Le composé **5c** ayant un groupe biphenyle s'est révélé être le composé le plus actif de la série. Le deuxième composé le plus actif est **5f** (42.53 ± 1,01 μM) ayant un bromo à la position 2 du cycle phényle. De même, l'activité inhibitrice des composés **5b**, **5e** et **5d** était significativement plus élevée que celle de l'acarbose (IC₅₀ = 426.62 ± 2.46 μM), avec des valeurs d'IC₅₀ de 49,63, 77,63 et 95,27 μM, respectivement. En comparaison, tous les composés testés se sont révélés plus puissants que l'acarbose et moins puissants que la quercétine.

Détermination de l'activité anticholinestérase

L'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE) et du butyrylcholinestérase (BChE) a été mesurée par la méthode spectrophotométrique développée par Ellmanet *al.* [173] Brièvement, 150 μL de tampon de phosphate de sodium de 100 mM (pH 8,0), 10 μL de solution d'échantillon dissouts dans du méthanol à différentes concentrations et 20 μL AChE (5.32 x10⁻³ U) ou BChE (6.85 x10⁻³U) en solution ont été mélangés et incubés pendant 15 min à 25 °C et 10 μl de 0,5 mM DTNB [acid 5,5-dithio-bis(2-nitrobenzoïque)] ont été ajoutés. La réaction a ensuite été amorcée par l'ajout de 10 μL d'iodure d'acétylthiocholéine (0,71 mM) ou de chlorure de butyrylthiocholéine (0,2 mM). L'hydrolyse de ces substrats a été surveillée spectrophotométriquement par la formation d'anions de 5-thio-2-nitrobenzoate jaune, résultant de la réaction du DTNB avec la thiocholéine, libérée par hydrolyse enzymatique de l'iodure d'acétylthiocholéine ou du chlorure de butyrylthiocholéine, respectivement, à une longueur d'onde de 412 nm, toutes les 5 min pendant 15 min, en utilisant un lecteur de microplaques à 96 puits (Perkin Elmer Multimodal Plate Reader Inspire, USA). Les expériences ont été effectuées trois fois. La galanthamine a été utilisée comme composé de référence. Les résultats ont été donnés sous forme de 50 % concentration d'inhibition de

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

(IC₅₀) et le pourcentage d'inhibition de l'AChE ou du BChE a été déterminé par comparaison des taux de réaction des échantillons par rapport à l'échantillon témoin (méthanol dans le tampon de phosphate, pH 8) à l'aide de la formule :

$$\text{Inhibition de AChE ou BChE (\%)} = \frac{E - S}{E} \times 100$$

Où E est l'activité d'une enzyme sans échantillon d'essai, et S est l'activité de l'enzyme avec un échantillon d'essai.

Détermination de la série d'activités α -glucosidase

La capacité α -glucosidase du composé a été déterminée à l'aide de la méthode décrite par S. Lordan et *al.* [175] avec une modification mineure. Brièvement, 50 μ L de solution d'échantillon à concentration variable et 100 μ L de l' α -glucosidase du *Saccharomyces cerevisiae* (0.1 U/ml) préparés dans un tampon de phosphate ont été mélangés dans une microplaque à 96 puits. Après 50 μ L de *p*-nitrophényl- α -D-glucoopyranoside (PNPG) (5 mM) ont été ajoutés à chaque puits. Le mélange a été incubé pendant 30 minutes à 37 °C et l'absorbance a été lue à 405 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques. Les résultats ont été comparés avec ceux d'Acarbose et de Quercétine. L'activité a été exprimée en pourcentage d'inhibition à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{A_{\text{sample}} - A_{\text{control}}}{A_{\text{sample}}} \times 100$$

Où A_{control} et A_{sample} sont les absorbances de la référence et de l'échantillon obtenus à partir du spectrophotomètre visible en UV.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

I.7 Conclusion

Nous avons développé dans cette première partie une méthode simple et efficace de la réaction de condensation *one pot* à trois composants de Betti entre un aldéhyde, 2-naphthol et l'amide/urée. En effet, cette synthèse en utilisant des substrats commercialement accessibles et en présence d'une quantité catalytique de l'acide phénylboronique sous des conditions exemptes de solvants, a abouti à la préparation d'une large gamme de classe de molécules potentiellement actives dérivés de 1-amidoalkyl-2-naphthols et 1,3-naphthoxazinones avec de très bons rendements après des temps de réactions relativement courts. La présente méthodologie offre des avantages tels les conditions réactionnelles simples, les temps de réactions réduits, l'absence des solvants organiques ou de produits secondaires, et la procédure expérimentale commode font de $\text{PhB}(\text{OH})_2$ un catalyseur extrêmement utile et hautement efficace pour la synthèse des molécules de type Betti, quand on le compare avec d'autres catalyseurs aussi bien qu'avec d'autres méthodes conventionnelles. La suite de ce travail a été consacrée à des essais d'activités biologiques en collaboration avec les laboratoires au centre de recherche en biotechnologie (CRBT).

Plusieurs molécules synthétisées ont été évaluées pour leur activité anticholinestérase *in vitro*, permettant d'identifier deux molécules (**4s** et **4v**) avec un potentiel élevé d'activités inhibitrices de l'AChE et du BChE montrant des valeurs IC_{50} respectives de $13.81 \pm 0.54 \mu\text{M}$ et $31.70 \pm 1.29 \mu\text{M}$ par rapport à la Galantamine comme médicament de référence. L'activité inhibitrice de l' α -glucosidase de certains composés cibles a été confirmée comme étant plus puissante que celle des composés précédemment identifiés, le composé le plus puissant étant **4v** avec une valeur IC_{50} de $2.05 \pm 0.05 \mu\text{M}$. Ensuite, les activités inhibitrices de l'AChE, du BChE et de l' α -glucosidase des composés naphthoxazinones **5b-5f**, ont été étudiées *in vitro*. Les résultats obtenus ont révélé que tous les composés étudiés présentent un degré d'inhibition bon à modéré contre les enzymes étudiées. Le composé **5c** s'est avéré être le meilleur inhibiteur AChE avec une valeur $\text{IC}_{50} = 9.30 \pm 0.10 \mu\text{M}$ inférieure à celle de la galantamine. Alors que le composé **5b** présentait les meilleures activités inhibitrices de la BChE et de l' α -glucosidase avec des valeurs des IC_{50} inférieures à celles de la galantamine et de l'acarbose. D'après nos résultats, les dérivés synthétisés des naphthoxazinones constituent un point de départ prometteur pour de nouvelles recherches visant à mettre au point de nouveaux médicaments pour le traitement de la MA et de la DS.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

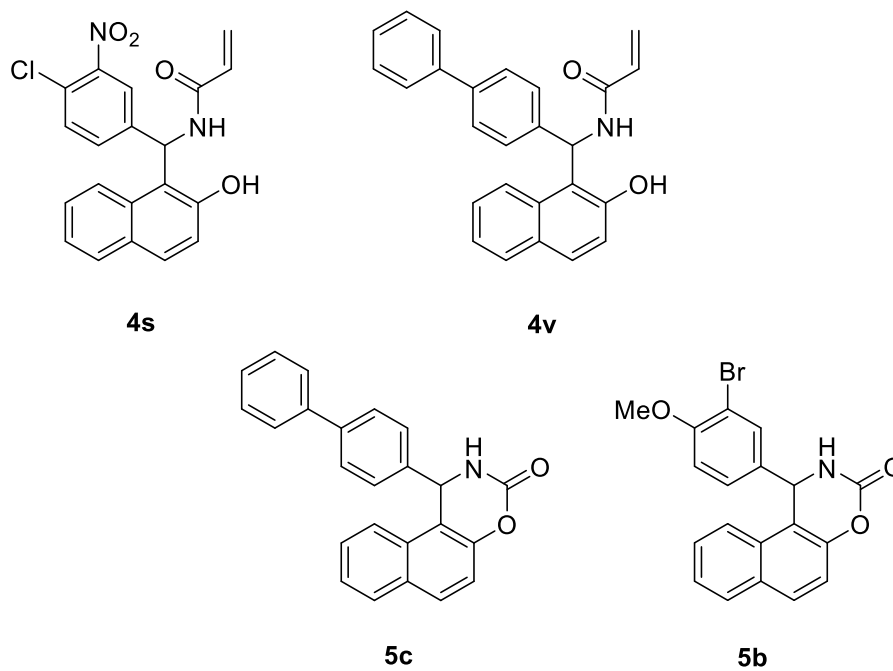


Figure I.10

Partie expérimentale

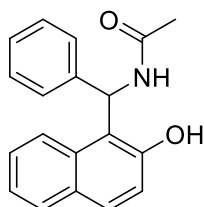
Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

I.8 Partie expérimentale

Mode opératoire général pour la synthèse des α -amidoalkyl- β -naphthols:

Dans un ballon, on introduit 288.34 mg (2 mmol) de 2-naphtol, 141.76 mg (2,4 mmol) d'acétamide et (2,4 mmol) d'aldéhyde. Une quantité catalytique d'acide phénylboronique (0,30 mmol) a été ajoutée par la suite. Le mélange réactionnel est chauffé à 120 °C dans un milieu sans solvant jusqu'à disparition du produit de départ (voir tableau I.2). Une fois la réaction terminée, on a laissé le mélange solide se chauffer à température ambiante, puis on a ajouté 5 ml d'éthanol à 96% tout en maintenant l'agitation pendant quelques minutes. Le solide a été filtré, lavé avec de l'EtOH à 96% froid, séché et cristallisé dans du 1-butanol.

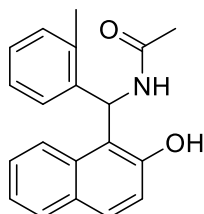
N-((2-hydroxynaphthalèn-1-yl)(phényl)méthyl)acétamide (4a)



4a

Rdt = 80%; Solide blanc; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3387, 2927, 2851, 2338, 1625, 1508, 1436, 1331, 1268, 1050, 803, 739, 661, 612; **RMN** ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.74 (s, 1H, -OH), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, -NH), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (td, $J = 7.0$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.28–7.13 (m, 7H), 2.03 (s, 3H, -CH $_3$); **RMN** ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 169.3, 152.8, 152.7, 141.9, 132.2, 129.0, 128.3, 128.2, 127.6, 126.4, 126.0, 125.9, 122.5, 122.3, 118.5, 48.5, 23.0.

N-((2-hydroxynaphthalèn-1-yl)(*o*-tolyl)méthyl)acétamide (4b)



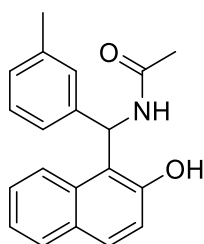
4b

Rdt = 80%; Solide blanc; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3401, 2927, 1631, 1508, 1433, 1317, 1272, 1238, 1156, 1065, 988, 931, 811, 744, 688, 613; **RMN** ^1H (400.13 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.99

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

(s, 1H, -OH), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, -NH), 7.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.22 (s, 3H, $C_{Ar}-CH_3$), 2.00 (s, 3H, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 169.6, 153.6, 143.1, 137.4, 132.8, 129.6, 129.0, 128.4, 127.3, 127.0, 126.8, 123.7, 122.8, 119.5, 119.0, 48.3, 23.2, 21.7.

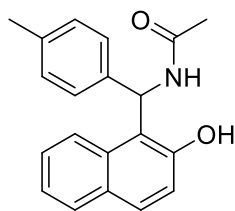
N-((2-hydroxynaphthalèn-1-yl)(*m*-tolyl)méthyl)acétamide (4c)



4c

Rdt = 83%; Solide blanc; **IR**(KBr): ν (cm⁻¹): 3405, 2921, 2358, 1627, 1508, 1265, 1065, 748, 686, 623 ; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9.98 (s, 1H, -OH), 8.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, -NH), 7.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40-6.92 (m, 7H), 2.22 (s, 3H, $C_{Ar}-CH_3$), 2.02 (s, 3H, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 169.4, 153.1, 142.2, 137.0, 132.4, 129.0, 128.4, 127.7, 126.8, 126.6, 126.4, 123.2, 122.7, 122.4, 118.7, 118.6, 48.3, 22.9, 21.2.

N-((2-hydroxynaphthalèn-1-yl)(*p*-tolyl)méthyl)acétamide (4d)

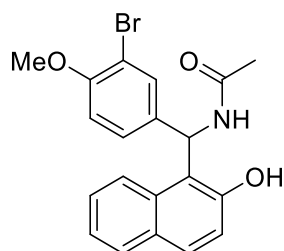


4d

Rdt = 84%; Solide blanc; **IR**(KBr): ν (cm⁻¹): 3394, 3273, 2924, 2344, 1617, 1507, 1429, 1324, 1272, 1170, 1058, 803, 739, 679; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.08 (s, 1H, -OH), 8.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, -NH), 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.27- 6.98 (m, 7H), 2.23 (s, 3H, $C_{Ar}-CH_3$), 2.03 (s, 3H, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 169.7, 153.2, 139.2, 135.5, 132.5, 129.2, 128.6, 128.5, 126.6, 126.2, 123.8, 122.6, 118.7, 48.5, 22.7, 20.8.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

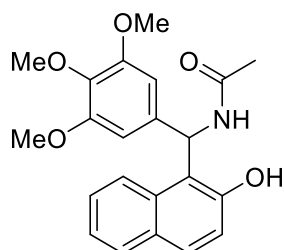
N-((3-bromo-4-méthoxyphényl)(2-hydroxynaphthalèn-1-yl)méthyl)acétamide (4e)



4e

Rdt = 75%; Solide blanc; **IR**(KBr): ν (cm⁻¹): 3414, 2933, 2585, 1610, 1498, 1435, 1258, 1051, 939, 885, 811, 750, 645; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.06 (s, 1H, -OH), 8.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, -NH), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H, -OCH₃), 1.97 (s, 3H, -CH₃); **RMN** ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 169.7, 154.2, 153.6, 136.8, 132.6, 130.8, 129.9, 129.1, 128.9, 127.2, 126.9, 122.9, 118.9, 112.7, 110.7, 56.6, 47.5, 23.1; **HRMS** (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculé pour C₂₀H₁₈NO₃NaBr 422.0368, trouvé 422.0358.

N-((2-hydroxynaphthalèn-1-yl)(3, 4, 5-triméthoxyphényl)méthyl)acétamide (4f)

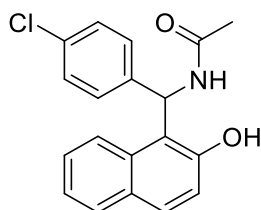


4f

Rdt = 63%; Solide blanc; **IR**(KBr): ν (cm⁻¹): 3421, 2927, 2358, 1587, 1508, 1449, 1328, 1235, 1116, 1005, 932, 814, 755, 709, 662, 630; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.03 (s, 1H, -OH), 8.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, -NH), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.8 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 3.61 (s, 6H, 2-OCH₃), 3.60 (s, 3H, -OCH₃), 1.97 (s, 3H, -CH₃); **RMN** ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 169.5, 153.5, 153.0, 138.8, 136.6, 132.8, 129.7, 129.0, 128.8, 126.8, 122.9, 119.3, 119.0, 104.4, 60.4, 56.3, 48.6, 23.2.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

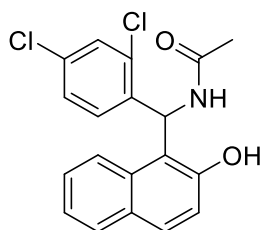
N-((4-chlorophényl)(2-hydroxynaphthalèn-1-yl)méthyl)acétamide (4g)



4g

Rdt = 88%; Solide blanc; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3386, 2993, 2614, 1617, 1512, 1436, 1324, 1275, 1241, 1166, 1067, 1011, 927, 807, 748, 679, 630; **RMN** ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 9.97 (s, 1H, -OH), 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, -NH), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31-7.04 (m, 7H), 2.03 (s, 3H, -CH₃); **RMN** ^{13}C (62.9 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 169.6, 153.1, 141.1, 132.2, 131.2, 129.3, 128.4, 128.3, 127.7, 126.5, 122.5, 119.6, 118.5, 118.1, 47.9, 22.8.

N-((2,4-dichlorophényl)(2-hydroxynaphthalèn-1-yl)méthyl)acétamide (4h)

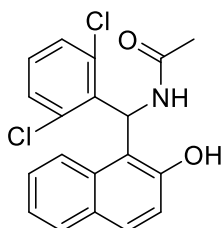


4h

Rdt = 87%; Solide blanc; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3401, 2924, 1643, 1505, 1429, 1314, 1261, 1156, 1053, 807, 744, 630; **RMN** ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 9.30 (s, 1H, -OH), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, -NH), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 3H), 7.27 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.09-6.98 (m, 2H), 1.95 (s, 3H, -CH₃); **RMN** ^{13}C (62.9 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 168.7, 153.7, 136.9, 135.2, 132.8, 129.4, 128.6, 128.2, 128.1, 127.1, 126.5, 122.2, 122.0, 119.3, 118.8, 115.3, 49.2, 22.3.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

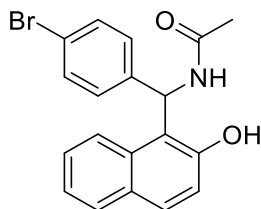
N-((2,6-dichlorophényl)(2-hydroxynaphthalèn-1-yl)méthyl)acétamide (4i)



4i

Rdt = 91%; Solide blanc; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3420, 2349, 1893, 1646, 1582, 1507, 1431, 1356, 1270, 1230, 1171, 1144, 1051, 924, 817, 736, 691, 634; **RMN** ^1H (400.13 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.68 (s, 1H, -OH), 8.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, -NH), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.91 (s, 3H, -CH $_3$); **RMN** ^{13}C (100.62 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 168.9, 154.4, 137.9, 135.5, 133.6, 130.1, 129.5, 129.2, 128.6, 128.4, 127.3, 122.8, 122.4, 119.4, 115.7, 49.6, 22.6.

N-((4-bromophényl)(2-hydroxynaphthalèn-1-yl)méthyl)acétamide (4j)

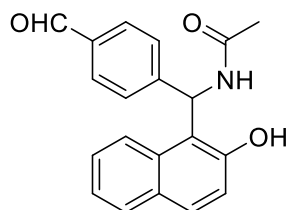


4j

Rdt = 85%; Solide blanc; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3400, 2924, 2634, 2355, 1627, 1515, 1334, 1275, 1067, 923, 821, 735, 666, 627; **RMN** ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.71 (s, 1H, -OH), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, -NH), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.23-7.08 (m, 5H), 2.03 (s, 3H, -CH $_3$); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 169.5, 152.8, 141.2, 132.1, 130.6, 129.3, 128.3, 127.9, 126.6, 122.6, 122.0, 119.7, 119.4, 118.4, 117.9, 48.2, 22.9.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

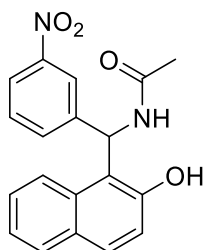
N-((4-formylphényl)(2-hydroxynaphthalèn-1-yl)méthyl)acétamide (4k)



4k

Rdt = 89%; Solide blanc; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3382, 2927, 1693, 1608, 1512, 1433, 1326, 1209, 1061, 823, 746, 669; **RMN** ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 10.05 (s, 1H, -CHO), 9.91 (s, 1H, -OH), 8.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, -NH), 8.43 (d, $J = 8.1$, 1H), 8.06-7.71 (m, 4 H), 7.58-7.09 (m, 6H), 2.06 (s, 3H, -CH₃); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 191.9, 169.7, 153.3, 150.0, 134.4, 132.3, 129.5, 129.2, 128.5, 128.4, 127.0, 126.6, 122.7, 122.5, 118.4, 118.1, 48.2, 22.7.

N-((2-hydroxynaphthalèn-1-yl)(3-nitrophényl)méthyl)acétamide (4l)

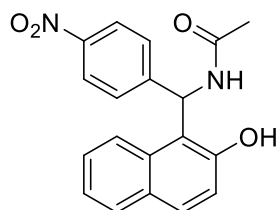


4l

Rdt = 89%; Solide jaune; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3400, 2924, 2634, 2355, 1627, 1515, 1334, 1275, 1067, 923, 821, 735, 666, 627; **RMN** ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.96 (s, 1H, -OH), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, -NH), 8.21-7.98 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 4H), 2.06 (s, 3H, CH₃); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 169.9, 153.3, 147.7, 145.2, 132.7, 132.1, 129.7, 129.1, 128.6, 128.3, 126.7, 122.6, 121.1, 120.6, 118.4, 117.6, 47.8, 22.7.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

N-((2-hydroxynaphthalèn-1-yl)(4-nitrophényl)méthyl)acétamide (4m)



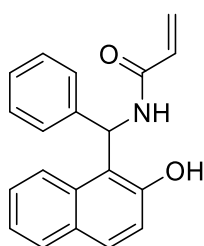
4m

Rdt = 78%; Solide jaune; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3391, 2921, 2690, 2302, 1624, 1512, 1347, 1278, 1065, 935, 820, 739, 666, 623; **RMN** ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.99 (s, 1H, -OH), 8.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, -NH), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 3H), 2.05 (s, 3H, CH_3); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 169.9, 153.2, 150.6, 145.9, 132.1, 129.6, 128.4, 128.3, 126.9, 126.6, 122.8, 122.5, 122.2, 118.3, 117.5, 48.1, 22.7.

Procédure générale de la synthèse des dérivés de N-((2-hydroxynaphthalèn-1-yl)(phényl)méthyl)acrylamide et dérivés de 1-phényl-1,2-dihydro-3H-naphtho[1,2-e][1,3]oxazin-3-one

Dans un ballon, sont placés 2,0 mmol de β -naphthol, 2,4 mmol d'acrylamide/urée et 2,4 mmol d'aldéhyde aromatique ou hétérocyclique. 30 mol% d'une quantité catalytique d'acide phénylboronique sont ajoutés par la suite. Le mélange réactionnel est ensuite agité et porté à 120 °C dans un milieu sans solvant. Une fois la réaction terminée, on le laisse revenir à température ambiante, puis on a ajouté 5 ml de l'eau tout en maintenant l'agitation pendant quelques minutes. Le solide a été filtré et lavé avec de l'eau froide. Après séchage, le résidu est soumis à une chromatographie sur colonne de silice (EtOAc/Hexane : 1/3 v/v).

N-((2-hydroxynaphthalèn-1-yl)(phényl)méthyl)acrylamide (4n)

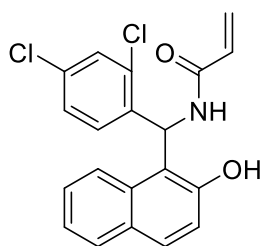


4n

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

Rdt = 87%; Solide blanc; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3394, 3062, 2924, 1950, 1739, 1658, 1614, 1515, 1334, 1272, 1072, 932, 837, 811, 739, 642; **RMN** ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.92 (s, 1H, -OH), 8.53 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, -NH), 7.99 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.38 (t, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.28-7.11 (m, 8H), 6.47 (dd, 1H, $J = 16.8$ Hz, $J = 10.0$ Hz), 6.22 (dd, 1H, $J = 16.9$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 5.60 (dd, 1H, $J = 10.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 164.6, 153.1, 141.9, 132.3, 131.3, 129.1, 128.3, 127.7, 126.3, 126.1, 125.6, 122.6, 122.4, 118.8, 118.5, 118.3, 48.3.

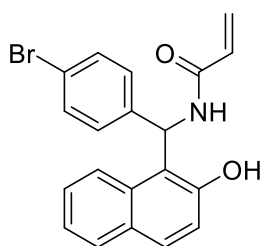
N-((2,4-dichlorophényl)(2-hydroxynaphthalèn-1-yl)méthyl)acrylamide (4o)



4o

Rdt = 92%; Solide orange; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3390, 2921, 1956, 1643, 1610, 1577, 1505, 1321, 1274, 1067, 932, 844, 811, 748, 627; **RMN** ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.96 (s, 1H, -OH), 8.96 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, -NH), 8.02 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.60-7.14 (m, 7H), 6.56 (dd, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 10$ Hz), 6.16 (dd, 1H, $J = 17$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 5.63 (dd, 1H, $J = 10.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 164.1, 153.9, 138.9, 133.1, 132.8, 131.9, 131.4, 131.3, 129.9, 128.7, 128.6, 128.3, 126.7, 126.6, 126.0, 122.5, 119.3, 118.7, 116.1, 47.5.

N-((4-bromophényl)(2-hydroxynaphthalèn-1-yl)méthyl)acrylamide (4p)



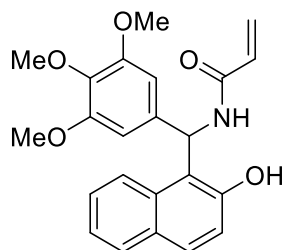
4p

Rdt = 91%; Solide blanc; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3408, 3085, 2927, 1946, 1654, 1616, 1577, 1506, 1328, 1267, 1252, 1067, 930, 863, 844, 818, 744, 623; **RMN** ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.79 (s, 1H, -OH), 8.27 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, -NH), 8.10 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.81 (d, 1H,

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

$J = 8.0$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.60-7.14 (m, 8H), 6.35-6.32 (m, 2H), 5.70 (dd, 1H, $J = 7.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz); **RMN** ^{13}C (100.62 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 165.1, 153.8, 142.3, 132.7, 132.0, 131.4, 130.1, 129.1, 128.9, 128.8, 127.0, 126.4, 123.5, 123.0, 119.7, 118.9, 118.5, 48.2.

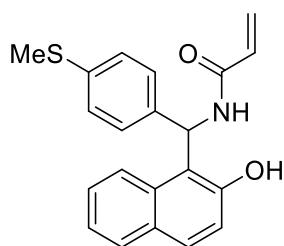
N-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)(3,4,5-triméthoxyphényl)méthyl)acrylamide (4q)



4q

Rdt = 58%; Solide orange; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3743, 3384, 3060, 2930, 2832, 2348, 1650, 1590, 1505, 1323, 1268, 1235, 1073, 925, 857, 823, 748, 649; **RMN** ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.84 (s, 1H, -OH), 8.44 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, -NH), 8.00 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.39 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.27-7.15 (m, 3H), 6.52 (s, 2H), 6.41-6.17 (m, 2H), 5.59 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 1.9$ Hz), 3.68 (s, 6H, 2(-OCH $_3$)), 3.35 (s, 3H, -OCH $_3$); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 164.5, 152.9, 152.3, 137.5, 136.0, 132.1, 131.0, 129.1, 128.2, 126.3, 125.7, 122.4, 122.2, 118.9, 118.4, 117.9, 103.5, 60.0, 48.8; HRMS (ESI+): m/z [M+Na] $^+$ calculé pour C $_{23}$ H $_{23}$ NO $_5$ Na 416.1474, trouvé 416.1482.

N-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)(4-(méthylthio)phényl)méthyl)acrylamide (4r)



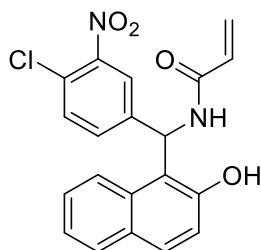
4r

Rdt = 90%; Solide blanc; **IR** (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3393, 3033, 2363, 2336, 1925, 1648, 1582, 1512, 1332, 1270, 1222, 1067, 927, 862, 822, 753, 736, 653, 634; **RMN** ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.77 (s, 1H, -OH), 8.32 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, -NH), 8.01 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.42-7.05 (m, 8H), 6.31-6.26 (m, 2H), 5.61 (dd, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.2$ Hz), 2.36 (s, 3H, -SCH $_3$); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, DMSO- d_6):

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

δ (ppm): 164.6, 152.9, 138.7, 135.8, 132.1, 131.1, 129.1, 128.3, 126.7, 126.4, 125.8, 122.4, 118.5, 118.0, 109.1, 48.2, 15.3; HRMS (ESI+): m/z $[M+Na]^+$ calculé pour $C_{21}H_{19}NO_2NaS$ 372.1034, trouvé 372.1030.

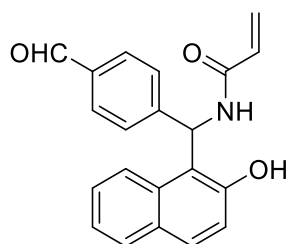
N-((4-chloro-3-nitrophényl)(2-hydroxynaphthalen-1-yl)méthyl)acrylamide (4s)



4s

Rdt = 84%; Solide vert; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3389, 3022, 2703, 1914, 1648, 1531, 1332, 1267, 1069, 932, 835, 814, 742, 647; **RMN** ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm): 9.99 (s, 1H, -OH), 8.43 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, -NH), 8.00 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 7.54-7.38 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 5H), 6.44-6.19 (m, 2H), 5.64 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm): 165.0, 153.0, 147.2, 143.1, 131.9, 131.2, 130.9, 130.3, 129.9, 128.4, 128.3, 127.0, 126.8, 123.9, 122.9, 122.8, 121.6, 118.2, 116.6, 47.8; **HMS** (ESI+): m/z $[M+Na]^+$ calculé pour $C_{20}H_{15}N_2O_4NaCl$ 405.0618, trouvé 405.0625.

N-((4-formylphényl)(2-hydroxynaphthalen-1-yl)méthyl)acrylamide (4t)



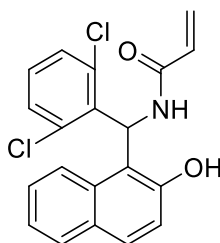
4t

Rdt = 80%; Solide blanc; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3543, 3385, 3028, 2628, 1681, 1651, 1617, 1574, 1501, 1326, 1267, 1064, 927, 833, 814, 750, 637, 623; **RMN** ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm): 9.88 (s, 1H, -CHO), 9.81 (s, 1H, -OH), 8.33 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, -NH), 8.00 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.76-7.65 (m, 4H), 7.42-7.18 (m, 6H), 6.39 (dd, 1H, $J = 16.9$ Hz, $J = 9.5$ Hz), 6.27 (dd, 1H, $J = 16.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 5.64 (dd, 1H, $J = 9.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm): 192.4, 165.2, 153.6, 149.8, 134.6, 132.4, 131.4, 129.9, 129.5,

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

128.7, 128.6, 126.8, 126.3, 122.9, 122.7, 119.4, 118.6, 118.0, 48.5; HRMS (ESI+): m/z $[M+Na]^+$ calculé pour $C_{21}H_{17}NO_3Na$ 354.1106, trouvé 354.1111.

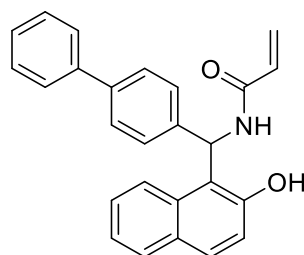
N-((2,6-dichlorophényl)(2-hydroxynaphthalèn-1-yl)méthyl)acrylamide (4u)



4u

Rdt = 82%; Solide blanc; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3425, 3117, 2615, 1932, 1648, 1614, 1558, 1512, 1385, 1319, 1276, 1067, 968, 884, 819, 742, 647, 623; **RMN** ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm): 9.34 (s, 1H, -OH), 8.35 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, -NH), 7.98 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.37-6.29 (m, 2H), 5.60 (dd, 1H, $J = 9.5$ Hz, $J = 1.4$ Hz); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm): 163.7, 153.7, 136.8, 135.3, 132.9, 130.6, 129.4, 128.5, 128.1, 128.0, 127.1, 126.5, 125.6, 122.1, 122.0, 118.8, 114.8, 49.2; HRMS (ESI+): m/z $[M+Na]^+$ calculé pour $C_{20}H_{15}NO_2NaCl_2$ 394.0378, trouvé 394.0388.

N-(biphéényl-4-yl)(2-hydroxynaphthalène-1-yl)méthyl)acrylamide(4v)



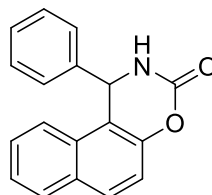
4v

Rdt = 82%; Solide blanc; **IR**(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3165, 2354, 1941, 1643, 1630, 1512, 1356, 1287, 1075, 938, 852, 814, 733, 640; **RMN** ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm): 10.05 (s, 1H, -OH), 8.66 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, -NH), 8.01 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.55-7.23 (m, 13H), 6.55 (dd, 1H, $J = 17.0$ Hz, $J = 10.1$ Hz), 6.22 (dd, 1H, $J = 16.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz), 5.61 (dd, 1H, $J = 10.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm): 164.6, 153.2, 141.3, 140.0, 138.4, 132.4, 131.5, 129.2, 128.6, 128.4, 127.0,

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

126.7, 126.4, 126.3, 125.6, 122.8, 122.4, 118.5, 118.3, 48.1; HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculé pour C₂₆H₂₁NO₂Na 402.1470, trouvé 402.1476.

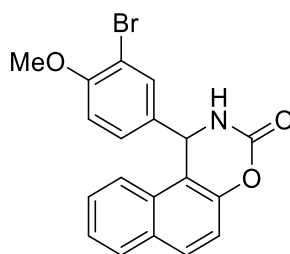
1-phényl-1H-naphtho[1,2-e][1,3]oxazin-3(2H)-one (5a)



5a

Rdt = 75%; Solide blanc; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3217, 2924, 2848, 2355, 1666, 1624, 1512, 1436, 1265; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, NH), 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H, Ar), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 5H), 6.20 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, -CH_{sp3}); **RMN** ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 149.3, 147.4, 142.9, 130.4, 130.2, 129.0, 128.9, 128.6, 128.0, 127.4, 127.0, 125.1, 123.1, 116.9, 114.1, 53.8.

1-(3-Bromo-4-méthoxy-phényl)-1,2-dihydro-naphtho[1,2-e][1,3]oxazin-3-one (5b)

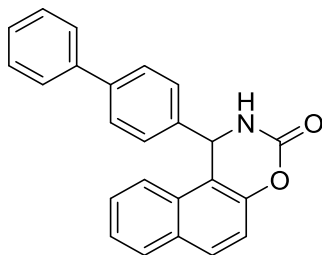


5b

Rdt = 72%; Solide blanc; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3221, 3144, 2964, 1732, 1517, 1439, 1224; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8.67 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, -NH), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.1 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.8 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.0 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, -CH_{sp3}), 3.76 (s, 3H, -OCH₃); **RMN** ¹³C (62.5MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 155.1, 149.4, 147.4, 135.9, 131.5, 130.3, 130.1, 128.8, 128.4, 127.2, 124.8, 122.5, 119.1, 116.6, 112.9, 112.1, 111.1, 55.9, 53.1; HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculé pour C₁₉H₁₄NO₃NaBr 406.0055, trouvé 406.0045.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

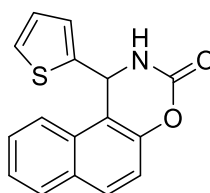
1-Biphényl-4-yl-1,2-dihydro-naphtho[1,2-e][1,3]oxazin-3-one (5c)



5c

Rdt = 66%; Solide blanc jaunâtre; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3222, 3140, 2924, 1731, 1513, 1437, 1222; **RMN** ¹H (250MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 7H), 7.42-7.29 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.20 (s, 1H); **RMN** ¹³C (62.9 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 150.8, 147.7, 141.6, 140.7, 140.3, 131.1, 130.7, 129.4, 129.0, 128.9, 128.2, 127.6, 127.6, 127.2, 125.4, 123.0, 117.2, 112.6, 55.7; HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ calculé pour C₂₄H₁₇NO₂Na 374.1157, trouvé 374.1151.

1-(thiophène-2-yl)-1, 2-dihydro-3H-naphtho[1,2-e][1,3]oxazin-3-one (5d)

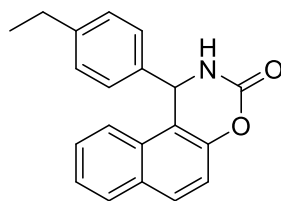


5d

Rdt = 68%; Solide vert; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3258, 3166, 2925, 1743, 1703, 1515, 1389, 1219, 1175, 725; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8.96 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, NH), 7.92-7.84 (m, 3H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, -CH_{sp3}); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 149.5, 147.1, 146.5, 130.2, 130.1, 128.8, 128.4, 127.2, 126.6, 125.7, 125.3, 124.9, 122.6, 116.6, 114.0, 48.9. HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculé pour C₁₆H₁₂NO₂S 282.0589, trouvé 282.0587.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

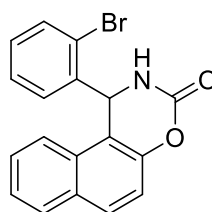
1-(4-éthylphényl)-1*H*-naphtho[1,2-*e*][1,3]oxazin-3(2*H*)-one (5e)



5e

Rdt = 60%; Solide beige; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3216, 3143, 2962, 2925, 1731, 1513, 1386, 1218, 808; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8.85 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, NH), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.17 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, -CH_{sp3}), 2.51 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 149.4, 147.4, 143.6, 140.3, 130.4, 130.1, 128.9, 128.6, 128.3, 127.3, 126.9, 125.1, 123.1, 116.9, 114.2, 53.6, 27.8, 15.5.

1-(2-bromophényl)-1*H*-naphtho[1,2-*e*][1,3]oxazin-3(2*H*)-one (5f)



5f

Rdt = 65%; Solide jaune orange; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3251, 3147, 2921, 1723, 1516, 1381, 1221, 742; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, NH), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1Har), 7.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 1Har), 7.70 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.2 Hz), 7.58-7.39 (m, 4H), 7.33-7.19 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, -CH_{sp3}); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 148.6, 147.8, 141.2, 133.3, 130.7, 130.5, 130.3, 129.7, 129.1, 128.9, 128.8, 127.7, 125.2, 122.4, 122.2, 116.9, 112.9, 54.1; **HRMS** (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculé pour C₁₈H₁₃NO₂Br 354.0130, trouvé 354.0128

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

Références bibliographiques

- [1] R. Dua, S. Shrivastava, S. K. Sonwane, S. K. Srivastava, *Advan. Biol. Res.*, **2011**, 5, 120–144.
- [2] P. A. Wender, S. T. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind.*, **1997**, 765, 767–769.
- [3] J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- [4] A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27–45.
- [5] D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, 29, 359–373.
- [6] (a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1882**, 215, 1–82; (b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, 23, 1474.
- [7] C. Allais, J.-M. Grassot, J. Rodriguez, T. Constantieux, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 10829–10868.
- [8] (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, 23, 360; (b) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1891**, 21, 497–500; (c) P. Biginelli, *Chem. Ber.*, **1891**, 24, 1317–1319.
- [9] G. G. O. Alvim, E. N. da Silva Júnior, B. A. D. Neto, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 54282–54299.
- [10] C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, 250, 647–667.
- [11] E. Yoshioka, M. Nishimura, T. Nakazawa, S. Kohtani, H. Miyabe, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 8464–8469.
- [12] M. Sayyafi, M. Seyyedhamzeh, H. R. Khavasi, A. Bazgir, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 2375–2378.
- [13] R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1917**, 111, 762–768.
- [14] (a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, 126–129; (b) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, 181–189.
- [15] A. Dömling, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 17–89.
- [16] (a) H. Bergs, *German patent* 566,094 (May 26, **1929**). *Chem. Abst.*, **1933**, 27, 1001; (b) H. T. Bucherer, V. A. Lieb, *J. Prakt. Chem.*, **1934**, 141, 5–31.
- [17] E. Ware, *Chem. Rev.*, **1950**, 46, 403–470.
- [18] (a) I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 2229–2233; (b) I. Ugi, C. Steinbrück, *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 734–742.
- [19] I. A. O'Neil, *Isocyanides and their Heteroanalogues (RZC)*. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; G. Pattenden, Ed.; Pergamon: Oxford, **2003**; Vol. 3, p 693.
- [20] N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 583–586.
- [21] N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 6169–6193.
- [22] M. Betti, *Org. Synth. Coll.*, **1941**, 1, 381–383.
- [23] R. K. Singha, R. Balaa, R. Duvedia, S. Kumarb, *Iran. J. Catal.*, **2015**, 5, 187–205.
- [24] I. Szatmari, F. Fulop, F. Curr, *Org. Synthesis*, **2004**, 1, 155–165.
- [25] A. Y. Shen, C. T. Tsai, C. L. Chen, *Eur. J. Med. Chem.*, **1999**, 34, 877–882.
- [26] I. Szatmari, F. Fulop, *Curr. Org. Synth.*, **2004**, 1, 155–165.
- [27] A. Y. Shen, C. T. Tsai, C. L. Chen, *Eur. J. Med. Chem.*, **1999**, 34, 877–882.
- [28] K. S. Atwal, B. C. O. Reilly, E. P. Ruby, C. F. Turk, G. Aberg, M. M. Asaad, J. L. Bergey, S. Moreland, J. R. Powell, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 627–635.
- [29] R. Hulst, H. Heres, N. C. M. W. Peper, R. M. Kellogg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 1373–1384.
- [30] X. Li, C. H. Yeung, A. S. C. Chan, T. K. Yang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 759–763.
- [31] A. Dömling, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 17–89.
- [32] H. Kobayashi, M. Kitazawa, Z. Sotio, R. *Yakugaku Zasshi: J. Pharm. So. Yamamoto*, H. Harada c. of *Jpn.*, **1984**, 104, 659–679.
- [33] E. Testa, L. Fontanella, G. Cristiani, G. Gallo, *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 1928–1936.
- [34] S. M. Vrouenraets, W. F. Wit, J. Tongeren, J. M. Lange, *Expert Opin. Pharmacother.*, **2007**, 8, 851–871.
- [35] C. P. Fauran, C. Douzon, G. Raynaud, M. Sergeant, *US Patent.*, **1974**, 3, 821, 215.
- [36] Y. F. Wang, T. Izawa, S. Kobayahi, M. Ohono, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 64–65.
- [37] R. Singh, R. Bala, R. Duvedi, S. Kumar, *Iran. J. Catal.* **2015**, 5, 187–206.
- [38] A. H. Kategaonkar, S. S. Sonar, K. F. Shelke, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Org. Commun.*, **2010**, 3, 1–7.
- [39] M. Damodiran, N. P. Selvam, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 5474–5478.
- [40] A. H. Kategaonkar, S. S. Sonar, K. F. Shelke, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Org. Commun.*, **2010**, 1, 1–7.
- [41] H. Matsuoka, N. Ohi, M. Mihara, H. Suzuki, K. Miyamoto, N. Maruyama, K. Tsuji, N. Kato, T. Akimoto, Y. Takeda, K. Yano, T. Kuroki, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 105–111.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

- [42] Y. Kusakabe, J. Nagatsu, M. Shibuya, O. Kawaguchi, C. Hirose, S. Shirato, *J. Antibiot.*, **1972**, 25, 44-47.
- [43] J.B. Chylińska, T. Urbański, M. Mordarski, *J. Med. Chem.*, **1963**, 6, 484-487.
- [44] J.L. Peglion, J. Vian, B. Gourment, N. Despau, V. Audinot, M. Millan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 881-886.
- [45] H. Ren, S. Grady, D. Gamenara, H. Heinzen, P. Moyna, S. Croft, H. Kendrick, V. Yardley, G. Moyna, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 11, 1851-1854.
- [46] F. Benedini, G. Bertolini, R. Cereda, G. Doná, G. Gromo, S. Levi, J. Mizrahi, A. Sala, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 130-136.
- [47] G.Y. Leshner, A.R. Surrey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 636-641.
- [48] H.S. Mosher, M.B. Frankel, M. Gregory, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 5326-5328.
- [49] R.D. Clark, J.M. Caroon, A.F. Kluge, D.B. Repke, A.P. Roszkowski, A.M. Strosberg, S. Baker, S.M. Bitter, M.D. Okada, *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 657-661.
- [50] J.B. Chylińska, M. Janowicz, T. Urbański, *Br. J. Pharmacol.*, **1971**, 43, 649-657.
- [51] J.N. Joyce, S. Presgraves, L. Renish, S. Borwege, T. Osredkar, D. Hagner, M. Replogle, M. PazSoldan, M.J. Millan, *Exp. Neurol.*, **2003**, 184, 393-407.
- [52] F.A.J.A. Kerdesky, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1711-1712.
- [53] V. Verma, K. Singh, D. Kumar, T. M. Klapotke, J. Stierstorfer, B. Narasimhan, A. K. Qazi, A. Hamid, S. Jaglan, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 56, 195-202.
- [54] A. J. Cocuzza, D. R. Chidester, B. C. Cordova, S. Jeffrey, R. L. Parsons, L. T. Bacheler, S. Erickson-Viitanen, G. L. Trainor and S. S. Ko, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1177-1179.
- [55] J. B. Chylińska, T. Urbański, M. Mordarski, *J. Med. Chem.*, **1963**, 6, 484-487.
- [56] C. A. Winter, E. A. Risley, G. W. Nuss, *Exp. Biol. Med.*, **1962**, 111, 544-547.
- [57] M. Akhter, S. Habibullah, S.M. Hasan, M.M. Alam, N. Akhter, M. Shaquiquzzaman, *Res. Med. Chem.*, **2011**, 20, 1147-1153.
- [58] E. Siegmund, R. Cadmus, G. Lu, *Exp. Biol. Med.* (Maywood), **1957**, 95, 729-731.
- [59] M. Wang, Y. Liang, *Monatsh. Chem.*, **2011**, 142, 153-157.
- [60] M. Wang, Z.G. Song, Y. Liang, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2011**, 43, 484-488.
- [61] M. Wang, Y. Liang, T.T. Zhang, J.J. Gao, *Chin. Chem. Lett.*, **2012**, 23, 65-68.
- [62] H.A. Oskooie, M.M. Heravi, N. Karimi, A. Amouchi, G. Kohansal, *Synth. Commun.*, **2012**, 42, 109-113.
- [63] M. Wang, Z. G. Song, *Synth. Commun.*, **2012**, 42, 582-585.
- [64] M. Wang, Y. Liang, T. T. Zhang, J. J. Gao, *Chem. Nat. Compd.*, **2012**, 48, 1-4.
- [65] X. Zhu, Y. R. Lee, S. H. Kim, *Chem. Soc.*, **2012**, 33, 2799-2802.
- [66] K. C. Ashalu, J. N. Rao, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2013**, 5, 44-47.
- [67] H. Hashemi, A. R. Sardarian, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2013**, 10, 745-750.
- [68] S. Malik, R. K. Singh, *Asian J. Chem.*, **2012**, 24, 5669-5672.
- [69] M. A. Amrollahi, B. B. F. Mirjalili, H. Emtiazi, *J. Chem. Sci.*, **2013**, 125, 561-566.
- [70] E. Soleimani, M. Zainali, *Synth. Commun.*, **2012**, 42, 1885-1889.
- [71] S. B. Said, M. A. M. Mashaly, M. A. Sheta, S. S. Elmorsy, *Int. J. Org. Chem. (Irvine)*, **2015**, 5, 191-199.
- [72] B. Maleki, F. Taimazi, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2014**, 46, 252-260.
- [73] B. R. Chaudhari, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2017**, 4, 462-467.
- [74] A. Deepam, J. Vishwanadhan, *Orient. J. Chem.*, **2017**, 33, 1354-1365.
- [75] M. Z. AhmadReza, M. A. Zolfigol, D. P. Fateme, B. Saeed, *Mol. Catal.*, **2018**, 449, 142-151.
- [76] X. H. Cai, H. Guo, B. Xie, *Jordan J. Chem.*, **2011**, 6, 17-20.
- [77] K. S. Niralwad, B. B. Shingate, S. Shingare, *Chin. Chem. Lett.*, **2011**, 22, 551-554.
- [78] L. Nagarapu, M. Baseeruddin, S. Apuri, S. Katevari, *Catal. Commun.*, **2007**, 8, 1729-1734.
- [79] R. Ghorbani-Vaghei, S. M. Malaekhepour, *Cent. Eur. J. Chem.*, **2010**, 8, 1086-1089.
- [80] F. F. Bamoharram, M. M. Heravi, M. Roshani, M. J. S. Charkhi, *J. Chem.*, **2011**, 8, 523-528.
- [81] M. Zandi, A. R. Sardarian, *C. R. Chim.*, **2012**, 15, 365-369.
- [82] H. Eshghi, G. H. Zohuri, S. Damavandi, *Synth. Commun.*, **2012**, 42, 516-525.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

- [83] J. Hadi, M. Hassan, *Lett. Org. Chem.*, **2012**, *9*, 273-275.
- [84] K. M. Deshmukh, Z. S. Qureshi, Y. P. Patil, B. M. Bhanage, *Synth. Commun*, **2012**, *42*, 93-101.
- [85] A. Shahrissa, S. Esmati, G. Nazari, *J. Chem. Sci.*, **2012**, *124*, 927-931.
- [86] S. A. R. Mulla, T. A. Salama, M. Y. Pathan, S. M. Inamdar, S. S. Chavan, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 672-675.
- [87] A. R. Supale, G. S. Gokavi, *J. Chem. Sci.*, **2010**, *122*, 189-192.
- [88] N. Hazeri, M. T. Maghsoodlou, S. M. H. Khorassani, J. Aboonajmi, M. Safar-zaei, *Chem. Sci. Trans.*, **2013**, *2*, 330-336.
- [89] R. Duvedi, R. K. Singh, *Asian J. Chem.*, **2012**, *24*, 5665-5668.
- [90] S. Khaksar, R. Najafi, S. M. Ostad, M. Tajbakhsh, *World Appl. Sci. J.*, **2012**, *20*, 656-660.
- [91] S. J. Saghanezhad, M. H. Sayahi, I. Imanifar, M. Mombeni, S. D. Hamood, *Res. Chem. Intermed.*, **2017**, *43*, 1-16.
- [92] H. Kiyani, H. Darbandi, *Bulg. Chem. Commun*, **2017**, *49*, 562-568.
- [93] Z. Radai, N. Z. Kiss, G. Keglevich, *Curr. Org. Chem.*, **2018**, *22*, 533-556.
- [94] Z. Lei, B. Chen, Y.-M. Koo, D. R. MacFarlane, *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 6633-6635.
- [95] B. Dong, H. Song, W. Zhang, A. He, S. Yao, *Curr. Org. Chem.*, **2016**, *20*, 2894-2910.
- [96] R. L. Vekariya, *J. Mol. Liq.*, **2017**, *227*, 44-60.
- [97] M. A. Zolfigol, A. Khazaei, A. R. M. Zare, A. Zare, V. Khakyzadeh, *Appl. Catal. A Gen.*, **2011**, *400*, 70-81.
- [98] M. Dehghan, A. Davoodina, M. R. Bozorgmehr, N. T. Hoseini, *Cogent Chemistry*, **2017**, *3*, 1312675.
- [99] S. Bahrami, S. Jamehbozorgi, S. Moradi, S. Ebrahimi, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*, **2019**, 1-7.
- [100] S. Soled, *Science*, **2015**, *350*, 1171-1172.
- [101] M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3401-3429.
- [102] P. Munnik, P. E. deJongh, K. P. deJong, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 6687-6718.
- [103] Z. Wang, G. Chen, K. Ding, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 322-359.
- [104] D. A. Kotadia, S. S. Soni, *J. Mol. Catal. Chem.*, **2011**, *353-354*, 44-49.
- [105] R. Rezaei, M. Dehghaniyanfard, *Chin. Chem. Lett.*, **2011**, *8*, 1142-1145.
- [106] F. Moeinpour, A. S. Birjandi, N. D. Ahmadi, A. Khojastehnezhad, F. S. M. Shahri, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Nano-Met. Chem.*, **2012**, *42*, 278-281.
- [107] A. Zarei, *Iran. J. Catal.*, **2012**, *2*, 7-16.
- [108] H. R. Shaterian, F. Rigi, M. Arman, *Chem. Sci. Trans.*, **2012**, *1*, 155-161.
- [109] H. R. Shaterian, M. Mohammadnia, *Res. Chem. Intermed.*, **2012**, *39*, 4221-4237.
- [110] R. P. C. Kumar, K. S. Kumar, N. K. R. Mohan, *Pharma. Chem.*, **2018**, *10*, 81-85.
- [111] S. R. Mistry, R. S. Joshi, K. S. Maheria, *J. Chem. Sci.*, **2011**, *123*, 427-432.
- [112] S. Samantaray, G. Hota, B. G. Mishra, *Catal. Commun*, **2011**, *12*, 1255-1259.
- [113] A. Ahad, M. Farooqui, A. M. P. Khan, M. Mohsin, M. Farooqui, *Asian J. Biochem. Pharma. Res.*, **2012**, *3*, 2231-2560.
- [114] A. G. Choghamarani, S. Rashidimoghdam, *Chin. J. Catal.*, **2014**, *35*, 1024-1029.
- [115] R. M. Tigote, K. P. Haval, S. K. Kazi, Y. P. Sarnikar, A. D. Sagar, *Int. J. Chem. Phy. Sci.*, **2015**, *4*, 39-44.
- [116] K. Gong, H. Wang, X. Ren, Y. Wang, J. Chen, *Green Chem.*, **2015**, *17*, 3141-3147.
- [117] D. S. Rekunge, S. H. Bendale, G. U. Chaturbhuj, *Monatsh. Chem.*, **2018**, *149*, 1991-1997.
- [118] A. Zali, A. Shokrolahi, *Chin. Chem. Lett.*, *23*, 269-272.
- [119] H. Yarahmadi, H. R. Shaterian, *J. Chem. Res.*, **2012**, *36*, 52-55.
- [120] B. F. Mirjalili, M. A. Mirhoseini, A. Bamoniri, *J. Nano. Struct.*, **2012**, *2*, 241-249.
- [121] V. K. Das, M. Borah, A. J. Thakur, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 3361-3366.
- [122] K. Ghodrati, A. Farrokhi, C. Karami, Z. Hamidi, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Nano-Met. Chem.*, **2015**, *45*, 15-20.
- [123] M. Dehbashi, M. Aliahmad, M. R. M. Shafiee, M. Ghashang, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Nano-Met., Chem.* **2013**, *43*, 1301-1306.
- [124] H. R. Shaterian, M. Mohammadnia, *Res. Chem. Intermed.*, **2012**, *39*, 4221-4237.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

- [125] J. Safari, Z.Zarnegar, *J. Ind. Eng. Chem.*, **2013**, *20*, 2292-2297.
- [126] M. N. Esfahani, M. Montazerzohori, M. Taei, *C. R. Chim.*, **2016**, *19*, 986-994.
- [127] S. R. Bankar, N. Shelke, *Res. Chem. Intermed.*, **2018**, *44*, 3321-3324.
- [128] M. Dabiri, A.S. Delbari, A. Bazgir, *Synlett.*, **2007**, *05*, 0821-0823.
- [129] M. Dabiri, A. Sadat Delbari, A. Bazgir, *Heterocycles.*, **2007**, *71*, 543-548.
- [130] N. Montazeri, E.M. Nezhad, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, **2016**, *30*, 161-164.
- [131] K. Nikna, P. Abolpour, *J. Chem. Sci.*, **2015**, *127*, 1315-1320.
- [132] M. Lei, L. Ma, L. Hu, *Synth. Commun.*, **2011**, *41*, 3424-3432.
- [133] R. Hunnur, R. Kamble, A. Dorababu, B.S. Kumar, C. Bathula, *Arabian J. Chem.*, **2017**, *10*, S1760-S1764.
- [134] A. Kumar, A. Saxena, M. Dewan, A. De, S. Mozumdar, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 4835-4839.
- [135] G.B.D. Rao, M.P. Kaushik, A.K. Halve, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 2741-2744.
- [136] H. R. Shaterian, H. Yarahmadi, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1297-1300.
- [137] H. R. Shaterian, F. Rigi, *Res Chem. Intermed.*, **2013**, *40*, 2983-2999.
- [138] Hassan Ghasemnejad-Bosra, *OCAIJ*, **2012**, *8*, 303-306.
- [139] W. JIANG, L. AN, J. ZOU, *J. Chin. Chem.*, **2008**, *26*, 1697-1701.
- [141] G. C. Nandi, S. Samai, R. Kumar, M. S. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 7220-7222.
- [142] M. Nasr-Esfahani, M. Montazerzohori, M. C. R. Taei, *Chimie*, **2016**, *19*, 986-994.
- [143] Z. Karimi-Jaberi, M. Jokar, S. Z. Abbasi, *J. Chem.*, **2013**, 1-5.
- [144] B. F. Mirjalili, A. Bamoniri, M. A. Mirhoseini, *JNS*, **2012**, *2*, 241-249.
- [145] A. Zare, A. Hasaninejad, E. Rostami, A. R. Moosavi-Zare, N. Pishahang, M. Roshankar, F. Khedri, M. Khedri, *J. Chem.*, **2010**, *7*, 1162-1169.
- [146] H. R. Shaterian, H. Yarahmadi, M. Ghashang, *Bioorg & Med. Chem Lett.*, **2008**, *18*, 788-792.
- [147] A. Zare, H. Kaveh, M. Merajoddin, A. R. Moosavi-Zare, A. Hasaninejad, M. A. Zolfigol, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.*, **2013**, *188*, 573-584.
- [148] K. Gong, H. Wang, X. Ren, Y. Wang & Chen, *J. Green Chemistry.*, **2015**, *17*, 3141-3147.
- [149] J. Luo, Q. Zhang, *Monatsh Chem.*, **2011**, *142*, 923-930.
- [150] A. Nizam, M. A. Pasha, *Synth. Commun.*, **2010**, *40*, 2864-2868.
- [151] S. S. Kottawar et al. *RASAYAN J. Chem.*, **2010**, *3*, 646-648.
- [152] (a) A. Gupta, D. Kour, V. K. Gupta, K.K. Kapoor, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 4869-4872. (b) H. Abastabar Ahangara, C. H. Mahdaviab, K. Marjania, A. Hafeziana, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2010**, *7*, 770-774.
- [153] M. Sharma, S. Manohar & D. S. Rawat, *A Mechanistic Approach. Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2012**, *49*, 589-595.
- [154] K. Gong, H. Wang, X. Ren, Y. Wang, J. Chen, *Green Chem.*, **2015**, *17*, 3141-3147.
- [155] Y. Yang, S. Pan, X. Hou, J. Guo, F. Li, J. Han, J. Guo, D. Jia, *Inorg. Chim. Acta.*, **2011**, *365*, 20-24.
- [156] Z.-Y. Yang, R.-D. Yang, F.-S. Li, K.-B. Yu, *Polyhedron.*, **2000**, *19*, 2599-2604.
- [157] Crystallographic data for the structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre; CCDC reference number 1966270. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html
- [158] A. Altomare, G. Casciarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.*, **1993**, *26*, 343-350.
- [159] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. A: Found. Adv.*, **2015**, *71*, 3-8
- [160] L.W. Mohamed, S.M. Abuel-Maaty, W.A. Mohammed, M.A. Galal, *Bioorg. Chem.*, **2018**, *76*, 210-217.
- [161] K. Y. Yeong, W.-L. Liew, V. Murugaiyah, C.W. Ang, H. Osman, S.C. Tan, *Bioorg. Chem.*, **2017**, *70*, 27-33.
- [162] D.J. Selkoe, M.B. Podlisny, *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, **2002**, *3*, 67-99.
- [163] F. Zemek, L. Drtinova, E. Nepovimova, V. Sepsova, J. Korabecny, J. Klimes, K. Kuca, *Drug Saf.*, **2014**, *13*, 759-774.
- [164] D. Muñoz-Torrero, *Curr. Med. Chem.*, **2008**, *15*, 2433-2455.
- [165] L. Scotti, F. Jaime Bezerra Mendonça Junior, M. Sobral da Silva, I.R. Pitta, M. Tullius Scotti, *Lett. Drug Des. Discovery.*, **2014**, *11*, 240-248.
- [166] R.P. Sequeira, *Side Eff. Drugs Annu.*, **2002**, *25*, 1-12.

Chapitre I: Étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique dans la réaction de Betti

- [167] S.P. Kasturi, S. Surarapu, S. Uppalanchi, S. Dwivedi, P. Yogeewari, D.K. Sigalapalli, N.B. Bathini, K.S. Ethiraj, J.S. Anireddy, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *150*, 39-52.
- [168] S.R. Joshi, E. Standl, N. Tong, P. Shah, S. Kalra, R. Rathod, *Expert Opin. Pharmacother*, **2015**, *16*, 1959–1981.
- [169] M.J. Mphahlele, N.M. Magwaza, S. Gildenhuis, I.B. Setshedi, *Bioorg. Chem.*, **2020**, 103702.
- [170] N.H.A. Alkefai, S. Amin, M. Sharma, J. Ahamad, S.R. Mir, *Phytochem. Lett.*, **2019**, *32*, 83–89.
- [171] L. Kumar, K. Lal, P. Yadav, A. Kumar, A.K. Paul, *J. Mol. Struct.*, **2020**, 128253.
- [172] J.D. Howe, N. Smith, M.-R. Lee, N. Ardes-Guisot, B. Vauzeilles, J. Désiré, A. Baron, Y. Blériot, M. Sollogoub, D.S. Alonzi, *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 4831-4838.
- [173] G. L. Ellman, K. D. Courtney, V. Andres, R. M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.*, **1961**, *7*, 88–95.
- [174] S. Shobana, Y. N. Sreerama, N. G. Malleshi, *Food Chem.*, **2009**, *115*, 1268-1273.
- [175] J. Cheung, M. J. Rudolph, F. Burshteyn, M. S. Cassidy, E. N. Gary, J. Love, M. C. Franklin, J. J. Height, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 10282-10286
- [176] K. Boudebbous, H. Boulebd, C. Bensouici, D. Harakat, R. Boulcina, A. Debache, *ChemistrySelect*, **2020**, *5*, 5515-5520.
- [177] C. Derabli, I. Boualia, A.B. Abdelwahab, R. Boulcina, C. Bensouici, G. Kirsch, A. Debache, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, *28*, 2481-2484.
- [178] I. Boualia, C. Derabli, R. Boulcina, C. Bensouici, M. Yildirim, A. Birinci Yildirim, E.H. Mokrani, A. Debache, *Archiv der Pharmazie*, **2019**, *352*, 1900027.
- [179] H. Boulebd, L. Ismaili, H. Martin, A. Bonet, M. Chioua, J. Marco Contelles, A. Belfaitah, *Fut. Med. Chem.*, **2017**, *9*, 723–729.

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

**Chapitre II: Nouvelle réaction à quatre composants de la
synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes**

II.1 Introduction

Les composés hétérocycliques constituent une classe importante de nombreux composés biologiques naturels ou synthétiques. [1] et attirent sans cesse l'intérêt des chimistes organiciens de synthèse.

Parmi eux, les hétérocycles soufrés sont présents dans la structure de nombreuses substances naturelles telles que la Biotine, la Thiolactomycine ou la thiamine (**Figure II.1**), ainsi que dans des produits pharmaceutiques actuellement sur le marché [2] dont le Plavix, le Seroquel, l'Amoxicilline et le Cymbalta (**Figure II.2**).

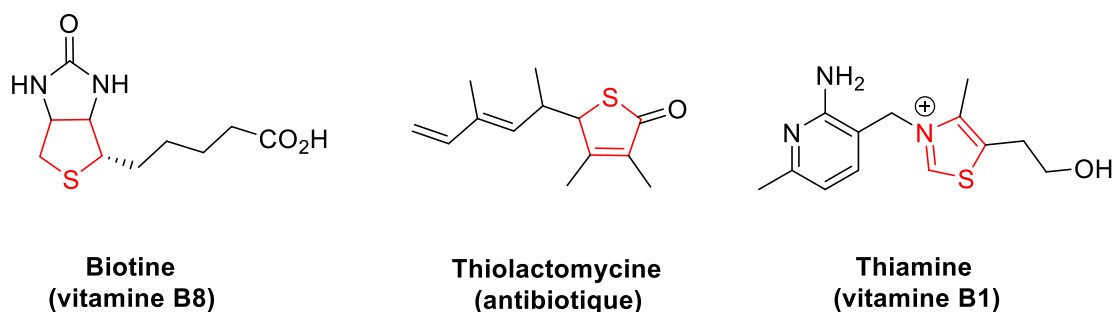


Figure II.1

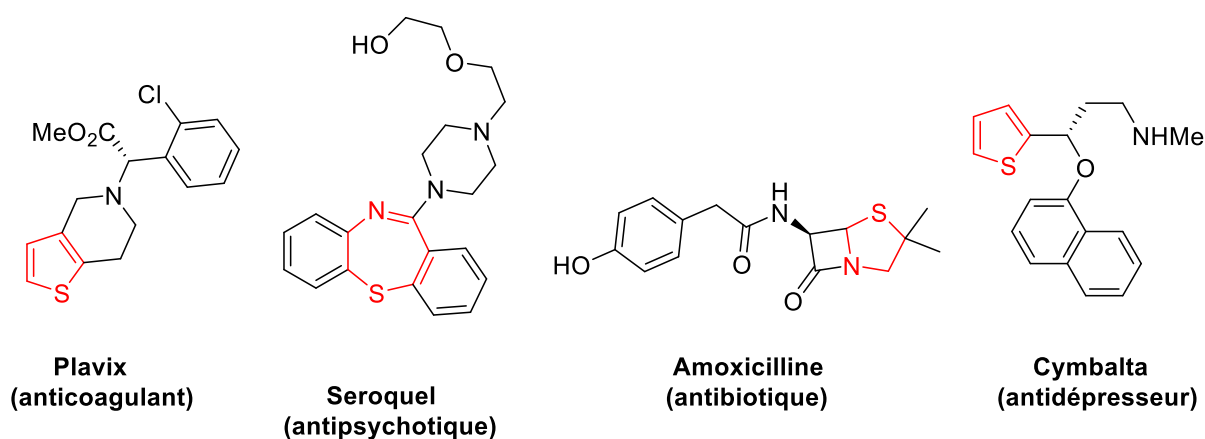


Figure II.2

Parmi une classe polyvalente de composés hétérocycliques contenant du soufre, le noyau de 2,3-dihydrothiophène, parfois appelé 2-thioléne, est largement présent dans de nombreux produits naturels, des échafaudages bioactifs possédant des activités médicinales et biologiques importantes [3-5] dont certains sont présentés à la **figure II.3**. En particulier, le composé (*S*)-4-amino-4,5-dihydrothiophène-2-carboxylate d'éthyle **2.1** [6] évite les oxydases

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

des amines de cuivre (OAC), le 4,5-dihydrothiophène-3-carbonitrile **2.2** [7] affiche des activités antibactérienne et antifongique et le *L*-nucléoside **2.3** présente un puissant inhibiteur anti-VIH sans toxicité importante [8]. (**Figure II.3**)

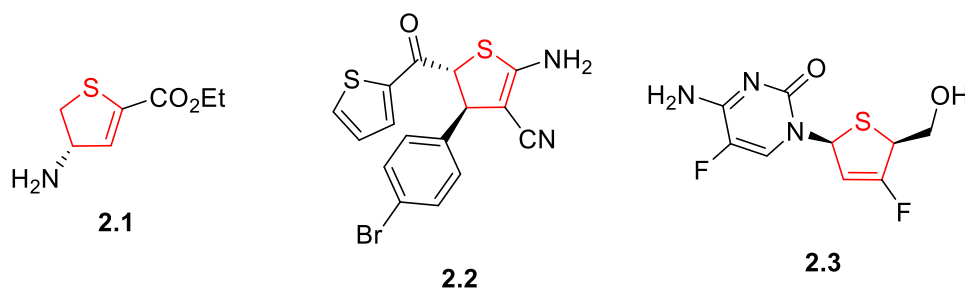


Figure II.3

De part l'intérêt qu'ils présentent, il est important de développer de nouvelles méthodologies de synthèse permettant la construction de ces composés de manière rapide et efficace, respectant les concepts de la chimie verte. Par conséquent, un certain nombre de méthodes ont été rapportées pour le développement de nouveaux dérivés du 2,3-dihydrothiophène possédant des activités biologiques et thérapeutiques potentielles.

Par ailleurs, les réactions domino représentent une stratégie remarquable pour accéder rapidement et directement à des molécules complexes à partir de précurseurs simples. Ces réactions apportent de multiples avantages comme l'économie d'atomes et d'étapes, la réduction des déchets et la diminution du temps de synthèse. Beaucoup moins d'exemples existent dans la construction d'hétérocycles soufrés analogues des dihydrothiophènes dans la littérature.

Notre objectif a été de mettre au point, via une stratégie catalytique, de nouvelles structures hétérocycliques soufrées, à partir d'une nouvelle stratégie basée sur des processus domino.

Dans la première partie de notre travail, nous commencerons par donner une étude bibliographique concernant les méthodes de synthèse existantes pour accéder à des hétérocycles dihydrothiophènes, ainsi que leurs activités biologiques. Les résultats obtenus au laboratoire seront exposés dans la partie résultats et discussion. Ils concernent l'obtention de nouveaux analogues de 2,3-dihydrothiophènes comportant des groupements carbamate d'éthyle, à partir de 1,3-thiazolidine-2,4-dione, malononitrile, et d'aldéhydes aromatiques via une nouvelle réaction multicomposants (4MCR).

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

Le mécanisme réactionnel implique un processus domino multicomposants de condensation de Knoevenagel, une addition de Michael/ouverture de cycle caractéristique de la thiazolidine-2,4-dione suivie d'un processus de fermeture de cycle intramoléculaire, induites par le 4-diméthylaminopyridine. (**Schéma II.1**)

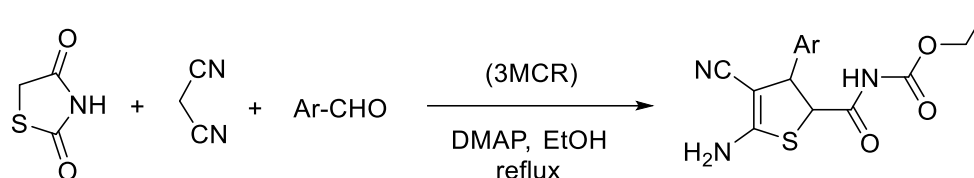


Schéma II.1

La thiazolidine-2,4-dione (TZD), aussi connue sous le nom de Glitazone, est une molécule hétérocyclique à cinq chaînons contenant un noyau de thiazole avec deux groupes carbonyles aux 2^{ème} et 4^{ème} positions [9]. Les fragments libres -NH et -CH₂ du noyau de thiazolidinedione sont connus sous le nom de positions de substitution, qui ont permis d'accéder à un large éventail de dérivés de TZD ayant un comportement pharmacologique intéressant. Des substitutions variables apparaissent aux positions 3 et 5, mais un changement significatif de la structure et des propriétés de la thiazolidinedione est exercé par une substitution à l'atome de carbone en 2^{ème} position.

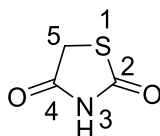


Figure II.4

II.1.1 Différentes voies de synthèse du noyau thiazolidine-2,4-dione:

La synthèse du motif Thiazolidinedione (TZD) a été réalisée en utilisant divers substrats de départ, notamment les thiocarbamates, les thio-urées, les thiosemicarbazones et les thiocyanates alcalins, etc.... La synthèse *in situ* du thiocarbamate d'alkyle obtenue par réaction du sulfure de carbone avec l'amine primaire en présence d'hydroxyde de potassium. Ces thiocarbamates alkylés réagissent ensuite avec les acides α -haloalcanoïques pour produire des thiolcarbamates, qui se transforment en noyau TZD [10]. (**Schéma II.2**)

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

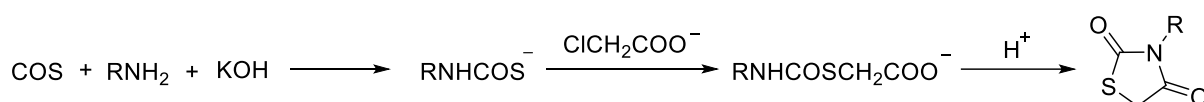


Schéma II.2

L'approche synthétique la plus fréquemment utilisée est le reflux de l'acide α -chloroacétique avec la thiourée pendant 12 h qui génère le noyau TZD par l'intermédiaire de 2-imino-4-thiazolidinone comme indiqué dans le (Schéma II.3). [11]

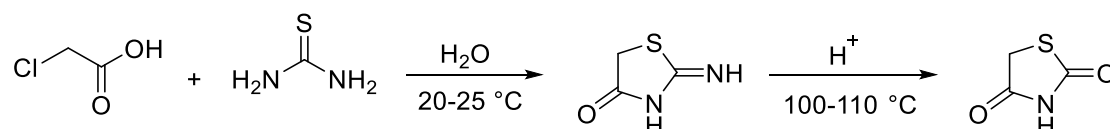


Schéma II.3

Cette réaction peut être encore accélérée par une technique assistée par micro-ondes (MO), dans laquelle l'acide α -chloroacétique est initialement réagi avec la thiourée à conditions de base température (entre 0 et 5 °C) pour donner un intermédiaire de 2-imino-4-thiazolidinone, qui est ensuite irradié par micro-ondes à 250 W pendant 5 min pour produire des cristaux blancs de thiazolidine-2,4-dione (Schéma II.4). [12]

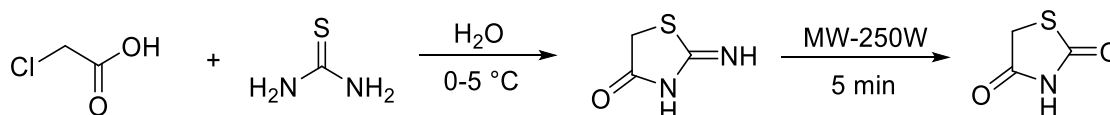


Schéma II.4

Un autre protocole synthétique rapporté est le mélange réactionnel de thiosemicarbazone d'acétone avec l'ester d'acide chloroacétique qui, en présence d'éthoxyde de sodium, donne du 2-hydrazino-4-thiazolidinone qui à son tour produit le noyau TZD, en présence d'acide chlorhydrique dilué, (Schéma II.5). [13]

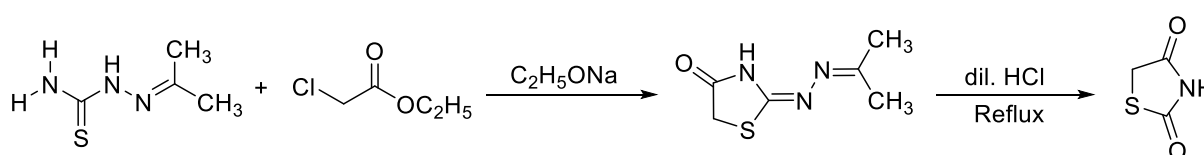


Schéma II.5

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

L'autre façon d'obtenir le noyau de TZD comprend l'acidification par du HCl dilué du produit obtenu par réaction chimique de l'éthyle chloacétate avec le thiocyanate de potassium (Schéma II.6). [14]

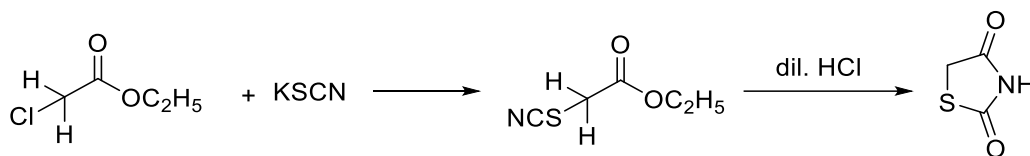


Schéma II.6

II.2 Intérêt biologique des dihydrothiophènes et analogues

II.2.1 Dihydrothiophènes anti-VIH puissants

En 2004, Zhu et *al.*, [8] ont rapporté la synthèse de D- et L- β -3'-Fluoro-2',3'-insaturés-4'-thionucléosides et les ont évalués pour leur activité antivirale contre le VIH-1 dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain (PBM) *in vitro*. Parmi les nucléosides testés, les dérivés L-cytosine **2.4** ($\text{EC}_{50} = 0.13 \mu\text{M}$), L-5-fluorocytosine **2.5** ($\text{EC}_{50} = 0.031 \mu\text{M}$) affichaient l'activité anti-VIH la plus puissante, sans toxicité significative. Cela montre que les deux types de nucléosides peuvent partager des similitudes structurelles et peuvent être reconnus par les polymérase cellulaires et virales. Alors que les dérivés L-adénine **2.6** ($\text{EC}_{50} = 14,9 \mu\text{M}$) et L-guanine **2.7** ($\text{EC}_{50} = 43,9 \mu\text{M}$) ont montré une activité antivirale modérée. Cependant, les D-2,3-insaturés 3'-fluoro-4'-thionucleosides synthétisés n'ont montré aucune activité antivirale significative contre le VIH-1, seul l'analogue **2.8** du D-guanosine a montré une activité anti-VIH marginale ($\text{EC}_{50} = 23,4 \mu\text{M}$).

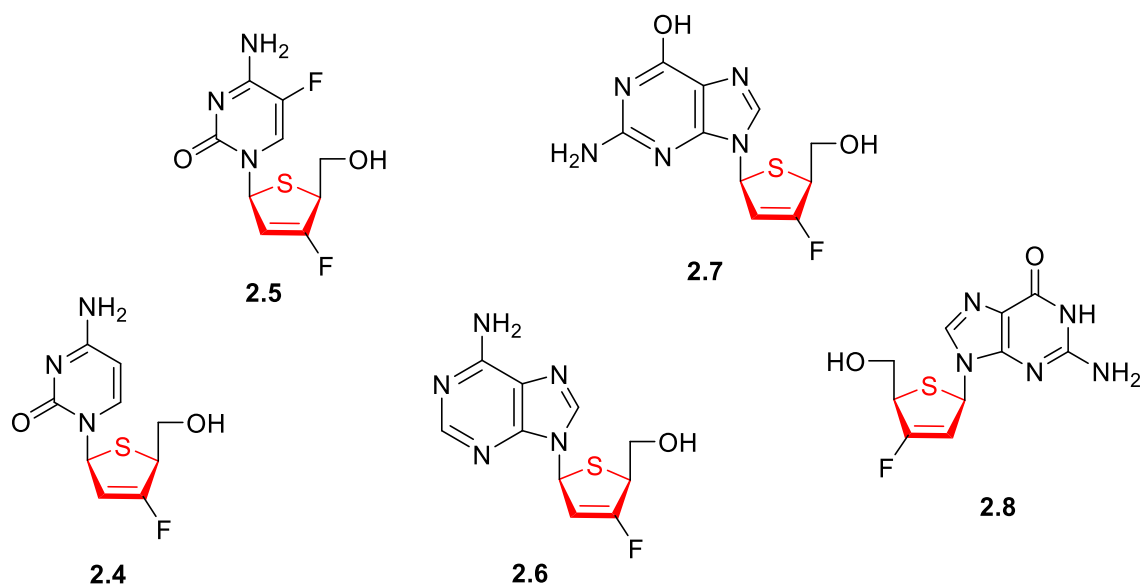
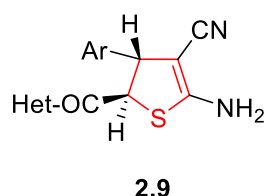


Figure II.5

II.2.2 Dihydrothiophènes antibactériennes et antifongiques

En 2008, Elham S. Darwishet *al.* [15] ont décrit l'évaluation *in vitro* de l'activité antibactérienne et antifongique des dérivés *trans*-4,5-dihydrothiophène-3-carbonitrile **2.9a,b**, dans les mêmes conditions, contre une bactérie gram négatif [*Escherichia coli* anaerobic (EC)], une bactérie gram positif [*Staphylococcus Albus* (SA)] et pour l'activité antifongique contre *Candida albicans* (CA) et *Aspergillus Flavus* (AF). Les antibiotiques ampicillines et tétracycline ont été utilisées comme médicaments de référence. Le solvant utilisé était le DMSO et la concentration de l'échantillon utilisé était de 100 $\mu\text{g/mL}$. Les résultats des tests ont révélé que le composé **2.9a** présentait une activité modérée contre les deux espèces de bactéries testées et *Candida albicans*.

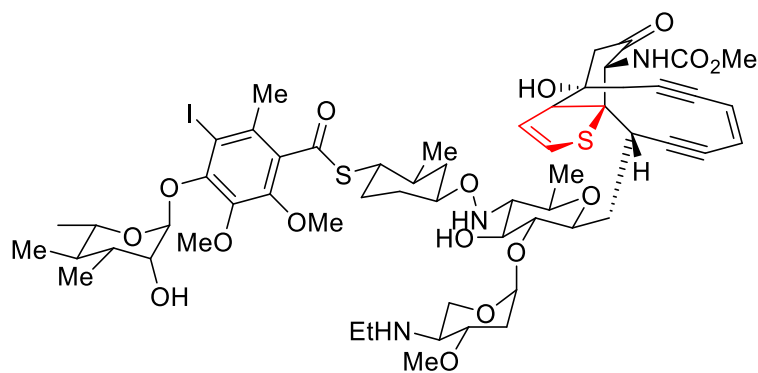


Het= 2-thienyl
2.9; a, Ar= 4-BrC₆H₄
b, Ar= 4-CH₃OC₆H₄

Figure II.6

II.2.3 Rôle du dihydrothiophène dans le clivage séquentiel sélectif de l'ADN par la Calichéamicine

Il est intéressant de noter qu'en 1995, Chatterjee et *al.* [16] ont démontré que la calichéamicine, qui est l'un des anti tumoraux diynène dont on sait qu'il présente une sélectivité de séquence relativement élevée dans ses clivages d'ADN, devient active une fois convertie dans la forme **2.10** (**Figure II.7**), l'hétérocycle du dihydrothiophène contribuant à l'activation globale de la calichéamicine pour le clivage de l'ADN. Il s'agit donc de l'espèce responsable de la sélection de la séquence commune à toutes les voies de réaction conduisant au clivage de l'ADN.



2.10

Figure II.7

II.2.4 L'Activité de liaison à la tubuline du composé dihydrothiophène analogue de la Combretastatin A-4

Les médicaments antimétabolites sont des composés qui se lient à la tubuline et inhibent sa polymérisation en microtubules [17]. À cet égard, le *cis*-stilbène combretastatin A-4, qui est un produit naturel, est particulièrement efficace, [18] et il a un niveau élevé de cytotoxicité contre une gamme de lignées de cellules cancéreuses. De plus, les médicaments liant les tubulines se sont également révélés efficaces pour cibler le système vasculaire tumoral [19]. Récemment, Pinney et *al.* ont signalé un nouvel agent liant les tubulines, contenant un fragment de benzo[b] thiophène [20].

Dans ce contexte, en 2001, Flynn et *al.* [21] ont décrit la synthèse du dihydrothiophène analogue **2.11** dérivé de la combretastatine A-4 et l'ont testé pour son inhibition de l'assemblage de la tubuline, pour un effet inhibiteur sur la liaison de la colchicine [³H] à la tubuline et pour la cytotoxicité vers les cellules du carcinome mammaire humain MCF-7. Les

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

résultats des essais ont révélé que le composé **2.11** inhibait l'assemblage de la tubuline. Dans les études de liaison comparatives, le composé synthétisé était moins puissant que la combretastatine A-4 pour inhiber la liaison de la colchicine [^3H] à la tubuline et il était aussi beaucoup moins cytotoxique contre les cellules cancéreuses humaines du MCF-7 que la combretastatine A-4. Il est intéressant de noter qu'elle était moins active que la combretastatine A-4, mais qu'elle présentait des inhibiteurs plus puissants de la liaison de la colchicine [^3H] à la tubuline que les composés benzo[b]thiophènes les plus actifs. [22,23]

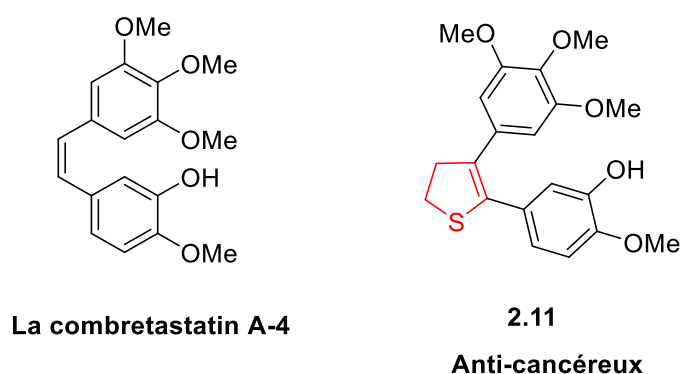


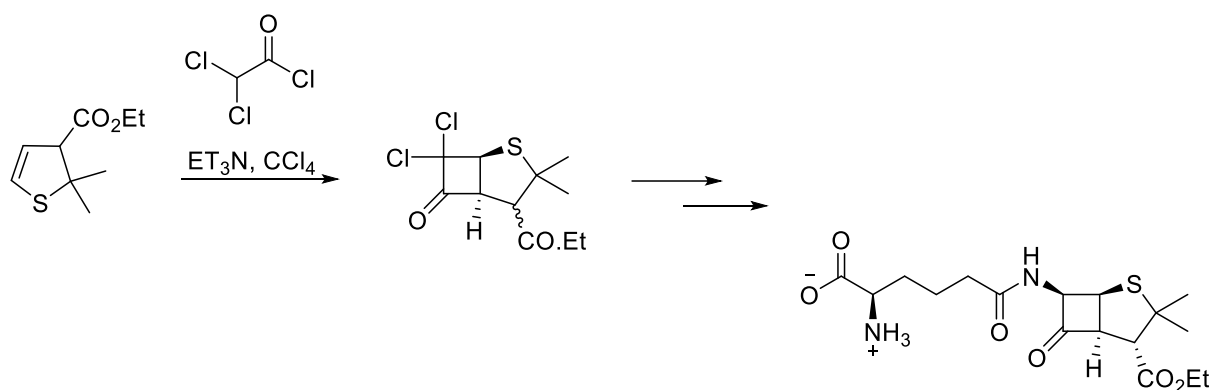
Figure II.8

II.3 Applications du 2,3-dihydrothiophène dans la synthèse organique et chimie médicinale

II.3.1 Conversion des 2,3-dihydrothiophènes en acides 6-oxo-2-thiabicyclo-[3.2.0]heptane-4-carboxyliques

Martyres et al. [24] & Ferguson et al. [25] ont rapporté la synthèse de l'éthyl ester de l'acide 6-oxo-2-thiabicyclo[3.2.0]heptane-4-carboxylique **2.12**, nouvel cyclobutanone analogue de pénicilline et inhibitrice potentielle de la β -lactamase [24-26]. La stratégie synthétique a été réalisée en plusieurs étapes via [2+2] cycloaddition du 2,3-dihydrothiophène avec du dichlorocétène approprié, ou son équivalent (Schéma II.7) suivi de la conversion en cyclobutanol et de l'introduction d'un groupement acylamino au C-7, avec stéréochimie endo, une voie a été effectuée impliquant une réaction d'insertion de nitrène intramoléculaire pour fournir un carbamate cyclique.

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes



2.12

Schéma II.7

II.3.2 Synthèse des analogues de la Tacrine à partir de 2,3-dihydrothiophènes

La Tacrine (9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine) (nom commerciale Cognex®) est un inhibiteur de l'AChE qui s'est avéré avoir un effet bénéfique chez les patients atteints de démence légère à modérée de la maladie d'Alzheimer [27]. Malheureusement, l'administration de Tacrine est associée à une fréquence élevée d'hépatotoxicité [28]. Cela a suscité de grandes tentatives synthétiques et pharmacologiques afin de concevoir des analogues tacrines plus puissants et moins agressifs. Dans une approche visant à trouver des inhibiteurs d'AChE multi-ciblés, Kumar et *al.* ont décrit la synthèse de liquide ionique fonctionnelle (FILMS) dérivée de l'histidine pour la préparation des dérivés de la tacrine par réaction de Fridlander, utilisant des amines aromatiques ou aliphatiques dérivés de dihydrothiophènes sous irradiation par micro-ondes. Le liquide ionique fonctionnel à base d'acides aminés naturels [Bz-His(n-propyl)₂-OMe⁺Br⁻] présente une capacité organo-catalytique, avec une toxicité réduite et une biocompatibilité élevée [29]. (Schéma II.8)

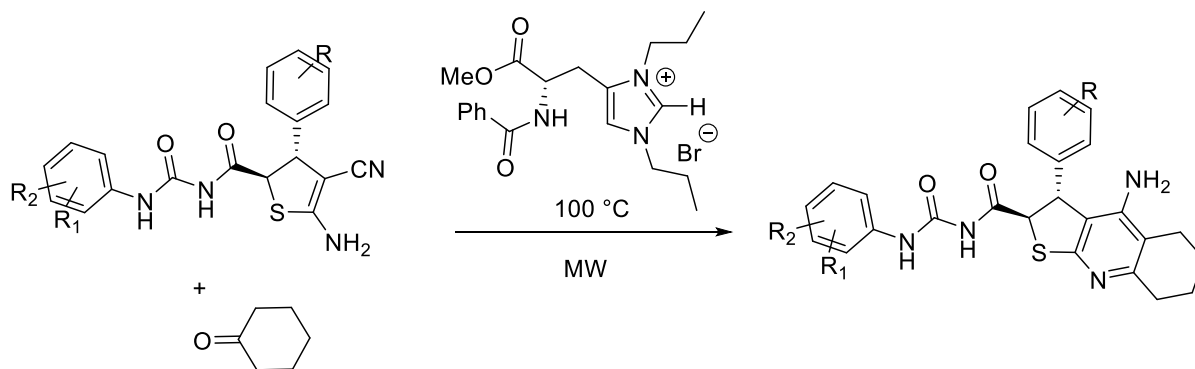


Schéma II.8

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

II.3.3 Synthèse de 3,4-dihydro-2H-thiopyranes à partir de 2,3-dihydrothiophénium méthylides

Le 2-amino-4,5-dihydro-3-thiophène carbonitrile réagit avec le diazomalonate de diméthyle en présence de poudre de cuivre sous forme de dimère d'acétate de rhodium(II), permet la synthèse du dihydrothiophénium-1-bis(méthoxycarbonyl)-méthylides qui donne le produit expansé cyclique(3,4-dihydro-2H-thiopyranes) avec 89% de rendement (**Schéma II.9**), en utilisant 2 équivalents d'iodure de sodium sous reflux acétonique [30].

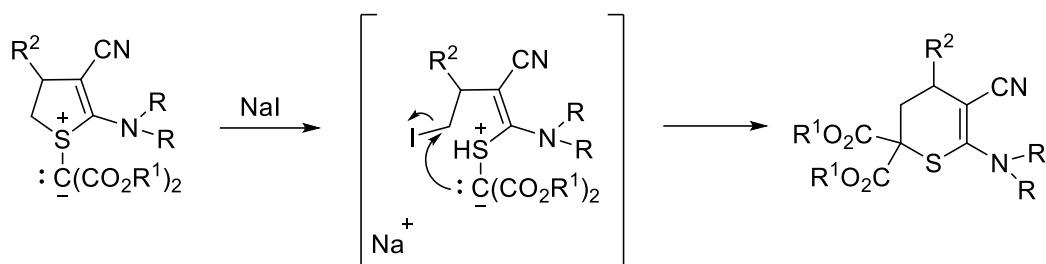


Schéma II.9

II.3.4 Synthèse de dihydrothieno[2,3-*b*]pyridines à partir de 2-amino-4,5-dihydro-3-thiophénecarbonitriles

Maruoka *et al.* [31] ont rapporté un protocole de synthèse nouveau et utile pour la préparation des adduits de Michael à partir de 2-amino-4,5-dihydro-3-thiophénecarbonitrile **2.13** qui a été traité avec des cétones α,β -insaturées (*e.g.* méthyl-vinylcétone **2.14** et benzalacétone **2.15**) en présence de chlorure de titane(IV), comme catalyseur efficace de la réaction de Michael. Ensuite, Maruoka *et al.* ont étudié la conversion des adduits de Michael **2.16a-c** et **2.17a-c** en pyridines. Ainsi, ils ont prouvé l'efficacité du chlorure de titane(IV) pour la cyclocondensation intramoléculaire des adduits de Michael. Le traitement thermique de **2.16a-c** et de **2.17a-c** avec du chlorure de titane(IV) sous reflux du chloroforme pendant 1 heure a provoqué une cyclocondensation intramoléculaire qui a produit le tetrahydrothieno[2,3-*b*]pyridines **2.18a-c** et **2.19a-c** correspondants. Enfin, l'aromatization de **2.18a-c** et de **2.19a-c** avec du *tert*-butoxyde de potassium dans l'alcool *tert*-butylique, sous reflux, s'est déroulée sans difficultés pour fournir les dihydrothieno[2,3-*b*]pyridines correspondantes **2.20a-c** et **2.21a-c** avec de bons rendements. (**Schéma II.10**)

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

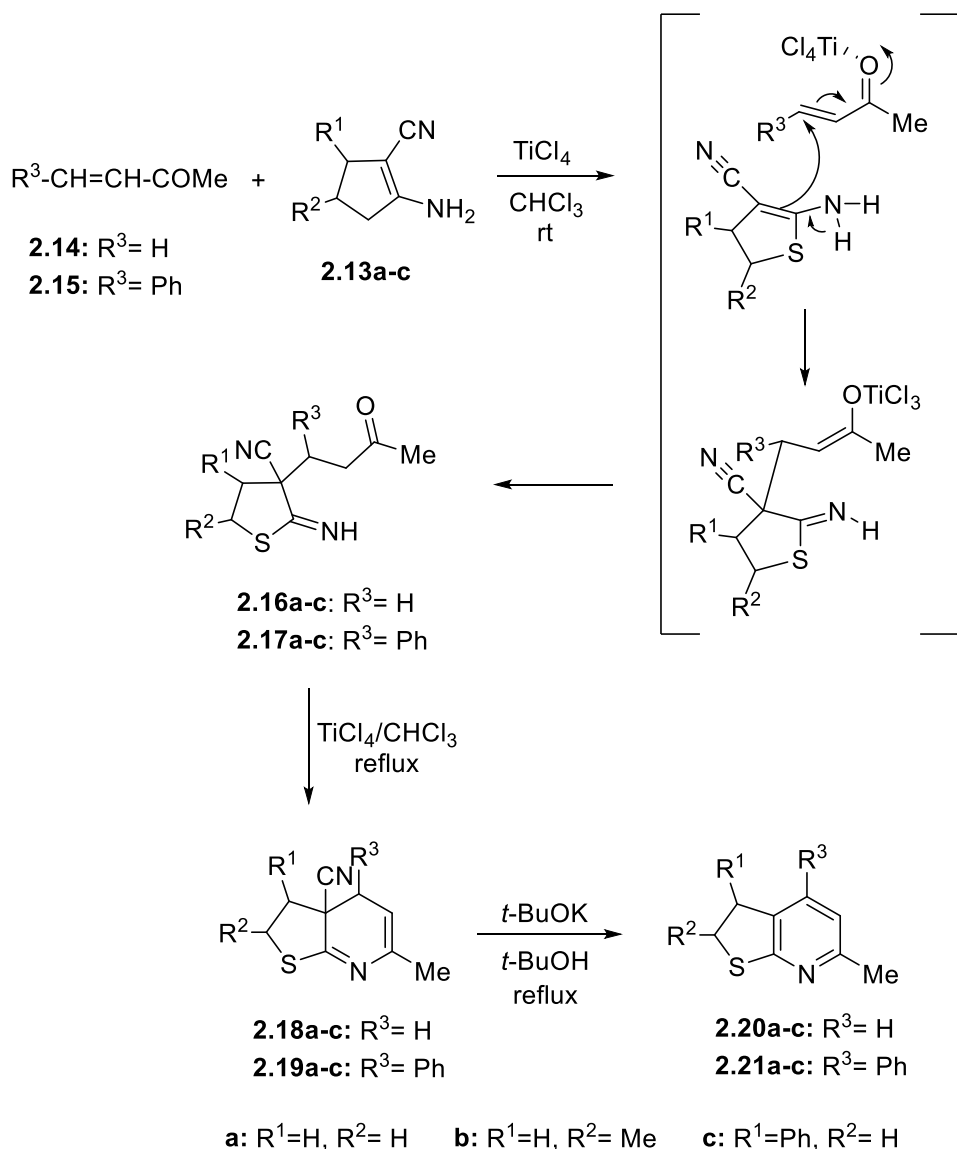


Schéma II.10

II.3.5 Synthèse des analogues à base de thiophène dérivés de la combretastatin A-4 utilisant le dihydrothiophène comme intermédiaire synthétique important

En 2001 Flynn et *al.* [21] ont décrit la synthèse d'une série à base de thiophène analogue de la combretastatin A-4, contenant un cycle de thiophène inséré entre les deux groupes phényles. La voie synthétique impliquait une combinaison de techniques de couplage au palladium et d'iodocyclisation. La préparation de ce thiophène **2.28** a commencé avec le 3-butynol, qui a été facilement converti en sulfure de benzyle 3-butynyle **2.22** (Schéma II.11). Le couplage Sonogashira de **2.22** avec l'aryliodure **2.23** fournit **2.24** avec un rendement élevé. Ce dernier a été traité par l'iode, conduisant à l'obtention de l'iodure de vinyle **2.25** via une

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

iodocyclization. [23] Ensuite, l'aromatization de **2.25** avec l'oxydation DDQ et l'hydrolyse de l'acétate produit **2.26**. La lithiation de **2.26** en utilisant 3 équivalents de *t*-BuLi, et la réaction de cette espèce dilithio avec le chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle **2.27** a donné **2.28** en rendement global de 65%. (**Schéma II.11**)

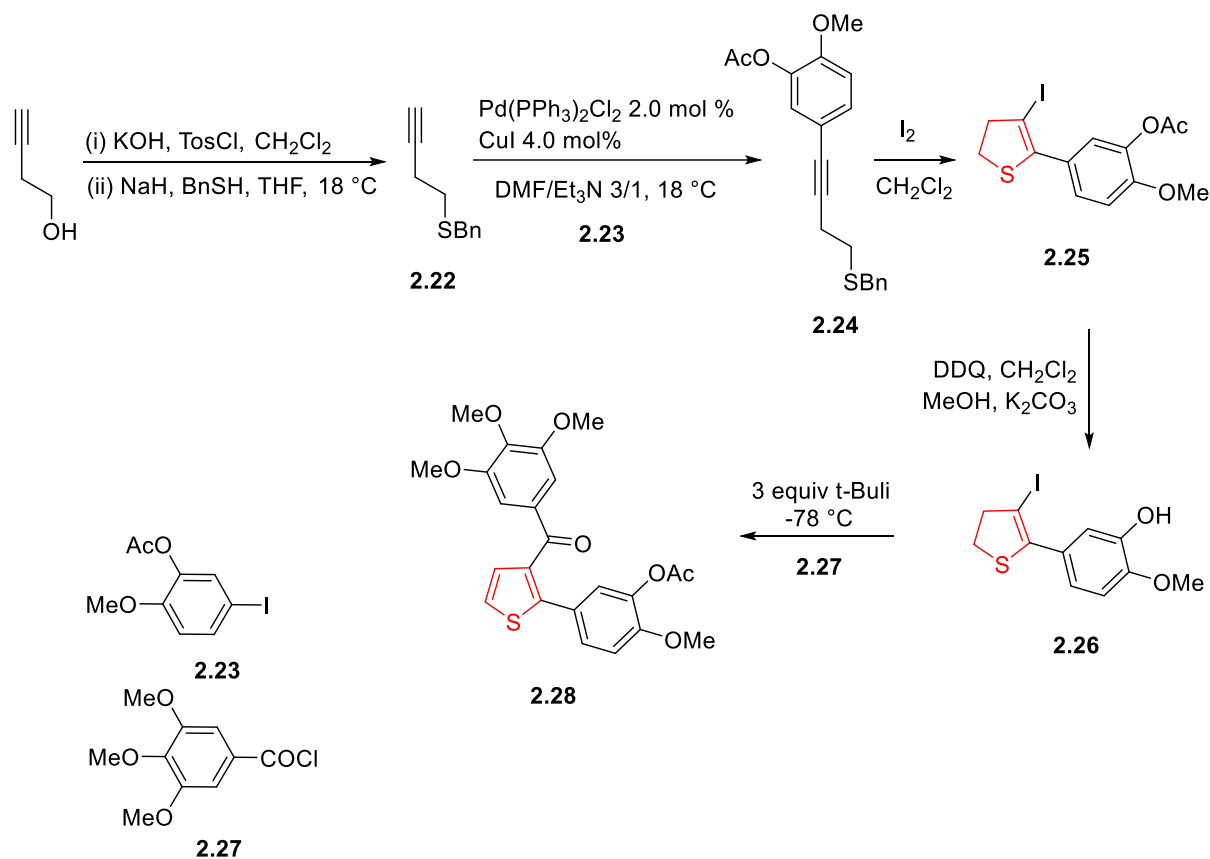


Schéma II.11

La voie synthétique qui permet d'obtenir les produits **2.124** et **2.125** était semblable à l'approche de couplage/iodocyclisation à médiation palladique décrite précédemment pour l'accès aux produits **2.28** [21]. Les composés synthétisés **2.120**, **2.124** et **2.125** ont été examinés pour leur inhibition de l'assemblage de la tubuline. Ceux qui présentaient une activité inhibitrice ont également été évalués pour un effet inhibiteur sur la liaison de la colchicine [³H] à la tubuline et pour une cytotoxicité vers les cellules du carcinome mammaire humain MCF-7. Seuls les composés **2.120** et **2.124** inhibaient l'assemblage de la tubuline. Le composé **2.28** présentait une puissance plus élevée que la combretastatin A-4. Dans les études de liaison concurrentielles, tous les composés étaient moins puissants que la combretastatin A-4 pour inhiber la liaison de la colchicine [³H] à la tubuline et ils étaient aussi beaucoup moins cytotoxiques contre les cellules cancéreuses humaines du MCF-7 que la combretastatin

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

A-4. Fait intéressant, ils étaient moins actifs que la combretastatine A-4, mais présentaient des inhibitions plus puissantes de la liaison de la colchicine^[3H] à la tubuline que les composés benzo[b]thiophènes les plus actifs.[22,23]

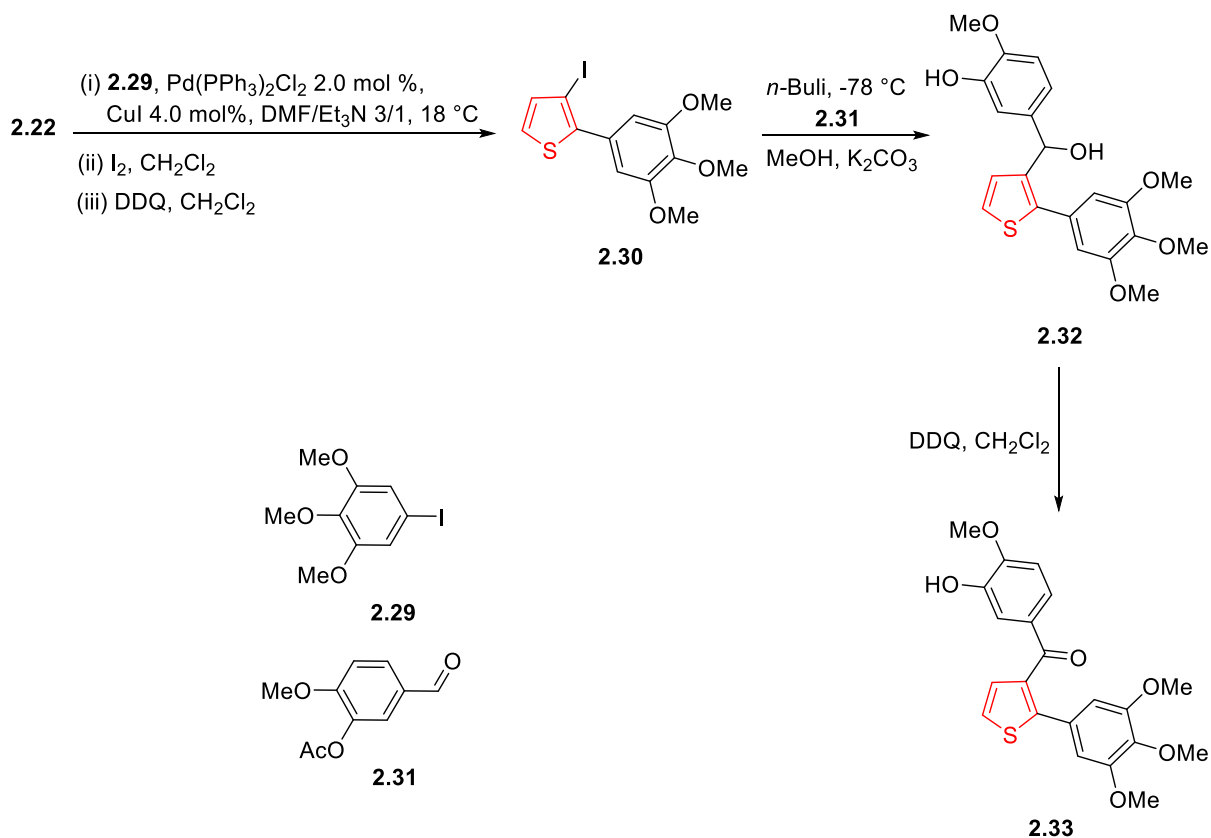


Schéma II.12

II.4 Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes et analogues

Seules quelques approches synthétiques ont été rapportés pour la construction de dérivés dihydrothiophènes,[32] et peut être principalement divisé en deux catégories, les approches synthétiques des dihydrothiophènes chiraux non racémiques et des voies synthétiques les plus récentes des dihydrothiophènes racémiques.

II.4.1 Synthèse de 2,3-dihydrothiophènes chiraux non racémiques

Les dihydrothiophènes chiraux non racémiques ont été synthétisés à l'aide d'auxiliaires chiraux et de synthons, ainsi que de méthodes organocatalytiques.

II.4.1.1 Utilisation d'un auxiliaire chiral

Au cours des quatre dernières décennies, [33] l'utilisation des auxiliaires chiraux pour la synthèse de composés énantiomères purs a été largement répandue dans de nombreuses applications synthétiques. Cette approche a été utilisée efficacement pour la construction du squelette dihydrothiophène chiral, grâce à l'utilisation de glucides, de camphorsultam, d'analogues méthyliques et de 1-phényléthylamine comme auxiliaires chiraux.

La cycloaddition 1,3-dipolaire des dipôles-1,3 et dipolarophiles achiraux contenant du sulfure et des auxiliaires de camphorsultame incorporés s'est avérée comme un outil pratique pour la synthèse des dérivés de dihydrothiophènes chiraux, dans des rapports stéréosélectifs élevés. Dans ce contexte, les thioisomunchnones, 1,3-dipôles ayant un y lure de thiocarbonyle à l'intérieur de leur squelette, [34] ont été utilisés efficacement pour créer des supports de dihydrothiophène. Ainsi, la réaction de N,N,N'-trisubstitutéthiourée avec l'acide α -bromophénylacétique, en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine, a donné accès à l'intermédiaire correspondant **2.34**, qui a subi une cyclodéshydratation en présence de Et₃N/Ac₂O, conduisant à la thioisomunchnone **2.35** (Schéma II.13).

Il a été rapporté que la réaction du composé mésoïonique **2.35** avec plusieurs alkènes électrophiles, comme le *trans*- β -nitrostyrène, [35-37] acrylonitrile et méthylvinylcétone,[38] pour produire des cycloadduits transitoires progéniteurs de composés dihydrothiophènes. La variante asymétrique de cette approche a été obtenue en faisant réagir **2.35** avec des nitroalkènes chiraux [35-37] et 1,2-diaza-1,3-butadiènes dérivés des glucides.[39-41] Un exemple choisi, comme illustré dans le schéma II.13, chauffage d'une solution de benzène d'un composé mésoïonique **2.35** en présence du 1,2-diaza-1,3-butadiène partenaire **2.36**, la

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

fusion d'une chaîne de carbone acyclique de configuration *D*-arabino a donné lieu à un mélange diastéréomérique de dihydrothiophènes **2.39** et **2.40** par des cycloadduits non isolés **2.37** et **2.38** [39].

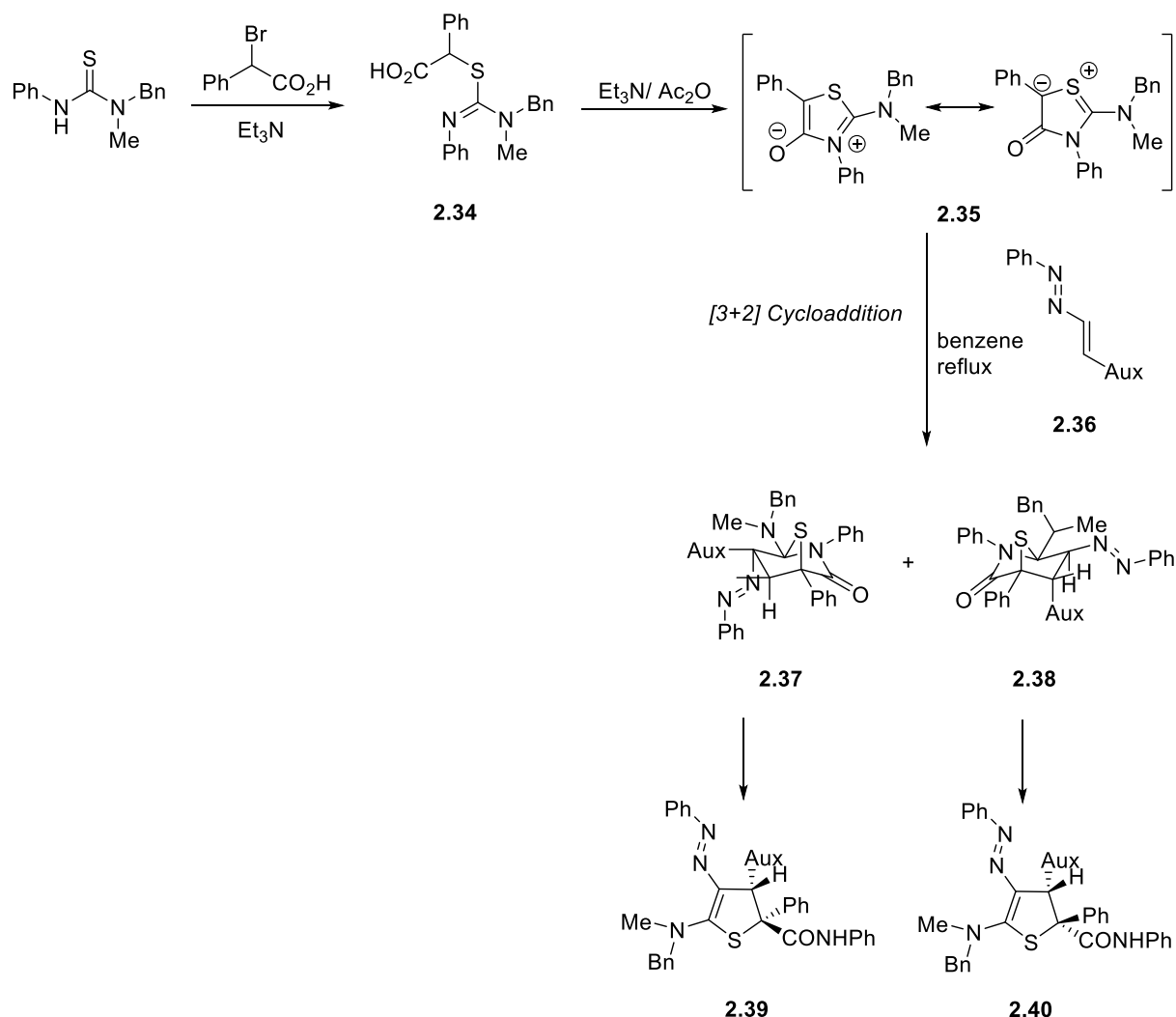


Schéma II.13

II.4.1.2 Utilisation des précurseurs énantio purs

Au cours des dernières années, la catalyse aurifère a été découverte comme une nouvelle technique pour construire un large éventail de carbocycles et d'hétérocycles [42]. Ainsi, Krause et *al.* [42,43] ont conçu une nouvelle voie synthétique vers des supports hétérocycles à cinq et à six chaînons par cycloisomérisation catalysée par des allènes chiraux d'or portant un substituant nucléophile en position allylique ou homoallylique.

Dans ce contexte, l'endo-cycloisomérisation stéréosélective des α -thioalènes chiraux en 2,5-dihydrothiophènes est apparue comme le premier modèle de formation d'une liaison carbone-

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

soufre catalysée par l'or [43]. Comme indiqué dans le **schéma II.14**, traitement du α -thioallène chiral [45] avec des précatalyseurs à l'or(I) et à l'or(III), utilisant du CH_2Cl_2 à température ambiante, a abouti au 2,5-dihydrothiophène.

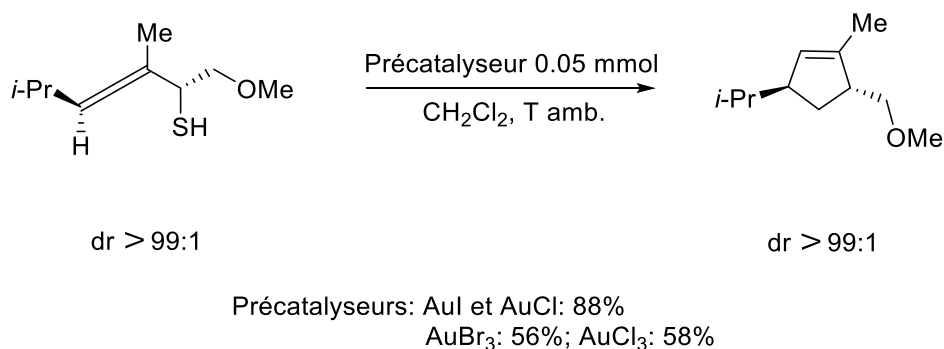


Schéma II.14

II.4.1.3 Le processus organocatalytique asymétrique

Ces dernières années, d'importants domaines de recherche ont émergé dans les milieux industriels et académiques pour découvrir de nouvelles méthodes disponibles pour la synthèse asymétrique des 2,3-dihydrothiophène à l'aide de catalyseurs énantiosélectifs, et des milliers de processus catalytiques asymétriques ont été consacrés à la synthèse de molécules complexes enrichies énantiomères possédant plusieurs stéréocentres. Dans ce contexte, les réactions domino organocatalytiques ont été efficacement impliquées dans la synthèse asymétrique des dérivés du dihydrothiophène [46]. Chose intéressante, la réaction de condensation asymétriques organocatalytique domino thia-Michael/aldol du 1,4-dithiane-2,5-diol avec des aldéhydes α,β -insaturés analogues isomériques du dihydrothiophène carbaldéhyde.[47,48]

Ainsi, De Risi et *al.* [46] ont rapporté la synthèse de 4,5-dihydrothiophène-2-carbaldéhydes avec des rendements modérés à bons (60 %) et une bonne énantioselectivité (jusqu'à 84 %), via le mélange réactionnel de **2.41** avec cinnamaldéhydes dans le $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1), en utilisant l'action catalytique de (*S*)-diphénylprolinol TMS ether **2.42** et l'acide cholique **2.43**. Utilisant l'acide benzoïque comme additif, le composé **2.44** a été produit avec un rendement chimique réduit (40%) et 62% ee (**Schéma II.15**)

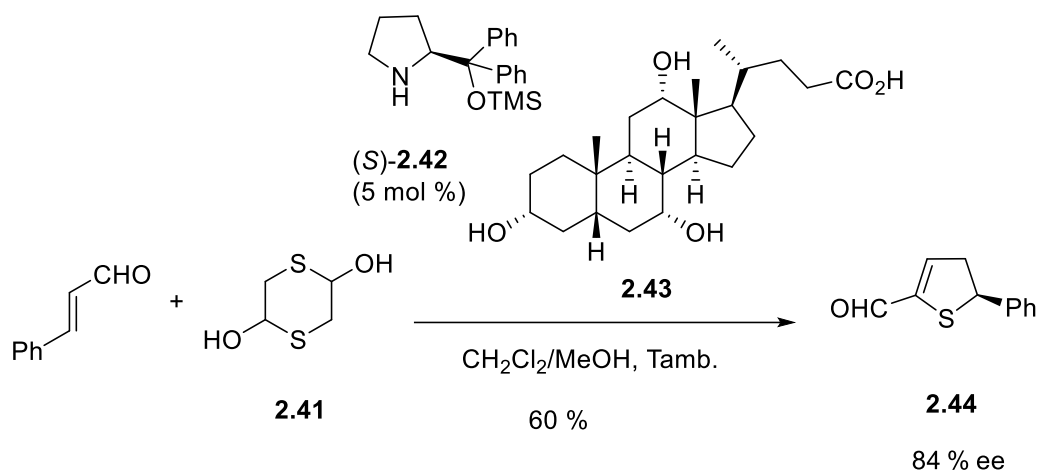


Schéma II.15

II.4.2 Les voies synthétiques les plus récentes menant aux dérivés racémiques du 2,3-dihydrothiophène.

II.4.2.1 Oléfination intramoléculaire des thiolesters catalysée par le titanocène (II)

Les transformations assistées par le métal de transition ont été effectivement appliquées pour la construction d'une variété de 2,3-dihydrothiophènes-5-substitués. ainsi, le traitement du thioalkanoate **2.45** avec l'espèce de titane $\text{Cp}_2\text{Ti}[\text{P}(\text{OEt})_3]_2$ (4 équiv) faiblement valent dans THF à température ambiante pendant 3 h, via le complexe titane-carbène **2.46** et titanaoxetane intermédiaire **2.47**, a donné naissance au produit d'oléfination intramoléculaire **2.48** en rendement de 68 %.[49,50] (Schéma II.16)

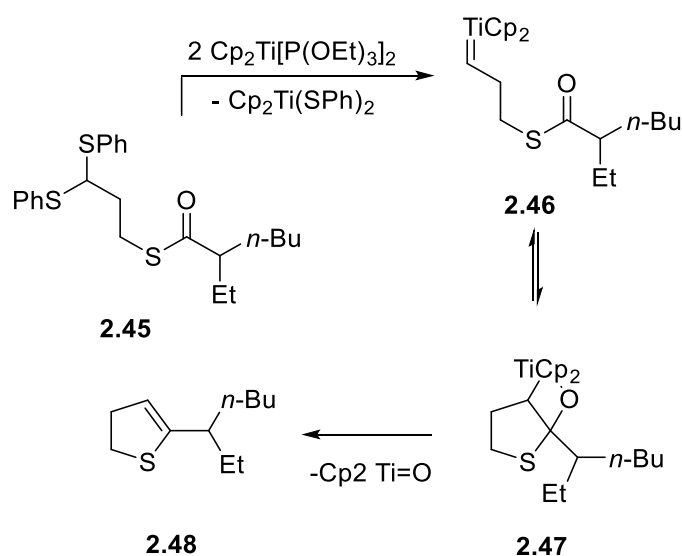


Schéma II.16

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

II.4.2.2 Cycloisomérisation des alkynylthiols

La cyclization, catalysée par le carbonyle de métal, des alcynes terminaux substitués par divers nucléophiles a été utilisée efficacement pour la préparation de composés cycliques et hétérocycliques, le soufre se comparant à l'oxygène, à l'azote et aux espèces nucléophiles carbonés.[51,52] Dans ce contexte, McDonald et *al.* ont rapporté une voie synthétique dans laquelle les dihydrothiophènes ont été obtenus comme produit principal lors de l'irradiation de la solution de THF du substrat d'alkynylthiol en présence de 2 équivalents de $\text{Cr}(\text{CO})_6$ et DBU à 350 nm, a donné lieu, par un processus de cycloisomérisation, à la formation offrant un rendement isolé du 2,3-dihydrothiophène avec un bon rendement de 76 % [52]. (Schéma II.17)

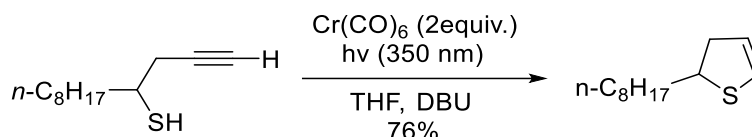


Schéma II.17

II.4.2.3 Synthèse de 2,3-dihydrothiophène uréidoformamides via (4 MCR)

En 2009, Sun et *al.* ont mis au point une intéressante réaction en un seul pot à quatre composants de 1,3-thiazolidinedione, de malononitrile et d'aldéhydes aromatiques dans l'acétonitrile en utilisant des amines organiques divergentes comme catalyseur. Les amines secondaires comme la pipéridine, la pyrrolidine, la morpholine et la diméthylamine et les amines primaires comme la benzylamine ont fourni des uréidoformamides dihydrothiophènes, qui sont habituellement difficiles à synthétiser, dans une procédure synthétique très pratique. La réaction est unique car le processus d'ouverture et de recyclization de l'anneau se produit de façon inattendue à l'anneau de 1,3-thiazolidinedione avec différents types d'amine. Le mécanisme de réaction implique une réaction domino de condensation de Knoevenagel, l'addition de Michael et l'ouverture caractéristique de l'anneau de thiazolidine-2,4-dione suivie d'un processus intramoléculaire de fermeture de l'anneau. [53] (Schéma II.18)

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

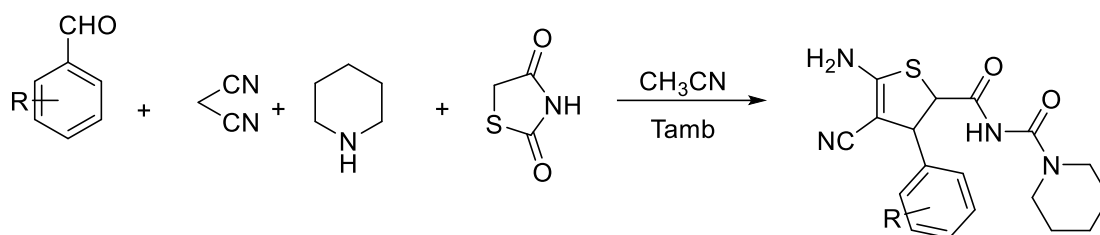


Schéma II.18

Afin d'obtenir plus d'informations sur le mécanisme et d'étendre la portée synthétique et la limitation de la réaction précédemment découverte, Sun et *al.* ont étudié la réactivité d'une variété d'amines en utilisant la α -phényléthylamine ou la β -phényléthylamine dans les exigences susmentionnées, et donne des résultats très intéressants. Ce protocole actuel fournit une méthode rapide pour la synthèse diastéréosélective des systèmes cycliques de dihydrothiophène substitués. [54] (Schéma II.19)

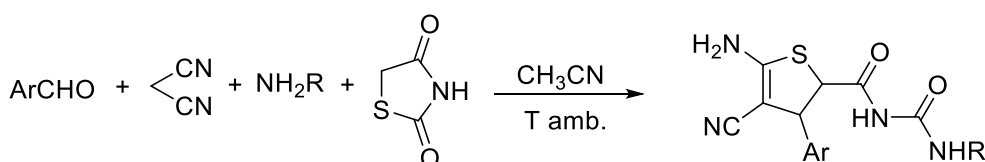


Schéma II.19

Une nouvelle expansion du champ de réaction à quatre composants au pivaloylacétonitrile produit des *trans*-2,3-dihydrothiophènes polyfonctionnalisés qui sont synthétisés efficacement à partir de la réaction à quatre composants du thiazolidinedione, des aldéhydes aromatiques, des amines secondaires et du pivaloylacétonitrile. [55] (Schéma II.20)

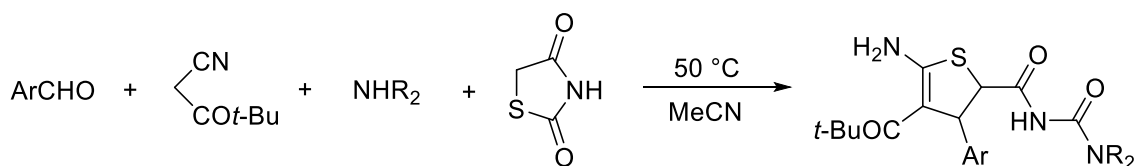


Schéma II.20

II.4.2.3.1 La synthèse assistée par la catalyse basique

Encore une fois, Sun et *al.* ont élargi la portée du substrat de la réaction en tandem à quatre composants précédemment établie pour inclure le cyanoacétate d'éthyle, les aldéhydes aromatiques, le 1,3-thiazolidine-2,4-dione et les arylamines, catalysés par la triéthylamine.

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

Les *trans*-2,3-dihydrothiophènes diastéréosélectifs ont été produits efficacement à des rendements modérés. [56] (**Schéma II.21**)

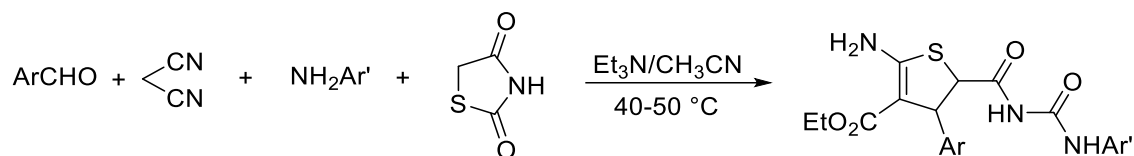


Schéma II.21

Dans le même ordre d'idées, en 2011, Yao *et al.* ont discuté de la poursuite de l'expansion de la réaction à quatre composants du 1,3-thiazolidinedione, des aldéhydes aromatiques, du cyanoacétamide et des amines secondaires cycliques telles que la pyrrolidine, la morpholine et la pipéridine dans l'acétonitrile en ajoutant de la triéthylamine comme catalyseur basique, le mélange réactionnel a été chauffé à 50-60 °C pendant deux jours. Les dérivés de thiophènes fonctionnalisés ont été préparés avec succès à des rendements modérés de 32 à 40 %. On a noté que les thiophènes déshydrogénés étaient produits comme principaux produits, alors que dans les réactions de malononitrile et de pivaloylacétonitrile, seuls des dihydrothiophènes étaient produits. La construction directe des dérivés du thiophène est apparemment due à la déshydrogénation oxydative des premiers dihydrothiophènes intermédiaires formés dans le processus de chauffage à l'air qui est relativement plus long (48 h). La tentative de produire des dihydrothiophènes utilisant du cyanoacétamide dans les atmosphères azotées a échoué [57]. (**Schéma II.22**)

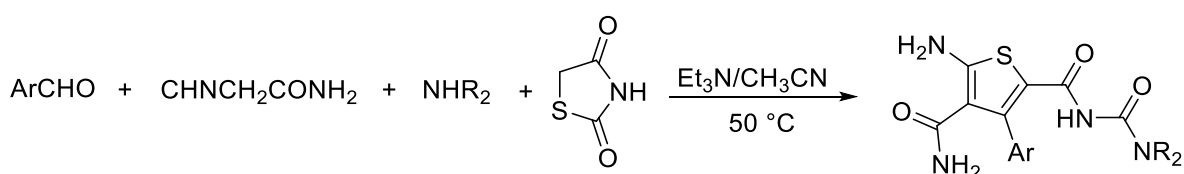


Schéma II.22

II.4.2.3.2 La synthèse sans solvant ni catalyseur

Un procédé synthétique en « one pot » sans catalyseur des dihydrothiophènes uréidoformamides polyvalents a été développé par Lu *et al.* en utilisant les réactions domino des aldéhydes aromatiques, du malononitrile, des amines et du 1,3-thiazolidinedione dans **PEG 400/H₂O**. Comparativement aux systèmes de réaction précédents, ce procédé permet d'éviter les solvants et les catalyseurs toxiques. La facilité d'utilisation, une grande variété de

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

substrats, une plus grande utilité synthétique et de bons rendements sont les caractéristiques attrayantes de ce protocole [58]. (Schéma II.23)

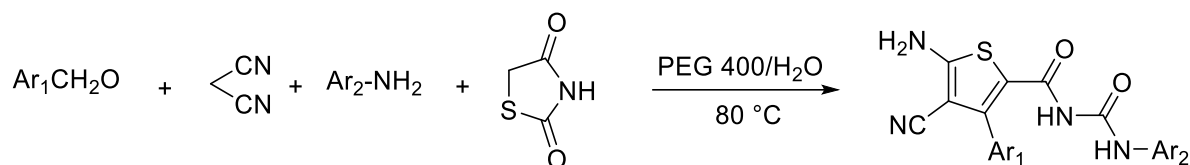


Schéma II.23

II.4.2.3.3 La synthèse assistée par ultrasons

L'irradiation par ultrasons est utilisée comme système d'entrée d'énergie alternatif, offrant une voie verte pour différentes transformations synthétiques. [59] Shi et *al.* ont conçu une synthèse simple, efficace, en une étape et à quatre composants de dérivés dihydrothiophènes à l'aide d'aldéhyde, de malononitrile, de 1,3-thiazolidinedione et de pipéridine dans de l'éthanol à température ambiante, application d'une irradiation ultrasonore de 250 W, avec d'excellents rendements et un temps de réaction court. Tout en utilisant l'agitation conventionnelle, le taux de conversion a été très lent. L'utilisation du substrat facilement disponible, du solvant vert, des radiations ultrasoniques et sans l'utilisation d'aucun catalyseur sont les avantages supplémentaires de ce protocole. [60] (Schéma II.24)

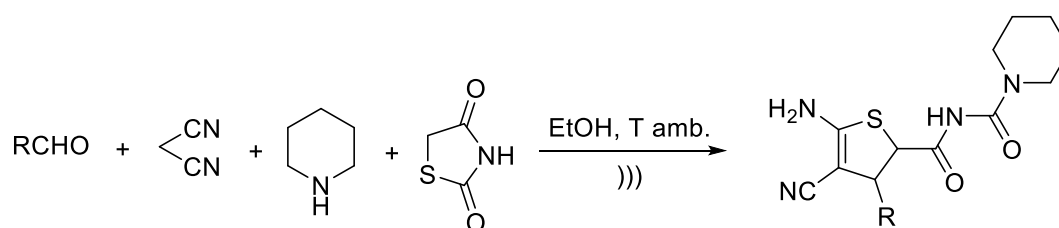


Schéma II.24

Dans d'autres travaux, en 2018, Sun et *al.* ont proposé une autre description de la procédure de réaction en deux étapes pour la synthèse des dérivés de l'uréidoformamide *trans*-2,3-dihydrothiophène, à l'aide de la réaction à quatre composants promue à la base de l'aldéhyde aromatique, malononitrile, 1,3-thiazolidinedione et chlorhydrate de glycinate d'éthyle dans de l'éthanol utilisant la triéthylamine. Après avoir procédé à la condensation Knoevenagel d'aldéhyde aromatique avec le malononitrile dans de l'éthanol à l'aide de triéthylamine, le chlorhydrate de glycinate d'éthyle et 1,3-thiazolidinedione ont été ajoutés au mélange

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

réactionnel, qui a été porté à 40-50 °C pendant le temps approprié, offrant les dérivés dihydrothiophènes correspondants dans des rendements modérés à bons. De plus, divers autres esters éthyliques d'acide α -aminé ont produit les dérivés dihydrothiophènes diastéréoisomériques correspondants avec divers rapports moléculaires.[61] (**Schéma II.25**)

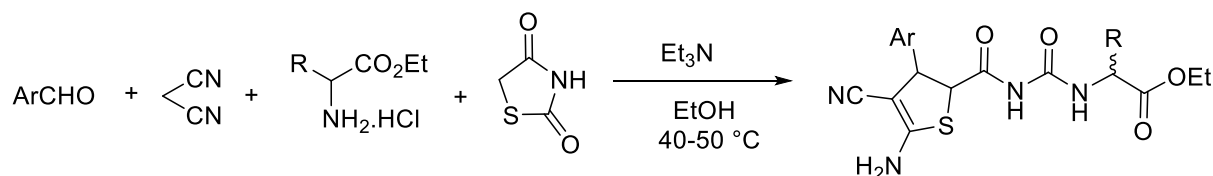


Schéma II.25

II.4.2.3.4 La synthèse catalysée par des nanoparticules

Les nanoparticules ont un rapport surface-volume plus élevé que les matériaux en vrac, ce qui les rend plus actifs et attractifs comme catalyseurs. Le catalyseur nano-hétérogène présente une sélectivité à 100% et une activité remarquablement élevée, avec une faible consommation d'énergie. Par conséquent, ils sont pratiques pour la synthèse de composés hétérocycliques bioactifs [62,63]. Les nanoparticules magnétiques ont récemment attiré une attention significative en raison de leurs nombreux avantages, y compris la rentabilité, une bonne stabilité, la facilité de séparation et une grande surface [64]. En 2019, Kordnezhadian et *al.* ont préparé un nouveau nanocatalyseur basique MCM-41 (DBU-F-MCM-41-CNSH) fonctionnel au DBU pratique et vert pour la synthèse diastéréosélective du 2-(N-carbamoylacétamide)-2,3-dihydrothiophènes substitués par une réaction à quatre composants d'aldéhydes aryliques, d'amines primaires et secondaires, de 1,3-thiazolidinedione et du malononitrile dans un mélange d'EtOH/H₂O (1 : 2 v/v) à 60 °C. Grâce à cette méthodologie efficace, tous les produits purs souhaités ont été obtenus en bons ou excellents rendements (83 à 94 %) avec une grande diversité. La simplicité de mise en pratique, les conditions de réaction appropriées, la stabilité chimique et physique du catalyseur facile à récupérer et à réutiliser sont les points prometteurs du protocole. [65] (**Schéma II.26**)

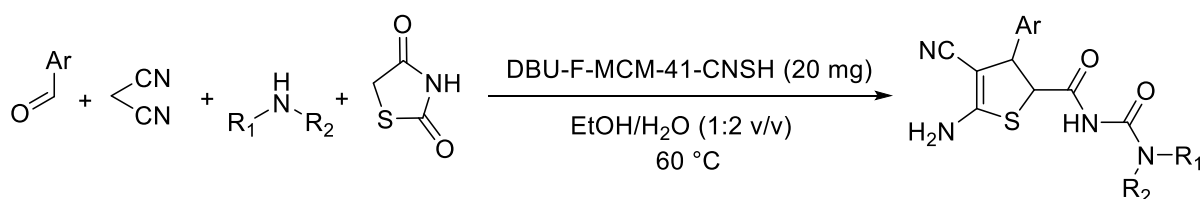


Schéma II.26

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

II.4.2.3.5 La Synthèse assistée par liquides ioniques

Les liquides ioniques sont de puissants solvants et catalyseurs, qui présentent différents avantages car ils sont non volatils, ont une faible pression de vapeur, minimisent les déchets chimiques, ont une large gamme de combinaisons d'anions et de cations, ont une grande stabilité chimique et thermique et sont facilement recyclables.

En 2020, Jadhav et *al.* ont étudié une synthèse à quatre composants sans solvant, verte, et à haut rendement des dihydrothiophènes uréidoformamides, à partir d'aldéhydes substitués, de malononitrile, de 1,3-thiazolidinedione et d'amines aromatiques à l'aide d'acétate de diisopropyle et d'ammonium (DIPEAc), comme liquide ionique à température ambiante. Les produits ont été obtenus avec une grande pureté et le catalyseur a été réutilisé pendant quatre cycles progressifs, sans perte de son activité catalytique. [66] (**Schéma II.27**)

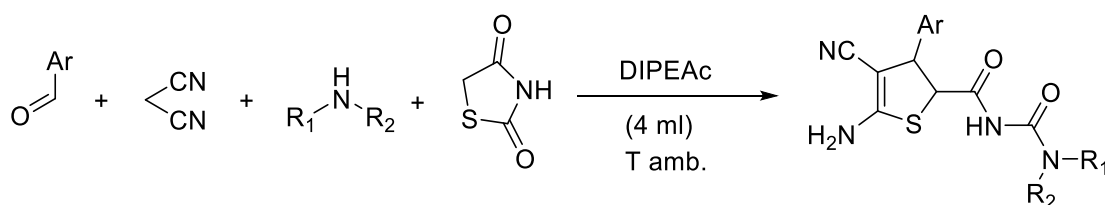


Schéma II.27

Kumar et *al.* ont décrit la synthèse de liquide ionique fonctionnelle (FILMS) dérivé de l'histidine pour la préparation des dihydrothiophènes diastéréosélectifs, à l'aide d'une réaction à trois composants entre 2-arylidene malononitrile, la 1,3-thiazolidinedione et des amines aliphatiques/aromatiques dans l'eau. Le liquide ionique fonctionnel à base d'acides aminés naturels [Bz-His(n-propyl)₂-OMe⁺Br⁻] présente une capacité organocatalytique moyenne, avec une toxicité réduite et une biocompatibilité élevée. [34] (**Schéma II.28**)

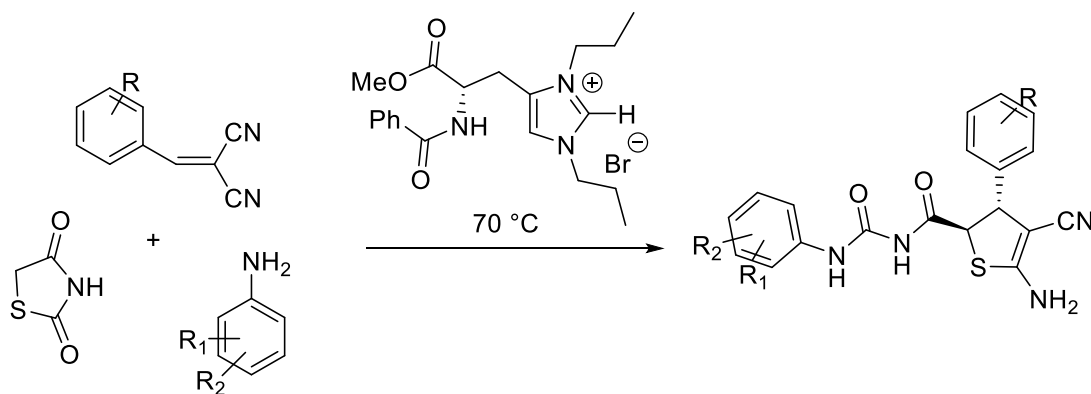


Schéma II.28

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

II.4.2.4 Synthèse en one pot catalysée par Cu(II) de dihydrothiophènes et de thiophènes entièrement substitués à partir de thioamides et d'énynones

En 2018, Wen et *al.* ont rapporté une méthode synthétique simple et facile pour la construction de 2,3-dihydrothiophènes entièrement substitués, par l'addition de Michael catalysée par Cu(II)/cyclisation intramoléculaire/protonation en cascade, utilisant une réaction d'énynones avec des thioamides à pression atmosphérique. De la même façon plusieurs thiophènes entièrement substitués pourraient également être synthétisés en faisant varier les substituants des thioamide. [67] (Schéma II.29)

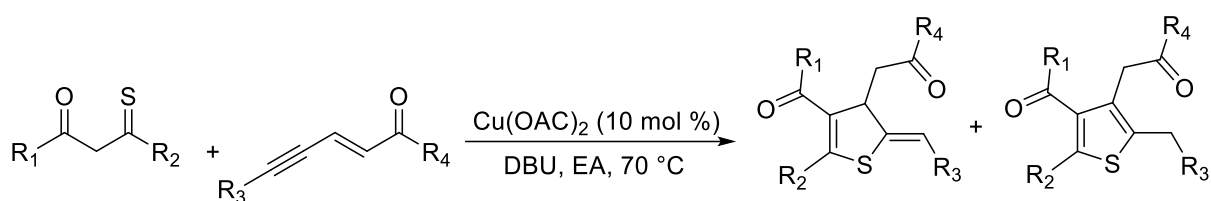


Schéma II.29

II.4.2.5 La voie synthétique vers le 2-aryl-2,3-dihydrothiophène par cyclisation des sulfures de 2-halobenzyle-1-alkynyles

Schwan et *al.* [68,69] a établi que le tertbutoxyde de potassium favorisait la cyclisation des sulfures de benzyle-1-alkynyle substitués par l'aryle, ce qui a mené à la synthèse de 2-aryl-2,3-dihydrothiophènes avec des rendements modérés à bons. Dans un exemple choisi, le mélange de réaction du dérivé iodé avec $KOt\text{-}Bu$ (2 équiv) à $0\text{ }^\circ\text{C}$ dans de l'acétonitrile pendant 24 h s'est déroulé sans favorablement pour produire le composé 2,3-dihydrothiophène correspondant dans un rendement de 75 %. En l'absence de l'halogène relié en ortho à différents substrats de départ, la réaction, qui se produirait par une cyclisation intramoléculaire, s'est avérée lente et le rendement était plus faible. En l'absence d'halogène, la réaction ne donne aucun résultat (Schéma II.30).

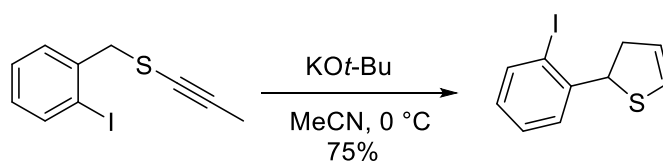


Schéma II.30

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

Chacun de ces protocoles rapportés a sa propre valeur, tandis que toutes les procédures enregistrées de préparation des 2,3-dihydrothiophène et ses analogues mais sont globalement limités à la synthèse à une gamme restreinte de dihydrothiophène uréidoformamides, nécessitant souvent de longues étapes, des temps de réaction longs, ainsi que des rendements plus faibles et des conditions de réaction difficiles. [36,39,70]

II.5 Résultats et discussion :

II.5.1 Préparation de la matière première : Obtention de 1,3-thiazolidine-2,4-dione (1)

La 1,3-thiazolidine-2,4-dione (1) a été obtenue avec un bon rendement (85 %) par l'action de la thiourée sur l'acide chloroacétique dans l'acide chlorhydrique [71]. Le mélange réactionnel est chauffé à 110 °C pendant 10 h. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

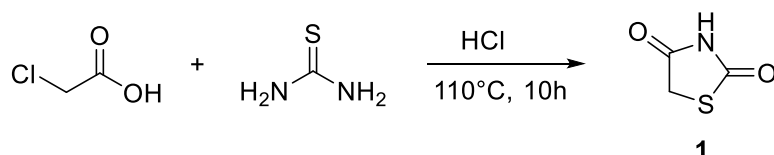


Schéma II.31

Le mécanisme réactionnel proposé est le suivant:

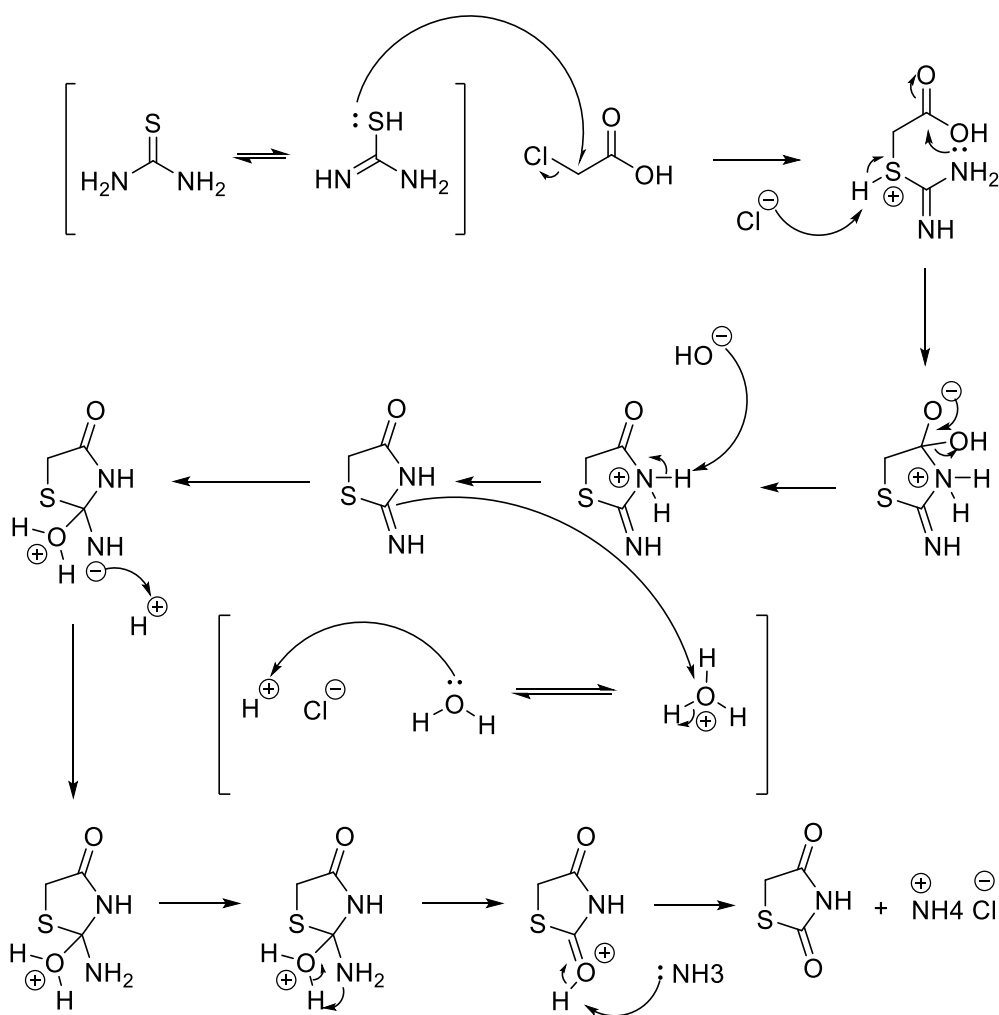


Schéma II.32

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

La structure du 1,3-thiazolidine-2,4-dione (**1**) obtenue a été confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ^1H et RMN ^{13}C).

L'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) montre, pour le composé préparé, deux signaux caractéristiques : un singulet large, à environ 10.98 ppm, correspondant au proton NH, un autre signal sous forme d'un singulet à 3.98 ppm et qui correspond aux protons du groupement méthylène.

En RMN du carbone, les signaux à 173.2 et 172.6 ppm correspondent aux carbones quaternaires des deux fonctions C=O, tandis que le groupement méthylène du noyau thiazolidinedione résonne à 35.7 ppm.

II.5.2 Réaction multicomposants: préparation des dérivés de 2,3-dihydrothiophènes

Selon la littérature, il est acquis que lorsqu'un mélange d'arylidènemalononitrile, de 1,3-thiazolidine-2,4-dione et de pipéridine était porté à reflux dans l'éthanol, des rendements élevés de cycloadduits pyrano[2,3-d][1,3]thiazole étaient générés [72]. Étant donné que l'arylidène malononitrile peut être obtenu de manière pratique *in situ*, via la condensation de Knoevenogel d'un aldéhyde aromatique avec le malononitrile, nous nous intéressons à la conception de la nouvelle réaction domino à trois composants en one pot. Un mélange d'*o*-méthoxybenzaldéhyde, de malononitrile et de 1,3-thiazolidinedione, comme modèle choisi (**Schéma II.33**), a été chauffé à reflux d'éthanol pendant 4 heures en utilisant du carbonate de potassium comme catalyseur basique. Après achèvement de la réaction (TLC), le mélange réactionnel a été laissé à la température ambiante, puis il a été dilué avec de l'eau froide. Après purification et analyse, toutes les données analytiques ont révélé l'inclusion d'unités d'éthanol dans le produit final, qui n'est pas le pyrano[3,2-d]-5,7-thiazole attendu, et un nouveau 2,3-dihydrothiophène substitué par des groupements de carbamate d'éthyle a été produit avec un rendement de 30 %. Nous obtenons un sous-produit de 5-arylidènthiazolidinedione. Dans ce protocole actuel, l'éthanol, qui se comporte à la fois comme solvant et comme nucléophile, était un réactif nécessaire pour amorcer le processus d'ouverture du noyau de 1,3-thiazolidinedione.

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

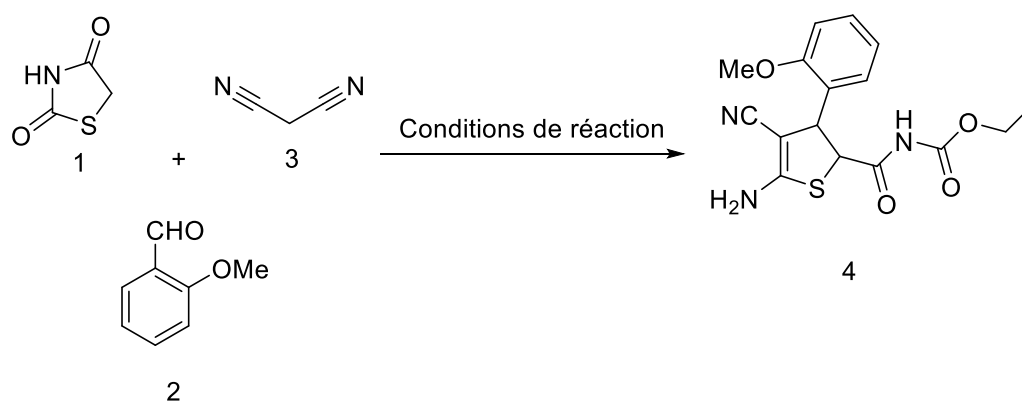


Schéma II.33

Ce résultat surprenant est important pour nous non seulement parce que l'on croit que nous établissons une nouvelle réaction domino one pot à quatre composants, mais aussi en raison de l'intérêt biologique des dérivés 2,3-dihydrothiophènes, alors que toutes les procédures, décrites dans la littérature, de préparation des dihydrothiophène et ses analogues souffraient d'une restriction de synthèse à une gamme limitée de dihydrothiophènes uréidoforamides, il fallait souvent de longues étapes, des temps de réaction longs, ainsi que des rendements plus faibles et des conditions de réaction difficiles [36,39,70].

Au premier lieu, pour trouver un milieu de réaction approprié pour la synthèse des composés cibles, la réaction modèle de l'*o*-méthoxybenzaldéhyde, du malononitrile et du 1,3-thiazolidinedione a été réalisée dans l'EtOH et dans un mélange d'EtOH/H₂O. Comme il ressort clairement du **tableau II.1**, le meilleur résultat a été obtenu dans l'éthanol comme milieu de réaction. Ensuite, les effets de la température de réaction et de la quantité de catalyseur ont été étudiés.

Impliquant la réaction domino à quatre composants entre l'*o*-méthoxybenzaldéhyde, le malononitrile et la thiazolidinedione au reflux de l'éthanol, en utilisant plusieurs catalyseurs tels que l'acide phénylboronique, l'acide boronique, l'acide sulfamique, la 4-diméthylamino pyridine, la triphénylphosphine, l'hydroxyle de baryum, carbonate de potassium, triéthylamine et pyridinium *p*-toluènesulfonate. Sous sa forme résumée (**tableau II.1**, entrée 16), le meilleur rendement du produit **4a** (52%) a été obtenu dans l'éthanol à reflux, lorsque la quantité de 4-diméthylaminopyridine a été augmentée à 20 mol %. Une nouvelle augmentation de la quantité catalytique n'a pas permis d'améliorer le rendement du composé désiré. Une augmentation de la quantité du malononitrile à 5 équivalents, conduit à l'amélioration apparente de l'efficacité de réaction avec des taux significativement

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

augmentés, et le produit désiré a été obtenu en peu de temps avec de bons rendements. Alors qu'une augmentation de la quantité de malononitrile à plus de 5 équivalents n'a montré aucune amélioration de rendement. Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau II.1**.

Tableau II.1. Une étude comparative de l'efficacité des différents catalyseurs pour la synthèse de 2,3-dihydrothiophène (**4a**)

Entrée	Catalyseur (mmol)	Ratio des différents réactifs 1-3	Solvant	Temps (h)	Température (°C)	Rdt (%) ^b
1	K ₂ CO ₃ (0.2)	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	reflux	30
2	K ₂ CO ₃ (0.2)	(1 : 1 : 1)	EtOH/H ₂ O	4	reflux	18
3	K ₂ CO ₃ (0.2)	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	T amb.	trace
4	-	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	reflux	-
5	K ₂ CO ₃ (0.1)	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	reflux	25
6	K ₂ CO ₃ (0.3)	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	reflux	18
7	DMAP (0.2)	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	reflux	34
8	Et ₃ N (0.2)	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	reflux	15
9	Ph ₃ P (0.2)	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	reflux	-
10	Ba(OH) ₂ (0.2)	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	reflux	trace
11	C ₆ H ₅ B(OH) ₂ (0.2)	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	reflux	-
12	H ₃ BO ₃ (0.2)	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	reflux	-
13	NH ₂ SO ₃ H (0.2)	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	reflux	-
14	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃ S (0.2)	(1 : 1 : 1)	EtOH	4	reflux	-
15	DMAP (0.2)	(1 : 1.2 : 3)	EtOH	4	reflux	39
16	DMAP (0.2)	(1 : 1.2 : 5)	EtOH	4	reflux	52
17	DMAP (0.2)	(1 : 1.2 : 7)	EtOH	4	reflux	37

^bEn produits purs.

La réaction se déroule selon les conditions simples définies précédemment (**Schéma II.33**), et un rendement modéré à bon de nouveaux dérivés de 2,3-dihydrothiophène multifonctionnels ont été synthétisés pour la première fois. Afin de compléter l'étude que nous avons menée, il serait intéressant de tester d'autres produits de départ, dans le but d'étudier la portée et les

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

limites de cette nouvelle réaction domino. Un composé hétérocyclique apparenté, la rhodanine, a été testée conformément aux exigences susmentionnées. La voie de réaction conduit à un produit secondaire indésirable de 5-arylidène-2-sulfanylidène-1,3-thiazolidine-4-one.

Les structures des dihydrothiophènes synthétisés ont été démontrées par les spectroscopies FT-IR, RMN ^1H et ^{13}C et les méthodes HRMS et ont été confirmées par une étude de diffraction aux rayons X monocristaux réalisée pour le composé **4a**.

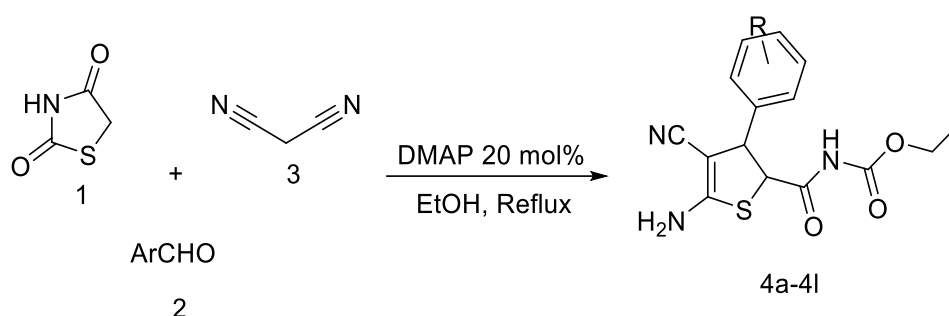
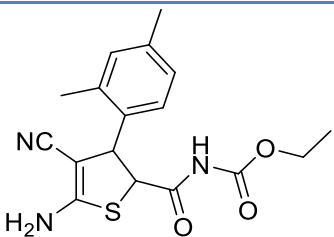
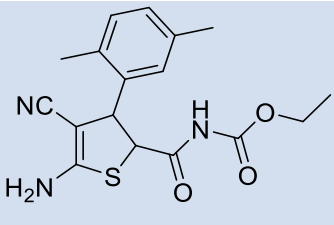
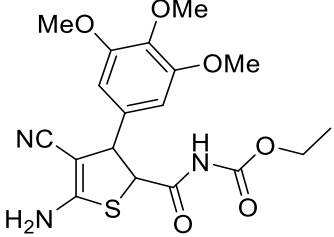
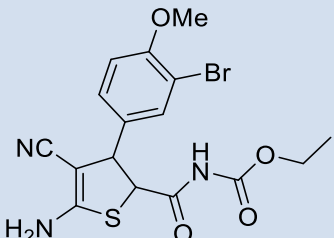
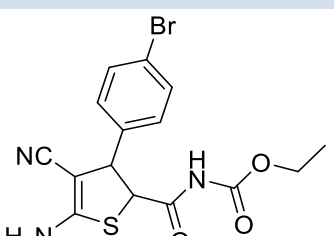
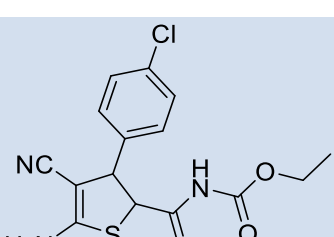


Schéma II.34

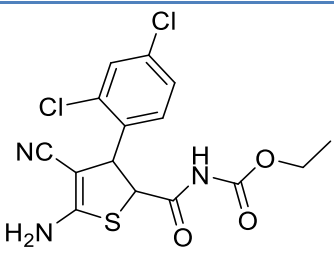
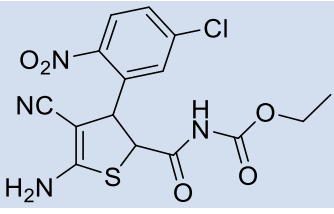
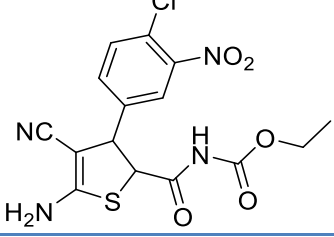
Tableau II.2: Synthèse de dérivés 2,3-dihydrothiophènes sous des conditions de réaction optimisées.

Entrée	Structure	Composé	Temps (h)	Rdt (%) ^b	T _{fus.} (°C) Mesurée
1		4a	4	52	216-218
2		4b	4	40	194-196
3		4c	4	42	175-177

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

4		4d	4	45	208-210
5		4e	4	43	201-203
6		4f	4	47	180-182
7		4g	4	55	225-226
8		4h	3	43	215-217
9		4i	3	48	206-208

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

10		4j	3	70	246-248
11		4k	3	68	200-202
12		4l	3	61	211-212

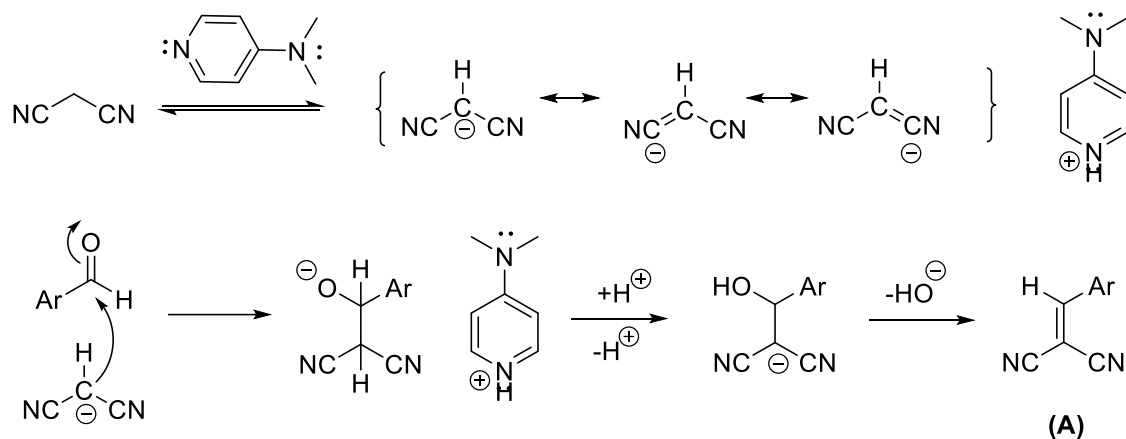
^dRendements en produits purs

Un mécanisme de réaction possible est suggéré pour expliquer cette nouvelle réaction domino à quatre composants entre aldéhydes aryliques, malononitrile, 1,3-thiazolidinedione et la formation de 2,3-dihydrothiophènes (**4a-4l**) en présence du DMAP au reflux d'éthanol, ce qui est illustré dans le **Schéma II.35**. Premièrement, la DMAP a catalysé la synthèse de l'arylidénemalononitrile obtenue à partir de la condensation de Knoevenagel de l'aldéhyde aromatique avec du malononitrile après élimination d'une molécule d'eau. Dans l'étape suivante, en présence de DMAP, la 1,3-thiazolidinedione se transforme en son énolate correspondant et s'ajoute à l'arylidène malononitrile via l'addition de Michael pour produire un intermédiaire contenant la 1,3-thiazolidinedione. Ensuite, l'attaque nucléophile d'unité d'éthanol au groupe carbonyle du groupement 1,3-thiazolidinedione de l'intermédiaire contenant du 1,3-thiazolidinedione dans une réaction d'ouverture du cycle, et provoque la formation d'un anion sulfuré, qui à son tour attaque le groupe cyano dans l'intermédiaire par addition intramoléculaire avec protonation séquentielle a permis la formation du dihydrothiophène imino-substitué, qui s'est converti en dérivés dihydrothiophène par un processus de tautomérisation imine-énamine. Les raisons de la formation de dérivés du dihydrothiophène peuvent être expliquées comme suit : l'utilisation de l'éthanol comme solvant protique polaire a joué un rôle central et a donné le résultat attendu, en raison de

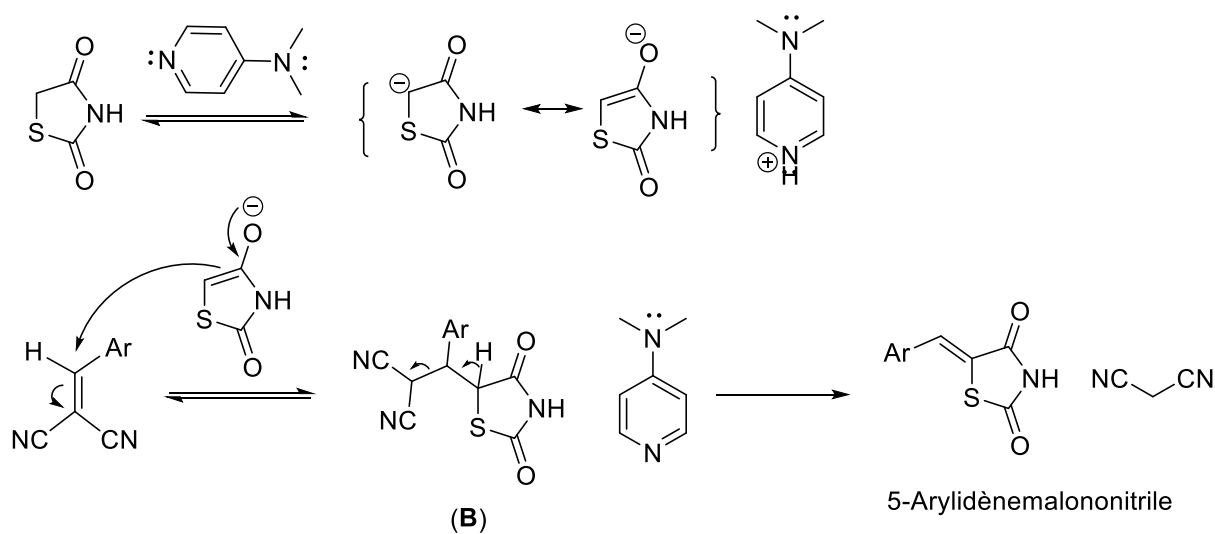
Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

l'effet de liaison hydrogène qui pourrait être le facteur clé pour faciliter la réaction et faciliter la production du produit associé.

Etape 1: Condensation de Knoevenagel

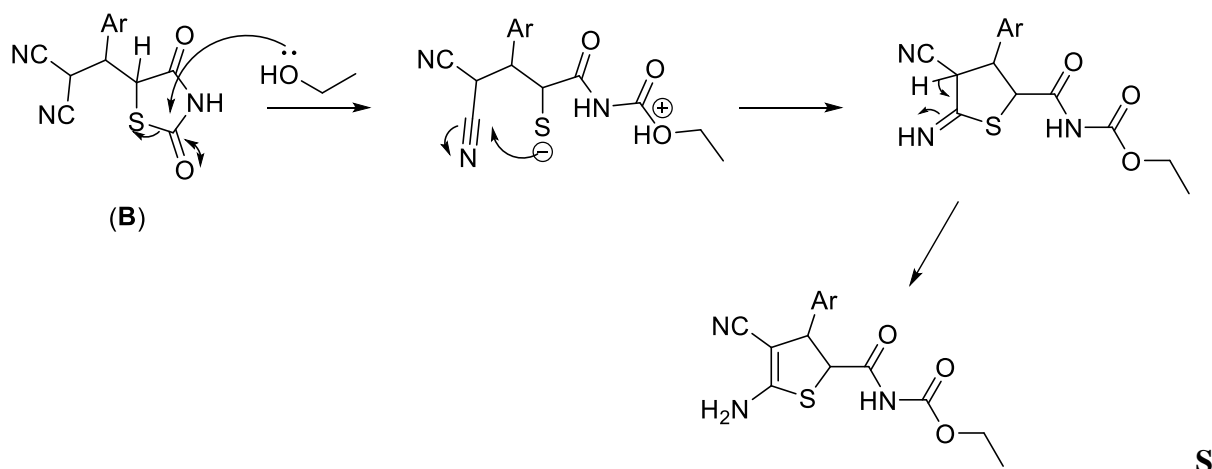


Etape 2: Addition de Michael



Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

Etape 3: Réaction domino ouverture du cycle/recyclisation de la 1,3-thiazolidinedione



chéma II.35

II.5.3 Elucidation structurale du composé **4a** pris comme exemple représentatif:

Une analyse structurale du (5-amino-4-cyano-3-(2-méthoxyphényl)-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyl (**4a**), pris comme exemple, a été menée. La structure du composé **4a** est caractérisée dans ce qui suit par les méthodes spectroscopiques dont les spectroscopies RMN ^1H , RMN ^{13}C . En parallèle, nous avons procédé à une étude cristallographique par diffraction des rayons X. Une lecture des différentes analyses spectrales ainsi que l'essentiel des résultats sont exposés dans ce qui suit :

II.5.3.1 Résonance magnétique nucléaire du proton:

Les dérivés du 2,3-dihydrothiophène synthétisés sont caractérisés en RMN ^1H par l'apparition de nouveaux signaux caractéristiques du noyau thiophène, par rapport à ceux relevés dans les produits de départ correspondant au noyau 1,3-thiazolidinedione. L'hydrogène le plus déblindé est le proton de la fonction amine qui sort à 10.36 ppm sous forme d'un singulet. Les protons du noyau aromatique apparaissent sous forme de deux multiplets dans l'intervalle 7.23-6.83 ppm. Les deux protons de la fonction amine résonnent à 6.42 ppm sous forme d'un singulet. On notera également l'apparition de deux nouveaux signaux correspondants aux protons des groupements $-\text{CH}$ du noyau dihydrothiophène nouvellement créée, sous forme de deux singulets à 4.95 et 4.23 ppm. Tandis que le groupement méthoxyle lié au noyau aromatique qui donne un singulet à 3.75 ppm. Finalement, deux signaux caractéristique aux groupements méthylène et méthyle de la fonction carbamate, l'un sous forme de quadruplet à 4.10 ppm et l'autre sous forme d'un triplet à 1.22 ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 7.1 Hz.

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

II.5.3.2 Résonance magnétique nucléaire du carbone:

L'attribution des principaux signaux caractéristiques du produit représentatif **4a**:

L'analyse spectrale en RMN ^{13}C du composé **4a** montre l'existence des signaux caractéristiques du produit représentatif à champ magnétique faible entre 170.5 et 152.1 ppm correspondant aux groupements carbonyle de la fonction amide et la fonction esters substitué de l'acide carbamique. Les différents carbones aromatiques C et CH résonnent dans la zone attendue dans l'intervalle [128.5-110.1] ppm. Le carbone hybridé sp^2 porteur du groupement nitrile sort à 69.4 ppm, alors que le carbone hybridé sp^2 porteur du groupement $-\text{NH}_2$ sort à 162.1 ppm. Les deux carbones $-\text{CH}$ du noyau dihydrothiophène résonnent à 54.8 et 44.4 ppm.

II.5.3.3 Etude cristallographique du composé 4a:

Une étude de détermination de structure par diffraction des rayons X du composé **4a** a été également réalisée. Des monocristaux de ce composé ont été obtenus après une recristallisation dans l'acétonitrile et la structure du composé **4a** a été confirmée par diffraction RX (**Figure II.9**). Les données structurales sont réunies dans le tableau présenté ci-dessous. (**Tableau II.3**)

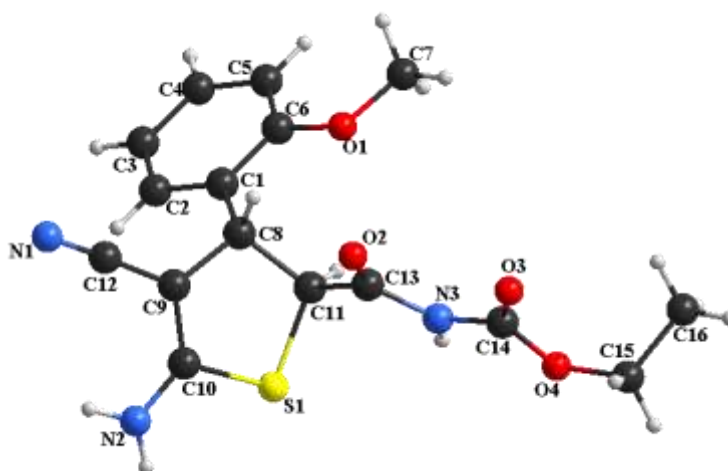


Figure II.9: DIAMOND du composé **4a**

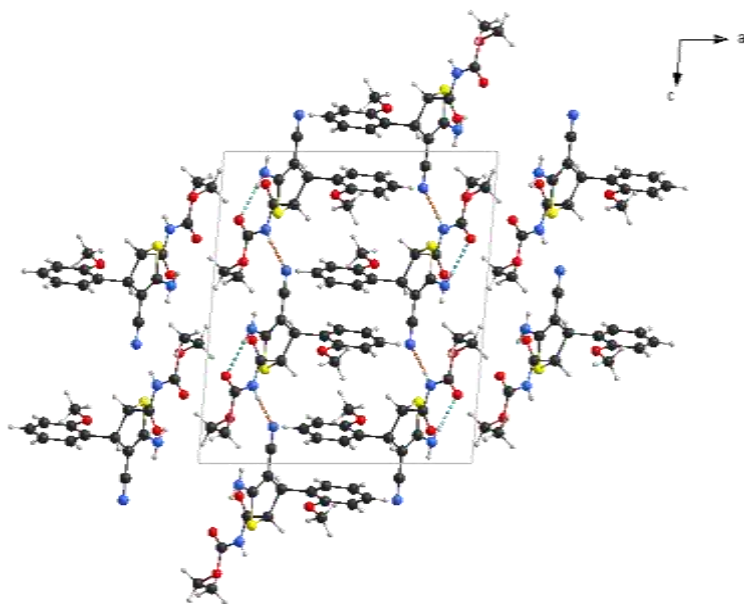


Figure II.10: Empilement de la structure du composé **4a**

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

Tableau II.3: Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

<i>Données cristallographiques</i>	
Formule chimique	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S
Masse molaire	347.38g/mol
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	P 21/c
Paramètres de maille	$a = 13.8046 (6) \text{ \AA}$ $b = 7.7694 (3) \text{ \AA}$ $c = 15.7146 (6) \text{ \AA}$ $\beta = 94.817 (2)^\circ$
Volume	1679.49 (12) \AA^3
Z	4
Température	120(2) K
Longueur d'onde Mo K α	0.71073 \AA
Densité calculée	1.374 Mg m ⁻³
Dimensions du cristal	0.20 × 0.15 × 0.12 mm ³
Forme et couleur	prisme, incolore
Température de fusion	216-218 °C
<i>Conditions d'enregistrement</i>	
Diffractomètre	Bruker PHOTON-III CPAD
Réflexions mesurées	59186
réflexions indépendantes	4065
réflexions avec I>2/s(I)	3743
Rint.	0.0293
Domaine de θ	$\theta_{\min} = 2.601^\circ$, $\theta_{\max} = 28.023^\circ$
Réflexions enregistrées	$18 \geq h \geq -18$ $10 \geq k \geq -10$ $20 \geq l \geq -20$
<i>Conditions d'affinement</i>	
Nombre de paramètres	231
R	0.0278
wR	0.0749

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

Goof	1.040
(Δ/σ)max	0.001
Δ/ρ_{\min}	$-0.260 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
Δ/ρ_{\max}	$0.355 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

II.6 Conclusion

Dans cette partie, nous avons mis au point, pour la première fois, une nouvelle réaction à quatre composants baso-catalysée de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes substitués avec des groupements de carbamate d'éthyle. Dans ce contexte, nous avons préparé 12 nouveaux dérivés ayant à la fois, le noyau dihydrothiophène fusionné à un groupement carbamate d'éthyl par la réaction entre le malononitrile, des dérivés aldéhydiques et la 1,3-thiazolidinedione, en utilisant l'éthanol comme solvant et la DMAP comme catalyseur. Les dérivés recherchés ont été obtenus avec de bons rendements (40 à 70%).

Le mécanisme réactionnel implique une réaction domino de condensation de Knoevenagel/addition de Michael et l'ouverture caractéristique de l'anneau thiazolidine-2,4-dione suivie d'un processus intramoléculaire de fermeture de cycle. Cette réaction démontre une large tolérance du fragment fonctionnel, ce qui rend ces hétérocycles de soufre à cinq chaînons précieux intermédiaires synthétiques en chimie organique et médicinale. En outre, on pourrait conclure que ce résultat inattendu a fourni des informations précieuses sur les caractéristiques structurelles uniques du système de l'anneau hétérocyclique thiazolidine-2,4-dione et a ouvert la voie au chimiste pour une meilleure compréhension de leur comportement synthétique et la création d'analogues hétérocycliques avec une plus grande diversité structurelle.

Partie expérimentale

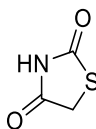
II.7 Partie expérimentale

Préparation de 1,3-thiazolidine-2,4-dione :

Mode opératoire:

Dans un tricol de 250 ml muni d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant à boules, sont placés une solution contenant 56.5 g (0.6 mol) d'acide chloroacétique dans 60 ml d'eau et 45.6 g (0.6 mol) de thiourée dissoute dans 60 ml d'eau. La suspension est agitée à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 15 min et placée dans un bain de glace. 60 ml d'acide chlorhydrique concentré soit ensuite ajoutés à l'aide d'une ampoule de coulée (durée de l'addition : 15 min). La solution est ensuite portée pendant 8 à 10 heures à reflux. Le résidu sous forme d'aiguilles blanches est filtré, lavé avec de l'eau froide pour éliminer les traces d'acide chlorhydrique. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol si nécessaire[120].

1,3-thiazolidine-2,4-dione (**1**)



1

Rdt = 85%; Cristaux blancs; **T_{fus.}** = 124 °C (littérature = 123-125 °C, [71]);

IR (KBr): ν (cm⁻¹): 1647, 1337, 1226, 1158, 787, 711, 617, 606; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.98 (sl, 1H, -NH), 3.98 (s, 2H); **RMN**¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 173.2 (C=O), 172.6 (C=O), 35.7 (CH₂).

Méthode de préparation des dérivés du 2,3-dihydrothiophène:

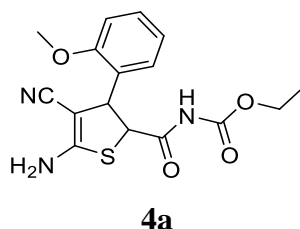
Mode opératoire général:

Dans un ballon, on introduit 2 mmol de 2,3-thiazolidinedione (**1**) et 5 ml d'éthanol. 1.2 éq. d'aldéhyde, 5 éq. de malononitrile et 20 mol % du DMAP sont par la suite ajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant le temps approprié, jusqu'à disparition du produit de départ (voir **tableau II.2**). Une fois la réaction terminée, on laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante, puis on le verse sur l'eau froide sous agitation magnétique, pendant 20 min. Le solide formé est filtré puis lavé avec de l'eau froide. Après

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

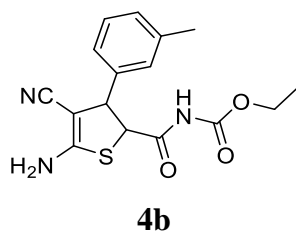
séchage, le résidu est soumis à une chromatographie sur colonne de silice (EtOAc/Hexane: 1/3 v/v).

(5-Amino-4-cyano-3-(2-méthoxyphényl)-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyle (**4a**)



Rdt = 52 %; Solide blanc; **T_{fus.}** = 216-218 °C; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3446, 3303, 3189, 2986, 2360, 2181, 1769, 1623, 1508, 1559, 1460, 1227, 1162, 1045, 741, 731, 607; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.36 (s, 1H, -NH), 7.23-7.18 (m, 2Har), 6.92-6.83 (m, 2Har), 6.42 (s, 2H, -NH₂), 4.95 (s, 1H, -CH), 4.23 (s, 1H, -CH), 4.10 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, -CH₂), 3.75 (s, 3H, -OCH₃), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 170.5, 162.1, 156.0, 152.1, 128.5, 128.2, 127.0, 120.1, 118.1, 110.1, 69.4, 61.4, 55.0, 54.8, 44.4, 13.9; HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculé pour C₁₆H₁₈O₄N₃S 348.10125, trouvé 348.1007.

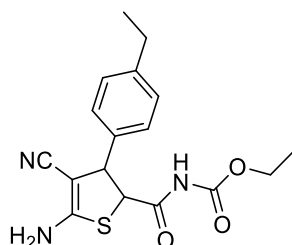
(5-Amino-4-cyano-3-(*m*-tolyl)-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyle (**4b**)



Rdt = 40 %; Solide blanc; **T_{fus.}** = 194-196 °C; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3407, 3319, 3214, 2979, 2342, 2182, 1752, 1685, 1635, 1578, 1488, 1355, 1217, 1068, 773, 703, 651, 610; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.50 (s, 1H, -NH), 7.20-7.05 (m, 4Har), 6.72 (s, 2H, -NH₂), 4.63 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, -CH), 4.37 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, -CH), 4.09 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, -CH₂), 2.29 (s, 3H, -CH₃), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 170.1, 161.2, 151.9, 141.4, 137.8, 128.3, 127.9, 127.5, 123.9, 118.1, 71.3, 61.4, 55.6, 50.7, 21.1, 13.9; HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculé pour C₁₆H₁₈O₃N₃S 332.10634, trouvé 332.1056.

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

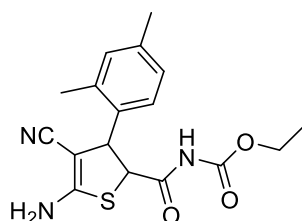
(5-Amino-4-cyano-3-(4-éthylphényl)-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyle (4c)



4c

Rdt = 42 %; Solide blanc; **T_{fus.}** = 175-177 °C; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3416, 3321, 3161, 2979, 2932, 2362, 2178, 1739, 1707, 1627, 1568, 1506, 1372, 1300, 1162, 1050, 776, 748, 677, 623; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.71 (s, 1H, -NH), 7.20 -7.12 (m, 4Har), 6.91 (s, 2H, -NH₂), 4.60 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, -CH), 4.32 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, -CH), 4.09 (q, 2H, *J* = 7.1Hz, -CH₂), 2.59 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, -CH₂), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, -CH₃), 1.18 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 170.0, 161.1, 151.8, 142.8, 138.8, 127.8, 126.8, 118.2, 70.9, 61.2, 55.5, 50.4, 27.9, 15.4, 13.9; HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculé pour C₁₇H₂₀O₃N₃S 346.12199, trouvé 346.1214.

(5-Amino-4-cyano-3-(2,4-diméthylphényl)-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyle (4d)



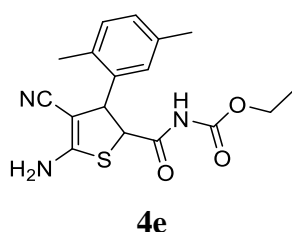
4d

Rdt = 45 %; Solide blanc; **T_{fus.}** = 208-210 °C; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3610, 3396, 3180, 2988, 2361, 2177, 1712, 1644, 1578, 1509, 1371, 1292, 1161, 1049, 788, 765, 678, 638; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.56 (s, 1H, -NH), 7.14 -7.11 (m, 1Har), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.53 (s, 2H, -NH₂), 4.91 (s, 1H, -CH), 4.22 (s, 1H, -CH), 4.08 (q, 2H, *J* = 7.0Hz, -CH₂), 2.22 (s, 3H, -CH₃), 2.17 (s, 3H, -CH₃), 1.20 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 170.4, 161.3, 152.0, 136.3, 135.9, 134.6, 131.1, 126.6, 126.5, 118.0,

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

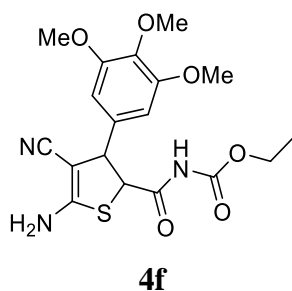
71.2, 61.5, 55.0, 46.3, 20.5, 19.0, 13.9; HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculé pour C₁₇H₂₀O₃N₃S 346.12199, trouvé 346.1214.

(5-Amino-4-cyano-3-(2,5-diméthylphényl)-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyle (**4e**)



Rdt = 43 %; Solide blanc; **T_{fus.}** = 201-203 °C; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3403, 3334, 3173, 2984, 2361, 2178, 1713, 1641, 1579, 1509, 1371, 1291, 1163, 1048, 766, 617, 606; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.73 (s, 1H, -NH), 7.13 (d, 1Har, *J* = 7.9Hz), 6.98 (d, 2Har, *J* = 6.5Hz), 6.90 (s, 2H, -NH₂), 4.87 (s, 1H, -CH), 4.16 (s, 1H, -CH), 4.10 (q, 2H, *J* = 7.0Hz, -CH₂), 2.26 (s, 3H, -CH₃), 2.20 (s, 3H, -CH₃), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.0Hz, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 170.3, 161.3, 151.9, 136.2, 136.1, 134.6, 131.1, 126.6, 126.4, 118.1, 70.2, 61.3, 54.8, 46.3, 20.5, 18.9, 13.9; HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculé pour C₁₇H₂₀N₃O₃S 346.12199, trouvé 346.1215.

(5-Amino-4-cyano-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyle (**4f**)

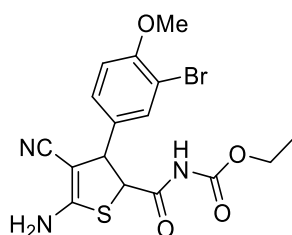


Rdt = 47 %; Solide blanc; **T_{fus.}** = 180-182 °C; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3326, 2236, 2359, 2176, 1739, 1677, 1571, 1491, 1460, 1224, 1118, 1079, 1013, 769, 616; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.70 (s, 1H, -NH), 6.91 (s, 2Har), 6.53 (s, 2H, -NH₂), 4.59 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, -CH), 4.36 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, -CH), 4.07 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, -CH₂), 3.77 (s, 6H, -OCH₃), 3.68 (s, 3H, -OCH₃), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.5MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 170.0, 161.4, 152.8, 151.8, 137.2, 136.6, 118.1, 103.9, 70.7, 61.3, 59.9, 55.6,

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

51.0, 14.0; HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculé pour C₁₈H₂₂O₆N₃S 408.12238, trouvé 408.1217.

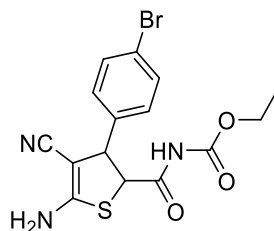
(5-Amino-3-(3-bromo-4-méthoxyphényl)-4-cyano-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyle (**4g**)



4g

Rdt = 55 %; Solide blanc; **T_{fus.}** = 225-226 °C; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3408, 3317, 3164, 2983, 2359, 2175, 1705, 1628, 1577, 1491, 1375, 1300, 1280, 1261, 1247, 1163, 1050, 797, 775, 751, 627, 616; **RMN ¹H** (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.53 (s, 1H, -NH), 7.40 (d, 1Har, *J* = 1.8 Hz), 7.17 (dd, 1Har, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.8 Hz), 6.85 (d, 1Har, *J* = 8.5 Hz), 6.51 (s, 2H, -NH₂), 4.63 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, -CH), 4.37 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, -CH), 4.09 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, -CH₂), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, -CH₃); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 169.9, 161.2, 154.7, 152.0, 134.8, 131.3, 127.3, 117.8, 111.8, 111.1, 71.6, 61.5, 55.8, 55.7, 49.7, 13.9; HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculé pour C₁₆H₁₇O₄N₃BrS 426.01177, trouvé 426.0112.

(5-Amino-3-(4-bromophényl)-4-cyano-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyle (**4h**)



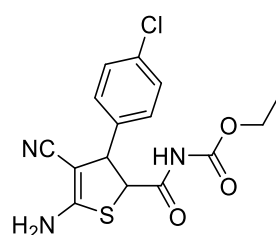
4h

Rdt = 43 %; Solide blanc; **T_{fus.}** = 215-217 °C; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3408, 3310, 3208, 2175, 1738, 1682, 1633, 1580, 1570, 1501, 1487, 1348, 1230, 1085, 1010, 819, 773, 620, 606; **RMN ¹H** (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.68 (s, 1H, -NH), 7.44 (d, 2Har, *J* = 8.1 Hz),

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

7.20 (d, 2Har, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.88 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 4.64 (s, 1H, $-\text{CH}$), 4.34 (s, 1H, $-\text{CH}$), 4.09 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$, $-\text{CH}_2$), 1.22 (t, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 169.8, 161.5, 151.9, 140.7, 131.3, 128.9, 120.6, 117.9, 70.6, 61.3, 55.3, 50.1, 13.9; **HRMS** (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{BrS}$ 396.00120, trouvé 396.0010.

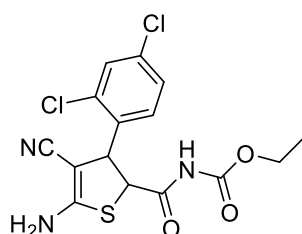
(5-Amino-3-(4-chlorophényl)-4-cyano-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyle (**4i**)



4i

Rdt = 48 %; Solide blanc; **T**_{fus.} = 206-208 °C; **IR** (KBr): ν (cm^{-1}): 3411, 3309, 3209, 2994, 2176, 1739, 1681, 1632, 1573, 1490, 1349, 1228, 1082, 1014, 822, 774, 707, 657; **RMN** ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 0.70 (s, 1H, $-\text{NH}$), 7.32-7.24 (m, 4Har), 6.90 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 4.64 (s, 1H, $-\text{CH}$), 4.33 (s, 1H, $-\text{CH}$), 4.09 (q, 2H, $J = 7.0\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2$), 1.21 (t, 3H, $J = 7.2\text{ Hz}$, $-\text{CH}_3$); **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 170.0, 161.4, 152.0, 139.8, 132.6, 128.4, 117.8, 71.7, 61.6, 55.6, 50.1, 13.9; **HRMS** (ESI^+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{ClS}$ 352.05172, trouvé 352.0515.

(5-Amino-4-cyano-3-(2,4-dichlorophényl)-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyle (**4j**)



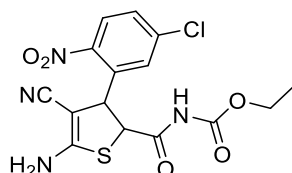
4j

Rdt = 70 %; Solide blanc; **T**_{fus.} = 246-248 °C; **IR** (KBr): ν (cm^{-1}): 3439, 3308, 2183, 1770, 1626, 1573, 1555, 1507, 1460, 1219, 1166, 1095, 1047, 1017, 841, 774, 755, 699, 659, 607; **RMN** ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 10.66 (s, 1H, $-\text{NH}$), 7.40-7.20 (m, 3Har), 6.96 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 5.01 (s, 1H, $-\text{CH}$), 4.20 (s, 1H, $-\text{CH}$), 4.09 (q, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2$), 1.22 (t, 3H, J

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

= 7.0 Hz, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 169.9, 162.9, 152.1, 137.0, 133.2, 133.1, 129.4, 129.0, 127.1, 117.7, 68.0, 61.4, 54.2, 46.7, 13.9; HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculé pour C₁₅H₁₄O₃N₃Cl₂S 386.01274, trouvé 386.0125.

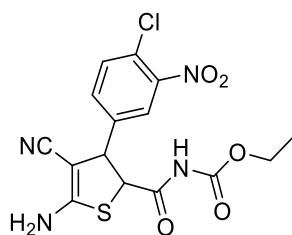
(5-Amino-3-(5-chloro-2-nitrophényl)-4-cyano-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyle (**4k**)



4k

Rdt = 68 %; Solide blanc; **T**_{fus.} = 200-202 °C; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3430, 3347, 3259, 3094, 2195, 1746, 1636, 1519, 1342, 1237, 1221, 1194, 1059, 849, 743, 667; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.65 (s, 1H, -NH), 8.08 (d, 1Har, *J* = 7.8 Hz), 7.59 (d, 1Har, *J* = 8.4 Hz), 6.92 (s, 2H, -NH₂), 5.15 (s, 1H, -CH), 4.28 (s, 1H, -CH), 4.09 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, -CH₂), 1.21 (t, 3H, *J* = 7.0Hz, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.5MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 169.7, 163.5, 152.3, 146.5, 140.3, 139.7, 130.7, 123.5, 123.1, 117.5, 67.7, 61.6, 54.1, 47.1, 13.9; HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+H]⁺ calculé pour C₁₅H₁₄O₅N₄ClS 397.03679, trouvé 397.0366.

(5-Amino-3-(4-chloro-3-nitrophényl)-4-cyano-2,3-dihydrothiophène-2-carbonyl) carbamate d'éthyle (**4l**)



4l

Rdt = 61 %; Solide blanc; **T**_{fus.} = 211-212 °C; **IR** (KBr): ν (cm⁻¹): 3322, 3163, 2976, 2359, 2179, 1703, 1629, 1577, 1526, 1504, 1302, 1160, 1047, 776, 659, 601; **RMN** ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.77 (s, 1H, -NH), 8.08 (d, 1Har, *J* = 7.5 Hz), 7.59 (d, 1Har, *J* = 8.4 Hz), 7.17 (s, 2H, -NH₂), 4.74 (s, 1H, -CH), 4.37 (s, 1H, -CH), 4.10 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, -CH₂), 1.22 (t, 3H, *J* = 7.0Hz, -CH₃); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 166.7, 162.4,

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

152.0, 147.6, 142.5, 133.4, 131.7, 126.5, 124.3, 117.7, 69.3, 61.3, 55.1, 49.4, 14.0; HRMS (ESI⁺): m/z [M+H]⁺ calculé pour C₁₅H₁₄O₅N₄ClS 397.03679, trouvé 397.0365.

Références bibliographiques

- [1] (a) A. T. Balaban, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2777-2812. (b) A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Hetero-cycles in Life and Society*; Wiley: New York, **1997**.
- [2] E. A. Iardi, E. Vitaku, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 2832-2842.
- [3] (a) W. Zhu, Y. Chong, H. Choo, J. Mathews, R. F. Schinazi and C. K. Chu, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 1631-1640; (b) J. Zempleni, S. S. K. Wijeratne and Y. I. Hassan, *Bio Factors.*, **2009**, *35*, 36-46; (c) S. Benetti, C. D. Risi, G. P. Pollini and V. Zanirato, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 2129-2163; (d) K. Haraguchi, H. Shimada, H. Tanaka, et al., *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 1885-1893.
- [4] (a) M. Modica, M. Santagati, S. Guccione, F. Russo, A. Cagnotto, M. Goegan and T. Mennini, *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 1065-1079; (b) C. Wu, E. R. Decker, N. Blok, H. Bui, T. J. You, J. Wang, A. R. Bourgoyne, V. Knowles, K. L. Berens, G. W. Holland, T. A. Brock and R. A. F. Dixon, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 1969-1986; (c) M. N. Narule, *Pharma Chem.*, **2011**, *3*, 38-47.
- [5] (a) G. Loire, D. Prim, B. Andrioletti, E. Rose, A. Persoons, S. Sioncke and J. Vaissermann, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6541; (b) S. M. Yang, J. J. Shie, J. M. Fang, S. K. Nandy, H. Y. Chang, S. H. Lu and G. Wang, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5208-5215; (c) S. Dong, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1580-1596; (d) A. Corsaro, V. Pistara, M. A. Chiacchio, E. Vittorino and R. Romeo, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4915-4918.
- [6] C. Qiao, K. Q. Ling, E. M. Shepard, D. M. Dooley, L. M. Sayre, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6206-6219.
- [7] E. S. Darwish, *Molecules*, **2008**, *13*, 1066-1078.
- [8] W. Zhu, Y. Chong, H. Choo, J. Mathews, R. F. Schinazi, C. K. Chu, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 1631-1640.
- [9] M. J. Naim et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *129*, 218-250.
- [10] S. Kallenbeg, S. Ber., *Deut. Chem. Ges.*, **1923**, *56*, 316.
- [11] O. Bozdog, G. Ayhan-Kilcigil, M. Tuncbilek, R. Ertan, *Turk. J. Chem.*, **1999**, *23*, 163-169.
- [12] B. R. Prashantha Kumar, S. Santhosh Kumar, Patel Viral, Ashish Wadhvani, R. Vadivelan, M. N. Satish Kumar, K. Elango, M. J. Nanjan, *J. Med. Chem. Res.*, **2012**, *21*, 2689-2701.
- [13] J. Taylor, *J. Chem. Soc. Trans.*, **1920**, *117*, 4-11.
- [14] W. Heintz, *Eur. J. Org. Chem.*, **1865**, *136*, 213-223.
- [15] E. S. Darwish, *Molecules*, **2008**, *13*, 1066-1078.
- [16] M. Chatterjee, S. C. Mah, T. D. Tullius, C. A. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8074-8082.
- [17] E. Med. Hamel, *Res. Rev.*, **1996**, *16*, 207.
- [18] (a) D. L. Sackett, *Pharmacol. Ther.*, **1993**, *59*, 163-228. (b) G. R. Pettit, S. B. Singh, M. R. Boyd, E. Hamel, R. K. Pettit, J. M. Schmidt, F. Hogan, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 1666-1672. (c) C. M. Lin, H. H. Ho, G. R. Pettit, E. Hamel, *Biochemistry.*, **1989**, *28*, 6984-6991. (d) G. R. Pettit, S. B. Singh, G. M. Cragg, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3404-3406. (e) G. R. Pettit, G. M. Cragg, D. L. Herald, J. M. Schmidt, P. Lohavanijaya, *Can. J. Chem.*, **1982**, *60*, 1374-1376.
- [19] (a) D. J. Chaplin, G. R. Pettit, C. S. Parkins, S. A. Hill, *Br. J. Cancer.*, **1996**, *74*, S86-S88; (b) G. G. Dark, S. A. Hill, V. E. Prise, G. M. Tozer, G. R. Pettit, D. Chaplin, *J. Cancer Res.*, **1997**, *57*, 1829-1834. (c) G. M. Tozer, V. E. Prise, J. Wilson, R. J. Locke, B. Vojnovic, M. R. L. Stratford, M. F. Dennis, D. Chaplin, *J. Cancer Res.*, **1999**, *59*, 1626-1634. (d) S. Iyer, D. J. Chaplin, D. S. Rosenthal, A. H. Boulares, Lu-Y. Li, M. E. Smulson, *Cancer Res.*, **1998**, *58*, 4510-4514. (e) K. Grosios, S. E. Holwell, A. T. McGown, G. R. Pettit, M. C. Bibby, *Br. J. Cancer.*, **1999**, *81*, 1318-1327. (f) G. R. Pettit, M. R. Rhodes, M. R. *Anti Cancer Drug Des.* **1998**, *13*, 183-191. (g) G. R. Pettit, M. R. Rhodes, D. L. Herald, D. J. Chaplin, M. R. L. Stratford, E. Hamel, R. K. Pettit, J.-C. Chapuis, D. Oliva, *Anti-Cancer Drug Des.* **1998**, *13*, 981-993.
- [20] (a) K. G. Pinney, A. D. Bounds, K. M. Dingeman, V. P. Mocharla, G. R. Pettit, R. Bai, E. Hamel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 1081-1086. (b) D. F. Mullica, K. G. Pinney, V. P. Mocharla, K. M. Dingeman, A. D. Bounds, E. L. Sappenfield, *J. Chem. Cryst.*, **1998**, *28*, 289-295.
- [21] B. L. Flynn, G. P. Flynn, E. Hamel and M. K. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 2341-2343.
- [22] B. L. Flynn, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *E. Org. Lett.*, **2001**, *3*, 651-654.
- [23] (a) X.-F. Ren, E. Turos, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1575-1578. (b) X.-F. Ren, E. Turos, C. H. Lake, M. R. Churchill, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6468-6483. (c) X.-F. Ren, M. I. Konaklieva, H. Shi, S. Dickey, D. V. Lim, J. Gonzalez, E. Turos, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8898-8917.
- [24] (a) H. Kumamoto, T. Nakai, K. Haraguchi, K. T. Nakamura, H. Tanaka, M. Baba and Y. C. Cheng, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 7861-7867; (b) J. A. Miller, A. W. Pugh and G. M. Ullah, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3265-3268; (c) L. A. Paquette, F. Fabris, F. Gallou and S. Dong, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 8625-8634; (d) D. H. Martyn, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, V. Lee, M. R. Probert and D. J. Watkin, *Tetrahedron.*, **2001**, *57*, 4999-

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

- 5007; (e) J. W. Johnson, D. P. Evanoff, M. E. Savard, G. Lange, T. R. Ramadhar, A. Assoud, N. J. Taylor and G. I. Dmitrienko, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6970-6986.
- [25] A. C. Ferguson, R. M. Adlington, D. H. Martyns, P. J. Rutledge, A. Cowley, J. E. Baldwin, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8233-8243.
- [26] G. Lange, M. E. Savard, T. Viswanatha, G. I. Dmitrienko, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1791-1794.
- [27] B. J. Sahakian, A. M. Owen, N. J. Morant, et al, *Psychopharmacology*, **1993**, *110*, 395-401.
- [28] P. B. Watkins, H. J. Zimmerman, M. J. Knapp, S. I. Gracon, K. W. Lewis, *JAMA*, **1994**, *271*, 992-998.
- [29] A. Kumar, G. Gupta and S. Srivastava, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 2459-2463.
- [30] H. Maruoka, K. Yamagata, M. Yamazaki, *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, *39*, 217-220.
- [31] H. Maruoka, M. Yamazaki, Y. Tomioka, *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, *41*, 641-646.
- [32] D. Q. Shi, Y. Zou, Y. Hu and H. Wu, *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, *48*, 896-900.
- [33] A. Zimmermann, M. Oestreich, *Asymmetric Synthesis-The Essentials*. Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
- [34] Potts, K. T. Mesoionic Ring Systems. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1984**; Vol. 2, p 1.
- [35] M. Avalos, R. Babiano, A. Cabanillas, P. Cintas, M. J. Dianez, M. D. Estrada, J. L. Jimenez, A. Lopez-Castro, J. C. Palacios, S. P. Garrido, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2213.
- [36] M. Avalos, R. Babiano, A. Cabanillas, P. Cintas, F. J. Higes, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3738-3748.
- [37] M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*, 460-468.
- [38] P. Areces, M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, L. Gonzalez, M. B. Hursthouse, J. L. Jimenez, M. Light, I. Lopez, J. C. Palacios, G. Silvero, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2135.
- [39] M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, F. R. Clemente, R. Gordillo, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, P. R. Raithby, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5089-5097.
- [40] M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, F. R. Clemente, R. Gordillo, M. B. Hursthouse, J. L. Jimenez, M. E. Light, J. C. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2261-2264.
- [41] M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, F. R. Clemente, R. Gordillo, J. L. Jimenez, J. C. Palacios, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5139-5145.
- [42] (a) H. C. Shen, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3885-3903. (b) M. Rudolph, S. K. Hashmi, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6536-6544.
- [43] N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1897-1899.
- [44] N. Krause, V. Belting, C. Deutsch, J. Erdsack, H. T. Fan, B. Gockel, A. Hoffmann-Roder, N. Morita, F. Volz, *Pure Appl. Chem.*, **2008**, *80*, 1063-1069.
- [45] Q. Yao, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 427-430.
- [46] S. Benetti, C. De Risi, G. P. Pollini, V. Zanirato, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 2129-2163.
- [47] N. Baricordi, S. Benetti, C. De Risi, M. Fogagnolo, G. P. Pollini, V. Zanirato, *Lett. Org. Chem.*, **2009**, *6*, 593-597.
- [48] J. Tang, D. Q. Xu, A. B. Xia, Y. F. Wang, J. R. Jiang, S. P. Luo, Z. Y. Xu, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 2121-2126.
- [49] Md. A. Rahim, T. Fujiwara, T. Takeda, *Synlett*, **1999**, *7*, 1029-1032.
- [50] Y. Horikawa, M. Watanabe, T. Fujiwara, T. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 1127-1128.
- [51] F. E. McDonald, *Eur. J. Chem.*, **1999**, *5*, 3103-3106.
- [52] F. E. McDonald, S. A. Burova, L. G. Huffman, *Synthesis*, **2000**, *7*, 970-974.
- [53] J. Sun, L. L. Zhang, E. Y. Xia, C. G. Yan, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3398-3401.
- [54] J. Sun, E. Y. Xia, L. L. Zhang, C. G. Yan, *Sci China Chem.*, **2010**, *53*, 863-868.
- [55] C. G. Yan, J. Sun, Q. Wu, E. Y. Xia, *Synthesis*, **2010**, *23*, 3987-3992.
- [56] J. Sun, E. Y. Xia, R. Yao, C. G. Yan, *Mol. Divers.*, **2011**, *15*, 115-123.
- [57] R. Yao, E. Y. Xia, J. Sun, C. G. Yan, *Chin. J. Chem.*, **2011**, *29*, 2461-2464.
- [58] G. P. Lu, L. Y. Zeng, C. Cai, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 998-1003.
- [59] A. Maleki, *Ultrason Sonochem.*, **2017**, *40*, 460-464.
- [60] D. Q. Shi, Y. Zou, Y. Hu, H. Wu, *J. Heterocyclic Chem.*, **2011**, *48*, 896-900.
- [61] J. Sun, L. Y. Zhang, C. G. Yan, *RSC Adv.*, **2018**, *8*, 22498-22505.
- [62] A. Maleki, A. A. Jafari, S. Yousef, *Carbohydr. Polym.*, **2017**, *175*, 409-416

Chapitre II : Nouvelle réaction à quatre composants de la synthèse des dérivés 2,3-dihydrothiophènes

- [63] D. Gandhi D, S. Agarwal, *J. Heterocycl. Chem.*, **2018**, *55*, 2977-2984
- [64] A. Maleki, H. Movahed, P. Ravaghi, *Carbohydr. Polym.*, **2017**, *156*, 259-267
- [65] R. Kordnezhadian, M. Shekouhy, A. Khalafi-Nezhad, *New. J. Chem.*, **2019**, *43*, 18559-18570.
- [66] C. K. Jadhav, A. S. Nipate, A. V. Chate, V. S. Dofe, J. N. Sangshetti, V. M. Khedkar, C. H. Gill, *ACS Omega.*, **2020**, 1-13.
- [67] M. Wen, P. P. Sun, X. Luo, W. P. Deng, *Tetrahedron.*, **2018**, *74*, 4168-4173.
- [68] L. K. McConachie, A. L. Schwan, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5637-5641.
- [69] J. M. Motto, A. Castillo, A. Greer, L. K. Montemayer, E. E. Sheepwash, A. L. Schwan, *Tetrahedron.*, **2011**, *67*, 1002-1010.
- [70] (a) S. Sasaki, K. Adachi, M. Yoshifuji, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1729-1732; (b) J. A. Wilkinson, N. Ardes-Guisot, S. Ducki, J. Leonard, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1065-1073.
- [71] (a) T. Sodha, K. Mizuno, E. Imamiya, Y. Sugiyama, T. Fujita, et al, *ChemPharm Bull.*, **1982**, *30*, 580-600; (b) S. B. Radhe, V. M. Kulkarni, *Der Pharma Chem.*, **2011**, *3*, 164-173.
- [72] (a) F. M. Abdelrazek, Z. E. Kandeel, K. M. H. Himly, M. H. Elnagdi, *Synthesis.*, **1985**, 422-434; (b) V. S. Rao, S. V. S. Gupta, P. Giridhar, N. Ganesh, B. S. Jai, Reddy, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, 247-250.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Dans la première partie de cette thèse, nous avons rapporté l'étude du pouvoir catalytique de l'acide phénylboronique en tant que catalyseur utile et hautement efficace pour la synthèse d'une large série des dérivés 1-amidoalkyl-2-naphthols et naphthoxazinones via, la condensation à trois composants de Betti, entre un aldéhyde, le β -naphthol, et l'amide ou l'urée en une seule opération et sous des conditions exemptes de solvants. Ce nouveau protocole a les avantages d'un bilan écologique favorable et facile avec des rendements bons à excellents après des temps de réactions relativement courts, permettent de produire les composés recherchés à moindre coût dans le respect de l'environnement. Au terme de ce volet, on peut conclure que notre approche est assez prometteuse pour s'inscrire dans le concept d'une chimie du développement durable.

Certains composés synthétisés ont été évalués pour leur inhibition anticholinestérase *in vitro*, permettant d'identifier deux molécules (**4s** et **4v**) avec un potentiel élevé d'activités inhibitrices de l'AChE et du BChE par rapport à celle du Galantamine comme médicament de référence. L'activité inhibitrice de l' α -glucosidase de certains composés cibles a été confirmée comme étant plus puissante que celle des composés précédemment identifiés, le composé le plus puissant étant **4v** avec une valeur IC_{50} de $2.05 \pm 0.05 \mu M$. Ensuite, les activités inhibitrices de l'AChE, du BChE et de l' α -glucosidase des naphthoxazinones préparées ont également été évaluées *in vitro*. Les résultats obtenus ont révélé que tous les composés étudiés présentent un degré d'inhibition bon à modéré contre les enzymes étudiées. Le composé **5c** s'est avéré être le meilleur inhibiteur AChE avec une valeur $IC_{50} = 9.30 \pm 0.10 \mu M$ inférieure à celle de la galantamine. Alors que le composé **5b** présentait les meilleures activités inhibitrices de la BChE et de l' α -glucosidase avec des valeurs des IC_{50} inférieures à celles de la galantamine et de l'acarbose. Les structures moléculaires des composés synthétisés ont été caractérisées par des techniques physiques et spectroscopiques et, pour les composés **4b**, **4o** et **5c** par l'analyse de diffraction des rayons X monocristaux. Ces résultats préliminaires fournissent des sources prometteuses d'agents multifonctionnels et mettent en lumière leur utilisation potentielle dans les industries médicales et pharmaceutiques.

Dans la deuxième partie de ce travail, une méthodologie originale a été développée. Elle donne accès à des composés fonctionnalisés, potentiellement utiles en pharmacie et en agrochimie. Dans cette partie, nous avons pu rendre la préparation des dérivés 2,3-dihydrothiophenes plus simple, rapide, environnementale et efficace, en impliquant une

Conclusion générale

nouvelle réaction domino à quatre composants entre le malononitrile, des dérivés aldéhydiques et la 1,3-thiazolidinedione par l'utilisation du DMAP comme catalyseur au reflux d'éthanol. Ce travail s'appuie fortement sur la réactivité unique de la thiazolidinedione et vient compléter cette chimie particulièrement riche. Les structures moléculaires des composés synthétisés ont été élucidées par des techniques spectroscopiques telles que les méthodes FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR et HRMS. Des données structurales sur les rayons X ont été utilisées pour établir la structure **4a**. Les matériaux de départ facilement disponibles, les voies à haute efficacité atomique, employant des conditions de réaction plus douces et des conditions respectueuses de l'environnement sont les caractéristiques attrayantes de ce protocole actuel.

La suite de ce travail sera certainement consacrée à aller plus loin dans l'utilisation des thiazolidinediones pour la synthèse d'hétérocycles et l'étude de leurs propriétés thérapeutiques.

ANNEXES

Abstract

This manuscript includes two main parts:

In the first part, we have reported successfully the use of phenylboronic acid for the Betticyclocondensation reaction. This catalyst has been shown to be very effective to reach the corresponding α -amidoalkyl- β -naphthols and naphtho-1,3-oxazin-3-(2H)-one derivatives with very good yields.

Moreover, various substituted derivatives were evaluated in vitro for their cholinesterase and α -glucosidase inhibitory activities. The obtained results revealed that some of the synthesized compounds are highly active towards both AChE/BChE and α -Glucosidase with IC_{50} values lower than those of the standards galanthamine and acarbose used as reference drugs.

In the second part, with the aim of developing new synthetic methodologies that are more efficient, cleaner, more selective and allowing the rapid production of polyfunctionalized heterocyclic compounds, we have disclosed, for the first time, a method for the synthesis of fused 2,3-dihydrothiophenes with ethyl carbamate moieties via new domino ring opening/recyclization reaction of 1,3 thiazolidinedione.

Keywords: Amidoalkyl-naphthols, 1,3-Oxazine-2-one, MCRs, Betti, phenylboronic acid, Acetylcholinesterase, α -glucosidase, 1,3-thiazolidine-2,4-dione, 2,3-dihydrothiophenes, ethyl carbamate, pyridinium *p*-toluenesulfonate,

Résumé

Ce manuscrit comprend deux parties principales:

Dans la première partie, nous avons rapporté l'utilisation de l'acide phénylboronique avec succès dans la réaction multicomposant de Betti. Ce catalyseur s'est avéré être très efficace pour l'obtention de dérivés α -amidoalkyl- β -naphthols et naphtho-1,3-oxazin-3(2H)-ones avec de très bons rendements.

De plus, divers dérivés substitués ont été évalués *in vitro* pour leurs activités inhibitrices de la cholinestérase et de l' α -glucosidase. Les résultats obtenus ont révélé que certains composés synthétisés étaient très actifs à la fois contre AChE/BChE et l' α -Glucosidase avec des valeurs d'IC₅₀ inférieures à celles de la galanthamine et l'acarbose (médicaments de référence).

Dans la deuxième partie, le but était d'élaborer de nouvelles méthodologies de synthèse plus efficaces, plus propres, plus sélectives et permettant l'obtention rapide des composés hétérocycliques polyfonctionnalisés, nous avons dévoilé pour la première fois une méthode de synthèse des 2,3-dihydrothiophènes fusionnés avec des groupements carbamate d'éthyle par l'intermédiaire d'une nouvelle réaction domino multicomposants d'ouverture/ recyclisation du cycle 1,3-thiazolidine-2,4-dione.

Mots clés: Amidoalkyl-naphthols, 1,3-Oxazine-2-one, MCRs, Betti, acide phénylboronique, Acétylcholinestérase, α -glucosidase, 1,3-thiazolidine-2,4-dione, 2,3-dihydrothiophènes, carbamate d'éthyl, pyridinium *p*-toluènesulfonate.

الملخص

هذا العمل يضم جزأين رئيسيين:

في الجزء الأول، توصلنا الى الاستعمال الناجح لحمض فينيل بورونيك في تفاعل بيتي المتعدد المكونات. لقد اثبتنا أن هذا المحفز فعال للغاية في الحصول على مشتقات 1- الأميدوالكيل-2-نافطول و 1،3- نافطوكزازينون بمرود جيد جدًا. بالإضافة إلى ذلك ، تم تقييم العديد من المشتقات البديلة في المختبر لأنشطتها المثبطة للكوليناستراز والألفا جلوكوزيداز. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن بعض المركبات التي تم تصنيعها نشطة للغاية ضد كل من الأستيل كوليناستراز، البيبيرييل كوليناسترازو الألفا جلوكوزيداز مع قيم الإسي سيكونت أقل من تلك الخاصة بالجلونتامين و الأكاربوز (الأدوية المرجعية).

أما في الجزء الثاني ، فيهدف الى تطوير طرق اصطناع جديدة أكثر كفاءة ونظافة وانتقائية وتسمح بالإنتاج السريع لمركبات غير متجانسة متعددة الوظائف. كشفنا لأول مرة عن طريقة لتخليق 2،3- ثنائي هيدروثيوفان مدمج مع مجموعات إيثيل كاربامات عبر تفاعل دومينو جديد متعدد، فتح / إعادة تدوير حلقة 1،3- ثيازوليدين-4،2-ديون.

مفاتيح اللفظ: 1- الاميدوالكيل-2-نافطول، 1،3- اوكزازين-2-اون، تفاعل المتعدد المكونات، بيتي، حمض فنيل بورونيك، الأستيل كوليناستراز، الألفا جلوكوزيداز، 1،3- ثيازوليدين-4،2-ديون، 2،3- ثنائي هيدروثيوفان، الإيثيل كاربامات ، البيريدينوم براطوليان سيلفونات.