

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

Université Mentouri-Constantine  
Faculté des Sciences Exactes  
Département de Chimie

---

# Développement de nouvelles méthodes pour les réactions multicomposants de Hantzsch et de Biginelli: Préparation des 3,4-dihydropyrimidinones et 1,4- dihydropyridines.

---

Mémoire présenté à la Faculté des Sciences Exactes de l'Université Mentouri de  
Constantine pour l'obtention du grade de Magistère.

Spécialité:  
CHIMIE ORGANIQUE

Option:  
Synthèse Organique

Par:  
CHOUGUIAT Louisa

Devant le Jury:

<b>Président:</b>	S. RHOUATI	Prof.	Univ. Mentouri-Constantine
<b>Rapporteur:</b>	A. DEBACHE	Prof.	Univ. Mentouri-Constantine
<b>Examineurs:</b>	K. MEDJROUBI	Prof.	Univ. Mentouri-Constantine
	Z. KABOUCHE	Prof.	Univ. Mentouri-Constantine

Janvier 2010

## DÉDICACES

*Je dédie le présent mémoire à Allah mon Dieu éternel, le clément et le miséricordieux, dont la grâce me permet de présenter mes travaux.*

*A mes parents si chers et précieux, qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.*

*A mes chères frères et sœurs : Walid, Anis, Esma, Sara, et le petit Mohamed Lamine pour le soutien moral tout au long de mon travail.*

*A toutes mes amies : Souheila, Karima, Magui, Sihem, Asma, Bassma, Ibtissam, Ahlem, Habiba et Souad.*

*A tous qui me sont chers au monde...*

## AVANT PROPOS

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

Au terme de ce modeste travail, je tiens à exprimer mes vifs remerciements à tous ceux qui ont contribué à ma formation et à la réalisation de ce mémoire de près ou de loin.

D'abord, notre sentiment de gratitude s'adresse à notre Seigneur le Dieu tout puissant, sans qui, ce travail n'aurait été ce qu'il est aujourd'hui.

Je tiens à mentionner le plaisir que j'ai eu à avoir la chance d'être dirigée par monsieur **A. Debache**, par l'encadrement technique et pour m'avoir guidée, encouragée et conseillée tout au long de ce parcours. J'aimerais aussi le remercier pour avoir accepté d'assurer la direction de ce mémoire malgré ses nombreuses et lourdes tâches. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde déférence pour ses interventions perspicaces, ses conseils judicieux et la richesse de son expérience dont il m'a fait profiter.

Je tiens aussi à adresser tous mes remerciements à Monsieur **S. Rhouati**, professeur à l'université Mentouri-Constantine, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance.

Je tiens également à exprimer mes remerciements les plus sincères aux professeurs **K. Medjroubi** et **Z. Kabouche** pour avoir accepté de juger ce travail.

Je saisis aussi cette opportunité pour remercier Messieurs **A. Haichour** responsable de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire et **A. Benhamoud** chargé de la spectrométrie infra-rouge pour leur disponibilité.

Je souhaite particulièrement remercier les doctorants : **R. Boulcina**, **M. Amimour** et **W. Ghalem** qui n'ont ménagé aucun effort pour me guider et m'orienter dans la réalisation de

mon travail et pour tous les conseils précieux qu'ils n'ont jamais cessé de me donner, ainsi que les autres doctorants de notre équipe : **S. Ladraa, A. Bouraiou, et S. Benzarga.**

Je tiens également à remercier tous mes frères et tous mes amis qui ont cru en moi, m'ont encouragée et m'ont donnée la force d'aller jusqu'au bout, et je tiens à associer à ce travail tous mes collègues de promotion (Amira, Sihem, Fairouz, Hanane, Samira, Labib, Nounou, Redouan, Mohamed, Farid, Omar et Seif) que j'ai eu le plaisir de côtoyer pendant cette période de formation.

Et finalement je remercie mes parents pour tout l'amour et le soutien qu'ils m'apportent chaque jour.

# NOTES TECHNIQUES

Les techniques utilisées au cours de ce travail sont les suivants:

## Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est :

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

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

Les spectres sont enregistrés dans le DMSO deutéré ou le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$ .

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

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

## Spectrométrie Infra Rouge :

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

## Point de fusion :

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

## Chromatographie :

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice 60 Merck (230-400 Mesh).

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

### **Les solvants et réactifs utilisés :**

La plupart des solvants sont utilisés sans distillation.

- Les solvants utilisés généralement étaient l'éthanol, l'eau, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, soit pour la recristallisation, ou pour l'extraction.
- Les réactifs commerciaux sont utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

## ABRÉVIATIONS UTILISÉES

<b>AN</b>	Acétonitrile
<b>CAN</b>	Ceric ammonium nitrate
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	chloroforme deutéré
<b>DABCO</b>	1,4-diazabicyclo(2,2,2)octane
<b>DHP</b>	Dihydropyridine
<b>DHPM</b>	Dihydropyrimidinone/thione
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>Et</b>	Ethyle
<b>HHQ</b>	Hexahydroquinoline
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IR</b>	infra-rouge
<b>Me</b>	Méthyle
<b>Ph</b>	Phényle
<b>ppm</b>	partie par million
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>STO/Al-P</b>	Sulfated SnO <sub>2</sub> supported on Al-Pillared clay
<b>T. a.</b>	Température ambiante
<b><i>t</i>-Bu</b>	<i>Tert</i> -butyle
<b>TEF</b>	Trifluoroéthanol
<b>T.fus.</b>	Température de fusion
<b>TMS</b>	Tétraméthylsilane
<b>TMSI</b>	Iodotriméthylsilane
<b>TBTU</b>	2-(1H-benzotriazolyl)-1,1,3,3-tetraméthyluronium
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine

# TABLE DES MATIÈRES

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

## **Chapitre I : Etude de la réaction de Biginelli** : synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones catalysée par *t*-BuOK.

I-1- Introduction.....	6
I-2- Intérêts biologiques des dihydropyrimidinones DHPM <sub>S</sub> .....	8
I-3- Méthodes de synthèse des dérivés des dihydropyrimidinones DHPM <sub>S</sub> .....	15
I-4- Réactivité des dihydropyrimidinones DHPM <sub>S</sub> .....	30
I-5- Résultats et discussion.....	36
I-6- Conclusion.....	44
Partie expérimentale.....	45
Procédure générale de la Synthèse de dérivés de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i> )-one/thione	
Bibliographie.....	50

## **Chapitre II : Etude de la réaction de Hantzsch** : synthèse des 1,4-dihydropyridines catalysée par le DABCO.

II-1- Introduction.....	58
II-2- Intérêts biologiques des dihydropyridines (DHP <sub>S</sub> ) .....	60
II-3- Méthodes de synthèse des dérivés de la dihydropyridine .....	66
II-4- Réactivité des dihydropyridines.....	79
II-5- Résultats et discussion .....	81
II-6- Conclusion .....	87
Partie expérimentale .....	88

Mode opératoire général de la synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine

Bibliographie.....	94
Conclusion générale.....	99
Annexe.....	

***INTRODUCTION***  
***GÉNÉRALE***

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le développement de nouveaux procédés propres et efficaces pour la préparation de systèmes hétérocycliques élaborés est actuellement un axe de recherche important en chimie organique. Les réactions à composants multiples, sont particulièrement prisées car elles minimisent la production de sous-produits indésirables tout en maximisant l'efficacité synthétique et la diversité structurale des produits obtenus. Ces réactions ont de plus en plus d'importance dans la synthèse organique et dans l'effort de la découverte des médicaments.<sup>[1]</sup>

Actuellement les chimistes organiciens sont heurtés aux intérêts environnementaux qui exigent de nouvelles procédures améliorées où l'économie de l'atome, la perte minimale de production, d'énergie et de frais, la préparation efficace devraient être la considération principale,<sup>[2]</sup> et devraient répondre à des besoins toujours accrus de mise en œuvre des réactions chimiques de façon rapide, sélective, et avec des rendements élevés. C'est dans ce scénario que les réactions multicomposants représentent une méthode avancée pour réaliser des synthèses cibles et efficaces.

Donc ils entendent innover et mettre au point de nouvelles stratégies de synthèse, leurs permettant de construire élégamment et rapidement des molécules complexes cycliques à partir des précurseurs simples acycliques. Les travaux actuels sur les réactions multi composantes devraient éventuellement conduire vers des produits très diversifiés et des composés d'intérêt pharmaceutique et thérapeutique.

Dans cette optique, notre laboratoire a développé depuis quelques années, un axe de recherche consacré essentiellement à la synthèse d'hétérocycles dihydropyridiniques et dihydropyrimidiniques potentiellement actifs sur le plan thérapeutique et biologique, via l'exploitation des réactions multicomposants de **Hantzsch** et de **Biginelli** respectivement.<sup>[3,4]</sup> L'extension de nouvelles méthodes de ces cyclocondensations par la mise en œuvre de catalyseurs simples et très peu coûteux et des procédures expérimentales commodes, a permis l'obtention des produits cibles avec de bons rendements et des temps de réactions réduits par rapport aux procédures déjà décrites.<sup>[5]</sup>

Deux grandes réactions ont fait alors l'objet de ce travail: La réaction multicomposants de Biginelli qui fait réagir trois composants : un aldéhyde, un composé 1,3-dicarbonylé et l'urée dans un solvant ou sans solvant, sous catalyse acide, et donne naissance à de nouvelles molécules: les 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones (**DHPMs**).

De même, la réaction de Hantzsch implique également une cyclocondensation "one-pot" d'un aldéhyde (1 molécule), un dérivé 1,3 dicarbonylé (acétoacétate d'éthyle, 2 molécules) et l'ammoniac (1 molécule) dans l'acide acétique, ou dans l'éthanol à reflux, qui fournit les 1,4-dihydropyridines ou **1,4-DHPs**.

Nous avons consacré alors la première partie de ce mémoire à la synthèse d'une série de 3,4-dihydropyrimidinones/thiones en utilisant le *tertio*-butoxyde de potassium (***t*-BuOK**) comme nouveau catalyseur de cette réaction (schéma 1). L'emploi de ce catalyseur a permis l'accès à cette classe de composés avec de très bons rendements

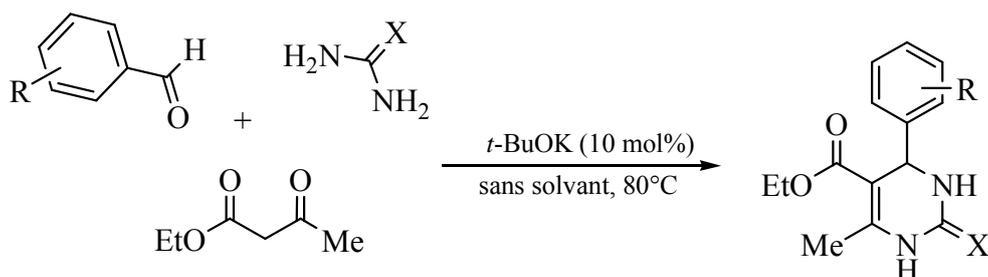


Schéma 1

La deuxième partie fait l'objet de la synthèse de quelques dérivés de la 1,4-dihydropyridine. En effet, nous avons préparé ces dérivés selon la réaction de cyclocondensation de Hantzsch à 80 °C avec l'utilisation d'une quantité catalytique (10 mol%) du **DABCO**.

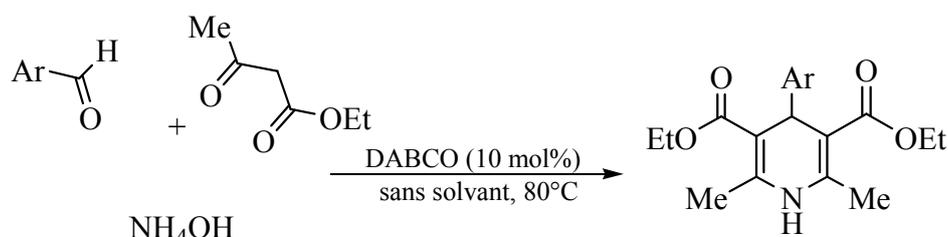


Schéma 2

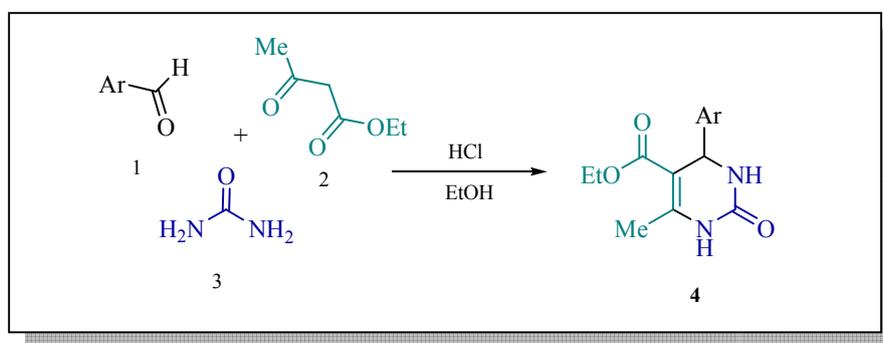
**Bibliographie:**

1. Balme, G.; Bouyssi, D.; Lomberget, T.; Monteiro, N. *Synthesis* **2003**, 2115. Balme, G.; Bossharth, E.; Monteiro, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101. Balme, G.; Bouyssi, D.; Monteiro, N. *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 231. Balme, G.; Bouyssi, D.; Monteiro, N. *Metal-Catalyzed Multicomponent Reactions in Multicomponent Reactions*, Edited by Zhu Y. and Bienaymé H., Wiley&Sons. **2005**, pp 224-276.
2. Cunha, S.; Lima da Silva, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2090.
3. (a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. (b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
4. (a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962. (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.
5. Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6119.

**CHAPITRE (I):**  
**ÉTUDE DE LA RÉACTION**  
**DE BIGINELLI**

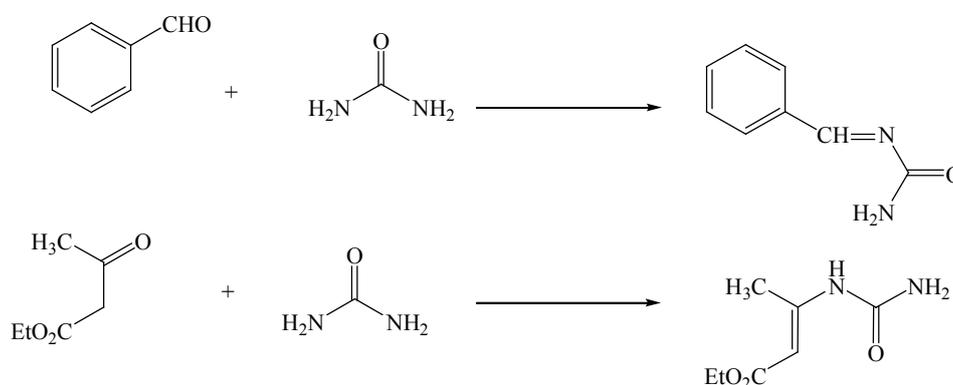
## I-1- INTRODUCTION

Les réactions à composants multiples<sup>[1]</sup> en une seule étape ou "*One Pot*" sont devenues un centre d'intérêt pour les chimistes organiciens, du fait qu'elles permettent un accès rapide aux bibliothèques combinatoires de molécules organiques.<sup>[2]</sup> La combinaison d'un aldéhyde (1), un β-cétoester (2) et l'urée (ou la thiorée) (3) sous catalyse acide a été rapportée pour la première fois en **1893**. Cette procédure ayant comme appellation "Réaction de Biginelli",<sup>[3]</sup> a gagné de plus en plus d'attention,<sup>[4]</sup> et a donné naissance à une nouvelle molécule en l'occurrence la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (4) qui porte l'acronyme DHPM. **Schéma (1)**.



**Schéma (1)**

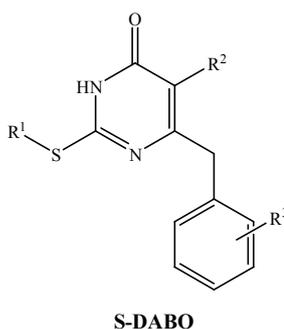
Depuis un siècle, Biginelli a intuitivement anticipé le potentiel synthétique des réactions à composants multiples en combinant l'ensemble des réactifs de deux réactions différentes mais qui ont un élément en commun.<sup>[5]</sup> **(Figure 1)**



**Figure (1)**

Le résultat des trois composants de la réaction a été un nouveau produit qui a été caractérisé comme une 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one substituée (DHPM).

Les DHPMs présentent un système hétérocyclique d'une efficacité pharmacologique remarquable [6]. Un large domaine d'activités biologiques y compris l'activité antivirale, anti-tumorale, antibactérienne et anti-inflammatoire ont été attribuées à ces dérivés de la pyrimidinone partiellement réduits. [4(a)] Plus récemment, les DHPMs fonctionnalisées sont apparus comme de puissants inhibiteurs calciques, [7] agents anti-hypertensifs, [8] neuropeptides Y(NPY), [9] et des agents adrénorécepteurs de type  $\alpha_{1a}$ . [10] Effectivement des DHPMs intéressantes sont considérées comme une classe importante de molécules dans le traitement de diverses maladies. [11] Par exemple les analogues du **S-DABO (Figure 2)** ont montré une activité anti- HIV. [12] Un autre exemple des DHPMs a présenté des activités anti-parasitiques. [13]



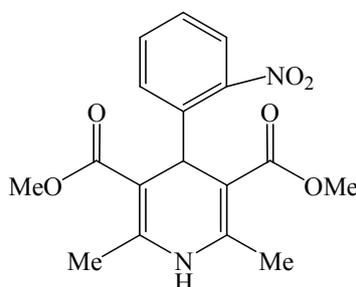
**Figure (2)**

Dans ce qui suit nous allons étudier quelques autres intérêts biologiques des dihydropyrimidines. Nous allons également décrire les méthodes de synthèse des dérivés DHPMs qui dérivent toutes de la méthode originale rapportée par Biginelli, mais en employant de nouveaux catalyseurs et procédures afin d'améliorer les rendements de ces produits.

De même, nous allons essayer pour notre part, d'effectuer cette cyclocondensation par l'emploi d'un nouveau catalyseur (***t*-BuOK**) totalement inédit dans cette réaction.

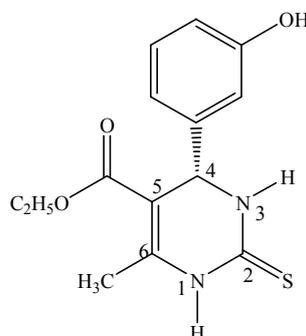
## **1-2- INTÉRÊTS BIOLOGIQUES DES DIHYDROPYRIMIDINONES (DHPMs)**

Les dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones ou DHPMs (produits de Biginelli) représentent une classe importante de système hétérocyclique qui a eu un intérêt considérable dans la chimie organique et médicinale. Ceci est dû d'une part à leur profil pharmacologique <sup>[14]</sup> et structural, <sup>[15]</sup> car ces composés ont une similarité structurale aux bloqueurs de canaux calcique de la catégorie des 1,4-dihydropyridines telle la fameuse **Nifedipine (Figure 3)**. Et d'autre part au potentiel thérapeutique et aux activités biologiques intéressantes de ces composés, vue leurs activités antivirale, anti-bactérienne, anti-tumorale et anti-inflammatoire citées précédemment <sup>[4(a)]</sup> ainsi que des activités cardiovasculaires, <sup>[16]</sup> et comme analgésique, <sup>[17]</sup> etc.... qui ont fait l'objet de plusieurs études, que nous illustrons par les exemples suivants :



**Figure (3) Nifedipine**

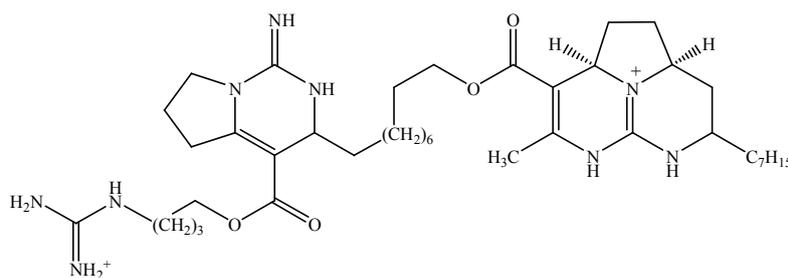
La 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4(3-hydroxyphényl)-3,4dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione nommé le **Monastrol** <sup>[18]</sup> (**Figure 4**) est une molécule perméable qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux. Le Monastrol a été identifié comme un composé qui affecte précisément la division cellulaire (mitose) par un nouveau mécanisme qui n'implique pas le ciblage de la tubuline.



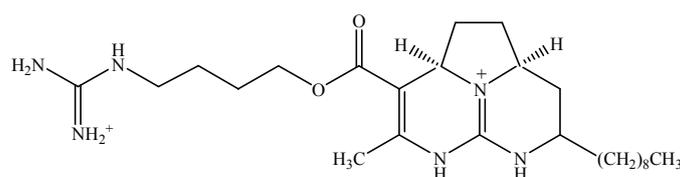
**Figure (4) (S)-Monastrol**

L'activité du Monastrol consiste en l'inhibition spécifique et réversible de la motilité de la Kinésie mitotique **Eg5**.

En dehors des dérivés des DHPMs synthétiques, plusieurs produits marins naturels, avec des activités biologiques intéressantes contenant les dihydropyrimidine-5-carboxylates de base ont été isolés, <sup>[19-21]</sup> parmi les plus importants, sont les alcaloïdes **Batzelladine A** et **B** <sup>[19]</sup> (Figures 5 et 6) et la **Crambine**. <sup>[20]</sup>



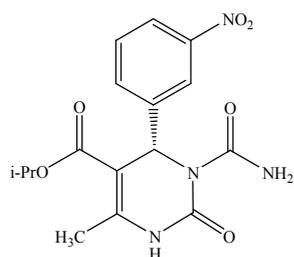
**Figure (5) Batzelladine B**



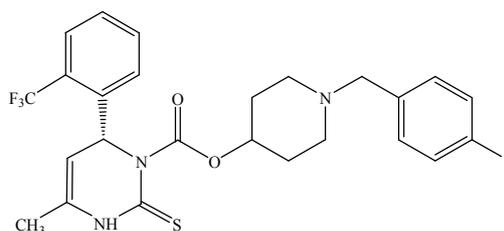
**Figure (6) Batzelladine A**

Ces composés ont été isolés de l'éponge marine rouge des Caraïbes de l'espèce de *Batzella*, et avait l'action d'inhiber la liaison de la protéine de l'enveloppe gp-120 du virus du SIDA (HIV) avec les cellules humaines CD4 et CD8 responsables de la défense dans l'organisme, et donc de nouvelles pistes thérapeutiques pour cette maladie.

Ayant des propriétés pharmacologiques importantes, comme des agents anti-hypertensifs actifs oralement, <sup>[8]</sup> le **SQ 32.926** et le **SQ 32.547** (Figures 7 et 8) ont également montré une activité inhibitrice d'échange de calcium à travers les canaux cellulaires. Cependant cette efficacité est observée exclusivement pour les énantiomères (*R*) de ces composés. <sup>[8(a)]</sup>



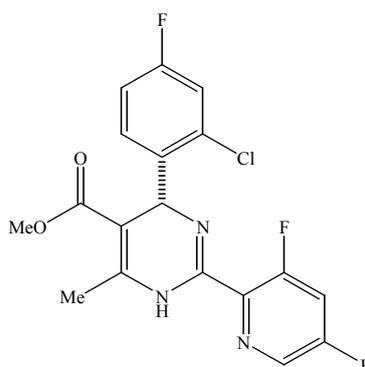
**Figure (7) (R) SQ 32,926**



**Figure (8) (R) SQ 32,547**

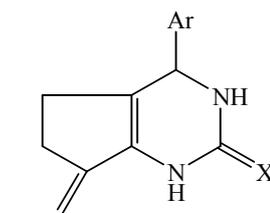
**(Agents anti-hypertensifs)**

D'autre part, une bonne activité inhibitrice de l'hépatite B a été réalisée par l'emploi d'un composé de synthèse dénommé sous le code **Bay 41-4109**.<sup>[22]</sup> Ce composé (**Figure 9**) présente des propriétés inhibitrices non nucléotidiques de la réplication du virus de l'hépatite B. Il a été démontré également que cette activité est liée exclusivement à l'énantiomère (*S*) de ce composé.



**Figure (9) (S) Bay 41-4109 (Antiviral)**

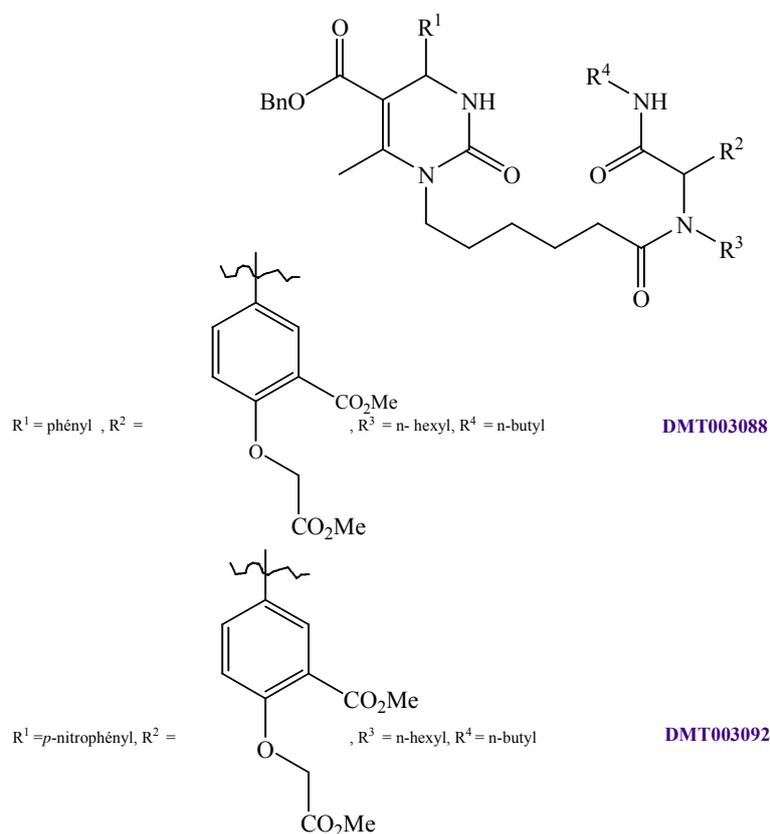
Il a été récemment découvert que certains pyrimidinones fusionnées comportant un motif arylidène (**Figure 10**) sont des agents anti-tumoraux puissants.<sup>[23]</sup>



**Figure (10) Agent anti-tumoral**



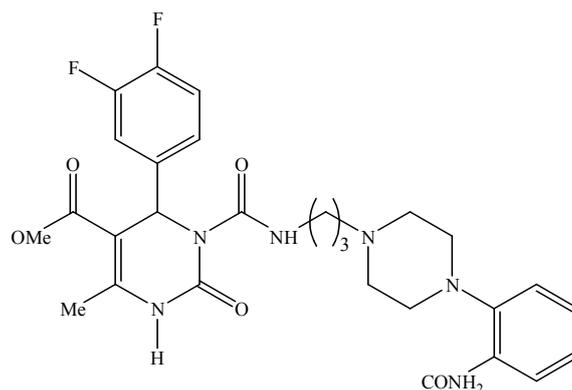
En revanche, les dérivés représentés sur la **Figure (13)** pourraient montrer des caractéristiques physiques améliorées tout en conservant les activités antiprolifératives et modulatrices de chaperons (Hsp70) rénovés.



**Figure (13)**

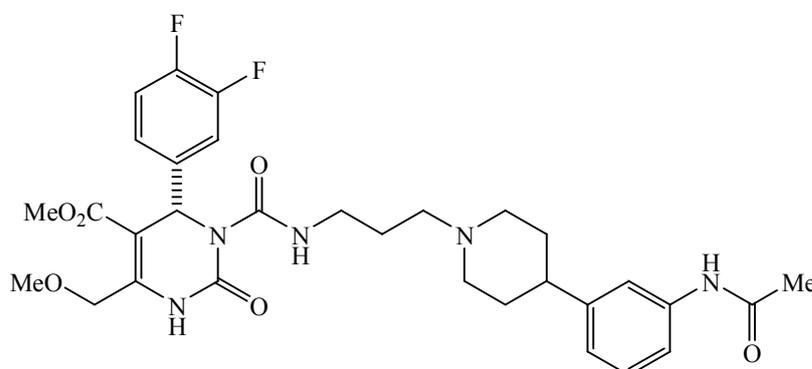
De même, le **DMT003088** et le **DMT003092** présentent deux structures d'inhibiteurs très puissants de la prolifération de cellules du cancer du sein **SK-BR-3**.<sup>[26]</sup>

L'un des antagonistes sélectifs des adrénoccepteurs  $\alpha_{1a}$ , connu sous le code **L-771.668** et précisément l'énantiomère (*S*) de ce composé,<sup>[27]</sup> a montré une activité significative sur les troubles cardiaques et respiratoires. (**Figure 14**)



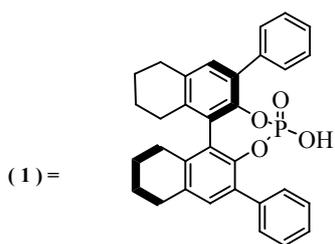
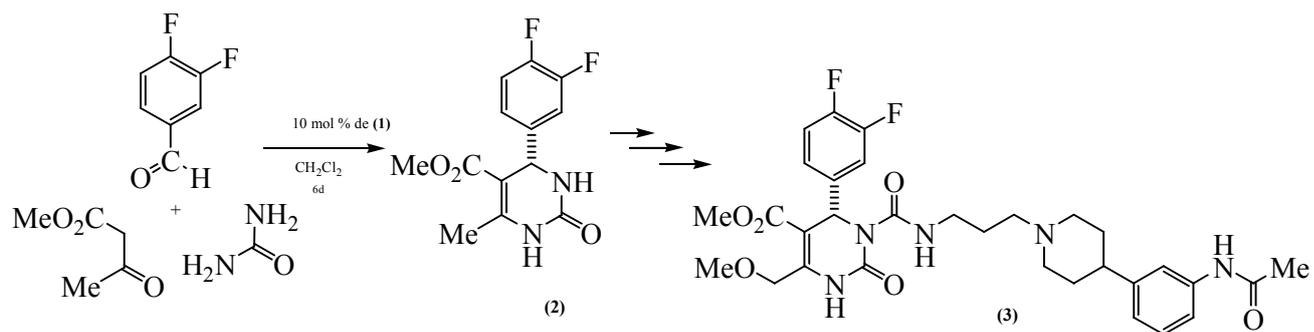
**Figure (14) (S) L-771,668**

Borowsky et Coll. <sup>[28]</sup> ont réalisé une étude récente qui a mis en évidence l'activité du **SNAP-7941 (Figure 15)** comme un antagoniste spécifique des récepteurs de type 1 de l'hormone de la mélanine, qui est un polypeptide produit essentiellement par l'hypothalamus latéral, et joue un rôle essentiel dans la prise alimentaire et la régulation de la balance énergétique, <sup>[29]</sup> qui pourrait également intervenir dans les troubles de l'humeur.



**Figure (15) SNAP-7941**

Gauss et Schaus <sup>[30]</sup> ont employé une méthode énantiosélective pour la synthèse des inhibiteurs de MCH1-R (**SNAP-7941**) en utilisant le catalyseur asymétrique (1). Ils ont été capables de préparer la dihydropyrimidine (2), un précurseur de (3) avec 96 % de rendement. **(Schéma2)**



Acide de Brønsted

Schéma (2)

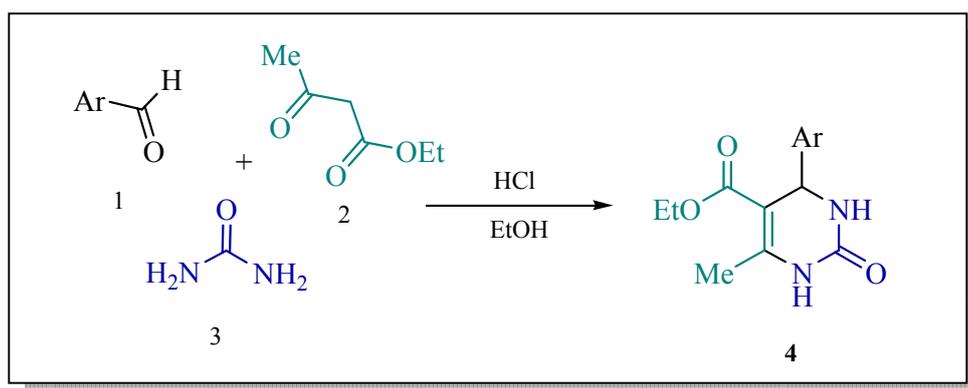
La synthèse de **SNAP-7921** met en évidence l'utilité des méthodes organocatalytiques asymétriques dans la construction d'une classe importante d'hétérocycles chiraux.

### **1-3- MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DES DHPM.**

Depuis que les dihydropyrimidines DHPMs et leurs analogues soufrés ont montré des propriétés biologiques et pharmacologiques diverses, <sup>[31]</sup> plusieurs méthodes pour préparer ces composés ont été développées et la réaction de Biginelli a reçu progressivement une importance considérable et particulière dans les programmes de recherche.

#### **La synthèse originale de Biginelli**

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



**Schéma (3)**

Au cours de la dernière décennie, le mécanisme de la réaction de Biginelli a été le sujet de quelques débats. Les travaux antérieurs de Folkers et Johnson suggèrent que le bisureide **9**, le premier produit de la condensation biomoléculaire entre le benzaldéhyde **2** et l'urée **3**, est le premier intermédiaire dans cette réaction. <sup>[32]</sup> En 1973 Sweet et Fissekis ont proposé un chemin différent et suggérèrent que l'ion carbénium **7**, produit par une réaction d'aldolisation en milieu acide du benzaldéhyde **2** avec l'acétoacétate d'éthyle **1** est formé dans la première étape. <sup>[33]</sup> Le mécanisme a été réinvestigué en 1997 par Kapp et ses collaborateurs, en utilisant les spectroscopies RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C et les expériences de piégeage. Il est bien établi que l'étape clé de cette séquence implique la formation de l'ion intermédiaire

N-acyliminium du type **6** à partir de l'aldéhyde **2** et l'urée **3** précurseurs (schéma 2.4).<sup>[34]</sup> L'interception de l'ion iminium **6** par l'acétoacétate d'éthyle **1**, présumablement à travers son tautomère énol, produit une chaîne ouverte uréide **8**, qui se cyclise par la suite en hexahydropyrimidine **11**. L'élimination de l'eau de **11** conduit finalement au produit DHPM **4**

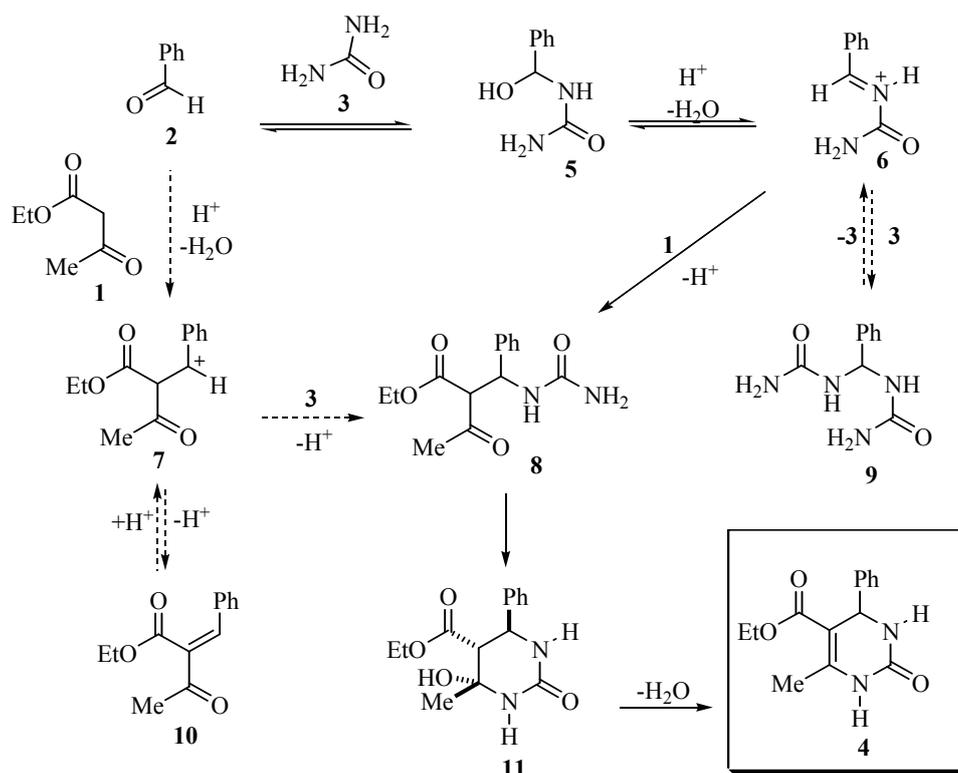


Schéma (4)

Malheureusement ce protocole dit " *One pot* " ou " *One step* ", (dénommé aujourd'hui condensation de Biginelli) avait des inconvénients tel que les rendements faibles à modérés de la molécule cible souhaitée, en particulier quand l'aldéhyde aromatique ou lorsque la thiourée sont employés.<sup>[6]</sup> Cette première synthèse s'est révélée ainsi inefficace avec 20-60% de rendement.<sup>[3], [4a]</sup>

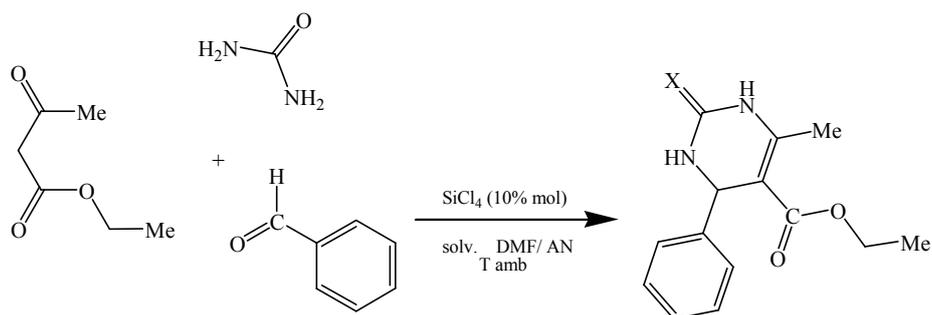
Au passé, peu de méthodes attrayantes pour synthétiser ce type d'hétérocycle ont été connues, et la plupart d'entre elles emploient des conditions réactionnelles anhydres et des acides de Lewis.<sup>[35]</sup> Récemment, de nouvelles méthodes ont été découvertes, toutefois ces

dernières impliquent des séquences multiples et des conditions dangereuses, [36] et plusieurs prennent également beaucoup de temps.

C'est pourquoi le développement de méthodes de synthèse catalytiques efficaces et rapides est devenu une nécessité pour la production de ce type de composé multifonctionnel : c'est devenu donc un axe de recherche intéressant pour les chimistes de synthèse organique.

Dans ce qui suit nous allons rapporter les méthodes les plus significatives de synthèse des DHPMs sous différents types de catalyse :

**Young-Wook et coll.** ont rapporté un nouveau protocole pour la synthèse des dihydropyrimidinones et leurs analogues soufrés [37] en utilisant une quantité catalytique de tétrachlorure de silicium  $\text{SiCl}_4$ , au cours de la réaction de condensation d'un aldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée dans un mélange de solvant DMF/AN à température ambiante. (Schéma 4)



**Schéma (4)**

Ce protocole non seulement préserve la simplicité de la réaction de Biginelli, mais produit également d'excellents rendements des DHPMs correspondantes. D'autres  $\beta$ -dicétones et la thiourée ont été aussi utilisées avec un succès en donnant les DHPMs analogues qui ont beaucoup d'intérêt à l'égard de leurs activités biologiques.

Une méthode économique et efficace a été décrite, pour la réaction de condensation de Biginelli en employant le nitrate de bismuth  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  comme catalyseur, mais cette procédure c'est révélée encore plus efficace en utilisant les irradiations micro-ondes. [38] cette méthode a permis l'obtention des produits de Biginelli avec de bons rendements. Le schéma 5 résume la séquence réactionnelle :

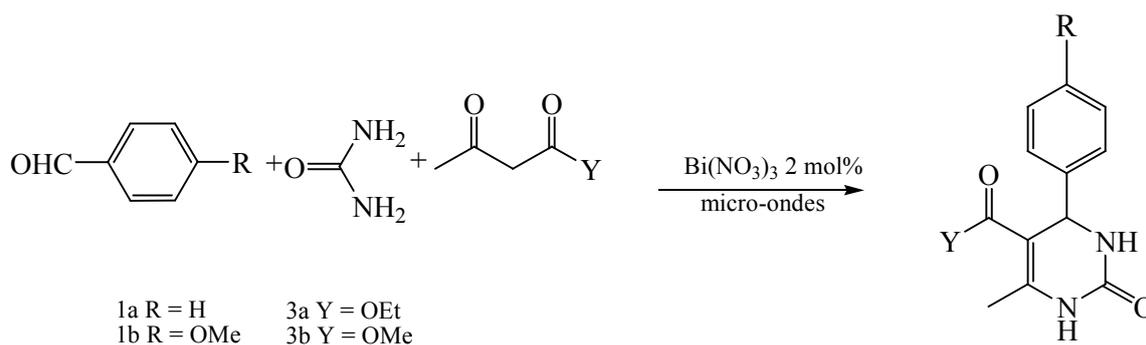


Schéma (5)

Il a été prouvé que **Le dihydrochlorure de pyrazolidine** est un catalyseur meilleur que les amines secondaires pour accomplir la réaction énantiosélective de Biginelli, avec de bons rendements des DHPMs attendues. Toute une série des dihydropyrimidinones a été obtenue en variant les aldéhydes, l'urée ou la thiourée avec l'acétate d'éthyle et par l'utilisation de cet organocatalyseur de type hydrazine<sup>[39]</sup>. (Schéma 6)

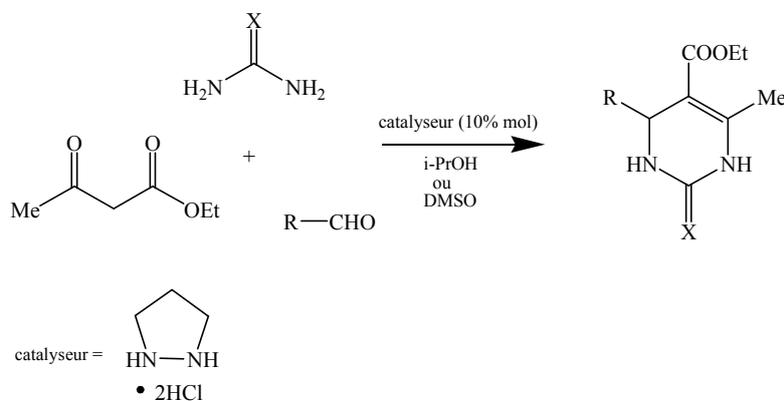


Schéma (6)

Par ailleurs, **le chlorure d'antimoine III**, agit sur la cyclocondensation de Biginelli entre l'urée, les aldéhydes et l'acétoacétate d'éthyle, comme un bon catalyseur,<sup>[40]</sup> qui permet la synthèse des produits souhaités avec de bons à excellents rendements. (Schéma 7)

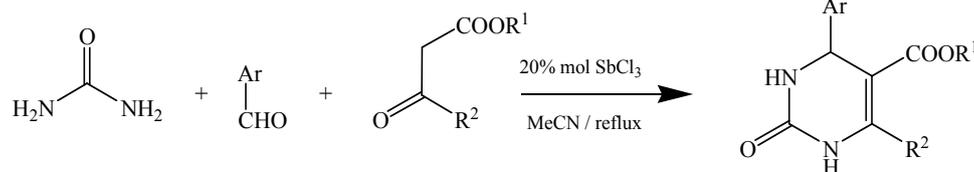


Schéma (7)

Malgré que le  $\text{SbCl}_3$  ne soit pas un catalyseur idéal, il permet néanmoins la préparation des DHPMs stériquement encombrés avec de bons rendements.

Ces dernières années il y a eu un intérêt croissant dans le développement des processus "verts".<sup>[41]</sup> Dans ce contexte, la catalyse hétérogène<sup>[42]</sup> apparaît comme une alternative des processus homogènes, puisque le catalyseur peut être récupéré après la réaction et réutilisé plusieurs fois,  $\text{LaMCM-41-R-SO}_3\text{H}$ <sup>[43]</sup> (l'acide sulfonique ancré sur la MCM-41) s'est révélé comme un nouveau catalyseur très efficace dans la réaction de cyclocondensation de Biginelli. (Schéma 8)

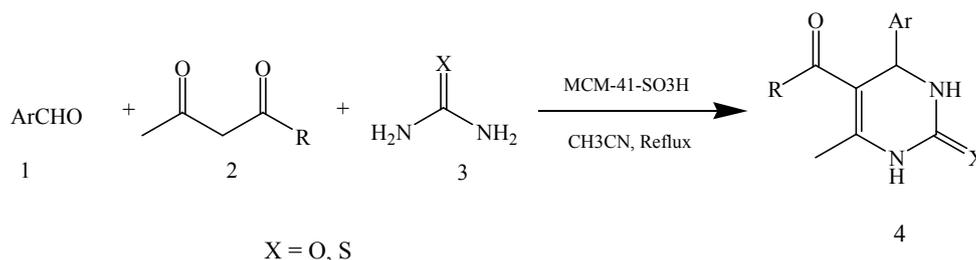


Schéma (8)

Les propriétés inhérentes comme la compatibilité environnementale, la plus grande sélectivité, la simplicité opérationnelle, l'insensibilité à l'humidité, la nature non corrosive et la facilité de l'isolement, font de la  $\text{MCM-41-R-SO}_3\text{H}$  un catalyseur à haute efficacité pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one par cette condensation à trois composants en une seule étape avec une large variété d'aldéhydes dans des conditions hétérogènes.

Un nouveau protocole mis au point par **B.G. Mishra** et **Coll.** a été réalisé en utilisant un mélange **STO/Al-P**.<sup>[44]</sup> Ce protocole s'est montré très avantageux sur le plan de la simplicité expérimentale, la réutilisation du catalyseur, d'excellents rendements des produits obtenus en des temps de réaction réduits avec l'exclusion de solvant toxique. (Schéma 9)

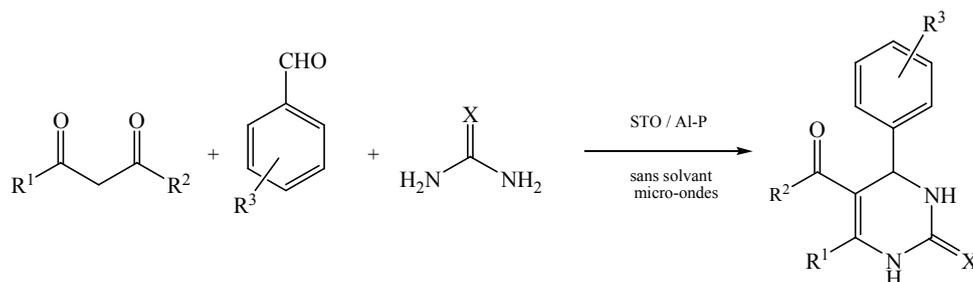


Schéma (9)

Sachant que le **(Al-P)** est connu pour posséder l'acidité de Brønsted, tandis que les particules **(STO)** présentent les deux activités de Brønsted et Lewis.

Dans la recherche d'un catalyseur peu coûteux et environnementalement bénin, le **Bromure de tétrabutyl ammonium (TBAB)** a été employé comme un nouveau catalyseur alternatif avec divers substrats. <sup>[45]</sup> Le coût, la disponibilité et la compatibilité avec les systèmes réactionnels hétérogènes biphasés (organique-aqueux avec l'eau comme solvant), a fait du TBAB un meilleur catalyseur. **(Schéma 10)**

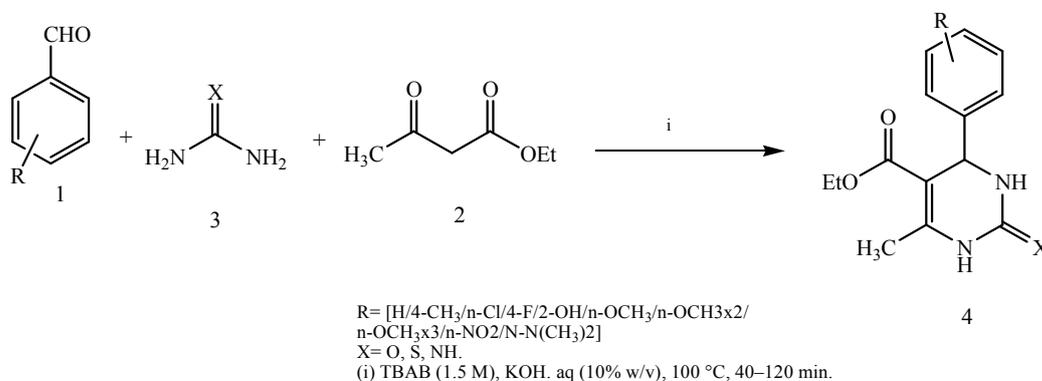


Schéma (10)

Une large gamme de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones a été préparée par une synthèse simple et efficace <sup>[46]</sup> à partir d'aldéhydes, des composés 1,3-dicarbonylés et de l'urée ou la thiourée dans l'éthanol : les produits de Biginelli ont été obtenus avec de bons rendements en utilisant le **Fluorure de Calcium (CaF<sub>2</sub>)** comme catalyseur. **(Schéma 11)**

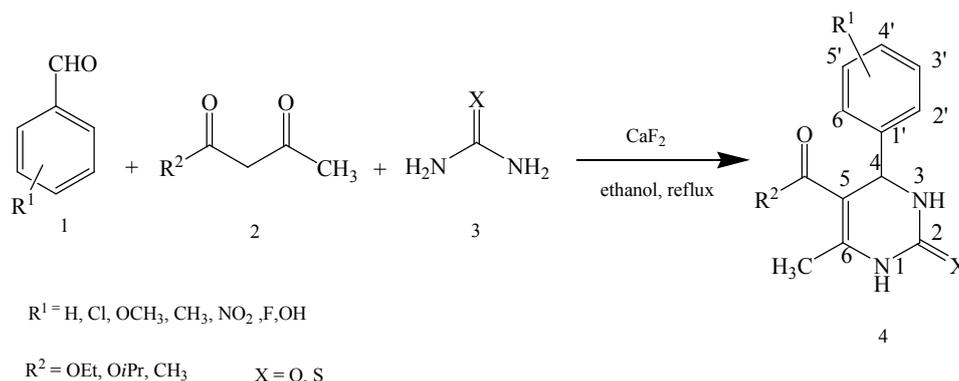


Schéma (11)

Comparé avec les conditions classiques de la réaction de Biginelli, cette nouvelle méthode a l'avantage des excellents rendements réalisés et qui varient entre (90-98%), et des temps de réaction relativement courts (1h30-3h), en plus du recyclage du catalyseur sans aucune réduction de son efficacité.

Une autre méthode pour la synthèse des produits de Biginelli a été rapportée.<sup>[47]</sup> Elle consiste en la réduction des pyrimidin-(1*H*)-ones correspondantes. La procédure typique est initiée par l'ajout de copeaux de magnésium et d'un cristal d'iode sublimé à une solution de DHPM (1) dans le méthanol (Mg/MeOH). (Schéma 12)

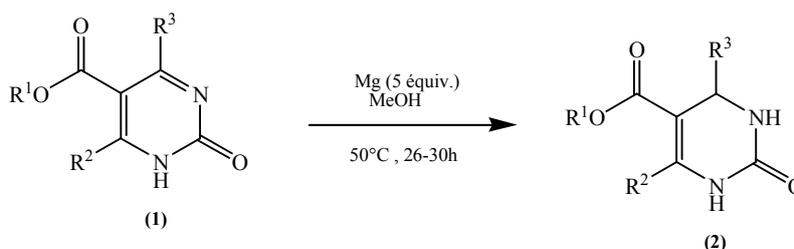


Schéma (12)

Il est intéressant de noter que le mélange magnésium / méthanol a été mis en œuvre dans un certain nombre de réactions de réduction de fonctions telles que les esters  $\alpha,\beta$ -insaturés,<sup>[48]</sup> les peroxydes,<sup>[49]</sup> les benzothiadiazoles,<sup>[50]</sup> les aziridines,<sup>[51]</sup> les nitriles  $\alpha,\beta$ -conjugués,<sup>[52]</sup> et les cétones<sup>[53]</sup>. Cependant, lors de la réduction des DHPMs, l'énamine ester ainsi que l'uréide demeurent inchangés, ce qui rend le protocole très chimiosélectif.

Une gamme importante de DHPMs a été préparée<sup>[54]</sup> en utilisant le  $ZrCl_4$ , comme catalyseur puissant, en raison de sa faible toxicité, son faible coût, sa manipulation commode et sa grande réactivité catalytique envers la réaction de condensation de Biginelli de l'acétoacétate d'éthyle, l'urée et les aldéhydes aromatiques en présence d'une quantité appropriée de solvant (EtOH) sous conditions exemptes de solvants organiques. (Schéma 13)

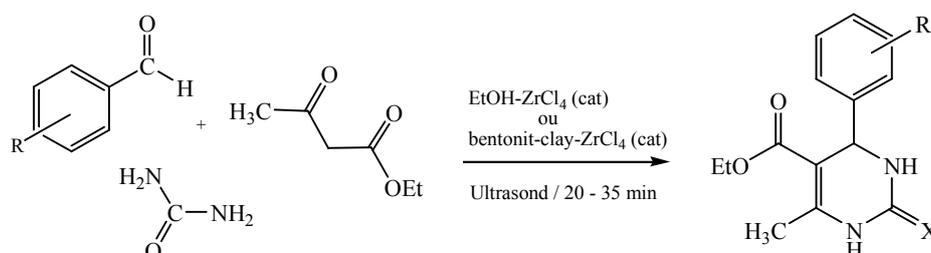


Schéma (13)

Le chlorure d'ytterbium  $YbCl_3$  a été employé avec succès comme catalyseur dans la synthèse des dérivés 3,4-dihydropyrimidinones/thiones (produits de Biginelli). Les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements.<sup>[55]</sup> (Schéma 14)

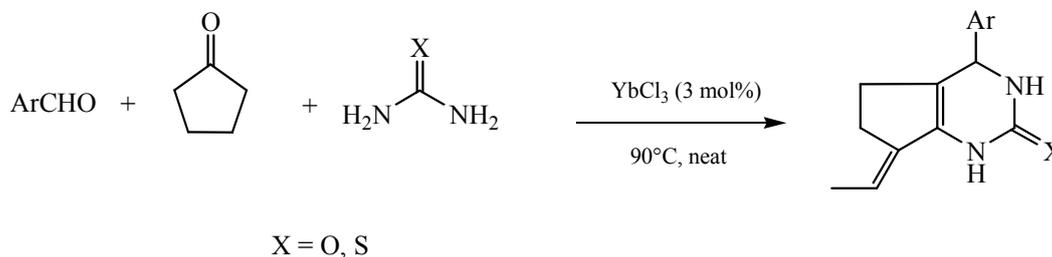


Schéma (14)

Cette méthode *one-pot* décrite sur le schéma précédent, a plusieurs avantages car elle présente un processus propre et les caractéristiques favorables à l'environnement font de cette procédure catalytique un chemin pratique et acceptable pour la synthèse des dihydropyrimidinones.

D'autres catalyseurs ont été employés avec succès dans la réaction de Biginelli, on cite par exemple : les sels triflimides de métaux tel le  $Ni(NTf_2)_2$ ,  $Cu(NTf_2)_2$  et  $Yb(NTf_2)_3$ ;<sup>[56]</sup> Le bromure de lithium  $LiBr$ ;<sup>[57]</sup> le  $NH_2SO_3H$ ;<sup>[58]</sup> l'acide amidosulfonique;<sup>[59]</sup> l'hydrogénosulfate de potassium ( $KHSO_4$ );<sup>[60]</sup> et le chlorure d'ammonium  $NH_4Cl$ .<sup>[61]</sup>

## La synthèse des DHPMs sous irradiations micro-ondes

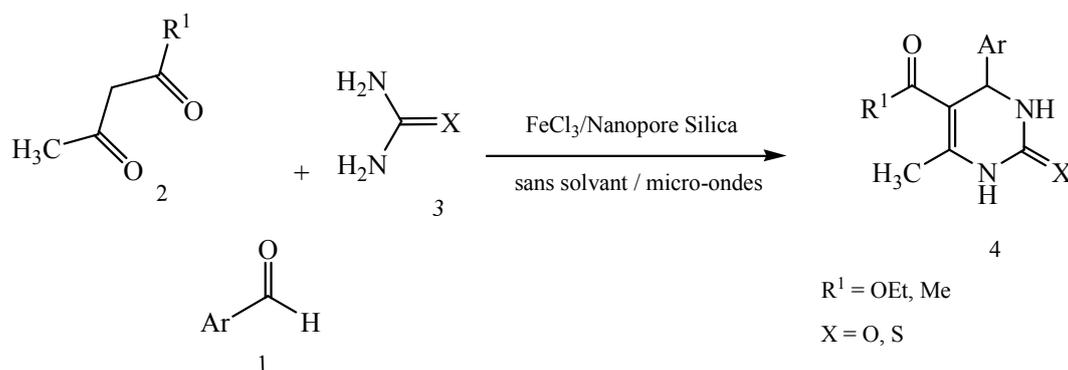
Le chauffage par micro-ondes est devenu une technique puissante pour promouvoir une variété de réactions chimiques. [62]

Les réactions sous irradiations micro-ondes, sans solvant et/ou en utilisant un support solide tel que l'argile, l'alumine, la silice ou le graphite résultent en des temps de réaction plus court et produisent des rendements plus élevés que ceux obtenus par l'utilisation de chauffage conventionnel. Elles offrent également à faible coût, la simplicité de manipulation et de traitement, [63] et la réduction de pollution.

**Kapp** et **Stadler** ont rapporté une synthèse des dihydropyrimidines assistée par les micro-ondes en utilisant le Yb (OTf)<sub>3</sub>. [64]

Ils ont été en mesure de préparer une bibliothèque de 48 composés, en utilisant une variété d'aryl-, hétéroary- et d'alkyl aldéhydes, l'urée N-substituée, les carbones acides, incluant les β-cétoesters et les β-cétoamides.

Un protocole a été décrit par **Byoung Joon Ahn** [65] et Coll. sous irradiations micro-ondes avec des conditions "vertes" et douces. La préparation et la manipulation faciles du catalyseur hétérogène sont les principaux avantages de ce protocole. (Schéma 15)



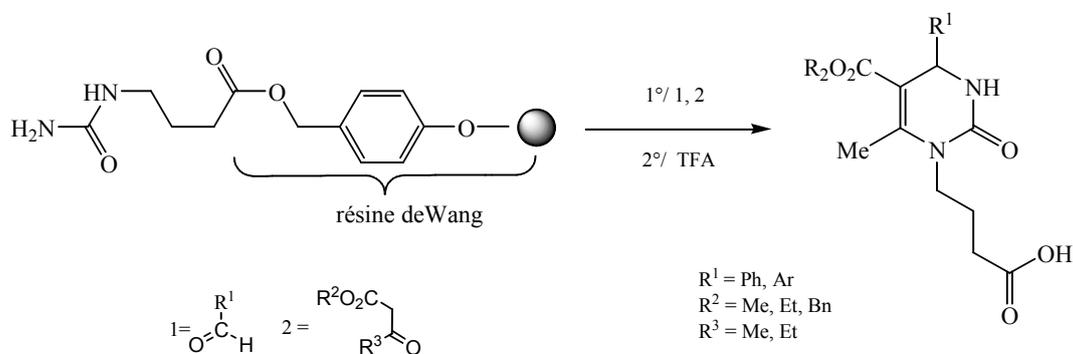
**Schéma (15)**

Les résultats obtenus par l'utilisation de FeCl<sub>3</sub>/Silice comme catalyseur hétérogène y font que cette méthode est attrayante à plusieurs titres : le travail est réduit à une simple filtration et évaporation du solvant; les rendements sont bons, les temps de réaction plus court, avec une haute pureté de produits obtenus.

## La synthèse sur phase solide

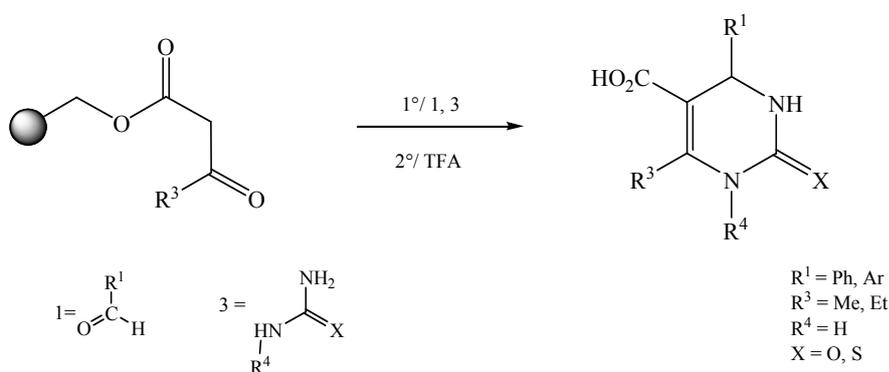
A côté des réactions classiques en milieu homogène, le chimiste organicien a maintenant à sa disposition d'autres méthodes qui reposent sur l'utilisation de milieux polyphasiques. Les réactions réalisées à l'aide de catalyseurs fixés sur des supports de résines solides mises en suspension dans un milieu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

**Wipf et Cunningham** ont réalisé le premier exemple de la réaction de Biginelli sur phase solide en utilisant une résine liée à l'urée. <sup>[66]</sup> La formation de dihydropyrimidinones et le clivage de la résine avec du TFA fournit les produits (N) substitués. **(Schéma 16)**



**Schéma (16)**

**Kappe et ses collaborateurs** ont exploré le domaine de l'application des phases solides par l'utilisation d'un β-cétoester réactif greffé sur un support de résine solide. <sup>[67]</sup> **(Schéma 17)**



**Schéma (17)**

Dans une autre application, **Kappe** a utilisé un polymère lié au sel thioronium [68].  
(Schéma 18)

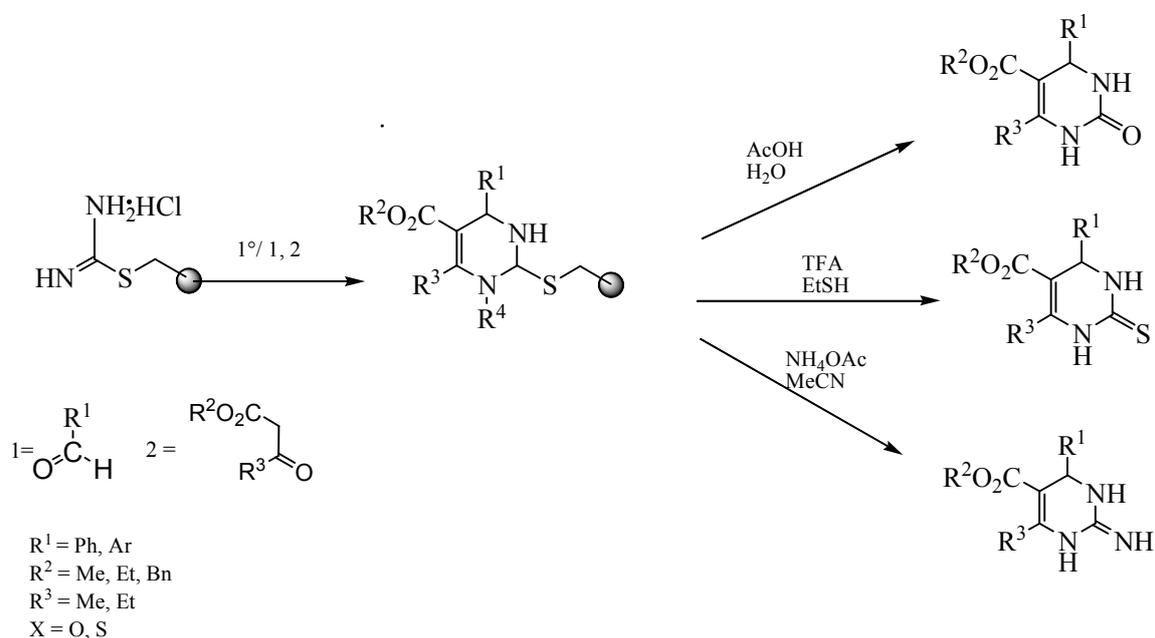


Schéma (18)

### La Synthèse sur phase fluorée

**Curran** et ses collaborateurs ont adapté la chimie de phase fluorée à la synthèse des dihydropyrimidinones. [69] Les stratégies de la phase fluorée sont basées sur le pouvoir de partage d'un composé fluoré dans un solvant fluoré. Le mélange réactionnel peut être purifié par l'extraction liquide-liquide, si les sous produits sont insolubles dans le solvant fluoré.

**Curran** a préparé également l'urée fluorée, qui subit la réaction de Biginelli et qui a été extraite proprement dans l'hexane fluoré. La desilylation permet la synthèse de la dihydropyrimidinone substituée en N1. (Schéma 19)

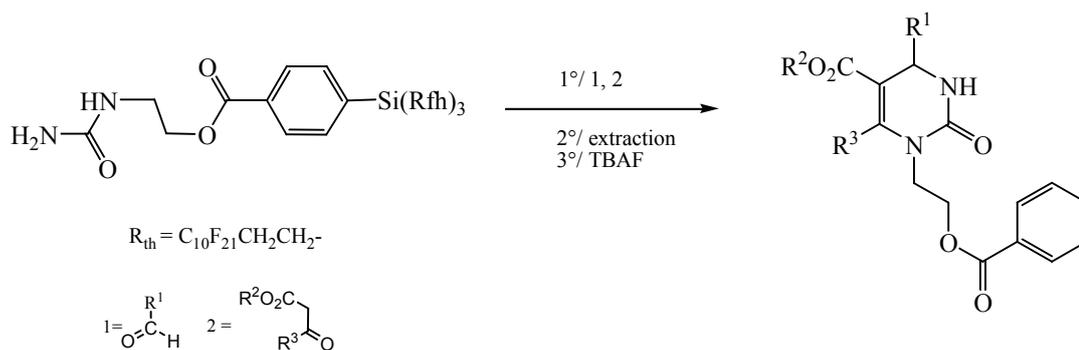
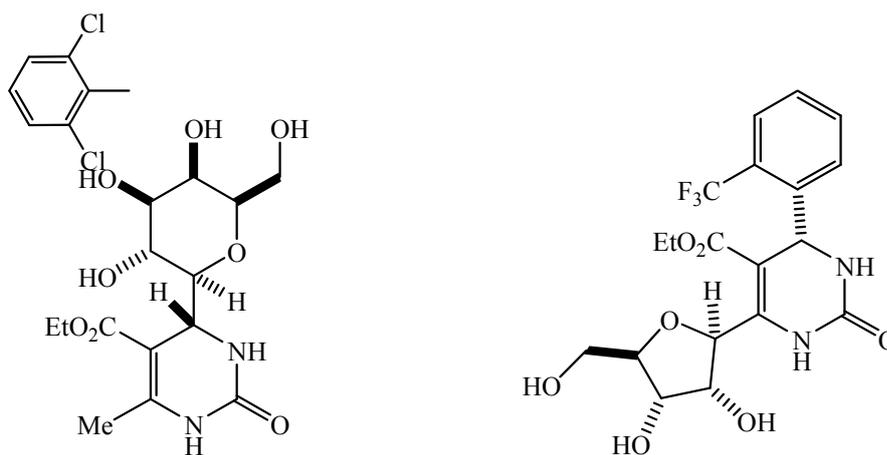


Schéma (19)

Ce type de réaction a fourni des rendements comparables avec ceux produits sous les conditions standards de Biginelli, tandis que la méthodologie fluorée nécessite la synthèse de l'urée fluorée et l'utilisation de solvants fluorés coûteux.

### Les dihydropyrimidines glycosylés

**Dandoni** et ses collaborateurs <sup>[70,71]</sup> ont préparé un nombre de dihydropyrimidines glycoconjuguées, où le résidu sucre a été placé sur les positions N1, C4 ou C6 dans les dérivés monoglycosylés, et sur les deux positions C4 et C6 dans les dérivés bisglycosylés. (Figure 15)



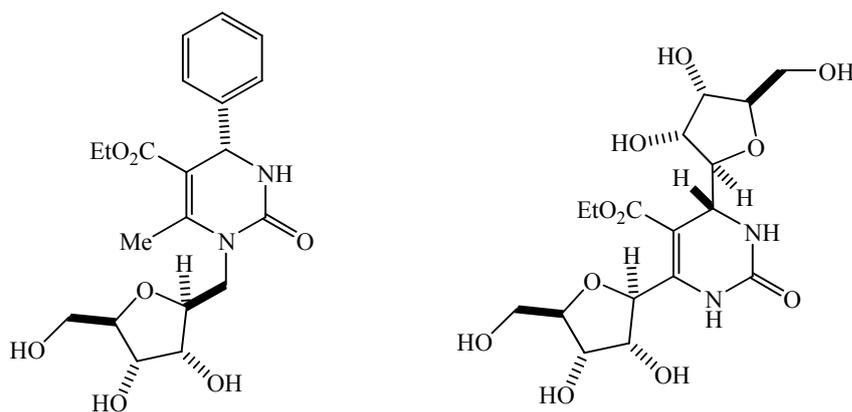


Figure (15)

Dans la fin de ce paragraphe, nous rapportons les procédures qui ont été réalisées avec succès au sein de notre laboratoire, et qui ont fait l'objet de plusieurs publications, et cela en utilisant de nouveaux catalyseurs.

Une synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones/thiones a été réalisée dans notre laboratoire par **A. Debache et Coll.** [72] où ils ont employé pour la première fois un acide boronique comme un nouveau catalyseur au cours de la réaction de Biginelli. La méthode poursuivie consiste en l'introduction de 20 mol% de l'acide phénylboronique ( $\text{PhB(OH)}_2$ ), dans le mélange réactionnel d'un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée ou la thiourée. (**Schéma 20**)

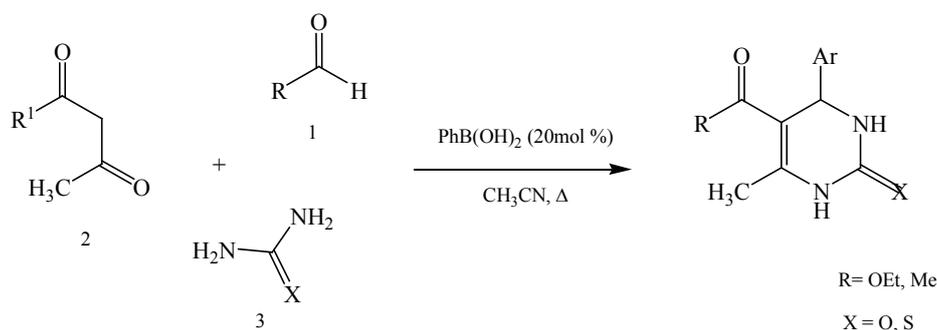


Schéma (20)

Une autre méthode simple, efficace, économique et écologiquement propre a été développée par **T. Boumoud et Coll.** [73] et consiste en la synthèse des dihydropyrimidinones/thiones en

faisant intervenir le  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  comme nouveau catalyseur de cette réaction. (Schéma 21)

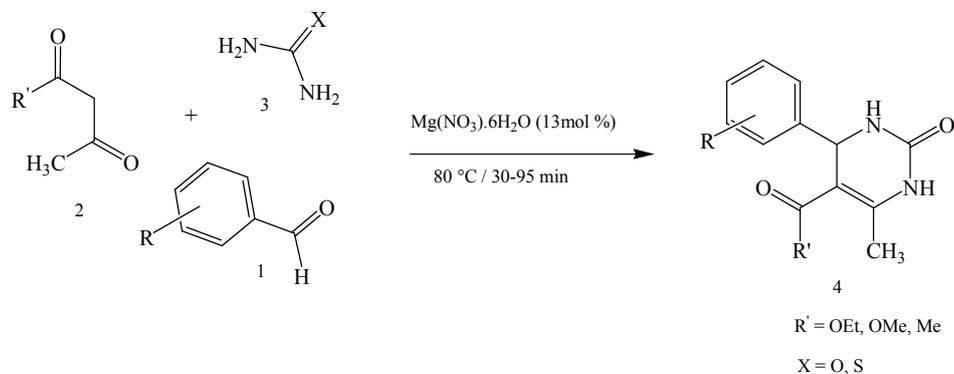


Schéma (21)

La facilité de la procédure, la compatibilité avec les différents groupes fonctionnels, la disponibilité commerciale des réactifs, les conditions sans solvant, le temps de réaction courts et les excellents rendements, ont fait de cette synthèse une procédure facile et acceptable pour l'environnement et pour la préparation des bibliothèques combinatoires des dihydropyrimidinones.

Dans une autre application, **A. Debache et Coll.** [74] ont mis en évidence la réaction de condensation de Biginelli en utilisant le  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  comme un nouveau catalyseur et ce pour accéder à une gamme de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one et ses analogues à partir d'une diversité d'aldéhydes aromatiques, de β-cétoesters et de l'urée. (Schéma 22)

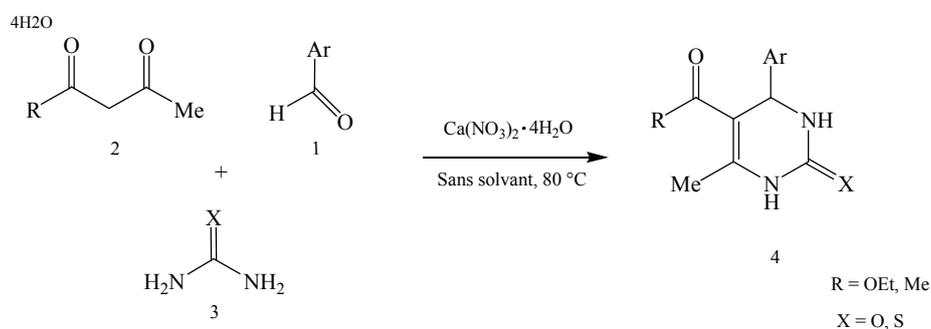
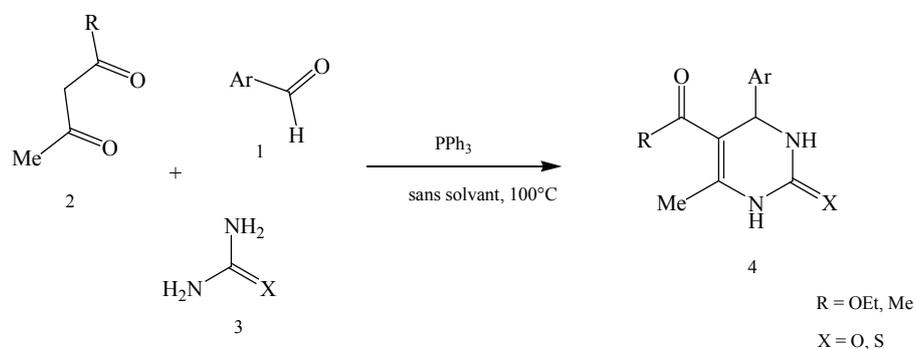


Schéma (22)

Les avantages de la catalyse par le  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>[75]</sup> qui a été développée par **A. Debache** et **Coll.** tels que la simplicité de la réaction, les conditions douces, l'absence des solvants organiques, les bons à excellents rendements et la facilité de manipulation ont fait de ce réactif un catalyseur puissant pour la synthèse des dérivés de 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-one/pyrimidin-2-thione.

Enfin une méthode différente des précédentes, pour la préparation des DHPMs a été réalisée par le même groupe<sup>[76]</sup> qui ont utilisé pour la première fois la triphénylphosphine (**PPh<sub>3</sub>**) comme un nouveau catalyseur de ce type de réaction. (**Schéma 23**)



**Schéma (23)**

En préservant la simplicité de la réaction de Biginelli, cette méthode a mené à l'obtention des dihydropyrimidinones avec de bons à excellents rendements. Sachant que l'utilisation des bases de Lewis comme catalyseurs de la réaction de Biginelli n'a jamais été étudiée.

Sur cet axe nous avons poursuivi le chemin en réalisant la synthèse des dihydropyrimidinones / thiones suivant la réaction de condensation de Biginelli d'un aldéhyde aromatique, d'un  $\beta$ -cétoester et l'urée ou la thiourée, en faisant intervenir une base (***t*-BuOK**) comme catalyseur. Les produits de Biginelli ont été obtenus avec de bons rendements. (Schéma 24)

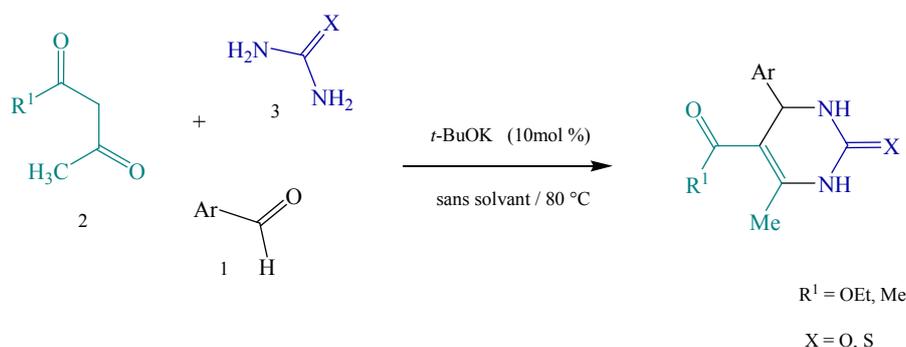


Schéma (24)

## I-4. RÉACTIVITÉ DES DIHYDROPYRIMIDINES (DHPMs)

### I-4-1-Réactions de conversion des DHPMs

En 2004 **Lengar** et **Kappe** ont décrit une méthode sous irradiations micro-ondes, <sup>[77]</sup> catalysée par le palladium et en présence du cuivre comme intermédiaire dans la formation de la liaison carbone-carbone, à travers le couplage de 3,4-dihydropyrimidin-2-thione avec l'acide boronique, donnant le 2-aryl-1,4-dihydropyrimidine. (Schéma 25)

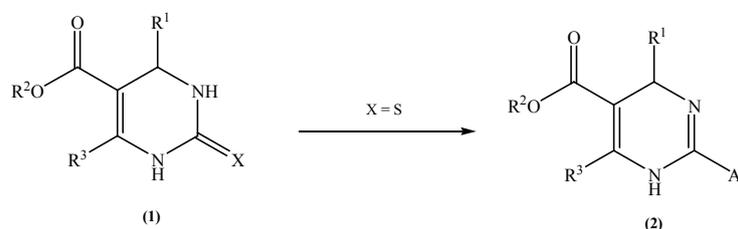
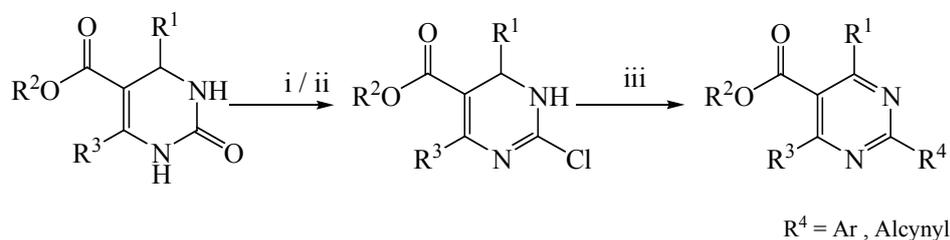


Schéma (25)

Une réaction similaire catalysée par le palladium est le couplage de **Suzuki / Sonogashira** de 2-chloropyrimidine avec des acides boroniques ou des alcynes pour la

synthèse de pyrimidines substituées en C-2 a été récemment décrits par **Srinivasan et coll.** [78]. (Schéma 26)



i = CAN, Acétone,  $\text{NaHCO}_3$ , ( $-5^\circ\text{C}$ -T amb.), 12h.

ii = *N,N*-diméthylaniline,  $\text{POCl}_3$ , reflux, 12h.

iii = (1.2 équiv.) Acide phenylboroniques/ alcynes, (0.04 équiv.)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , (0.2 équiv.)  $\text{PPh}_3$ , sol sat  $\text{Na}_4\text{CO}_3$ -dioxane (4 : 6 v/v), reflux, 5h.

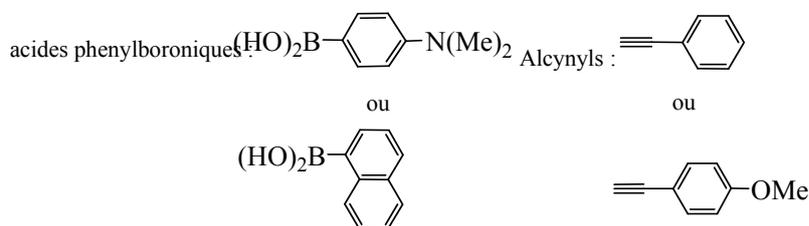


Schéma (26)

**D. P. Funeriu et coll.** [79] ont préparé une gamme de dihydropyrimido[4,3-*d*]coumarines différemment substituées sur le noyau aromatique, à partir des dihydropyrimidinones (2), en présence de TBTU (2-(1H-benzotriazolyl)-1,1,3,3-tetraméthyluronium), et le DIPEA (*N,N*-diisopropyléthylamine) comme une base, ces dihydropyrimidinones (2) ont été préparées par une hydrogénation catalysée par le palladium [80] des DHP (1). (Schéma 27, 28)

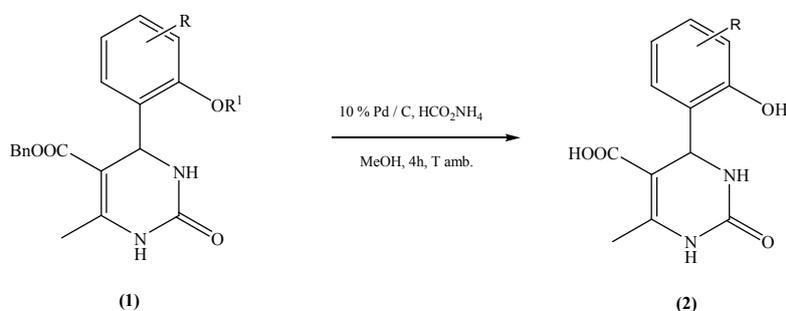


Schéma (27)

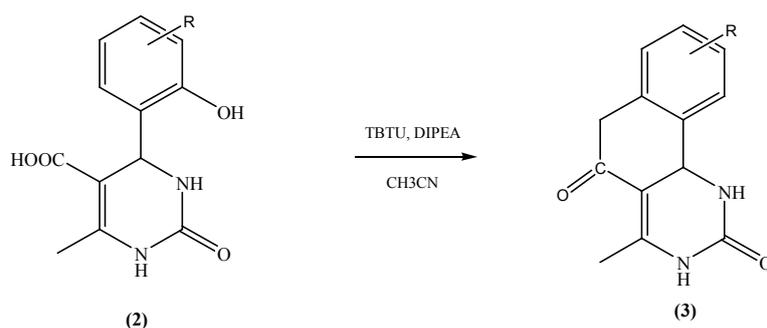


Schéma (28)

Les dérivés dihydropyrimidinthiones subissent aisément la contraction de sulfures d'Eschenmoser, <sup>[81]</sup> dans une procédure en deux étapes qui fournit les dihydropyrimidines de type (6). (Schéma 29)

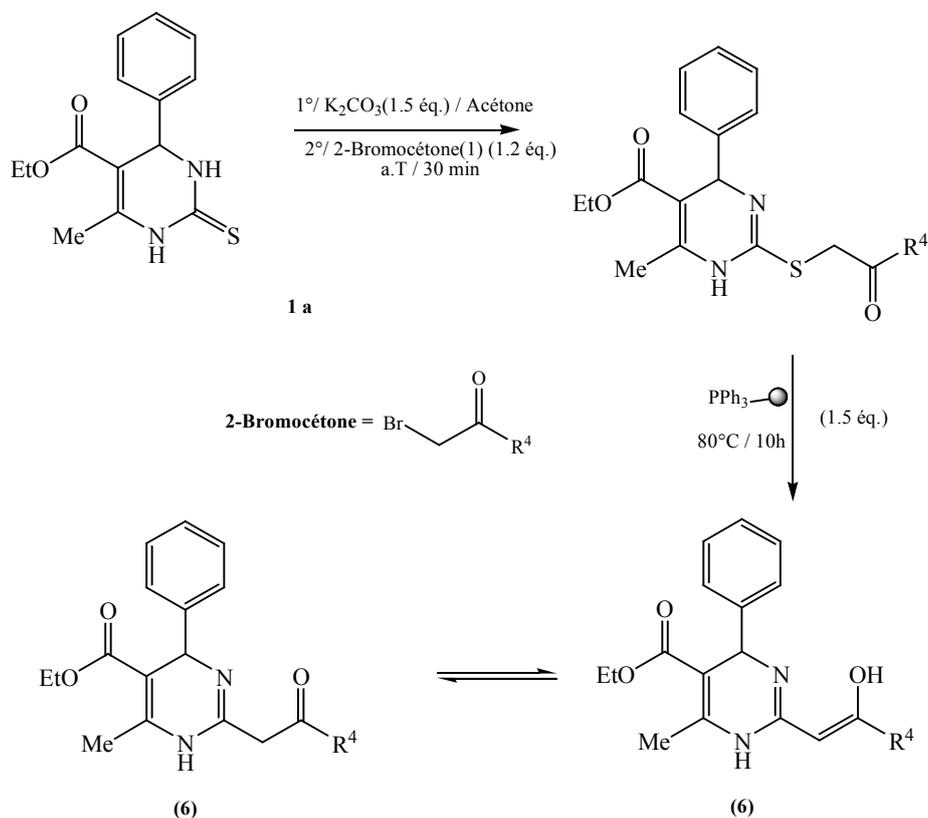
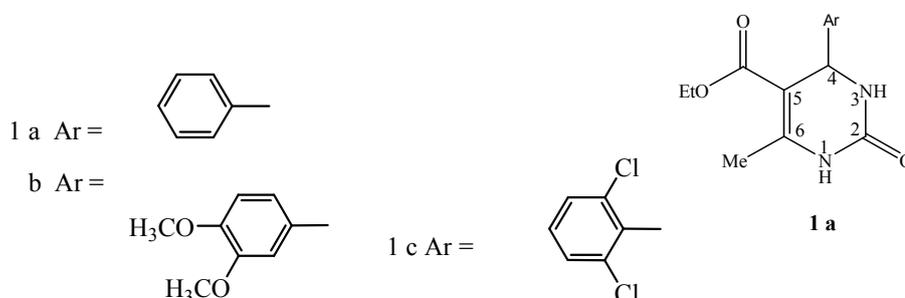


Schéma (29)

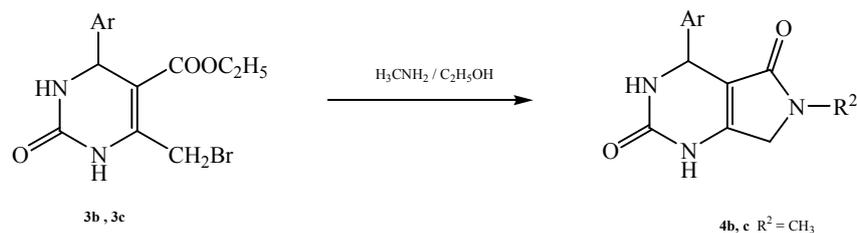
Le processus "one-pot" inclut l'alkylation sélective de la DHPM en position 2 avec une  $\alpha$ -bromocétone et suivie de l'élimination du soufre effectuée par la triphénylphosphine placée sur un support solide.

### I-4-2-Les dihydropyrimidines précurseurs des hétérocycles condensées

Dans cette partie nous rapportons quelques synthèses faites sur les dérivés 6 bromo <sup>[82]</sup> de 1a de structure 1a :

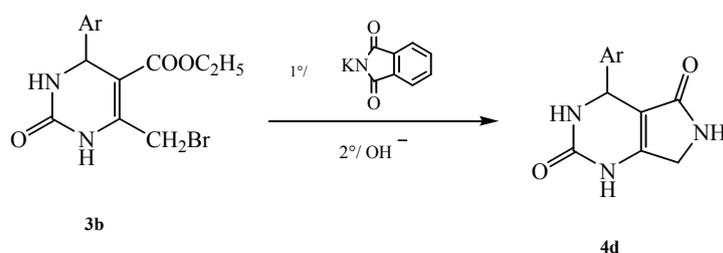


Les dérivés bromés **3b** et **3c** ont été préparés à partir de **1b** et **1c** correspondants. Sous traitement avec de la méthylamine dans l'éthanol, les composés **3b** et **3c** donnent les pyrolo [3,4-d] pyrimidinedione **4b** et **4c** respectivement : **(Schéma 30)**



**Schéma (30)**

La réaction de **3b** avec la phtalimido de Potassium donne son dérivé phtalimido qui a été hydrolysé pour donner **4d**. **(Schéma 31)**



**Schéma (31)**

Le traitement de **3b** avec la benzylamine, donne un mélange de **3d** et **4e** qui peut être séparé l'un de l'autre, vu leur solubilité différente dans le dichlorométhane. (Schéma 32)

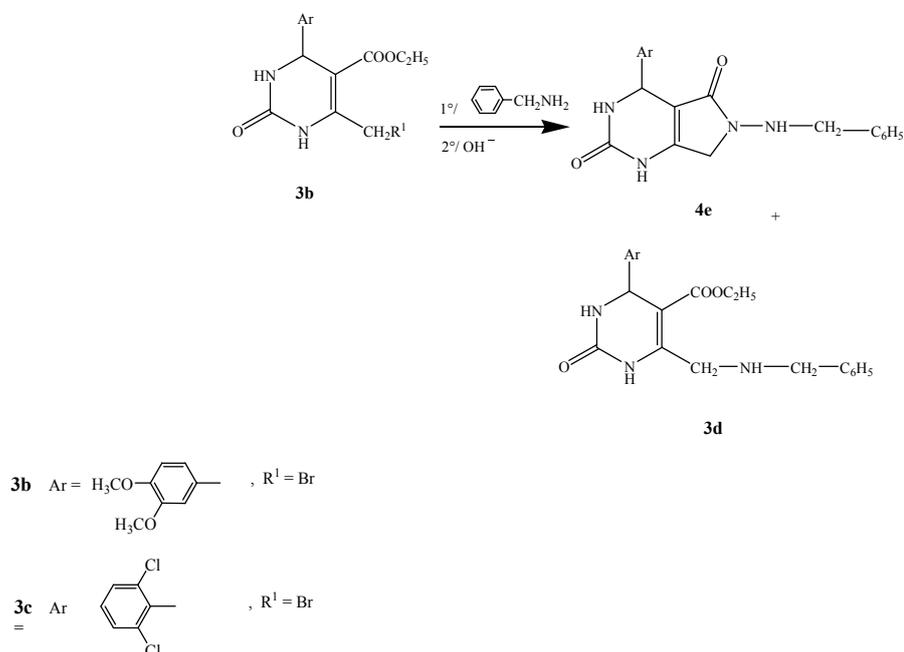


Schéma (32)

L'hydrazine et la méthylhydrazine réagissent avec **3c** pour donner respectivement les pyridazino [4,5-d] pyrimidinediones **5a** et **5b**. (Schéma 33)

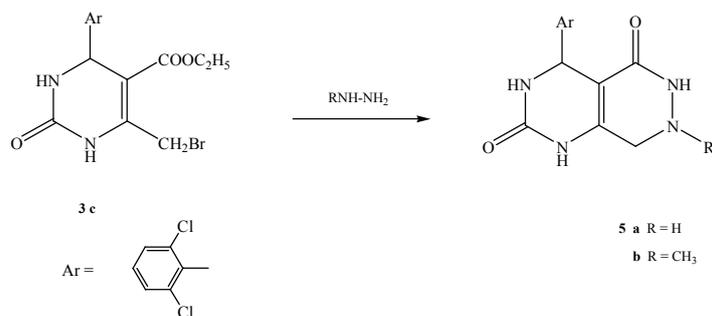
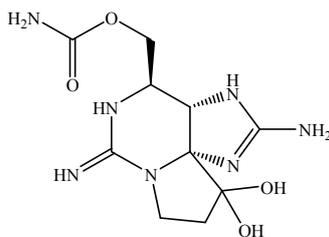


Schéma (33)

**La Saxitoxine (STX)** est une neurotoxine produite naturellement par certaines espèces de dinoflagellés marins (*Alexandrium* sp., *Gymnodinium* sp., *Pyrodinium* sp.), et de cyanobactéries (*Anabaena* sp., Certains *Aphanizomenon* spp. *Cylindrospermopsis* sp., *Lyngbya* sp., *Planktothrix* sp),<sup>[83,84]</sup> qui agit comme un bloqueur sélective des canaux calciques.<sup>[85]</sup> (Figure16)



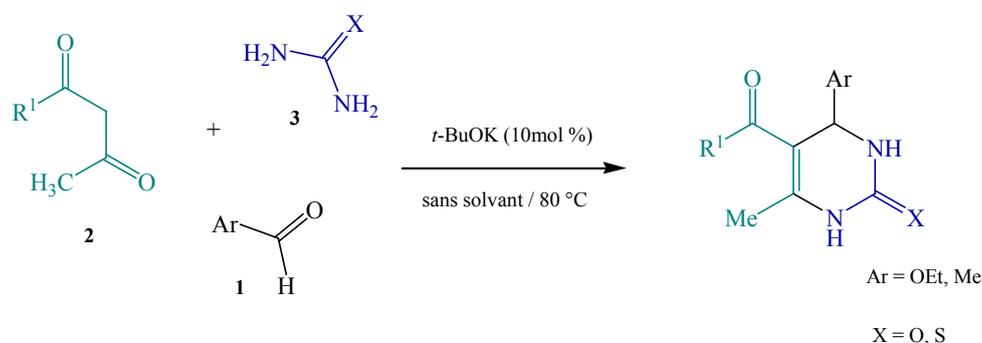
**Figure(16) Saxitoxine**

L'ingestion de **Saxitoxine** (généralement par le biais de coquillages contaminés par la prolifération d'algues toxiques) est responsable de l'intoxication paralysante par les mollusques". **La Saxitoxine** a été trouvé dans au moins 12 espèces marins et dans les poissons d'eau douce en Asie. Toutefois, la source ultime de la **STX** est encore incertaine. [86,87]

## I-5 .RÉSULTATS ET DISCUSSION

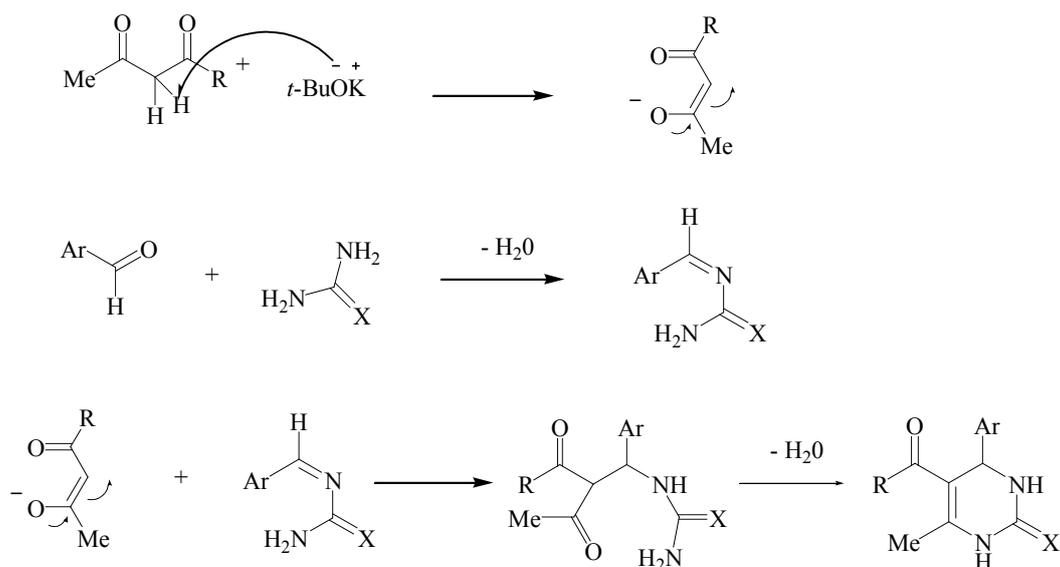
Les dérivés 3,4-dihydropyridiminones/thiones ont été préparées suivant la réaction de condensation à composants multiples de Biginelli, entre un aldéhyde **1**, un  $\beta$ -dicarbone **2** et l'urée **3** (ou la thiorée), en présence d'une quantité catalytique de *t*-butylate de potassium (*t*-BuOK) à 80 °C et sous des conditions exemptes de solvants. Cette réaction a mené à la formation des dérivés DHPMs avec des rendements allant de 50 à 81 % avec des temps de réaction acceptables.

La réaction est résumée dans le schéma 34 :



**Schéma (34)**

Le mécanisme réactionnel proposé est détaillé dans le Schéma 35 :



**Schéma (35)**

Le tableau suivant rassemble les caractéristiques physiques, les rendements et les temps de réaction des produits obtenus:

**Tableau(1)** : temps de réaction, Propriétés physiques et rendements des 3,4-dihydroprimidinones :

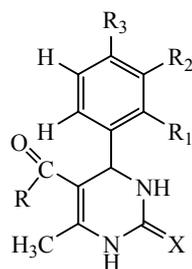
Entrée	Produit	Ar	R'	X	Temps (h)	T <sub>fus</sub> (C°)	Rdt (%)
1	<b>4a</b>	Ph	OEt	O	3	203-205	81
2	<b>4b</b>	4-Me-Ph	OEt	O	11	212-214	81
3	<b>4c</b>	3-Me-Ph	OEt	O	8	210-212	65
4	<b>4d</b>	2-OMe-Ph	OEt	O	3	250-252	74
5	<b>4e</b>	-CH=CH-Ph	OEt	O	5	223-225	54
6	<b>4f</b>	Ph	OEt	S	3	200-202	80
7	<b>4g</b>	Ph	Me	S	6	238-240	62
8	<b>4h</b>	Ph	Me	O	8	236-238	68
9	<b>4i</b>	4-Me-Ph	Me	O	8	220-222	76

Les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, et IR) ont servi comme les outils principaux pour la détermination des structures des produits obtenus.

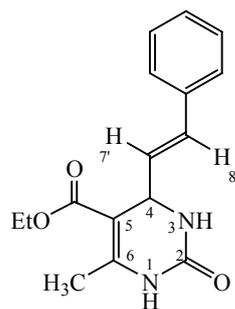
#### ❖ Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H : Tableau (2), (3)

Dans ce qui suit nous rassemblons les données spectroscopiques en RMN du proton (RMN<sup>1</sup>H) dans le tableau ci-dessous et les résultats obtenus sont en général en accord avec les structures proposées:

**Tableau (2):** données spectroscopiques en RMN <sup>1</sup>H des dérivés de la 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-aryl-3,4-dihydroimidin-(1H)-one / thione (δ ppm)



R = O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>



Composé 4e

comp	N1-H	N3-H	R1	R2	R3	H-C4	R = O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>
							O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
4a	9.21, s, 1H	7.76, s, 1H	<b>R1 = R2 = R3 = H</b> 7.32 - 7.29, m, 5H			5.16, d, 1H, <sup>3</sup> J = 3.18	3.98, q, 2H, <sup>3</sup> J = 7.1	1.08, t, 3H, <sup>3</sup> J = 7.1	2.25, s, 3H
4b	9.17, s, 1H	7.71, s, 1H	<b>(R1 = R2 = H5' = H6')</b> , 7.12, m, 4H <b>(R3 = CH<sub>3</sub>)</b> , 2.26, s, 3H			5.11, s, 1H	3.95, q, 2H, <sup>3</sup> J = 7.1	1.10, t, 3H, <sup>3</sup> J = 7.1	2.25, s, 3H
4c	9.18, s, 1H	7.71, s, 1H	<b>(R1 = R3 = H)</b> , <b>(R2 = Me)</b> (7.17-7.04), m, 4H Me (2.24, s, 3H)			5.11, s, 1H	3.99, q, 2H, <sup>3</sup> J = 7.0	1.15, t, 3H, <sup>3</sup> J = 7.0	2.28, s, 3H
4d	9.14, s, 1H	5.76, s, 1H	<b>(R2 = R3 = H)</b> <b>R1 = OMe</b> 7.25-6.85, m, 4H 3.94(s, 3H, OMe)			5.50, s, 1H	3.92, q, 2H, <sup>3</sup> J = 7.1	1.03, t, 3H, <sup>3</sup> J = 7.1	2.28, s, 3H
4e	9.23, s, 1H	7.62, s, 1H	7.42-7.20 (m, 5H, H arom) 6.38 (d, 1H, <sup>3</sup> J = 15.8, H8') 6.20 (dd, 1H, <sup>4</sup> J = 5.9, <sup>3</sup> J = 15.8, H7')			4.75, s large, 1H	4.09, q, 2H, <sup>3</sup> J = 7.0	1.20, t, 3H, <sup>3</sup> J = 7.0	2.21, s, 3H
4f	10.34, s, 1H	9.67, s, 1H	7.50- 7.21, m, 5H			5.19, d, 1H, <sup>3</sup> J = 3.37	4.01, q, 2H, <sup>3</sup> J = 7.0	1.09, t, 3H, <sup>3</sup> J = 7.0	2.36, s, 3H

**Tableau (3) :** données spectroscopiques en RMN  $^1\text{H}$  des dérivés de la 5-(Méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-(1*H*)-one/thione ( $\delta$  ppm)

Comp.	N1-H	N3-H	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	H-C4	R = CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>4g</b>	9.21, s, 1H	7.85, s, 1H	$(\alpha = \beta = \gamma = \text{H})$ 7.37-7.24, m, 5H			5.27, d, 1H $^3J = 3.20$	2.30, s, 3H	2.11, s, 3H
<b>4h</b>	9.23, s, 1H	7.87, s, 1H	$(\alpha = \beta = \gamma = \text{H})$ 7.36-7.22, m, 5H			5.28, s, 1H	2.40, s, 3H	2.11, s, 3H
<b>4i</b>	7.80, s, 1H	5.80, s, 1H	$(\alpha = \beta = \text{H}), 7.28-7.14, \text{m}, 4\text{H}$ $(\gamma = \text{CH}_3) : 2.36, \text{s}, 3\text{H}$			5.43, s, 1H	2.35, s, 3H	2.13, s, 3H

### Interprétation générale des spectres RMN $^1\text{H}$ :

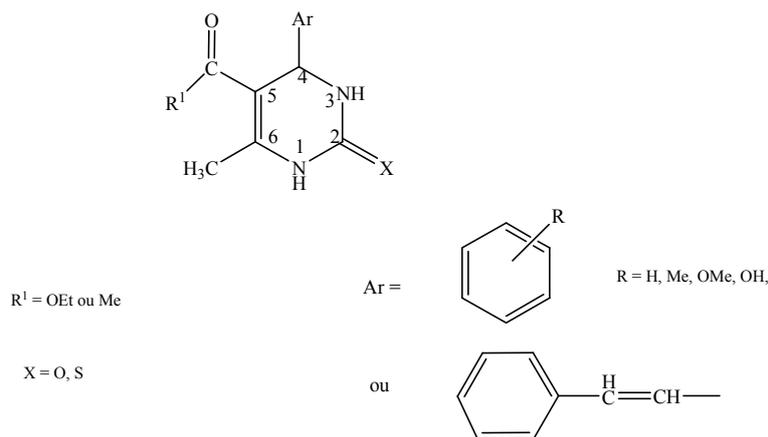
L'interprétation des spectres RMN  $^1\text{H}$  des dérivés du DHPM<sub>S</sub> est évidente, comme ils sont simples et présentent tous la même empreinte, caractérisée par la disparition du proton du pic de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons caractéristiques du noyau 3,4-dihydropyrimidinone. Donc l'interprétation générale est la suivante :

- En effet, les pics caractéristiques de la partie dihydropyrimidinone sont :
  - Le pic du proton C4-H : qui sort généralement dans la zone (4.75 – 5.50 ppm) sous forme d'un singulet ou d'un tout petit doublet (en cas de couplage avec N3-H) d'où on remarque une petite constante de couplage.
  - Les pics des protons portés par les deux azotes du sommet 1 et 3 :
    - \* N1-H sort dans la zone (9.14 - 10.34 ppm) sous forme de singulet,
    - \* N3-H sort dans la zone (5.76 – 7.87 ppm) soit sous forme d'un singulet dans le cas où ce dernier ne couple pas avec le proton porté par C4, ou bien sous forme d'un signal large dans le cas où il y a cette interaction.

- Les pics caractéristiques des substituants portés par le noyau dihydropyrimidinone sont :
- Les pics du noyau aromatique (benzène) : ses protons résonnent dans la zone (7.14-7.50 ppm), ou le déplacement des protons dans cette zone dépend de substituant porté par le noyau benzénique.
  - On notera également l'apparition de deux nouveaux pics correspondant aux groupements méthylène et méthyle de la fonction ester (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-) :
    - \* Le pic du méthylène (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) sort dans la zone (3.92 – 4.09 ppm) sous forme d'un quadruplet avec une constante de couplage de 7.0 à 7.1 Hz.
    - \* Le pic du méthyle (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) sort dans la zone (1.03 – 1.20 ppm) sous forme d'un triplet avec une constante de couplage (7.0 à 7.1 Hz)
  - Le pic correspondant au groupement méthyle porté par le sommet 6 sort dans la zone (2.11-3.99 ppm) sous forme d'un singulet.

### ❖ Spectroscopie RMN <sup>13</sup>C : Tableaux (4), (5)

Les spectres RMN <sup>13</sup>C des dérivés du DHPMs montre en général les mêmes signaux caractéristiques des carbones et l'attribution des principaux signaux est portée sur les tableaux suivants :



**Tableaux (4):** données spectroscopiques en RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés de la 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-(1*H*)-one/thione ( $\delta$  ppm)

Entrée	$\text{CO}_2\text{Et}$	C2	C6	$\text{C}_{\text{arom.}}$	C5	$\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$	C4	$\text{CH}_3$	Sub. arom.(ou sub. Sur Ar)
<b>4a</b>	165.8	X=O 152.6	148.5	126.8-145.2	99.8	59.6	14.5	54.4	18.2	-
<b>4b</b>	165.8	X=O 152.6	148.5	126.6-142.3	99.9	59.6	14.5	54.0	18.2	4-Me, 21.1
<b>4c</b>	165.8	X=O 152.6	148.6	123.7-145.2	99.7	59.4	14.5	54.3	18.4	3-Me, 21.6
<b>4d</b>	165.6	X=O 152.6	148.7	126.8-145.2	99.8	59.6	14.5	54.4	18.9	2-OMe, 49.4
<b>4e</b>	165.6	X=O 153.1	148.8	126.7-136.7	98.3	59.7	14.7	52.3	18.2	--
<b>4f</b>	165.6	X=S 174.7	145.4	126.8-143.9	101.2	60.0	14.4	54.5	17.6	-

### Interprétation générale des spectres RMN $^{13}\text{C}$ : Tableaux (4)

Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$ , présentent pratiquement les mêmes pics caractéristiques des carbones des différents produits.

- Effectivement, les pics caractéristiques du noyau dihydropyrimidinone sont :
  - Le carbone de la fonction amide qui résonne généralement dans la zone (152.6-153.1 ppm).
  - C4 qui sort dans la zone (52.3-54.5 ppm) caractéristique du carbone tertiaire porteur de substituant aryle.
  - C5 qui sort dans la zone (98.3-101.2 ppm) caractéristique du carbone quaternaire porteur de la fonction carbonyle.
  - Et enfin le C6 qui sort dans la zone (145.4-148.8 ppm).
  
- Les pics caractéristiques des différents substituants sont:
  - Les pics du noyau aromatique qui résonnent dans l'intervalle (126.6-148.8 ppm), ainsi que ceux de substituant de différents composés (4-Me : 21.1 ppm (4b); 3-Me : 21.6 ppm (4c); 2-OMe : 49.4ppm (4d)).

- Les pics caractéristiques du groupement ester (le carbone du méthylène et du méthyle et de la fonction C=O) :
  - Le carbone du groupement méthylène sort en générale dans l'intervalle (59.4-60.0 ppm).
  - Le carbone du groupement méthyle sort en générale dans l'intervalle (14.4-14.7 ppm).
  - Le carbone de la fonction ester sort en générale dans l'intervalle (165.6-165.8 ppm).
- Le pic caractéristique du méthyle porté par le carbone C6 résonne dans la zone (17.6-18.9 ppm).

**Tableau (5) :** données spectroscopiques en RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés de la 5-(Méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-(1*H*)-one/thione ( $\delta$  ppm).

entry	$\underline{\text{COMe}}$	C2	C6	$\text{C}_{\text{arom}}$	C5	$\underline{\text{COMe}}$	C4	$\text{CH}_3$	Sub arom (ou sub. Sur Ar)
<b>4g</b>	194.7	X= S 152.6	148.6	126.8-144.7	110.0	30.7	54.2	19.3	-
<b>4h</b>	194.8	X=O 152.6	148.6	126.8-144.6	110.1	30.7	54.2	19.3	-
<b>4i</b>	195.3	X= O 153.1	145.8	126.5-139.8	110.5	30.3	55.7	19.7	4-Me, 21.1

### **Interprétation générale des spectres RMN $^{13}\text{C}$ : Tableaux (5)**

Les spectres  $^{13}\text{C}$  des produit **4g**, **4h**, et **4i** présentent pratiquement les mêmes signes caractéristiques de composés précédents.

- Effectivement, les pics caractéristiques du noyau dihydropyrimidinone sont :
  - Le carbone de la fonction amide qui résonne généralement dans la zone (152.6-153.1 ppm).
  - C4 qui sort dans la zone (54.2-55.7 ppm) caractéristique du carbone tertiaire porteur de substituant aryle.

- C5 qui sort dans la zone (110.0-110.5ppm) caractéristique du carbone quaternaire porteur de la fonction carbonyle.
  - Et enfin le C6 qui sort dans la zone (145.4-148.8 ppm).
- Les pics caractéristiques des différents substituant sont
- Les pics du noyau aromatique qui résonnent dans l'intervalle (126.5-144.7 ppm) et celle du substituant 4-Me (composé **4i**) qui résonne à 21.1 ppm.
  - Les pics caractéristiques du groupement COCH<sub>3</sub> (le carbone du méthyle et celui de la fonction C=O) :
    - Le carbone du groupement méthyle sort en générale dans l'intervalle (30.3-30.7 ppm).
    - Le carbone de la fonction cétone sort en générale dans l'intervalle (194.7-195.3 ppm).
  - Le pic caractéristique de méthyle porté par le carbone C6 résonne dans la zone (19.3-19.7 ppm).

### ❖ Spectrométrie IR

Les bandes caractéristiques des fonctions principales du noyau dihydropyrimidinone (thione) présentes sur les spectres d'absorption infrarouge **IR**, confirment les structures des composés obtenus. Effectivement, l'apparition d'une bande large vers 1701-1705 cm<sup>-1</sup> montre la présence de la fonction (C=O) de l'amide, alors que l'apparition d'une bande 1210-1240 cm<sup>-1</sup> montre la présence du groupement (C-N), une autre bande caractéristique du noyau DHPM est celle du groupement (NH) qui apparait à 3116-3394 cm<sup>-1</sup>, et enfin la bande de la fonction (C=O) de l'ester conjugué sort à 1593-1678cm<sup>-1</sup>.

## **I-6. CONCLUSION**

Dans ce premier chapitre, nous avons donné un rappel bibliographique englobant l'intérêt biologique des 3,4-dihydropyrimidinones en tant qu'agents bloqueurs de canaux calcium, et comme agents anti-hypertensifs, antagonistes des  $\alpha_{1a}$  et antagonistes neuropeptidiques de type Y (NPY). Autres effets biologiques des DHPMs qui sont les activités antivirales, anti-tumorales, antibactériennes et anti-inflammatoires ont été décrites. Les méthodes de synthèses des DHPMs ont été également rapportées, et la réaction multicomposants de Biginelli est cependant la méthode la plus significative car elle donne accès à ces molécules avec des rendements acceptables, tandis que les versions améliorées de cette condensation en utilisant plusieurs catalyseurs sous des conditions réactionnelles optimisées l'ont rendue plus efficace.

Pour notre part, nous avons présenté nos résultats concernant la synthèse des DHPMs suivant la réaction de cyclocondensation de Biginelli par l'utilisation d'un nouveau catalyseur. En effet, le tertio-butoxyde de potassium ***t*-BuOK** s'est montré efficace et donne les produits souhaités avec de très bons rendements.

Les produits obtenus ont été bien identifiés en utilisant les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR).

*PARTIE*  
*EXPÉRIMENTALE*

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

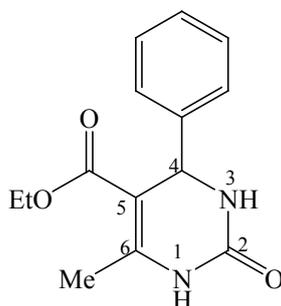
### Synthèse de dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thione

#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 ml, le mélange de l'aldéhyde (2mmole),  $\beta$ -cétoester (2mmole), l'urée /thiourée (3mmole) et une quantité de 20mol % du catalyseur (*t*-BuOK) est chauffé à 80°C, sans solvant et sous agitation magnétique pendant le temps approprié (indiqué dans le tableau 1) dont l'évolution de la réaction est suivie par CCM. Le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée (précipitation) puis filtré et le produit brut obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

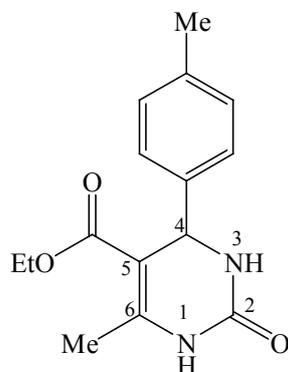
#### DHPMs PRÉPARÉS

<b>(4a) 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one</b>
---



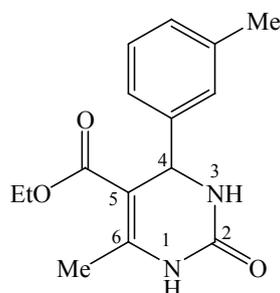
À partir de 212.24 mg de benzaldéhyde (2 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 90.09 mg d'urée (3 mmol.) et une quantité de 22.44 mg de *t*-BuOK on obtient 400 mg du composé **(4a)** sous forme de Cristaux blancs; Rdt = 81 %

$T_{\text{fus.}}$ : 203-205 °C ; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  9.21 (s,1H,NH); 7.76 (s,1H,NH); 7.32-7.29 (m,5H,CH arom); 5.16 (d,1H,  $^3J=3.2$ , CH); 3.98 (q,2H,  $^3J=7.1$ ,CH $_2$ ); 2.25 (s,3H,CH $_3$ ); 1.08 (t,3H,  $^3J=7.1$ ,CH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{C}}$  165.8(COOEt); 152.6(C2); 148.7(C6); [145.2; 128.8; 127.7; 126.8]C arom; 99.8(C5); 59.6(OCH $_2$ CH $_3$ ); 54.4(C4); 18.2(CH $_3$ ); 14.5(OCH $_2$ CH $_3$ ); IR(KBr)  $\lambda_{\text{max}}$ : 3116 (NH); 1701 (C=O ester); 1648 (C=C conjugué avec C=O); 1222(C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

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

À partir de 240.29 mg de *p*-tolualdéhyde (2 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 90.09 mg d'urée (3 mmol.) et une quantité de 22.44 mg de *t*-BuOK on obtient 443 mg du composé **(4b)** sous forme de Solide jaune; Rdt = 81 %

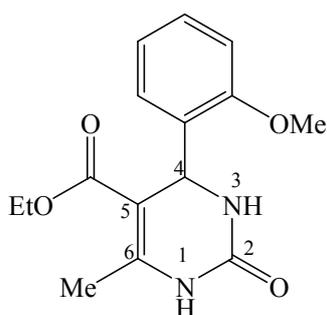
$T_{\text{fus.}}$ : 212-214 °C ; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  9.17 (s,1H,NH); 7.71 (s,1H,NH); 7.12 (m,4H,CH arom) ; 5.11 (s,1H,CH) ; 3.95 (q,2H, $^3J=7.1$ ,CH $_2$ ) ; 2.26 (s,3H,CH $_3$ ) ; 1.10 (t,3H, $^3J=7.1$ ,CH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{C}}$  165.8 (C=OEt); 152.6 (C2); 148.7 (C6); [142.3; 136.8 ; 129.3; 126.6] C arom; 99.9 (C5); 59.6 (OCH $_2$ CH $_3$ ); 54.0 (C4); 21.1 (subst Me); 18.8 (CH $_3$ ); 14.5 (OCH $_2$ CH $_3$ ); IR(KBr)  $\lambda_{\text{max}}$ : 3244 (NH); 1705 (C=O ester); 1649 (C=C conjugué avec C=O); 1223 (CN)  $\text{cm}^{-1}$ .

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

À partir de 240.29 mg de *m*-tolualdéhyde (2 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 90.09 mg d'urée (3 mmol.) et une quantité de 22.44 mg de *t*-BuOK on obtient 355 mg du composé (**4c**) sous forme de Solide brun; Rdt = 65 %

$T_{\text{fus.}}$ : 210-212 °C ; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  9.18 (s,1H,NH); 7.71 (s,1H,NH); 7.17-6.04 (m,4H,CH<sub>arom</sub>); 5.11 (s,1H,CH); 3.99 (q,2H, $^3J=7.0$ ,CH<sub>2</sub>); 2.28 (s,3H,CH<sub>3</sub>); 2.24 (s,3H,CH<sub>3</sub>); 1.15 (t,3H, $^3J=7.0$ ,CH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta_{\text{C}}$  165.8 (COOEt); 152.6 (C2); 148.6 (C6); [145.2 ; 129.0 ; 128.3; 127.2; 123.7] C arom; 99.7 (C5); 59.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 54.3 (C4); 21.6 (subst Me); 18.4 (CH<sub>3</sub>); 14.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); IR(KBr)  $\lambda_{\text{max}}$ : 3233 (NH) ; 1704 (C=O ester); 1651(C=C conjugué avec C=O) ; 1226 (CN)  $\text{cm}^{-1}$ .

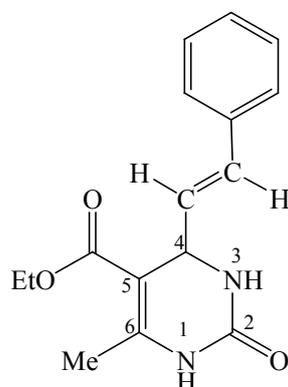
**(4d) 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(2-méthoxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



À partir de 240.29 mg de *o*-anisaldéhyde (2 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 90.09 mg d'urée (3 mmol.) et une quantité de 22.44 mg de *t*-BuOK on obtient 410 mg du composé (**4d**) sous forme de Solide jaune; Rdt = 74 %

$T_{\text{fus.}}$ : 250-252 °C; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta_{\text{H}}$  9.14 (s,1H,NH); 7.23-6.84 (m, 4H, CH<sub>arom</sub>) 5.76 (s,1H,NH); 5.50 (s,1H,CH); 3.92(q,2H, $^3J=7.1$ ,CH<sub>2</sub>); 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.28 (s,3H,CH<sub>3</sub>); 1.03 (t,3H, $^3J=7.1$ ,CH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta_{\text{C}}$  165.8 (COOEt); 152.6 (C2); 148.7 (C6); [145.2; 128.8; 127.7 ; 126.8] C arom; 99.8 (C5); 59.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 54.4 (C4); 18.9 (CH<sub>3</sub>); 14.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); IR(KBr)  $\lambda_{\text{max}}$ : 3255 (NH); 1701 (C=O ester); 1636 (C=C conjugué avec C=O); 1216 (CN)  $\text{cm}^{-1}$ .

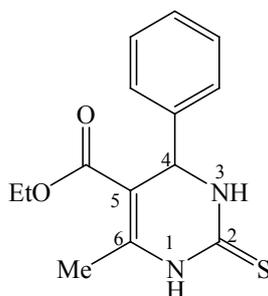
**(4e) 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(styryl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



À partir de 240.29 mg de cinnamaldéhyde (2 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 90.09 mg d'urée (3 mmol.) et une quantité de 22.44 mg de *t*-BuOK on obtient 154 mg du composé **(4e)** sous forme de Solide jaune orange; Rdt = 54 %

$T_{\text{fus.}}$ : 223-225 °C ; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta\text{H}$  9.23 (s,1H,NH); 7.62 (s,1H,NH); 7.42-7.20 (m,5H,CH arom); 6.38 (d, 1H,  $^3J=15.8$ , H8'); 6.20 (dd, 1H,  $^4J=5.9$ ,  $^3J=15.8$ , H7'); 4.75 (s large,1H,CH); 4.09 (q,2H, $^3J=7.0$ ,CH $_2$ ); 2.21 (s,3H,CH $_3$ ); 1.20 (t,3H,  $^3J=7.0$ ,CH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta\text{C}$  165.6 (COOEt); 160.2; 153.1 (C2); 148.8 (C6); [136.7; 130.4; 129.3; 129.1; 128.9; 128.0; 126.7] C arom; 98.3 (C5); 59.7 (OCH $_2$ CH $_3$ ); 52.3 (C4); 18.2 (CH $_3$ ); 14.7 (OCH $_2$ CH $_3$ ); IR(KBr)  $\lambda_{\text{max}}$ : 3244 (NH); 1703 (C=O ester); 1652 (C=C conjugué avec C=O); 1228 (CN) $\text{cm}^{-1}$ .

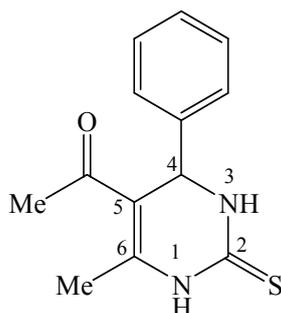
**(4f) 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione**



À partir de 212.24 mg de benzaldéhyde (2 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 228.39 mg de thiourée (3 mmol.) et une quantité de 22.44 mg de *t*-BuOK on obtient 221 mg du composé (**4f**) sous forme de Solide marron claire, Rdt = 80 %

$T_{\text{fus.}}$ : 200-202 °C; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  10.34 (s,1H,NH); 9.67 (s,1H,NH); 7.50-7.21 (m,5H,CH arom); 5.19 (d,1H,  $^3J=3.17$ ,CH); 4.01 (q,2H,  $^3J=7.0$ ,CH $_2$ ); 2.36 (s,3H,CH $_3$ ); 1.09 (t,3H,  $^3J=7.0$ ,CH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{C}}$  174.7 (C2); 165.6 (COOEt); 145.4 (C6); [143.9; 129.0; 128.1; 127.8; 126.8] C arom; 101.2 (C5); 60.0 (OCH $_2$ CH $_3$ ); 54.5 (C4); 17.6 (CH $_3$ ); 14.4 (OCH $_2$ CH $_3$ ); IR(KBr)  $\lambda_{\text{max}}$ : 3229 (NH); 1670 (C=O conjugué avec C=C); 1176 (CN); 1195 (C=S)  $\text{cm}^{-1}$

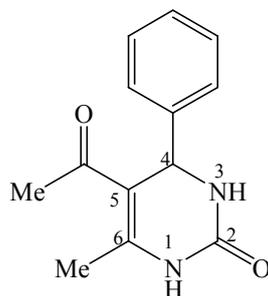
**(4g) 5-(Méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3, 4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione**



À partir de 212.24 mg de benzaldéhyde (2 mmol.), 200.23 mg de 2,4-pentanedione (2 mmol.), 228.39 mg de thiourée (3 mmol.) et une quantité de 22.44 mg de *t*-BuOK on obtient 163 mg du composé (**4g**) sous forme Cristaux jaunes pales, Rdt = 62%

$T_{\text{fus.}}$ : 238-340 °C; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  9.21(s,1H,NH); 7.85 (s, 1H, NH); 7.37-7.24 (m,5H,CH arom); 5.27 (d,1H,  $^3J=3.2$ , CH); 2.30 (s, 3H, CH $_3$ ); 2.11 (s,3H,CH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{C}}$  194.7 (COMe); 152.6 (C2); 148.6 (C6); [144.7; 128.9; 127.8; 126.8] C arom, 110.0 (C5); 54.2 (C4); 30.7 (COMe); 19.3 (CH $_3$ ); IR(KBr)  $\lambda_{\text{max}}$ : 3259 (NH); 1701 (C=O ester); 1678 (C=O conjugué avec C=C); 1238 (CN)  $\text{cm}^{-1}$

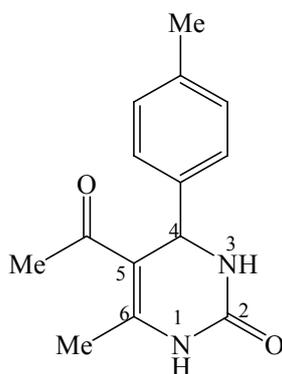
**(4h) 5-(Méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



À partir de 212.24 mg de benzaldéhyde (2 mmol.), 200.23 mg de 2,4-pentanedione (2 mmol.), 90.09 mg d'urée (3 mmol.) et une quantité de 22.44 mg de *t*-BuOK on obtient 145 mg du composé **(4h)** sous forme de Solide brun; Rdt = 68 %

$T_{\text{fus.}}$ : 236-238 °C; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{H}}$  9.23 (s,1H,NH); 7.87 (s,1H,NH); 7.36-7.22 (m,5H,CH arom); 5.28 (s,1H,CH); 2.40 (s,3H,CH $_3$ ); 2.11 (s,3H,CH $_3$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{C}}$  194.8 (C=O); 152.6 (C2); 148.6 (C6); [144.6 ; 129.0 ; 127.8 ; 126.8 ]; 110.1 (C5); 54.2 (C4); 30.7 (COMe); 19.3 (CH $_3$ ); IR(KBr)  $\lambda_{\text{max}}$ : 3259 (NH); 1701 (C=O ester); 1676 (C=O conjugué avec C=C); 1236 (CN)  $\text{cm}^{-1}$

**(4i) 5-(Méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-méthylphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



À partir de 240.29 mg de *p*-tolualdéhyde (2 mmol.), 200.23 mg de 2,4-pentanedione (2 mmol.), 90.09 mg d'urée (3 mmol.) et une quantité de 22.44 mg de *t*-BuOK on obtient 173 mg du composé **(4i)** sous forme de Solide jaune pale, Rdt = 76 %

$T_{\text{fus}}$ : 220-222 °C; RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta\text{H}$  7.80 (s,1H,NH); 5.80 (s,1H,NH); 7.28-7.14 (m,4H,CH arom); 5.43 (s,1H,CH); 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.35 (s,3H,CH<sub>3</sub>); 2.13 (s, 3H,CH<sub>3</sub>); RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta\text{C}$  195.3 (C=O); 153.1 (C2); 145.8 (C6); [139.8; 138.1; 129.7; 126.5] C arom; 110.5 (C5); 55.7 (C4); 30.3 (C=O); 21.1 (subst Me); 19.7 (CH<sub>3</sub>); IR(KBr)  $\lambda_{\text{max}}$ : 3290 (NH); 1701 (C=O ester); 1620 (C=O conjugué avec C=C); 1238 (CN)  $\text{cm}^{-1}$

# *BIBLIOGRAPHIE*

**BIBLIOGRAPHIE**

1. (a) Bienayme, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P. *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6*, 3321. (b) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
2. (a) Doll, R. E.; Nelson, K. H. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 235. (b) Obrecht, D.; Villalgordo, J. M.; Baldwin, J. E.; Williams, R. M. "Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small Molecular Weight Compounds Libraries", **1998**. (c) Gordon, E.M.; Gallop, M. A.; Patel, D. V. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 144.
3. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
4. (a) Kappe, C. O. *Tetrahedron lett.* **1993**, *49*, 6937. (b) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.
5. Biginelli a rapporté que ses recherches ont été inspirées des travaux antérieurs de R. Behrend et de U. Schiff sur les couplages urée-cétoester et urée-aldéhyde respectivement.
6. Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. S. *synthesis.* **1999**, *10*, 1799.
7. (a) Cho, H.; Ueda, M.; Shima, K.; Mizuno, A.; Hayashimatsu, M.; Ohnaka, Y.; Takeuchi, Y.; Hamaguchi, M.; Aisaka, K.; Hidaka, T.; Kawai, M.; Takeda, M.; Ishihara, T.; Funahashi, K.; Satah, F.; Morita, M.; Noguchi, T. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2399. (b) Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Swanson, B. N.; Gougoutas, J. Z.; Schwartz, J.; Smillie, K. M.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2629. (c) Rovnyak, G. C., Kimball, S. D., Beyer B., Cucinotta G., DiMaroc J. D., Gougoutas J. Z., Hedberg A., Malley M. F., McCarthy J. P. Zhang R., Moreland S. *J. Med. Chem.*; **1995**, *38*, 119.
8. (a) Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806. (b) Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254. (c) Grover, G. J.; Dzwonczyk, S.; McMullen, D. M.; Normandin, D. E.; Parham, C. S.; Sleph, P. G.; Moreland, S. *J. Cardiovasc. Pharm.* **1995**, *26*, 289.
9. Bruce, M. A.; Pointdexter, G. S.; Johnson, G. *PCT Int. Appl. WO*, **1998**, *33*,791.
10. (a) Wong, W. C.; Lagu, B.; Nagarathnam, D.; Marzabadi, M. R.; Gluchowski, C. *PCT Int. Appl. WO*, **1997**, *42*, 956 et *WO*, **1998**, *51*,311. (b) Nagarathnam, D.; Wong, W. C.; Miao, S. W.; Patane, M. A.; Gluchowski, C. *PCT Int. Appl. WO* **1997**, *17*, 969. (c) Slider, D. R.; Larsen, R. D.; Chartrain, M.; Ikemoto, N.; Roberge, C. M.; Taylor, c. S.; Li, W.; Bills, G. F. *PCT Int. WO* **1999**, *07*, 695.

11. Singh, B. K.; Mishra, M.; Saxena, N.; Yadav, G. P.; Maulik, P. R.; Sahoo, M. K.; Gaur, R. L.; Murthy, P. K.; Triphati, R. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2717.
12. (a) Mai, A.; Artico, M.; Sbardella, G.; Massa, S.; Loi, A.G.; Tramontano, E.; Scano, P.; la Colla, P.J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3258. (b) Ji, L.; Chen, F-E.; Clercq, E.D.; Balzarini, J.; Pannecouque, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1778.
13. Mishra, R.C.; Tewari, N.; Arora, K.; Ahmad, R.; Triphati, R.P.; Tiwari, V.K.; Walter, R.D.; Srivatava, A.K. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2003**, *6*, 37.
14. Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.
15. (a) Fabian, W. M. F.; Semones, M. A.; Kappe, C. O. *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **1998**, *432*, 219.
16. (a) Kurono, M.; Hayashi, M.; Miura, K.; Isogawa, Y.; Sawai, K.; Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Japan, Kokai Tokkyo Koho JP 62,267,272, **1987**; (b) *Chem. Abstr.* **1988**, *109* 37832t.
17. Hurst, E.W.; Hull, R.I. *J. Med. Pharm. Chem.* **1961**, *3*, 215.
18. Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. *J. Science* **1999**, *286*, 971.
19. Snider, B. B.; Shi, Z. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3828.
20. Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; Debrosse, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D. J.; Carte, B.; Breen, A. L. Hertzberg, R. P.; Johnson, R. K.; Westly, J. W.; Ports, B. C. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182.
21. (a) Kashman, Y.; Hirsh, S.; Mc Connel, O. J.; Ohtani, J.; Takenori, I.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8925; (b) Ohtani, K.; Kusumi, T.; Kakisawa, H.; Kashman, Y.; Hirsh, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8472.
22. Deres, K.; Schroeder, C. H.; Paessens, A.; Goldmann, S.; Hacker, H. J.; Weber, O.; Kraemer, T.; Niewoehner, U.; Pleiss, U.; Stoltefuss, J.; Graef, E.; Koletzki, D.; Masantschek, R. N. A.; Reimann, A.; Jaeger, R.; Gro, R.; Beckermann, B.; Schlemmer, K.-H.; Haebich, D.; Ruebsamen-Waigmann, H. *Science*, **2003**, *299*, 893.
23. El-Subbagh, H. I.; Abu-Zaid, S. M.; Mahran, M. A.; Badria, F. A.; Al-Obaid, A. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2915.
24. (a) Blacquiere, J. M.; Sicora, O.; Vogels, C. M.; Čuperlović-Culf, M.; Decken, A.; Ouellette, R. J.; Westcott S. A. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 2052; (b) Wright, C. M.; Chovatiya, R. J.; Jameson, N. E.; Turner, D. M.; Zhu, G.; Werner, S.; Huryn, D. M.; Pipas, J. M.; Day, B. W.; Wipfb, P.; Brodsky, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3291.

25. Rodina, A.; Vilenchik, M.; Moulick, K.; Aguirre, J.; Kim, J.; Chiang, A.; Litz, J.; Clement, C. C.; Kang, Y.; She, Y.; Wu, N.; Felts, S.; Wipf, P.; Massague, J.; Jiang, X.; Brodsky, J. L.; Krystal, G. W.; Chiosis, G. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 498.
26. Wright, C. M.; Chovatiya, R. J.; Jameson, N. E.; Turner, D. M.; Zhu, G.; Werner, S.; Huryn, D. M.; Pipas, J. M.; Day, B. W.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3291.
27. (a) Nagarathnam, D.; Miao, S. W.; Lagu, B.; Chiu, G.; Fang, J.; Dhar, T. G. M.; Zhang, J.; Tyagarajan, S.; Marzabadi, M. R.; Zhang, F. Q.; Wong, W. C.; Sun, W. Y.; Tian, D.; Wetzell, J.M.; Forray, C.; Chang, R. S. L.; Broten, T. P.; Ransom, R. W.; Schorn, T. W.; Chen, T. B.; O'Malley, S.; Kling, P.; Schneck, K.; Benedesky, R.; Harrell, C. M.; Vyas, K. P.; Gluchowski, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4764, and subsequent papers in this issue. (b) Barrow, J. C.; Nantermet, P. G.; Selnick, H. G.; Glass, K. L.; Rittle, K. E.; Gilbert, K. F.; Steele, T. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Ransom, R. W.; Kling, P.; Reiss, D.; Broten, T. P.; Schorn, T. W.; Chang, R. S. L.; O'Malley, S. S.; Olah, T. V.; Ellis, J. D.; Barrish, A.; Kassahun, K.; Leppert, P.; Nagarathnam, D.; Forray, C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2703.
28. Borowsky, B.; Durkin, M.M.; oqozalek, K.; Marzabadi, M.R.; Deleon, J.; Lagu, B.; Heurich, R.; Lichtblau, H.; Shaposhnik, Z.; Dniewska, I.; Blackburn, T.P.; Branchek, T.A.; Gerald, C.; Vaysse, P.J.; Forray, C.; *Nature Med* **2002**, *8*, 825.
- 29 Schwartz, M.W.; Gelling, R.W. *Nature Med* **2002**, *8*, 779.
30. Goss, J. M.; Schaus, S. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7651.
31. (a) Bristol-Myers Squibb Co. *Expert Opin. Ther. Patents*, **1999**, *9*, 321; (b) Nagarathnam, D.; Miao, S.W.; Lagu, B.; Chiu, G.; Fang, J.; Murali Dhar, T. G.; Zhang, J.; Tyagarajan, S.; Marzabadi, M. R.; Zhang, F.; Wong, W. C.; Sun, W.; Tian, D.; Wetzell, J. M.; Forray, C.; Chang, R. S. L.; Broten, T. P.; Ransom, R. W.; Schorn, T. W.; Chen, T. B.; O'Malley, S.; Kling, P.; Schneck, K.; Bendesky, R.; Harrell, C. M.; Vyas, K. P.; Gluchowski, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4764; (c) Fewell, S. W.; Smith, C. M.; Lyon, M. A.; Dumitrescu, T. P.; Wipf, P.; Day, B. W.; Brodsky, J. L. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 51131; (d) Finch, H.; Edwards, C.; Ray, N. C.; Fitzgerald, M. F. *PCT Int. Appl. WO* 136857 A1, **2006**; (e) Wright, C. M.; Chovatiya, R. J.; Jameson, N. E.; Turner, D. M.; Zhu, G.; Werner, S.; Huryn, D. M.; Pipas, J. M.; Day, B. W.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3291.
32. Folkers, K.; Johnson, T.B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3781.
33. Sweet, F.S.; Fissekis, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741.
34. Kappe, C.O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201
35. Ranus, B. C.; Hazra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270.

36. (a) Singh, K.; Arora, D.; Singh, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4205; (b) Kappe, C. O.; Stadler, A. *Org. React.* **2004**, *63*, 1.
37. Ramalingan, C.; Kwak, Y-W.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *64*, 5023.
38. Banik, B. K.; Reddy, A. T.; Dattab, A.; Mukhopadhyayb, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7392.
- 39 Suzuki, I.; Iwata, Y.; Takeda, K.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3238.
40. Cepanec, I.; Litvic, M.; Filipan-Litvic, M.; and Grčungold, I.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11822.
41. (a) Clark, J.H. *Green Chem.* **2006**, *8*, 17; (b) Clark, J.H. *Green Chem.* **1999**, *1*, 1.
42. (a) Choudhary, D.; Paul, S.; Gupta, R.; Clark, J.H. *Green Chem.* **2006**, *8*, 479; (b) Karimi, B.; Zamani, A.; Clark, J.H. *Organometallics* **2005**, *24*, 4695; (c) Wilson, K.; Clark, J.H. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 131.
43. Mahdavinia, G. H.; Sepehrian, H. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 1435.
44. Sowmiya, M.; Sharma, A.; Parsodkar, S.; Mishra, B.G.; Dubey, A. *Appl. Catal. A: General* **2007**, *333*, 272.
45. Bahar, A. Riaz A. Khan, Habibullah, Manoj Keshari, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2889.
46. Anuradha, N.; Thiruvalluvar, A.; Pandiarajan, K. Chitra, S; Butcher, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *65*, 3068.
47. Singh, K.; Singh, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2219.
48. Pak, C. S.; Lee, E.; Lee, G. H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1523.
49. Dai, P.; Dussault, P. H.; Trullinger, T. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2851.
50. Prashad, M.; Liu, Y.; Repic, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2277.
51. Pak, C. S.; Kim, T. H.; Ha, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10006.
52. Profitt, J. A.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 127.
53. Kim, J. U.; Kim, H. D.; Seo, M. J.; Kim, H. R.; No, Z.; Ha, D.-C.; Lee, G. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9.
54. Kumar, H.; Parmar, A. *Ultrasonics Sonochem.* **2008**, *15*, 129.
55. Zhang, H.; Zhou, Z.; Yao, Z.; Xu, F.; Shen, Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1622.
56. (a) Earle, E.J.; Hakala, U.; McAuley, B.J.; Nieuwenhuyzen, M.; Ramani, A.; Seddon, K. *Chem. Commun.* **2004**, 1368. (b) Baudry, D.B.; Dormond, A.; Duris, F.; Bernard, J.M.; Desmurs, J.R. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 233. (c) Mikami, K.; Kotera, O.; Motoyama, Y.; Tanaka, M. *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, *1*, 10. (d) Ishihara, K.; Karumi, Y.; Kubota, M.; Yamamoto, H. *Synlett.* **1996**, 839. (e) Mikami, K.; Kotera, O.; Motoyama, Y.; Sakaguchi, H.; Maruta, M. *Synlett.* **1996**, 171.

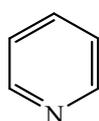
57. (a) Ono, F.; Negoro, R.; Sato, T. *Synlett*. **2001**, 1581. (b) Pushin, A. N.; Tkachenoko, S. E.; Martynov, I. V. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1988**, 299, 154.
58. Li, J-T.; Han, J-F.; Yang, J-H.; Li, T-S. *Ultrasonics Sonochem.* **2003**, 10, 119.
59. Jin, T.S.; Zhang, S.L.; Zhang, S.Y.; Guo, J.J.; Li, T.S. *J. Chem. Res.* **2002**, (S), 37.
60. Tu, S.; Fang, F.; Zhu, S.; Li, T.; Zhang, X.; Zhuang, Q. *Synlett* **2004**, 537.
61. (a) Shaabani, A. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 672. (b) Shaabani, A.; Lee, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5833. (c) Shaabani, A.; Bazgir, A.; Teimouri, F.; Lee, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5165. (d) Shaabani, A.; Ameri, M. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 100.
62. Katritzky, A. R.; Singh, S. K. *ARKIVOC* **2003**, xiii, 68.
63. Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025.
64. Stadler, A.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 624.
65. Ahn, B. J.; Gang, M. S.; Chae, K.; Oh, Y.; Shin, J.; Chang, W. *J. Industrial Eng. Chem.* **2008**, 14, 401.
66. Wipf, P.; Cunningham, a. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7819.
67. Valverde, M. G.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Synlett*. **2001**, 6, 741.
68. Kappe, C. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 49.
69. Studer, A.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2917.
70. Dandoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4495.
71. Dandoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *J. org. Chem.* **2002**, 67, 6979.
72. Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5697.
73. Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P. *Acta Chim. Solv.* **2008**, 55, 617.
74. Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P. *E. J. Chem.* **2008**, 5, 688.
75. Debache, A.; Boulcina, R.; belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Chin. J. Chem.* **2008**, 26, 2112.
76. Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6119.
77. Lengar, A.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2004**, 6, 771.
78. Gholap, A. R.; Toti, K. S.; Shirazi, F.; Deshpande, M. V.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron lett.* **2008**, 64, 10214.
79. Matache, M.; Dobrota, C.; Bogdan, N. D.; Dumitru, L.; Ruta, L. L.; Paraschivescu, C. C.; Farcasanu, I. C.; Baci, I.; Funeriu, D. P. *Tetrahedron lett.* **2009**, 65; 5949,

80. Desai, B.; Dollinger, D.; Kappe, C. O. *Tetrahedron lett.* **2006**, 62, 4651.
81. Singh, S.; Schober, A.; Gebinoga, M.; Groß, G. A.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1838.
82. Zigeuner, G.; Hamberger, H.; blaschke, H.; Sterk, H. *Monatsh. Chem.* **1966**, 97, 1408.
83. Clark, R. F.; Williams, S. R.; Nordt S.P.; Manoguerra, A.S. *Undersea Hyperb. Med.* **1999**, 26 (3), 175.
84. Landsberg, J.H. **2002**, 10(2),113.
85. Huot, R.I.; Armstrong, D.L.; Chanh, T.C. *J. Clin. Invest.* **83**, 6, 1821.
86. Smith, E. A.; Grant, F.; Ferguson, C. M.; Gallacher, S. *Appl. Environ. Microbiol.* **2001**, 67, 2345.
87. Sato, S.; Kodama, M.; Ogata, T.; Saitanu, K.; Furuya, M.; Hirayama, K.; Kakinuma, K. *Toxicon.* **1997**, 35, 137.

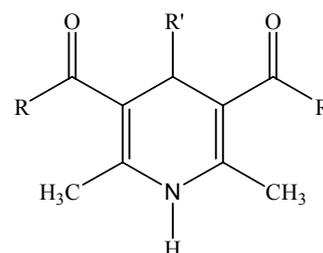
*CHAPITRE (II):*  
*ÉTUDE DE LA RÉACTION*  
*DE HANTZCSH*

## II-1- INTRODUCTION

Le noyau Pyridine (**Figure 1**) est le constituant clé présent dans une gamme de composés bioactifs, y compris les produits naturels et synthétiques. <sup>[1,2]</sup> La dihydropyridine (DHP) (**Figure 2**) présente une unité structurale appartenant à la famille des hétérocycles à six chaînons, avec un atome d'azote comme hétéroatome. Cette substance synthétique a trouvé de larges applications dans divers domaines de la médecine, la biologie, la pharmacie et autres.

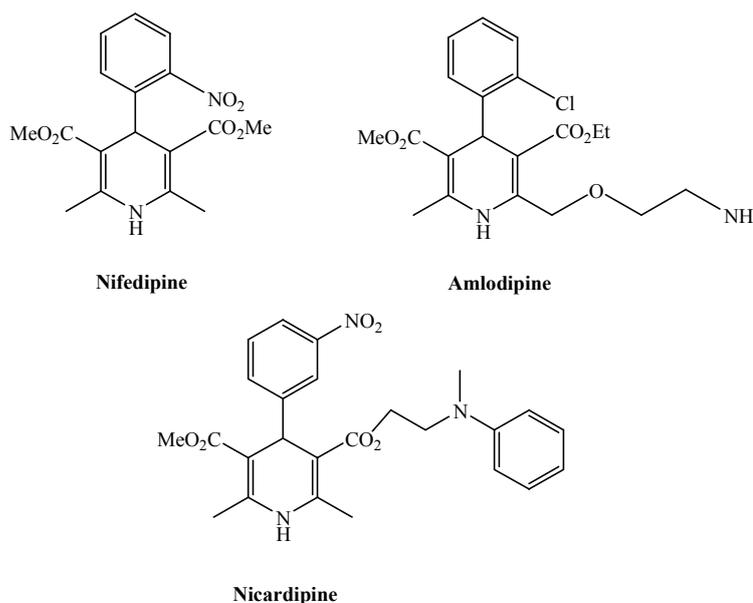


**figure (1) : noyau pyridine**



**figure (2) :dérivés de la 1,4-dihydropyridine**

Les 1,4-dihydropyridines sont des composés polyvalents, leurs dérivés jouent un rôle très important dans la chimie médicinale, <sup>[3]</sup> comme ils sont parmi les médicaments les plus utilisés pour le traitement des maladies cardiovasculaires <sup>[4]</sup>, de l'hypertension et de l'angine de poitrine. <sup>[5]</sup>



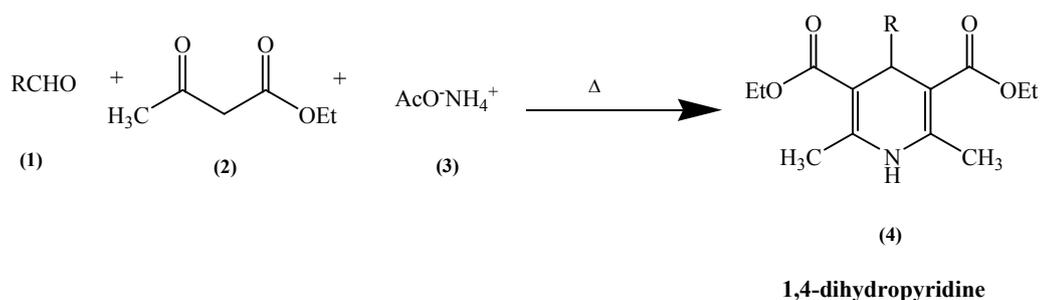
**Figure (3)**

Par exemple, la Nifedipine, l'Amlodipine et la Nicardipine sont parmi les plus puissants agents cardiovasculaires utilisés pour le traitement de l'hypertension. <sup>[6,7]</sup> **(Figure 3)**

En plus d'avoir un effet vasodilateur, les antagonistes des canaux de Calcium de type dihydropyridine, sont connu pour avoir une activité inhibitrice de la prise cellulaire des nucléosides tel que l'Adénosine, <sup>[8]</sup> et de diminuer la pression artérielle par un mécanisme bien caractérisé de bloqueurs de canaux calciques de type-L dans les cellules musculaires lisses. <sup>[5]</sup>

En dehors de l'intérêt biologique et pharmacologique, les 1,4 dihydropyridines se sont également avérées être des intermédiaires synthétiques très importants : les DHPs ont trouvé de larges applications dans la préparation d'un grand nombre d'alcaloïde azotés, <sup>[9]</sup> et comme des intermédiaires dans plusieurs réaction d'oxydation, réduction, alkylation,...etc. <sup>[10-12]</sup> En outre l'unité dihydropyridine a été largement utilisée comme source d'hydrures pour l'amination réductive, <sup>[13]</sup> et elle a été connue pour effectuer des bio-réductions en transférant un ion hydrure ou un électron au substrat. <sup>[14]</sup> En plus, ces composés sont les matières de départ pour la synthèse d'antibactériens 1,6-naphthyridines et 1,2-benzisoazalenes. <sup>[15]</sup>

Dans ce deuxième chapitre nous rapportons la synthèse de quelques dérivés de la 1,4 dihydropyridine selon le schéma réactionnel suivant : **(Schéma 1)**



**Schéma (1)**

## **II-2- INTÉRÊTS BIOLOGIQUES DES DIHYDROPYRIDINES (DHP)**

La chimie des dihydropyridines est un domaine très intéressant, non seulement de point de vue de la recherche fondamentale des composés hétérocycliques,<sup>[16]</sup> mais particulièrement en raison de l'élargissement des applications pratiques des dérivés de la 1,4-dihydropyridine, qui sont les plus intéressants parmi les différents isomères de la dihydropyridine, utilisés comme des agents pharmaceutiques vue leurs divers activités biologiques et pharmacologiques puissantes (bloqueurs de Calcium par exemple).<sup>[17,18]</sup>

Depuis plus d'un siècle, **A. Hantzsch**<sup>[19]</sup> a décrit la synthèse des premiers 1,4-dihydro-2,6-diméthyl pyridin-3,5-dicarboxylates de dialkyle. Leurs activités ont été évaluées par la suite et elles s'avèrent des médicaments puissants surtout dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires, telles que l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine et l'arythmie cardiaque.

Par la suite, plusieurs autres composés dérivant de la 1,4 dihydropyridine ont été commercialisés comme des médicaments sous des acronymes : on peut citer l'Amlodipine, la Felodipine, l'Isradipine, la Lacidipine (première génération), la Nicardipine, la Nitrendipine, la Nimodipine (deuxième génération) et la Nifedipine, le Labedipinedilol-A (troisième génération).<sup>[20]</sup> **(Figure 4)**

Une étude a montré que le traitement par l'amlodipine a réduit nettement le taux de mortalité chez des patients souffrant de l'insuffisance cardiaque (stade III et IV) et peut être utilisée également pour traiter l'hypertension artérielle ou un angor chez ces patients,<sup>[21]</sup> son efficacité est comparable au Diltiazem, à la Nifédipine et au Nadolol.

En outre, elle possède une activité antiagrégant plaquettaire qui serait liée à une stimulation de la production du radical NO et à une réduction de la production de thromboxane, aussi elle augmente la diurèse et la natriurèse.<sup>[22]</sup>

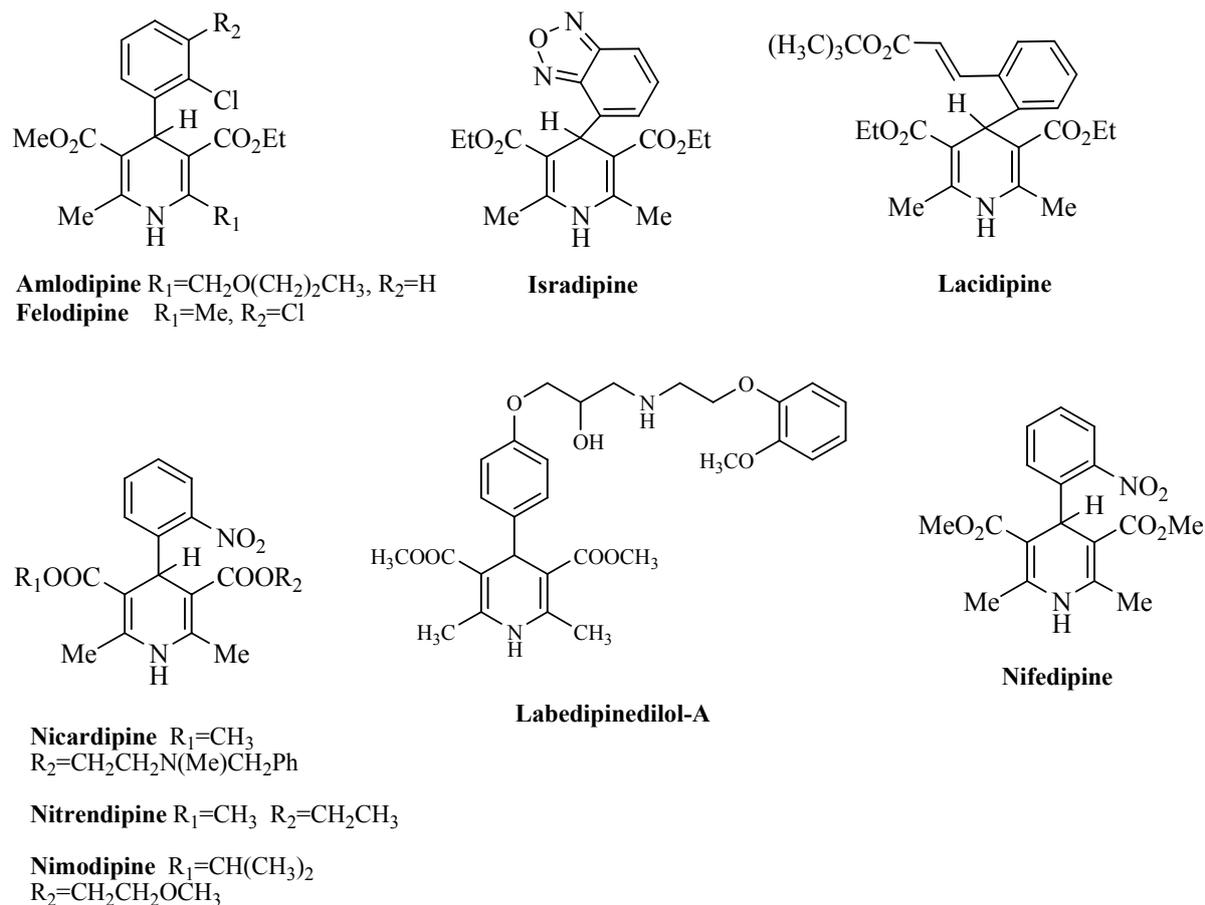


Figure (4)

En effet, quelques analogues de la Nifedipine dans lesquels le groupe *o*-nitrophényle en position 4 est remplacé par un substituant 2-alkylthio-1-benzyl-5-imidazolyle, ont été synthétisés et évalués comme des antagonistes de canaux de calcium sur les muscles lisses.<sup>[23]</sup> (Figure 5)

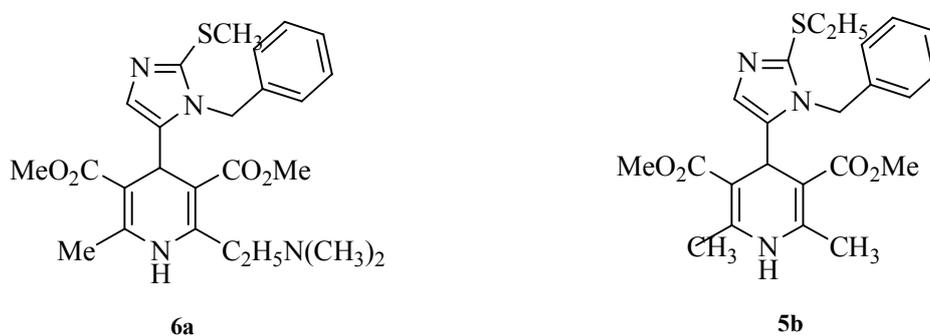
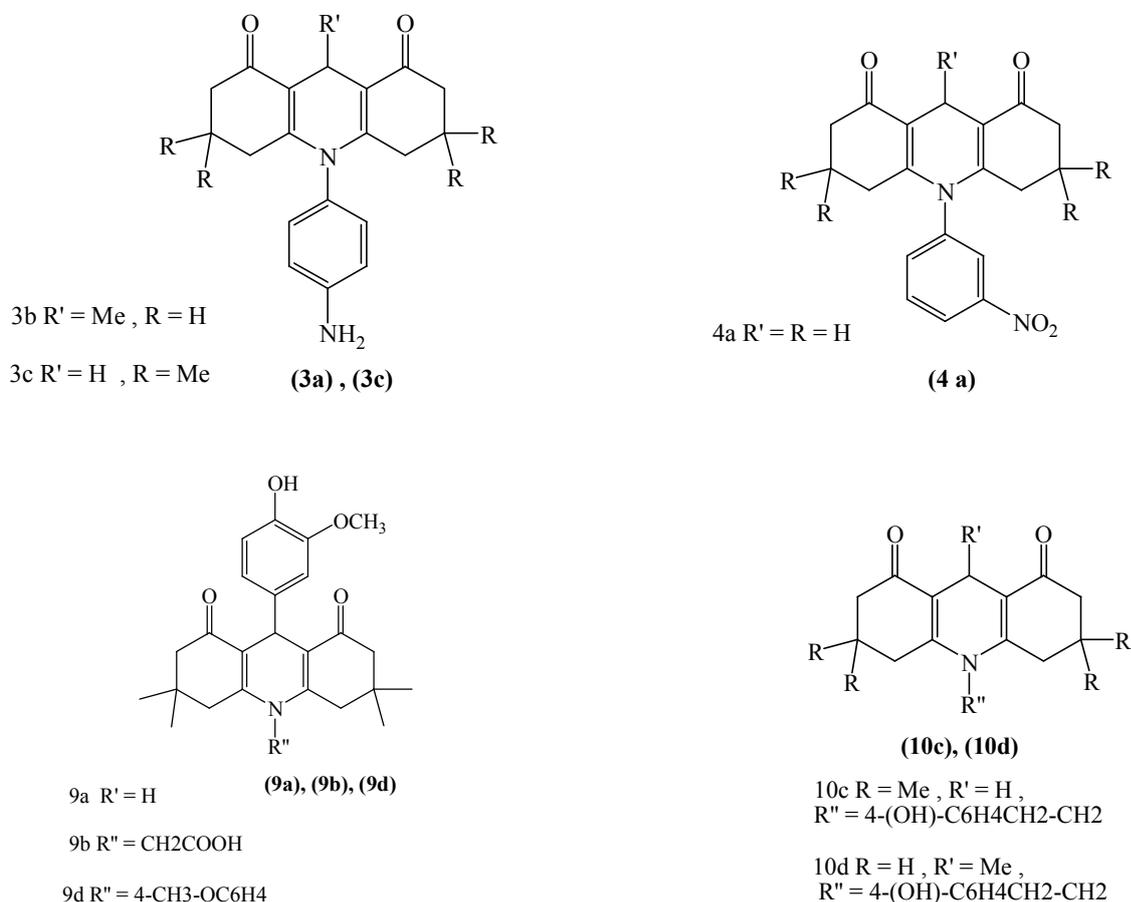


Figure (5)

L'effet inhibiteur de ces composés est plus probablement dû au blocage de canaux calciques de type -L.

Dans les bactéries pathogènes humaines, les maladies attribuées aux espèces *vibriosis* [24] sont considérées comme étant les problèmes infectieux les plus communs, et les plus significatifs. Les acridines sont les premiers antibiotiques, [25-27] connus pour avoir une action envers les bactéries et en particulier, envers les parasites malariques, due à leurs capacités d'empêcher la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Une série de composé (**3a**, **3c**, **4a**, **9a**, **9b**, **9d**, **10c**, **10d**) contenant le noyau acridine a été rapportée avec des activités antibactériennes importantes. (**Figure 6**)

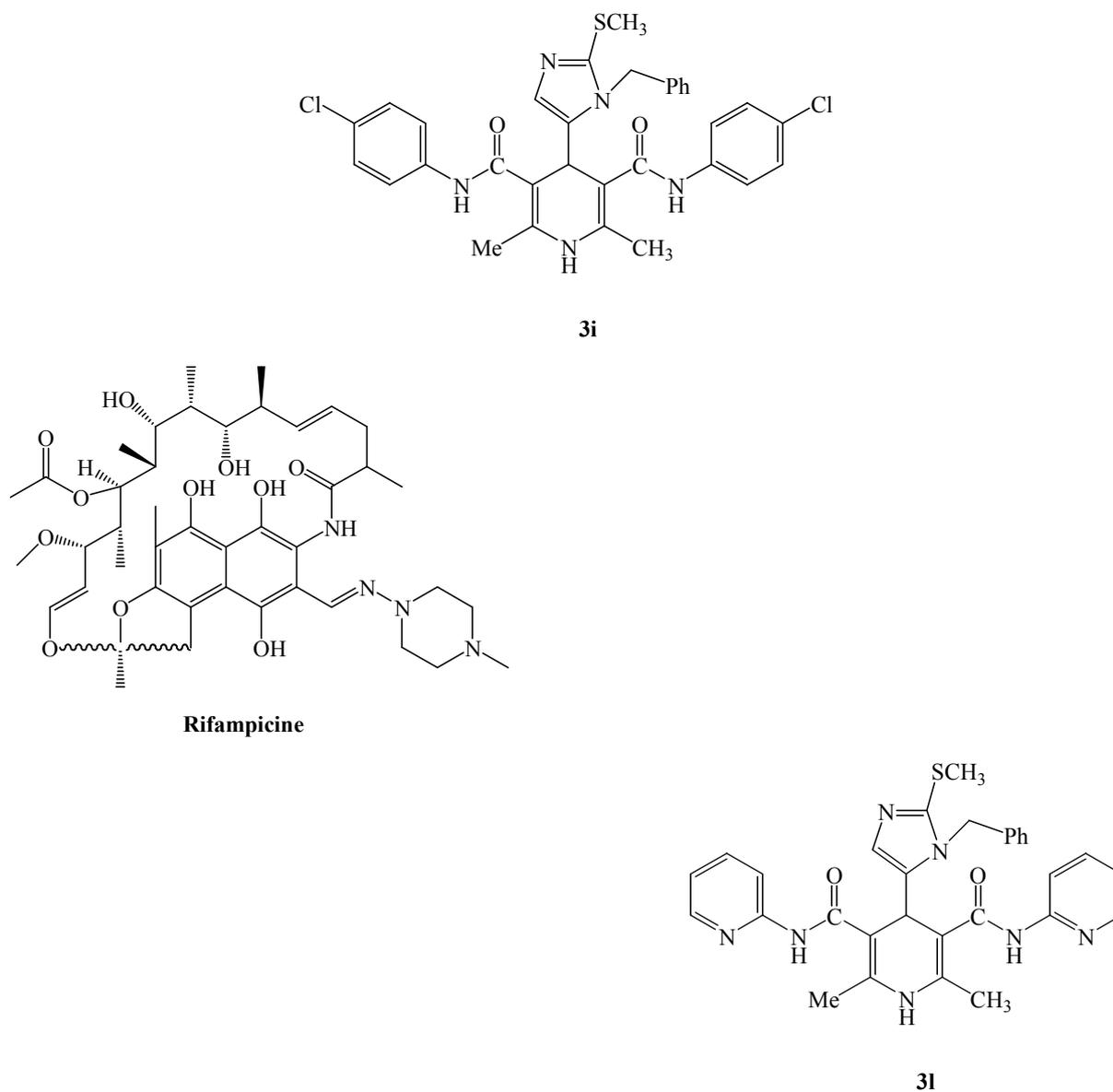


**Figure (6)**

Les composés cités précédemment ont été examinés pour l'activité antimicrobienne contre différentes souches. Sous des conditions bien définies, il s'est avéré que ces composés

ont montré un large spectre de propriétés inhibitrices, ceci dépend de type des souches isolées.  
[28]

Dans le but de comprendre la relation entre la structure et l'activité antituberculeuse, **A. Fassihi** et ses collaborateurs [29] ont préparé de nouveaux dérivés de la 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides, et ont étudié leurs activités contre la tuberculose (*M. tuberculosis* H37Rv). La comparaison des activités de différents produits testés, a mené à deux composés (**3i** et **3l**) avec une puissante activité. (**Figure 7**)



**Figure (7)**

Il a été prouvé que le composé **3i** (4-(1-Benzyl-2-(méthylthio)-1H-imidazol-5-yl)-2,6-diméthyl-N3,N5-bis (4-chlorophényl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamide) est l'inhibiteur le plus puissant parmi tous les composés testés, il est aussi puissant que le **Rifampicine** contre la tuberculose. De même, le composé **3l** (4-(1-Benzyl-2-(méthylthio)-1H-imidazol-5-yl)-2,6-diméthyl- N3,N5-bis (pyridin-3-yl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamide) qui a montré également une activité antituberculeuse aussi intéressante mais moins intense que celle du produit **3i**.

De leur part **B. Hemmateenejad** et ses collaborateurs <sup>[30]</sup> ont déterminé l'activité inhibitrice de canaux calciques de quelques dérivés de la 1,4-dihydropyridine substituées par un phényle et un 1-méthyl-5-nitro-2-imidazole en position 2 et 4 respectivement, où ils ont pris la Nifedipine comme référence de cette activité.

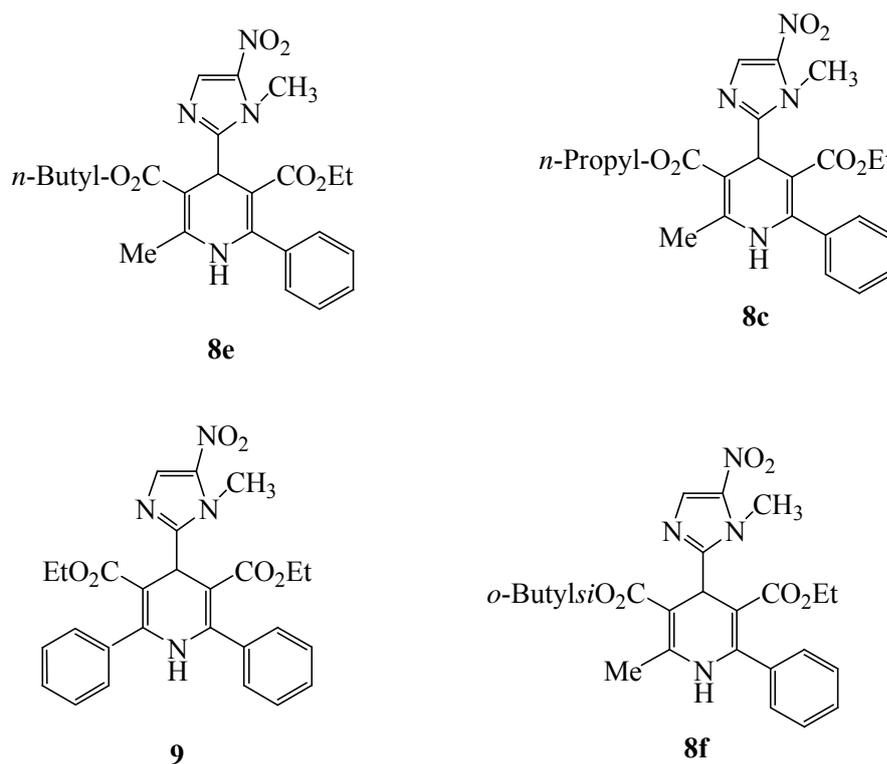
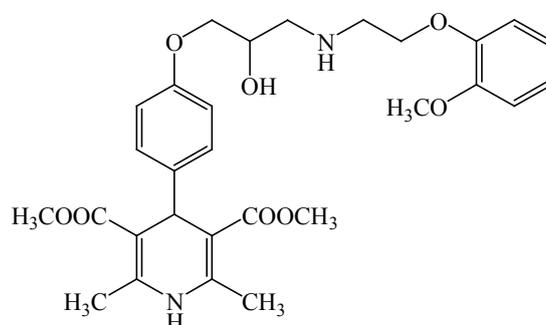


Figure (8)

Les dérivés (**8c**), (**8e**) et (**8f**) ont impliqué une activité plus élevée par rapport à celle de la référence (Nifedipine), et en comparant ces composés avec le dérivé symétrique (**9**) (rendement

5%), **B. Hemmateenejad** et **Coll.** ont déduit que les esters asymétriques sont plus actifs que ceux qui sont symétriques. (**Figure 8**)

La **Labedipinedilol-A** ou la (N-{4-[2-hydroxy-3-(1-(2-méthoxyphenyl) pipérazinyl)propoxy] 3-méthoxybenzyl}-2,6-diméthyl-3,5-dicarbo-méthoxy-1,4 dihydropyridine, <sup>[31]</sup> de la troisième génération des dihydropyridines de type bloqueurs calciques, est comme la Nifedipine, appartient à la famille chimique des dihydropyridines (DHPs), mais elle a en plus des activités additionnelles de blocage des  $\alpha/\beta$ -adrénocepteurs. (**Figure 9**)



**figure (9) Labedipinedilol-A**

La **Labedipinedilol-A** est un vasodilatateur qui empêche la translocation de la protéine kinase ventriculaire C- $\epsilon$  (PKC- $\epsilon$ ) et diverses formes de signalisation humorale y compris l'endothélial-1, <sup>[32]</sup>

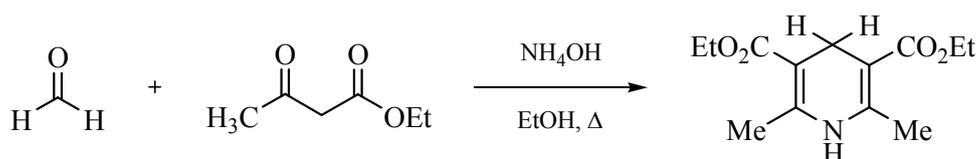
La combinaison de l'activité de blocage des  $\beta$ -adrénocepteurs et d'action vasodilatatrice est fortement utile dans la thérapie anti-hypertensive. <sup>[33]</sup>

Il a été récemment mis en évidence, pour la première fois que le dérivé de la DHP **Labedipinedilol-A** empêche l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  par l'intermédiaire de canaux de calcium de type L (LTCCs) et des canaux récepteurs-opérateurs des ions  $\text{Ca}^{2+}$  (ROCCs) dans les cellules cérébrales vasculaires des muscles lisses (CSMCs), selon une étude développée par **I. Chen** et coll. <sup>[31]</sup>

**II-3- MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE LA DIHYDROPYRIDINE****(DHP)****La synthèse originale de Hantzsch**

Il y a plus d'un siècle, la première dihydropyridine (DHP) a été synthétisée pour la première fois par "Arthur Hantzsch " en 1882, <sup>[19]</sup> où il a préparé le 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle. Cette réaction implique une cyclocondensation "one-pot" d'un aldéhyde (1 molécule), un dérivé 1,3 dicarboxylé (acétoacétate d'éthyle, 2 molécules) et l'ammoniac (1 molécule) dans l'acide acétique ou dans l'éthanol à reflux pendant un temps très long. Cependant, les rendements des 1,4-DHPs obtenues par cette méthode sont généralement bas.

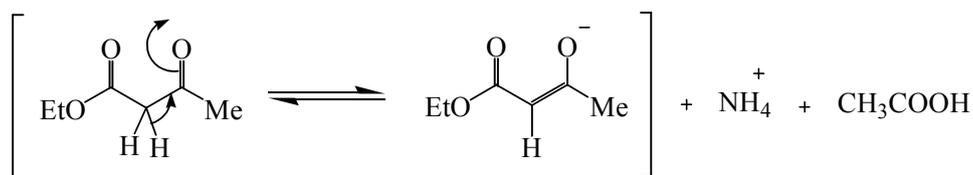
La réaction est résumée par le schéma suivant :



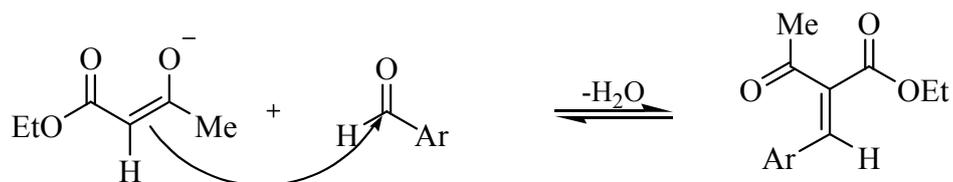
**Schéma (1)**

Le mécanisme réactionnel est détaillé dans le schéma suivant : (**Schéma2**)

L'acétoacétate d'éthyle est en équilibre entre la forme énolique et la forme cétonique :



a) Le carbonyle de l'aldéhyde est attaqué par la double liaison de la forme énolique de l'acétoacétate d'éthyle :



b) La forme cétonique peut réagir avec l'ammoniac. Le carbonyle se fait attaquer par la paire libre de l'azote:

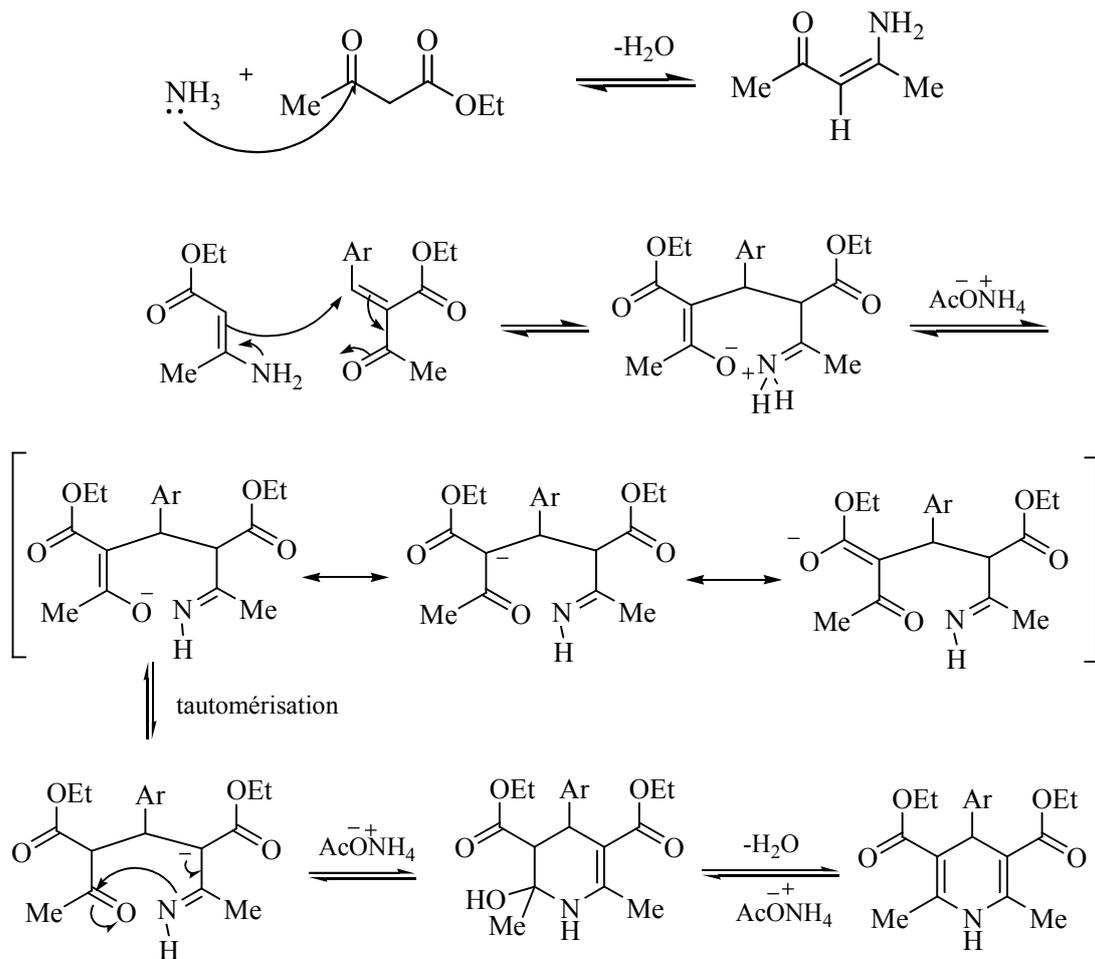


Schéma (2)

Plusieurs modifications structurales successives impliquant l'addition, la réduction, et la condensation ont été réalisées, et un certain nombre de méthodes <sup>[34]</sup> modifiées avec des conditions améliorées ont été proposées, bien que beaucoup d'entre elles souffrent de quelques inconvénients tels que les rendements insatisfaisants, les hautes températures et les temps de réaction prolongés.

En 1977, des modifications en positions 1, 3, 4, et 5 ont été réalisées par le groupe "Bayer" <sup>[35]</sup>, synthétisant la **Nifedipine** qui a bouleversé les marchés pharmaceutiques à cause de ses propriétés anti-hypertensives. (Figure 10)

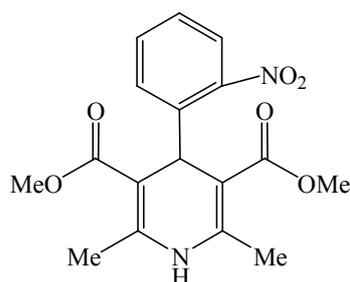


Figure (10) **Nifedipine**

Ces modifications structurales ont continué jusqu'à 1980 où le groupe "Kellogg" a rapporté le premier éther couronne avec une dihydropyridine intégrée à l'intérieur du macrocycle dans le but d'imiter le comportement du coenzyme naturel NADH <sup>[35]</sup>. (Figure 11)

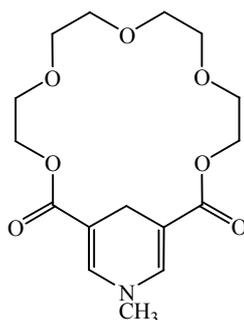


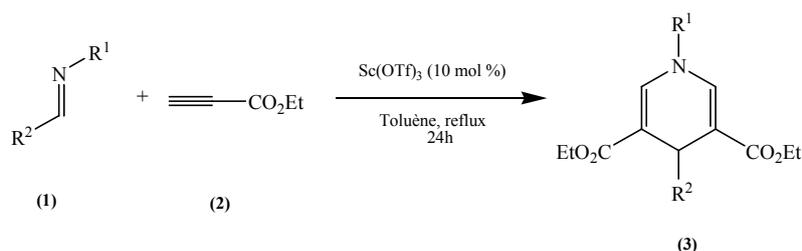
Figure (11) Exemple d'un éther couronne imprégné par une dihydropyridine

Jusqu'à aujourd'hui la synthèse de Hantzsch <sup>[19]</sup> reste la méthode la plus fréquemment utilisée pour la synthèse des dihydropyridines (DHPs), et malgré la grande importance de ces composés d'un point de vue pharmaceutique, industrielle et synthétique, <sup>[36-38]</sup> peu de méthodes pour préparer ces derniers ont été rapportées, et sur l'axe de recherche de nouvelles propriétés

pharmacologiques, de nouveaux composés liés à l'unité 1,4-dihydropyridine ont été synthétisés.<sup>[39-42]</sup>

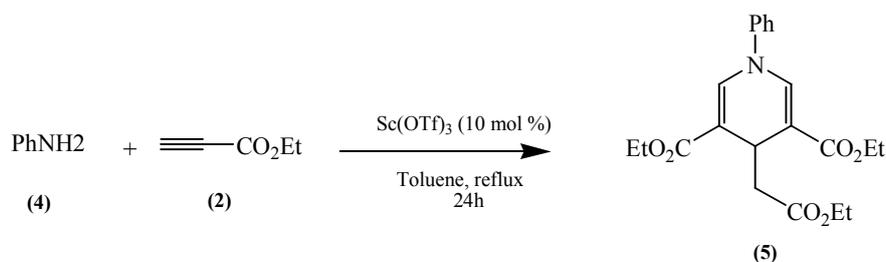
Dans ce qui suit nous rapportons l'essentiel des méthodes de préparation des 1,4-dihydropyridines :

Une procédure utile pour la synthèse des 1,4-dihydropyridines à partir des imines a été développée par **Shin-ichi Fukuzawa et Coll.** en utilisant le triflate de Scandium(III).<sup>[43]</sup> (**Schéma 3**)



**Schéma (3)**

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



**Schéma (4)**

**A. Heydari et coll.**<sup>[44]</sup> ont décrit une méthodologie efficace pour la réaction de Hantzsch en utilisant des aldéhydes structurellement et électroniquement différents et ce pour accéder aux divers produits de Hantzsch. Ils ont fait réagir un aldéhyde aromatique avec l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium à 70 °C dans le trifluoroéthanol (TFE). (**Schéma 5**)

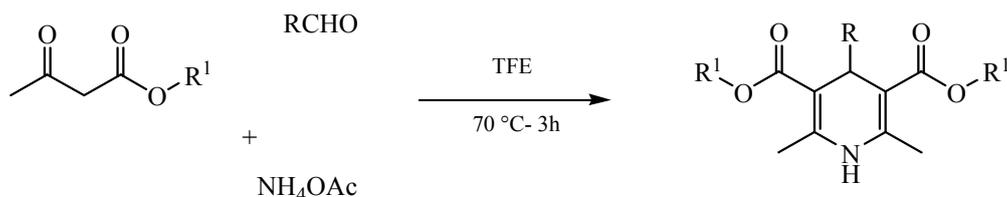


Schéma (5)

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

Après avoir synthétisé avec succès une série de dihydropyridines, donnant d'excellents rendements, **A. Heydari et coll.** ont tourné leur attention vers la synthèse de dérivés des polyhydroquinolines à travers la réaction de Hantzsch sous les mêmes conditions. (**Schéma 6**)

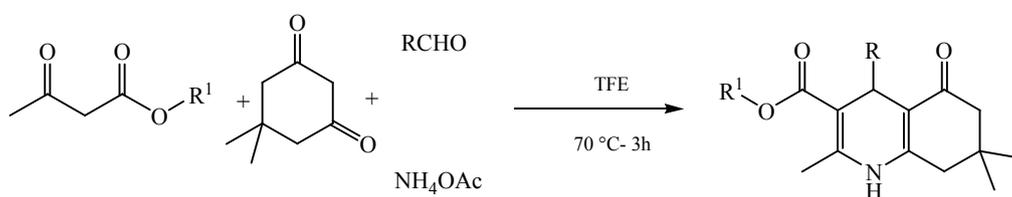


Schéma (6)

La réaction à 4 composants a été effectuée par le couplage d'un aldéhyde, 1,3-dicéto acyclique, un ester acétoacétate et l'acétate d'ammonium dans le TFE. Il s'est avéré que les aldéhydes aliphatiques, aromatiques, hétérocycliques et conjugués fournissent les produits désirés avec d'excellents rendements.

**A. Heydari et Coll.** ont aussi examiné la réaction avec 2 équivalents d'une dicéto avec une variété d'aldéhydes aromatiques. (**Schéma 7**)

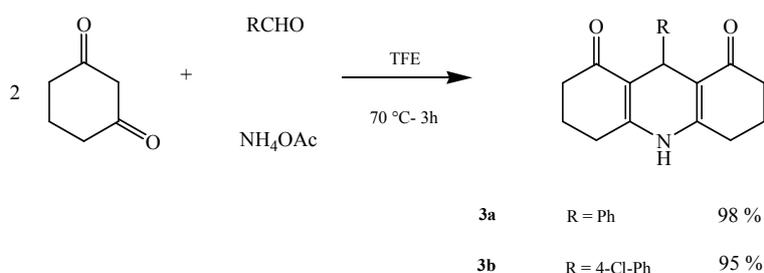


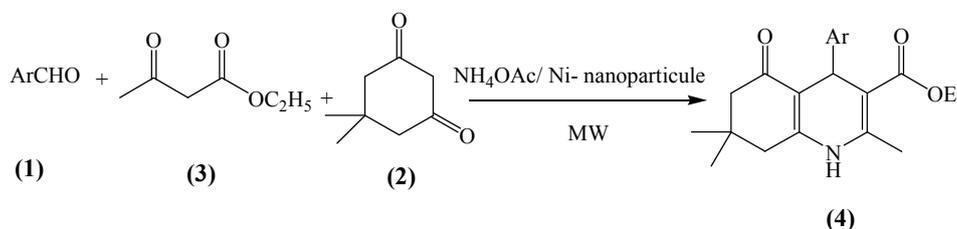
Schéma (7)

Comme prévu, le substrat a subi la conversion pour donner le 1,8-dioxodécahydroacridine correspondant avec d'excellents rendements.

Au contraire des méthodes existantes, qui utilisent des catalyseurs puissants et dangereux, cette méthode offre plusieurs avantages tels que l'exclusion d'utilisation des catalyseurs de type base et les acide de Lewis, les courts temps de réaction, la facilité d'isolement et de purification par un processus non aqueux, la haute chimio-sélectivité et la simplicité de processus et de manipulation, ainsi que la réutilisation de TFE plusieurs fois sans aucune diminution de son activité.

Par ailleurs **M. S. Shingare et coll.** <sup>[45]</sup> ont rapporté une méthode simple pour la synthèse des polyhydroquinolines, qui n'implique aucun solvant ou catalyseur dangereux. **(Schéma 8)**

La méthode décrite se résume en une cyclocondensation d'un aldéhyde (1), la dimédone (2), l'acétoacétate d'éthyle (3) et l'acétate d'ammonium sous des conditions exemptes de solvants, avec le traitement par les irradiations micro-ondes. En utilisant les **Ni-Nanoparticules** comme catalyseur, dans l'objectif de contribuer au développement des méthodes environnementales plus bénignes.



**Schéma (8)**

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

L'utilisation de l'**iodotriméthylsilane (TMSI)** obtenu à partir de TMSCl+NaI, comme catalyseur par **G. Sabitha et Coll.** <sup>[46]</sup> a permis l'accès à une gamme importante de produits de Hantzsch, par le processus classique de cette réaction. **(Schéma 9)**

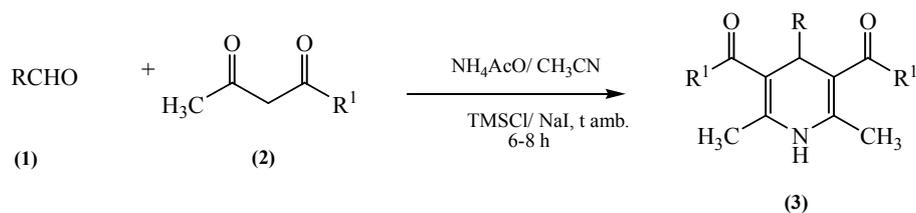


Schéma (9)

Le même catalyseur a été employé selon un nouveau protocole synthétique modifié permettant la synthèse des 1,4-DHPs désirées à température ambiante avec de bons à excellents rendements pendant des temps de réaction plus courts. (Schéma 10)

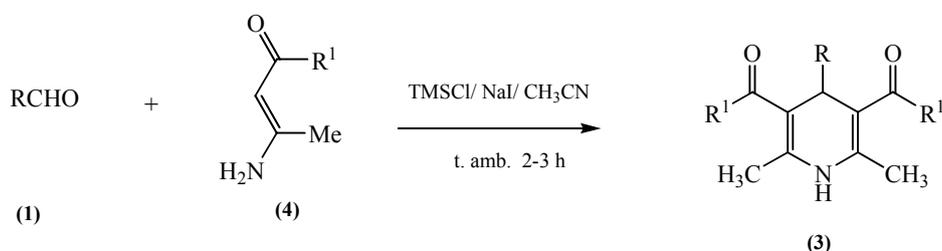


Schéma (10)

L'utilisation de Protocole modifié (Schéma 10) était dans le but d'examiner la polyvalence du réactif, où le traitement de 1 équivalent de benzaldéhyde **1a** avec 2 équivalents d'aminocrotonate d'éthyle **4**, en présence de TMSI, dans l'acétonitrile (AN), fournit la 1,4-DHP **3a** à 85 % de rendement à température ambiante.

Les avantages des protocoles cités se résument dans les temps de réaction plus courts à température ambiante, les conditions de réaction douces, et en raison de la haute réactivité du réactif les produits sont obtenus avec de bons rendements. En plus, les 1,4-DHPs ont été obtenues à partir des aldéhydes *ortho*-substitués, ce qui n'est pas le cas dans des procédures existantes. Un autre aspect important est que des fonctionnalités diverses sur le groupement aryle comme le nitro, l'hydroxyle, les halogénures, etc. ont survécu sous les conditions de la réaction.

C. Şafak et Coll.<sup>[47]</sup> ont rapporté la synthèse de l'hexahydroquinoline (HHQ). La 4,4-diméthyl(ou le 5,5-diméthyl)-1,3-cyclohexanedione sous traitement avec le 2-fluoro-3-chloro-5-trifluorométhylbenzaldéhyde fournit les dérivés benzyldines, qui subissent une

condensation avec l'acétate d'alkyle pour donner les hexahydroquinoléines correspondantes (HHQ). (Schéma 11)

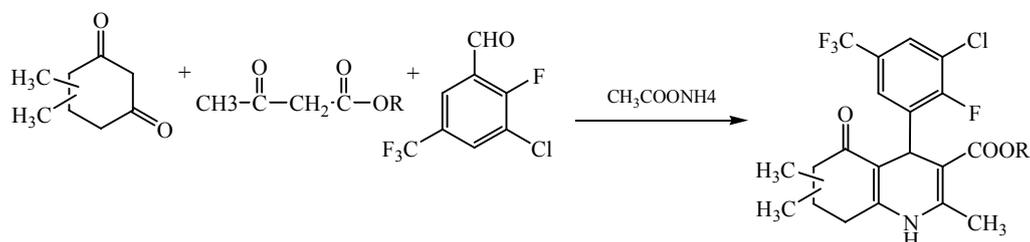


Schéma (11)

Dans une autre application, C. Safak et Coll. ont réalisé la synthèse des dérivés de la furoquinoléine. Selon une procédure décrite par Smisek et Coll. [48,49] les dérivés hexahydroquinoléines appropriés réagissent en présence de pyridinium perbromide, qui résultent en une bromination allylique donnant lieu aux dérivés 2-bromométhylhexahydroquinoléines correspondants, sachant que ces intermédiaires ne peuvent pas être isolés, et la cyclisation intramoléculaire des dérivés de 2-bromométhyles fournit les analogues des lactones. (Schéma 12)

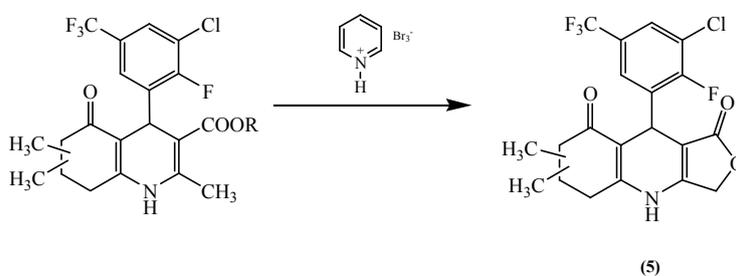


Schéma (12)

J. C. Henández et Coll. [50] ont décrit de leur part une nouvelle stratégie pour la synthèse des 1-aryl-1,4-dihydropyridine-5,6-disubstituées. Ce protocole implique une cyclocondensation du Cinnamaldéhyde (1) (2mmol), l'arylamine (2) (2mmol) et l'acétoacétate d'éthyle (3) (2mmol), et une quantité de 5 mol% de CAN (nitrate d'ammonium cérique) dans l'éthanol à température ambiante. (Schéma 13)

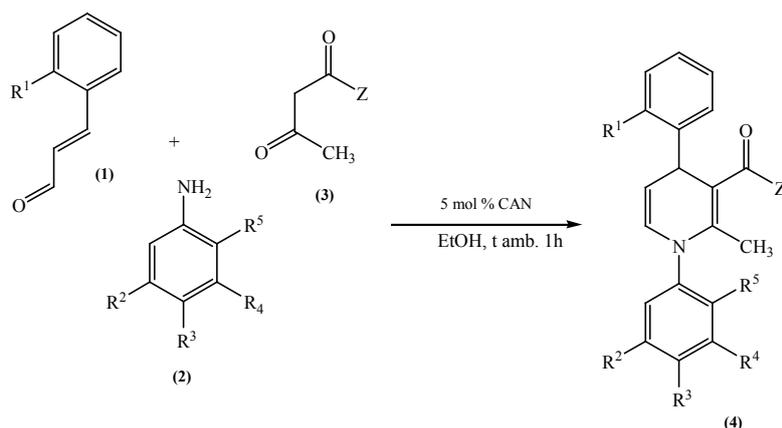


Schéma (13)

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

Un protocole "vert" a été décrit<sup>[51]</sup> pour la synthèse des polyhydroquinoléines suivant une réaction de cyclisation à 4 composants. Ce protocole implique une cyclocondensation d'un aldéhyde, la dimédone, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium dans l'eau à reflux. L'efficacité, la simplicité de manipulation et de traitement par un processus "vert" sont les avantages attrayants de ce protocole. (Schéma 14)

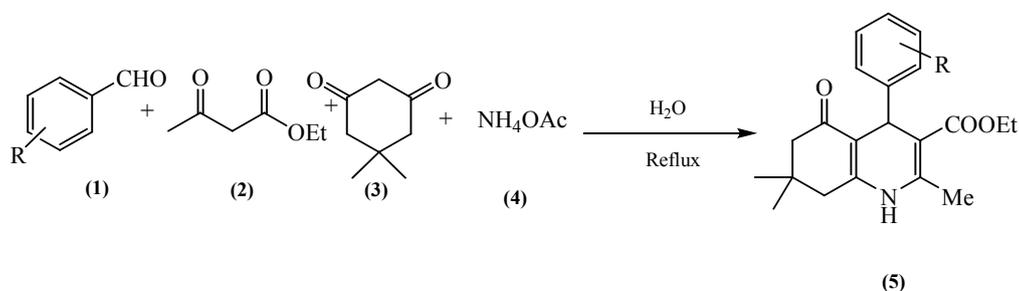


Schéma (14)

L'accès à une gamme importante des 1,4-dihydropyridines symétriques, dissymétriques et N-substituées a été développé par H. S. Joshi et coll.<sup>[52]</sup>

Ils ont fait réagir le mélange d'un aldéhyde aromatique (1), l'acétate d'ammonium (3), avec un composé 1,3-dicarbonylé (2), à température ambiante et en présence d'une quantité catalytique de I<sub>2</sub> dans de l'éthanol, ce qui a permis l'accès à des 1,4-DHPs attendues (4) avec des rendements variant entre 88 et 95 %. (Schéma 15)

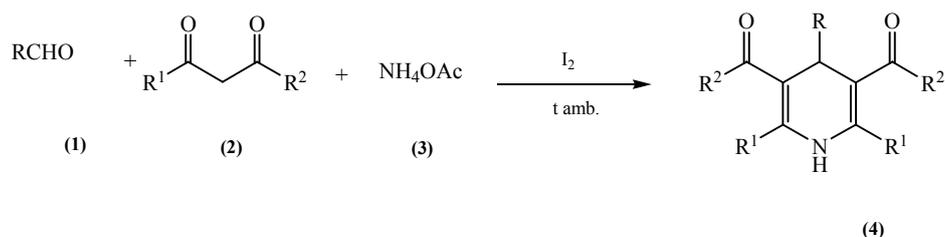


Schéma (15)

Dans le même contexte, la réaction d'une variété d'aldéhydes (1), composés 1,3-dicarbonylés (2), l'acétoacétate d'éthyle (5) et l'acétate d'ammonium (3) sous les mêmes conditions a fourni les dérivés 1,4-DHPs dissymétriques correspondantes (6) avec d'excellents rendements (88 et 94 %). (Schéma 16)

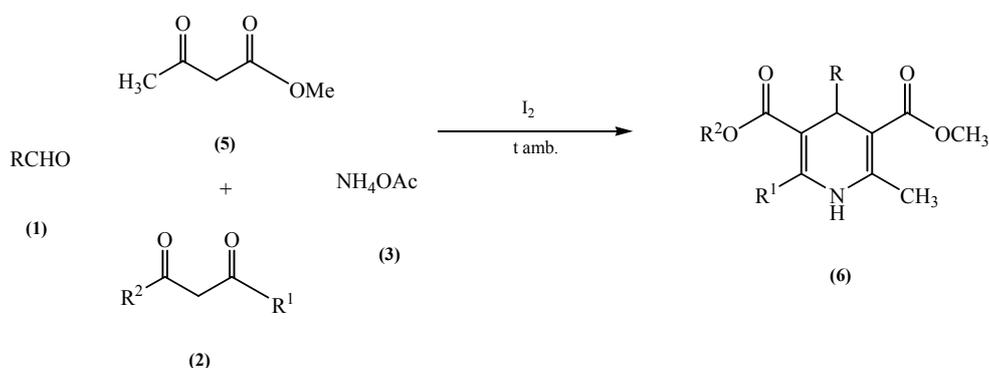


Schéma (16)

L'effet de l'iode a été également examiné dans la synthèse des 1,4-DHPs de Hantzsch N-substituées. Les aldéhydes aromatiques (1) réagissent avec l'acétoacétate d'isopropyle (7) et les amines aromatiques (8) en présence d'I<sub>2</sub> pour donner les produits (9) avec de très bons rendements (81 et 84 %). (Schéma 17)

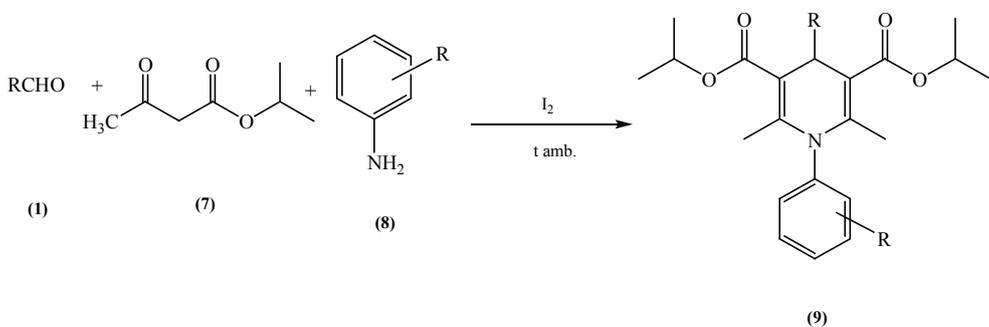
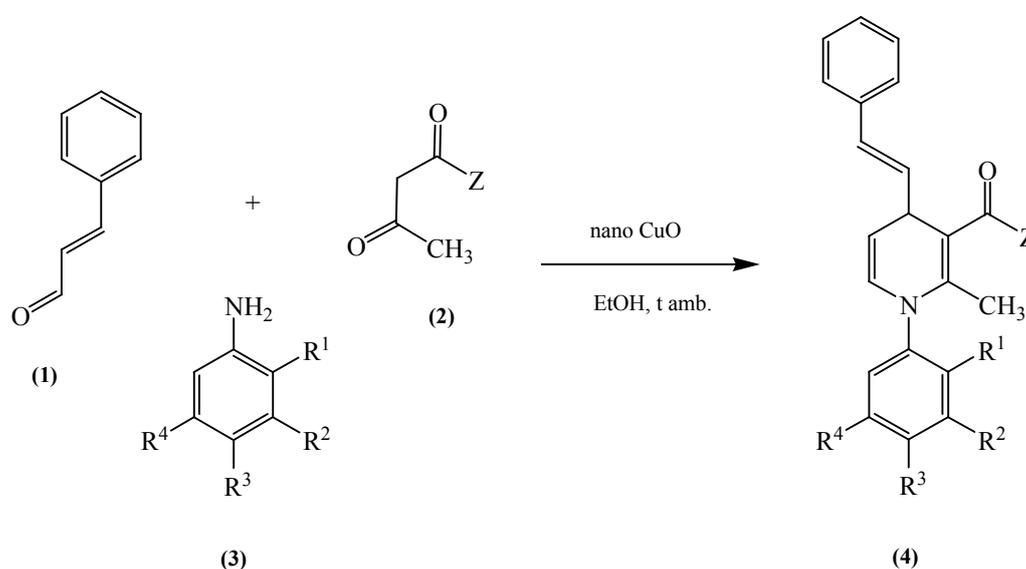


Schéma (17)

La présente méthodologie offre plusieurs avantages comme la simplicité des réactions en employant des conditions douces, la disponibilité commerciale du catalyseur et l'obtention des produits désirés avec de bons à excellents rendements.

L'efficacité d'**oxyde de cuivre(II) nanocristalline** (nano-CuO) comme catalyseur de la réaction d'oxydation du CO et du NO, aussi bien que son utilisation dans la réaction d'oxydation des produits chimiques volatiles tel que le méthanol,<sup>[53,54]</sup> a encouragé **M. L. Kantam** et **Coll.**<sup>[55]</sup> à l'appliquer dans la synthèse de Hantzsch. Effectivement, la condensation d'une amine aromatique, un  $\beta$ -cétoester avec le cinnamaldéhyde a donné les dérivés de la 1,4-dihydropyridine avec de bons à excellents rendements. (**Schéma 18**)



**Schéma (18)**

L'utilisation d'**oxyde de cuivre (II) nanocristallin** (nano-CuO) comme catalyseur au cours de la réaction multicomposants de Hantzsch a l'avantage de récupérer le catalyseur après la réaction et de le réutiliser plusieurs fois (4 cycles) sans perte d'efficacité.

**D. Konwar** et **Coll.**<sup>[56]</sup> ont développé un protocole synthétique simple "vert", efficace et rentable pour la synthèse des 1,4-dihydropyridines dans des conditions libres de solvants, en utilisant 10 % mol d'**AlCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O** comme catalyseur doux et efficace à 60°C. En plus, la synthèse a été réalisée avec succès dans le mode opératoire à quatre composants en une opération "*one pot*". (**Schéma 19**)

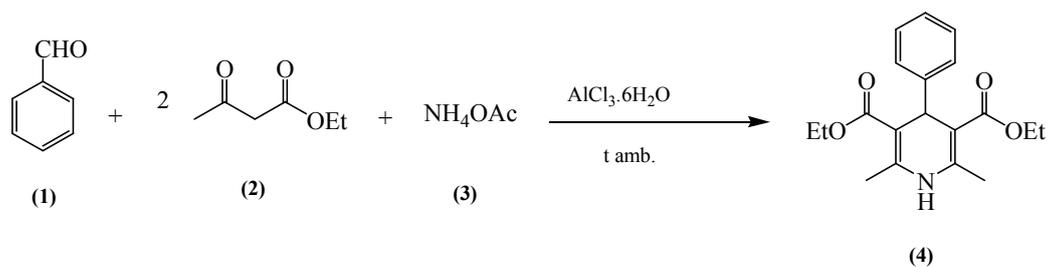


Schéma (19)

Une nouvelle méthode <sup>[57]</sup> pour la synthèse des dihydropyridines a été réalisée pour la première fois en utilisant le  $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$  comme un catalyseur hétérogène sous des conditions exemptes de solvants. Cette méthode a abouti à des DHP avec de bons rendements et des temps de réactions relativement réduits (Schéma 20).

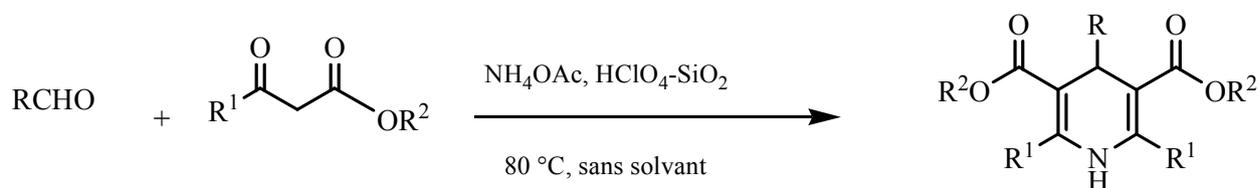
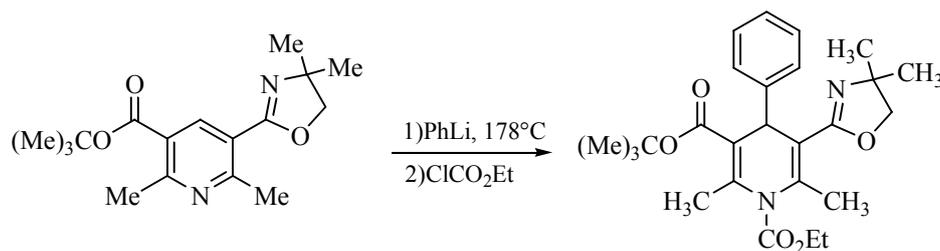


Schéma (20)

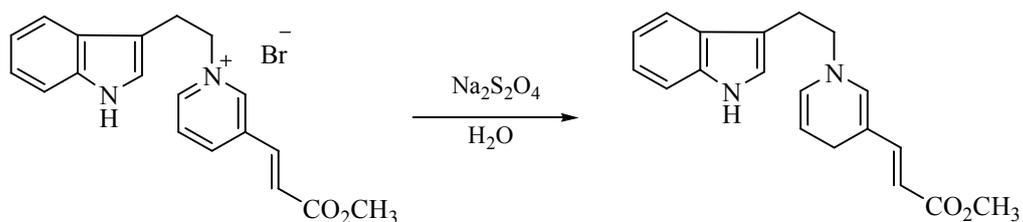
### Les 1,4-dihydropyridines à partir de la pyridine et du sel de pyridinium :

À partir du noyau pyridinique, ou du sel de pyridinium on a pu accéder aux dérivés 1,4-dihydropyridiniques, dont la synthèse est souvent réalisée par l'addition des nucléophiles aux sels de pyridinium, disponibles à partir des dérivés des pyridines correspondantes. <sup>[58]</sup> (Schéma 21)



**Schéma (21)**

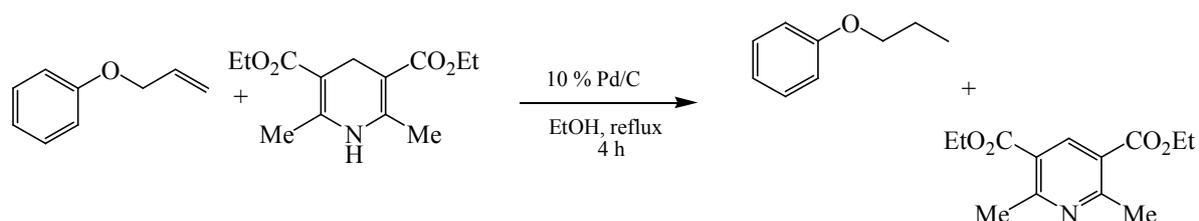
La réduction du sel de pyridinium a été aussi employée pour obtenir la 1,4-dihydropyridine : l'utilisation de dithionite de sodium ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) sur le sel 3-éthylindole pyridinium conduit à la 1,4-dihydropyridine correspondante.<sup>[59]</sup> **(Schéma 22)**

**Schéma(22)**

## II-4- RÉACTIVITÉ DES DIHYDROPYRIDINES (DHP<sub>s</sub>)

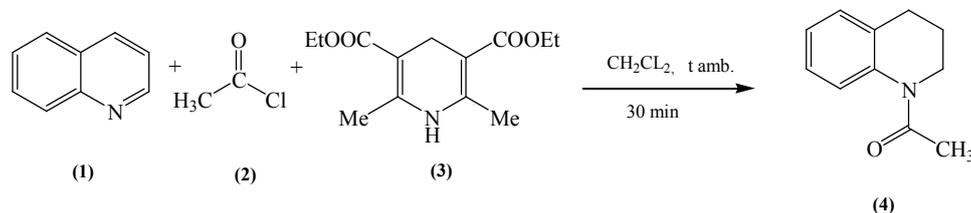
Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine présentent une unité hétérocyclique qui a fait partie de beaucoup de réaction de synthèse organique.<sup>[60]</sup>

Ces dihydropyridines (DHP), qui sont des analogues du coenzyme NAD(P)H,<sup>[61]</sup> ont été établies comme des agents de réduction efficaces des oléfines non activées selon une procédure catalysée par le couple **Pd/C**.<sup>[62]</sup> Les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées ont aussi subi l'hydrogénation en donnant sélectivement les cétones saturées correspondantes. La réaction décrite présente l'application des DHP comme des agents réducteurs biomimétiques de plusieurs transformations organiques et fournit ainsi un accès simple et facile pour l'hydrogénation des oléfines sans l'utilisation des réactifs coûteux et des conditions pressurisées. (**Schéma 21**)



**Schéma (21)**

Les 1,4-dihydropyridines ont été aussi employées<sup>[63]</sup> dans la réaction de réduction des quinoléines en polyhydroquinoléines selon le **Schéma 22** :



**Schéma (22)**

Pour généraliser le domaine de cette méthodologie, plusieurs halogénures d'acyle, benzyle, allyle et d'alkyle (2) ont été employés. Il a été observé que sous les conditions

optimisées de la réaction, plusieurs halogénures ont réagit avec la quinoléine en formant le sel de quinolinium, qui subit la réduction avec les dihydropyridines de Hantzsch pour fournir une série de tétrahydroquinoléines N-substituées (4) avec de bons rendements. **P.T. Perumal, et Coll.** <sup>[60]</sup> ont proposé un mécanisme possible pour cette réaction : (**Schéma 23**)

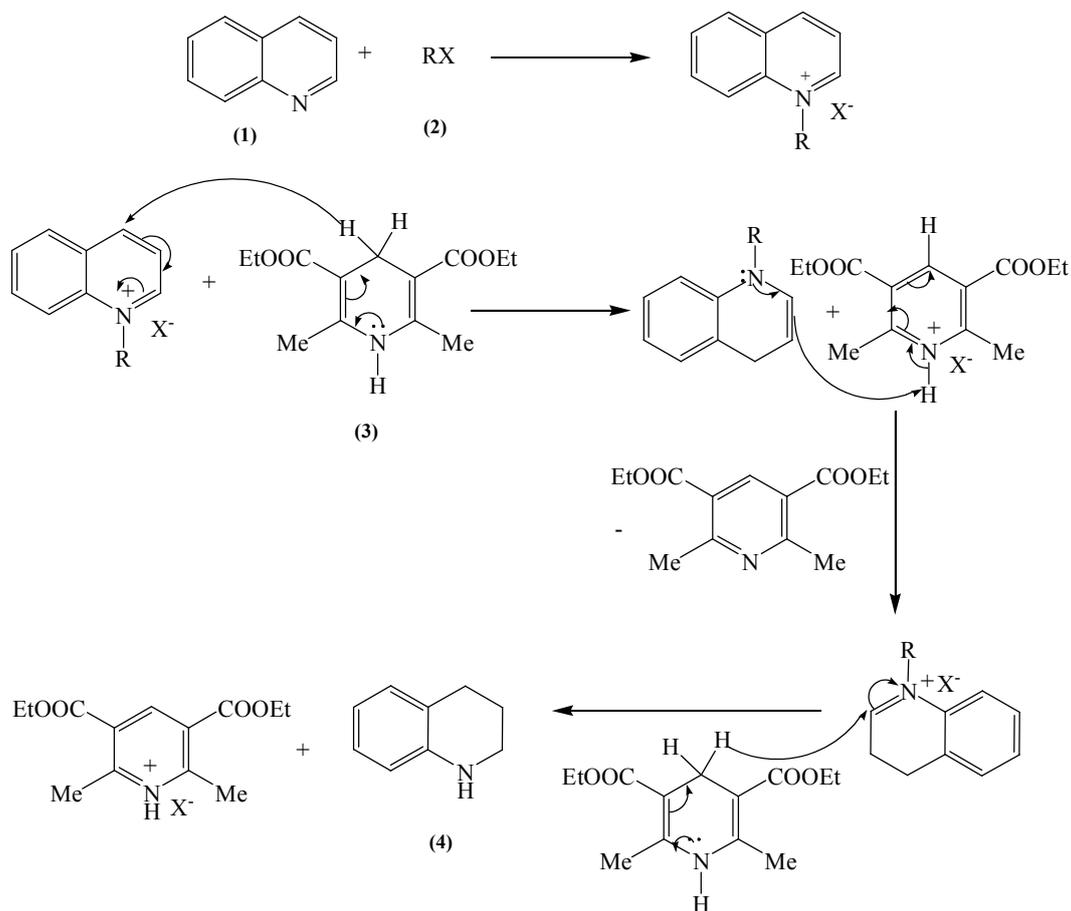
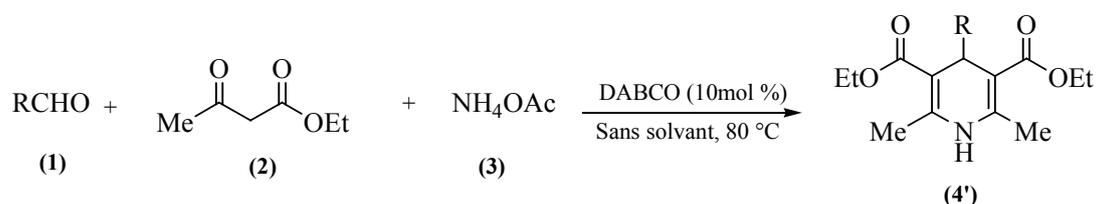


Schéma (23)

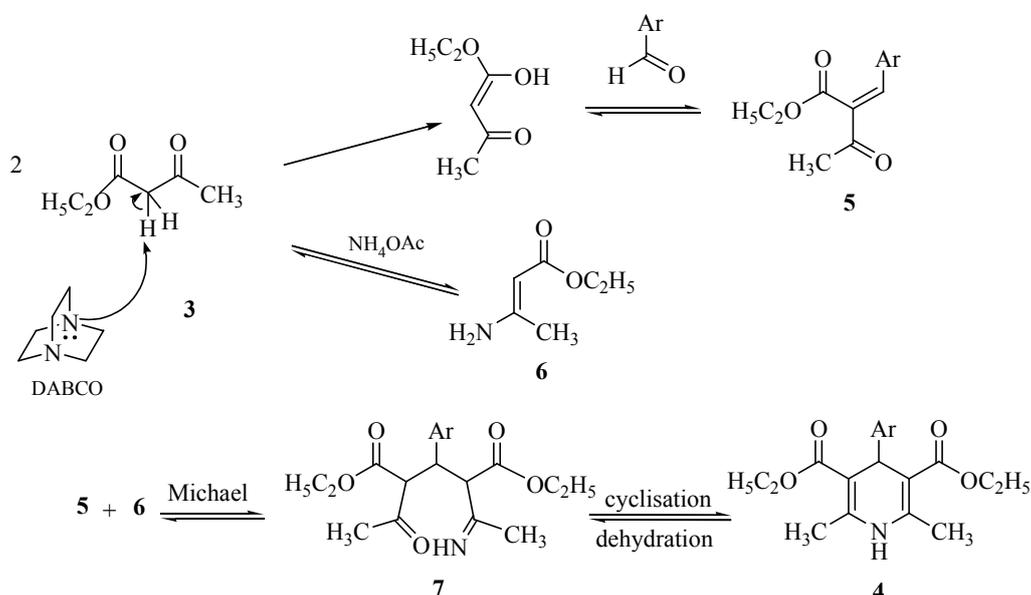
## II-5. RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine ont été préparés selon la réaction multicomposants de Hantzsch en mettant en jeu un aldéhyde **(1)**, l'acétoacétate d'éthyle **(2)** et l'acétate d'ammonium **(3)** en présence de 10 mol% de DABCO comme catalyseur. Sous des conditions sans solvant à 80 °C. Cette réaction a mené à la préparation de toute une série de dérivés de la 1,4-dihydropyridine avec des rendements acceptables (29-75 %). La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma **Schéma 24** :



**Schéma (24)**

Le mécanisme réactionnel proposé est détaillé dans le schéma suivant : (**Schéma 25**)



**Schéma (25)**

Le tableau suivant rassemble les caractéristiques physiques, les rendements et les temps de réaction des produits obtenus:

**Tableau(1) :** temps de réaction, Propriétés physiques et rendements des 1,4-dihydropyridines

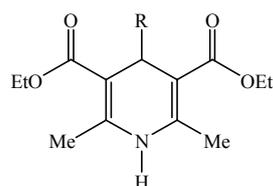
Entrée	DHP	R	Temps (h)	Rdt (%) <sup>*</sup>	T <sub>fus.</sub> (°C)
1	4'a	Ph	3	45	158-160
2	4'b	4-OMe-Ph	5	38	161-163
3	4'c	4-Me-Ph	4	40	135-137
4	4'd	3-NO <sub>2</sub> -ph	5	43	162-164
5	4'e	3-Cl-ph	4	31	171-173
6	4'f	2-thienyl	7	75	141-143
7	4'g	2-furyl	2	72	160-162
8	4'h	CH=CH-Ph	5	29	148-150

<sup>\*</sup> rendements après purification

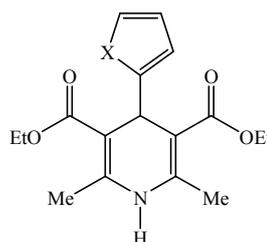
L'identification des structures des composés obtenus suivant la réaction de Hantzsch a été bien établie par les méthodes spectroscopiques suivantes :

❖ **Spectroscopie RMN <sup>1</sup>H :** les données spectroscopiques en RMN du proton (RMN <sup>1</sup>H) sont rassemblées dans le tableau ci-dessous et les résultats obtenus sont en général en accord avec les structures proposées :

**Tableau (2):** données spectroscopiques en RMN <sup>1</sup>H des dérivés de la 4-aryl-1,4-dihydropyridine (δ ppm, J Hz).



R = 4-OMe-Ph, 4-Me-Ph, 3-Cl-Ph  
3-NO<sub>2</sub>-Ph, stirylyl



X = O, S

Entrée	DHP	NH	O- <u>CH</u> <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	O-CH <sub>2</sub> - <u>CH</u> <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C4-H	R
1	<b>4'a</b>	5.71, s large, 1H	4.11, q, 4H, <sup>3</sup> J = 7.1	1.24, t, 6H, <sup>3</sup> J = 7.1	2.36, s, 6H	5.01, s, 1H	7.32-7.14, (m; 5H)
2	<b>4'b</b>	5.60, s, 1H	4.13, q, 4H, <sup>3</sup> J = 7.1	1.21, t, 6H, <sup>3</sup> J = 7.1	2.35, s, 6H	4.95, s, 1H	CH <sub>3</sub> (3.86; s; 3H), (7.22; d; 2H arom; <sup>3</sup> J = 8.6), (6.77; d; 2H arom; <sup>3</sup> J = 8.6)
3	<b>4'c</b>	5.82, s, 1H	4.12, q, 4H, <sup>3</sup> J = 7.1	1.25, t, 6H, <sup>3</sup> J = 7.1	2.34, s, 6H	4.97, s, 1H	CH <sub>3</sub> (2.29; s; 3H), (7.19; d; 2H arom; <sup>3</sup> J = 7.9), (7.03; d; 2H arom; <sup>3</sup> J = 7.9)
4	<b>4'd</b>	6.59, s, 1H	4.11, q, 4H, <sup>3</sup> J = 7.1	1.21, t, 6H, <sup>3</sup> J = 7.1	2.32, s, 6H	5.08, s, 1H	(8.12; s; C <sub>1</sub> H arom) (7.97; d; 1H arom; <sup>3</sup> J = 7.3), (7.64; d; 1H arom; <sup>3</sup> J = 7.7), (7.39; t, 1H, <sup>3</sup> J = 7.9)
5	<b>4'e</b>	5.73, s, 1H	4.09, q, 4H, <sup>3</sup> J = 7.1	1.23, t, 6H, <sup>3</sup> J = 7.1	2.36, s, 6H	4.98, s, 1H	(7.26; s; 1H), (7.18-7.12; m; 3H)
6	<b>4'f</b>	5.73, s, 1H	4.09, q, 4H, <sup>3</sup> J = 7.1	1.23, t, 6H, <sup>3</sup> J = 7.1	2.36, s, 6H	4.98, s, 1H	(7.26; s; 1H), (7.18-7.12; m; 3H)
7	<b>4'g</b>	6.39, s, 1H	4.13, q, 4H, <sup>3</sup> J = 7.1	1.26, t, 6H, <sup>3</sup> J = 7.1	2.31, s, 6H	5.20, s, 1H	(7.20; s; 1H; CH), (6.20; d; 1H; <sup>3</sup> J = 2.8; CH), (5.90; d; 1H; <sup>3</sup> J = 2.8; CH)
8	<b>4'h</b>	6.10, s, 1H	4.10, q, 4H, <sup>3</sup> J = 7.1	1.30, t, 6H, <sup>3</sup> J = 7.1	2.33, s, 6H	4.64, d, 1H, <sup>3</sup> J = 5.9	(7.35-7.14; m; 5H), (6.20- 6.13; m, 2H, 2CH éthyléniques)

### **Interprétation générale des spectres RMN $^1\text{H}$ :**

L'interprétation des spectres RMN  $^1\text{H}$  des dérivés du DHP<sub>S</sub> obtenus se caractérise par la disparition du proton du pic de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons caractéristiques du noyau 1,4-dihydropyridine. Donc l'interprétation générale est la suivante :

- Les pics caractéristiques du noyau dihydropyridine se résument dans :
  - Le pic du proton H<sub>4</sub> qui résonne sous forme d'un singulet, et sort dans la zone (4.64-5.36 ppm), sauf celui du produit **4'h**, qui sort sous forme d'un doublet avec une constante de couplage de 5.9 Hz (couplage avec le proton de la double liaison du styrile).
  - Le pic du proton porté par l'atome d'azote résonne sous forme d'un singulet, dans l'intervalle (5.60-6.64 ppm).
- Les pics caractéristiques du noyau et des substituants portés par le noyau dihydropyridine sont :
  - Les pics du noyau aromatique qui sortent dans l'intervalle (7.17-7.97 ppm) sous forme de doublets et de multiplets, dépendent du genre et de position des substituants. Les groupements méthyles et méthoxyles liés au noyau aromatique sortent sous forme de singulets en 2.29 ppm et 3.86 ppm respectivement.
  - En plus des protons du noyau aromatique, on notera l'apparition de deux autres nouveaux pics correspondants aux groupements méthyle et méthylène de la fonction ester.
    - \* Le pic du méthylène (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) sort dans la zone (4.10 – 4.09 ppm), sous forme d'un quadruplet avec une constante de couplage de (7.0 à 7.1 Hz).
    - \* Le pic du méthyle (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) sort dans la zone (1.21 – 1.30 ppm), sous forme d'un triplet avec des constantes de couplage (7.1 Hz).
  - Et enfin le pic d'intégration 6H correspondant au 2 groupements méthyles portés par le sommet 2 et 5, qui sortent dans la zone (2.31-2.35 ppm) sous forme d'un singulet.
- On trouve aussi les pics des protons des hétérocycles ( 2-furyle et 2-thienyle) portés par le sommet 4, qui sortent sous forme de singulet à 7.20 (CH), de

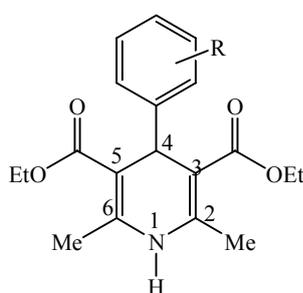
doublet à 6.20 avec une constante  $^3J = 2.8$  (CH), et un doublet à 5.90 avec une constante  $^3J = 2.8$  (CH) pour le 2-furyle, et sous forme de doublet à 7.05 ppm avec une constante  $^3J = 4.5$  et un multiplet dans l'intervalle 6.86-6.79 (2H) pour le 2-thiènyle.

### ❖ Spectroscopie RMN $^{13}\text{C}$

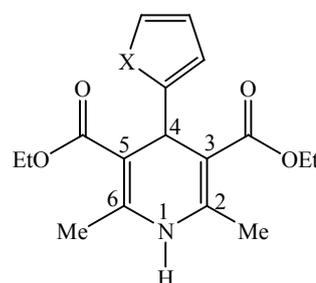
Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés du DHP<sub>5</sub> montrent en général les mêmes signaux caractéristiques des carbones et l'attribution des principaux signaux est portée sur le tableau

**Tableau (3) :**

**Tableau (3):** données spectroscopiques en RMN  $^1\text{H}$  des dérivés de la 4-aryle-1,4-dihydropyridine ( $\delta$  ppm).



R = 4-OMe, 4-Me, 3-Cl, 3-NO<sub>2</sub>, styryl



X = O, S

DHP	CO	C <sub>arom.</sub>	C <sub>3, C<sub>5</sub></sub>	C <sub>4</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	Sub. Arom.
					OCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		
<b>4'a</b>	167.6	126.0-143.8	104.2	39.6	59.7	14.2	19.5	-
<b>4'b</b>	167.6	113.2-157.9	104.4	38.7	59.6	14.1	19.6	55.1
<b>4'c</b>	167.5	127.8-144.8	104.2	38.3	61.5	14.3	19.5	21.0
<b>4'd</b>	167.3	121.2-150.0	102.9	39.9	59.9	14.2	19.3	-
<b>4'e</b>	167.3	126.2-149.7	103.7	39.7	59.8	14.2	19.6	-
<b>4'f</b>	167.6	123.1-154.9	103.1	34.3	59.9	14.3	19.2	-
<b>4'g</b>	167.6	110.0-158.7	104.4	33.3	59.8	14.1	19.3	-
<b>4'h</b>	167.6	126.2-145.1	101.3	36.5	59.7	14.4	19.4	-

### **Interprétation générale des spectres RMN $^{13}\text{C}$ :**

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ), l'analyse spectrale des composés préparés montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 167.3 et 167.6 ppm correspondant au groupement carbonyle de la fonction ester (CO), les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 110,0-158.7 ppm, alors que les deux carbones quaternaires équivalents  $\text{C}_3$  et  $\text{C}_5$  résonnent dans l'intervalle 101.3-104.4 ppm, suivis par d'autres signaux correspondant aux carbones qui sont situés à champs fort, sont ceux des groupements : méthoxyle à 55.5, méthyle à 21.0 ppm. Le signal observé entre 59.6-61.5 ppm est celui du groupement  $\text{CH}_2$  de  $\text{CO}_2\text{Et}$ , tandis que le méthyle résonne entre 14.1 et 14.4 ppm.

### **❖ Spectrométrie IR**

En spectroscopie d'absorption infrarouge IR, les spectres obtenus présentent une forte absorption entre  $1701\text{-}1651.0\text{ cm}^{-1}$ , qui indique la présence d'un groupement carbonyle conjugué à une double liaison, et une deuxième bande dans l'intervalle  $3344\text{-}3384\text{ cm}^{-1}$  correspondant à la présence du groupement NH, en plus d'une troisième absorption importante à environ  $1207.4$  caractéristique de la vibration C-O de l'ester.

## **II-6. CONCLUSION**

Dans ce deuxième chapitre, nous avons présenté l'importance de dérivés de la 1,4-dihydropyridine (DHP) sur le plan biologique et pharmacologique, en citant quelques exemples de composés ayant le noyau DHP comme structure de base et qui agissent comme agents thérapeutiques très puissants.

Aussi, nous avons fait un rappel bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse des composés DHPs, dont la réaction à trois composants de Hantzsch qui fournit les produits attendus à partir d'un mélange d'aldéhydes aromatiques, d'acétoacétate d'éthyle et d'acétate d'ammonium sous catalyse généralement acide.

Le travail effectué dans cette partie a abouti à la préparation des dérivés de la 1,4-dihydropyridine à partir d'aldéhydes différemment substitués, de l'acétate d'éthyle, en présence de l'acétate d'ammonium et sous l'action du DABCO comme un nouveau catalyseur de type base de Brønsted. Celui-ci a donné de bons rendements des produits de Hantzsch.

Les structures des produits obtenus ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR).

*PARTIE*  
*EXPÉRIMENTALE*

## **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

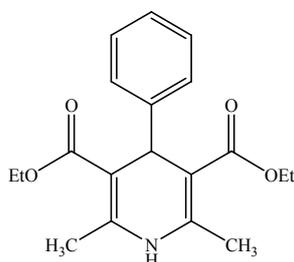
### **Synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine:**

#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 ml, muni d'un barreau magnétique on introduit (1mmol.) de l'aldéhyde, (2 mmol.) de l'acétoacétate d'éthyle, (4 mmol.) d'acétoacétate d'ammonium avec 10 mol% de DABCO, sous des conditions sans solvant. Le mélange est porté à une température de 80 °C sous agitation continue, jusqu'à ce que la réaction soit finie (suivie par CCM). Après refroidissement du mélange on le traite avec de la glace et le solide obtenu est filtré puis recristallisé (éthanol ou un mélange d'eau-éthanol) ou purifié par chromatographie sur colonne.

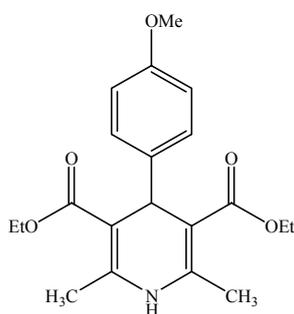
#### **DHPs PRÉPARÉES**

**(4'a) 4-(Phényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**



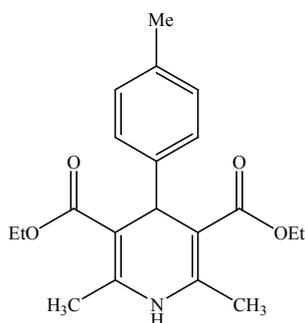
À partir de 106.12 mg de benzaldéhyde (1 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 308.32 mg d'acétoacétate d'ammonium (4 mmol.) et une quantité de 11.22 mg de DABCO on obtient 150 mg du composé **(4'a)** sous forme de Solide jaune pale ; Rdt = 45 %

$T_{\text{fus.}}$  : 150-152 °C ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{H}}$  7.32-7.14 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 5.71 (s large, 1H, NH); 5.01 (s, 1H, C4-H); 4.11 (q, 4H,  $^3J=7.1$ , 2 $\text{CH}_2$ ); 2.36 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ); 1.24 (t, 6H,  $^3J=7.1$ , 2 $\text{CH}_3$ );  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  167.6 (C=O); [143.8; 128.4; 127.9; 126.0] C arom 104.2 (C3,C5); 59.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 39.6 (C4); 19.5 ( $\text{CH}_3$ ); 14.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$  : 3325 (NH), 1705 (C=O), 1647 (C=C arom), 1215 (C-N).

**(4'b) 4-(4-Méthoxyphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**

À partir de 136.15 mg de *p*-anisaldéhyde (1 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 308.32 mg d'acétoacétate d'ammonium (4 mmol.) et une quantité de 11.22 mg de DABCO on obtient 123 mg du composé **(4'b)** sous forme de Cristaux jaunes ; Rdt = 38 %

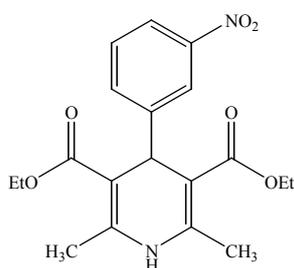
$T_{\text{fus.}}$  : 161-163 °C ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{H}}$  7.22 (d, 2H,  $^3J=8.6$ , 2 CH<sub>arom</sub>); 6.77 (d, 2H,  $^3J=8.6$ , 2CH<sub>arom</sub>); 5.60 (s, 1H, NH); 4.95 (s, 1H, C4H); 4.13 (q, 4H,  $^3J=7.1$ , 2CH<sub>2</sub>); 3.86 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 2.35 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1.21 (t, 6H,  $^3J=7.1$ , 2CH<sub>3</sub>);  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{C}}$  167.6 (C=O); [157.9; 143.4; 128.9; 113.2] C arom; 104.5 (C3,C5); 59.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 55.1 (OMe); 38.7 (C4); 19.6 (CH<sub>3</sub>); 14.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$  : 3342 (NH), 1691 (C=O), 1649 (C=C arom), 1209 (C-N).

**(4'c) 4-(4-Méthylphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5 dicarboxylate de diéthyle**

À partir de 120.15 mg de *p*-tolualdéhyde (1 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 308.32 mg d'acétoacétate d'ammonium (4 mmol.) et une quantité de 11.22 mg de DABCO on obtient 137mg du composé **(4'c)** sous forme de Cristaux jaunes ; Rdt = 40 %

$T_{\text{fus.}}$  : 135-137 °C ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{H}}$  7.19 (d, 2H,  $^3J=7.9$ , 2 CH<sub>arom</sub>); 7.03 (d, 2H,  $^3J=7.9$ , 2CH<sub>arom</sub>); 5.82 (s, 1H, NH); 4.97 (s, 1H, C4-H); 4.12 (q, 4H,  $^3J=7.1$ , 2CH<sub>2</sub>); 2.34 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.25 (t, 6H,  $^3J=7.1$ , 2CH<sub>3</sub>);  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{C}}$  167.6 (C=O); [144.8; 143.7; 135.4; 128.6; 127.8]; 104.2 (C3,C5); 59.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 39.1 (C4); 21.0 (subst Me); 19.5 (CH<sub>3</sub>); 14.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$  : 2924 (NH), 1693 (C=O), 1649 (C=C arom), 1209 (C-N).

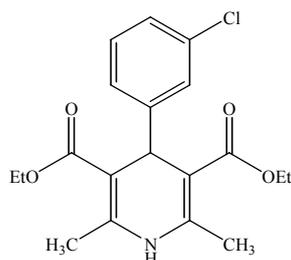
**(4'd) 4-(3-Nitrophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**



À partir de 151.12 mg de *m*-nitrobenzaldéhyde (1 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 308.32 mg d'acétoacétate d'ammonium (4 mmol.) et une quantité de 11.22 mg de DABCO on obtient 161 mg du composé (4'd) sous forme de Solide jaune ; Rdt = 43 %

$T_{\text{fus.}}$  : 150-152 °C ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{H}}$  8.12 (s, 1H, C1H<sub>arom</sub>); 7.97 (d, 1H,  $^3J=7.3$ , CH<sub>arom</sub>); 7.64 (d, 1H,  $^3J=7.7$ , CH<sub>arom</sub>); 7.39 (t, 1H,  $^3J=7.9$ , CH<sub>arom</sub>); 6.59 (s, 1H, NH); 5.08 (s, 1H, C4-H); 4.11 (q, 4H,  $^3J=7.1$ , 2CH<sub>2</sub>); 2.32 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1.21 (t, 6H,  $^3J=7.1$ , 2CH<sub>3</sub>);  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{C}}$  167.3 (C=O); [150.1; 148.1; 145.3; 134.5; 128.6; 123.0]; 102.9 (C3,C5); 59.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 39.9 (C4); 19.3 (CH<sub>3</sub>); 14.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$  : 3337 (NH); 1693 (C=O); 1647 (C=C arom); 1218 (C-N); 1095.

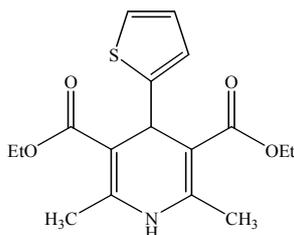
**(4'e) 4-(3-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**



À partir de 140.57 mg de *m*-chlorobenzaldéhyde (1 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 308.32 mg d'acétoacétate d'ammonium (4 mmol.) et une quantité de 11.22 mg de DABCO on obtient 111 mg du composé (**4'e**) sous forme de Cristaux jaune pale ; Rdt = 31 %

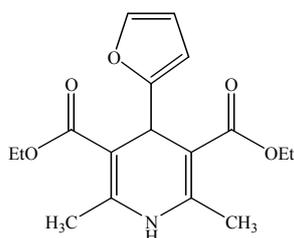
$T_{\text{fus.}}$  : 140-142 °C ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{H}}$  7.26 (s, 1H, CH<sub>arom</sub>); 7.18-7.12 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>); 5.73 (s, 1H, NH); 4.98 (s, 1H, CH); 4.09 (q, 4H,  $^3J=7.1$ , 2CH<sub>2</sub>); 2.36 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1.23 (t, 6H,  $^3J=7.1$ , 2CH<sub>3</sub>);  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{C}}$  167.3 (C=O); [149.7; 144.1; 133.5; 129.0; 128.2; 126.2] C<sub>arom</sub>; 103.7 (C3,C5); 59.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 39.7 (C4); 19.6 (CH<sub>3</sub>); 14.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$  : 3325 (NH), 1705 (C=O), 1647 (C=C<sub>arom</sub>), 1215 (C-N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**(4'f) 4-(2-Thiényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**



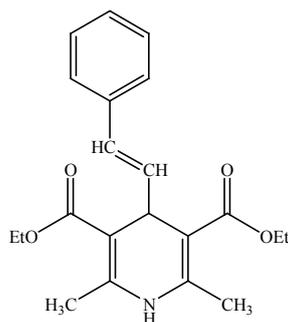
À partir de 112.26 mg de 2-thiophénecarbaldéhyde (1 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 308.32 mg d'acétoacétate d'ammonium (4 mmol.) et une quantité de 11.22 mg de DABCO on obtient 250 mg du composé (**4'f**) sous forme de Cristaux bruns ; Rdt = 75 %

$T_{\text{fus.}}$  : 165-167 °C ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{H}}$  7.05 (d, 1H,  $^3J=4.5$ , CH<sub>arom</sub>); 6.86-6.79 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>); 6.64 (s large, 1H, NH); 5.36 (s, 1H, CH); 4.18 (q, 4H,  $^3J=7.1$ , 2CH<sub>2</sub>); 2.31 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1.28 (t, 6H,  $^3J=7.1$ , 2CH<sub>3</sub>);  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{C}}$  167.6 (C=O); [154.9; 151.7; 145.1; 126.3; 123.1] C<sub>arom</sub>; 103.1 (C3,C5); 59.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 34.3 (C4); 19.2 (CH<sub>3</sub>); 14.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$  : 3348 (NH); 1701 (C=O); 1651 (C=C<sub>arom</sub>); 1207 (C-N); 732 (C-S).

**(4'g) 4-(2-Furyl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**

À partir de 96.09 mg de 2-furancarbaldéhyde (1 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 308.32 mg d'acétoacétate d'ammonium (4 mmol.) et une quantité de 11.22 mg de DABCO on obtient 230 mg du composé **(4'g)** sous forme de Cristaux marron ; Rdt = 72 %

$T_{\text{fus.}}$  : 160-162 °C ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{H}}$  7.20 (s, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 6.39 (s large, 1H, NH); 6.20 (d, 1H,  $^3J=2.8$ , C2H); 5.90 (d, 1H,  $^3J=2.8$ ,  $\text{CH}_3$ ); 5.20 (s, 1H, C4H); 4.13 (q, 4H,  $^3J=7.1$ , 2 $\text{CH}_2$ ); 2.31 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ); 1.26 (t, 6H,  $^3J=7.1$ , 2 $\text{CH}_3$ );  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{C}}$  167.6 (C=O); [158.7; 145.5; 140.8; 110.0] C arom; 104.4 (C3,C5); 100.4 ; 59.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 33.3 (C4); 19.3 ( $\text{CH}_3$ ); 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\lambda$  3344; 1701; 1651; 1207;1014.

**(4'h) 4-styryl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**

À partir de 103.14 mg de cinnamaldéhyde (1 mmol.), 260 mg d'acétoacétate d'éthyle (2 mmol.), 308.32 mg d'acétoacétate d'ammonium (4 mmol.) et une quantité de 11.22 mg de DABCO on obtient 132 mg du composé **(4'h)** sous forme de solide jaune pâle ; Rdt = 29 %

$T_{\text{fus.}}$  : 148-150 °C ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta_{\text{H}}$  7.35-7.14 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 6.20-6.13 (m, 2H, 2CH éthyléniques); 6.10 (s large, 1H, NH); 4.64 (d, 1H,  $^3J=5.9$ , C4-H); 4.10 (q, 4H,  $^3J=7.1$ , 2 $\text{CH}_2$ );

2.33 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1.30 (t, 6H, <sup>3</sup>J=7.1, 2CH<sub>3</sub>); RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> 167.6 (C=O); [145.1;137.8; 131.8; 128.8; 128.3; 126.8; 126.8; 126.2] C arom; 101.3 (C3,C5); 59.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 36.5 (C4); 19.4 (CH<sub>3</sub>); 14.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>) λ : 3336 (NH); 1691 (C=O); 1645 (C=C arom); 1218 (C-N).

# *BIBLIOGRAPHIE*

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Ranu, B. C.; Jana, R.; Sowmiah, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3152.
2. (a) Boger, D. L.; Nakahara, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 880; (b) Boger, D. L.; Kasper, A. *M. J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1517; (c) Ma, X.; Gang, D. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 752.
3. (a) Bossert, F.; Meyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 762; (b) Goldmann, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559; (c) Nakayama, H.; Kasoaka, Y. *Heterocycles* **1996**, *42*, 901.
4. Aouam, K.; Berdeaux, A. *Therapie* **2003**, *58*, 333.
5. Berkels, R.; Taubert, D.; Rosenkranz, A.; Rösen, R. *Pharmacology* **2003**, *69*, 171.
6. Kappe, C.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.
7. Atwal, K.S.; Swanson, B.N.; Unger, S.E.; Floyd, D.M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B.C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806.
8. Li, R.W. S.; Tse, Ch.-M.; Man, R. Y. K.; Vanhoutte, P. M.; Leung, G. P. H. *Eur. J. pharm.* **2007**, *568*, 1.
9. For reviews of the chemistry of 1,4-dihydropyridines, see: (a) Comins, D. L.; O'Connor, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, *44*, 199; (b) Kumar, R.; Chandra, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2001**, *78*, 269; (c) Lavilla, R. J. *Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, *1*, 1141.
10. Khutane, J.; Kurfurst, A. *Ind. Eng. Chem. Pro. Res. Dev.* **1982**, *21*, 191.
11. Eisner, U.; Khutane, J. *J. Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.
12. Sausins, A. E.; Lusic, V. K.; Dubur, G. J.; Beilis, J. *J. Khem. Geterotsykl. soed.* **1978**, 1508.
13. Itoh, T.; Nagata, K.; Miyazaki, M.; Ishikawa, H.; Kurihara, A.; Ohsawa, A.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6649.
14. Brewster, M.E.; Simay, A.; Czako, K.; Winwood, D.; Farag, H.; Bodor, N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3721.
15. (a) Wehinger, E.; Meyer, H.; Benz, U.; Ger. Offen., DE 3209276, **1984**; Wehinger, E.; Meyer, H.; Benz, U. *Chem. Abstr.* **1984**, *100*, 22580; (b) Balogh, M.; Hermeicz, I.; Kulcsar, G.; Meszaros, Z.; Virag, S.; Szutz, T.; Sebestyen, G.; *Belg. Patent*, **1982**, 889340; Balogh, M.; Hermeicz, I.; Kulcsar, G.; Meszaros, Z.; Virag, S.; Szutz, T.; Sebestyen, G. *Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 85541; (c) Treibs, W.; Beger, J. *Ann. Chem.* **1962**, *652*, 192; (d) Ciba Ltd., *Neth. Patent Appl.* **1966**, 6414307; *Chem. Abstr.* **1966**, *64*, 714.
16. Kuthan, J.; Kurfust, A.; *Ind. Eng. Chem. Pro. Res. Dev.* **1982**, *21*, 191.

17. Triggle, D.J. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2003**, *23*, 293.
18. Mahmoud, S.; Ali, A.; Hosny, E.; Hassan, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1865.
19. Hantzsch, A., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *1*, 215.
21. Engl. N. *J. Med.* **1996**, *335*, 1107.
20. P. Dorosz, "guide pratique des médicaments", 23<sup>e</sup> Edition, Ed Maloine, Paris, **2003**, p 390.
22. *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *58*, 1657.
23. Hadizadeh, F.; Hassanabad, M. F.; Golabadi, B. B.; Mohammadi, M. *bol-chim-pharm*, **2005**, *144(3)*, 1.
24. Boyd, E. F.; Waldor, M. K. *Infection and Immunity.* **1999**, 5898.
25. Acheson, R. M. *Acridines*; Interscience Publishers, Inc.: New York, **1956**.
26. Denny, W.R. *The Chemistry of Antitumour agents*; Wilman, D.E.V, Ed.; Blackie & Sons, Ltd: Glasgow and London, **1990**.
27. Adcock, B. *Acridines: In Heterocyclic Compounds, Weissberger Series*, **1973**, 9.
28. T. Josephrajan, V. T. Ramakrishnan, G. Kathiravan, and J. Muthumary, *ARKIVOC* **2005**, xi, 124.
29. Fassihi, A.; Azadpour, Z.; Delbari, N.; Saghaie, L.; Memarian, H. R.; Sabet, R.; Alborzi, A.; Miri, R.; Pourabbas, B.; Mardaneh, J.; Mousavi, P.; Moeinifard, B.; Sadeghi-aliabadi, H.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3253.
30. Hemmateenejad, B.; Miri, R.; Safarpour, M. A. Khoshneviszadeh, M.; Edraki N. *J. Molec. Struct. (THEOCHEM)*, **2005**, *717*, 139.
31. Wu, B-N.; Chen M-L.; Dai, Z-K.; Lin, Y-L.; Yeh, J-L.; Wu, J-R.; Chen, I-J.; *Vasc. Pharm.* **2009**, *59*, 879.
32. Yeh, J.L., Liang, J.C., Liou, S.F., Lin, Y.T., Sheu, S.H., Lai, W.T., Shin, S.J., Chen, I.J. *Drug Dev. Res.* **2003**, *59*, 309.
33. Drug development research *ISSN.* **2000**, *49*, 94.
34. (a) Gordeev, M. F.; Patel, D. V.; Gordon, E. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 924; (b) Breitenbucher, J. G.; Figliozzi, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4311; (c) Ohberg, L.; Westman, J. *Synlet.* **2001**, 1296; (d) Anderson, A. G., Jr.; Berkelhammer, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 992; (e) Phillips, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 4003; (f) Maquestiau, A.; Maeyence, A.; Eynde, J.-J. V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3839.
35. Stout, D., Meyers, A. *Chem.Rev.* **1982**, *82*, 223.
36. Ruppert, R.; Jeandon, C.; Sgambati, A.; Callot, H. *Chem. Commun.* **1999**, *2*, 123.

37. Garden, S.J.; Guimarães, C.R.W.; Correã, M.B.; Oleveira, C.A.F.D.; Pinto, A.D.C.; Alencastro, R.B.D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8815.
38. Quellet, S.G.; Tuttle, J.B.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
39. Hilgeroth, A., Billich, A., Lilie, H. *Eu. J. Med. Chem.*, **2001**, *36* (4), 367.
40. Bhavik, B., Dinesh, D., Yogesh, Y., Anamik, A., Anil A. K., *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9* (8), 1993.
41. Yamada, S., Misono, T, Ichikawa, M., Morita, C. *Tetrahedron lett.* **2001**, *57* (43), 8939.
42. Jhy-Chong, J.C.; Jwu-Lai, J.L.; Chia-Sui, C.S.; Shwu-Fen, S. F.; Chie-Ho, C.H.; Ing-Jun, I.J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10* (23), 719.
43. Kikuchi, S.; Iwai, M.; Murayama, H.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 114.
44. Heydari, A.; Khaksar, S.; Tajbakhsh, M.; Bijanzadeh, H. R. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 609.
45. Sapkal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1754.
46. Sabitha, G.; Kumar Reddy, G. S. K.; Srinivas Reddy, Ch.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4129.
47. Bülbü, B.; Öztürk, G.S.; Vural, M.; Şimşek, R.; Sarioğlu, Y.; Linden, A.; Ülgen, M.; Şafak, C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2052.
48. Budriessi, R.; Bisi, A.; Ioan, P.; Rampa, A.; Gobbi, S.; Belluti, F.; Piazzzi, L.; Valenti, P.; Chiarini, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3423.
49. Şimşek, R.; Şafak, C.; Erol, K.; Ataman, Ş.; Ülgen, M.; Linden, A.; *Forsch. A. Drug Res.* **2003**, *53*, 159.
50. Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron lett.* **2007**, *63*, 4407.
51. Bandgar, B. P.; More, P. E.; Kamble, V. T.; Totre, J. V. *ARKIVOC* **2008**, xv, 1.
52. Akbari, J. D.; Tala, S. D.; Dhaduk, M. F.; Joshi, H. S. *ARKIVOC.* **2008**, xii, 126.
53. Liu, Y; Fu, Q.; Stephanopoulos, M.F.; *Catal. Today.* **2004**, *93*, 241.
54. Martinez-Arias, A.; Hungria, A.B.; Fernandez-Garcia, M.; Conesa, J.C.; Munuera, J.C.J.; *Phys. Chem. B.* **2004**, *108*, 17983.
55. Kantam, M. L.; Ramani, T.; Chakrapani, L.; Choudary, B.M. *Catal. Comun.* **2009**, *10*, 370.
56. Sharma, S. D.; Hazarika, P.; Konwar, D.; *Catal. Comun.* **2008**, *9*, 709.
57. Churchil A. Antonyraj, S. Kannan, *App. Catal.* **2008**, *338*, 121.
58. V. Eynde, J. J. Mayence, A. Maquestio, A. Anders, *Synth. Comun.* **1992**, *22*, 3291.

59. R. Jokela, J. Miettinen, M. Lounasmaa, *Heterocycles*, **1991**, 32, 511.
60. (a) Shanthi, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7139. (b) Shanthi, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6785.
61. Mauzeral, D.; Westheimer, F.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2261.
62. Liu, Q.; Li, J.; Shen, X.; Xing, R.; Yang, J.; Liu, Z.; Zhou, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1026.
63. Babu, T.H.; Shanthi, G.; Perumal, P.T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2881.

***CONCLUSION***  
***GÉNÉRALE***

## CONCLUSION GÉNÉRALE

De nos jours l'un des axes prioritaires en chimie, concerne le développement des méthodes alternatives aux réactions classiques en synthèse organique, dans ce contexte les réactions multicomposant catalysées, en une seule étape "*One Pot*" présentent une approche avancée pour accéder à diverses molécules organiques ayant un intérêt biologique et thérapeutique important, d'où on peut citer la réaction de Biginelli ainsi que celle de Hantzsch qui sont parmi les réactions multicomposants qui ont fait l'objet de centaines de publications et qui ont été le corps de sujet de ce mémoire.

Au terme de notre travail, nous rappelons les points qui firent l'objet de nos investigations ainsi que les renseignements que nous avons pu en tirer.

D'abord, dans le premier chapitre de ce mémoire nous avons mis au point une étude de la réaction multicomposants de Biginelli qui implique la cyclocondensation d'un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée ou la thiourée en présence de *t*-BuOK pour la première fois, qui s'est avéré un bon catalyseur de cette réaction qui offrent les dihydropyrimidines correspondantes avec de très bons rendements.

Le deuxième chapitre a été consacré à la préparation d'une série des dérivés de la 1,4-dihydropyridine, qui ont été obtenus en une seule étape par une réaction à composants multiples connue sous le nom de la réaction de Hantzsch, entre les aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium, en présence de DABCO comme nouveau catalyseur.

Selon la littérature, les deux types de composés issus de la réaction de Biginelli ou de Hantzsch avaient de larges applications dans le domaine thérapeutique et pharmacologique, vu leurs activités puissantes, c'est pour ces effets que ces molécules ont attiré une attention de plus en plus grandissante durant ces dernières années.

L'ensemble des réactions utilisées tout au long de notre travail sont des réactions simples qui se déroulent dans des conditions relativement douces et sans précautions particulières et les rendements sont globalement satisfaisants.

Toutes les structures des molécules préparées ont été élucidées sans difficultés par les méthodes classiques d'analyse que sont la RMN du proton, la RMN du carbone 13 ainsi que l'IR et sont toutes conformes aux données rapportées dans la littérature.

La suite de ce travail sera certainement consacrée à des essais d'activités biologiques en collaboration avec les laboratoires et les services hospitaliers.

# RÉSUMÉ

La réaction de Biginelli et la réaction de Hantzsch sont deux grandes réactions parmi les plus importantes des réactions multi-composantes, qui ont fait l'objet de centaines de publications, donc l'objectif principal de ce travail était la mise au point de nouvelles voies d'accès aux 3,4-dihydropyrimidinones et 1,4-dihydropyridines, selon la réaction de Biginelli et la réaction de Hantzsch respectivement par l'utilisation de nouveaux catalyseurs.

Le premier chapitre de ce mémoire repose sur la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones (DHPMs) et ses dérivés soufrés, selon la réaction générale de Biginelli, qui met en jeu (1 éq.) d'aldéhyde, (1 éq.) d'acétoacétate d'éthyle (ou de la 1,3-pentanedione) et (1 éq.) d'urée (ou la thiourée), dans un milieu sans solvant en présence de *t*-BuOK comme un nouveau catalyseur de type base de Brønsted.

Le deuxième chapitre, est consacré à la synthèse d'une gamme variée de 1,4-dihydropyridines (ou DHPs), suivant la réaction générale de Hantzsch qui se résume en une cyclocondensation à trois composants entre un aldéhyde (1 éq.), l'acétoacétate d'éthyle (2 éq.) et l'acétate d'ammonium (4 éq.), avec quelques modifications qui impliquent l'absence de solvant, et l'utilisation du DABCO (10% mol) comme un catalyseur inédit de cette réaction.

**Mots clés :** Réaction multicomposants, 3,4-dihydropyrimidinones, Biginelli, *t*-BuOK, 1,4-dihydropyridines, Hantzsch, DABCO.

## ABSTRACT

The Biginelli and Hantzsch reactions are among the famous multi-component reactions. Thus, the main object of this work was the development of new methods leading to 3,4-dihydropyrimidinones and 1,4-dihydropyridines, according to the Biginelli and Hantzsch respectively by the use of new catalysts.

The first chapter of this manuscript is based on the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones (DHPMs) and their thiones derivatives, according to the general Biginelli condensation, which involves a one pot condensation of an aldehyde (1 eq), ethyl acetoacetate (1 eq.) (or 1,3-pentanedione) and of urea (1 eq.) (or thiourea) in a solvent free conditions and in the presence of *t*-BuOK as a new catalyst as Brønsted base type.

The second chapter is devoted to the synthesis of a large range of 1,4-dihydropyridines (ou DHPs), following the general Hantzsch reaction which results of a three components cyclocondensation between an aldehyde (1 eq.), ethyl acetoacetate (2 eq.) and ammonium acetate (4 eq.), with some modifications including absence of solvent and the use of DABCO (10% mol) as an original catalyst of this reaction.

**Key words:** multicomponent reaction, 3,4-dihydropyrimidinones, Biginelli, *t*-BuOK 1,4-dihydropyridines, Hantzsch, DABCO.

## المخلص

يعتبر تفاعل بيجينيلى و تفاعل هانتشش ضمن أهم التفاعلات متعددة المركبات، التي كانت لها العديد من المنشورات، لهذا كان الهدف الرئيسي لهذا العمل هو تطوير طرق جديدة للحصول على الديهيدروبييريدين 3,4-dihydropyrimidinones و الديهيدروبييريدين 1,4-dihydropyridine وفقا لتفاعلي بيجينيلى و هانتشش على التوالي و ذلك باستعمال محفزات جديدة.

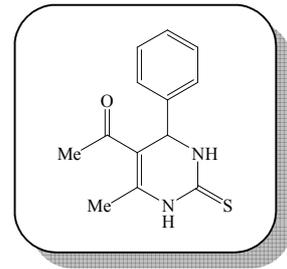
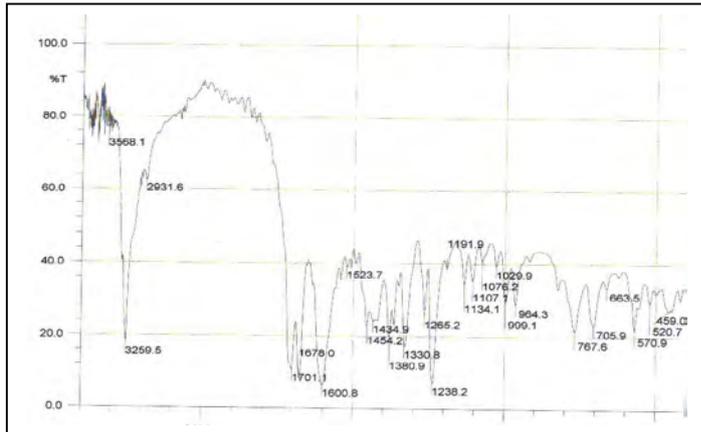
الجزء الأول لهذه المذكرة يرتكز على اصطناع الديهيدروبييريدينون 3,4-dihydropyrimidinones و مشتقاتها الكبريتية، تبعا لتفاعل بيجينيلى العام، و الذي يضم ألدهيد (1 مكافئ)، أسيتوأسيتات الإثيل (1 مكافئ) (او 1.3-بنتانديون)، و اليوريا (1 مكافئ) (او الثيووريا)، في غياب المذيب مع *t*-BuOK كمحفز جديد من صنف قاعدة برونستد.

في حين تم تكريس الجزء الثاني لهذه المذكرة في اصطناع تشكيلة واسعة من الديهيدروبييريدين 1,4-dihydropyridine ، وفقا لتفاعل هانتشش العام، و الذي يتمثل في تكاتف حلقي ثلاثي المكونات هي ألدهيد (1 مكافئ)، أسيتوأسيتات الإثيل (2 مكافئ) ، و اسيتات الأمونيوم (4 مكافئ)، مع بعض التعديلات تضم غياب المذيب و استعمال 10% DABCO (mol) كمحفز أصلي لهذا التفاعل.

**مفاتيح اللفظ:** التفاعلات متعددة المركبات، الديهيدروبييريدينون، 3,4-dihydropyrimidinones بيجينيلى، *t*-BuOK، الديهيدروبييريدين، 1,4-dihydropyridines، هانتشش، DABCO

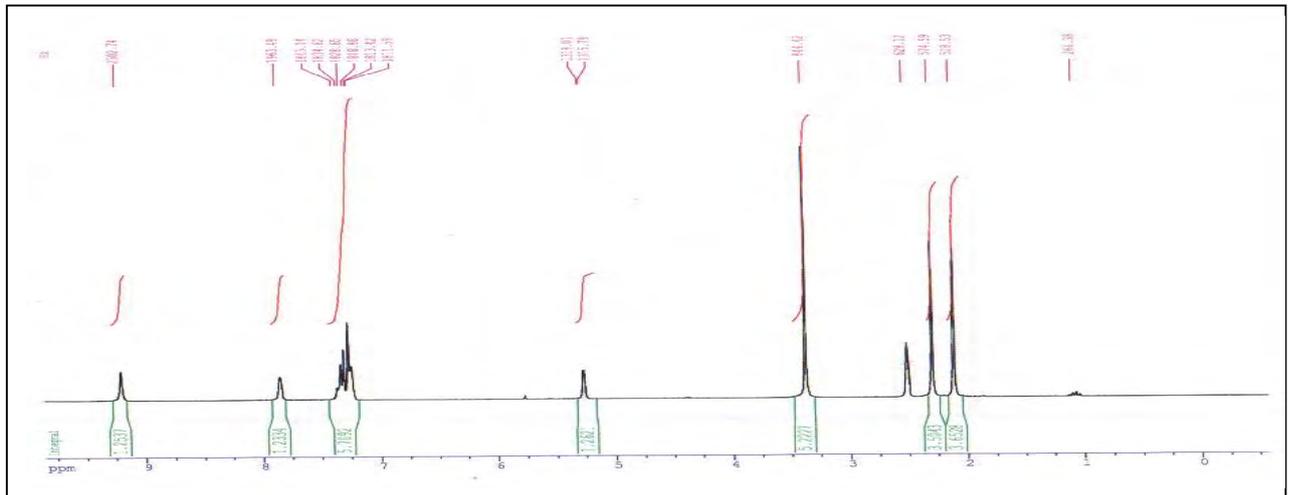




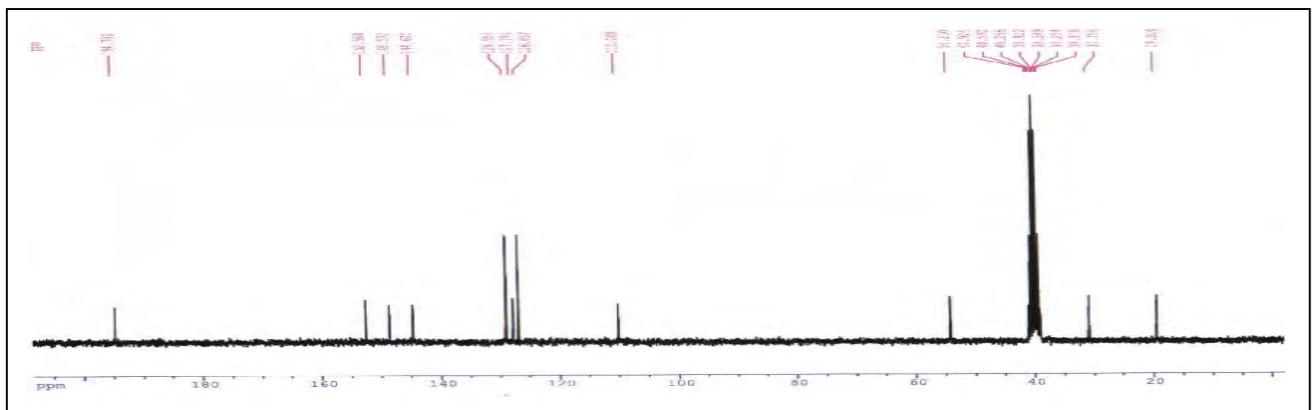


Composé **4i**

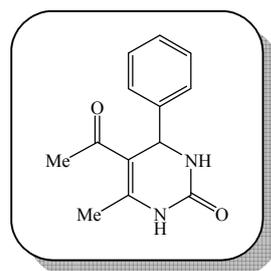
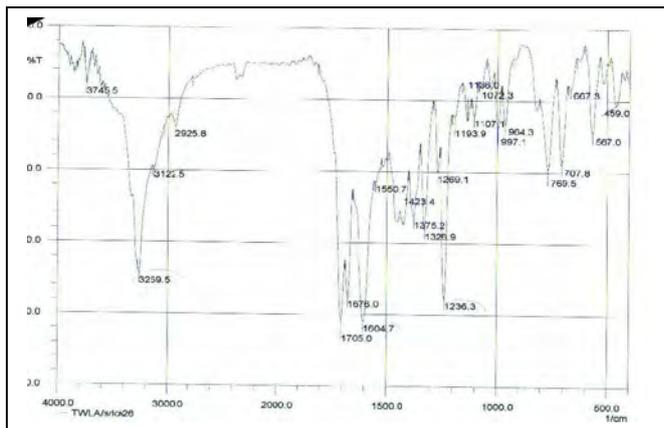
Spectre IR **4i**



Spectre RMN <sup>1</sup>H

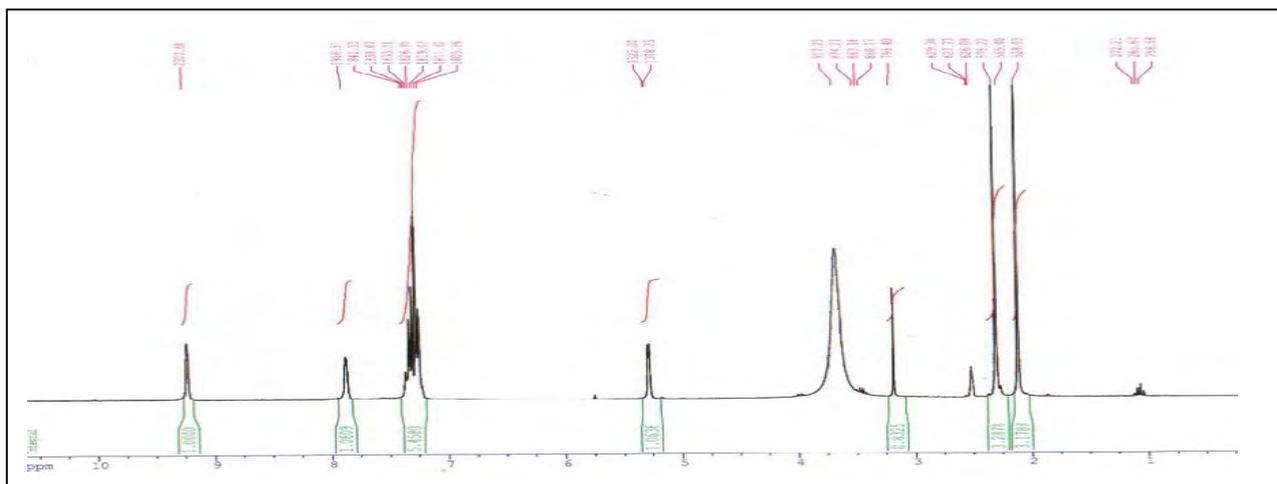


Spectre RMN <sup>13</sup>C

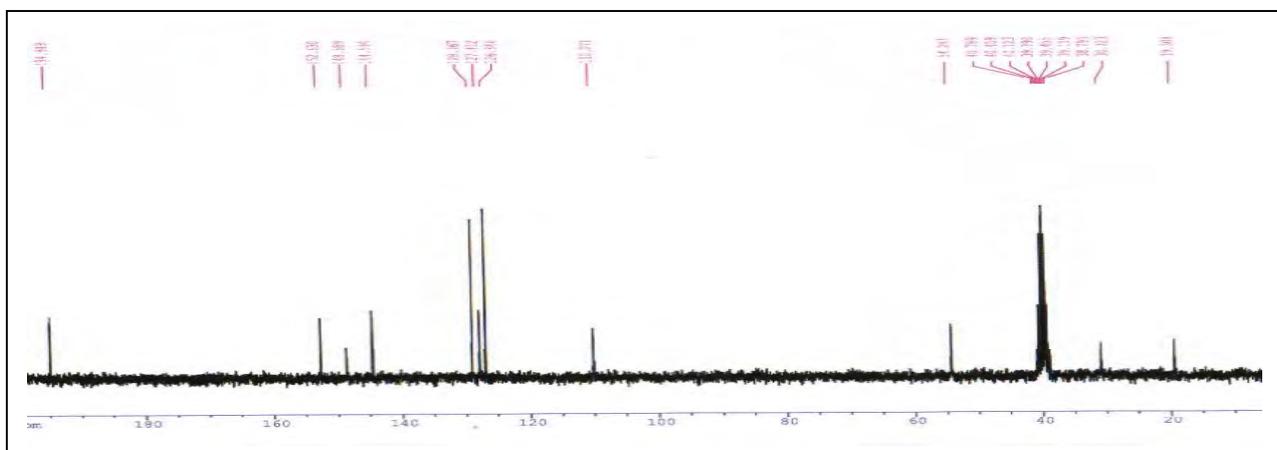


Composé 4j

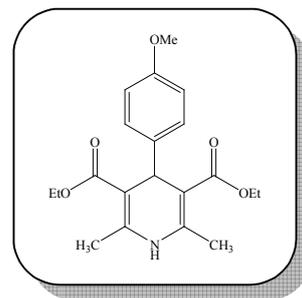
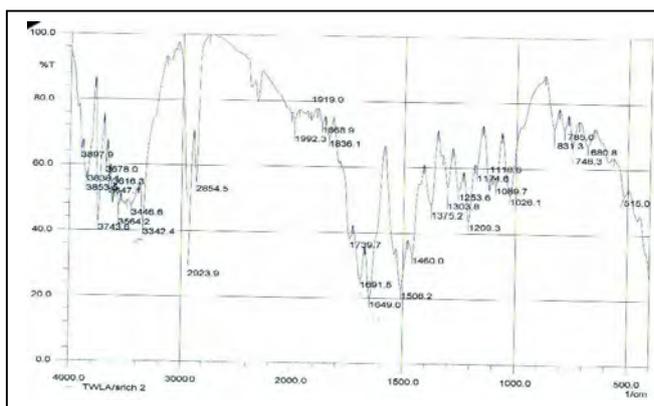
Spectre IR



Spectre RMN <sup>1</sup>H

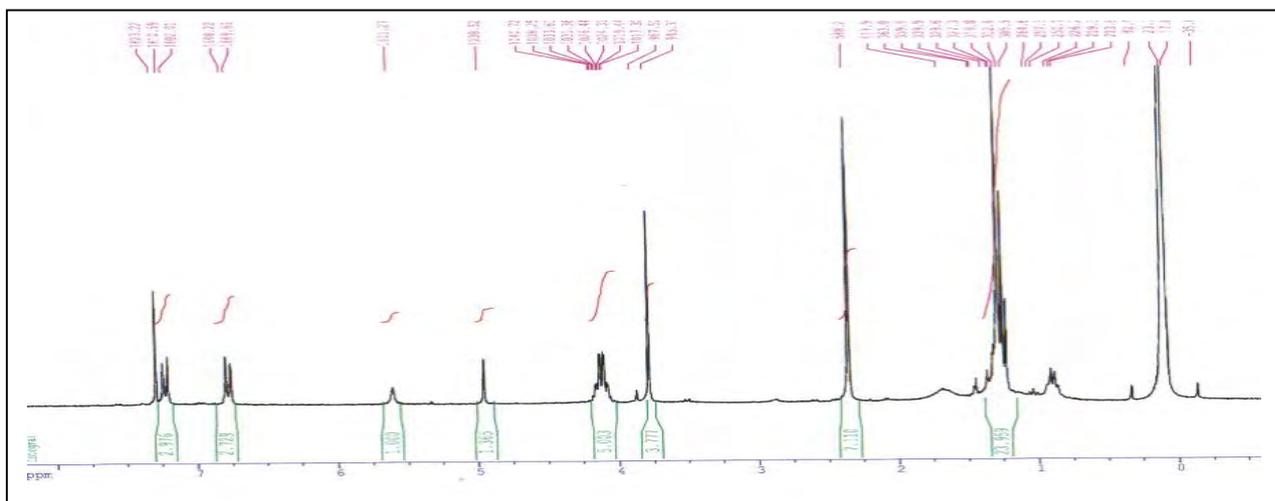


Spectre RMN <sup>13</sup>C

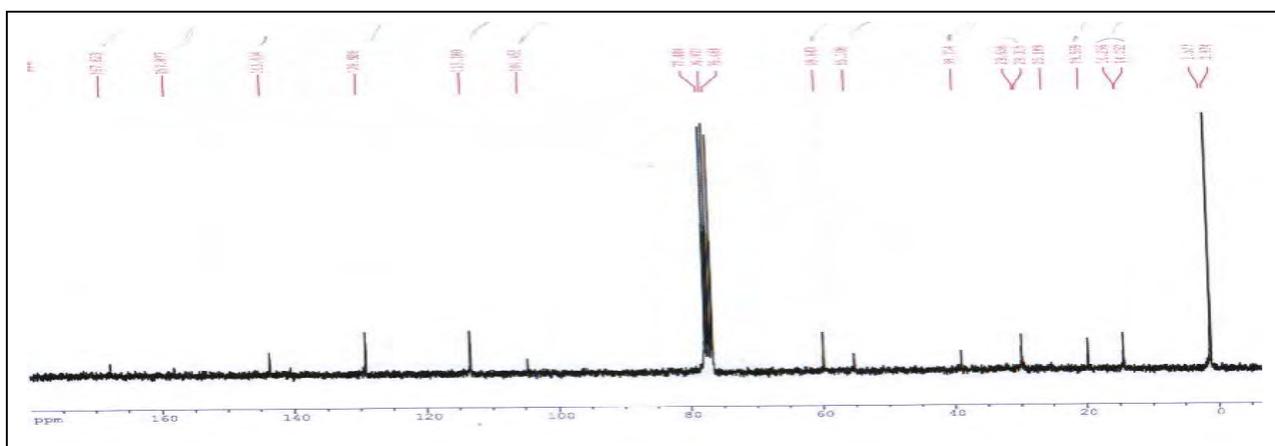


Composé 4'b

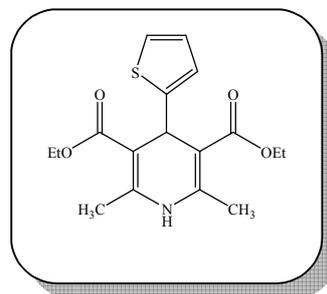
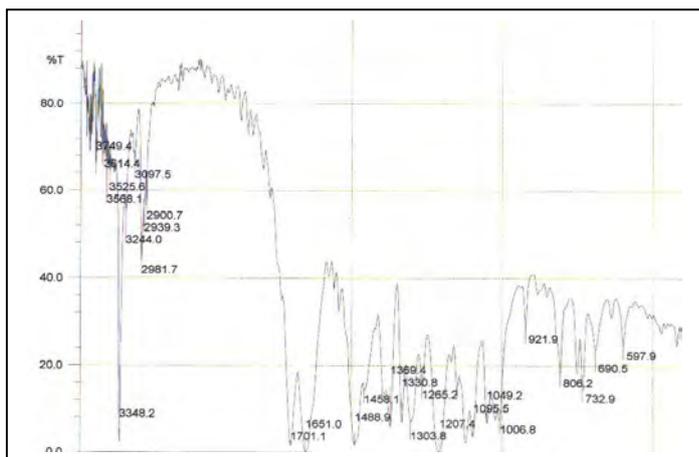
Spectre IR



Spectre RMN  $^1\text{H}$

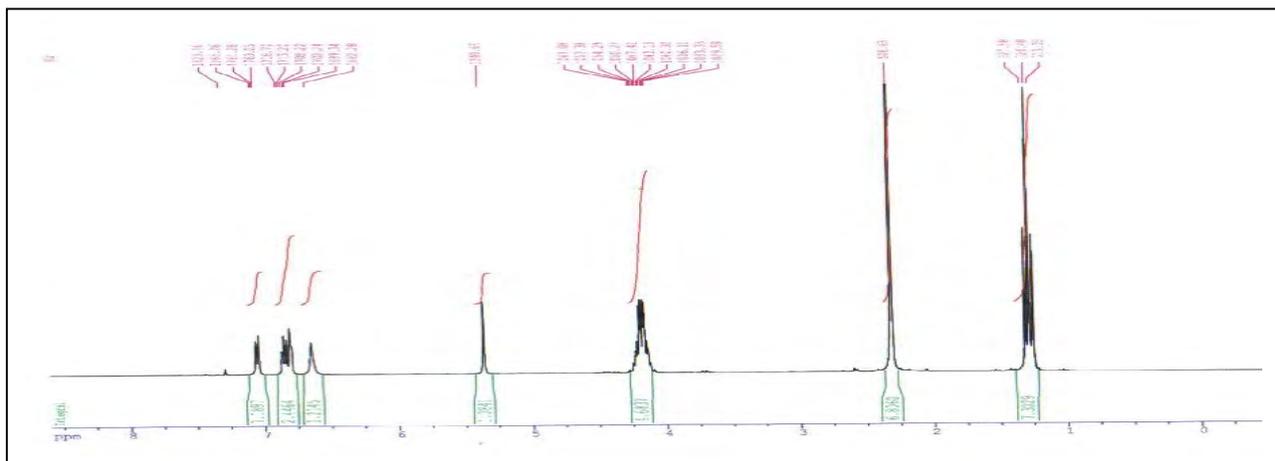


Spectre RMN  $^{13}\text{C}$

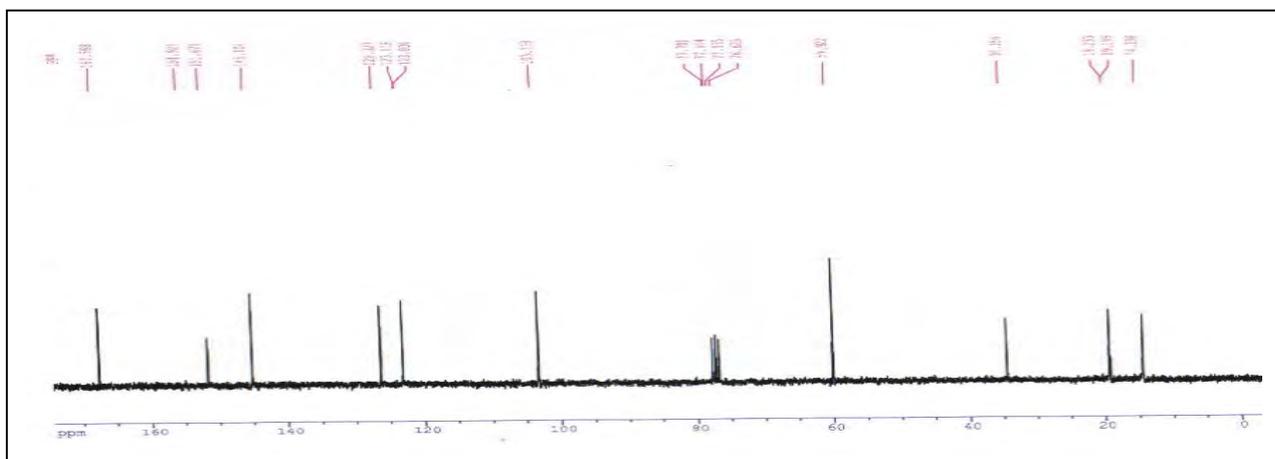


Composé 4'f

Spectre IR 4'f



Spectre RMN <sup>1</sup>H



Spectre RMN <sup>13</sup>C

