

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTER DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MENTOURI-CONSTANTINE
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre.....
Série.....

THESE
PRESENTEE POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT EN
SCIENCES

Spécialité
CHIMIE ORGANIQUE

Option
Synthèse Organique

Par
Amimour Mouna

THEME

PREPARATION DES PRODUITS D'INTERET BIOLOGIQUE :
DERIVES QUINOLEIQUES DE TYPE BAYLIS-HILLMAN ET
DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES VOIES D'ACCES AUX
PRODUITS DE BIGINELLI

Devant le Jury

Président	S. Rhouati	Prof.	Univ. Constantine
Rapporteur	A. Debache	Prof.	Univ. Constantine
Examinatrice	Z. Kabouche	Prof.	Univ. Constantine
Examinatrice	L. Zouiouèche	Prof.	Univ. Annaba
Examineur	N. Aouf	Prof.	Univ. Annaba
Examineur	K. Lamara	Prof.	Univ. Oum El Bouaghi

ANNEE 2009

Remerciements

*À la mémoire de ma grande mère,
À mes chers Parents,
À ma Sœur et mes frères,
À toute ma famille,
À toutes mes Amies*

Avant-propos

Ce travail a été réalisé au laboratoire des substances naturelles d'origine végétale de synthèse organique de la faculté des sciences de l'Université de Constantine, dirigé par le professeur **A. Debache**. Je tiens à le remercier tout particulièrement pour m'avoir accueillie dans son équipe, pour ses conseils scientifiques, son implication et son soutien.

J'adresse mes sincères remerciements au professeur **S. Rhouati**, doyen de la faculté des sciences de l'université de Constantine, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

J'exprime ma profonde gratitude à madame **Z.kabouche**, professeur à l'université de Constantine, d'avoir acceptée de juger mon travail de thèse.

Je tiens également à remercier Madame **L. Zouioueche** et Monsieur **N. Aouf**, Professeurs à l'université d'Annaba, et Monsieur **K. Lamara**, Professeur à l'université d'Oum El Bouaghi, pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail.

Mes remerciements respectueux s'adressent aux docteurs : **A. Belfaiteh** et **B. Boumoud** et à l'enseignants : **A. Benameur**.

J'ai souhaité également remercier les personnes avec qui j'ai travaillé dans le laboratoire : **Malek, Raouf, Hayat, Nacira, Radia, Saida, Souhila et Wassima**.

Mes remerciements s'adressent également à monsieur **A. Haichour** responsable de la RMN et monsieur **A. Benhamoud** responsable de l'IR et l'UV.

J'adresse enfin mes remerciements à mes amies : **Ahlem, Assia, Nadjoua, Hassina, Salima, Souhila** et **Sarah** : je vous remercie pour vos amitiés et pour tout ce que nous avons partagé durant toutes ces années et je vous souhaite plein de bonne chose et du courage.

Abréviation

AINB : azobisisobutyronitrile	TBDPSCI : chlorure de tert-butyl-diisopropylsilyl
BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl	Tf : température de fusion
BINOL : 1,1'-bi-2-naphtol	TFA : acide trifluoroacétique
CCM : chromatographie sur couche mince	TFAA : anhydride de trifluoroacétique
CH₃CN : acétonitrile	TiCl₃ : trichlorure de titane
CH₂Cl₂ : dichlorométhane	TIPSOTf : triisopropylsilyl trifluorométhanesulfonate
mCPBA : acide m-chloroperoxybenzoïque	TMSCl : chlorotriméthylsilane
CSA : acide 10-camphorsulfonique	TMSOTf : triméthylsilyl trifluorométhanesulfonate
DABCO : 1,4-diazabicyclo(2,2,2)octane	TsOH : acide p-toluènesulfonique
DBU : 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undéc-7-ène	
DCC : 1,3-dicyclohexylcarbodiimide	
DCM : dichlorométhane	
DDQ : (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone)	
DIEA : diisopropyléthylamine	
DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine	
DMF : diméthylformamide	
DMSO : diméthylsulfoxyde	
dppe : 1,2-diphénylphosphinoéthane	
EtOH : éthanol	
3-HQD : 3-hydroxyquinuclidine	
IBX : acide iodure halogénobenzoylique	
LAH : hydrure de lithium-aluminium	
MEMCl : chlorure de (2-méthoxyéthoxy)méthyl	
MsCl : chlorure de mésyl	
NBS : N-bromosuccinimide	
POCl₃ : oxychlorure de phosphore	
ppm : partie par million.	
RMN : résonance magnétique nucléaire	
TBAB : bromure de tetrabutylammonium	

Notes techniques

Appareillage utilisé

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

- appareil à transformée de Fourier BRUCKER DPX 250 (250 MHz pour le proton et 62.5 MHz pour le carbone 13 du département de chimie de l'université Mentouri-Constantine.
- Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne. Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré CDCl_3 ou bien dans l'eau deutérée et extrapolés à dilution infinie. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz).
- Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux
s : singulet ; d : doublet ; dd : doublet de doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet...
- Les notations utilisées sont : Cq : carbone quaternaire ; C Ar : carbone aromatique ; sing. : signal ; eq. : équivalent.

Infra-rouge :

Spectromètre à transformée de Fourier Shimadzu F IR-8201 PC. Les échantillons sont examinés, pour les solides, après pastillage dans le bromure de potassium (KBr). Les fréquences d'absorption (ν) sont exprimées en cm^{-1} .

Points de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil à capillaire : fine control Electrothermal capillary.

Chromatographie :

- Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec du gel de silice 60 Merck (0.063-0.2 mm, 70-230 mesh).
- Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60F₂₅₄ (0.2 mm d'épaisseur). Les révélations ont été faites à l'aide d'une lampe U.V. , Iode.

Solvants et réactifs

- Les solvants de chromatographie et de recristallisation sont utilisés sans distillation.
- les solvants utilisés dans les réactions : DMF, toluène, THF, CH_3CN , CH_2Cl_2 et 1,4-dioxane, ont été utilisés sans distillation.

Table des Matières

<u>Introduction générale</u>	1
<u>Bibliographie</u>	6
<u>Chapitre 1 : préparation des dérivés quinoléiques de type Baylis-Hillman</u>	.
Introduction	8
I-1/ Intérêts biologiques de dérivés quinoléiques	10
I-1-1/ Activité anti-malarique	10
I-1-2/ Activité antibactérienne	10
I-1-3/ Activité anti-tumorale	11
I-1-4/ Activité antivirale	12
I-1-5/ Autres activités	13
I-2/ Méthodes de synthèse	14
II-1/ Intérêts biologiques des dérivés de Baylis-Hillman	20
II-1-1/Activité anti-malarique	20
II-1-2/ Activité antiproliférative	20
II-1-3/ autres utilisations	21
II-2/ Réaction de Baylis-Hillman	23
II-2-1/ Mécanisme réactionnel	23
II-2-2/ Influence de la pression	26
II-2-3/ Influence des liaisons hydrogène	27
II-2-4/ Influence des co-catalyseurs	31
II-2-5/ Influence de la température	32
II-2-6/ Influence de la synthèse en phase solide	33
II-2-7/ Influence des liquides ioniques	34
II-2-8/ Utilisation de dérivés de phosphine	35
II-2-9/Autres variantes de la réaction de Baylis-Hillman	36
II-3/ Réaction asymétrique de Baylis-Hillman	42
II-3-1/ Réactifs électrophiles chiraux	42
II-3-2/ Oléfines activées chirales	44
II-3-3/ Bases chirales en catalyse asymétrique	46
II- 4/ Application de l'adduit de Baylis-Hillman dans différents types de réactions	51

II-5/ Application de l'adduit de Baylis-Hillman dans la préparation de produits naturels	69
III/ Résultats et discussion	72
Conclusion	82
IV/ Partie expérimentale	83
Bibliographie	89

Chapitre 2 : développement des nouvelles voies d'accès aux produits de Biginelli

Introduction	102
I/ Intérêts biologiques	104
I-1/ modulateurs des canaux de calcium	106
I-2/ Antagonistes de récepteur de α_{1a} -adrénergique	107
I-3/ Activité anti-proliférative	108
I-4/ inhibiteurs de transporteur d'acides gras (FATP4 : fatty acid transporter)	110
I-5/ Inhibiteurs efficace d'HIV gp-120-CD4	110
II/ Réaction de Biginelli	111
II-1/Mécanisme réactionnel	111
II-2/ Utilisation d'acides protiques	114
II-3/ Utilisation d'acides de Lewis	116
II-4/ Utilisation des sels d'ammonium	128
II-5 / Utilisation de hétéropolyacides	130
II-6/ Utilisation d'acides solides	131
II-7/ Utilisation de polymères	132
II-8/ Utilisation de liquides ioniques	134
II-9/ Utilisation de résines échangeuses d'ions	135
II-10/ Utilisation d'autres catalyseurs	136
II-11/ Utilisation de la synthèse en phase solide	138
II-12/ Autres variantes à multi-étapes	139
III/ Synthèse asymétrique de la réaction de Biginelli	141
VI/ Résultats et discussion	147
VI-1/ Utilisation de l'acide phénylboronique	147
VI-1/ Utilisation de la triphénylphosphine	152
Conclusion	168
V/ partie expérimentale	169

Bibliographie	176
Conclusion générale	184
Annexes	

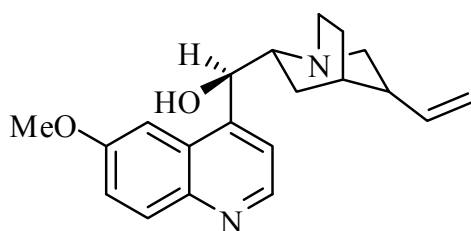
Introduction

générale

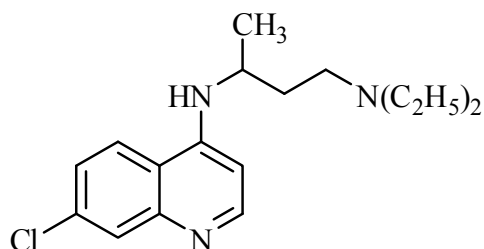
Introduction générale :

L'apparition de nouvelles maladies, la croissance régulière de la résistance bactérienne envers les médicaments existants et l'élimination des effets secondaires de certaines drogues constituent un défi et un impératif de tous les jours pour les chimistes afin de synthétiser de nouveaux produits possédant une efficacité biologique plus importante et plus sélective. Par ailleurs, l'amélioration des conditions opératoires des réactions classiques pour atteindre de meilleurs rendements, tout en respectant l'environnement et la simplicité de ces réactions, est une autre préoccupation des chercheurs et constitue un axe prioritaire de recherche en chimie organique qui fait l'objet d'une attention toute particulière. C'est dans ce cadre global que s'inscrit l'objectif des travaux de cette thèse.

Les activités biologiques des dérivés de la quinoléine, naturels ou synthétiques, sont avérées depuis longtemps. Le plus ancien dérivé, la quinine, isolé de l'écorce de *Quinquina*, est utilisé depuis 1638 comme remède traditionnel anti-malarique [1,2]. La chloroquine possède également une activité anti-malarique intense avec une bonne efficacité et une faible toxicité [3].

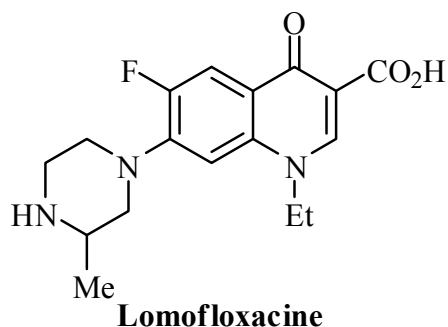


Quinine



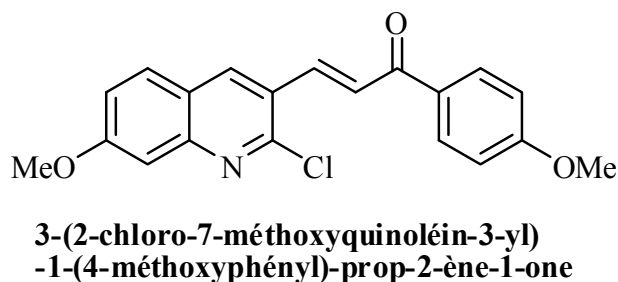
Chloroquine

De nombreux agents anti-bactériens à base quinoléique ont été également rapportés. Les plus actifs sont probablement les quinolones. Certains de ces dérivés présentent une excellente efficacité anti-pathogène [4,5], notamment la lomofloxacine [6], même dans les cas où la pénicilline, les céphalosporines et les aminoglycosides restent sans action.



D'autres activités ont également été révélées dans la littérature parmi elles on peut citer les activités anti-tumorale [7], anti-inflammatoire [8] et anti-virale [9].

En l'occurrence, et pour toutes ces raisons, la synthèse de nouvelles molécules à noyau quinoléique est devenue un défi important pour les chimistes organiciens. Dans ce cadre, nous nous sommes, dans notre laboratoire, depuis quelques années, intéressés à la synthèse de nouvelles molécules quinoléiques à partir des aldéhydes quinoléiques préparés selon la méthode de Meth-Cohn [10]. Il est intéressant de noter que les tests biologiques, *in vitro*, de quelques dérivés quinoléiques préparés justement dans notre laboratoire, ont montré que certains de ces produits présentent une activité anti-cancéreuse bien marquée [11].



Ces résultats nous ont alors encouragés à continuer dans cet axe de recherche. Pour cela, la première partie de ce travail sera consacrée à la fonctionnalisation de quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléique en appliquant la réaction de Baylis-Hillman afin de préparer une nouvelle série de dérivés quinoléiques (schéma 1).

La réaction de Baylis-Hillman constitue actuellement une méthodologie asymétrique intéressante de formation de la liaison C-C à partir de couplage catalytique d'oléfinés activés et de carbones électrophiles conduisant à des classes de molécules hautement

Introduction générale

fonctionnalisées. Parmi ces molécules, certaines possèdent des activités biologiques intéressantes: elles sont anti-malarique [12] et anti- proliférative [13]. Les produits résultant de la réaction de Baylis-Hillman constituent également un réservoir important d'intermédiaires réactionnels précurseurs d'innombrables classes de composés aussi utiles les unes que les autres.

La réaction originale, découverte par Morita en 1968, s'effectue par l'action de l'acroléine sur les aldéhydes en présence de trihexylphosphine [14]. La réaction, très lente avec des mauvais rendements, a été améliorée en 1972 par Baylis et Hillman qui ont utilisé une amine tertiaire, le DABCO, comme catalyseur [15]. Des systèmes catalytiques visant à l'amélioration de la réactivité aussi bien que l'énantiosélectivité utilisant tour à tour des substrats et auxiliaires chiraux, des catalyseurs chiraux ont été alors développés [16].

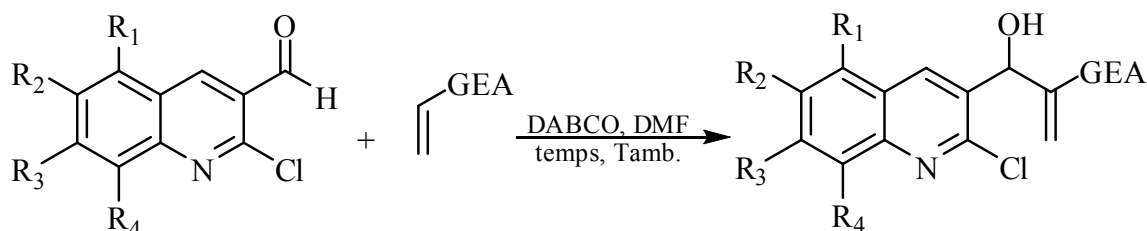


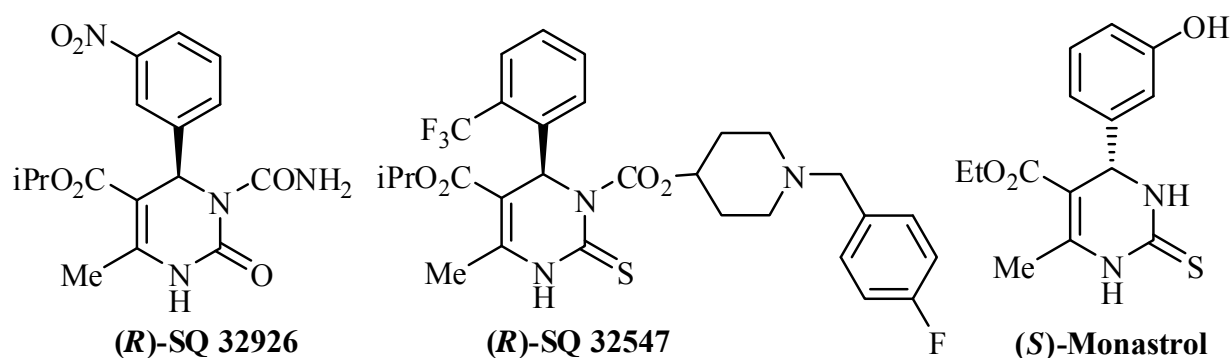
Schéma 1

Les réactions à multicomposants (MCR) [17] sont définies comme étant des processus permettant d'assembler, en une seule étape « *one-pot* », au moins trois réactifs qui vont participer à la structure du produit final. Ces réactions sont des procédés très efficaces qui réunissent rapidité, diversité et complexité moléculaire.

Lorsque de telles réactions permettent de combiner des produits de départ majoritairement commerciaux ou aisément accessibles, elles deviennent de bons outils pour les industries pharmaceutiques, afin de créer des chimiothèques destinées au criblage à haut débit.

La réaction de Biginelli est parmi les premières réactions à composants multiples (MCR) mise en évidence, après celle de Strecker (en 1850) [18] et celle de Hantzsch (en 1882) [19]. Elle a été décrite, en 1893, par le chimiste italien Pietro Biginelli [20] et elle consiste en la condensation du benzaldéhyde, l'urée et l'acétoacétate d'éthyle, dans un milieu fortement acide.

La réaction de Biginelli a, d'emblée, montré son intérêt car les 3,4-dihydropyridin-2-(1*H*)-ones qui en résultent peuvent être biologiquement actives et, par exemple, le (*R*)-SQ 32926 [21] et (*R*)-SQ 32547 [22] ont des propriétés antihypertensives durables et efficaces alors que le (*S*)-monastrol est un anti-cancéreux [23]. Par ailleurs, plusieurs alcaloïdes contenant la structure de noyau de dihydropyrimidine ont été isolés de sources marines, ils possèdent des propriétés biologiques intéressantes [24].



En raison de ces intérêts, la découverte de nouvelles méthodes de synthèse, efficaces et rapides, de ce type de molécules est devenue un challenge très important en synthèse organique. En effet des stratégies de synthèse multi-étapes ont été mises au point, donnant des rendements plus élevés mais perdant la simplicité du protocole original de Biginelli [25-28]. Pour cela, l'intérêt pour développer la réaction originale de Biginelli n'a cessé d'augmenter. En effet, cette réaction connaît un énorme développement, et l'utilisation des acides de Lewis, les acides conjugués des bases faibles, les hétéropolyacides, les liquides ioniques, la synthèse en phase solide et les techniques de micro-onde et ultrasons [29], a permis d'améliorer considérablement les rendements, de diminuer les temps de réaction et de mieux respecter l'environnement, tout en gardant la simplicité de mise en oeuvre.

Dans cette optique, nous allons, dans la deuxième partie de cette thèse, étudier la réaction de Biginelli en proposant deux nouveaux catalyseurs, un acide de Lewis : l'acide phénylboronique et pour la première fois une base de Lewis : la triphénylphosphine (schéma 2).

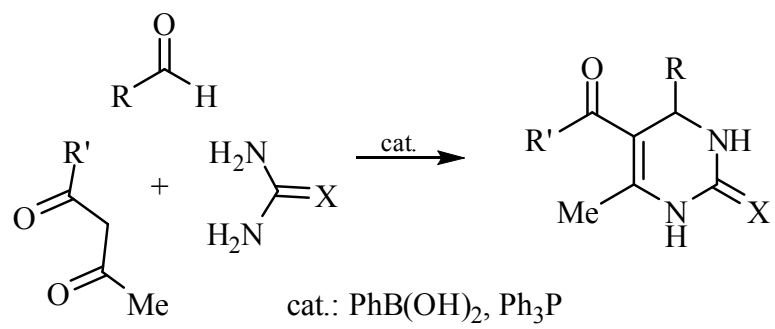


Schéma 2

Bibliographie

Bibliographie :

- [1] A.B. Battersby and B.J.T. Harper, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 3526.
- [2] F.E. Halin, *Ed. Antibiotics. Springer-Verlag, New York*, **1979**, 5, 353.
- [3] N. Whit, *J. Br. Med. Bull.*, **1998**, 54, 703.
- [4] (a) M. Reuman and G.Y. Leshner, Kirk-Othmer. *En Cyc.*, **1992**, 22, 854. (b) D.T.W. Chn, *Drugs Fut.*, **1992**, 17, 1101. (c) J.R. Prous, *Ed. The Year's Drug News, Prous Science, Spain*, **1994**, 215. (d) N. Von Ronsenste and D. adam, *Drugs*, **1994**, 47, 872.
- [5] (a) G. Y. Leshner and M.D. Gruett, *Chem. Abstr.*, **1963**, 58, 7953. (b) D.F. Mc Donald and H.B. Short, *AntimicrobAgent Chemother*, **1964**, 628. (c) R. Mannhold, *Drugs. Future*, **1986**, 11, 89.
- [6] Spinorin, *C. Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.
- [7] (a) G.J. Atwell; B.C. Baguley; W.A. Denny, *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 393. (b) W.A. Denug ; G.J. Atwell ; P.B. Roberts ; R.F. Anderson ; M. Boyd ; G.T.L. Lock ; W.R. Wilson, *J. Med. Chem*, **1992**, 35, 4832. (c) J.C. Bergh ; A. Lazovios ; G. Somogyi ; L. Lengyel ; J. Feher, *Canoer invest*, **1997**, 15(3), 204.
- [8] Y.-L. Chen; Y.-L. Zhao; C.-M. Lu; C.-C. Tzenga; J.-P. Wang, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 4373.
- [9] (a) W.D. Wilson; M. Zhao; S.E. Patterson; R.L. Wydra; L. Janda; L. Streckowski, *Med. Chem. Res.*, **1992**, 2, 102. (b) L. Streckowski; J.L. Mokrosz; V.A. Honkan; A. Czarny; M.T. Cegla; R.L. Wydra; S.E. Patterson; R.F. Schinazi, *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 1739. (c) R.C. Allen, *Annu. Rep. Med. chem.*, **1984**, 22, 117. (d) Spinorin, *C. Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601. (e) M. Baba, *Antimicrob. Agent. Chemether.*, **1997**, 41, 1250. (f) M. Baba, *Mol pharmacol.*, 1998, 53, 1097. (g) Erik De Cheriq, *Mol pharmacol.*, **2000**, 57, 833.
- [10] (a) O. Meth – Cohen ; D.L. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 51, 1287. (b) O. Meth – Cohen ; B. Narine ; B. Tarnowski, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 33, 3111.
- [11] R. Rezig ; M. Chebah ; S. Rouati, *J. Soc. Alg. Chem.*, **2000**, 10 (1), 111.
- [12] (a) M.K. Kundu; N. Sundar; S.K. Kumar; S.V. BathS. Biswas; N. Valecha, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 731; (b) P. Narender; U. Srinivas; B. Gangadasu; S. Biswas; V.T. Rao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 5378.
- [13] L.K. Kohn ; C.H. Pavam ; D. Veronese ; F. Coelho ; J.E. De Carvalho; Wanda P. Almeida, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 738.
- [14] K. Morita ; Z. Suzuki ; H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.

Bibliographie

- [15] A.B. Baylis ; M.E.D. Hillman, *German Patent* 2155113, **1972**; *Chem. Abstr.* **1972**,77,4174q.
- [16] D. Basavaiah ; A. Jaganmohan Rao ; T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811.
- [17] J. Zhu ; H. Bienaymé, *Multicomponent Reaction*, **2005**.
- [18] A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
- [19] A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
- [20] P. Biginelli, *Gazz. Chem. Ital.*, **1893**, 23, 360.
- [21] K.S. Atwal ; B.N. Swanson ; S.E. Unger ; D.M. Floyd ; S. Moreland ; A. Hedberg ; B.C. O'Reilly, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 806.
- [22] G.C. Rovnyak ; K.S. Atwal ; A. Hedberg ; S.D. Kimball ; S. Modberg ; S.D. Kimball ; S. Moreland ; J.Z. Gougoutas ; B .C. O'Reilly ; J. SchwartzM.F. Malley, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 3254.
- [23] (a) C.O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, 35, 1043. (b) S. DeBonis ; J.P. Simorre ; I. Crevel ; L. Lebeau ; D.A. Skoufias ; A. Blangy ; C. Ebel ; P. Gans ; R. Cross ; D.D. Henckney, *Biochemistry*, **2003**, 42, 338.
- [24] A.D Patil ; N.V. Kumar ; W.C. Kokke ; M.F. Bean ; A.J. Freyer ; C. De Brosse ; S. Mai ; A. Truneh ; D.J. Faulkner ; B. Carte ; A.L. Breen ; R.P. Hertzberg ; R.K. Johnson ; J.W. Westley ; B.C.M. Potts, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1182.
- [25] J. Barluenga ; M. Thomas ; A. Ballesteros ; L.A. Loez, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4573.
- [26] K.S. Atwal ; G.C. Rovnyak ; B.C. O'Reilly ; J. Schwartz, *Org. Chem.*, **1989**, 54, 5898.
- [27] C.O. Kappe ; W.M.F. Fabian ; M.A. Semones, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 2803.
- [28] B.C. O'Reilly ; K.S. Atwal, *Heterocycles*, **1987**, 26, 1185.
- [29] J. Zhu ; H. Bienaymé, *Multicomponent Reaction*, **2005**, 95.

Chapitre 1

Préparation des dérivés quinoléiques de type Baylis-Hillman

Introduction :

Le motif quinoléique se retrouve dans les structures de nombreux produits naturels dont la plupart possèdent des propriétés physiologiques et biologiques fort intéressantes [1]. Les dérivés de la quinoléine ont par ailleurs été développés pour traiter de nombreuses maladies telles que : malaria [2], HIV [3], tumeurs [4] et infections bactériennes [5]. De plus, plusieurs quinoléines substituées jouent un rôle d'antagonistes de divers récepteurs parmi lesquels : endothélium [6], 5HT₃ [7], NK-3[8] et leucotriène [9,10], ou agissent comme inhibiteurs : gastriques (H⁺/K⁺)–Atipase [11], dihydrotate déhydrogénase [12] et 5-lipoxygénase [13].

Par ailleurs, les quinoléines multisubstituées sont des syntons précieux. Elles ont été utilisées dans la préparation de structures avec amélioration de propriétés photoniques et électroniques, et par conséquent amélioration de propriétés biologiques des molécules [14].

Plusieurs méthodes de synthèse de dérivés quinoléiques ont été rapportées dans la littérature [15], mais à cause de l'importance de leurs propriétés biologiques, le développement de nouvelles méthodes simples, pratiques et efficaces de synthèse de nouveaux dérivés quinoléiques différemment substitués demeure une préoccupation de nombreux chercheurs.

Pour cela, dans notre laboratoire, et pendant quelques années, nous avons développé un axe de recherche qui consiste à préparer des molécules quinoléiques à partir de dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine dans l'espoir qu'elles possèderaient des activités biologiques et pour être également utilisées comme précurseurs dans d'autres réactions. C'est ainsi que nous avons préparé une série de nouveaux dérivés quinoléiques en partant de quelques dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine en appliquant une réaction importante en synthèse organique, appelée : réaction de **Baylis-Hillman**.

La réaction de Baylis-Hillman constitue actuellement une méthodologie asymétrique de formation de la liaison C-C à partir du couplage catalytique d'oléfines activées et de carbones électrophiles conduisant à des classes de molécules hautement fonctionnalisées. La réaction originelle, découverte par Morita en 1968, s'effectue par l'action de l'acroléine sur les aldéhydes en présence du trihexylphosphine [16]. La réaction, très lente et avec de mauvais rendements, a été améliorée en 1972 par le

couple allemand A.B. Baylis et M.G.D. Hillman qui ont utilisé des amines tertiaires et dont le DABCO comme catalyseurs [17].

Par ailleurs cette réaction devient parmi les plus importantes réactions en synthèse organique, ceci notamment pour deux avantages essentiels :

- D'un côté, parce que cette réaction, bien qu'elle soit un peu lente, est généralement réalisée en une seule étape, à température ambiante, et sous conditions douces.
- D'un autre côté, les adduits de Baylis-Hillman ont montré des activités biologiques et sont des précurseurs de produits biologiquement actifs. Ainsi, ces produits ont été utilisés dans diverses réactions pour préparer différents produits naturels. Pour cela le mérite revient aux travaux de Drewes [18] et de Basavaiah [19] qui ont permis de redécouvrir l'importance de la réaction en l'étendant à l'action de systèmes vinyliques activés non seulement sur les aldéhydes mais aussi sur les autres systèmes hétéroinsaturés (Imines, tosylamines, α -cétoesters, fluoroesters, etc...), ou sur les simples oléfines activées.

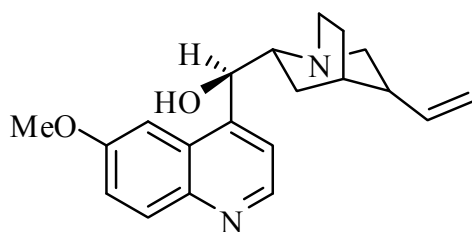
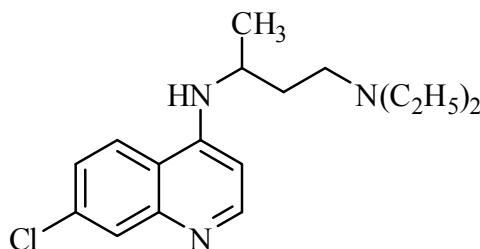
Des systèmes catalytiques visant à l'amélioration de la réactivité aussi bien que l'énantiosélectivité utilisant tour à tour des substrats et auxiliaires chiraux ou encore des catalyseurs chiraux ont été également développés [20].

I-1/ Intérêts biologiques des dérivés quinoléiques :

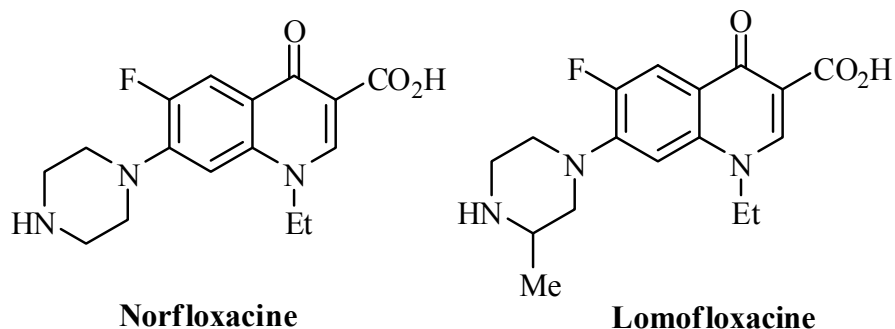
L'intérêt porté à la famille de la quinoléine résulte de leurs nombreuses propriétés biologiques. En effet ces produits présentent généralement des activités anti-malarique, anti-tumorale, anti-inflammatoire, antibactérienne, antivirale....

I-1-1/ Activité anti-malarique :

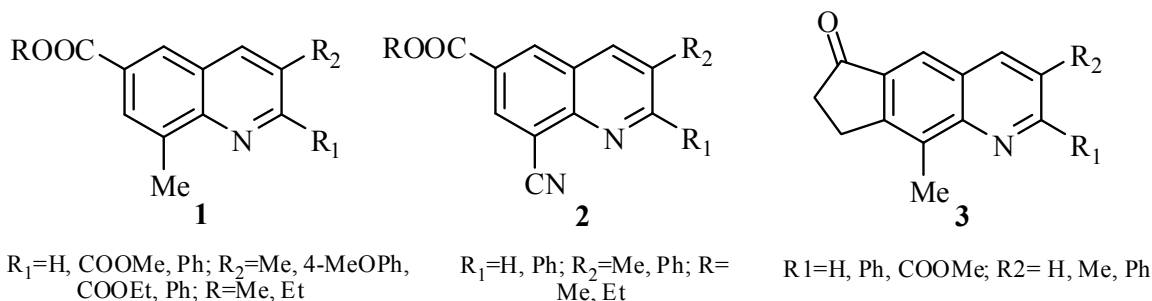
Les infections liées à des parasites de la malaria sont responsables de million de morts chaque année [21-23]. *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* sont les parasites les plus meurtriers de la malaria humaine. Les dérivés quinoléiques tels que la quinine [24, 25] présentent depuis longtemps des activités anti-malariques intéressantes. Pour sa disponibilité, sa bonne efficacité et sa faible toxicité, durant quelques années, la chloroquine a été utilisée comme un bon remède anti-malarique. Par ailleurs, l'activité de la chloroquine et autres dérivés analogues a diminué à cause de développement de résistance de parasites de la malaria [26]. Pour cette raison, la découverte de nouveaux agents anti-malariques efficaces et peu toxiques constitue un autre défi pour les chimistes [27].

**Quinine****Chloroquine****I-1-2/ Activité antibactérienne :**

De nombreux agents anti-bactériens à base de la quinoléine ont été rapportés dans la littérature, notamment les quinolones possédant une fonction carboxylique en position 3 [28, 29], tels que : la Norfloxacin [30] et la Lomofloxacin [31]. Cette dernière présente une excellente efficacité anti-pathogène même dans les cas où la pénicilline, les céphalosporines et les aminoglycosides restent sans action.

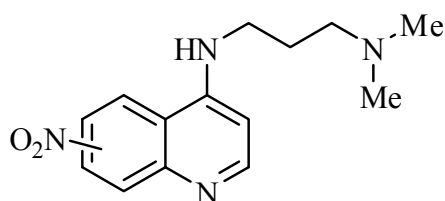


La croissance régulière des résistances bactériennes envers les médicaments existants, pose un grand problème en antibactériothérapie et nécessite de trouver une nouvelle classe d'agents antibactériens. Dans ce contexte Narender et coll. [32] ont synthétisé trois nouvelles séries de dérivés multisubstitués quinoléiques (**1**, **2**, **3**) représentées ci-dessous, en appliquant la réaction de Baylis-Hillman. Les activités antimicrobienne et antifongique des trois séries ont été étudiées, *in vitro*, vis-à-vis de *Bacillus subtilis*, *Bacillus sphaericus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella aerogenes* et *Chromobacterium violaceum* et vis-à-vis de *Aspergillus niger*, *Chrysosporium tropicum* et *Rhizopus oryzae*, et les résultats obtenus montrent la présence d'une activité bonne à modérée.



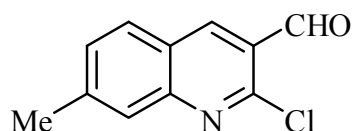
I-1-3/ Activité anti-tumorale :

L'activité anti-tumorale de dérivés quinoléiques a été aussi révélée dans la littérature [4a]. Parmi les molécules actives on peut citer les dérivés 4-[(3-diméthylamino)propylamino]nitroquinoléine [4b].

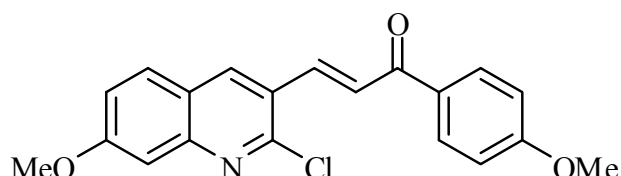


**4-[(3-diméthylamino)propylamino]
nitroquinoléine**

D'un autre côté, des tests biologiques effectués, *in vitro*, sur quelques dérivés quinoléiques synthétisés dans notre laboratoire, ont montré que le 2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine possède une activité anti-oxydante bien marquée [33], alors que le 3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléine-3-yl)-1-(4-méthoxyphényl)-prop-2-ène-1-one a prouvé une activité anti-cancéreuse (cytotoxicité) envers les cellules humaines K562 (ID₅₀ < 7.5 µg/ml) [34].

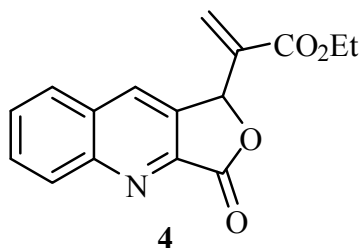


**2-chloro-3-formyl
-7-méthylquinoléine**



**3-(2-chloro-7-méthoxyquinoléine-3-yl)
-1-(4-méthoxyphényl)-prop-2-ène-1-one**

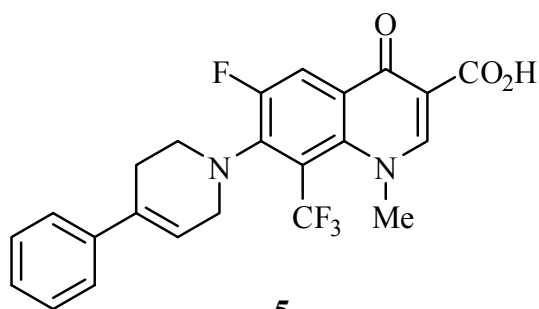
Plus récemment, une équipe Brésilienne a démontré l'activité antiproliférative, *in vitro*, de quelques molécules préparées à partir de la réaction de Baylis-Hillman, sur huit lignées cellulaires tumorales humaines. Parmi ces molécules le dérivé phtalique quinoléique (4), représenté ci-dessous, exhibe la meilleure activité antiproliférative contre toutes les lignées cellulaires utilisées [35].



4

I-1-4/ Activité antivirale :

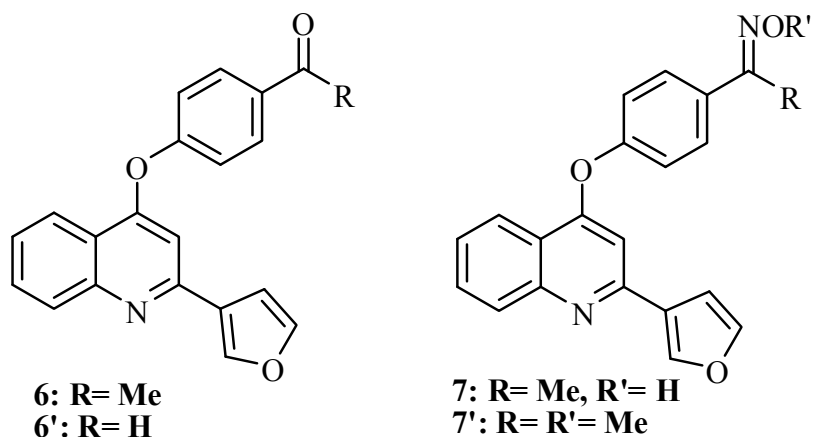
Depuis l'émergence du SIDA associé au HIV (*human immunodeficiency virus*), la découverte de nouveaux composés antiviraux est devenue une priorité pour la recherche. Dans ce cadre, il est démontré que le dérivé quinoléique (5) représenté ci-dessous possède une bonne capacité d'inhiber la réplication du virus de sida (HIV-1) dans les cellules infectées chroniquement [3e, 3f].



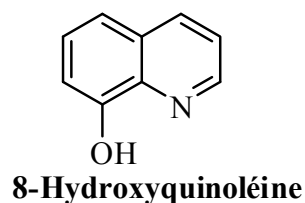
5

I-1-5/ Autres activités :

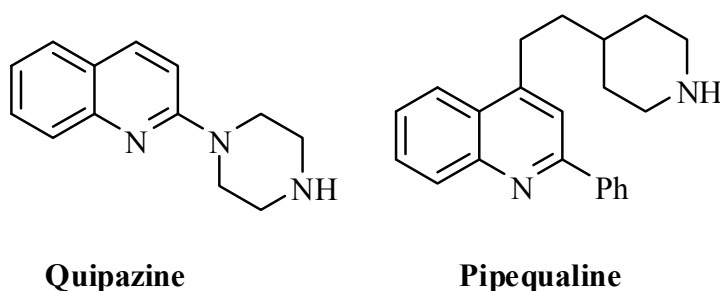
Récemment, une évaluation biologique a été entreprise sur certains dérivés synthétiques de type 2-(furan-2-yl)-4-phénoxyquinoléine. Les résultats préliminaires ont montré que quelques uns (composés représentés ci-dessous **6**, **6'**, **7** et **7'**) possèdent une potentielle activité anti-inflammatoire [36].



La 8-hydroxyquinoléine et ses dérivés, sont des dérivés amoebicides de contact, utilisés également comme désinfectants intestinaux en cas de dysenterie à *Shigella* [37].



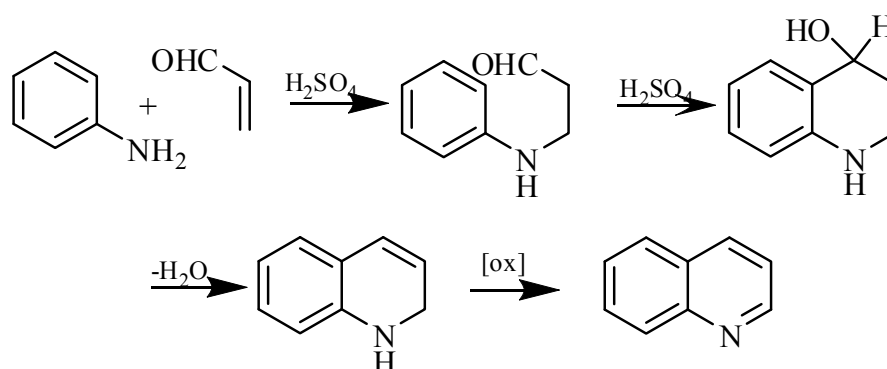
Pour les maladies psychiques, la Pepiqualine est utilisée comme anxiolytique [38], et la Quipazine comme antidépresseur [39].



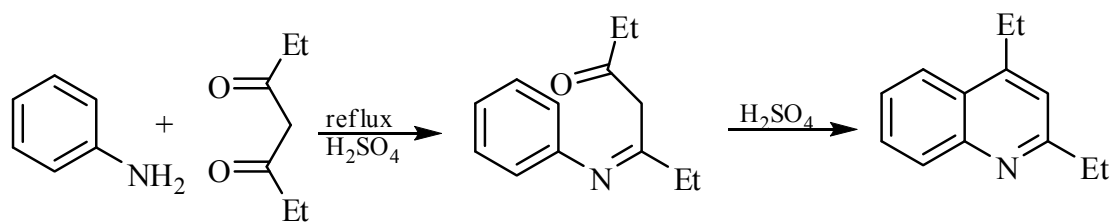
I-2/ Méthodes de synthèse :

De nombreuses méthodes de synthèse de dérivés quinoléiques ont été rapportées dans la littérature [15]. Dans ce qui suit, nous allons présenter quelques unes parmi les plus significatives :

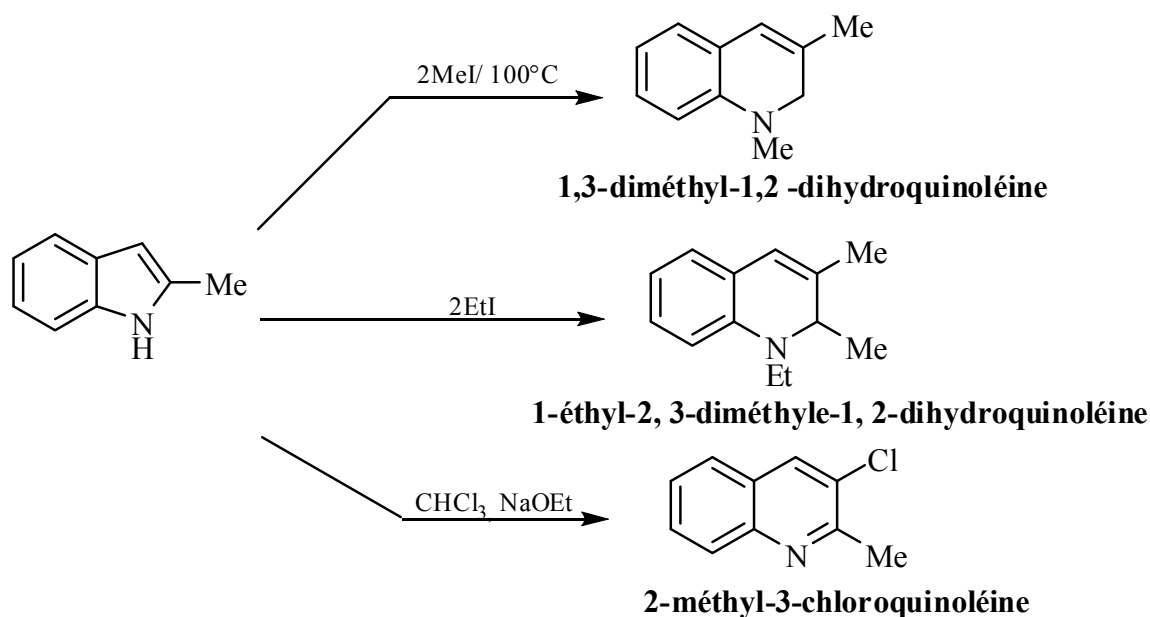
La première synthèse a été réalisée en 1879 par Koenig [15], en partant des alkylanilines. Ultérieurement, en 1880, Skraup et coll. [40] ont proposé une méthode consiste au chauffage de l'aniline avec le glycérol en présence de l'acide sulfurique, suivi par une réaction d'oxydation (**schéma 1**) :

**Schéma 1**

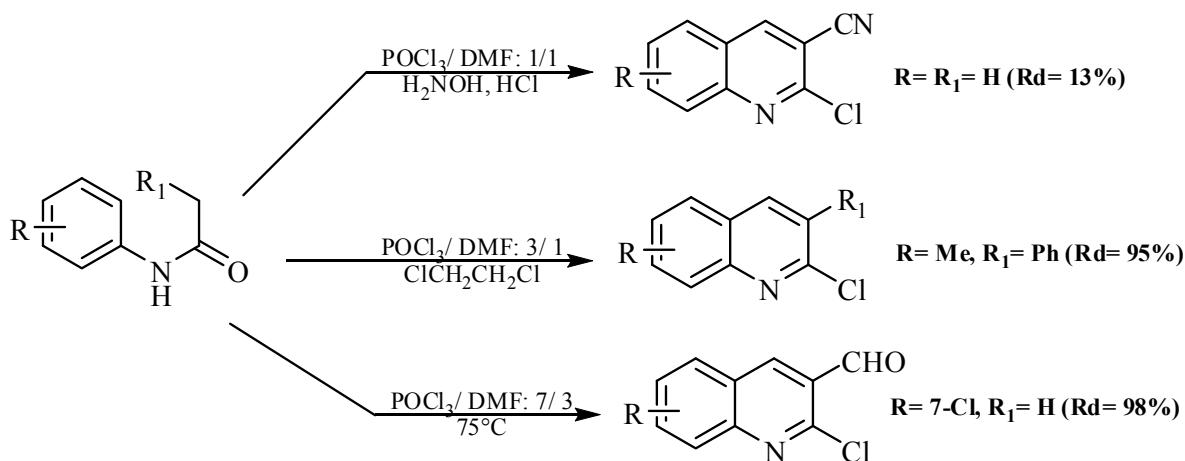
La synthèse de Combes [41] permet de préparer les dérivés 2,4-disubstitués quinoléines par la condensation des 1,3-dicétones avec les dérivés de l'aniline, en présence de l'acide sulfurique: un exemple est représenté dans le schéma ci-dessous (**schéma 2**).

**Schéma 2**

L'extension de noyau indolique par l'action des halogénures d'alkyles [42] ou de chloroforme en présence de l'éthanolate de sodium [43] permet aussi d'accéder aux dérivés quinoléiques (**schéma 3**).

**Schéma 3**

Meth-Cohn et coll. [44] ont publié plusieurs travaux de la synthèse de dérivés quinoléiniques par l'action du réactif de Vilsmeier. En effet, ils ont étudié la cyclisation de différents dérivés de l'acétanilide en fonction du rapport POCl_3/DMF (schéma 4).

**Schéma 4**

La synthèse de dérivés quinoléiniques en utilisant les adduits de Baylis-Hillman:

Concernant la synthèse de dérivés quinoléiniques en partant de l'adduit de Baylis-Hillman, deux mises au point rassemblent les diverses approches envisagées [20, 45]. En général les auteurs réalisent la synthèse suivant trois stratégies :

La première stratégie repose sur une synthèse, en une seule étape, suivant la séquence réactionnelle S_N2' - S_N aromatique-élimination en partant des dérivés de Baylis-Hillman dérivant d'o-halogénobenzaldéhyde, dont Kim et collaborateurs [46] ont développé une efficace méthodologie de synthèse de dérivés quinoléiques avec de bons rendements (71-79%), en faisant réagir les dérivés N-tosylamine des produits de Baylis-Hillman et le N-tosylamide. La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma 5.

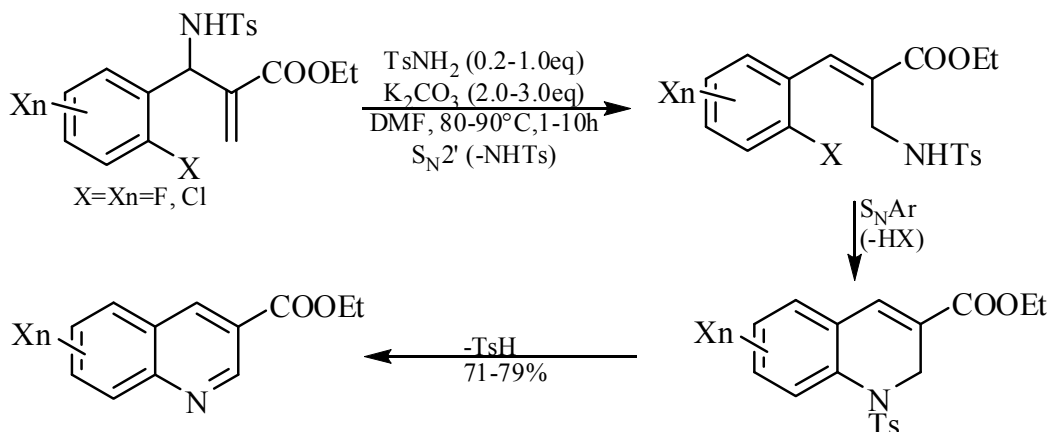


Schéma 5

De même, les dérivés acétates des produits de Baylis-Hillman ont été convertis aux mêmes dérivés quinoléiques précédents. Cependant, cette réaction donne un produit secondaire; ce qui conduit à la diminution des rendements [47]: la séquence réactionnelle est représentée ci-dessous (schéma 6).

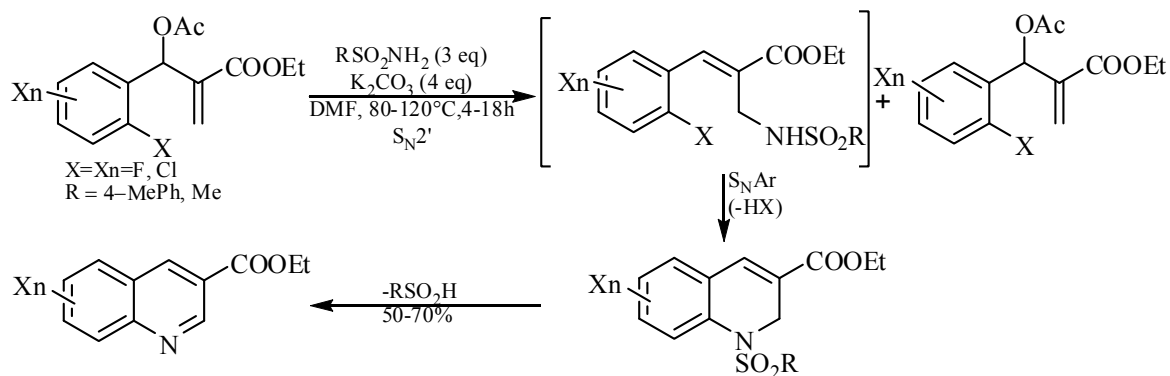


Schéma 6

Selon la même stratégie, récemment, les produits de Baylis-Hillman, préparés à partir de 2-chloronicotinaldéhyde et l'acrylate d'éthyle (méthyle) ou cyclopent-2-èn-1-one, ont été mis en jeu dans une condensation avec le nitroéthtane ou le cyanoacétate d'éthyle pour aboutir aux quinoléines multisubstituées, avec des rendements très élevés [35] (schéma 7).

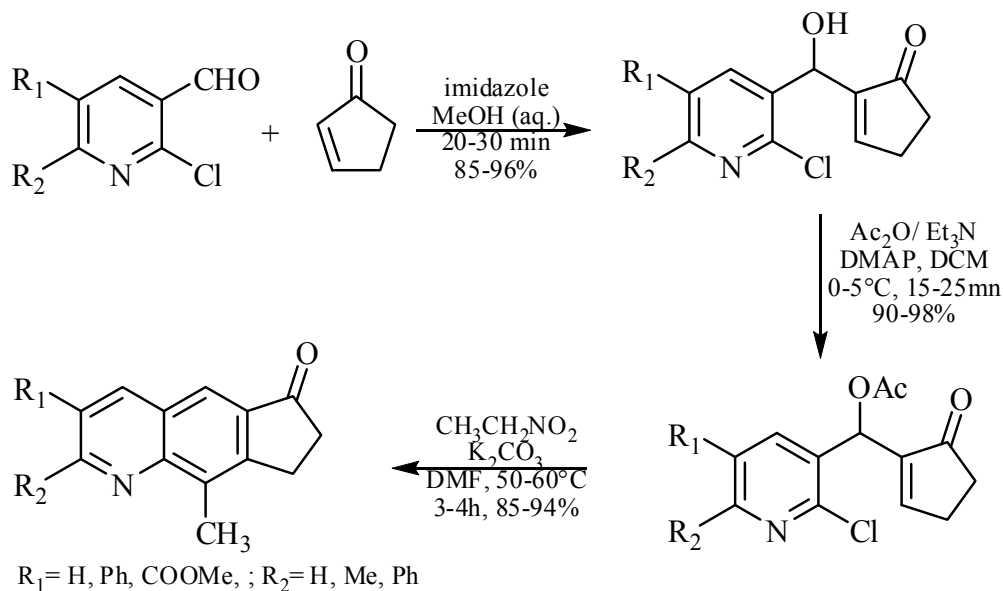
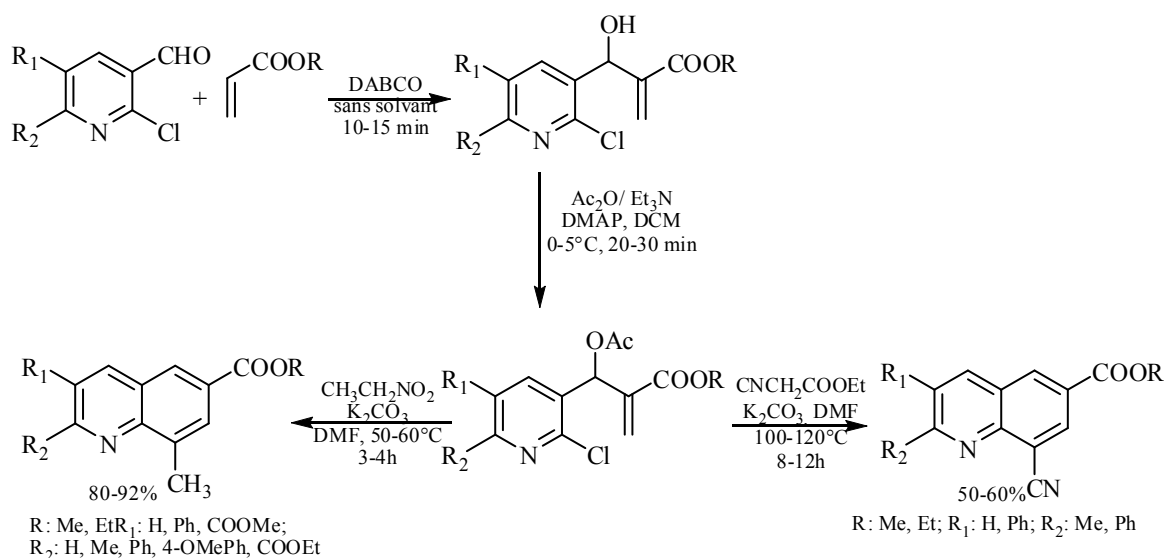
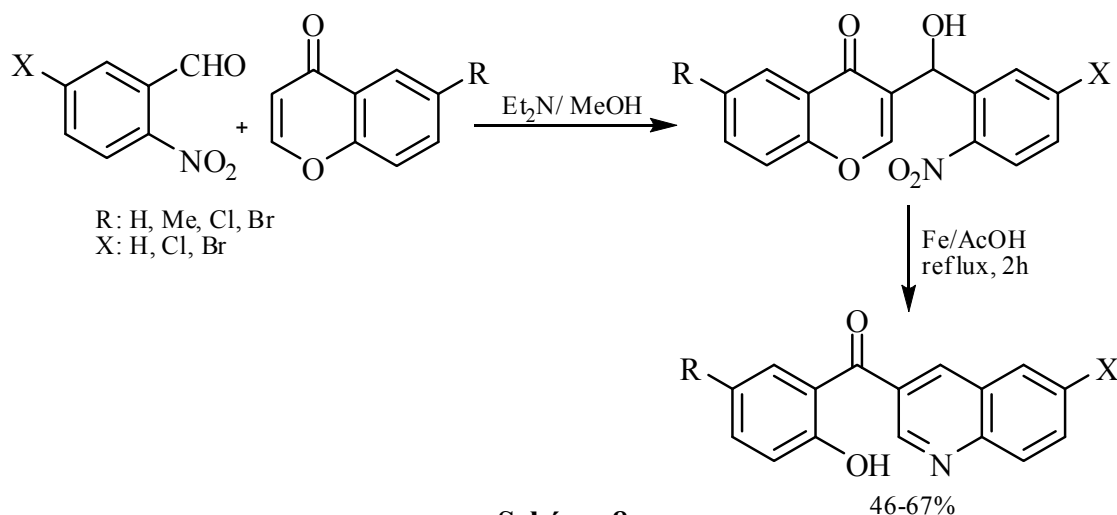
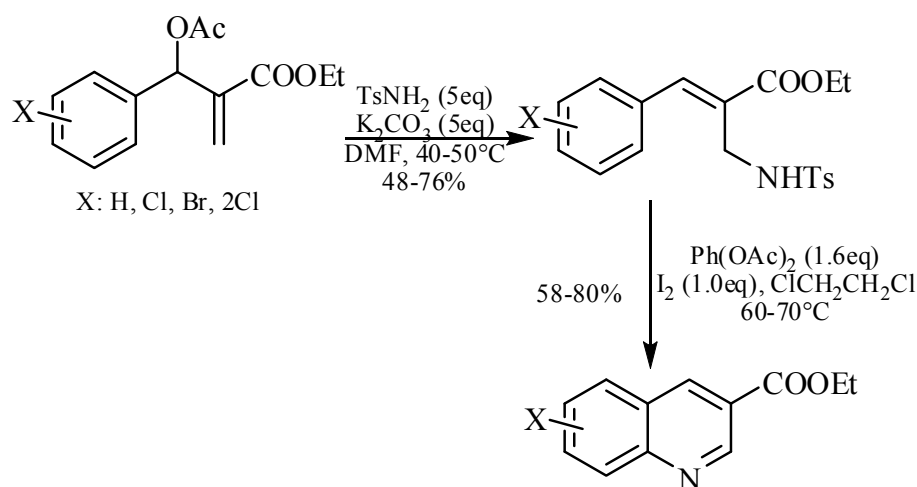


Schéma 7

Dans la deuxième stratégie, les produits de Baylis-Hillman utilisés sont préparés à partir d'o-nitrobenzaldéhydes: l'étape "clé" est une cyclisation intramoléculaire qui est déclenchée par l'action de l'acide trifluoroacétique (TFA) [48] ou suivant une réaction photochimique [49] ou par une hydrogénation catalytique ($H_2/Pd-C$) [50] ou encore sous l'influence de $Fe/AcOH$ [51]. Selon cette stratégie, une synthèse simple et pratique de dérivés de 3-(2-hydroxybenzoyl)quinoléine a été rapportée récemment [52] et est illustrée dans le schéma ci-dessous (**schéma 8**).

**Schéma 8**

La troisième stratégie décrite par Kim et coll. [53] met en jeu les dérivés acétates de produits de Baylis-Hillman obtenus à partir du benzaldéhyde et ses dérivés halogénés. Cette méthode commence par une substitution nucléophile de type S_N2' suivie par une cyclisation oxydative à l'aide de $PhI(OAc)_2$ selon la séquence réactionnelle représentée ci-dessous (**schéma 9**).

**Schéma 9**

Depuis quelques années, un axe de recherche a été développé dans notre laboratoire portant sur la synthèse et l'évaluation de l'activité biologique de dérivés originaux de la quinoléine [54, 55] (schéma 10) en partant de dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine différemment substitués préparés par la réaction de Meth-Cohn.

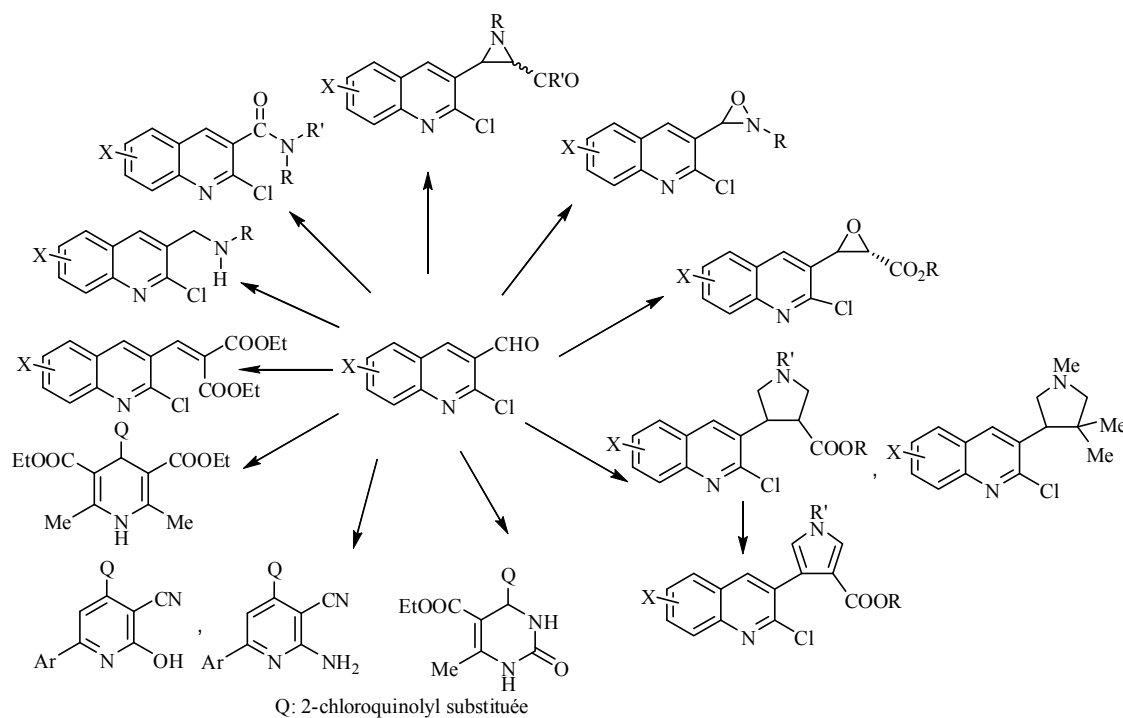


Schéma 10

Dans ce contexte, nous avons appliqué la réaction de Baylis-Hillman avec quelques dérivés de 2-chloro-3-formylquinoléine pour accéder à une nouvelle série de quinoléines multifonctionnelles du type (3-hydroxy-3-(2'-chloroquinoly)-2-méthylènepropano(nitrile)ate d'éthyle (schéma 11), dans l'objectif d'être utilisés comme précurseurs dans différentes réactions et pour étudier leurs activités biologiques.

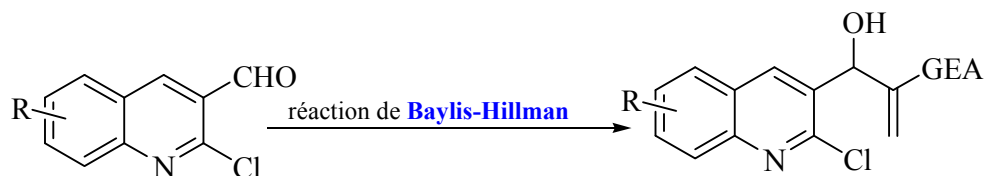


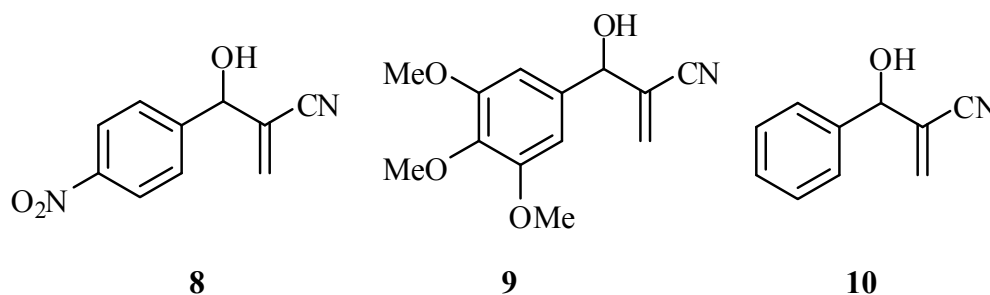
Schéma 11

II-1-Intérêts biologiques des dérivés de Baylis-Hillman

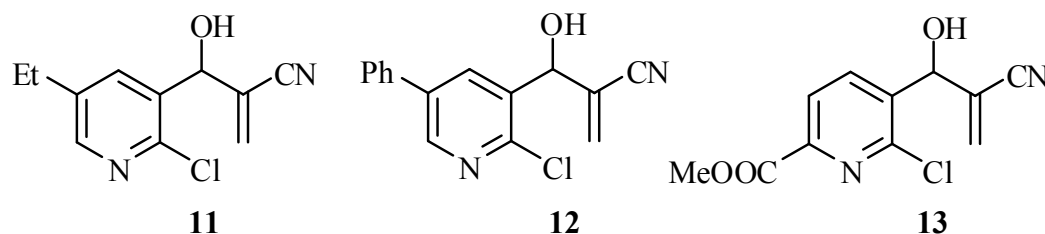
Dans la littérature, les informations concernant les propriétés biologiques de produits obtenus par la réaction de Baylis-Hillman sont relativement limitées. Dans ce qui suit nous allons présenter quelques exemples :

II-1-1/Activité anti-malarique :

Les produits multifonctionnels obtenus par la réaction de Baylis-Hillman possèdent généralement des activités anti-malariques. En effet, Bath et coll. [56] ont étudié l'activité anti-malaria de quelques dérivés de 3-hydroxy-3-aryl(hétéroaryl)-2-méthylènepropanonitrile, préparés par la condensation de Baylis-Hillman de l'acrylonitrile avec les aryl(hétéroaryl)carbaldéhydes, et ils ont montré que les trois dérivés représentés ci-dessous (**8**, **9** et **10**) possèdent une activité *in vitro* anti-malarique contre les *Plasmodium falciparum*.

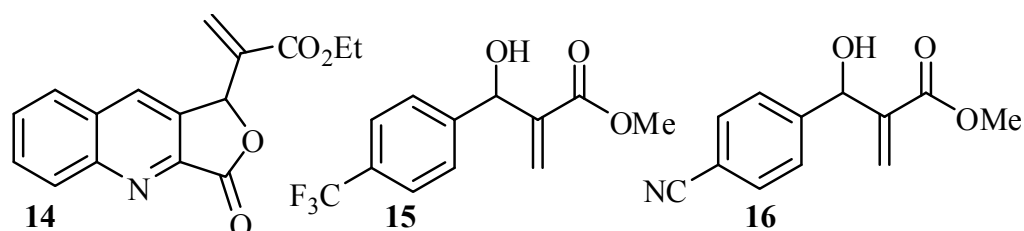


De même, les tests biologiques de six nouveaux produits de Baylis-Hillman préparés à partir de 2-chloronicotinaldéhyde montrent que les trois dérivés représentés ci-dessous (**11**, **12** et **13**) ont une activité anti-malarique intéressante contre les *Plasmodium falciparum* sensibles et résistants à la chloroquine, et les autres produits testés présentent également une activité non négligeable [57].

**II-1-2/ Activité antiproliférative :**

Un groupe brésilien [35] a fait tester l'activité de dix-huit molécules du type Baylis-Hillman dans le cadre de la recherche de nouveaux agents antiprolifératifs sur

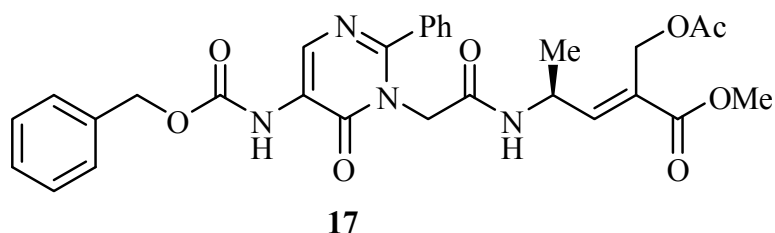
huit lignées cellulaires tumorales humaines. Les résultats obtenus montrent l'activité de certaines molécules et la présence d'une relation structure-activité indiquant que l'activité antiproliférative maximum est observée en présence de groupements électro-attracteurs sur le noyau aromatique. Les molécules les plus actives sont représentées ci-dessous (**14**, **15** et **16**).



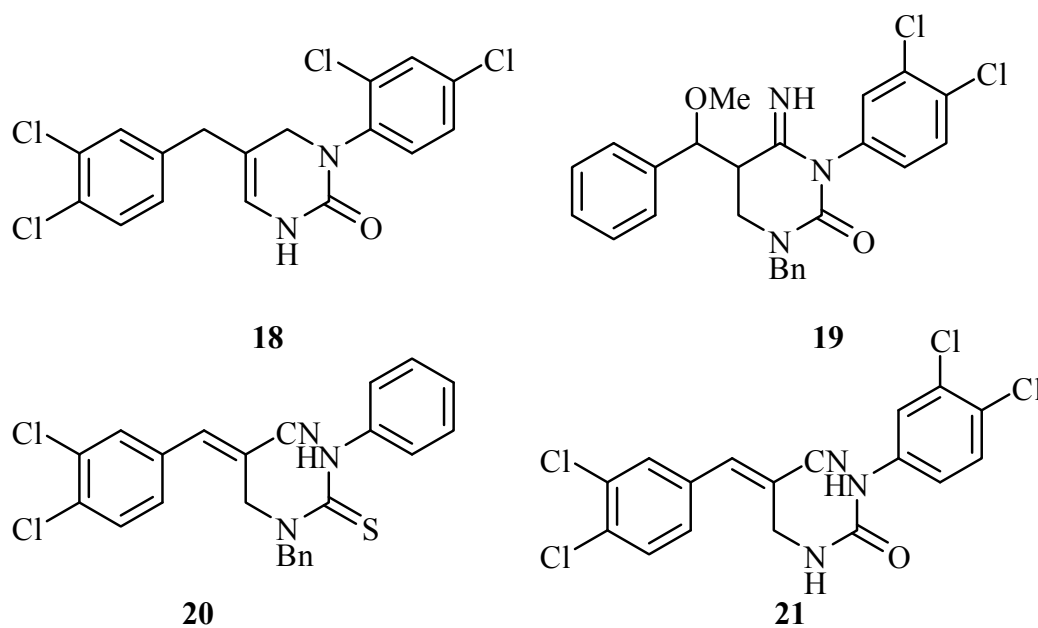
II-1-3-Autres utilisations:

En plus des activités biologiques indiquées précédemment, cette classe de produits possède un autre intérêt important car ils sont utilisés dans la préparation de nombreuses molécules naturelles (page 68) et des produits révélés des propriétés biologiques intéressantes. Dans ce qui suit nous allons donner quelques exemples.

Plusieurs composés préparés à partir de produits de Baylis-Hillman ont montré un potentiel intéressant en tant qu'agents anti-bactériens et anti-fongiques, dont les dérivés quinoléiques multisubstitués préparés à partir de 2-chloronicotinaldéhyde (voire la page 11). De plus, la nouvelle classe de molécules à noyau pyrimidinyl, préparée en passant par la réaction de Baylis-Hillman, montre une activité *in vitro* anti-malarique contre les *Plasmodium falciparum*, le dérivé représenté ci-dessous (**17**) exhibe la meilleure activité comparée à celle de la chloroquine [58].



De même une activité anti-bactérienne considérable a été identifiée pour quelques dérivés de 5-arylméthyl-4-imino-3-aryl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-ones, et leurs précurseurs acycliques. Parmi lesquels les molécules représentées ci-dessous (**18**, **19**, **20** et **21**) [59].



La 2-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-énone, le produit de Baylis-Hillman préparé à partir de cyclohex-2-èn-1-one et formaldéhyde, a été utilisé par Creighton et coll. [60] afin de préparer une molécule biologiquement active, la 2-crotyloxyméthyl-2-cycloxénone (COMC) (schéma 12).

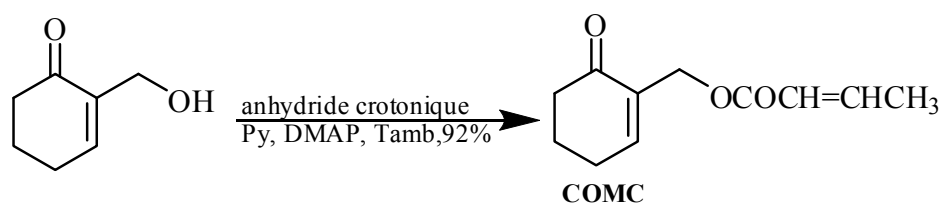


Schéma 12

La synthèse asymétrique de pregabaline (schéma 13) (futur médicament traitant les douleurs neuropathique, épilepsie et variants désordres d'anxiété) a été réalisée via la méthodologie Baylis-Hillman [61].

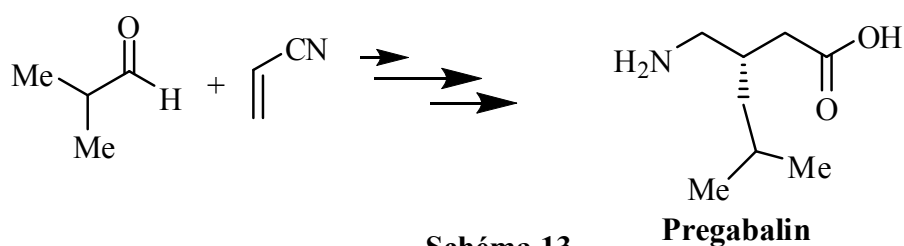
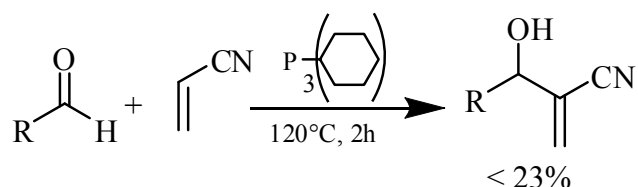


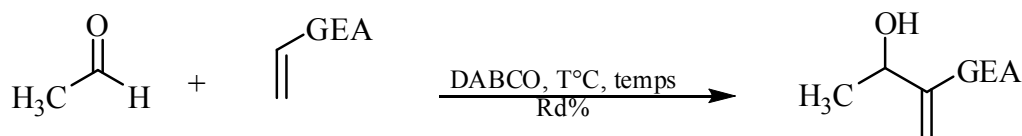
Schéma 13

II-2/ Réaction de Baylis-Hillman:

L'origine de cette réaction remonte aux travaux du chimiste japonais K. Morita effectués en 1968 [16]. L'auteur utilisait une phosphine substituée par des groupes cyclohexyles comme catalyseur. Le rendement très faible (<23%) de la réaction limite les applications possibles (schéma 14).

**Schéma 14**

Un tournant décisif a été apporté par A. B. Baylis et M. E. Hillman en 1972 [17] en utilisant une amine tertiaire encombrée, le DABCO, comme catalyseur ; le rendement est cette fois excellent et la réaction peut être conduite dans une large gamme de températures, et elle est efficace dans un intervalle de 0 à environ 200°C. Le schéma ci-dessous représente quelques exemples (schéma15) :



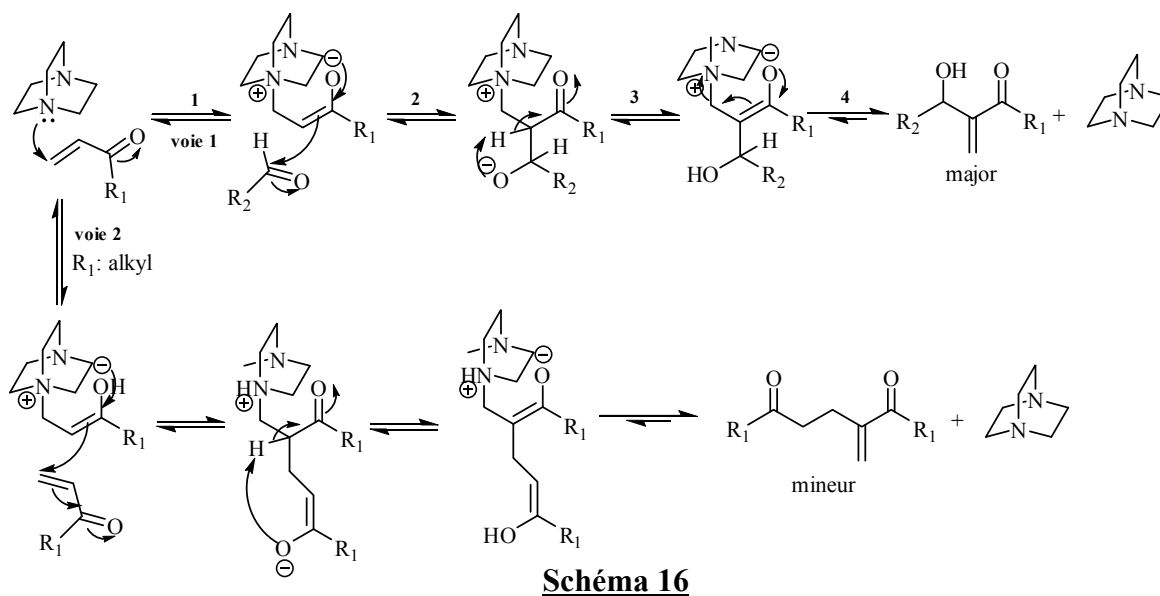
GEA	T°C	temps	Rd%
COOEt	Tamb.	3 jours	55
-	-	1 semaine	93
-	120-124	8 heures	82
CN	Tamb.	6 jours	83.6

Schéma15**II-2-1/ Mécanisme réactionnel :**

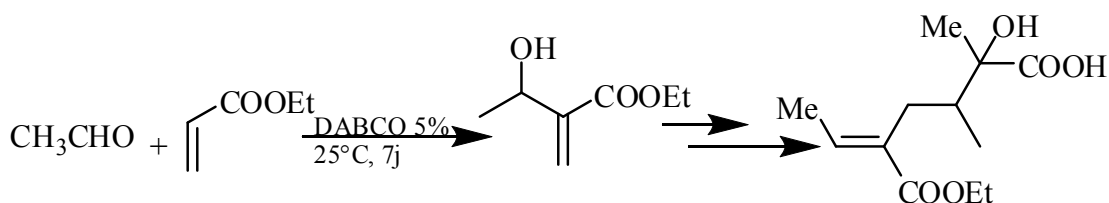
Le mécanisme global est une suite de réactions d'équilibre et dont l'étape déterminante est l'aldolisation avec l'attaque de l'intermédiaire zwitterion sur l'électrophile (première voie, deuxième étape (2)). Ce mécanisme est accepté dans plusieurs travaux [18, 19, 62-66]. Notons, toutefois, qu'aucun intermédiaire n'a été isolé jusqu'à présent.

La première étape (1) (première voie) consiste en l'addition de Michael du catalyseur nucléophile (DABCO) sur l'oléfine activée et formation du zwitterion. Celle-

ci est suivie par la réaction d'aldolisation (2) entre le zwitterion et l'électrophile (l'aldéhyde) conduisant au deuxième intermédiaire. Une migration de proton (autoprotonation) conduit au dernier intermédiaire (3) qui donne le produit final et régénère le catalyseur (4). Dans le cas où l'oléfine est une alkyle vinyle cétone le dimère de type Michael se forme comme produit secondaire, parce que l'oléfine aussi joue le rôle d'un électrophile [20] (deuxième voie) (schéma 16).



La grande élégance de la réaction de Baylis-Hillman, est de permettre la formation de produit désiré avec des bons rendements tout en évitant, dans la plupart des cas, la difficulté pratique associée à la polymérisation de l'oléfine. Pourtant il aurait fallu attendre 10 ans pour voir la réaction remise à l'ordre du jour par les premiers travaux de Drewes et coll.[67]. Ils ont utilisé les modifications de Baylis-Hillman pour effectuer la synthèse de l'acide integeminecique à partir de l'éthanal et de l'ester éthylique de l'acide prop-2-énoïque (schéma 17).



Grâce aux impulsions de Drewes [18] et de Basavaiah [19], la réaction s'est considérablement développée. Elle a été élargie à différents systèmes vinyliques activés

tels que : alkyle vinyle cétones [68-70], acrylate d'alkyle(aryle) [66,71,72], acrylonitrile [69,73], vinyle sulfone [74], acrylamide [75], ester allénique [76,77], vinyle sulfonate [78], vinyle phosphonate [79] et acroliène [80,81]. En plus des aldéhydes simples [17,18,19,57,62], d'autres structures ont été utilisées parmi lesquelles les α -cétoesters [82-84], les 1,2-dicétones non énolisables [81], les aldimines [85-87], les fluorocétones [88] ainsi que de simples oléfines activées [89-92]. Mais généralement, les inconvénients majeurs de la réaction de Baylis-Hillman résident d'un côté dans les vitesses de réaction souvent très lentes, requérant parfois plusieurs jours ou plusieurs semaines en fonction de la réactivité du système vinylique, du carbone électrophile et aussi du catalyseur utilisé et, de l'autre côté, dans une grande variabilité réactionnelle liée à une sensibilité importante du substrat utilisé. De plus, les composés carbonylés α,β -insaturés substitués en β tels que: crotononitrile [93,94], esters d'acides crotoniques [93] et phényle vinyle sulfoxyde [95]) et les cétones simples [80,93] ne permettent pas la formation d'un adduit de type Baylis-Hillman dans ces conditions réactionnelles. Pour cela un nombre important de modifications des paramètres réactionnels a permis d'améliorer, pour une série de substrats, la vitesse de réaction, le rendement et le champ d'application de la réaction de Baylis-Hillman. Nous illustrons certains de ces paramètres dans les exemples suivants :

Notons que, en plus de DABCO (4-diazabicyclo[2,2,2]octane), la condensation de Baylis-Hillman est aussi catalysée, selon le même mécanisme réactionnel représenté dans le schéma 14, par plusieurs amines tertiaires, parmi lesquelles: quinuclidine, 3-hydroxyquinuclidine (3-HQD), 3-quinuclidone, indolizine, DMAP (p-diméthylaminopyridine), DBU [17-19, 62,63, 96, 97] (figure 1).

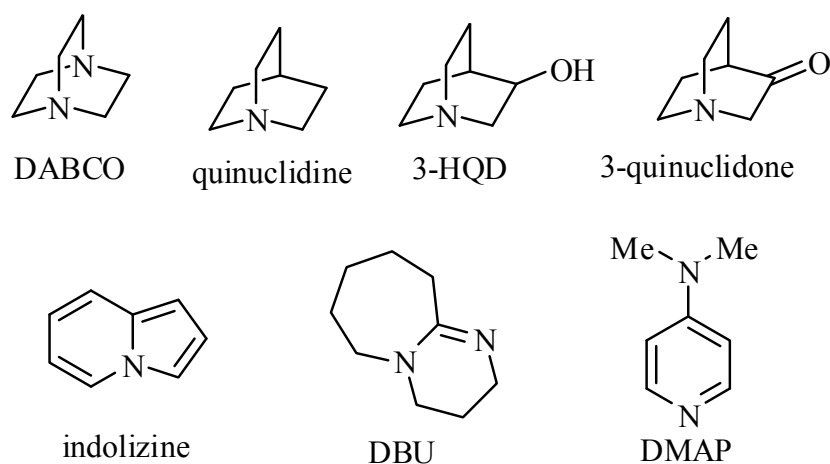
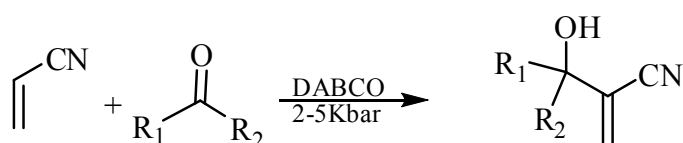


Figure 1

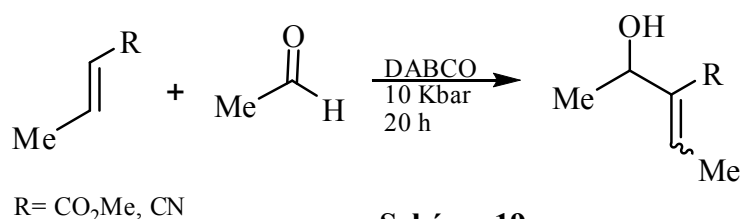
II-2-2/ Influence de la pression :

L'influence que peut exercer la pression sur ce type de réactions représente un exemple intéressant des performances possibles de la réaction de Baylis-Hillman en fonction des facteurs de conditions réactionnelles. En 1986, Isaacs et Hill [80] démontrent que l'utilisation d'une pression de 2-5 Kbar permet, non seulement une accélération générale des réactions de Baylis-Hillman effectuées à pression atmosphérique (entrées 1 et 2 tableau 1 et schéma 18), mais également l'introduction de cétones en tant qu'électrophiles (entrée 3 tableau 1).

**Schéma18**Tableau1 :

Entrée	R ₁ /R ₂	Pression	Temps	Rendement (%)
1	Me/H	Atmosphérique	40 heures	76
2	Me/H	2-5 Kbar	5 minutes	90
3	Me/Me	5 Kbar	17 heures	70

La réaction de Baylis-Hillman classique ne donne aucun résultat à partir d'étones β -substituées. Cependant, grâce à l'utilisation de pressions élevées [94], elle a pu être efficacement réalisée sur deux dérivés acrylates β -substitués : le crotonate de méthyle et le crotononitrile, comme le montre le schéma 19.

**Schéma 19**

Récemment, Hayashi et coll.[98] ont décrit de nouvelles conditions réactionnelles conduisant à une accélération intéressante, en appliquant une pression élevée (schéma 20) et comme le montre le tableau 2.

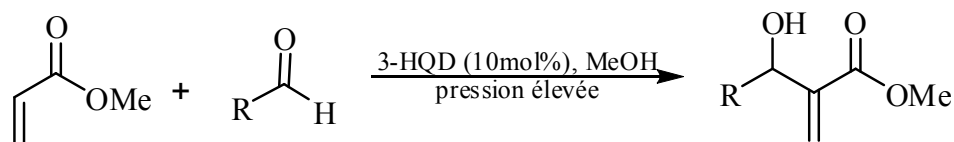
**Schéma 20**

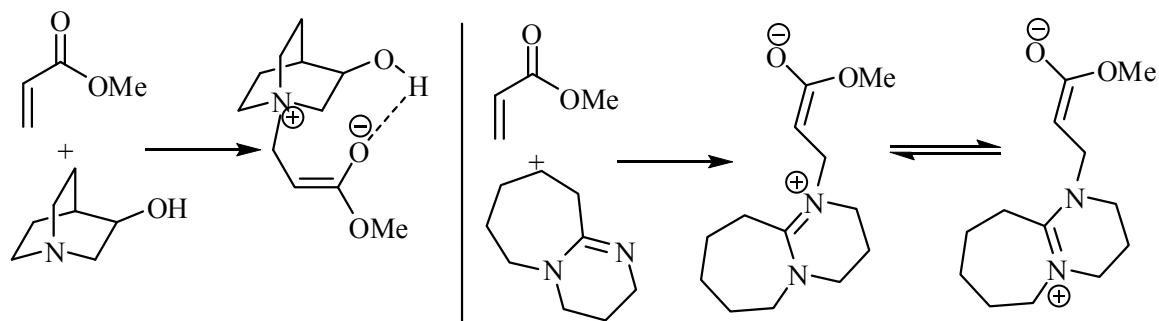
Tableau 2 :

R	Pression (mpa)	Temps (heure)	Température (°C)	Rendement (%)
4-(MeO)Ph	200	104	-20	62
4-(MeO)Ph	0.1	104	23	8
Ph	200	24	-20	78
Ph	0.1	24	23	40

II-2-3/ Influence des liaisons hydrogène :

Les expériences montrent que les liaisons hydrogène accélèrent les réactions par stabilisation du substrat ou activation du réactif électrophile. Ceci explique l'influence des catalyseurs basiques comme les aminoalcools ou encore l'utilisation de l'eau ou de méthanol comme solvants accélérant considérablement les réactions. Dans ce qui suit nous allons donner quelques exemples:

Drewes et Roos. [18] ont étudié, dès 1988, l'influence des liaisons hydrogène, et ils ont montré que la 3-hydroxyquinclidine (3-QDL), grâce aux liaisons hydrogène intramoléculaires dans l'adduit de Michael, accélère la réaction par cette stabilisation de l'intermédiaire ionique (zwitterion) (schéma 21). Cependant, en 1999, Aggarwal et Mereu [96] révèlent que le DBU et avec la répartition de charge qui existe dans l'intermédiaire de Michael réagit quatre fois plus rapidement que le 3-QDL avec le même substrat.

**Schéma 21**

De même, et en 1988, Ameer et coll. [99] ont étudié l'influence des liaisons hydrogène sur les réactions illustrées dans le schéma 19. Ces liaisons peuvent agir de façon intramoléculaire (1) pour stabiliser le zwitterion ou de façon intramoléculaire (2) pour activer l'électrophile (schéma 22).

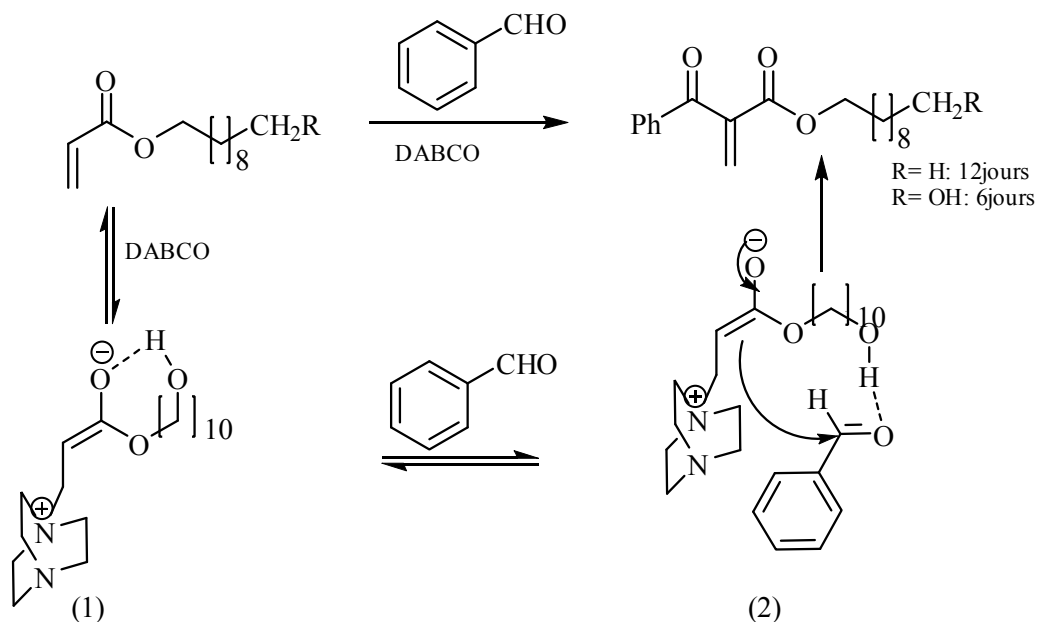


Schéma 22

Plus tard, Aggarwal et coll. [100] ont étudié la corrélation entre le pKa de différents catalyseurs à base de quinuclidine et leur réactivité dans la réaction de Baylis-Hillman. Ils ont montré que la quinuclidine, dans les solvants protiques qui possèdent le pKa le plus élevé, est plus active. Ainsi le couple quinuclidine/méthanol donne les meilleurs résultats de telle sorte que les oléfines activées telles que le vinyle sulfone, l'acrylamide et les esters β -substitués- α,β -insaturés, en principe très peu réactives, ont donné des résultats sous ces conditions (schéma 23).

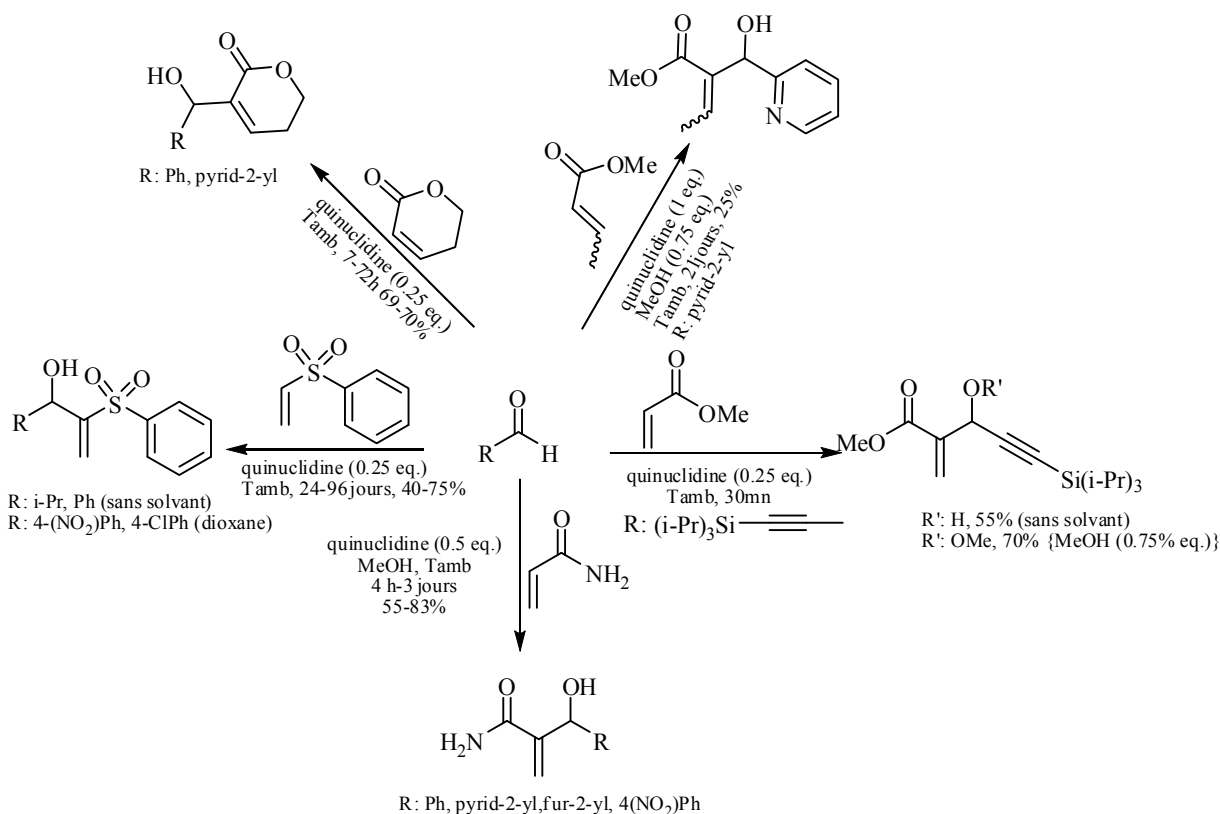


Schéma 23

D'une façon générale, les cycloènonnes ainsi que les amides α,β -insaturés réagissent mal en tant que substrats oléfiniques dans les conditions classiques de Baylis-Hillman. L'utilisation de solutions aqueuses ou d'alcool et les bases de Lewis telles que la DMAP [97,101], la triméthylamine [102], le DABCO [103] et l'imidazole ou des dérivés azoliques [104] ont permis d'augmenter considérablement les réactivités et les sélectivités comme le montrent les deux exemples choisis représentés ci-dessous :

Hu et Yu [103(b)] ont réussi à faire réagir une oléfine peu réactive, l'acrylamide, avec le thiazole-2-carbaldéhyde comme électrophile avec le DABCO comme catalyseur (100mol%) et dans le système de solvant dioxane/eau (schéma 24).

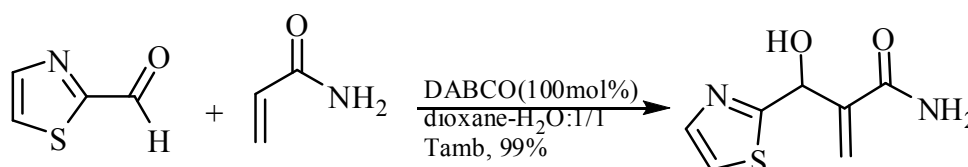


Schéma 24

Après plusieurs tests réalisés avec quelques catalyseurs dans la condensation de cyclopent-2-énone sur différents aldéhydes, Cheng et coll. [104(a)] ont montré que

l'utilisation de l'imidazole dans le mélange THF-eau augmente la réactivité et la sélectivité, et par conséquent donne le meilleur rendement, comme le montrent le tableau 3 et le schéma 24. Cette même réaction, représentée ci-dessous, a été appliquée au cyclohexan-2-énone en présence de l'imidazole et fournit un rendement de 53% . :

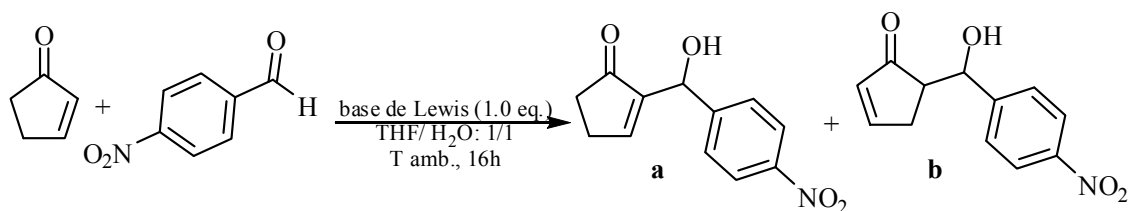
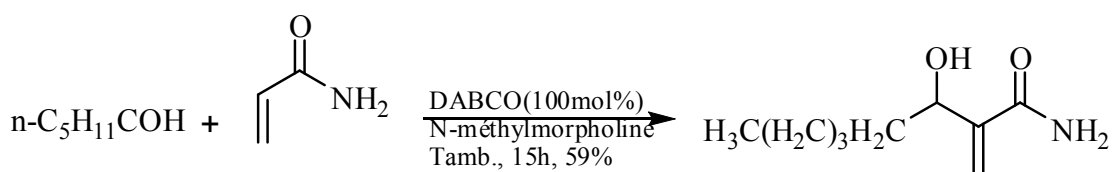
**Schéma 25**

Tableau 3 :

Base de Lewis	Temps (heures)	rendement	
		a	b
DABCO	36	32	56
DMAP	16	69	-
Et ₃ N	12	28	27
N-méthylimidazole	48	68	-
Imidazole	16	92	-

Notons qu'Aggarwal et coll. [105] ont étudié le rôle d'un solvant protique tel que le formamide dans l'accélération de la réaction de Baylis-Hillman. Ils ont démontré que l'utilisation de 5 équivalents de solvant et 5 mol% de Yb(OTf)₂ comme catalyseur accélère la réaction et donne de meilleurs rendements. De plus, des études récentes [106] montrent que des aldéhydes et oléfines activées peu réactifs tels que l'hexanal et l'acrylamide, peuvent réagir et donner le produit de Baylis-Hilman avec de bons rendements, en présence de catalyseur standard (DABCO) et sous l'influence de solvants polaires aprotiques (N-méthylmorpholine, N-méthylpyrrolidinone et sulfolane). Ces résultats s'expliquent par trois raisons : l'élimination de l'hydrolyse des fonctions ester (pour l'acrylate d'éthyle/méthyle), l'augmentation de pKa de la base de Lewis (DABCO pour cette étude) et la stabilisation du zwitterion par l'effet d'interaction charge-dipôle (schéma 26).

**Schéma 26**

II-2-4/ Influence des co-catalyseurs :

Les travaux préliminaires d'Aggarwal et coll. [107] ont montré l'efficacité des triflates de lanthanide comme acides de Lewis en catalyse conjuguée avec les bases de Lewis. En effet, la condensation du benzaldéhyde avec quelques alcènes activés en présence de DABCO (100mol%), de triéthanolamine (50mol%) et de La(OTf)₃ (5mol%) donne de bons rendements dans des temps de réaction raisonnables (schéma 27).

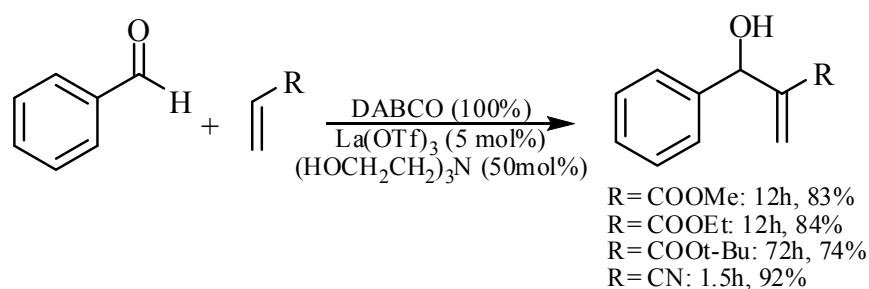


Schéma 27

De même, Shi et coll. [108] ont utilisé avec succès la L-proline comme co-catalyseur de l'imidazole dans la réaction de Baylis-Hillman de divers aldéhydes aromatiques et méthyle vinyle cétone (schéma 28).

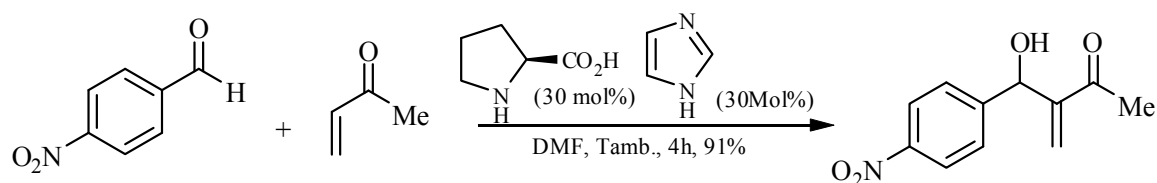


Schéma 28

Burger et coll. [109] sont les premiers à utiliser une imine fluorée comme électrophile dans la réaction de Baylis-Hillman et dont la condensation avec les acrylates d'alkyles en présence de DABCO et CaH₂ permet d'aboutir au produit désiré qui sera ensuite transformé en dérivés de β-aminoacide. Notons que la réaction en absence de CaH₂ est très lente (schéma 29).

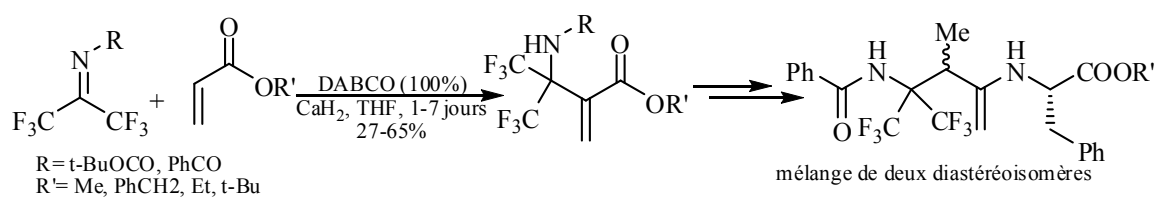


Schéma 29

Plus tard, Balan et Adolfsson [110] ont rapporté une réaction à trois composants entre acrylates, aldéhydes et tosylamines qui conduit à la formation des dérivés aminés des produits de Baylis-Hillman. Ils ont, par ailleurs, noté que les meilleurs catalyseurs sont le DABCO et le HQD avec le $\text{La}(\text{OTf})_3$, en présence de tamis moléculaire, dans le propan-2-ol (schéma 30).

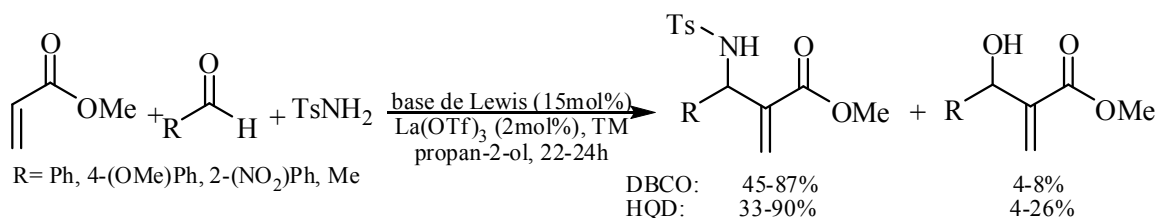


Schéma 30

De même, Kawamura et Kobayashi [111] ont montré que la réalisation de la réaction de Baylis-Hillman en utilisant de DABCO en présence de perchlorate de lithium dans l'éther diéthylique donne de bons rendements, ainsi, ils ont relevé que la réaction des aldéhydes aliphatiques ne nécessite que 20 mol% de perchlorate de lithium tandis que les benzaldéhydes et l'aldéhyde cinnamique nécessitent 70 mol% pour donner de meilleurs résultats (schéma 31).

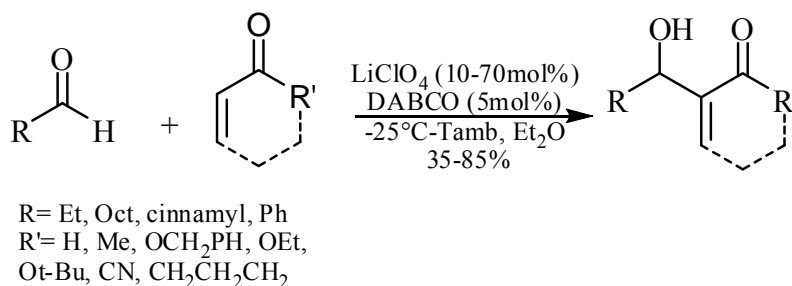


Schéma 31

II-2-5/ Influence de la température :

Rafel et Lealy [112] ont noté une significative accélération quand ils utilisent le dioxane comme solvant à 0°C (schéma 32 et tableau 4).

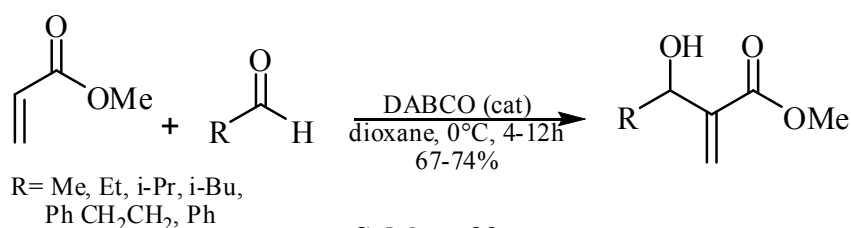


Schéma 32

Tableau 4 :

Entrée	R	T (°C)	Temps	Rendement (%)
1	Me	0	8 (h)	74
2	Me	25	7 (j)	88

II-2-6/ Influence de la synthèse en phase solide :

Basaviah et Reddy [113] ont observé, une accélération de la réaction de Baylis-Hillman en phase solide. En effet, en présence de gel de silice, l'acrylate de tert-butyle, qui est classé parmi les alcènes activés les moins réactifs, réagit avec divers aldéhydes et donne de très bons rendements avec une vitesse réactionnelle relativement élevée comme il est montré dans le tableau 5 (schéma 33).

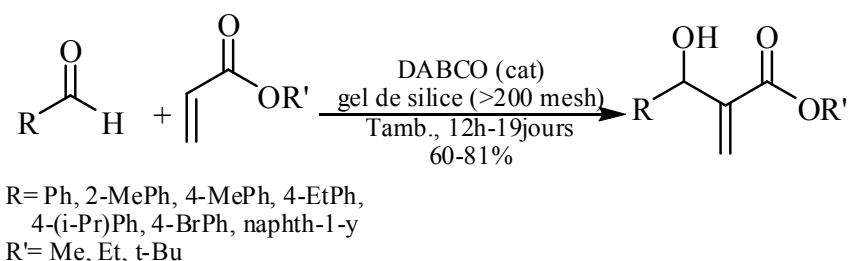


Schéma 33

Tableau 5 :

entrée	R	R'	Temps (heures/jours)	Rendement (%)	
				gel de silice+DABCO	DABCO
1	Ph	Me	12h	78	31
2	Ph	t.Bu	36h	81	18
3	2-MePh	t.Bu	12j	78	trace
4	naphthy-1-yl	t.Bu	19j	63	trace

Batra et coll. [114] ont rapporté la préparation d'une série de molécules en appliquant la condensation de Baylis-Hillman, en phase solide, aux dérivés de l'isoxazolecarboxaldéhyde et l'acrylate d'éthyle (schémas 34 et 35) en présence de DABCO. La réaction se fait avec de bons rendements et demande des temps courts.

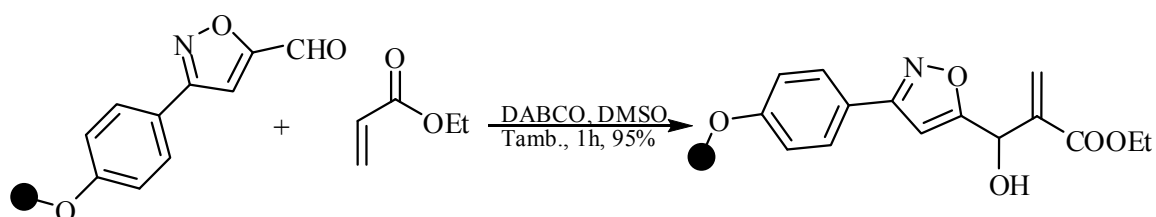
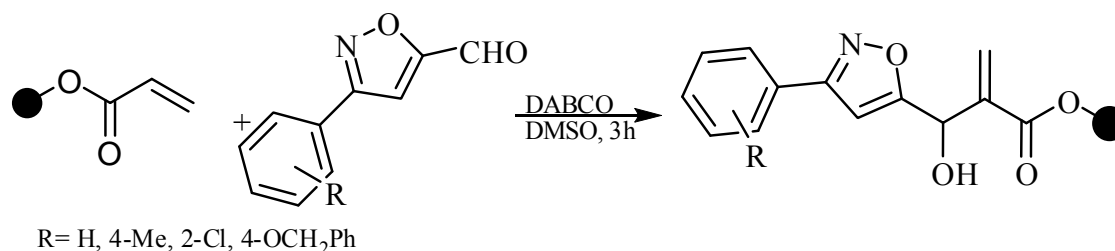
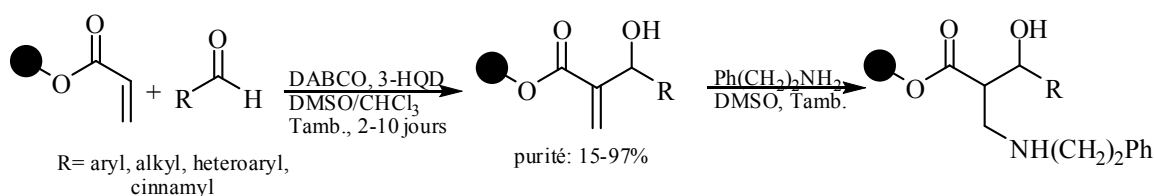


Schéma 34

**Schéma 35**

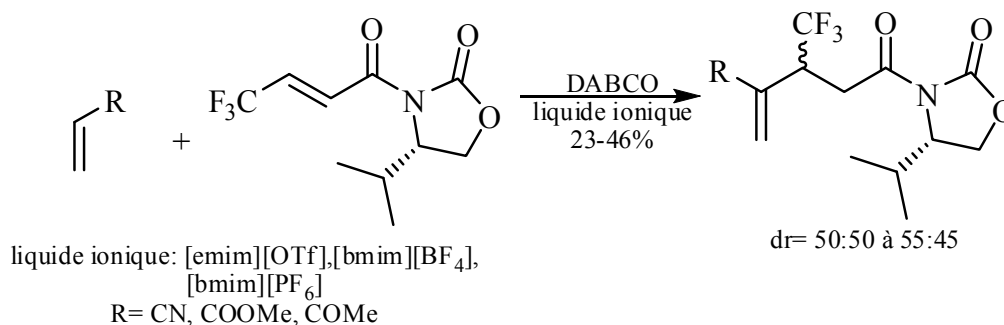
Richter et Jung [115] ont pu réaliser une réaction à trois composants : aldéhyde, sulfamide et acrylate greffé sur un polymère, en présence de DABCO, pour fournir l'adduit de Baylis-Hillman désiré avec un bon rendement. Ils ont également examiné l'application de l'acrylate greffé avec une résine dans la condensation de Baylis-Hillman sur différents aldéhydes. Le produit résultant a été ensuite converti en aminoalcool correspondant par l'action d'une amine [116] (schéma36).

**Schéma 36**

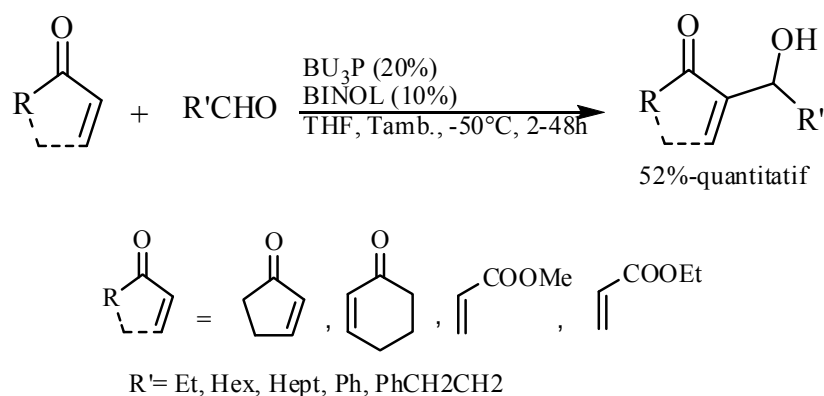
II-2-7/ Influence des liquides ioniques :

Il a été rapporté que la préparation de l'adduit de Baylis-Hillman est favorisée en utilisant un solvant ionique [117]. Ceci s'explique par la stabilité de l'ion zwitterion intermédiaire [118]. En effet il a été démontré que l'utilisation de solvant ionique accélère fortement la réaction [118 (b)]. Par ailleurs Aggarwal et coll. [119] ont montré que l'utilisation de liquide ionique à base d'imidazolium donne un faible rendement à cause de l'addition directe de l'imidazolium déprotoné sur l'aldéhyde, par contre l'utilisation des sels de 2-méthyl-1,3-dialkylimidazole évite ce type d'addition et par conséquent améliore le rendement.

Kitazun et coll. [120] ont utilisé, avec succès, le 3-fluorométhylprop-2-ènamide comme électrophile dans la réaction de Baylis-Hillman sous l'influence de liquide ionique (schéma37).

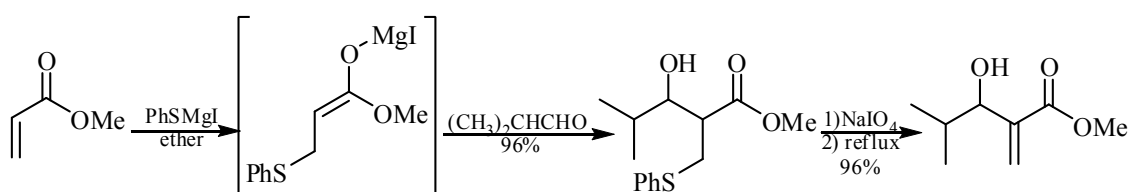
**Schéma 37**II-2-8/ Utilisation de dérivés de phosphine :

Après la publication de Morita et coll. [16], plusieurs travaux ont été rapportés dans la littérature utilisant divers dérivés de la phosphine (Bu₃P, Ph₃P,...) pour réaliser la réaction de Baylis-Hillman [121] et généralement les meilleurs résultats sont obtenus en présence d'un alcool comme co-catalyseur. En effet des études récentes, menées par Yamada et Ikegami [122] concernant l'utilisation de phosphine (Bu₃P) en tant que catalyseur, conjointement à l'addition d'un alcool (BINOL racémique) dans le milieu réactionnel, ont permis le couplage de quelques oléfines activées et divers aldéhydes. Les rendements de cette variante de la réaction de Baylis-Hillman changent fortement en fonction des réactifs (52%-quantitatif). Ainsi, bien que cette réaction soit applicable à la cyclohex-2-én-1-one, elle nécessite parfois un à deux jours de mise en oeuvre et les rendements obtenus sont, en général, assez moyens (schéma 38).

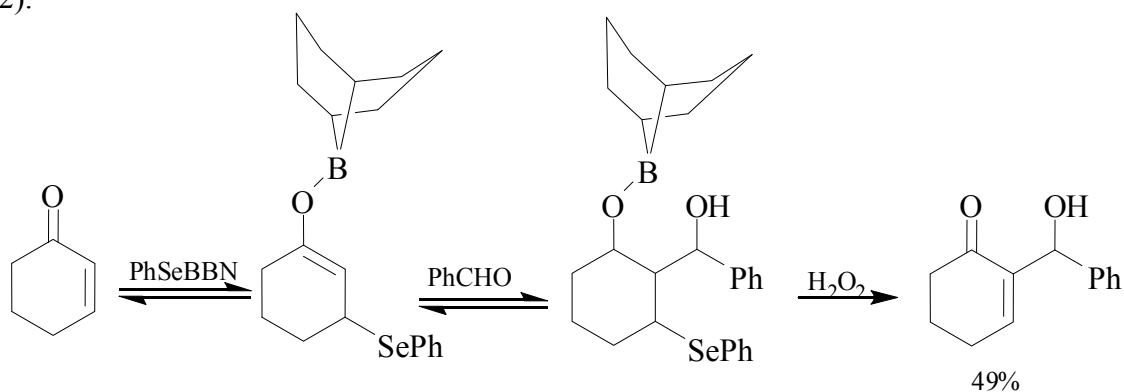
**Schéma 38**

Genski et Taylor [123] ont réalisé avec succès la condensation d'alcènes activés, représentés dans le schéma ci-dessous, avec le paraformaldéhyde en présence de

aldéhyde pour former l'adduit de Baylis-Hillman usuel. L'efficacité de cette méthode a été prouvée sur une grande variété de substrats, tant au niveau de l'accepteur de Michaël (acrylates, métacrylates, crotonates, méthylvinylcétone, cyclohexén-2-one) qu'au niveau de l'électrophile de type aldéhydique ou cétonique. Les rendements varient, en général, de 70 à 99 %, en ce qui concerne la première étape menant à l'intermédiaire. Après oxydation du sulfure en sulfoxyde, l'élimination thermique de ce substituant génère une fonction énol conduisant à l'adduit de Baylis-Hillman substitué désiré. Le schéma ci-dessous représente un exemple de cette procédure (schéma 41).

**Schéma 41**

Il existe encore bien d'autres voies de synthèses analogues à la condensation de Baylis-Hillman. Ainsi, Livinghouse et coll. [126] ont décrit la réaction du PhSe-9-BBN avec diverses énonés telle que le cyclohex-2-én-1-one pour former l'énolate de bore, qui réagit par condensation aldolique avec un aldéhyde. De nouveau, l'élimination de l'entité séléniée du produit obtenu est provoquée par l'oxydation à l'aide de l'eau oxygénée (schéma 42).

**Schéma 42**

En 1981, le groupe de Nozaki [127] a développé également une réaction de fonctionnalisation des énonés α,β -insaturés en utilisant divers réactifs organoaluminés. Les premiers réactifs testés avec succès sont le phénylthiolate de diméthylaluminium

(Me₂AlSPh) et le méthylsélénolate de diméthylaluminium (Me₂AlSeMe). Le schéma 41 reprend un exemple de ce type d'approche. L'activation de l'énone par l'atome d'aluminium engendre la formation d'un énolate d'aluminium, qui peut ensuite réagir dans une condensation aldolique intramoléculaire pour former l'adduit cyclique correspondant. Les fonctions thioéther ou sélénioéther ainsi créées sont éliminées respectivement par oxydation au périodate de sodium ou à l'eau oxygénée (schéma 43).

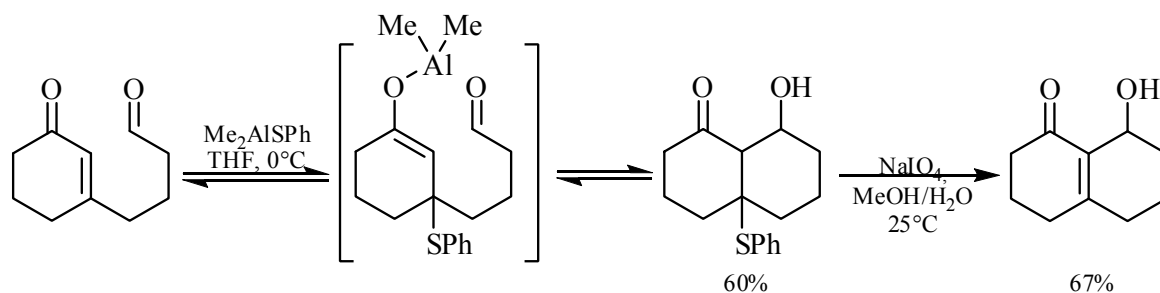


Schéma 43

Plus tard, Le groupe de Kataoka [128,199] propose encore d'autres méthodes basées sur le même principe (acide de Lewis dur et nucléophile mou), et effectuées en une seule étape appliquant de différents catalyseurs de soufre ou de sélénium tels que : Me₂S, PhSMe et les composés 1-4 (figure2), en présence de divers acides de Lewis (BF₃.OEt₂, TiCl₄, SnCl₂, AlCl₃, Et₂AlCl, HFCl₄ et HF(OTf)₄). Le couple catalytique Me₂S/TiCl₄ et le dérivé de sélénium **4** avec le TiCl₄ donnent de meilleurs résultats; le schéma ci-dessous illustre un exemple représentatif (schéma 44).

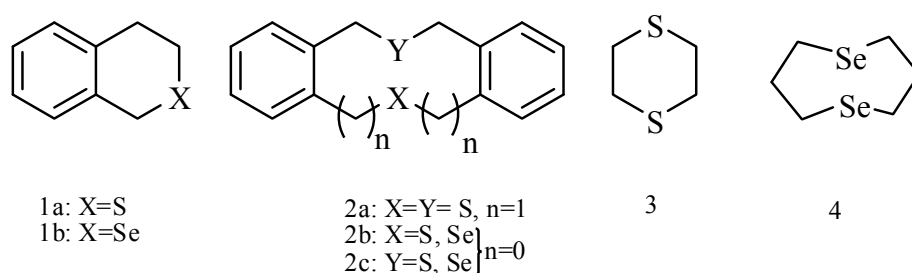
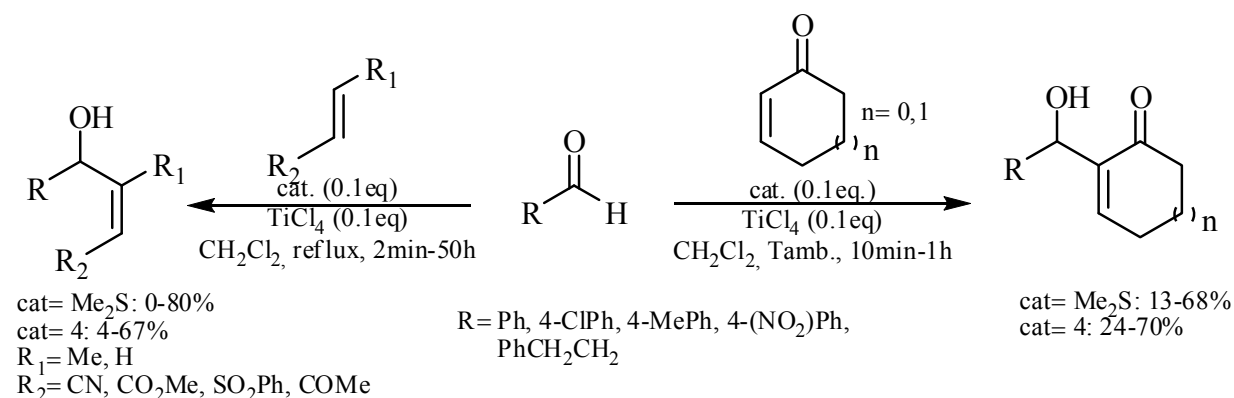
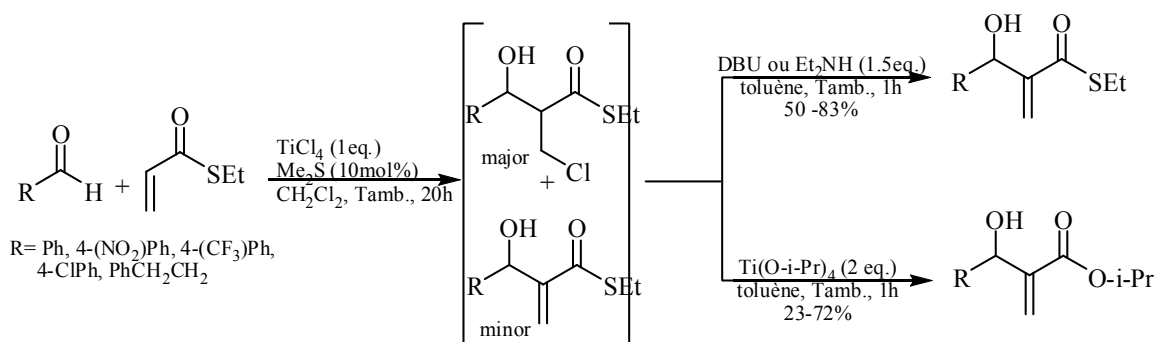


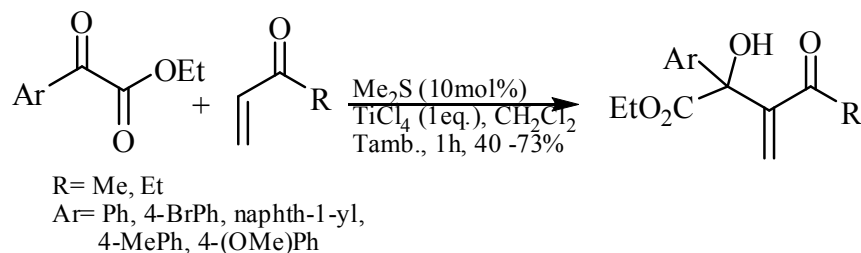
Figure 2


Schéma 44

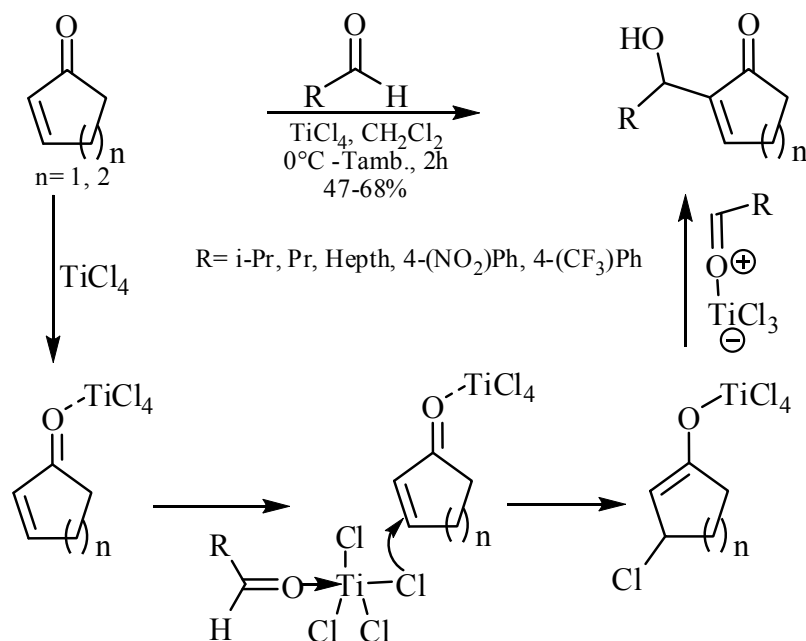
Ultérieurement, Kataoka et coll. [130] ont étendu cette stratégie à l'utilisation de thioacrylates comme oléfines mais en réalisant la réaction en deux étapes, dont le traitement d'éthylthioacrylate par divers aldéhydes sous l'influence de Me₂S/TiCl₄ conduit à la formation du dérivé chloroalcool comme produit majoritaire avec le produit de Baylis-Hillman, tandis que le traitement du mélange brut de cette réaction par DBU ou Et₃N fournit uniquement le produit Baylis-Hillman usuel (schéma 45).


Schéma 45

De même, en utilisant le couple Me₂S/TiCl₄, Basavaiah et coll. [131] ont élaboré une condensation d'aryle α-cétoester et alkyle vinyle cétone qui conduit à la formation de 2-aryl-2-hydroxy-3-méthylène-4-oxoalkanoate avec un rendement bon à modéré (schéma 46). Ils ont, par ailleurs, montré que cette réaction ne s'effectuait pas avec le DABCO.

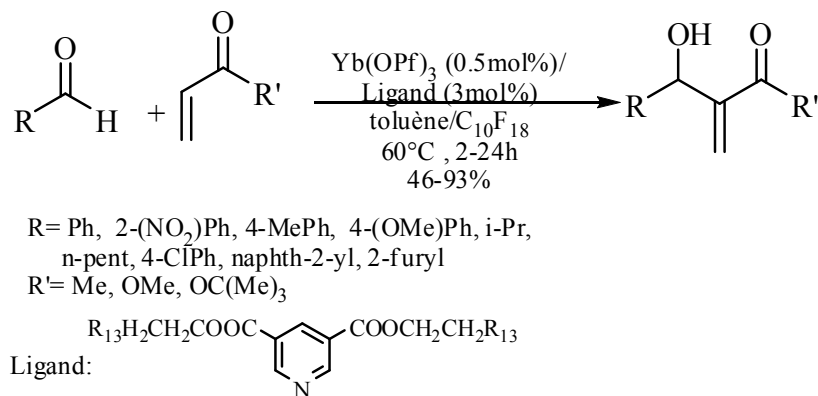
**Schéma 46**

Les réactions de couplage de type Baylis-Hillman ont été aussi effectuées en présence de catalyseurs à base de métaux de transition, par exemple l'hydrure de rhodium [132], ou encore le tétrachlorure de titane [133] et sans utilisation de base de Lewis comme illustré dans l'exemple ci-dessous. Dans ce cas, l'ion chlorure joue le rôle du nucléophile (schéma 47).

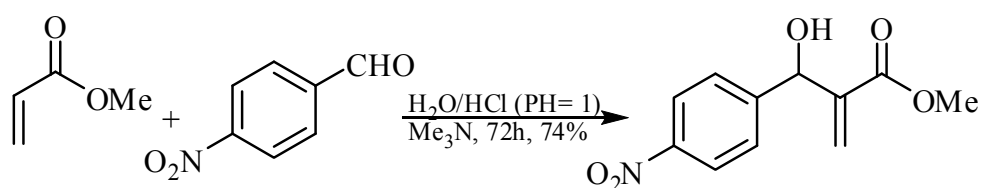
**Schéma 47**

L'intérêt porté à la conception et à la synthèse des composés qui montrent des affinités élevées envers les phases fluorées s'est rapidement accru. La technique du "système biphasique fluoré" a été décrite par Horavàth et coll. [134], et est devenue une méthode importante dans la synthèse organique. Ceci notamment parce que le catalyseur est facilement séparé du mélange réactionnel et réutilisé plusieurs fois sans perte significative d'activité, et de plus, il y a amélioration du rendement. Dans ce contexte le perfluorooctanesulfonate de ytterbium [Yb(OPf)₃] a été récemment utilisé

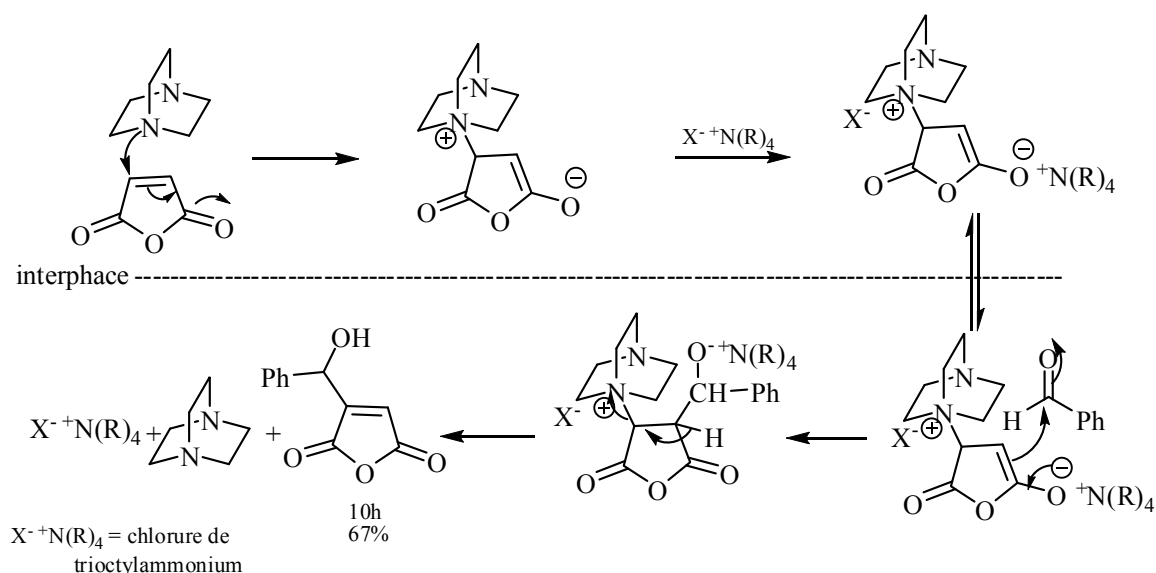
avec succès comme catalyseur (0.5 mol%) dans la réaction de Baylis-Hillman, en présence d'une quantité catalytique (3 mol%) de perfluoroalkylpyridine comme ligand fluoré, et dans le système biphasique fluoré composé de toluène et de perfluorodécane [135] (schéma 48).

**Schéma 48**

De récents résultats préliminaires [136] indiquent que l'utilisation d'acides de Brønsted (HCl) en présence d'une amine tertiaire en milieu aqueux et avec un pH=1 mène à l'isolement des produits de Baylis-Hillman avec une gamme de substrats. Néanmoins, c'est le premier exemple rapporté d'une réaction de Baylis-Hillman effectuée dans des conditions acides aqueuses. Cette méthodologie offre des possibilités intéressantes de prolonger l'utilisation de la réaction de Baylis-Hillman et de réduire le besoin d'exécuter des réactions dans les solvants organiques; le schéma ci-dessous représente un exemple de cette modification (schéma 49).

**Schéma 49**

De plus, il est montré que l'addition d'un catalyseur de transfert de phase en milieu hétérogène solide/liquide a une influence sur le rendement de quelques réactions bimoléculaires anioniques telles que la réaction de Baylis-Hillman; un exemple de cette variante est représenté ci-dessous avec le mécanisme réactionnel proposé [137] (schéma 50).

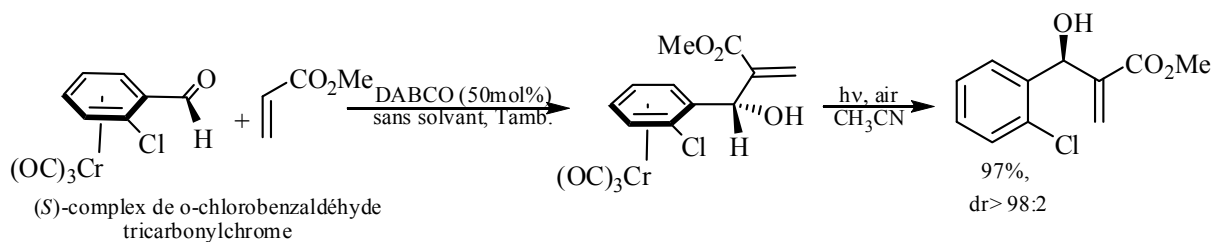
**Schéma 50****II-3/ Réaction asymétrique de Baylis-Hillman :**

La réaction asymétrique de Baylis-Hillman est très attractive. Toutefois, il manque de méthodologie générale et les approches utilisées sont très fortement dépendantes de structures des substrats ou des réactifs. Suivant les composantes de la réaction utilisée, la synthèse asymétrique peut se faire soit avec des réactifs électrophiles chiraux ou des oléfines activées chirales ou des catalyseurs basiques chiraux avec ou sans ligands.

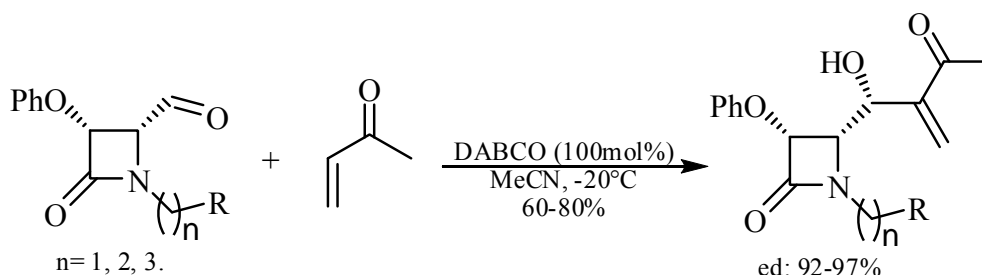
II-3-1/ Réactifs électrophiles chiraux :

L'utilisation d'électrophiles chiraux ou l'activation d'électrophiles par des auxiliaires chiraux a permis des réactions asymétriques en présence de catalyseurs basiques sous des conditions variées. Les résultats obtenus ont été plus ou moins bons.

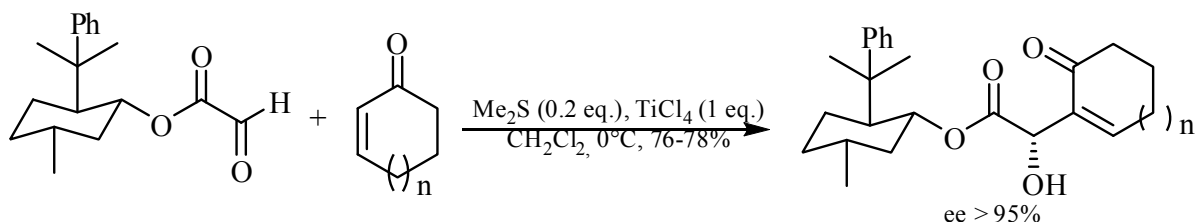
Kundig et coll. [138] ont fait réagir des complexes d'aldéhydes aromatiques de chrome chiraux, tels que le complexe (*S*)-ortho-chlorobenzaldéhyde tricarbonylchrome sur les esters α,β -insaturés, sans solvant en présence de 50% de DABCO. Ils ont abouti à la formation stéréosélective des dérivés d'alcool allyliques aromatiques, après irradiation (schéma 51).


Schéma 51

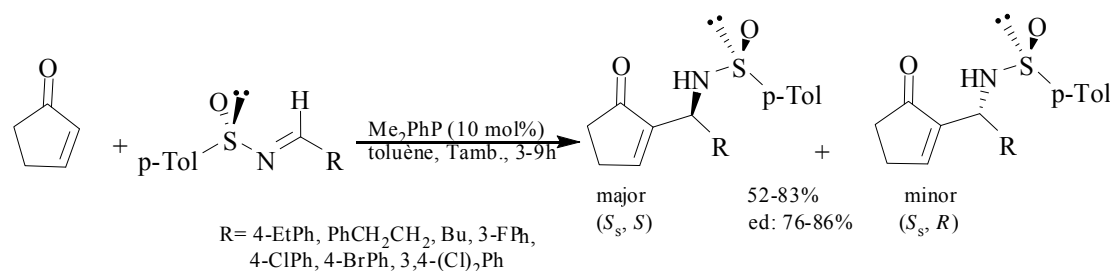
Alors que Alcaid et coll. [139] ont fait réagir divers 1-alkyl(alkynyl)-4-oxoazétine-2-carboxaldéhydes optiquement purs avec la méthylvinylcétone en présence de DABCO (100 mol%), ce qui a conduit à la formation des adduits de Baylis-Hillman désirés avec une excellente diastérosélectivité (92-97%) (schéma 52), lesquels ont été ultérieurement transformés en β -lactames fonctionnalisés.


Schéma 52

Parmi les méthodes élaborées, on peut également citer l'utilisation des dérivés glyoxylates chiraux par Bauer et Tarasiuk [140] avec la cyclohex-1-èn-2-one, qui a permis d'atteindre de très bons excès diastéréomériques (>95%). Les auteurs ont utilisé en double catalyse le diméthylsulfure comme base faible en conjugaison avec le tétrachlorure de titane comme acide de Lewis (schéma 53).

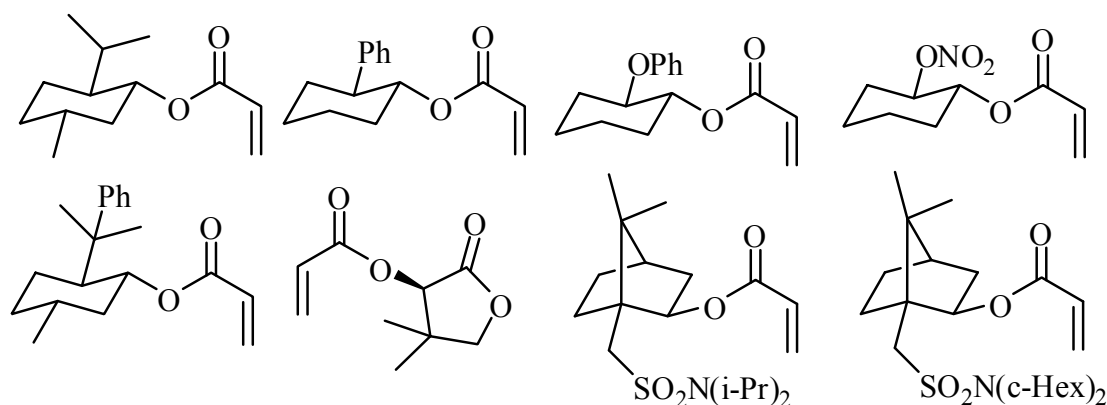

Schéma 53

Dans la classe des oléfines cycliques, Shi et Xu [141] ont réussi avec la diméthylphénylphosphine comme catalyseur basique d'atteindre des diastéréosélectivités correctes (76-86%), avec une large variété de dérivés de sulfinimines (schéma 54). Le même type d'électrophiles a été mis en jeu, par Aggarwal et coll [142], dans des condensations avec l'acrylate de méthyle en présence de la 3-HQD et de $\text{In}(\text{OTf})_3$, et donne également une bonne diastéréosélectivité.

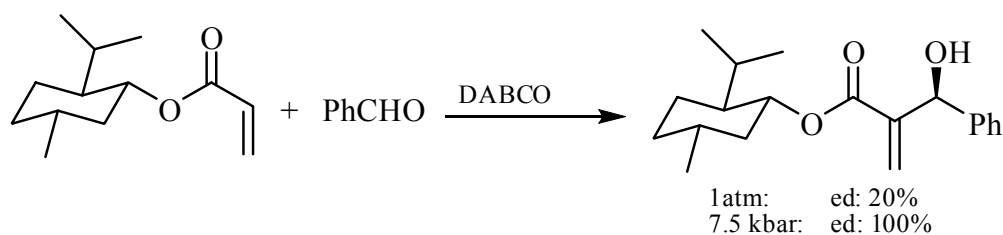
**Schéma 54**II-3-2/ Oléfines activées chirales :

L'utilisation des auxiliaires chiraux greffés sur les substrats oléfiniques activés a été jusqu'à présent parmi les méthodes les plus efficaces de réactions asymétriques.

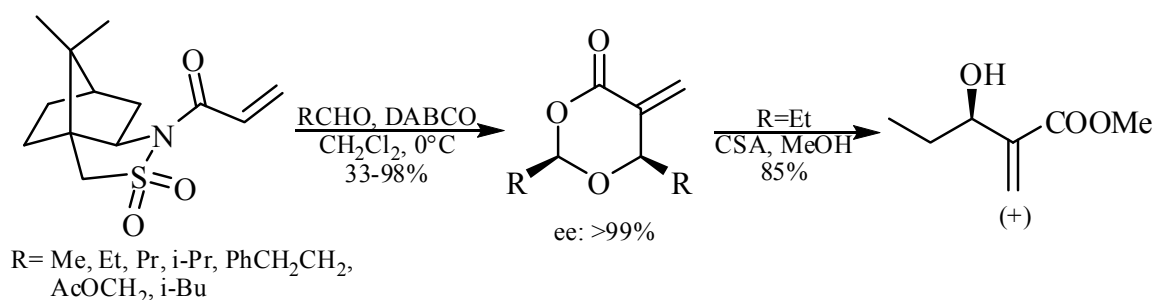
La réaction a connu un progrès considérable par l'action des acrylamides énantiopurs préparés à partir de divers auxiliaires chiraux [17-19, 63, 143-152] (figure 3).

**Figure 3**

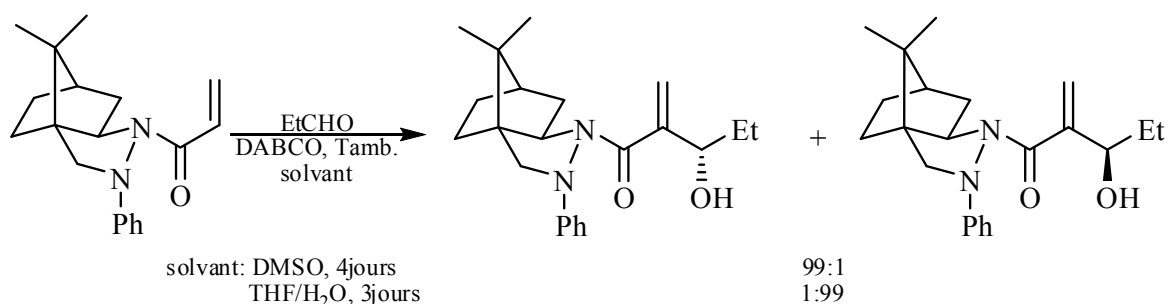
En 1991, Gilbert et coll. [148] ont effectué la réaction de Baylis-Hillman sur un acrylate de méthyle chiral et observé une diastéréosélectivité de l'ordre de 20%. Ce pourcentage a pu être considérablement amélioré, jusqu'au 100%, en opérant à haute pression (schéma 55).

**Schéma 55**

Une bonne méthode a été proposée par Leahy et coll. [153] qui mettent en jeu l'action de dérivés chiraux particuliers du camphre sur les aldéhydes aliphatiques ou aromatiques en présence du DABCO, comme catalyseur basique. L'addition d'une deuxième mole d'aldéhyde permet, *in situ*, le clivage de l'auxiliaire camphré et en même temps la cyclisation en dérivé dioxanone avec un très bon rendement et un excellent excès énantiomérique (>99%). Un clivage acide (ou basique) doux génère le produit de Baylis-Hillman désiré (schéma 56).

**Schéma 56**

Une méthodologie similaire a été élaborée par Yang et Chen [154]. Une des originalités de la méthode est l'inversion de configuration des produits avec la nature des solvants utilisés. Ainsi avec le DMSO, le carbinol chiral formé est de configuration *S* alors qu'avec le mélange THF-eau il est de configuration *R*. Contrairement à la précédente méthode, il n'y a aucun clivage *in situ* durant la réaction, un exemple est représenté ci-dessous (schéma 57).

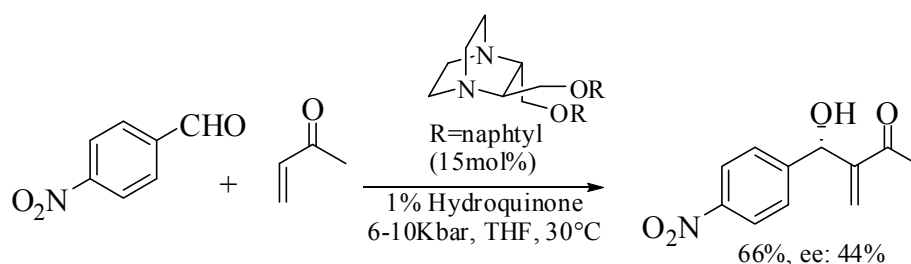
**Schéma 57**

II-3-3/ Bases chirales en catalyse asymétrique :

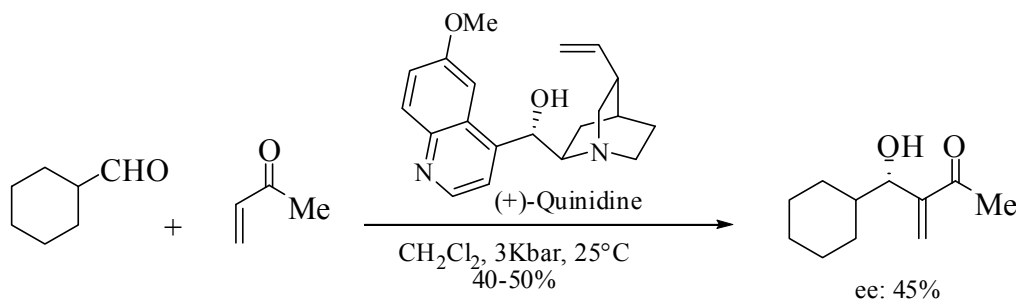
Il existe une grande variété de catalyseurs basiques chiraux. Un système général de catalyse qui satisfait aux diversités de substrats et de réactifs n'est, jusqu'à présent, pas encore disponible.

Avec ces catalyseurs la stéréosélectivité est bien modeste et les rendements assez faibles. On note cependant que les catalyseurs aminés sont les plus efficaces. Dans ce qui suit nous allons exposer quelques exemples :

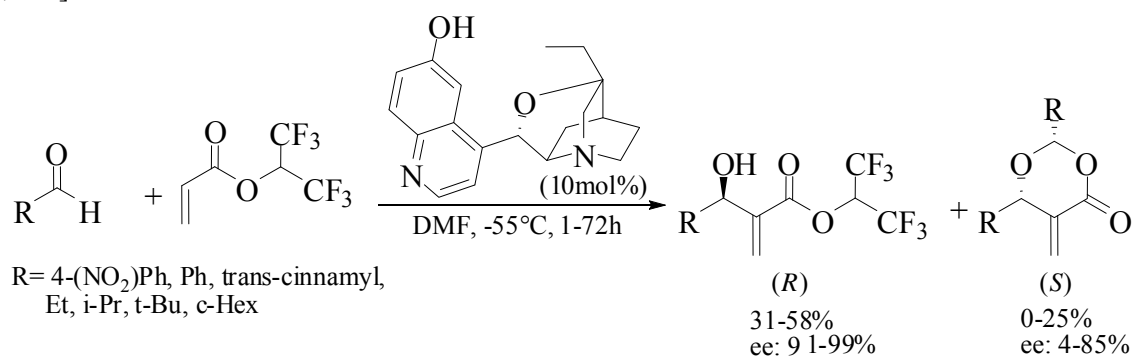
En 1988, Drewes et Roos [118], utilisant la quinidine comme amine tertiaire, obtiennent pour la première fois des adduits de Baylis-Hillman non racémiques. Toutefois, les excès énantiomériques sont faibles, ne dépassant pas 12 %, et les réactions nécessitent plusieurs jours. En 1995, le groupe de Hiramata [155] propose une version énantiosélective plus intéressante du couplage de Baylis-Hillman sous catalyse d'un dérivé chiral du DABCO et qui nécessite une pression de 5 Kbar pour la réaction avec la méthyle vinylcétone (schéma 58).

**Schéma 58**

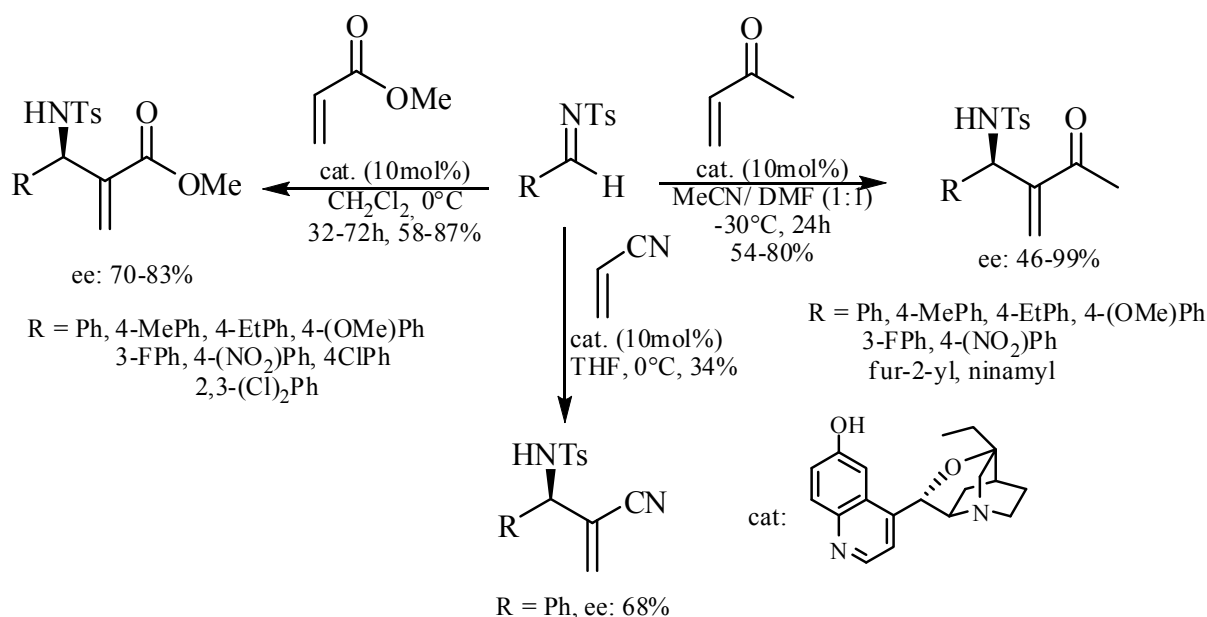
A la même époque, Marko et coll. [156] ont également étudié l'effet de la pression sur les réactions asymétriques de Baylis-Hillman en utilisant, comme catalyseur chiral, la quinidine. Les excès énantiomériques maximum pour cette réaction sont de 45 % et sont obtenus avec le cyclohexanecarboxaldéhyde et la méthylvinylcétone sous une pression de 3 Kbar (schéma 59).

**Schéma 59**

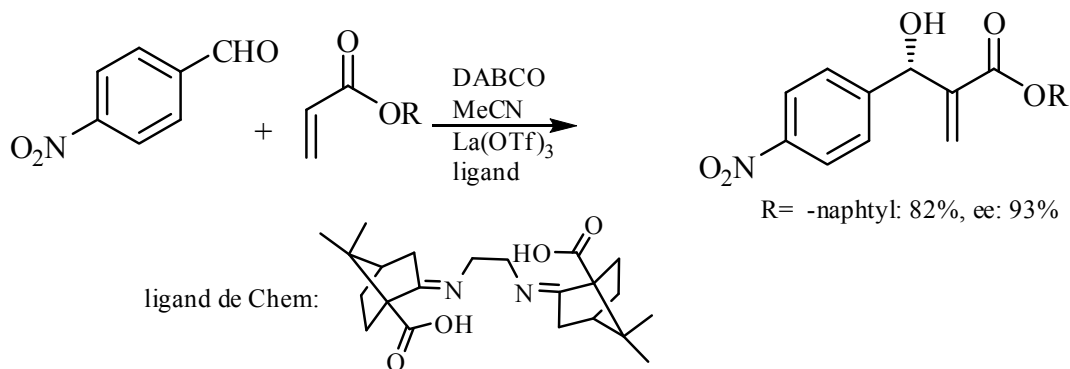
L'éther quinidine, le catalyseur de Hatakeyama et coll. [157], est parmi les meilleurs actuellement. La très bonne énantiosélectivité de 91 à 99% est handicapée par un très faible rendement de 36 à 58%. Afin d'atteindre ce niveau de sélectivité, un acrylate particulier, le 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-isopropylacrylate, doit être utilisé. Cette réaction possède cependant l'inconvénient de fournir comme produit secondaire la dioxanone, de configuration absolue opposée, ce qui provoque une diminution importante du rendement (schéma 60). De plus, Hatakeyama et ses collaborateurs ont pu préparer, en appliquant cette méthodologie, des molécules biologiquement actives [158,159].


Schéma 60

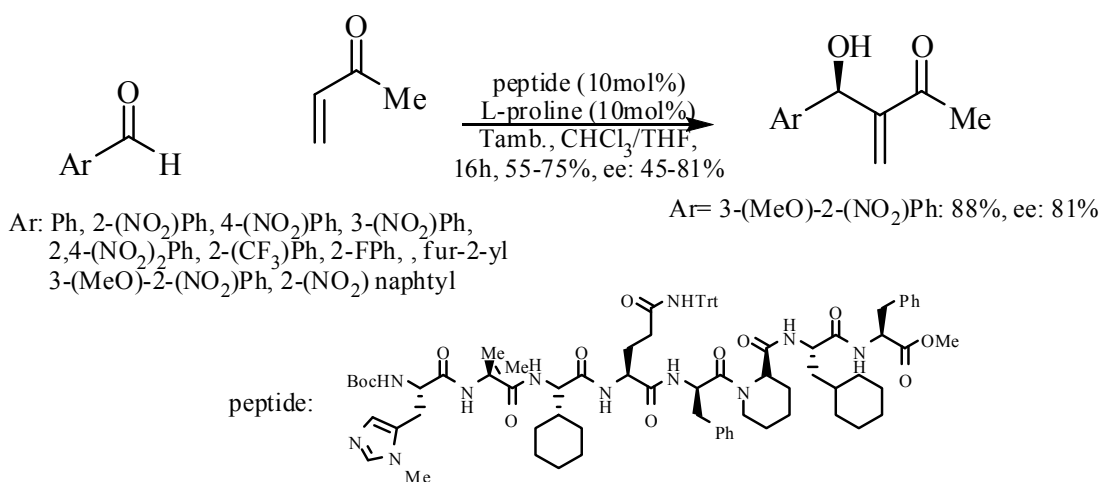
Shi et coll. [160] ont appliqué avec succès le catalyseur précédent à la réaction asymétrique des dérivés aryltosylimines comme électrophiles avec la méthylvinylcétone, acrylate de méthyle et acrylonitrile. Ils ont obtenu des bons rendements et des excès énantiomériques convenables (schéma 61).


Schéma 61

A partir des travaux d'Aggarwall et coll. [107(b)] qui ont permis l'étude des influences des différents acides de Lewis en présence des ligands, Chen et coll. [161] ont élaboré le ligand représenté dans le schéma ci-dessous, lequel conduit à un meilleur rendement de 83% avec un excès énantiomérique de 93% (schéma 62).


Schéma 62

Plus récemment [162], des catalyseurs peptidiques en présence de la L-proline comme co-catalyseur se sont avérés efficaces dans la réaction énantiosélective de Baylis-Hillman entre la méthyle vinyle cétone et divers aldéhydes aromatiques. Cette technique, et contrairement à celle de Shi et coll. [108], non seulement donne des bons rendements (55 à 95%) mais aussi des excès énantiomériques raisonnables entre 45-81% (schéma 63).


Schéma 63

Différents bases chirales de phosphine ont été également élaborées et certaines donnent de bons rendements mais des énantiosélectivités faibles [163]. En 2000, Ikegami et Yamada [164] décrivent une variante de la réaction de Baylis-Hillman utilisant la tributylphosphine comme catalyseur et le binaphtolate de calcium

optiquement pur comme acide de Lewis. L'utilisation de ce co-catalyseur chiral permet d'obtenir l'adduit correspondant à la condensation de la cyclopent-2-èn-1-one sur le phényléthylcarboxaldéhyde, avec un excès énantiomérique de 56 % et ce pour un rendement de 62 % (schéma 64). Il est à remarquer que le binaphtol chiral ne donne curieusement que peu d'excès énantiomérique (<10%).

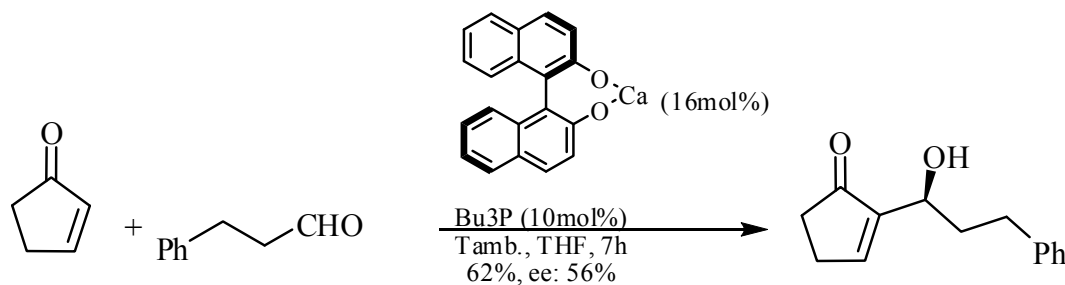


Schéma 64

Une alternative prometteuse, rapportée récemment [165], suggère l'utilisation de nouveaux organocatalyseurs bifonctionnels (acide de Bronsted et base de Lewis) pour catalyser la condensation de méthyle vinyle cétone sur le phényle N-tosylimine. Les rendements et l'énantiosélectivité sont très sensibles au catalyseur utilisé. Par ailleurs, les rendements dépendent également du solvant et les meilleurs résultats ont été obtenus dans un mélange toluène/cyclopentyle méthyle éther (CPME) (1/9) à température égale -15°C. Parmi quelques dérivés de 3-(N-alkyl-N-3-aminopyrolylméthyle) BINOL chiraux la meilleure énantiosélectivité est atteinte avec le (S)-3-(N-iso-propyl-N-3-aminopyrolylméthyle) comme le montrent le tableau 6 et le schéma 65. Ce catalyseur a été ensuite utilisé dans la condensation de méthyle(phényle) vinyle cétone et vinyle cétone sur une large gamme de dérivés de phényle N-tosylimine (schéma 66).

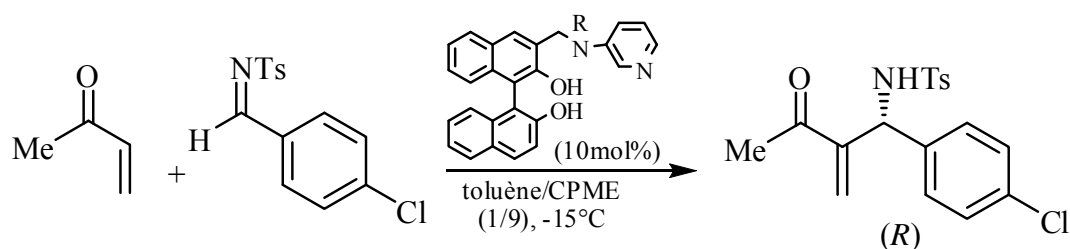
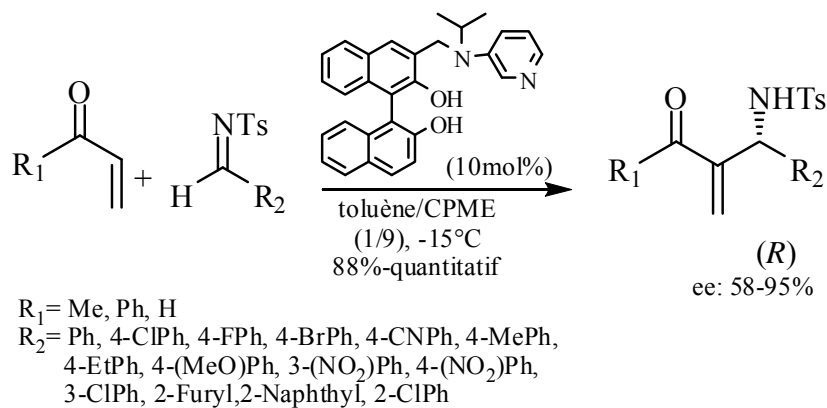


Schéma 65

Tableau 6 :

entrée	R	Temps (heures)	Rendement (%)	ee (%)
1	Me	144	97	90
2	i-Pr	60	96	95
3	H	240	62	87
4	Et	132	90	91
5	t-Bu	240	72	83
6	Bu	72	quantitatif	93

**Schéma 66**

Notons que l'adduit de Baylis-Hillman énantiomériquement pur peut être également obtenu par :

- Résolution cinétique ou par l'hydrogénation asymétrique [86,87,166-170].
- Résolution cinétique en utilisant la méthode chimioenzymatique [171-176] et l'époxydation [176].
- Cristallisation diastéréomérique [177].

II- 4/ Application de l'adduit de Baylis-Hillman dans différents types de réactions :

Les dérivés de Baylis-Hillman, avec trois sites potentiellement actifs, ont été le siège de réactions variées telles que les réactions de Friedel-Crafts, Heck, Diels- Alder, l'hydrogénation catalytique, l'addition d'hydrure ainsi que des réactions photochimiques, de substitutions nucléophiles aromatiques.....

Nous allons exposer dans ce qui suit quelques exemples :

II-4-1/ Réaction de Friedel-Crafts:

II-4-1-1/ Synthèse d'oléfines (Z) et (E)-trisubstituées :

Basavaiah et coll.[178] ont réalisé une réaction stéréosélective de Friedl-Crafts avec le benzène et les dérivés acétates de Baylis-Hillman comme électrophiles en présence de $AlCl_3$. Notant qu'il est montré que la stéréosélectivité dépend fortement au groupement électro-attracteur (GEA) des oléfines activées utilisées dans la préparation de l'adduit de Baylis-Hillman: le groupement CN conduit à l'isomère (Z) en excès alors que le groupement COOMe favorise la formation de l'isomère (E).

(schéma 67).

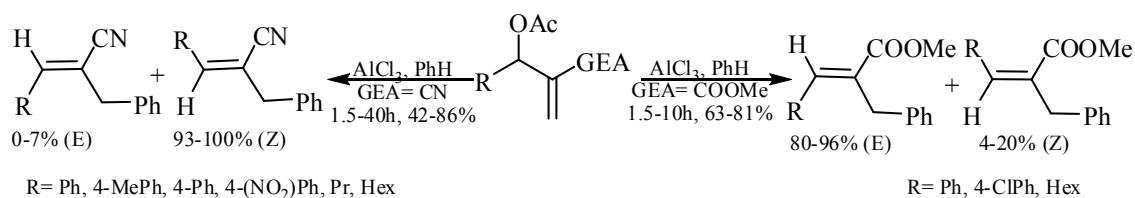


Schéma 67

Ultérieurement, Basavaiah et coll.[179] ont mis au point une simple méthode stéréosélective de préparation d'alcènes trisubstitués de configuration (E) et (Z) via une réaction de Friedl-Crafts, catalysée par l'acide sulfurique, de l'adduit de Baylis-Hillman avec le benzène. Notant que cette réaction donne exclusivement l'isomère (Z) avec le produit de Baylis-Hillman préparé à partir de l'acrylonitrile et l'isomère (E) lorsque ce dernier est obtenu à partir de l'acrylate de méthyle (schéma 68). Plus tard, Kim et coll. [180] ont réalisé une stéréosélectivité totale en mettant en jeu la condensation du

benzène ou du p-xylène sur les produits de Baylis-Hillman préparés à partir de différents N-tosylimines et en présence de H₂SO₄.

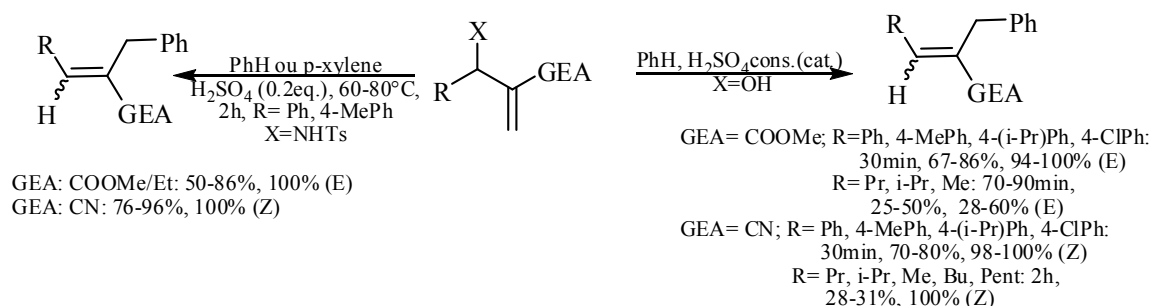


Schéma 68

II-4-1-2/ Synthèse de: indanone, indène et indane:

Kim et coll.[181] et Basavaiah et coll. [182] ont rapporté indépendamment une facile synthèse de dérivés de (E)-2-arylindèn-1-one. En effet Kim et son groupe ont réalisé une condensation de l'adduit de Baylis-Hillman, dérivant de l'acrylate d'éthyle, avec l'arène en présence de 5 à 8 équivalent de H₂SO₄ pour accéder à l'intermédiaire oléfinique trisubstitué via une réaction intermoléculaire de Friedl-Crafts, qui est immédiatement transformé au produit désiré suivant une réaction intramoléculaire également du type Friedel-Crafts (schéma 69). Alors que Basavaiah et collaborateurs ont rapporté des résultats similaires avec le 3-aryl-3-hydroxy-2-méthylènepropanoate de ter-butyle en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique.

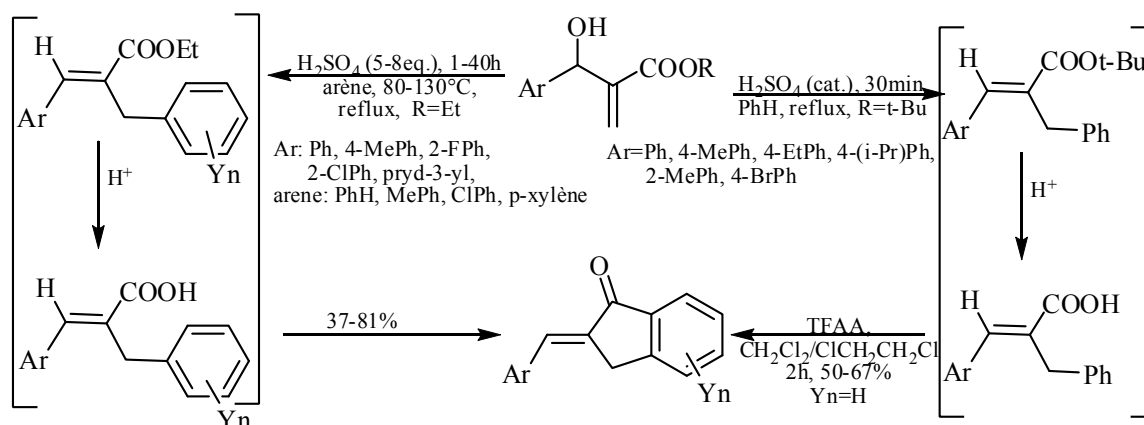


Schéma 69

De même et suivant une réaction intramoléculaire de Friedl-Crafts sur les dérivés de Baylis-Hillman en présence de P_2O_5 , Basavaiah et coll.[183] ont pu préparer l'indène. Ils ont aussi montré que cette réaction reste limitée aux produits de Baylis-Hillman dérivant du benzaldéhyde substitué par des groupes électron-donneurs; les dérivés indéniques ainsi obtenus peuvent subir une réaction de réduction pour fournir les indanes correspondants (schéma 70).

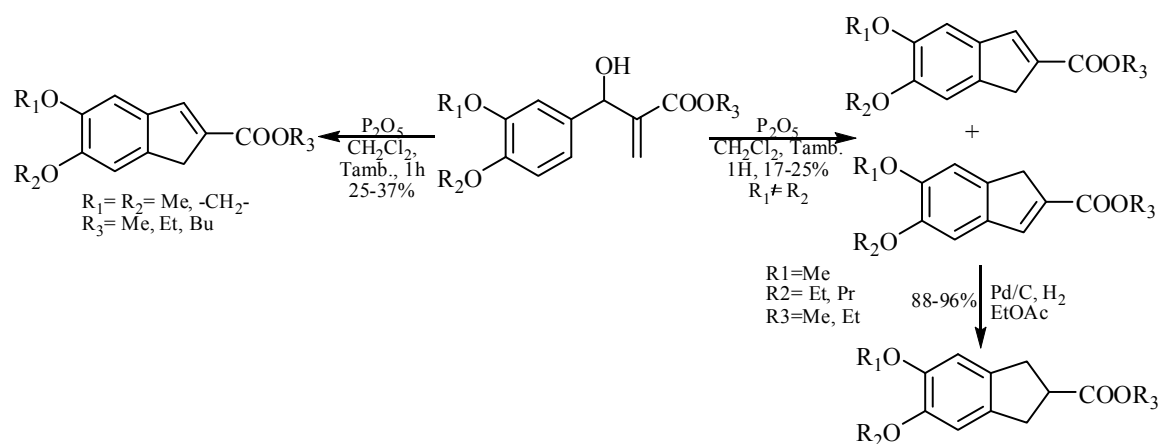


Schéma 70

II-4-2/ Réaction de Heck:

Les produits de Baylis-Hillman ont été mis en jeu avec succès comme substrats dans la réaction de Heck vis-à-vis de plusieurs bromures (ou iodures) d'aryles, indépendamment, par le groupe de Basavaiah [184], Sundar et Bath [185], et Kumarswaran et Vankar [186] (schéma 71).

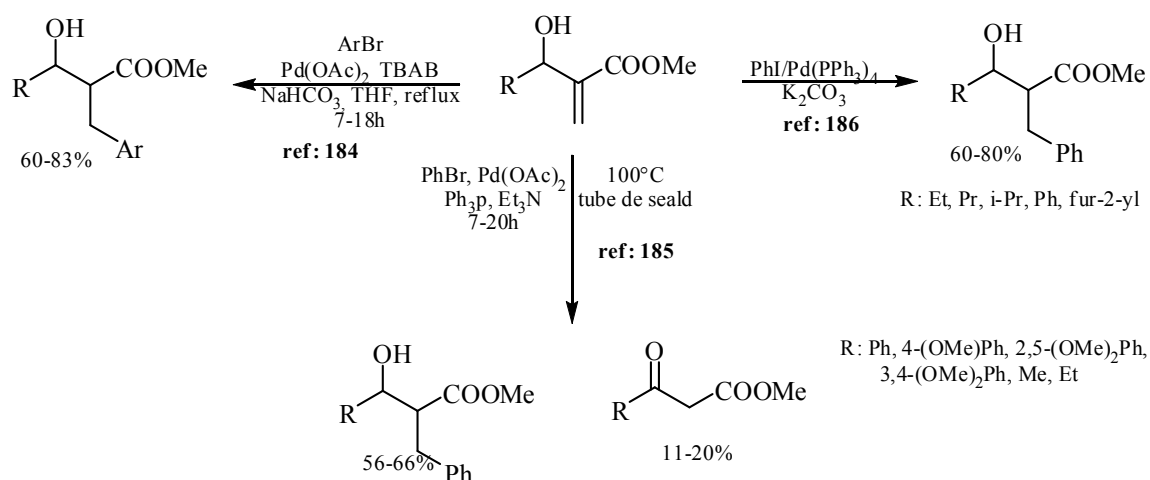


Schéma 71

Plus tard, Calo et coll. [187] ont réalisé une efficace réaction de Heck avec le bromure d'aryle et 3-alkyl(aryl)-3-hydroxy-2-méthylènepranoate de méthyle (produit de Baylis-Hillman) en utilisant Pd(I₂) en présence du benzothiazole carbène comme ligand dans le TBAB pour préparer les β-aryle cétones correspondantes avec de très bons rendements (66-82%) (schéma 72).

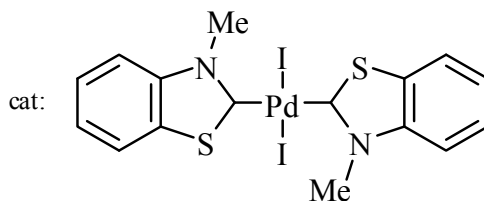
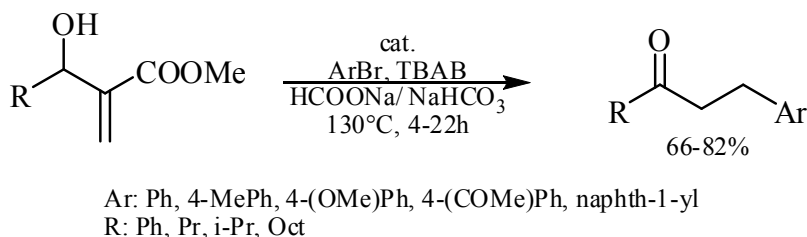


Schéma 72

II-4-3/ Réactions d'hydrogénation :

Les produits de Baylis-Hillman ont été aussi employés avec succès dans diverses procédures diastéréo/énantiosélectives d'hydrogénation catalytique homogène par Brown et coll. [166-169], Noyori et coll. [170], Sato et coll.[188] et Yamamoto et coll. [86,87]. Dans tous ces cas le dérivé *anti* est le produit prédominant. Ultérieurement, Brown et coll.[189] ont étudié l'hydrogénation catalytique des α-(hydroxyalkyl)-N-méthoxyacrylamides, en présence d'un complexe du rhodium et ont pu obtenir sélectivement le composé *syn* correspondant (schéma 73).

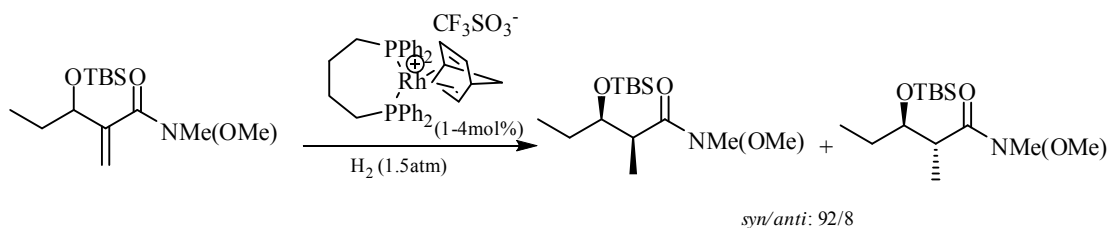
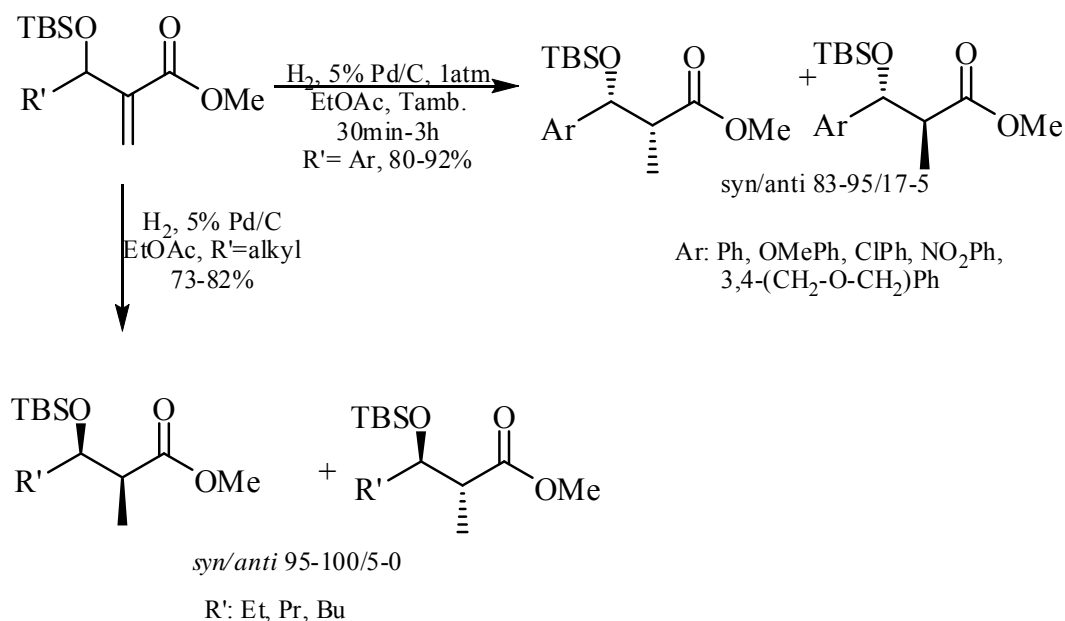


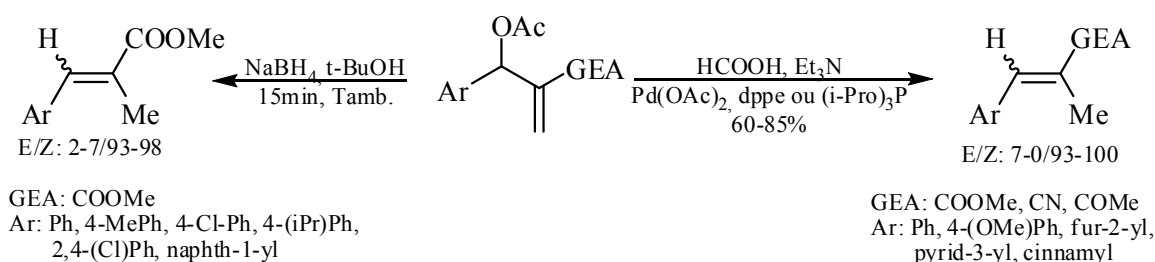
Schéma 73

En outre, Coelho et coll. [190] ont réussi à réduire les dérivés de Baylis-Hillman en appliquant la réaction d'hydrogénation catalytique hétérogène (H_2 , Pd/C). Les résultats sont présentés ci-dessous (schéma 74).

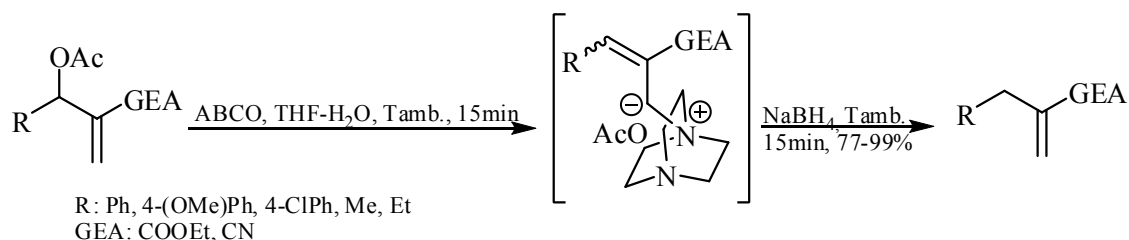
**Schéma 74**

II-4-4/ Addition d'hydrures :

L'addition d'hydrures se déroule généralement sur les dérivés acétates de produits de Baylis-Hillman, obtenus à partir d'aldéhydes aromatiques, avec une stéréosélectivité élevée. En effet l'utilisation de l'acide formique avec la triéthylamine, Pd(OAc)₂ et dppe (ou triisopropylphosphite) [191] permet d'accéder en excès au isomère (Z) d'oléfines trisubstituées, alors que le TiCl₃-LAH dans le THF [192] et NaBH₄ dans le ter-buthanol [193] favorisent la formation d'isomère (E) (schéma 75) Notant que cette dernière méthodologie a été utilisée, avec succès, comme étape clé dans la synthèse de quelques molécules biologiquement actives [193].

**Schéma 75**

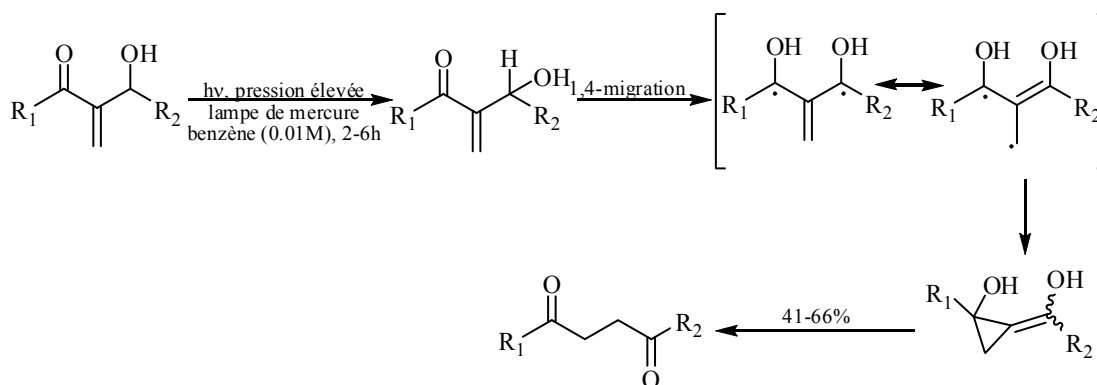
Cependant, le traitement de dérivés acétates de produits de Baylis-Hillman par le DABCO puis par le NaBH₄ fourni les dérivés de 2-méthylène alcanolate avec d'excellents rendements [194] (schéma 76).

**Schéma 76**

II-4-5/ Réactions photochimiques :

Mikami et coll. [195-198] ont publié une série d'études de la réaction photochimique de l'adduit de Baylis-Hillman, et ils ont noté les résultats suivants :

La réaction photochimique de produits de Baylis-Hillman préparés à partir de la méthyle vinyle cétone, donne le produit 1,4-dicétone correspondant selon la séquence réactionnelle représenté ci-dessous [195] (schéma 77).

**Schéma 77**

Cependant, la réaction photochimique avec les dérivés méthyle éther de produits de Baylis-Hillman, conduit à la préparation de dihydrofuranes substitués, lesquels peuvent être transformés en furanes substitués par traitement *in situ* avec le TMSOTf/Et₃N [196] (schéma 78).

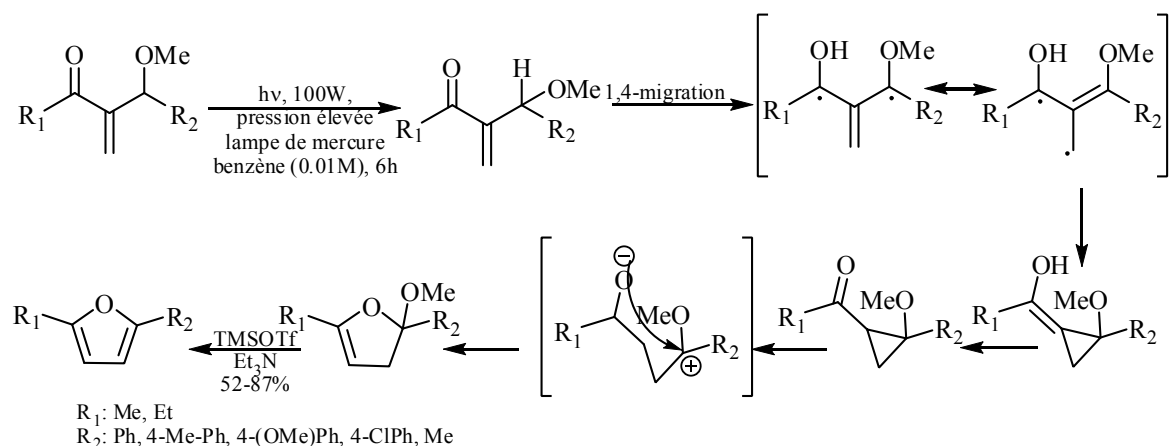
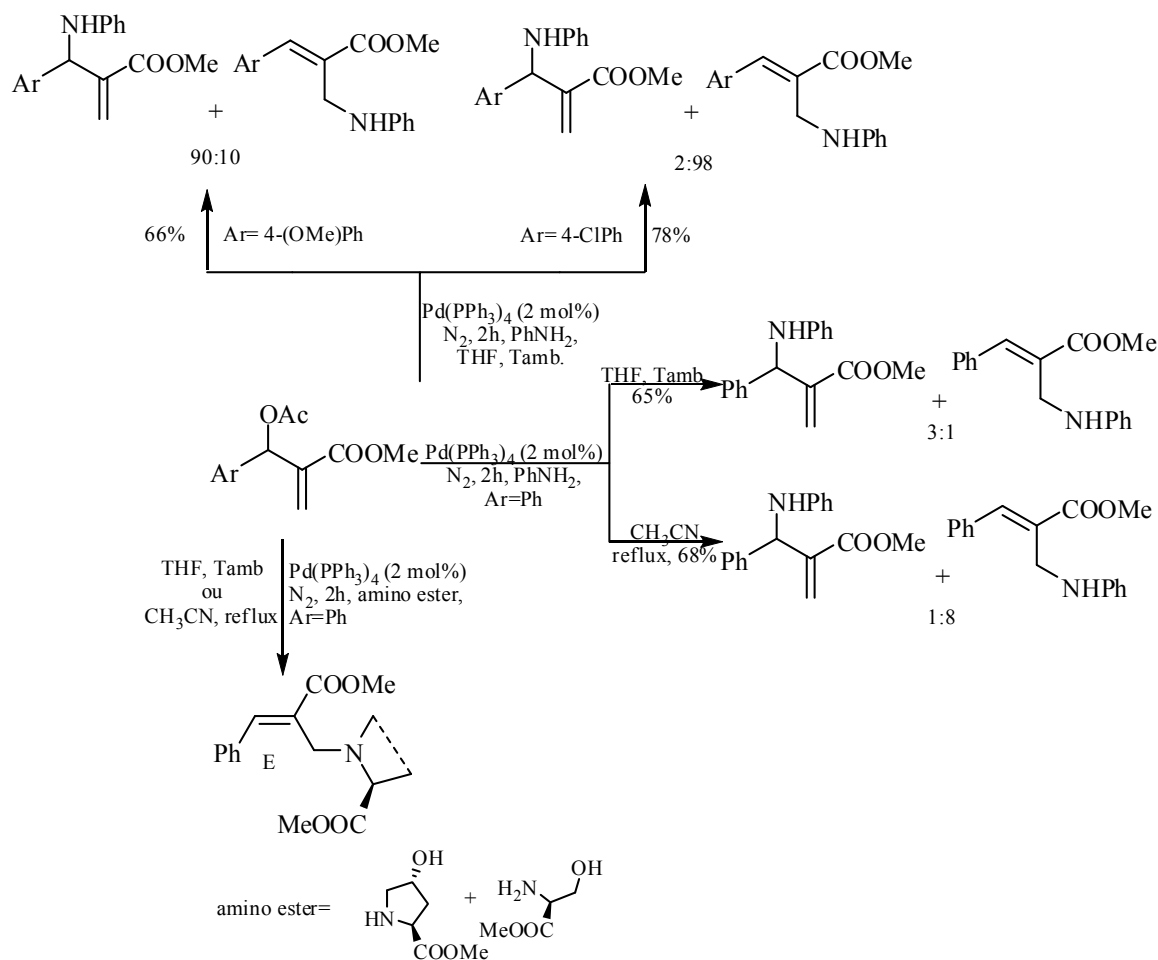


Schéma 78

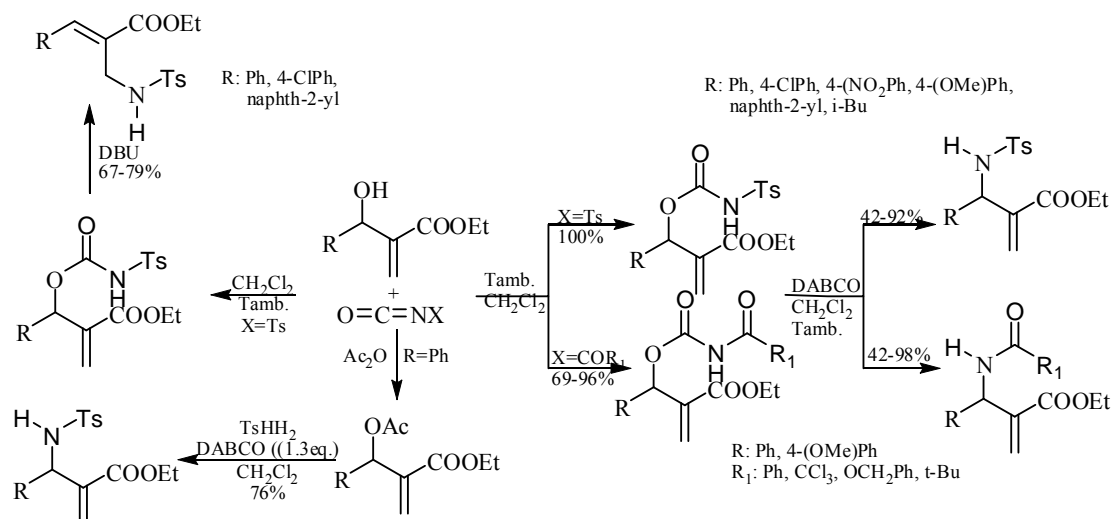
II-4-6/ Réaction avec une entité nucléophile :

II-4-6-1/ Réaction avec les amines :

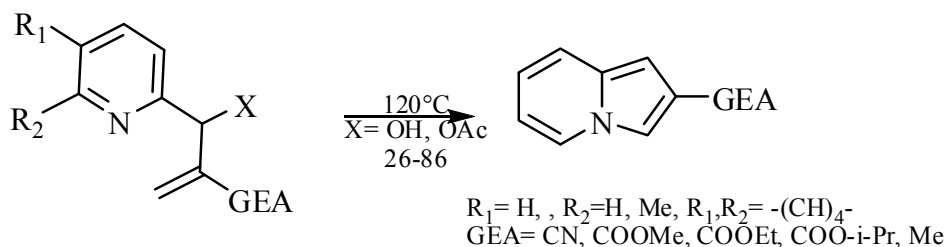
La réaction de produits de Baylis–Hillman et leurs dérivés acétates ou tosylates avec les amines primaires ou secondaires conduit généralement à la formation d'amines allyliques suivant une substitution nucléophile régiosélective (S_N2' ou bien S_N2). Et selon les travaux de Faucoud et coll. [199], Amri et coll. [200], Kim et coll. [201-203], Iqbal et coll.[204], Basavaiah et coll. [205] et Ciclosi et coll. [206], on observe souvent une (E)-diastéréosélectivité dont un exemple est illustré par les séquences ci-dessous (schéma 79).

**Schéma 79**

On peut noter que les amines allyliques, 2-méthylène-3-(p-toluènesulfonyl)aminoesters et 2-méthylène-3-acrylaminoesters, peuvent être préparées avec de bons rendements, d'après les travaux de Ciclosi et coll. [206], par l'action respectivement de N-p-toluènesulfonylcarbammates ou de N-acylcarbammates sur les produits de Baylis-Hillman suivie par un traitement avec le DABCO dans CH_2Cl_2 . Tandis que l'utilisation de DBU avec les produits résultants de la réaction de N-p-toluènesulfonyl carbammates et les produits de Baylis-Hillman permet exclusivement de fournir les (2E)-3-aryl-2-(p-toluènesulfonylaminométhyl)propanoates. Les dérivés acétates de produit de Baylis-Hillman ont été également transformés en amines allyliques secondaires en utilisant la tosylamine en présence d'un excès de DABCO (schéma 80).

**Schéma 80**

Une cyclisation intramoléculaire, a été également rapportée et qui a permis de préparer, suivant une substitution nucléophile (S_N2'), des indolizines substituées en position 2 [207] (schéma 81).

**Schéma 81**

Notant encore que la synthèse d'amines allyliques est l'étape clé de diverses méthodes de préparation de molécules intéressantes telles que les dérivés quinoléiques [46,47], pyridines fonctionnalisées [208], pyrimidones [209], 5-arylméthyl-4-imino-3-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2-ones [60], β-lactames [210], α-alkylidène-β-lactames [211].

De plus, l'addition d'une diamine, l'hydrochlorure d'hydrazine, sur les produits de Baylis-Hillman, dérivant de cétones activées, permet de former régiosélectivement les dérivés de 1,3,4,5-tétrasubstitués pyrazole avec de bons rendements [212]. Alors que, les dérivés de 1,3,4,5-tétrasubstitués pyrazole préparés à partir de produits de Baylis-Hillman, dérivant de la cyclohex-2-én-1-one, ont été ensuite oxydés en 2H-indazoles

correspondants par l'action de DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) [213] (schéma 82).

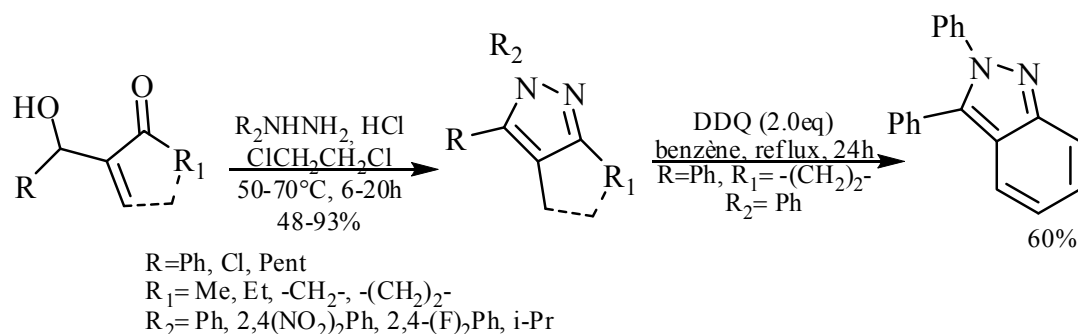


Schéma 82

II-4-6-2/ La réaction avec les halogénures, éthers et nitrates :

Les halogénures allyliques préparés à partir de produits de Baylis-Hillman sont utilisés dans la synthèse des molécules bioactives telles que : α -alkylidène- β -lactames, α -méthylène- γ -butyrolactones et flavonoides. Plusieurs méthodes efficaces, simples et stéréosélectives ont été développées pour accéder à ces intéressants intermédiaires et parmi lesquelles on peut citer l'utilisation des acides forts (HBr/H₂SO₄) [211,114], acides organiques halogénés (oxalylchlorure) [215], NCS/NBS-Me₂S [216], PBr₃ [217], acides de Lewis (FeCl₃, InCl₃) [218], TMSCl/NaI [219], I₂/Ph₃P[220], PMHS/I₂ [221] (schéma 83).

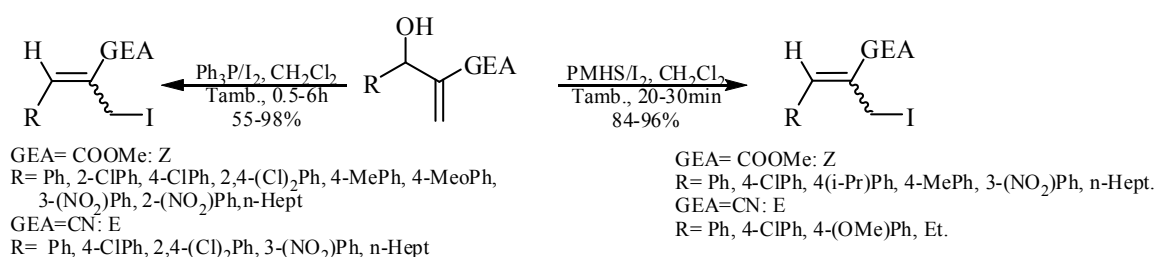
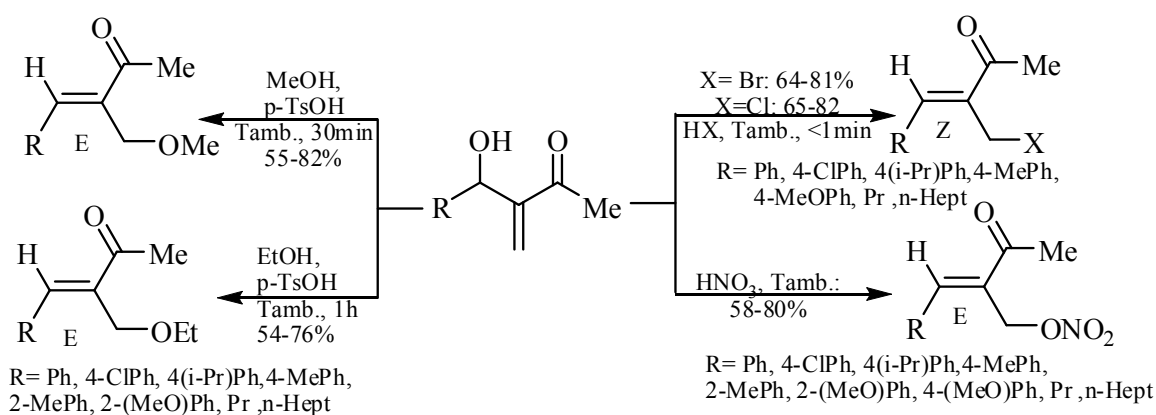


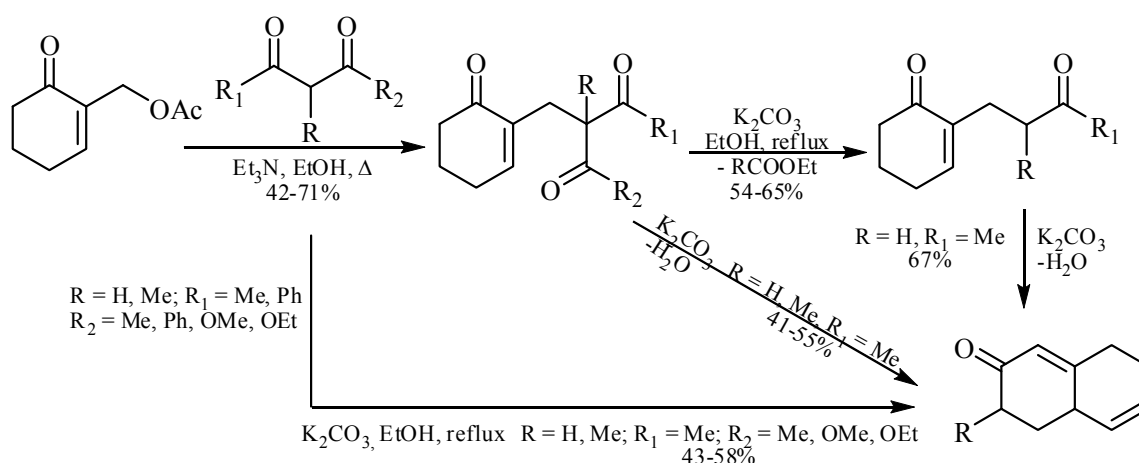
Schéma 83

De plus, le groupe de Basavaiah [222-224] a décrit quelques méthodes de transformation des produits de Baylis-Hillman, préparés à partir de méthyle vinyle cétone et divers aldéhydes, aux (Z)-chlorure allyle, (E)-éther allyle et (E)-nitrate allyle (schéma 84).

**Schéma 84****II-4-6-3/ Addition de méthylènes activés :**

L'addition de méthylènes activés sur les produits de Baylis-Hillman est considérée comme l'étape clé de la synthèse de diverses molécules différemment substituées. Dans ce qui suit nous allons rappeler quelques exemples :

Une synthèse intéressante de produits bicycliques est rapportée par Rezgui et ElGaid [225, 226] et qui consiste à faire réagir la 2-(acétoxyméthyl)cyclohexèn-3-one avec les dérivés de 1,3-dicarbonyle en présence de K_2CO_3 selon les séquences réactionnelles décrites dans le schéma 85 :

**Schéma 85**

De même, Chamakh et Amri [227], ont décrit la synthèse de (*E*)-4-alkylidène-2-cyclohexèn-1-ones, en une seule étape, par le couplage de divers dérivés acétates de

produits de Baylis-Hillman avec des 1,3-dicétones aliphatiques sous l'action de K_2CO_3 dans l'éthanol absolu et à reflux (schéma 86).

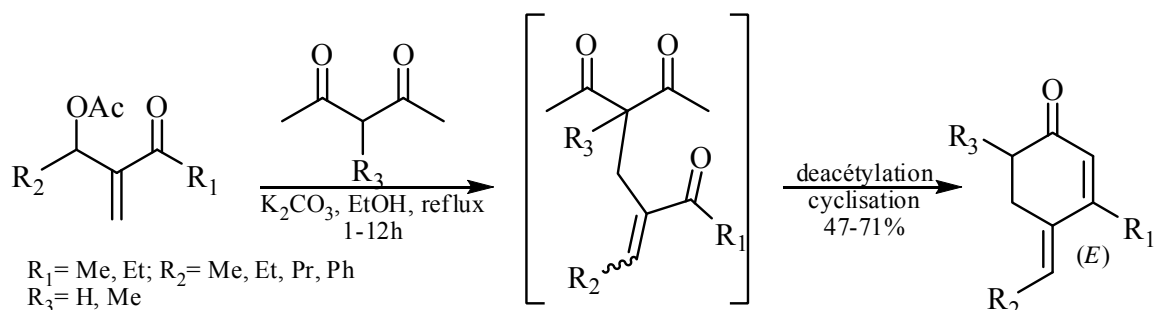


Schéma 86

Amri et coll.[228, 229] ont réussi à transformer divers β -nitroalkanes, préparés par la condensation de différents nitroalkanes sur les dérivés acétates de produits de Baylis-Hillman, en 1,4-dicétones et cétoalcènes correspondants en appliquant la réaction de Nef (schéma 87).

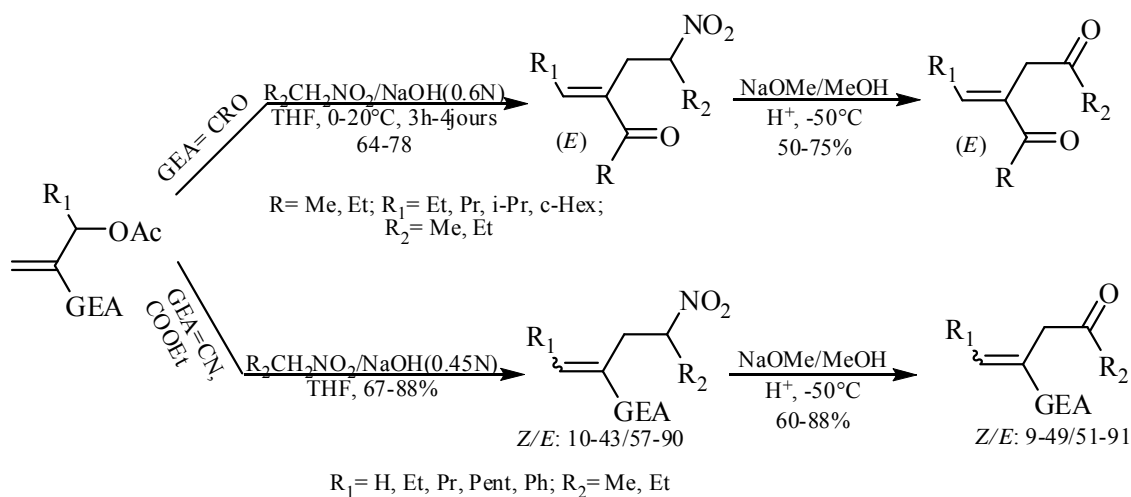


Schéma 87

Suivant la même stratégie Kim et coll. [230] ont pu préparer quelques cétoesters selon le schéma réactionnel représenté ci-dessous (schéma 88).

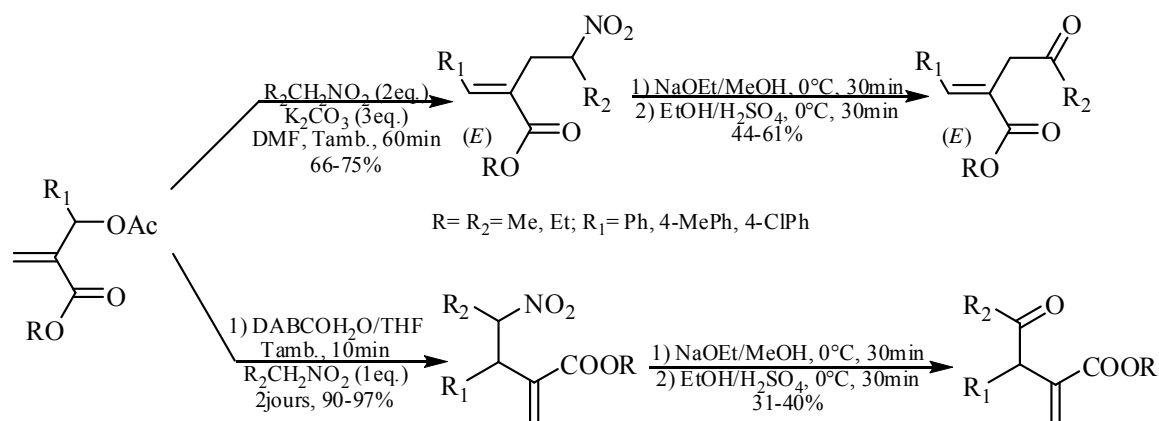


Schéma 88

Alors que, l'addition de méthylènes activés (nitroalkanes) sur les dérivés acétates de produits de Baylis-Hillman suivie par une condensation avec une oléfine activée, en présence de DBU, conduit après deux réactions d'élimination successives à la formation de benzène polysubstitué [231] (schéma 89), notant que Kim et coll.[232] ont déjà rapporté quelques réactions de construction de noyau benzénique (hydroxyacétophénone), en utilisant divers méthylènes activés (β -cétoster, 1,3-dicétones et β -cétosulfoxyde), mais à chaque fois la réaction conduit à deux isomères.

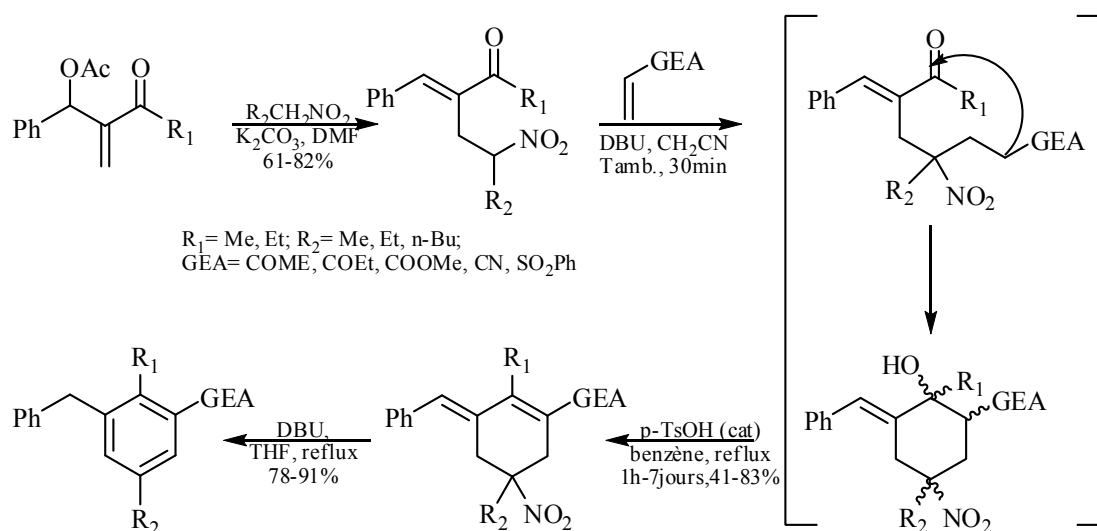


Schéma 89

Quelques méthodes de synthèse de naphthalène ont été élaborées par Kim et ses collaborateurs [233,234, 235]. Elles consistent à faire réagir les dérivés acétates de

produits de Baylis-Hillman, préparés à partir des dérivés d'*o*-halogènebenzaldéhyde, avec divers méthylènes activés (schéma 90).

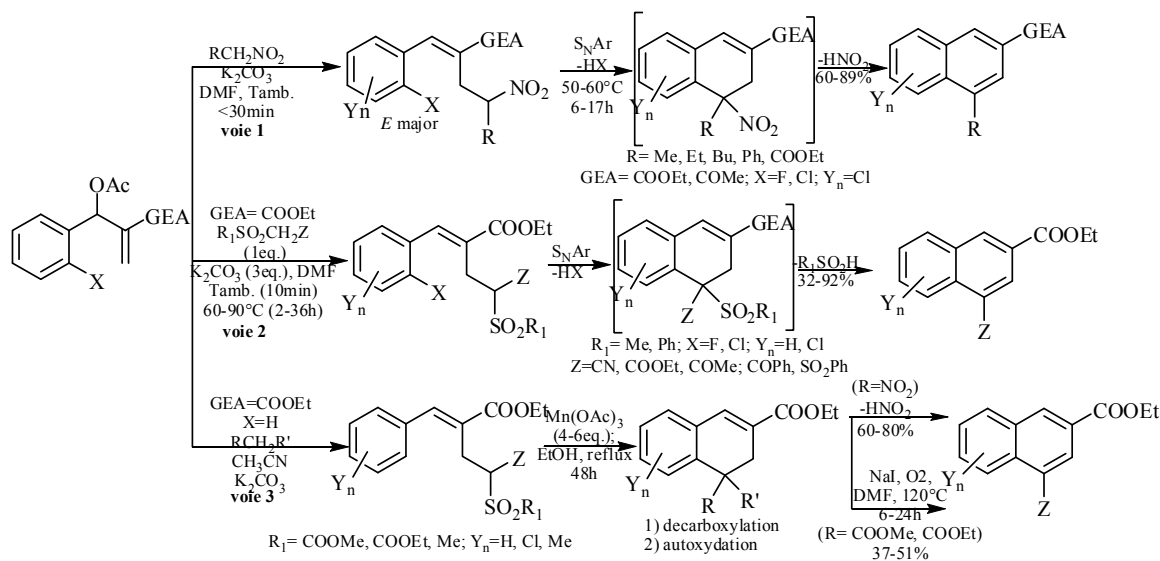
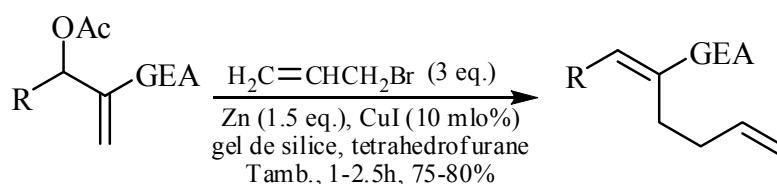


Schéma 90

II-4-6-4/ Addition de bromure d'allyle :

L'addition de bromure d'allyle sur les dérivés acétates de produit de Baylis-Hillman, a été effectuée récemment [336] avec succès, en présence de zinc, iodure de cuivre et gel de silice. Cette procédure conduit à la formation de diène correspondant avec de très bons rendements (75-80%), selon une réaction de substitution nucléophile $\text{S}_{\text{N}}2'$ réalisée par l'action du produit d'organozincique formé *in-situ* (schéma 91).



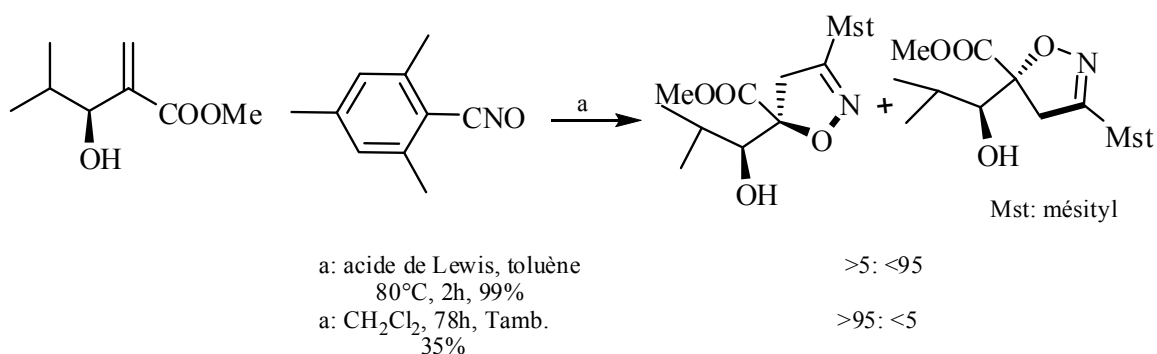
$\text{GEA} = \text{COOMe, COOEt}$
 $\text{R} = \text{Ph, F-Ph, 4-(NO}_2\text{)Ph, 3-BrPh, 4-(MeO)Ph, 4-CIPh, fur-2-yl, ethyl, propényl, n-pentyl}$

Schéma 91

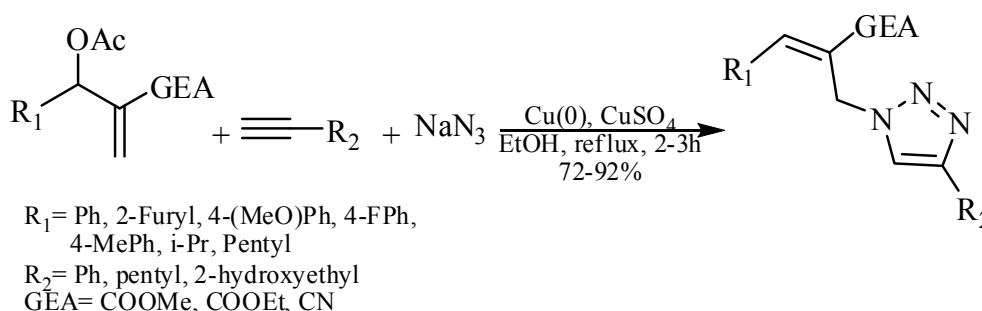
II-4-7/ Réaction de cycloaddition :

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'oxydonitrile et diazométhane sur la double liaison des produits de Baylis-Hillman a été également examinée [237], et il est

montré que l'utilisation d'acide de Lewis dans cette réaction donne une *syn*-sélectivité tandis que l'absence de l'acide de Lewis favorise l'*anti*-sélectivité. En effet, Fisera et coll. [238,239] ont rapporté la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, avec stéréosélectivité élevée, d'oxyde mésitonile sur les produits de Baylis-Hillman en présence et en absence de l'acide de Lewis (schéma 92).

**Schéma 92**

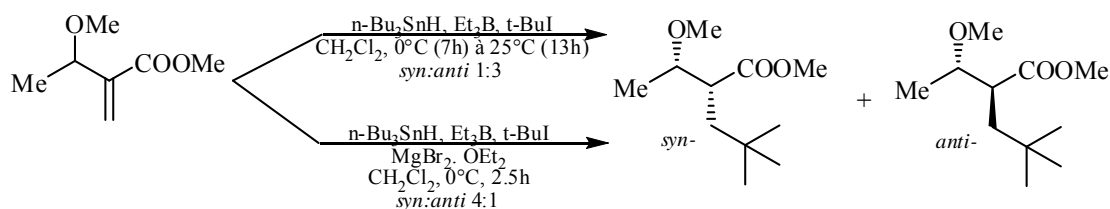
Une série de 1,4-disubstituées-1,2,3-triazoles, a été préparée avec des très bons rendements (72-92%) par une cyclocondensation à trois composants de différents dérivés acétates de produits de Baylis-Hillman, azide de sodium et quelques alcynes vrais en présence de Cu (0) et CuSO₄ [240] (schéma 93).

**Schéma 93**

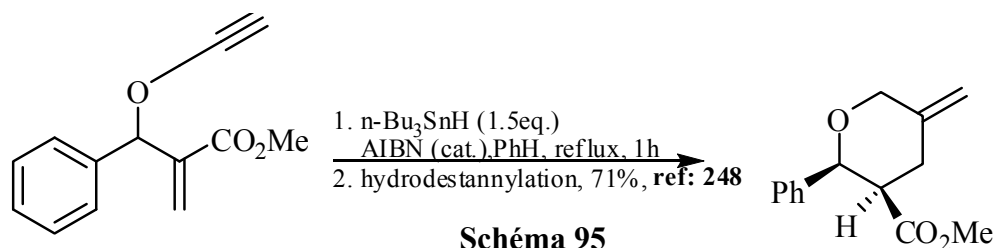
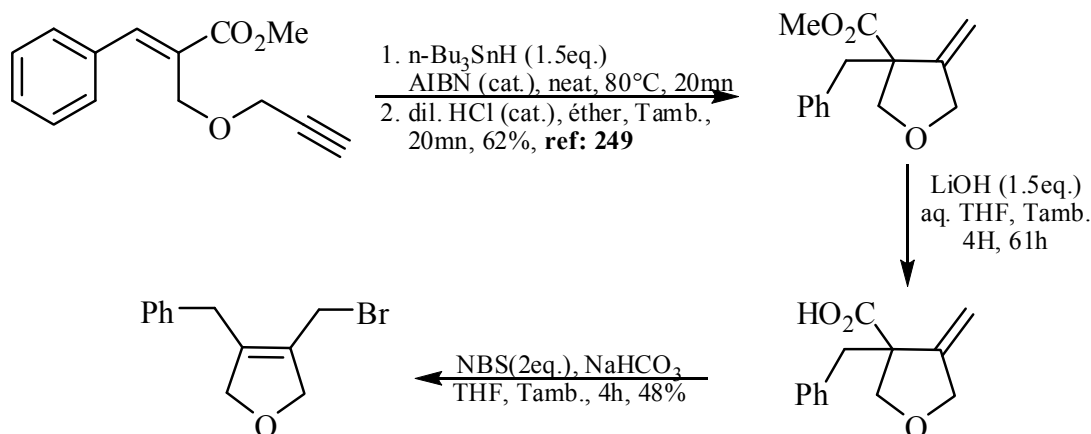
II-4-8/ Réactions radicalaires :

Les réactions radicalaires de produits de Baylis-Hillman ont été largement étudiées par Giese et coll. [241-243] et Kunding et coll. [244]. Dans leurs études sur l'influence de l'acide de Lewis dans les réactions radicalaires sur les éthers de produits de Baylis-Hillman, Guindon et coll. [245] ont observé une augmentation de la *syn*-

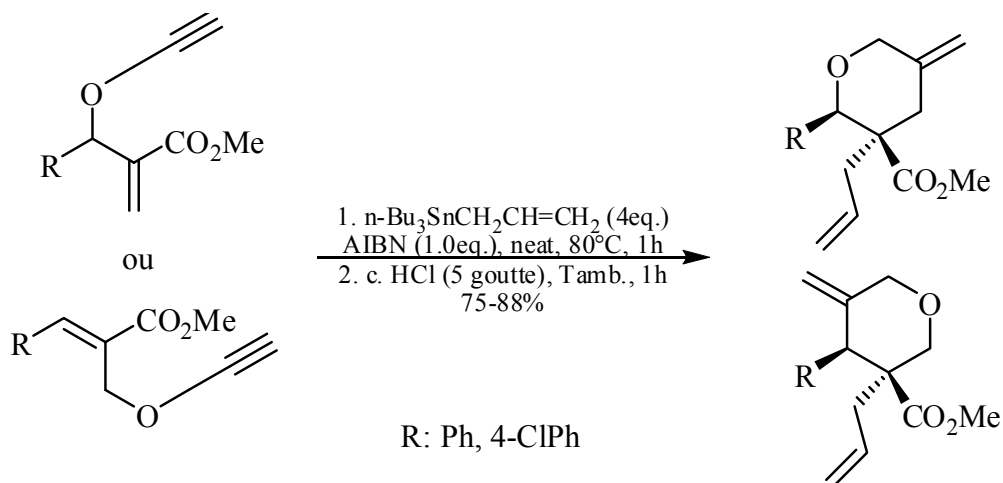
diastéréosélectivité en présence de l'acide de Lewis ($\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$), et le produit *anti* en absence de l'acide de Lewis (schéma 94). D'autre côté, Toru et coll. [246,247] ont montré que les liaisons hydrogène intramoléculaires de produits de Baylis-Hillman orientent aussi la diastéréosélectivité.

**Schéma 94**

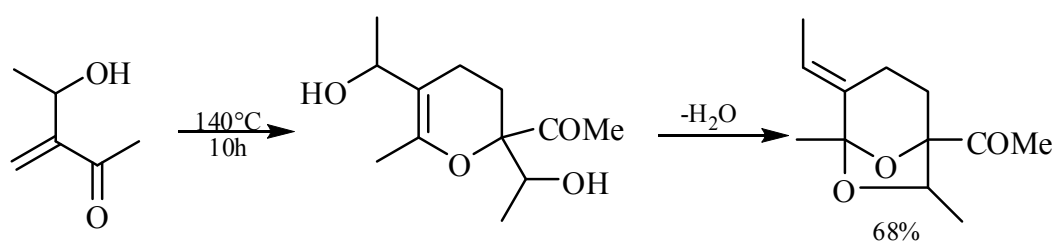
Récemment, il a été rapporté la synthèse des produits cycliques passant par une cyclisation radicalaire, à partir des deux isomères résultants de la condensation de produits de Bayliss-Hillman avec l'alcool (amine) propargylique ($\text{S}_{\text{N}}2$ ou $\text{S}_{\text{N}}2'$), dont Shanmugam et Rajasingh [248] ont décrit une synthèse stéréosélective de 3-méthylènetétrahydropyrane par l'action de $\text{n-Bu}_3\text{SnH}$ sur l'isomère obtenu par $\text{S}_{\text{N}}2$, un exemple de cette réaction a été représenté dans le schéma 95. Puis Kim et coll. [249] ont utilisé le deuxième isomère (préparé par une réaction de $\text{S}_{\text{N}}2'$) avec le même réactif, $\text{n-Bu}_3\text{SnH}$, pour préparer quelques dérivés de 3,4-disubstitués 2,5-dihydrofuranes et 2,5-dihydropyroles selon les séquences réactionnelles illustrées dans le schéma 96.

**Schéma 95****Schéma 96**

Plus récemment, Kim et coll. [250] ont pu également élaborer quelques dérivés de deux régioisomères de 5-méthylène tétrahydropyran-3-carboxylate de méthyle, en utilisant les deux isomères de l'éther propargylique du produit de Baylis-Hillman avec l'allyltributylstannane ($n\text{-Bu}_3\text{SnCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) (schéma 97).

**Schéma 97**II-4-9/ Réaction de Diels-Alder :

Différents produits cycliques ont été préparés en appliquant la réaction de Diels-Alder sur les produits de Baylis-Hillman, comme exemple, le produit de Baylis-Hillman préparé à partir de la méthyle vinyle cétone et l'éthanal peut être transformé par un chauffage à 140°C en 6,8-dioxabicyclo[3,2,1]octane [251] (schéma 98).

**Schéma 98**

En outre, l'élimination de groupement hydroxyle de l'adduit de Baylis-Hillman, réalisée par l'action d'anhydride acétique et pyridine à reflux ou bien par un traitement avec le MsCl et une base de Lewis telle que le DABCO et le DMAP, mène à un diène, très réactif, qui peut subir une dimérisation de type Diels-Alder [252] (schéma 99), ou réagir avec un autre dièneophile [253].

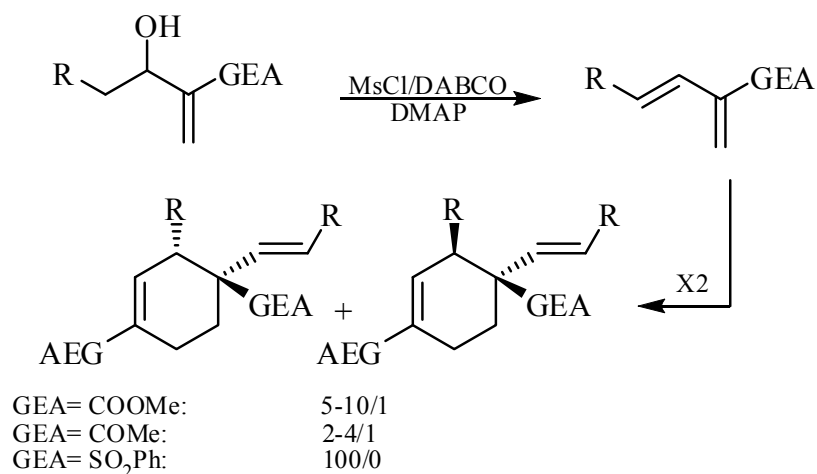


Schéma 99

L'adduit de Baylis-Hillman préparé à partir de la phénylvinylsulfone a été oxydé en cétone correspondant en appliquant la réaction d'oxydation de Jones modifiée. L'intermédiaire résultant a ensuite été condensé avec différents diénophiles parmi lesquels : dihydrofurane, dihydropyrane, 1,3-cyclohexadiène et alcool 2-méthylallyle [254] (schéma 100).

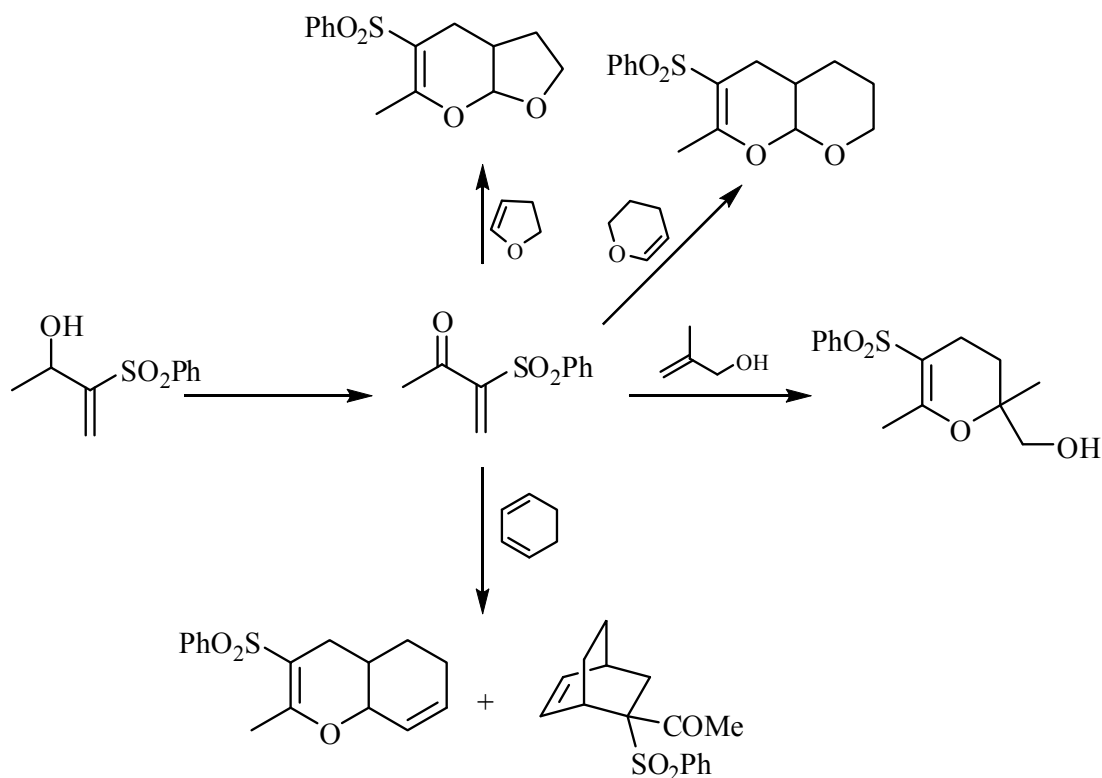
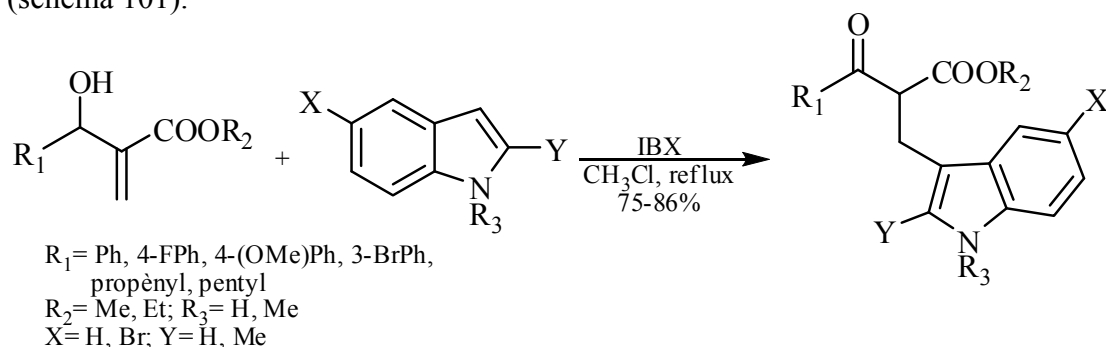


Schéma 100

II-4-10/ Réactions d'oxydation :

La réaction d'oxydation de groupement hydroxyle des produits de Baylis-Hillman est très limitée dans la littérature. On a cependant relevé l'oxydation de quelques dérivés obtenus par réaction entre les adduits de Baylis-Hillman et des indoles. Cette réaction est réalisée en une seule étape, en présence de l'acide halogénoiodoxybenzoïque (IBX)[255] (schéma 101).

**Schéma 101**II- 5/ Application de l'adduit de Baylis-Hillman dans la préparation de produits naturels :

La réaction de Baylis-Hillman est considérée également comme étape clé de la synthèse de nombreuses molécules naturelles, généralement, biologiquement actives telles que : antillatoxin [256], (2E)-2-tridecycloheptadec-2-enal [257], (2E)-2-butyloct-2-énal [257], phosphonotrixine [258], sphingofunxgin E [259], β -chloramphénicol[260], (-)-acaterin [261]. Dans ce qui suit nous allons présenter la synthèse de quelques unes de ces molécules :

Loh et coll. [256] ont pu préparer l'intermédiaire clé de l'antillatoxin à partir du dérivé (Z)-bromure allyle du produit de Baylis-Hillman, le 2-(bromométhyl)but-2-énoate de méthyle, selon la séquence réactionnelle représentée ci-dessous (schéma 102).

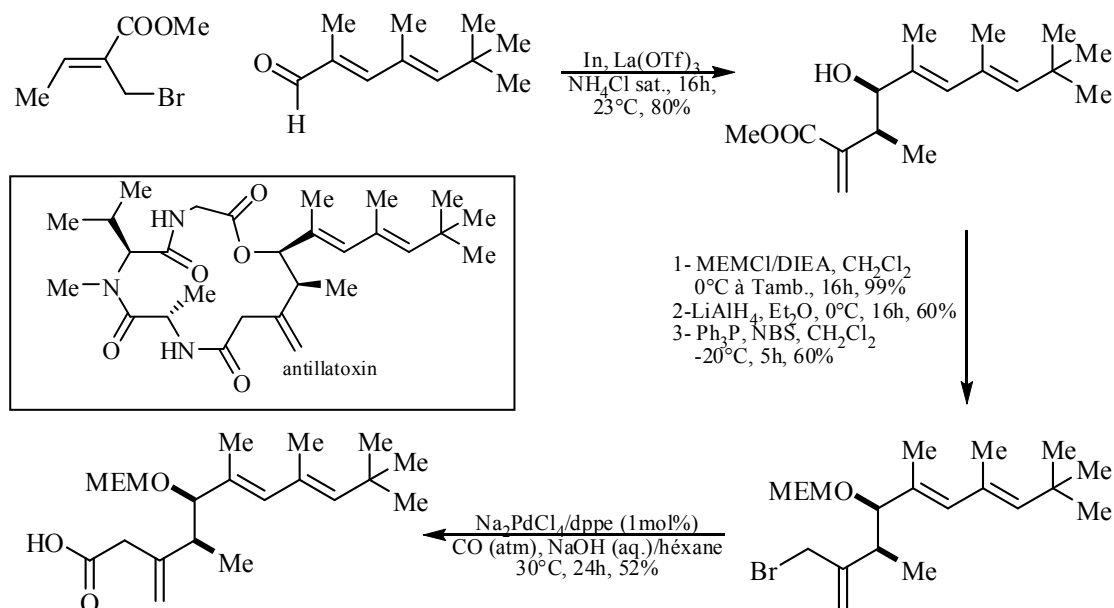


Schéma 102

L'adduit de Baylis-Hillman, préparé à partir du pipéranal, a été transformé avec succès en oxazolidin-2-one fonctionnalisée, par Coelho et Rossi [260]. Cette molécule a été ensuite convertie en dérivés de β-chloramphénicol et aminoalcool vicinal substitué (schéma 103).

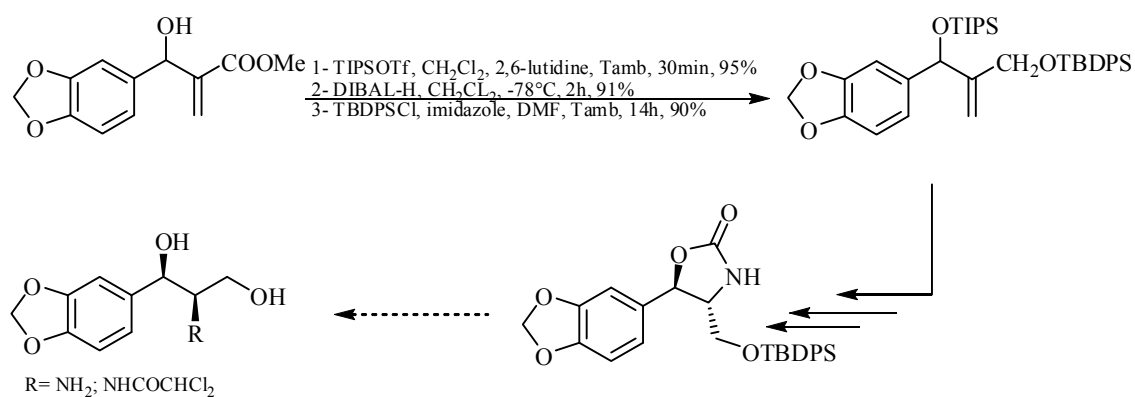


Schéma 103

Singh et coll. [261] ont décrit une synthèse efficace et courte de (-) acaterin, une molécule biologiquement importante, en partant d'un produit de Baylis-Hillman préparé à partir de l'octanal et l'acrylate de méthyle, la séquence réactionnelle est représentée dans le schéma 104.

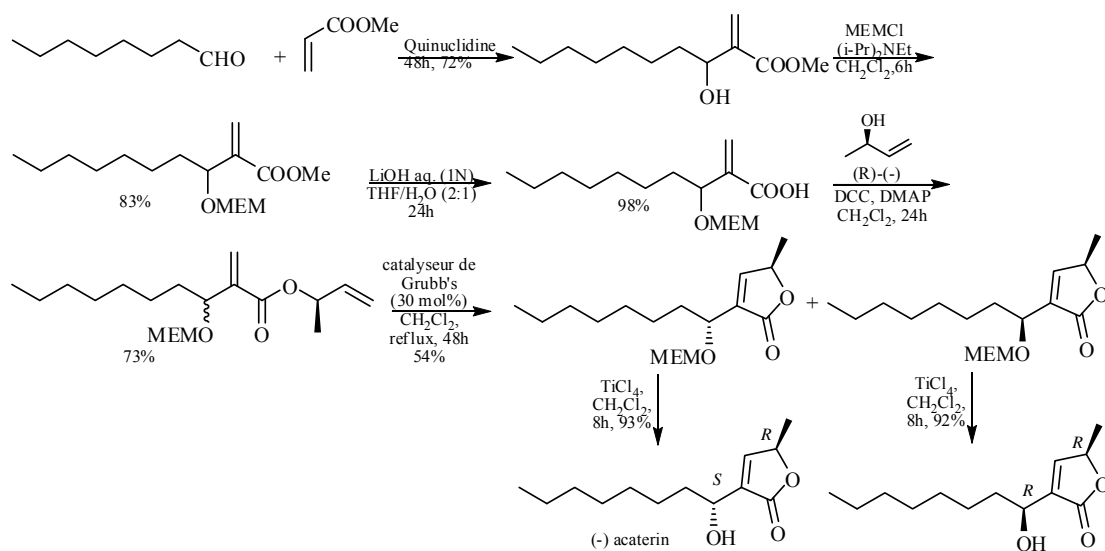


Schéma 104

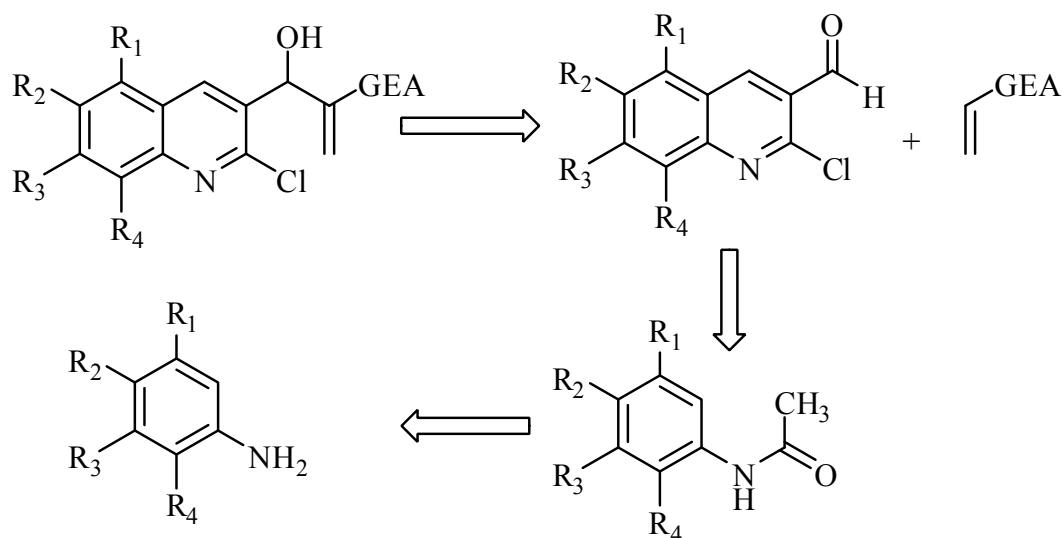
Résultats

Et

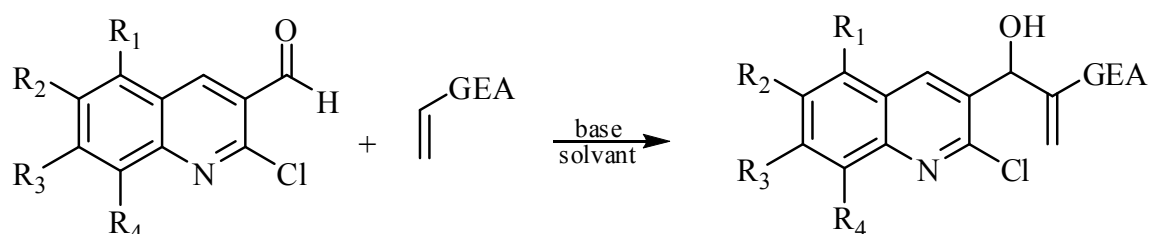
Discussion

III/ Résultats et discussion :

En poursuivant les travaux de fonctionnalisation de dérivés quinoléiques préparés selon la méthode de Meth-Cohen [44], réalisés dans notre laboratoire, nous rapportons, dans ce qui suit, la préparation d'une nouvelle série de 3-(2'-chloroquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepropano(nitrile)ate d'éthyle, en appliquant la réaction de Baylis-Hillman (schéma 105).

**Schéma 105**

La condensation de Baylis-Hillman consiste à faire réagir un aldéhyde (2-chloro-3-formylquinoléique) avec une oléfine activée en présence d'une base de Lewis (schéma 106) :

**Schéma 106**

III-1/ Optimisation de la réaction :

Comme nous l'avons déjà indiqué, la réaction de Baylis-Hillman dépend fortement des réactifs utilisés. Plusieurs conditions expérimentales ont été mises au point pour développer cette réaction, c'est pourquoi nous avons essayé d'adapter les conditions opératoires appropriées.

La recherche des conditions optimales a été menée avec la 2-chloro-3-formylquinoléine comme aldéhyde et l'acrylate d'éthyle comme oléfine et en faisant varier :

- le catalyseur
- le solvant

III-1-1/ choix du catalyseur :

La réaction a donc été étudiée avec quelques bases de Lewis : DBU, DABCO, Ph_3P , imidazole.

- Le DBU se révèle être meilleur catalyseur d'après les résultats publiés par Aggarwal et Mereu [96], cependant, quand nous avons réalisé la condensation de la quinoléine avec l'acrylate d'éthyle en présence de DBU, Après plusieurs essais sur la quantité de catalyseur et de substrat, le solvant et la température réactionnelle, aucune conversion de la quinoléine n'a été observée, il est alors apparu, que le DBU n'est pas le catalyseur de choix.
- Alors que la condensation d'un équivalent de la quinoléine (1) avec 2 équivalents de l'acrylate d'éthyle (2) à température ambiante dans le DMF et en présence de 0.5 équivalent de DABCO, conduit au produit désiré avec un rendement de 95% et un temps réactionnel de 24 heures.
- l'utilisation de Ph_3P à la place de DABCO permet encore de former le produit de Baylis-Hillman mais avec une diminution notable de rendement alors qu'avec l'imidazole aucune réaction n'a été observée. Notre choix s'est donc porté sur le DABCO qui a conduit au meilleur résultat.

III-1-2/ choix de solvant :

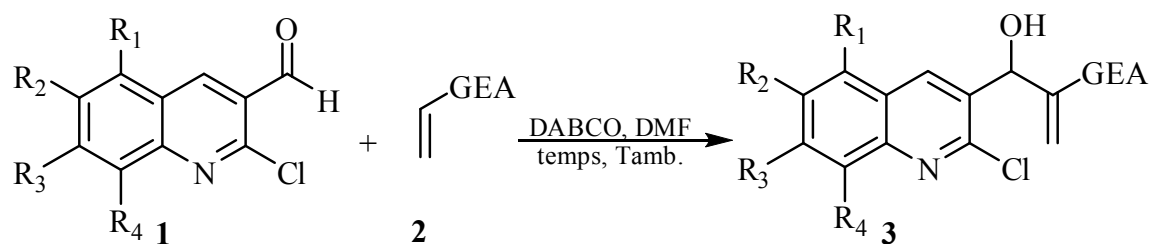
- Afin d'améliorer encore ces premiers résultats, nous avons étudié l'influence du solvant et des essais ont été réalisés dans le THF, le 1,4-dioxane, le CH₂Cl₂, le DMF et c'est dans ce dernier que le meilleur rendement a été obtenu.

☞ *L'intérêt de réaliser la réaction de Baylis-Hillman en milieu aqueux a été prouvé dans plusieurs travaux rapportés dans la littérature [97,101,102,103]. Ceci semble être dû à la stabilisation de la forme zwitterionique dans le milieu aqueux par les liaisons hydrogène. En effet, Yu et coll. [103b] ont montré que la condensation d'un équivalent d'aldéhyde avec trois équivalents d'oléfine activée à température ambiante dans un mélange de 1,4-dioxane/eau (1/1) en présence d'un équivalent de DABCO permet d'accélérer la réaction et donne de très bons rendements.*

↳ Cependant, l'application de ces conditions réactionnelles dans notre réaction conduit à une diminution de rendement. Ceci s'explique probablement par la faible solubilité de la quinoléine dans le milieu aqueux.

Les meilleurs résultats ont été alors obtenus avec le DABCO comme catalyseur et le DMF comme solvant.

- Les conditions optimisées seront ensuite appliquées à différents dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléines (1) et oléfines activées (2), et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 7 :



GEA: COOEt

- 3a: R₁=R₂=R₃=R₄= H
 3b: R₁= R₂= R₄= H, R₃= CH₃
 3c: R₁= R₂= R₄= H, R₃= OCH₃
 3d: R₁= R₄= OCH₃, R₂= R₃= H

GEA: CN

- 3e: R₁=R₂=R₃=R₄= H
 3f: R₁= R₃= R₄= H, R₂= CH₃
 3g: R₁= R₂= R₃= H, R₄= CH₃
 3h: R₁= R₂= R₄= H, R₃= OCH₃
 3i: R₁= R₄= H, R₂= R₃= CH₃
 3j: R₁= R₄= OCH₃, R₂= R₃= H

GEA: COMe

- 3k: R₁=R₂=R₃=R₄= H

Schéma 107

Tableau 7 : variation de substrats dans la réaction de Baylis-Hillman^a

entrée	produit	R	GEA	Temps (heures)	Tf (°C)	Rendement (%)
1	3a	H	COOEt	24	91.5-92.6	95 ^c
2	3b	7-Me	-	28	109.8-110.4	70 ^b
3	3c	7-OMe	-	28	115.8-116.2	54 ^b
4	3d	5,8-diMeO	-	28	108.9-109.6	85 ^c
5	3e	H	CN	17	111.6-112.4	98 ^c
6	3f	6-Me	-	20	112.2-112.9	90 ^c
7	3g	8-Me	-	20	91.0-91.7°	94 ^c
8	3h	7-OMe	-	20	76.1-76.9	95 ^c
9	3i	6,7-diMe	-	48	158.2-158.9	99 ^c
10	3j	5,8-diOMe	-	20	155.5-156.7	93 ^c
11 ^d	3k	H	COMe	48	-	-

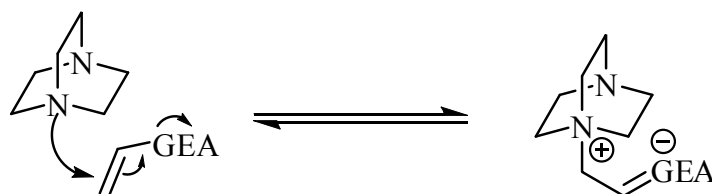
^a conditions : quinoléine (1mol) ; acryl(onitrile)ate d'éthyle (2eq.) ; DABCO (0.5eq.) ; DMF (1ml) ; température ambiante, ^b rendement calculé après la chromatographie (échant : héptane/acétate d'éthyle :1/1), ^c rendement calculé après extraction (conversion totale de l'aldéhyde), ^d aucun produit n'a été observé en CCM.

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

- Non seulement les catalyseurs et les solvants mais aussi les substrats ont une influence sur le rendement et le temps de la réaction. L'acrylonitrile (entrées 5 à 10), étant plus réactif que l'acrylate d'éthyle (entrée 1 à 4), donne des rendements quantitatifs et une conversion d'aldéhyde généralement totale. En plus, on remarque ainsi que la vitesse et le rendement de la réaction dépendent également des substituants du noyau quinoléique.
- On note aussi qu'aucune conversion de la quinoléine n'est observée lors de l'utilisation de la méthylvinylcétone comme oléfine (entrée 11). Nous avons essayé plusieurs conditions expérimentales en utilisant, en particulier des quantités différentes de la méthylvinylcétone et aucune conversion de quinoléine n'a été observée après 2 jours de réaction.
 - Il est rapporté dans la littérature que l'utilisation de l'imidazole (1 équivalent) en milieu aqueux est la méthode la plus efficace pour réaliser la condensation de Baylis-Hillman de l'alkylvinylcétone, mais toutefois en raison de la mauvaise solubilité de dérivés quinoléiques dans le milieu aqueux la réaction ne donne aucun développement, la mise en œuvre de cette réaction en utilisant du DMF comme solvant et en absence de l'eau a été également effectuée mais sans succès.

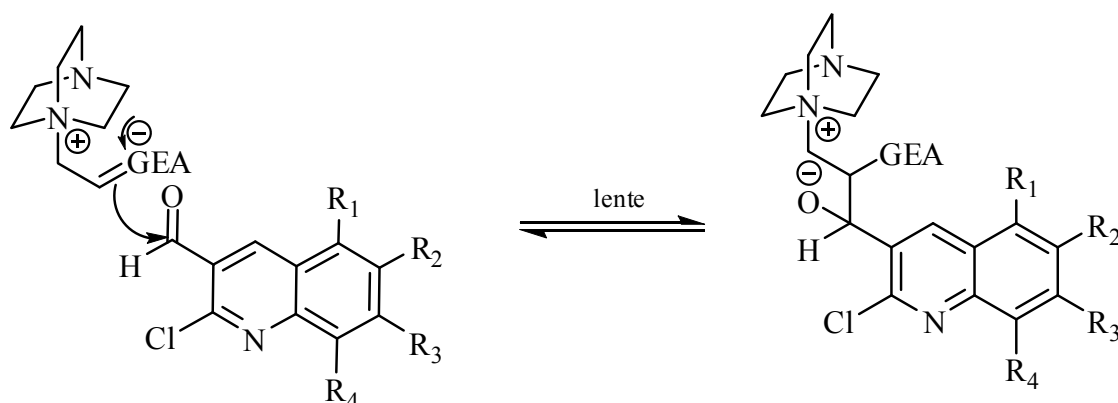
III-2/ Mécanisme réactionnel :

D'après le mécanisme réactionnel rapporté dans la littérature, la première étape de la transformation est donc l'addition réversible de DABCO sur l'oléfine activée jouant le rôle d'accepteur de Michael. Il y a formation d'un zwitterion (équation 1) :



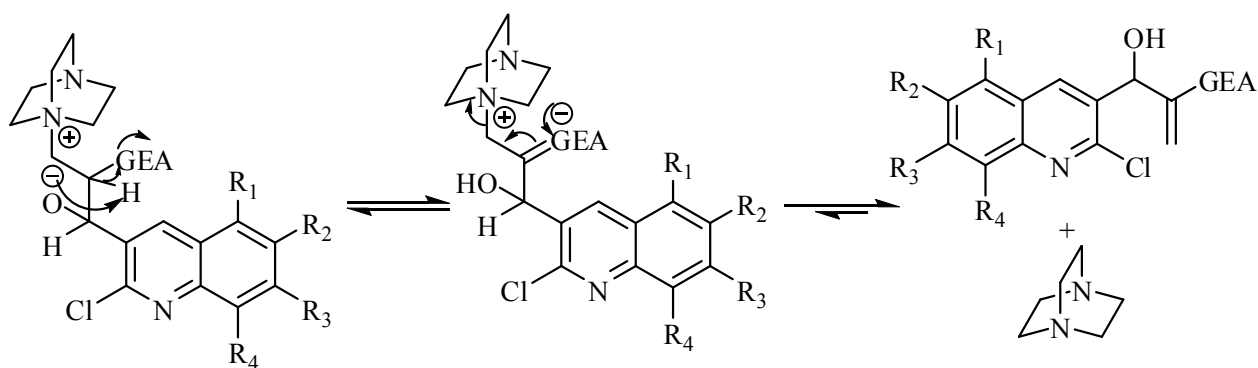
Équation 1

La deuxième étape est une condensation de type aldol entre le zwitterion et le dérivé de 2-chloro-3-formylquinoléine (équation 2). Cette étape est *cinétiquement déterminante*.



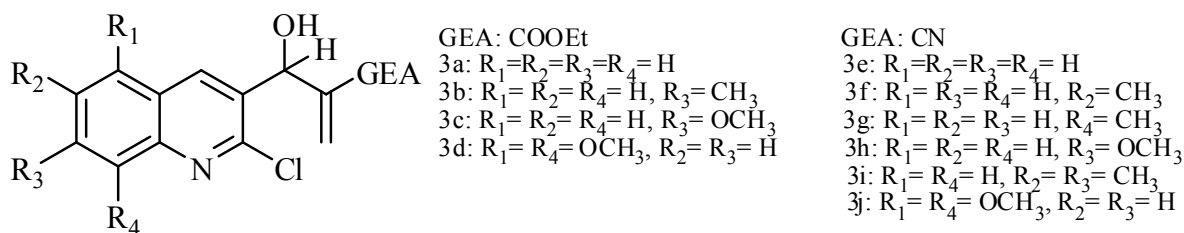
Équation 2

L'étape suivante est l'élimination du catalyseur (élimination de type Hoffmann) (équation 3).



Équation 3

Tous les produits préparés ont été caractérisés par IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C .



IR: Le produit de Baylis-Hillman est généralement caractérisé en IR par une bande correspondante à la fonction alcool apparaissant entre $3359\text{-}3177\text{cm}^{-1}$ et par une autre bande caractéristique soit de l'élongation du groupement C=O de la fonction ester enregistrée vers 1720cm^{-1} pour les produits préparés à partir de l'acrylate d'éthyle, soit du groupement CN enregistrée vers 2230cm^{-1} pour les produits dérivants de l'acrylonitrile, ainsi la bande de l'élongation de la double liaison enregistrée entre $1612\text{-}1654\text{cm}^{-1}$.

RMN ^1H : les spectres RMN proton de produits obtenus enregistrés dans le CDCl_3 pour les produits : 3a, 3b, 3c, 3d, 3f, 3j et dans le CD_3COCD_3 pour les produits : 3e, 3g, 3h, 3i sont caractérisés par la présence de :

- Les deux protons vinyliques, apparaissent en champ moyen respectivement vers 6.11-6.40 ppm et 6.02-6.27 ppm, sous forme de signaux singulets pour les produits (3a, 3b, 3c, 3d, 3f) et sous forme de des doublets avec une constante de couplage ($J_{gem} = 0.95\text{Hz}$) pour les produits (3e, 3g, 3h, 3i). alors que pour le produit 3j les deux protons vinyliques résonnent sous forme de deux singulets superposés
- Le signal du proton de carbone tertiaire porté la fonction hydroxyle résonne aussi en champ moyen entre 5.60 et 5.89 ppm
- Le signal de la fonction hydroxyle n'apparaît qu'avec le produit 3a à 3.73 ppm.
- Pour les produits préparés à partir de l'acrylate d'éthyle, le groupement éthyle de la fonction ester résonne sous forme de deux signaux, le plus déblindé un quadruplet correspondant aux protons du groupement méthylène sort vers 4.20 ppm, et l'autre un triplet pour les protons de groupement méthyle apparaît vers 1.30 ppm.
- Pour le noyau quinoléique, les protons aromatiques résonnent dans la zone habituelle avec des multiplicités différentes d'un produit à l'autre, sauf le proton caractéristique H_4 qui résonne sous forme d'un sigulet vers 8.23-8.96 ppm. Alors

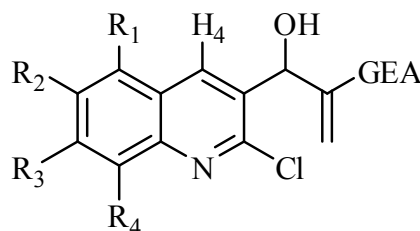
que les signaux des substituants du noyau quinoléique sont soit des groupements méthyle qui résonnent sous forme d'un singulet à 2.50 ppm ou bien de groupement méthoxy qui sort sous forme d'un singulet à 4.00 ppm.

RMN¹³C : les spectres RMN carbone de produits obtenus enregistrés dans le CDCl₃ pour les produits : 3a, 3b, 3c, 3d et dans le CD₃COCD₃ pour les produits : 3e, 3f, 3g nous ont permis d'identifier les carbones caractéristiques, dont :

- le carbone sp² de la fonction ester pour les produits préparés à partir de l'acrylate d'éthyle (3a, 3b, 3c, 3d) résonne vers 166 ppm, alors que le carbone sp de la fonction nitrile pour les produits dérivant de l'acrylonitrile (3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j) résonnant vers 116 ppm.
- Le carbone tertiaire sp³ porteur de la fonction alcool apparaît entre 68 et 70 ppm.
- Pour les produits préparés à partir de l'acrylate d'éthyle (3a, 3b, 3c, 3d) les signaux de deux carbones du groupement éthyle apparaissent vers 61 ppm et 14 ppm.
- les carbones éthyléniques résonnent avec les carbones aromatiques.

Les résultats de l'étude des différents spectres RMN ¹H sont rassemblés dans le tableau 8.

Tableau 8 : données de RMN ¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage)



GEA: COOEt
 3a: R₁=R₂=R₃=R₄= H
 3b: R₁= R₂= R₄= H, R₃= CH₃
 3c: R₁= R₂= R₄= H, R₃= OCH₃
 3d: R₁= R₄= OCH₃, R₂= R₃= H

GEA: CN
 3e: R₁=R₂=R₃=R₄= H
 3f: R₁= R₃= R₄= H, R₂= CH₃
 3g: R₁= R₂= R₃= H, R₄= CH₃
 3h: R₁= R₂= R₄= H, R₃= OCH₃
 3i: R₁= R₄= H, R₂= R₃= CH₃
 3j: R₁= R₄= OCH₃, R₂= R₃= H

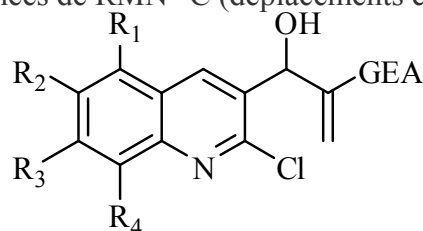
Produit	H ₄	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	H _{vinyl}	H' vinyl	CHOH	OH	COOEt		
										CH ₂	CH ₃	
3a ^a	δ (ppm)	8.39	7.99 (H)	7.52 (H)	7.68 (H)	7.79 (H)	6.39	6.08	5.69	3.73	4.22	1.27
	sig.	s	d	m	m	d	s	s	s	sig. lar.	q	t
	J (Hz)	-	8.4	-	-	8.0	-	-	-	-	7.1	7.1
3b ^a	δ (ppm)	8.36	7.77	7.43	2.59 (CH ₃)	7.82	6.43	6.06	5.66	-	4.27	1.31
	sig.	s	d	d	s	s	s	s	s	-	q	t
	J (Hz)	-	8.2	8.2	-	-	-	-	-	-	7.1	7.1
3c ^a	δ (ppm)	8.23	7.66	7.16	3.90 (OCH ₃)	7.29	6.39	6.04	5.69	-	4.18	1.24
	sig.	s	d	dd	s	d	s	s	s	-	q	q
	J (Hz)	-	8.9	8.9 ; 1.2	-	1.2	-	-	-	-	7.2	7.2
3d ^a	δ (ppm)	8.61	3.91	6.63	6.83	3.83	6.33	6.02	5.60	-	4.12	1.17
	sig.	s	s	d	d	s	e	s	s	-	q	t
	J (Hz)	-	-	8.4	8.4	-	-	-	-	-	7.1	7.1
3e ^b	δ (ppm)	8.69	8.15	7.68	7.52	8.01	6.34	6.27	5.89	-	-	-
	sig.	s	dd	m	m	dd	d	d	s	-	-	-
	J (Hz)	-	8.2 ; 1.2	-	-	8.2 ; 0.5	0.96	0.96	-	-	-	-
3f ^a	δ (ppm)	8.41	7.59	2.52 (CH ₃)	7.57	8.01	6.11	6.08	5.79	-	-	-
	sig.	s	d	s	dd	d	s	s	s	-	-	-
	J (Hz)	-	1.8	-	8.7 ; 1.8	8.7	-	-	-	-	-	-

Produit		H ₄	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	H _{vinyl}	H' _{vinyl}	CHOH	OH	COOEt	
											CH ₂	CH ₃
3g ^b	δ (ppm)	8.64	7.97	7.58	7.71	2.73 (CH ₃)	6.33	6.26	5.89	-	-	-
	sig.	s	d	dd	d	s	d	d	s	-	-	-
	J (Hz)	-	8.1	8.1 ; 7.1	7.1	-	0.95	0.95	-	-	-	-
3h ^b	δ (ppm)	8.56	8.01	7.30	4.00 (OCH ₃)	7.35	6.31	6.24	5.85	-	-	-
	sig.	s	d	dd	s	d	d	d	s	-	-	-
	J (Hz)	-	8.8	8.8 ; 2.5	-	2.5	0.95	0.95	-	-	-	-
3i ^b	δ (ppm)	8.52	7.85	2.48 (CH ₃)	2.50 (CH ₃)	7.76	6.31	6.24	5.88	-	-	-
	sig.	s	s	s	s	s	d	d	s	-	-	-
	J (Hz)	-	-	-	-	-	0.97	0.97	-	-	-	-
3j ^a	δ (ppm)	8.76	4.00(OCH ₃)	6.72	6.95	3.92(OCH ₃)	6.11 (2H _{vinyl})		5.86	-	-	-
	sig.	S	s	d	d	s	s		s	-	-	-
	J (Hz)	-	-	8.5	8.5	-	-		-	-	-	-

^a les spectres enregistrés dans CDCl₃, ^b les spectres enregistrés dans CD₃COCD₃

Les résultats de l'étude des spectres RMN ¹³C sont rassemblés dans le tableau 9.

Tableau 9 : données de RMN¹³C (déplacements chimiques)



GEA: COOEt
 3a: R₁=R₂=R₃=R₄=H
 3b: R₁=R₂=R₄=H, R₃=CH₃
 3c: R₁=R₂=R₄=H, R₃=OCH₃
 3d: R₁=R₄=OCH₃, R₂=R₃=H

GEA: CN
 3e: R₁=R₂=R₃=R₄=H
 3f: R₁=R₃=R₄=H, R₂=CH₃
 3g: R₁=R₂=R₃=H, R₄=CH₃
 3h: R₁=R₂=R₄=H, R₃=OCH₃
 3i: R₁=R₄=H, R₂=R₃=CH₃
 3j: R₁=R₄=OCH₃, R₂=R₃=H

Produit	3a ^a	3b ^a	3c ^a	3d ^a	3e ^b	3f ^a	3g ^b	3h ^b	3i ^b	3j ^b
C=O	166.35	166.51	166.31	166.22	-	-	-	-	-	-
C_{aro.} +C_{vinyl}	149.34	149.20	161.56	149.16	148.35	147.39	154.50	161.97	146.51	148.67
	146.96	147.36	149.66	148.45	147.28	145.65	137.56	149.24	141.54	148.28
	140.49	141.28	148.77	148.01	137.27	137.72	131.92	148.64	137.66	147.89
	137.12	140.35	140.69	140.67	132.25	135.43	130.90	136.84	136.12	139.06
	132.91	136.79	136.73	138.81	132.06	133.83	127.30	131.62	131.66	132.62
	130.58	131.61	130.34	132.74	130.94	132.25	126.14	129.57	131.19	132.40
	128.02	129.52	128.74	132.18	128.26	131.02	125.22	129.27	127.20	130.75
	127.82	128.78	127.15	127.30	127.92	127.38	116.52	125.36	125.93	124.17
	127.45	127.46	122.31	120.34	127.51	127.20	-	122.45	125.37	120.39
	127.23	127.16	120.31	108.23	127.34	126.20	-	120.30	-	109.04
	127.15	125.24	106.10	104.28	125.13	122.80	-	106.25	-	104.67
C≡N	-	-	-	-	116.52	116.56	116.56	116.61	116.54	116.52
COH	69.07	69.38	68.94	68.87	70.18	70.30	98.54	70.18	70.21	70.52
OCH₂CH₃	CH₂	61.34	61.38	61.23	61.17	-	-	-	-	-
	CH₃	14.04	14.07	14.02	13.97	-	-	-	-	-
R	-	21.97 (CH ₃)	55.57 (OCH ₃)	55.96 (OCH ₃)	-	21.48 (CH ₃)	16.79 (CH ₃)	55.24 (OCH ₃)	19.51 (CH ₃)	56.13 (OCH ₃)
	-	-	-	55.63 (OCH ₃)	-	-	-	-	19.06 (CH ₃)	55.77 (OCH ₃)

^a les spectres enregistrés dans le CDCl₃, ^b les spectres enregistrés dans le CD₃COCD₃

Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons mis au point les conditions opératoires optimales pour la préparation d'une nouvelle série de dérivés quinoléiques en appliquant la condensation de Baylis-Hillman de l'acryl(onitrile)ate d'éthyle sur quelques dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine, préparés selon la méthode de Meth-Cohn, sous l'action de DABCO. Notons que, comme nous l'avons déjà décrit dans la partie bibliographique, les adduits de Baylis-Hillman sont d'une part des produits intéressants dans le domaine thérapeutique et d'autre part des syntons de valeurs en synthèse organique.

Partie

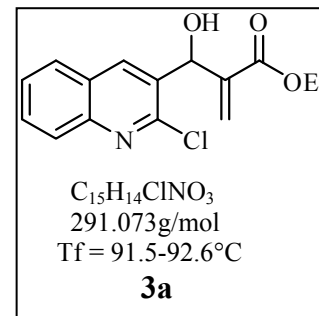
Expérimentale

III/ partie expérimentale :**Méthode générale :**

A une solution de quinoléine (1mmol) (1) dans le DMF (1ml), sont additionnés le dérivé acrylate (2 mmol) (acrylate d'éthyle ou acrylonitrile) (2) et le catalyseur (DABCO) (0.5 mol, 0.112 g). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante, le suivi de la réaction se fait par CCM. Lorsque la réaction terminée, on additionne 10 ml d'eau et la phase aqueuse est extraite par (15 ml X 3) de CH₂Cl₂. Les fractions organiques sont combinées, lavées par 10ml d'eau, séchées avec le MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Pour les réactions réalisées avec l'acrylate d'éthyle (exclusivement les produits sont 3a et 3e obtenus purs après l'extraction) le précipité obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel silice en éluant avec un mélange (Heptane/ acétate d'éthyle : 1/1), alors qu'en utilisant l'acrylonitrile la réaction nous a donné le produit pur après l'extraction.

III-1/ 3-(2'-chloroquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepropanoate d'éthyle (3a) :

La procédure générale décrite, permet d'obtenir 0.277g (95 %) du composé 3a, à partir de 2-chloro-3-formylquinoléine (1 mmol, 0.1915 g) et acrylate d'éthyle (2 mmol, 0.2000 g), après 24 heures.

**Analyses :**

Rf : 0.66 (heptane/acétate d'éthyle : 1/1).

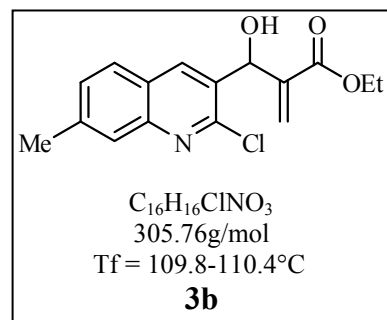
IR (KBr, ν cm⁻¹): 3222 (O-H) ; 2989-2868 (C-H) ; 1722 (C=O) ; 1637 (C=C vinyle) ; 1566 ; 1487 (C-C aromatique).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 8.39 (H₄, s, 1H) ; 7.99 (H₅, d, $J = 8.4$ Hz, 1H) ; 7.82 (H₈, d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; 7.73 (H₇, m, 1H) ; 7.56 (H₆, m, 1H), 6.42 (H_{vinyle}, s, 1H) ; 6.08 (H_{vinyle}, s, 1H) ; 5.68 (CH_{OH}, s, 1H) ; 4.22 (CH₂, q, $J = 7.1$ Hz, 2H) ; 3.73 (OH, sig. Lar., 1H) ; 1.27 (CH₃, t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) : 166.35 (C=O) ; 149.34 ; 146.96 ; 140.49 ; 137.12 ; 132.91 ; 130.58 ; 128.02 ; 127.82 ; 127.45 ; 127.23 ; 127.15 (C_{aro.} et C_{vinyle}) ; 69.07 (C_{OH}) ; 61.34 (OCH₂) ; 14.04 (OCH₂CH₃).

III-2/ 3-(2'-chloro-7'-méthylquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylèneprvanoite d'éthyle (3b) :

La procédure générale décrite, permet d'obtenir 0.213g (70%) du composé 3b, à partir de 2-chloro-3-formyl-7-méthylquinoléine (1 mmol, 0.2055 g) et acrylate d'éthyle (2 mmol, 0.2 g), après 28 heures.

Analyses :

Rf : 0.63 (heptane/acétate d'éthyle : 1/1).

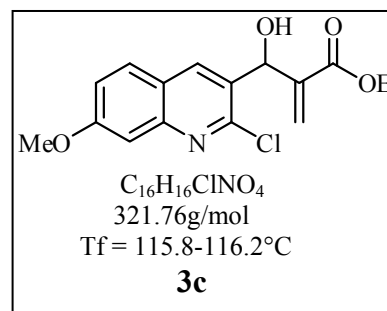
IR (KBr, ν cm^{-1}): 3190 (O-H) ; 2982-2862 (C-H) ; 1726 (C=O) ; 1627 (C=C vinyle) ; 1591 ; 1489 (C-C aromatique).

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz, δ ppm) : 8.36 (H_4 , s, 1H) ; 7.82 (H_8 , s, 1H) ; 7.77 (H_5 , d, $J = 8.2$, 1H) ; 7.43 (H_6 , d, $J = 8.2$, 1H) ; 6.43 (H_{vinyle} , s, 1H) ; 6.06 (H_{vinyle} , s, 1H) ; 5.66 ($\underline{C}HOH$, s, 1H) ; 4.27 (CH_2 , q, $J = 7.1$ Hz, 2H) ; 2.59 (CH_3 , s, 1H) ; 1.31 (CH_3 , t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 60 MHz, δ ppm) : 166.51 ($\underline{C}=\underline{O}$) ; 149.20 ; 147.36 ; 141.28 ; 140.35 ; 136.79 ; 131.61 ; 129.52 ; 128.78 ; 127.46 ; 127.16 ; 125.24 ($\underline{C}_{aro.}$ et \underline{C}_{vinyle}) ; 69.38 ($\underline{C}OH$) ; 61.38 ($\underline{O}CH_2$) ; 21.97 ($\underline{C}H_3$) ; 14.07 ($\underline{O}CH_2\underline{C}H_3$).

III-3/ 3-(2'-chloro-7-méthoxyquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylèneprvanoite d'éthyle (3c):

La procédure générale décrite, permet d'obtenir 0.174g (54%) du composé 3c, à partir de 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine (1 mmol, 0.2215 g) et acrylate d'éthyle (2 mmol, 0.2 g), après 27 heures.

Analyse :

Rf : 0.65 (heptane/acétate d'éthyle : 1.5/ 3.5).

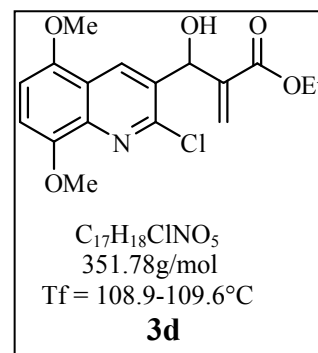
IR (KBr, ν cm^{-1}): 3205 (O-H) ; 2929-2856 (C-H) ; 1724 (C=O) ; 1622 (C=C vinyle) ; 1492 (C-C aromatique).

RMN 1H ($CDCl_3$, 250 MHz, δ ppm) : 8.2 (H_4 , s, 1H) ; 7.66 (H_5 , d, $J = 9.0$ Hz, 1H) ; 7.29 (H_8 , d, $J = 2.4$, 1H) ; 7.16 (H_6 , dd, $J = 8.9, 2.4$, 1H) ; 6.39 (H_{vinyle} , s, 1H) ; 6.04 (H_{vinyle} , s, 1H) ; 5.69 ($\underline{C}HOH$, s, 1H) ; 4.18 (CH_2 , q, $J = 7.2$ Hz, 2H) ; 3.90 ($\underline{O}CH_3$, s, 1H) ; 1.24 (CH_3 , t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz, δ ppm) : 166.31 ($\text{C}=\text{O}$) ; 161.56 ; 149.66 ; 148.77 ; 140.69 ; 136.73 ; 130.34 ; 128.74 ; 127.15 ; 122.31 ; 120.31 ; 106.10 ($\text{C}_{\text{aro.}}$ et C_{vinylo}) ; 68.94 (COH) ; 61.23 (OCH_2) ; 55.57 (OCH_3) ; 14.02 (OCH_2CH_3).

III-3/ 3-(2'-chloro-5,8-diméthoxyquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepropanoate d'éthyle (3d)

La procédure générale décrite, permet d'obtenir 0.300g (85%) du composé 3d, à partir de 2-chloro-3-formyl-5,8-diméthoxyquinoléine (1mmol, 0.2515 g) et acrylate d'éthyle (2 mmol, 0.2 g), après 27 heures.



Analyses :

Rf : 0.46 (heptane/acétate d'éthyle : 1/1).

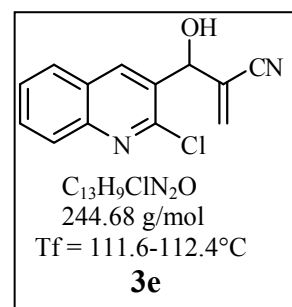
IR (KBr , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3395 (O-H) ; 2937-2901 (C-H) ; 1719 (C=O) ; 1654 (C=C vinyle) ; 1484 (C-C aromatique).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ ppm) : 8.61 (H_4 , s, 1H) ; 6.83 (H_7 , d, $J = 8.4$ Hz, 1H) ; 6.63 (H_6 , d, $J = 8.4$, 1H) ; 6.33 (H_{vinylo} , s, 1H) ; 6.02 (H_{vinylo} , s, 1H) ; 5.60 (CHOH , s, 1H) ; 4.12 (CH_2 , q, $J = 7.1$ Hz, 2H) ; 3.91 (OCH_3 , s, 1H) ; 3.83 (OCH_3 , s, 1H) ; 1.17 (CH_3 , t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz, δ ppm) : 166.22 ($\text{C}=\text{O}$) ; 149.16 ; 148.45 ; 148.01 ; 140.67 ; 138.81 ; 132.74 ; 132.18 ; 127.30 ; 120.34 ; 108.23 ; 104.28 ($\text{C}_{\text{aro.}}$ et C_{vinylo}) ; 68.87 (COH) ; 61.17 (OCH_2) ; 55.96 (OCH_3) ; 55.63 (OCH_3) ; 13.97 (OCH_2CH_3).

III-1/ 3-(2'-chloroquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile (3e):

La procédure générale décrite, permet d'obtenir 0.240g (98%) du composé 3e, à partir de 2-chloro-3-formylquinoléine (1mmol, 0.1915 g) et acrylonitrile (2mmol, 0.106 g), après 17 heures.



Analyses :

Rf : 0.84 (heptane/acétate d'éthyle : 1/1).

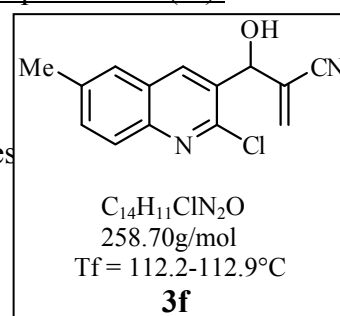
IR (KBr , $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3177 (O-H) ; 3059 (C-H) ; 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 1618 (C=C vinyle) ; 1587 ; 1572 ; 1493 (C-C aromatique).

RMN ^1H (CD_6COCD_6 , 250 MHz, δ ppm) : 8.69 (H_4 , s, 1H) ; 8.15 (H_5 , dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H) ; 8.01 (H_8 , dd, $J = 7.9, 0.5$ Hz, 1H) ; 7.68 (H_7 , m, 1H) ; 7.52 (H_6 , m, 1H) ; 6.34 (H_{vinyle} , d, $J = 0.96$, 1H) ; 6.27 (H_{vinyle} , d, $J = 0.96$, 1H) ; 5.89 (CHOH , s, 1H).

RMN ^{13}C (CD_6COCD_6 , 60 MHz, δ ppm) : 148.35 ; 147.28 ; 137.27 ; 132.25 ; 132.06 ; 130.94 ; 128.26 ; 127.92 ; 127.51 ; 127.34 ; 125.13 ($\text{C}_{\text{aro.}}$ et C_{vinyle}) ; 116.52 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 70.18 (COH).

III-2/ 3-(2'-chloro-6'-méthylquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile (3f):

La procédure générale décrite, permet d'obtenir 0.233g (90%) du composé 3f, à partir de 2-chloro-3-formyl-6-méthyl-quinoléine (1mmol, 0.2195g) et acrylonitril (2mmol, 0.106 g), après 20 heures



Analyses :

Rf : 0.66 (heptane/acétate d'éthyle : 1/1).

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3489 (O-H) ; 3230-3050 (C-H) ; 2226 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 1624 (C=C vinyle) ; 1589 ; 1564 ; 1497 (C-C aromatique).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ ppm) : 8.41 (H_4 , s, 1H) ; 8.01 (H_8 , d, $J = 8.7$ Hz, 1H) ; 7.59 (H_5 , d, $J = 1.8$, 1H) ; 7.57 (H_7 , dd, $J = 8.7, 1.8$, 1H) ; 6.11 (H_{vinyle} , s, 1H) ; 6.08 (H_{vinyle} , s, 1H) ; 5.79 (CHOH , s, 1H) ; 2.52 (CH_3 , s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz, δ ppm) : 147.39 ; 145.65 ; 137.72 ; 135.43 ; 133.83 ; 132.25 ; 131.02 ; 127.38 ; 127.20 ; 126.45 ; 122.80 ($\text{C}_{\text{aro.}}$ et C_{vinyle}) ; 116.56 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 70.30 (COH) ; 21.48 (CH_3).

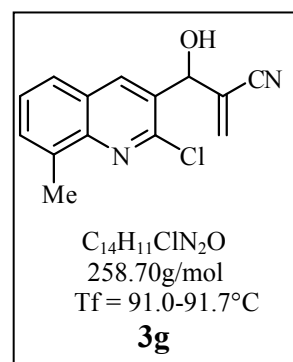
III-2/ 3-(2'-chloro-8'-méthylquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile 3g:

La procédure générale décrite, permet d'obtenir 0.243g (94 %) du composé 3g, à partir de 2-chloro-3-formyl-8-méthyl-quinoléine (1mmol, 0.2195g) et acrylonitril (2mmol, 0.106g), après 20 heures.

Analyses :

Rf : 0.77 (heptane/acétate d'éthyle : 1/1).

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3462 (O-H) ; 2989 (C-H) ; 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 1612 (C=C vinyle) ; 1595 ; 1572 ; 1498 (C-C aromatique).

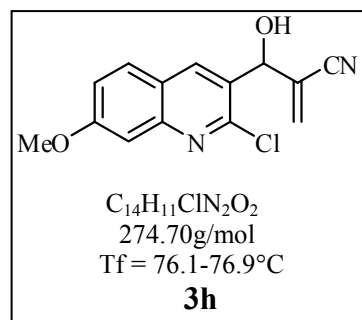


RMN ^1H (CD_6COCD_6 , 250 MHz, δ ppm) : 8.64 (H_4 , s, 1H) ; 7.97 (H_5 , d, $J = 8.1$ Hz, 1H) ; 7.71 (H_7 , d, $J = 7.1$, 1H) ; 7.58 (H_6 , dd, $J = 8.1, 7.1$, 1H) ; 6.33 (H_{vinyle} , d, $J = 0.95$, 1H) ; 6.26 (H_{vinyle} , d, $J = 0.95$, 1H) ; 5.89 (CHOH , s, 1H) ; 2.73 (CH_3 , s, 1H).

RMN ^{13}C (CD_6COCD_6 , 60 MHz, δ ppm) : 154.50 ; 137.56 ; 131.92 ; 130.90 ; 127.30 ; 126.14 ; 125.22 ; 116.52 ($\text{C}_{\text{aro.}}$ et C_{vinyle}) ; 116.56 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 98.54 (COH) ; 16.79 (CH_3).

III-2/ 3-(2'-chloro-7'-méthoxyquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile (3h):

La procédure générale décrite, permet d'obtenir 0.260g (95%) du composé 3h, à partir de 2-chloro-3-formyl-7-méthoxyquinoléine (1mmol, 0.2215g) et acrylonitril (2mmol, 0.106g), durant 20 heures.



Analyses :

Rf : 0.70 (heptane/acétate d'éthyle : 1/1).

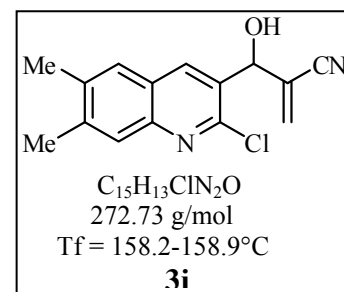
IR (KBr, ν cm^{-1}): 3508 (O-H) ; 2970, 2924 (C-H) ; 2227 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 1622 (C=C vinyle) ; 1495 (C-C aromatique).

RMN ^1H (CD_6COCD_6 , 250 MHz, δ ppm) : 8.56 (H_4 , s, 1H) ; 8.01 (H_5 , d, $J = 8.8$ Hz, 1H) ; 7.35 (H_8 , d, $J = 2.5$ Hz, 1H) ; 7.30 (H_6 , dd, $J = 8.8, 2.5$ z, 1H) ; 6.31 (H_{vinyle} , d, $J = 0.95$, 1H) ; 6.24 (H_{vinyle} , d, $J = 0.95$, 1H) ; 5.85 (CHOH , s, 1H) ; 4.00 (OCH_3 , s, 1H).

RMN ^{13}C (CD_6COCD_6 , 60 MHz, δ ppm) : 161.972 ; 149.24 ; 148.64 ; 136.84 ; 131.62 ; 129.57 ; 129.27 ; 125.36 ; 122.45 ; 120.30 ; 106.25 ($\text{C}_{\text{aro.}}$ et C_{vinyle}) ; 116.61 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 70.18 (COH) ; 55.24 (OCH_3).

III-2/ 3-(2'-chloro-6',7'-diméthylquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile (3i):

La procédure générale décrite, permet d'obtenir 0.270g (99%) du composé 3i, à partir de 2-chloro-3-formyl-6,7-diméthylquinoléine (1mmol, 0.2195g) et acrylonitril (2mmol, 0.106g), après 48 heures.



Analyses :

Rf : 0.63 (heptane/acétate d'éthyle : 1/1).

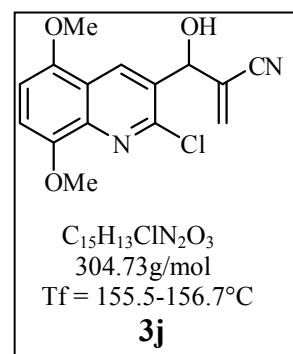
IR (KBr, ν cm^{-1}): 3539 (O-H) ; 2893 (C-H) ; 2231 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 1632 (C=C vinyle) ; 1591 ; 1487 (C-C aromatique).

RMN ^1H (CD_6COCD_6 , 250 MHz, δ ppm) : 8.52 (H_4 , s, 1H) ; 7.85 (H_5 , s, 1H) ; 7.76 (H_8 , s, 1H) ; 6.31 (H_{vinyle} , d, $J = 0.97$, 1H) ; 6.24 (H_{vinyle} , d, $J = 0.97$, 1H) ; 5.88 (CHOH , s, 1H) ; 2.50 (CH_3 , s, 1H) ; 2.48 (CH_3 , s, 1H).

RMN ^{13}C (CD_6COCD_6 , 60 MHz, δ ppm) : 146.51 ; 141.54 ; 137.66 ; 136.12 ; 131.66 ; 131.19 ; 127.20 ; 125.93 ; 125.37 ($\text{C}_{\text{aro.}}$ et C_{vinyle}) ; 116.54 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 70.21 (COH) ; 19.51 (CH_3) ; 19.06 (CH_3).

III-2/ 3-(2'-chloro-5',8'-diméthoxyquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepropanonitrile (3j) :

La procédure générale décrite, permet d'obtenir 0.283g (93%) du composé 3j, à partir de 2-chloro-3-formyl-5,8-diméthoxyquinoléine (1mmol, 0.2515g) et acrylonitril (2mmol, 0.106g), après 20 heures.



Analyses :

Rf : 0.43 (heptane/acétate d'éthyle : 1/1).

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3539 (O-H) ; 2893 (C-H) ; 2231 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 1632 (C=C vinyle) ; 1591 ; 1487 (C-C aromatique).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ ppm) : 8.76 (H_4 , s, 1H) ; 6.95 (H_7 , d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 6.72 (H_6 , d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 6.11 (H_{vinyle} , s, 2H) ; 5.86 (CHOH , s, 1H) ; 4.00 (OCH_3 , s, 1H) ; 3.92 (OCH_3 , s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz, δ ppm) : 148.67 ; 148.28 ; 147.89 ; 139.06 ; 132.62 ; 132.40 ; 130.75 ; 124.17 ; 120.39 ; 109.04 ; 104.67 ($\text{C}_{\text{aro.}}$ et C_{vinyle}) ; 116.52 ($\text{C}\equiv\text{N}$) ; 70.52 (COH) ; 56.13 (OCH_3) ; 55.77 (OCH_3).

Bibliographie

Bibliographie :

- [1] (a) J.P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, 14, 605. (b) M. Balasubramanian; J.G. Keay, *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; A. R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. Pergamon Press: Oxford, **1996**, 5, 245. (c) F.S. Yates, *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; A. R. Katritzky; C.W. Rees, Eds. Pergamon Press: Oxford, UK, **1984**, 2, 511. (d) S. Catoen-Chackal; M. Facompre; R. Houssin; N. Pommery; J.-F. Goossens; P. Colson; C. Bailly; J.-P. Henichart, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 3665. (e) M.T. Vazquez; M. Romero; M.D. Pujol, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 949; (f) Y.-L. Chen; I.-L. Chen; C.-M. Lu; C.-C. Tzeng; L.-T. Tsao; J.-P. Wang, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 387.
- [2] (a) R.E. Lutz; P.S. Bailey; M.T. Clark; J.F. Codington; A.J. Dinet; J.A. Freek; G.H. Harnest; N.H. Leak; T.A. Martin; R.J. Rowlett; J.M. Salisbury; N.H. Shearer; J.D. Smith; J.W. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 1813. (b) A.E. Surrey; H.F. Hammer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 1814. (c) J.H. Burckhalter; W.S. Brinigar; P.S. Thompson, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 4070. (d) S. Al - Khalil ; A. Atkofahi ; D. El - Eisawi ; A. Al - Shibib, *J Nat prod Feb.*, **1998**, 61 (2), 262.
- [3] (a) W.D. Wilson; M. Zhao; S.E. Patterson; R.L. Wydra; L. Janda; L. Strekowski, *Med. Chem. Res.*, **1992**, 2, 102. (b) L. Strekowski; J.L. Mokrosz; V.A. Honkan; A. Czarny; M.T. Cegla; R.L. Wydra; S.E. Patterson; R.F. Schinazi, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1739. (c) R.C. Allen, *Annu. Rep. Med. chem.*, **1984**, 22, 117. (d) Spinorin, *C. Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601. (e) M. Baba, *Antimicrob. Agent. Chemether.*, **1997**, 41, 1250. (f) M. Baba, *Mol pharmacol.*, **1998**, 53, 1097. (g) Erik De Cheriq, *Mol pharmacol.*, **2000**, 57, 833.
- [4] (a) G.J. Atwell; B.C. Baguley; W.A. Denny, *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 393. (b) W.A. Denug ; G.J. Atwell ; P.B. Roberts ; R.F. Anderson ; M. Boyd ; G.T.L. Lock ; W.R. Wilson, *J. Med. Chem*, **1992**, 35, 4832. (c) J.C. Bergh ; A. Lazovios ; G. Somogyi ; L. Lengyel ; J. Feher, *Canoer invest*, **1997**, 15(3), 204.
- [5] P.K. Desai; P. Desai; D. Machhi; C.M. Desai; D. Patel, *Indian J. Chem. Sect. B*, **1996**, 35, 871.
- [6] X.-M. Cheng; C. Lee; S. Klutchko; T. Winters; E.E. Reynolds; K.M. Welch; M.A. Flynn; A.M. Doherty, *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 6, 2999.

- [7] M. Anzini; A. Cappelli; S. Vomero; G. Giorgi; T. Langer; M. Hamon; N. Merahi; B.M. Emerit; A. Cagnotto; M. Skorupska; T. Mennini; J.C. Pinto, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2692.
- [8] G.A.M. Giardina; H.M. Sarau; C. Farina; A.D. Medhurst; M. Grugni; L.F. Raveglia; D.B. Schmidt; R. Rigolio; M. Luttmann; V. Vecchiatti; D.W.P. Hay, *J. Med. Chem.*, **1997**, 50, 1794.
- [9] R.G. Van Inwegen; A. Khandwala; R. Gordon; P. Sonnino; S. Coutts; S.J. Jolly, *Pharmacol. Exp. Ther.*, **1987**, 24, 117.
- [10] J.Y. Gauthier; T. Jones; E. Champion; L. Charette; R. Dehaven; A.W. Ford-Hutchinson; K. Hoogsteen; A. Lord; P. Masson; H. Piechuta; S.S. Pong; J.P. Springer; M. Therien; R. Zamboni; R.N. Young, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2841.
- [11] R.J. Iff; T.H. Brown; D.J. Keeling; C.A. Leach; M.L. Meeson; M.E. Parsons; D.R. Reavill; C.J. Theobald; K. Wiggall, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 3413.
- [12] (a) S.-F. Chen; L.M. Papp; R.J. Ardecky; G.V. Rao; D.P. Hesson; M. Forbes; D.L. Desxter, *Biochem. Pharmacol.*, **1990**, 40, 709; (b) A. Zeevi; G.-Z. Yao; R. Venkataramanan; R.J. Duquesnoy; S. Todo; J.J. Fung; T.E. Starzl, *Transplant. Proc.*, **1993**, 25, 781.
- [13] J.H. Musser; U.R. Chakraborty; S. Sciortino; R.J. Gordon; A. Khandawala; E.S. Neiss; T.P. Pruss; R. Van Inwegen; I. Weinryb; S.M. Coutts, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 96.
- [14] (a) A.K. Aggarwal; S.A. Jenekhe, *Macromolecules*, **1991**, 24, 6806; (b) X. Zhang; A.S. Shetty; S.A. Jenekhe, *Macromolecules*, **1999**, 32, 7422; (c) S.A. Jenekhe; L. Lu; M.M. Alam, *Macromolecules*, **2001**, 34, 7315.
- [15] (a) M. Balasubramanian; J.G. Keay, *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; A. R.Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, *Eds. Pergamon Press: Oxford*, **1996**, 5, 167. (b) C.-C. Cheng; S.-J. Yan, *Org. React.*, **1982**, 28, 37; (c) G. Jones. *In The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; A. Weiss Berger; A.C. Taylor, *Eds.; Wiley: New York*, **1977**, 32, 93, Chapter 2.
- [16] K. Morita; Z. Suzuki; H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, 41, 2815.
- [17] A.B. Baylis; M.E.D. Hillman, *German Patent* 2155113, **1972**; *Chem. Abstr.*, **1972**,77,174q.
- [18]S.E. Drewes; G.H.P. Roos, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 4653.
- [19] D. Basavaiah; P. Dharma Rao; R. Suguna Hyma, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 8001.
- [20] D. Basavaiah, A. Jaganmohan Rao, T. Satyanarayana *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811.

- [21] J.G. Breman, *J. Trop. Med. Hyg.*, **2001**, 64, 1.
- [22] R.N. Snow; M. Craig; U. Deichmann; K. Marsh, *Bull. World Health Organ*, **1999**, 77, 624.
- [23] *Control of Tropical Diseases (CTD): Malaria Control*; World Health Organisation Office of Information: Geneva, Switzerland **1995**.
- [24]- A.B. Battersby and B.J.T. Harper, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 3526.
- [25]- F.E. Halin, *Ed. Antibiotics. Springer-Verlag, New York*, **1979**, 5, 353.
- [26] N. Whit, *J. Br. Med. Bull.*, **1998**, 54, 703.
- [27] (a) J. Wiesner; R. Ortmann; H. Jomaa; M. Schlitzer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 251. (b) M. Fredrich; J.-M. Angenot; P. De Mol, *Curr. Med. Chem.*, **2002**, 9, 1435.
- [28] (a) M. Reuman and G.Y. Leshner, Kirk-Othmer. *En Cyc.*, **1992**, 22, 854. (b) D.T.W. Chn, *Drugs Fut.*, **1992**, 17, 1101. (c) J.R. Prous, *Ed. The Year's Drug News, Prous Science, Spain*, **1994**, 215. (d) N. Von Ronsenste and D. Adam, *Drugs*, **1994**, 47, 872.
- [29] (a) G. Y. Leshner and M.D. Gruett, *Chem. Abstr.*, **1963**, 58, 7953. (b) D.F. McDonald and H.B. Short, *AntimicrobAgent Chemother*, **1964**, 628. (c) R. Mannhold, *Drugs. Future*, **1986**, 11, 89.
- [30] R.C. Allen, *Annu. Rep. Med. chem.*, **1984**, 22, 117.
- [31] Spinorin, *C. Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43, 601.
- [32] P. Narender; U. Srinivas; M. Ravinder; B. Ananda Rao; Ch. Ramesh; K. Harakishore; B. Gangadasu; U.S.N. Murthy; V. Jayathirtha Raoa; *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 4600.
- [33] L. Kourichi; D. Benjaddou; A. Balfaith; S. Rouati; D. Sattam, *J. Egypt. Soc. Zoll.*, **2003**, 40, 95.
- [34] R. Rezig ; M. Chebah ; S. Rouati, *J. Soc. Alg. Chem.*, **2000**, 10 (1), 111.
- [35] Luciana K. Kohn; C.H. Pavam; D. Veronese; F. Coelho; J.E. De Carvalho; Wanda P. Almeida, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 738.
- [36] Y.-L. Chen; Y.-L. Zhao; C.-M. Lu; C.-C. Tzenga; J.-P. Wang, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 4373.
- [37] *Pharmacologie ed*, M. Moulin; A.Coquerel, 2^e édition page 250.
- [38] J. Prous, *Ed. "the Year's Drug News". Prous Science. Spain*, **1994**, 36.
- [39] R. Rodriguez, *Chem. Abstr.*, **1970**, 73, 67726W.
- [40] Zd.H. Skraup, *Ber.*, **1880**, 13, 2086.

- [41] (a) A. Combes, *Bull. Soc Chim. France*, **1888**, 49, 89. (b) S.A. Yamashkin; L.G. Yudin; A.N. Kost, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1992**, 28, 845.
- [42] E. Fischer and A. Steche, *Annalen.*, **1887**, 242, 353. (b) G. Magnanini, *Ber.*, **1887**, 20, 2608.
- [43] G. Magnanini, *Ber.*, **1888**, 21, 1940.
- [44] (a) O. Meth – Cohen ; D.L. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 51, 1287. (b) O. Meth – Cohen ; B. Narine ; B. Tarnowski, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 33, 3111.
- [45] J.N. Kim; K.Y. Lee, *Cur. Org. Chem.*, **2002**, 627.
- [46] J.N. Kim; H.J. Lee; K.Y. Lee; H.-S. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3737.
- [47] Y.M. Chung; H.J. Lee; S.S Hwang; J.N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2001**, 22, 799.
- [48] J.N. Kim; H.J. Lee; K.Y. Lee; K.Y. Kim; H.-S. Kim, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 343.
- [49] J.N. Kim; K.Y. Ham; H.-S. Kim; H.R. Ryu, Chung, *Bull. Korean Chem.*, **2001**, 22, 135.
- [50] O.B. Familoni; P.T. Kaye, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 343.
- [51] D. Basavaiah; R.M. Reddy; N. Kumaragurubaran; D.S. Sharada, *Tetrahedron* **2002**, 58, 3693.
- [52] D. Basavaiah; R.J. Reddy; J.S. Rao, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 73.
- [53] J.N. Kim; Y.M. Chung; Y.J. Im, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6209.
- [54] (a)H. Menasra, *mémoire de magistère ‘université Mentouri’*, **2001**. (b) F. Moussaoui, *mémoire de magistère ‘université Mentouri’*, (c)**2001**.R. Séraoui, *mémoire de magistère ‘université Mentouri’*, **2002**. (d) A. kadjadja, *mémoire de magistère ‘université Mentouri’*, **2003**. (e) A. Bouraiou, *mémoire de magistère ‘université Mentouri’*, **2004**. (f) R. Boulcina, *mémoire de magistère ‘université Mentouri’*, **2004**. (g) M ; Amimour, *mémoire de magistère, ‘université Mentouri’* , **2004**. (h) W. Ghaleme, *mémoire de magistère ‘université Mentouri’*, **2007**. (i) S. ladraa, *mémoire de magistère ‘université Mentouri’*, **2007**. (j) S. Benzerka, *mémoire de magistère ‘université Mentouri’* , **2007**.
- [55] (a) A. Kedjadja ; F. Moussaoui ; A. Debache ; S. Rhouati ; A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chem.*, **2004**, 14(2), 225. (b) H. Menasra ; A. Kedjadja ; A. Debache ; S. Rhouati ; A. Belfaitah, *Synthetic Communication.*, **2005**, 35, 2779. (c) A. Bouraiou ; H. Menasra ; A. Debache ; S. Rhouati ; A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chem.*, **2006**, 16 (2), 171-183. (d) A. Belfaitah ; S. Ladraa ; A. Bouraiou N. Benali-Cherif ; A. Debache ; S. Rhouati, *Acta Cryst.*, **2006**, E62, 1355. (e) R. Boulcina ; A. Belfaitah ;

- S. Rhouati ; A. Debache , *J. Soc. Alger. Chem.*, **2008**, 18 (1), 61-70.(f) S. Benzerka; A. Bouraiou; A. Debache; S. Rhouati; A. Belfaitah, *J. Soc. Alger. Chem.*, **2008**, 18 (1), 71. (i) A. Bouraiou ; A. Debache ; S. Rhouati ; B. Carboni ; A. Belfaitah, *J. Heterocyclic Chem.*, **2008**, 45, 329.
- [56] M.K. Kundu; N. Sundar; S.K. Kumar; S.V. BathS. Biswas; N. Valecha, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 731.
- [57] P. Narender; U. Srinivas; B. Gangadasu; S. Biswas; V.T. Rao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 5378.
- [58] S. Zhu; T.H. Hudson; D.E. KyleA.J. Lin, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45m 3491.
- [59] S. Nag; R. Pathak; M. Kumar; P.K. Shuklab; S. Batraa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 3824.
- [60] D.S. Hamilton; Z. Ding; B. Gamen; D.J. Creighton, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1209.
- [61] Pfiwer. Pergabalin. *Drugs future*, **2002**, 27, 426.
- [62] E. Ciganek, *Organic Reactions*, L. A. Paquette, Ed., Wiley: Nez York, **1997**, 51, 201.
- [63] P. Langer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 3049.
- [64] J.S. Hill; N.S. Isaacs, *J. Phys. Org. Chem.*, **1990**, 3, 285.
- [65] L.M. Bode; P.T. Kaye, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5611.
- [66] Y. Fort; M.C. BertheP. Caubere, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6371.
- [67] S.E. Drewes ; N.D. Emslie, *J. Chem. Soc., pekin Trans.*, **1982**, 2079.
- [68] D. Basavaiah; V.V.L Gowriswari, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4370.
- [69] H. Amri; J. Vilieras, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4307.
- [70] D. Basavaiah; T.K. Bahrathi; V.V.L Gowriswari, *synth. Commun.*, **1987**, 17, 1893.
- [71] S.E. Drewes; D.N. Emslie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1982**, 2079.
- [72] H.M.R. Hoffman; J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 795.
- [73] D. Basavaiah; V.V.L. Gowriswari, *synth. Commun.*, **1987**, 17, 587.
- [74] P. Auvray; P. Knochel; J.F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5095.
- [75] M.K. Kundu; S.B. Mukherjee; N. Balu; R. Padmakumar; S.V. Bath, *Synlett.*, **1994**, 444.
- [76] S. Tsuboi; S. Takatsuka; M. Utaka, *Chem. Lett.*, **1986**, 2003.
- [77] S. Tsuboi; H. Kuroda; S. Takatsuka; T. Fukava. T. Sakai; M. Utaka, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5952.

- [78] S.-Z. Wang; K. Yamamoto; H. Yamada; T. Takahashi, *tetrahedron*, **1992**, 48, 2333.
- [79] H. Amri; M.M. El Gaied, J. Villieras, *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 659.
- [80] J.S. Hill; N.S. Isaacs, *tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5007.
- [81] G.M. Strunz; R. Bethell; G. Sampson; P. White, *Can. J. Chem.*, **1995**, 73, 1666.
- [82] D. Basavaiah; T.K. Bharathi; V.V.L Gowriswari, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 4351.
- [83] D. Basavaiah; V.V.L Gowriswari, *Synth. Commun.*, **1989**, 19, 2461.
- [84] C. Grundke; H.M.R. Hoffman, *Chem. Ber.*, **1987**, 120, 1464.
- [85] K. Perlmutter; C.C. Teo, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5951.
- [86] K. Yamamoto; M. Takaji; J. Tsuji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 319.
- [87] M. Takaji; K. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 8869.
- [88] A.S. Golubev; M.V. Galakhov; A.F. Colomiets; A.V. Fokin, *Bull. Russ. Acad. Sci.*, **1992**, 41, 2193.
- [89] D. Basavaiah; V.V.L Gowriswari; T.K. Bharathi, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 4391.
- [90] D. Basavaiah; V.V.L Gowriswari; P. Dharma Rao; T.K. Bharathi, *J. Chem. Res. (S)*, **1995**, 267.
- [91] S.E. Drewes; N.D. Emslie; N. Karodia, *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 1915.
- [92] H. Amri; M. Rambaud; J. Villieras, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7381.
- [93] J.S. Hill; N.S. Isaacs, *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 330.
- [94] E.L.M. van Rozendaal; B.M.W. Voss; H.W. Scheeren, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6931.
- [95] D. Ando; C. Bevan; J.M. Brown; D.W. Price, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 592.
- [96] V.K. Aggarwal; A. Mereu, *Chem. Commun.*, **1999**, 2311.
- [97] F. Rezzgui; M.M. El Gaied, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5965.
- [98] Y. Hayashi; K. Okado; I. Ashimine; M. Shoji, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8683.
- [99] F. Ameer; S.E. Drewes; S. Freese; P.T. Kaye, *Synth. Commun.*, **1988**, 18, 495.
- [100] V.K. Aggarwal; I. Emme; S.Y. Fulford, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 692.
- [101] K.Y. Lee; J.H. Gong; J.N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, 23, 659.
- [102] (a) D. Basavaiah; M. Krishnamacharyulu; A. Jaganmohan Rao, *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 2061. (b) D. Basavaiah; A. Jaganmohan Rao; M. Krishnamacharyulu, *Arkivoc.*, **2002**, VII, 136.

- [103] (a) C. Yu; B. Liu; L. Hu, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 5413. (b) C. Yu; L. Hu, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 219.
- [104] (a) S. Luo; B. Zheng; J. He; A. Janczuk; P.G. Wang; J.-P. Chang, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7369. (b) R. Gatri; M.M. El Gaied, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7835.
- [105] V.K. Aggarwal; D.K. Dean; A. Mereu; R. Williams, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 510.
- [106] P.R. Krishna; A. Manjuvani; E.R. Sekhqr, *Arkivoc*, **2005**, iii, 99.
- [107] (a) V.K. Aggarwal; G.J. Tarver; R. McCague, *Chem. Commun.*, **1996**, 2713. (b) V.K. Aggarwal; A. Mereu; G.J. Tarver; R. McCague, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7183.
- [108] M. Shi; J.-K. Jiang; C.-Q. Li, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 127.
- [109] N.N. Sergeeva; A.C. Golubov; K. Burger, *Synthesis*, **2001**, 281.
- [110] D. Balan; H. Adolfsson, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6498.
- [111] M. Kawamura; S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1539.
- [112] S. Rafel; J.W. Leahy, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1521.
- [113] D. Basavaiah; R. Mallikarjuna Reddy, *Indian J. Chem.*, **2001**, 40B, 985.
- [114] S. Batra; S.K. Rastogi; B. Kundu; A. Patra; A.P. Bhaduri, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5971.
- [115] H. Richter; G. Jung, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2729.
- [116] H. Richter; G. Jung, *Mol. Diversity.*, **1998**, 3, 191.
- [117] (a) P. Wasserscheid; W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3773. (b) J. Dupont; R.F. de Souza; P.A.Z. Suarez, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3667.
- [118](a) J. Dupont, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, 15, 341. (b) J.N. Rosa; C.A.M. Afonso; A.G. Santos, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4189. (c) A. Kumar; S.S. Pawar; *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **2003**; 208, 33. (d) E.J. Kim; S.Y. Ko; C.E. Song; *Helv. Chim. Acta*, **2003**; 86, 894. (e) B. Pegot; G. Vo-Thanh; D. Gori; A. Loupy, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 6425. (f) X.L. Mi; S.Z. Luo; J.P. Cheng; *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2338.
- [119]] V.K. Aggarwal; I. Emme; A. Mereu, *Chem. Commun.*, **2002**, 1612.
- [120] T. Kitazume; K. Tamura; Z. Jiang; N. Miyake; I. Kawazaki, *J. Fluorine Chem.*, **2002**, 115, 49.
- [121] (a) Co. Toyo Rayon, *French Patent*, 1506 132, **1967**; *Chem. Abstr.*, **1969**, 70, 19613u. (d) T. Imagawa; K. Uemura; Z. Nagai; M. Kawanisi, *Synth. Commun.*, **1984**, 14, 1267. (c) T. Miyakoshi; S. Saito, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1983**, 1623; *Chem. Abstr.*, **1984**, 110, 156191g. (d) S. Bertanshaaw; M. Kahn, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2731. (e) F. Roth; P. Gygax; G. Frater, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1045.

- [122] Y.M.A. Yamada; S. Ikigami, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2165.
- [123] T. Genski; R. J.K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 3573.
- [124] M. Shi; Y.-M. Xu, *Chem. Commun.*, **2001**, 1876.
- [125] T. Shono; Y. Matsumura; S. Kashimura; K. Hatanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 4752,
- [126] W. Leonard; T. Livinghouse, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 730.
- [127] A. Itoh; S. Osawa; K. Oshima; H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, 54, 274.
- [128] T. Kataoka; T. Iwama; S.-I. Tsujiyama, *Chem. Commun.*, **1998**, 197.
- [129] T. Kataoka; T. Iwama; S.-I. Tsujiyama; T. Iwamura; S.-I. Watanabe, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 11813.
- [130] (a) T. Kataoka; T. Iwama; H. Kinoshita; S.-I. Tsujiyama; Y. Tsurukami; T. Iwamura; S.-I. Watanabe, *Synlett.*, **1999**, 197. (b) T. Kataoka; T. Iwama; H. Kinoshita; Y. Tsurukami; S.-I. Tsujiyama; M. Fujita; E. Honda; T. Iwamura; S.-I. Watanabe, *Organomet. Chem.*, **2000**, 611m 455.
- [131] D. Basavaiah; K. Mtukhumaran; B. Sreenivasulu, *Synlett.*, **1999**, 1249.
- [132] S. Sato; I. Matsuda; Y. Izumi, *Chem. Lett.*, **1985**, 1875.
- [133] G. Li; H.-X. Wei; J. Gao; T. Caputo, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1.
- [134] (a) I.T. Horvath; J. Rabai, *Science*, **1994**, 266, 72. (b) J.A. Gladysz, D.P. Curran; I.T. Horvath, *Handbook of Fluorous Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [135] W. B. Yi; C. Cai; X. Wang, *Journal of Fluorous Chemistry*, **2007**, 128, 919.
- [136] P. Caumul; H.C. Hailes, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 8125.
- [137] Y. Moussaoui; R. Ben Salem, *C. R. Chimie*, **2007**, 10, 630.
- [138] (a) P.E. Kundig; L.H. Xu; P. Romanens; G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 7049. (b) E.P. Kundig; L.H. Xu; B. Schnell, *Synlett.*, **1994**, 413.
- [139] (a) B. Alcaid; P. Almendros; C. Aragoncillo, *Chem. Commun.*, **1999**, 1913. (b) B. Alcaid; P. Almendros; C. Aragoncillo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1612.
- [140] T. Bauer; J. Tarasiuk, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 1741.
- [141] M. Shi; Y.-M. Xu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 1195.
- [142] V.K. Aggarwal; A.M.M. CatsroA. Mereu; H. Adams, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1577.
- [143] D. Basavaiah; V.V.L. Gowriswari; P.K.S. Sarma; P. Darma rao, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 1621.
- [144] V.V.L. Gowriswari, *Ph.D. Thesis' university of Hyderabad'* **1989**.
- [145] .K.S. Sarma, *Ph.D. Thesis' university of Hyderabad'* **1993**.

- [146] S. Pandiaraju, *Ph.D. Thesis' university of Hyderabad'* **1995**.
- [147] K.N. Jensen; G.H.P. Roos, *S. Afr. J. Chem.*, **1992**, 45, 112.
- [148] A. Gilbert; T.W. Heritage; N.S. Isaacs, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 969.
- [149] S.E. Drewes; N.D. Emslie; A.A. Khan, *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1215.
- [150] S.E. Drewes; N.D. Emslie; N. Karodia; A.A. Khan, *Chem. Ber.*, **1990**, 123, 1447.
- [151] A.A. Khan; N.D. Emslie; S. E Drewes; J.S. Field; N. Ramesar, *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 2455.
- [152] S. E Drewes; N.D. Emslie; J.S. Field; A.A. Khan; N. Ramesar, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1205.
- [153] L.J. Brzezinski; S. Rafel; J.W. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4317. [154] K.-S. Yang; K.Chen; *Org. Lett.*, **2000**, 2, 729.
- [155] T. Oishi; H. Oguri; M. Hirama, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 1241.
- [156] I.E. Marko; P. Giles; N. Hindley, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1015.
- [157] Y. Iwabuchi; M. Nakatami; N. Yokoyama; S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 10219.
- [158] Y. Iwabuchi; T. Sugihara; T. Esumi; S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7867.
- [159] Y. Iwabuchi; M. Furukawa; T. Esumi; S. Hatakeyama, *Chem. Commun.*, **2001**, 2030.
- [160] M. Shi; Y.-M. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4507.
- [161] K.-Y. Chen; W.-D.Lee; J.-F. Pan; K. Chen, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 915.
- [162] M.M. Vasbinder; J.E. Imbriglio; S.J. Miller, *Tetrahedron*, **2006**, 1.
- [163] W. Li; Z. Zhang; D. Xiao; X. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3489.
- [164] Y.M.A. Yamada; S. Ikagami, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2165.
- [165] K. Matsui; K. Tanaka; A. Horii; S. Takizawa; H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 578.
- [166] J.M. Brown; I. Cutting, *J. Chem. Soc. Commun.*, **1985**, 578.
- [167] J.M. Brown; A.P. James; L.M. Prior, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 2179.
- [168] J.M. Brown, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 190.
- [169] J.M. Brown, *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, 25.
- [170] M. Kitamura; I. Kasahara; K. Manabe; R. Noyori; H. Takaya, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 708.
- [171] K. Burgess; L.D. Gennings, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1138.

- [172] D. Basavaiah; P. Dhrama Rao, *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 917.
- [173] D. Basavaiah, *Arkivoc*, **2001**, VIII, 70.
- [174] W. Adam; U. Hoch; C.R. Saha-Moller; P. Schreier, *Angew. Chem. Int Ed. Engl.*, **1993**, 32, 1737.
- [175] H. Hayashi; K. Yanagihara; S. Tsuboi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 3825.
- [176] M. Bailey; I. Staton; P.R. Ashton; I.E. Marko; W.D. Ollis, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 495.
- [177] S.E. Drewes; N.D. Emsli; J.S. Field; A.A. Khan; N. Ramesar, *Tetrahedron: asymmetry*, **1992**, 3, 255.
- [178] D. Basavaiah; S. Bandiaraju; K. Badmaja, *Synlett.*, **1996**, 393.
- [179] D. Basavaiah; M. Krishnamacharyulu; R.S. Hyma; S. Bandiaraju, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2141.
- [180] H.J. Lee; M.R. Seong; J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6223.
- [181] H.J. Lee; T.H. Kim; J.N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2001**, 22, 1063.
- [182] D. Basavaiah; R.M. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3025.
- [183] D. Basavaiah; M. Bakthadoss; G.J. Reddy, *Synthesis*, **2001**, 919.
- [184] D. Basavaiah; K. Muthukumaran, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4943.
- [185] N. Sundar; S.V. Bhat, *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 2311.
- [186] R. Kumareswaran, Y.D. Vankar, *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 2291.
- [187] V. Kalo; A. Nacci; L. Lopez; A. Napola, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 42, 4701.
- [188] S. Sato; I. Matsuda; M. Shibata; Y. Izumi, *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 377, 347.
- [189] E. Farrington; M.C. Franchini; J.M. Brown, *Chem. Commun.*, **1998**, 277.
- [190] C.R. Mateus; W.P. Almeida; F. Coelho, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2533.
- [191] K. Pachamuthu; Y.D. Vankar, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5439.
- [192] U. Shadakshari; S.K. Nayak, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4599.
- [193] D. Basavaiah; M. Krishnamacharyulu; R.S. Hyma; P.K.S. Sarma; N. Kumaragurubaran, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1197.
- [194] Y.J. Im; J.M. Kim; J.H. Mun; J.N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2001**, 22, 349.
- [195] S. Matsumoto; Y. Okubo; K. Mikami, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4015.
- [196] S. Matsumoto; K. Mikami, *Synlett.*, **1998**, 469.
- [197] K. Mikami; Y. Okubo, *Synlett.*, **2000**, 491.
- [198] K. Mikami; Y. Okubo, *Synlett.*, **2000**, 1135.

- [199] A. Foucaud; F. El Guemmout, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1989**, 403.
- [200] S. Habaieb; Z. lateri; H. Amri, *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 981.
- [201] H.J. Lee; H.S. Kim; J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4363.
- [202] H.J. Lee; Y.M. Chung; K.Y. Lee; J.N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2000**, 21, 843.
- [203] Y.J. Im; J.H. Gong; H.J. Kim; J.N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2001**, 22, 1053.
- [204] S. Rajesh; B. Banerji; J. Iqbal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7852.
- [205] D. Basavaiah; R.M. Reddy, *J. Chem. Res. (S)*, **2001**, 354; *J. Chem. Res. (M)*, **2001**, 947.
- [206] M. Ciclosi; C. Fava; R. Galleazzi; M. Orena; J. Sepulveda-Arques, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2199.
- [207] M.L. Bode; P.T. Kaye, *J. Chem. Soc. Perkin Trans (1)*, **1993**, 1809.
- [208] D.Y. Park; M.J. Lee; T.H. Kim; J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8799.
- [209] D. Basavaiah; T. Satyanarayana, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4301.
- [210] (a) H. Amri; M.M. El Gaied; T. Ben ayed; J. Villieras, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6159. (b) T. Ben ayed; H. Amri; M.M. El Gaied; J. Villieras, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 9633. (c) L.N. Jungheim, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1889.
- [211] R. Buchholz; H.M.R. Hoffmann, *Helv. Chem. Acta*, **1991**, 74, 1213.
- [212] K.Y. Lee; J.M. Kim; J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6737.
- [213] K.Y. Lee; S. Gowrisankar; J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5387.
- [214] H.R.M. Hoffmann; J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, 24, 94.
- [215] (a) H.G. McFadden; R.L.N. Harris; C.L.D. Jenkins, *Aust. J. Chem.*, **1989**, 42, 301. (b) S.P. Chavan; K.S. Ethiraj; S.K. Kamat, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7415-.
- [216] (a) O. Goldberg; A.S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **1976**, 59, 1904. (b) H.R.M. Hoffmann; J. Rabe, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3849.
- [217] M.F. Semmelhack; E.S.C Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 3384.
- [218] B. Das; J. Benerjee; N. Ravindranath; B. Venkataiah, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2425. (b) A. Guriec; A. Gaucaud, *New J. Chem.*, **1991**, 15, 943.
- [219] J. Li; X. Wang; Y. Zhang, *Synlett.*, **2005**, 1039.
- [220] B. Das; A. Majhi; J. Banerjee; N. Chowdhury; K. Venkateswarlu, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7913.
- [221] B. Das; H. Holla; Y. Srinivas; N. Chowdhury; B.P. Bandgar, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3201.

- [222] D. Basavaiah; R.S. Hyma; M. Krishnamacharyulu, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6971.
- [223] D. Basavaiah; R.S. Hyma; K. Mutukumaran; N. Kumaragurubaran, *Synthesis*, **2000**, 217.
- [224] D. Basavaiah; R.S. Hyma; N. Kumaragurubaran, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 5905.
- [225] F. Rezgui; M.M. El Guaied, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 15711.
- [226] F. Rezgui; M.M. El Guaied, *J. Chem. Res. (S)*, **1999**, 510.
- [227] A. Chamakh; H. Amri, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 375.
- [228] A. Chamakh; M. M'hirsi; J. Villieras; J. Lebreton; H. Amri, *Synthesis*, **2000**, 295
- [229] S. Hbaieb; H. Amri, *J. Soc. Chim. Tunis.*, **2000**, 4, 671.
- [230] J.M. Kim; Y.J. Im; J.N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, 23, 657.
- [231] M.J. Lee; K.Y. Lee; S. Gowrisankar; J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 1355.
- [232] J.N. Kim; Y.J. Im; J.M. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6597.
- [233] J.N. Kim; K.Y. Lee; J.H. Gong; K.Y. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4195.
- [234] Y.J. Im; Y.M. Chung; J.H. Gong; J.N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, 23, 787.
- [235] Y.J. Im; K.Y. Lee; T.H. Kim; J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 4675.
- [236] P. Srihari; A.P. Singh; A.K. Basak; J.S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 5999.
- [237] S. Kanemasa; S. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, 66, 2685.
- [238] P. Micuch; L. Fisera; M.K. Syranski; T.M. Krygowski, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 167.
- [239] P. Micuch; L. Fisera; M.K. Syranski; T.M. Krygowski; J. Krajcik, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 5465;
- [240] S. Chandrasekhar; D. Basu; Ch. Rambabu, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 3059.
- [241] M. Bulliard; M. Zehnder; B. Giese, *Helv. Chem. Acta*, **1991**, 74, 1600.
- [242] M. Bulliard; H.-G. Zeitz; B. Giese, *Synlett.*, **1991**, 423.
- [243] B. Giese; M. Bulliard; J. Dickhaut; R. Halbach; C. Hassler; U. Hoffmann; B. Hinzen; M. Senn, *Synlett.*, **1995**, 116.
- [244] E.P. Kundig; L. He-xu; P. Romanens, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4047.
- [245] Y. Guindon; J. Rancourt, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6354.
- [246] N. Mase; S. Wake; Y. Watanabe; T. Toru, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5553.
- [247] N. Mase; S. Wake; Y. Watanabe; T. Toru, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2797.

- [248] P. Shanmugam; P. Rajasingh, *Synlett.*, **2005**, 939.
- [249] S. Gowrisankar; K.Y. Lee; J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 4859.
- [250] S. Gowrisankar; K.Y. Lee; T.H. Kim; J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5785.
- [251] N. Daude, U. Eggert, H.M.R. Hoffmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 206.
- [252] (a) W. Poly; D. Schomburg; H.M.R. Hoffmann, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3701. (b) A. Weiche; A.M.Z. Slawin; D.J. Williams, *Tetrahedron*, **1990**, 4, 5591. (c) H.M.R. Hoffmann; U. Eggert; W. Poly, *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 1015.
- [253] (a) C. Grundke; H.M.R. Hoffmann, *Chem. Ber.*, **1987**, 12, 1461. (b) M. Ohno; T. Azuma; K. Satoshi; Y. Shirakawa; S. Eguchi, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 4983.
- [254] A. Weicart; H.M.R. Hoffmann, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4098. (b) H.M.R. Hoffmann; A. Gassner; U. Eggert, *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 2475.
- [255] J.S. Yadav; B.V.S. Reddy; A.P. Singh; A.K. Basak, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 4169.
- [256] T.-P. Loh; G.-Q. Cao; J. Pei, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1457.
- [257] D. Basavaiah; R.S. Hyma, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1253.
- [258] S.C. Fields, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6621.
- [259] B. Wang; X-m. Yu; G-q. lin, *Synlett.*, **2001**, 904.
- [260] F. Coelho; R.C. Rossi, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2797.
- [261] R.V. Anand; S. Bactharaman; V.K. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5393.

Chapitre 2

*Développement de nouvelles
voies d'accès aux produits
de Biginelli*

Introduction :

En 1893, le chimiste italien Pietro Biginelli [1], a mis en œuvre la première méthode simple et directe de la préparation de la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (DHPM), en appliquant une cyclocondensation à composants multiples, en une étape, entre le benzaldéhyde, l'urée et l'acétoacétate d'éthyle dans l'éthanol et sous l'action de l'acide chlorhydrique concentré.

Par ailleurs, diverses dihydropyrimidinones naturelles et synthétiques fonctionnalisées, occupent une bonne place pour leurs activités biologiques importantes [2,3], notamment en tant qu'antagonistes des canaux de calcium [4], des 1 α -adrenergique [3], et du neuropeptide Y(NPY)[5]. En outre, plusieurs alcaloïdes contenant la structure du noyau de la dihydropyrimidine isolés de sources marines, ont présenté également des propriétés biologiques intéressantes. Parmi lesquels les alcaloïdes de Batzelladine B qui s'avèrent être des inhibiteurs efficaces d'HIV gp-120-CD4 [6]. De plus le monastrol, est connu comme inhibiteur spécifique de kinesis mitotique (Eg5), et est considéré comme promoteur pour le développement de nouvelles drogues anticancéreuses [3].

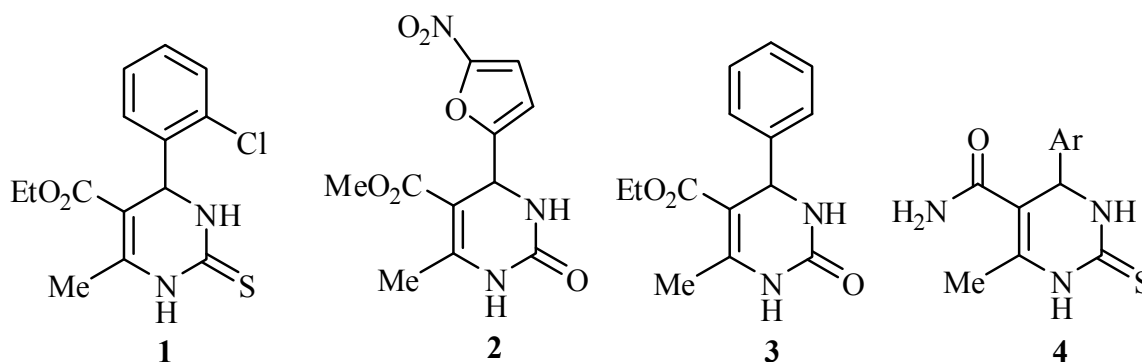
Pour cela la préparation efficace et rapide de cette classe de produits constitue un challenge très important en synthèse organique, et parce que la réaction originale de Biginelli est lente (18 heures), souffre souvent des rendements assez bas, notamment en cas d'aldéhydes aromatiques substitués et aliphatiques, et les groupes fonctionnels sensibles au milieu fortement acide ont été souvent perdus au cours de la réaction. Ces problèmes ont mené au développement de stratégies synthétiques en plusieurs étapes qui produisent des rendements relativement plus grands, mais ne valent pas la simplicité du protocole original de Biginelli [7-10]. C'est pour quoi, il y a eu une nécessité de développer des protocoles originaux, en une seule étape, en utilisant des catalyseurs efficaces qui mènent aux rendements élevés de dérivés de la dihydropyrimidin-(thio)-one. Dans ce contexte, plusieurs procédures plus douces et plus efficaces ont été rapportées en utilisant comme catalyseurs: les acides de Lewis, les acides solides, les hétéropolyacides, la synthèse en phase solide [11] etc.....

La relation de l'effet biologique avec la stéréochimie de la molécule de Biginelli, démontrée dans plusieurs études, suscite des efforts de développement des méthodologies de production des molécules de DHPM énantiopures. En effet, à côté de l'utilisation de la résolution chimique et enzymatique, la synthèse asymétrique connaît un certain développement en utilisant des catalyseurs porteurs de ligands chiraux, ou encore des organocatalyseurs chiraux [11, 12, 13].

L'objectif de notre travail consiste à mettre au point de nouvelles variantes de la réaction de Biginelli mettant en jeu des nouveaux catalyseurs et nous proposons, pour la première fois, l'utilisation de l'acide phénylboronique et la triphénylphosphine, comme catalyseurs efficaces.

I/ Intérêts biologiques :

Les composés de Biginelli montrent depuis longtemps une diverse gamme d'activités biologiques. Dès 1930, des dérivés simples, tel que le dérivé (1), ont été utilisés comme agents de protection des laines contre les mites [14]. Plus tard, un intérêt particulier a été concentré sur l'activité antivirale de composés de Biginelli [15] menant, par la suite, au développement du nitractin (2) qui possède une excellente activité contre les virus du groupe de *trachome* [16-18]. Le même composé exhibe également une activité antibactérienne modeste [19]. Ainsi le dérivé (3) et certains analogues ont été examinés en tant qu'agents antitumoraux et ont montré un effet contre par, exemple, le *carcinosarcoma* du marcheur « Walker carcinosarcoma » chez les rats et les souris [20-22]. De plus, il est rapporté que les dérivés de la pyrimidine-5-carboxamide de type (4) possèdent une activité anticarcinogénique [23]. Des propriétés anti-inflammatoires [24-27], analgésiques [27] et activité inhibitrice d'agrégation de plaquettes de sang ont été également prouvées [28,29].



Durant ces dernières années, l'intérêt porté à ces composés s'est accru rapidement, essentiellement à cause des propriétés pharmacologiques intéressantes de molécules analogues que sont des dérivés de la dihydropyrimidine (DHP) (produits de Hantzsch) [30,31].

Dans le but de développer des propriétés biologiques ciblées, des études intéressantes de la géométrie de produits de Biginelli ont été entreprises pour bien comprendre l'interaction de DHPM avec les cibles biologiques [32-38], des résultats très importants ont été tirés et qui se résument comme suit :

- le substituant aromatique du noyau pyrimidine est toujours axial (le noyau pyrimidine étant sous forme d'un bateau), et parce que la molécule DHPM est flexible, rotations libres de certaines liaisons, la conformation préférentielle où l'orientation de substituant de noyau aromatique est *synpériplanaire* par rapport au hydrogène H-C₄, et le groupement ester et la double liaison de noyau pyrimidine situés dans le même plan sont de configuration *cis* (figure 1). Notons que ces résultats sont comparables à celles des dihydropyridines de type Hantzsch.
- Contrairement au DHP, la molécule de DHPM est chirale, et lorsque les études de relation structure/activité ont été réalisées en 1995 par Rovnyak et coll. [37], il est apparu qu'un seul énantiomère est un antagoniste des récepteurs de canaux de calcium alors que l'autre énantiomère joue le rôle d'un agoniste (Figure 2). Il a été de même montré qu'un seul énantiomère possède un effet antiprolifératif.

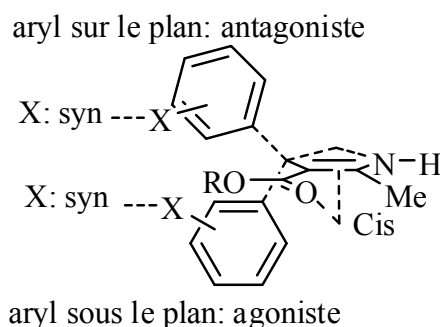


Figure 1 : géométrie récepteur-liaison proposée de modulateurs des canaux de calcium : DHP/DHPM

- En outre, la présence des substituants du noyau aromatique en position *ortho* et/ ou *méta* est essentielle pour réaliser une activité *in vitro* optimale. L'activité dépend également du groupement alkyle de la fonction ester en position C₅. Aussi la substitution en N-3 augmente l'activité ainsi que l'hétéroatome de la position 2 et l'ordre d'activité est : S>O>N (figure 2).

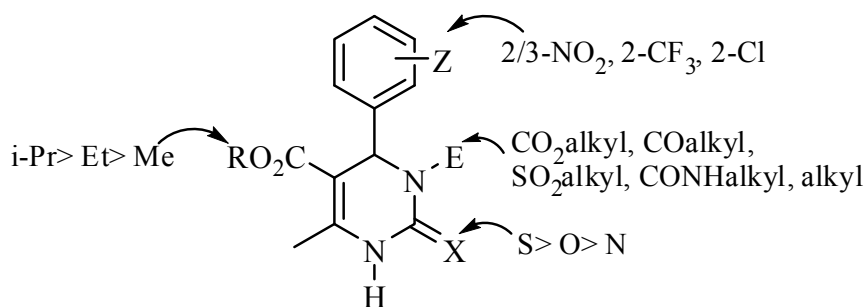
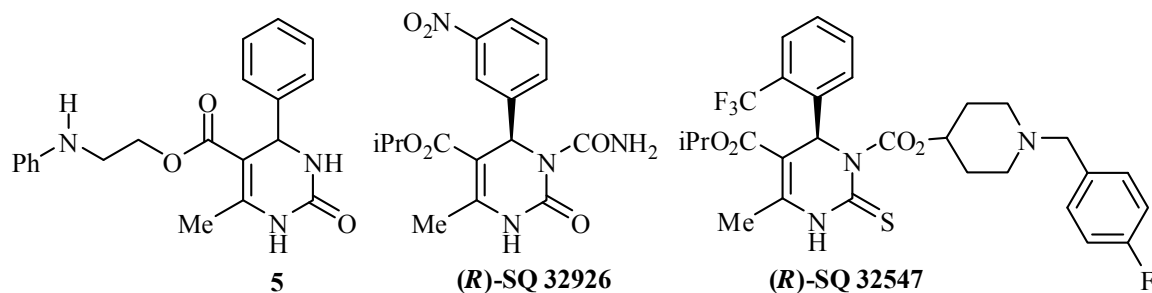


Figure 2 : relation générale structure/ activité de DHPM

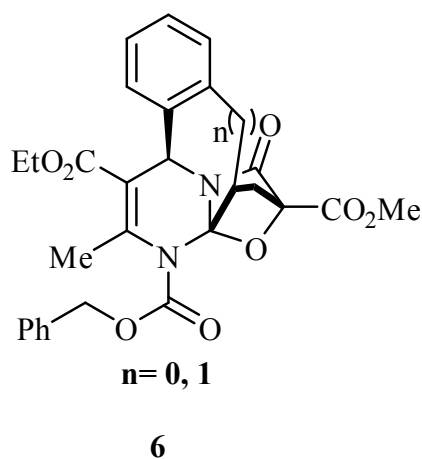
Dans ce qui suit nous allons donner des exemples explicatifs :

I-1/ Modulateurs des canaux de calcium :

Les 4-aryl-1,4-dihydropyridines (produit de Hantzsch), telles que la nifedipine et ses analogues nitrendipine et nimodipine, etc.... sont les modulateurs de canaux de calcium les plus étudiés, et depuis leur introduction dans la médecine clinique en 1975, ils sont devenus presque indispensables pour le traitement des maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension et l'angine de poitrine [39,40]. Ultérieurement, certains produits de Biginelli, identifiés comme aza-analogues des produits de Hantzsch, ont exhibé des propriétés de modulateurs des canaux de calcium *in vitro* plus ou moins intéressantes. Le premier dérivé qui a montré une activité cardiovasculaire est le composé (5), découvert par Khanino et collaborateurs en 1978 [41]. En effet, il est doué d'une activité, *in vitro*, hypotensive modérée accompagnée d'une propriété de dilatation des vaisseaux. Depuis 1986, le nombre de publications et de brevets traitant de l'activité cardiovasculaire des dihydropyrimidinones a rapidement augmenté mais aucun dérivé n'a montré une activité antihypertensive significative *in vivo* [30, 42-45]. Il a fallu apporter des modifications par substitution en N-3 [46-48] pour enfin arriver au développement des agents oraux antihypertensifs durables et efficaces tel que SQ 32926. Notant qu'après la résolution des énantiomères de SQ 32926, il est démontré que l'activité biologique désirée réside seulement dans l'énantiomère (*R*) [49], qui a prouvé un pouvoir et une durée d'action comparables à ceux des dihydropyridines (amlodipine). De même, en 1992, un autre dérivé N-3 substitué, SQ 32547, a été synthétisé et l'énantiomère (*R*) est encore plus performant que l'amlodipine [50].

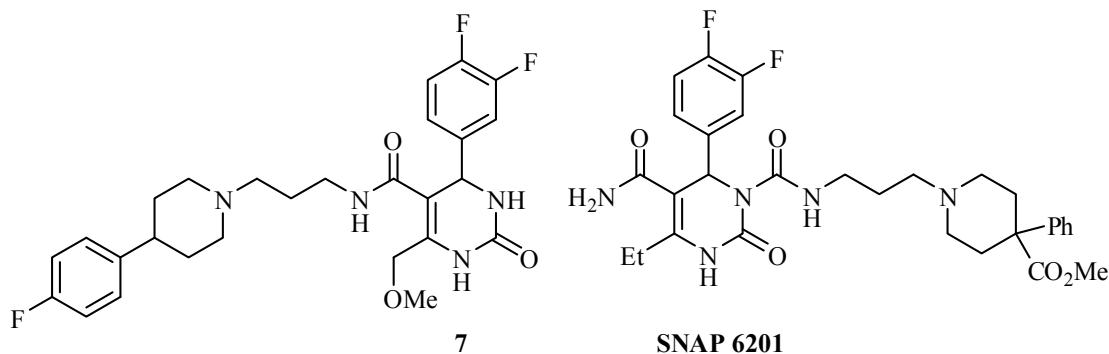


Dans le but d'améliorer l'activité cardiovasculaire de DHPM, Kappe et coll. [51] ont proposé la synthèse des molécules qui possèdent une structure rigide de type (6), en appliquant la réaction de Biginelli comme étape clé.



1-2/ Antagonistes de récepteur de α_{1a} -adrénergique :

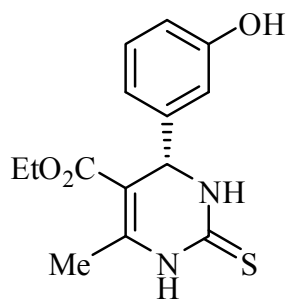
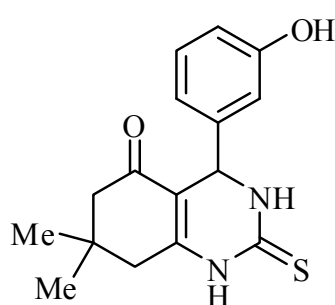
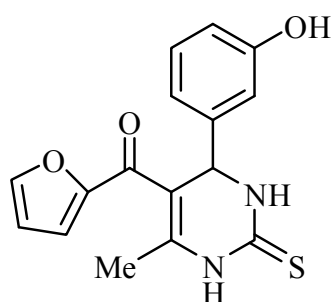
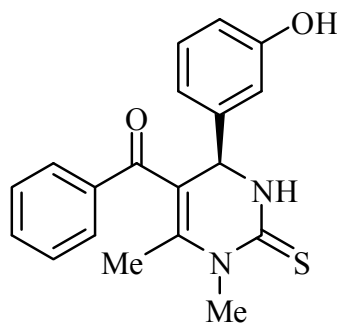
L'hyperplasie prostatique est une maladie bénigne mais handicapante qui survient chez des sujets âgés. Parmi les premiers produits efficaces proposés le SNAP 6201 [52], qui présente une bonne affinité et excellente sélectivité envers les récepteurs α_{1a} -adrénergiques mais seulement *in vitro*. L'optimisation chimique de cette molécule a permis de développer des dérivés extrêmement performants, tel que le produit (7), qui décline une bonne affinité et excellente sélectivité envers les récepteurs α_{1a} -adrénergiques *in vitro*, et les tests *in vivo* réalisés sur les rats et les chiens confirment ces résultats [53].



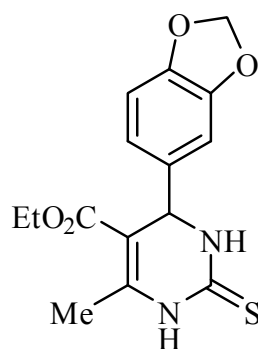
I-3/ Activité anti-proliférative :

Les kinésines participent activement à l'ensemble des événements mitotiques et représentent une alternative potentielle pour lutter contre la prolifération cellulaire. Parmi ces moteurs mitotiques, Eg5 est la cible la plus étudiée. L'inhibition d'Eg5 stoppe alors la prolifération cellulaire et peut conduire à la mort cellulaire.

A ce jour, une dizaine d'inhibiteurs d'Eg5 ont été identifiés par criblage phénotypique [54]. Ces molécules ciblent spécifiquement le domaine moteur de kinésine et bloquent l'activité ATPasique basale stimulée par les microtubules. Le premier inhibiteur spécifique d'Eg5 découvert, en 1999, par criblage phénotypique, est le monastrol [31], ce qui a encore augmenté l'intérêt porté aux produits de Biginelli et peut être conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux. Il est montré que l'énantiomère (*S*) du monastrol plus actif que la forme (*R*) [55] et la position de la fonction hydroxyle portée par le noyau phénolique joue un rôle important dans l'interaction monastrol-Eg5 [56]. L'ensemble des données des études réalisées sur cette molécule ont permis de développer des analogues de monastrol plus performants tels que : diméthylénastrone [57], ce composé est 100 fois plus efficace *in vitro* et *in cellulo* que le monastrol et peut être considéré comme un agent thérapeutique potentiel. Le 5-furanoyl-4-(3-hydroxy-phényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyridine (8) [58] est 4 à 5 fois plus active que le monastrol, et l'activité de l'énantiomère (*R*)- mon-97 a été également prouvée [59].

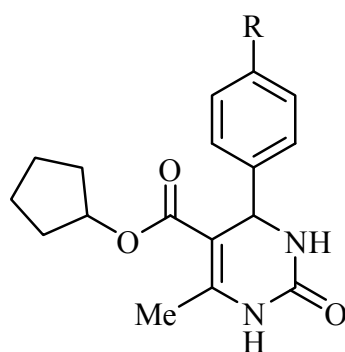
**(S)-monastrol****diméthylènastrone****8****(R)- mon-97**

Une étude importante a été rapportée récemment concernant l'activité anti-proliférative de monastrol, oxomonastrol et huit autres oxo et thio analogues contre sept lignées cellulaires tumorales humaines. Les résultats montrent que le monastrol est plus actif que son oxo-analogue, par exemple, contre HT-29 (cancer du côlon), ce qui montre l'importance de l'atome de soufre dans l'activité anti-proliférative. De plus, trois thio-analogues apparaissent comme ayant des propriétés anti-prolifératives remarquables surtout le dérivé (9) qui présente une activité 30 fois plus efficace que le monastrol contre HT-29 [60].

**9**

I-4/ Inhibiteurs de transporteur d'acides gras (FATP4 : fatty acid transporter) :

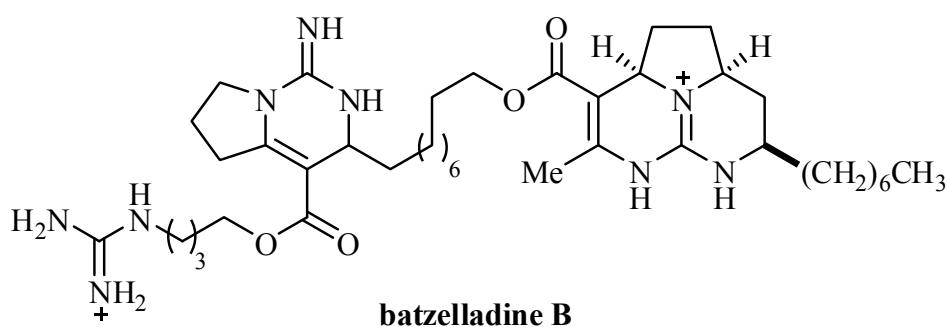
Le blocage de l'absorption des graisses (triglycérides) par l'administration d'un agent anti-absorbant est important pour le traitement de l'obésité. Plusieurs 4-aryl-dihydropyrimidinones ont été identifiées et se trouvent être efficaces comme inhibiteurs de FATP4. Les substituants d'ester en position 5 et la substitution en position *para* du groupe 4-phényle (les groupes optimaux étant -NO₂ et CF₃) ont mené à des composés plus actifs. De plus les études menées sur les deux dérivés les plus actifs (10) et (11) montrent que l'énantiomère (*S*) est le plus efficace [61].



10: R= NO₂
11: R= CF₃

I-5/ Inhibiteurs efficace d'HIV gp-120-CD4 :

Il est rapporté que plusieurs alcaloïdes contenant le noyau de la dihydropyrimidine, isolés de sources marines, présentent également des propriétés biologiques intéressantes. Parmi lesquels les alcaloïdes de Batzelladine B qui sont identifiés comme inhibiteurs efficaces d'HIV gp-120-CD4 et peuvent être considérés comme nouvelles perspectives vers le développement de la thérapie du SIDA [6].



II/ Réaction de Biginelli :

En 1893, le chimiste italien Pietro Biginelli [1] a mis en évidence, pour la première fois, une réaction simple de cycloaddition à trois composants et en une seule étape qui consiste à faire réagir le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée à reflux de l'éthanol et sous l'action de l'acide chlorhydrique concentré (schéma 1). L'adduit de cette nouvelle approche qui précipite après le refroidissement du mélange réactionnel a été identifié comme étant la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (DHPM), connu aussi sous le nom de "produit de Biginelli".

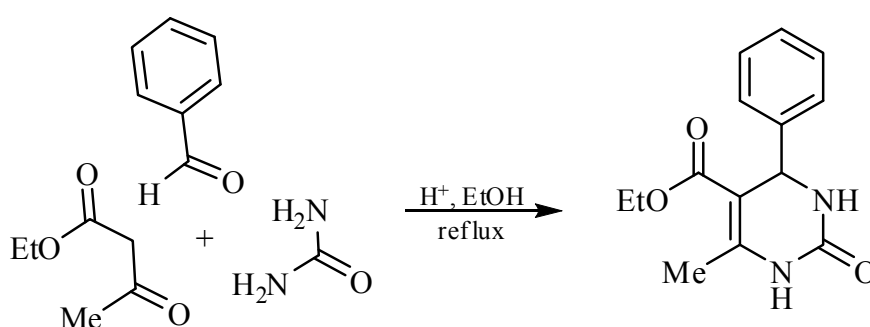


Schéma 1

II-1/ Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli a donné lieu à de nombreuses discussions. En 1933, Folkers et coll. [62] ont proposé un mécanisme où ils suggèrent que le premier intermédiaire est la diamine provenant de la condensation de l'aldéhyde avec deux molécules d'urée. Plus tard, en 1973, Sweet et Fssekis [63] ont posé un autre mécanisme qui commence par la condensation aldolique de l'acétoacétate d'éthyle sur l'aldéhyde. Alors qu'en 1997, Kappe, qui a publié plusieurs études concernant cette réaction, a proposé une solution généralement admise aujourd'hui, démontrée par la RMN (^1H et ^{13}C) [64]. Le mécanisme global est une suite de réactions et dont la première étape consiste en l'addition de l'urée sur l'aldéhyde et permet d'accès au premier intermédiaire, ion N-acylimine. Celle-ci est suivie par une condensation entre cet intermédiaire et l'acétoacéte d'éthyle conduisant à la formation du deuxième intermédiaire, dont la cyclisation intramoléculaire fournit le dernier intermédiaire, l'hexahydropyrimidine correspondant, lequel subit alors une réaction de déshydratation pour offrir le produit final (DHPM) (schéma 2). Afin de

favoriser la formation et la stabilisation de l'ion N-acyliminium d'autres catalyseurs sont mis en jeu dans la réaction de Biginelli, particulièrement les acides de Lewis: ceci permettra de développer cette réaction (comme nous allons l'illustrer par la suite).

Il est intéressant de noter que, suivant ce mécanisme, la réaction de Biginelli avec l'urée (ou la thiourée) N-monosubstituée fournit exclusivement le produit N₁-substitué correspondant [11].

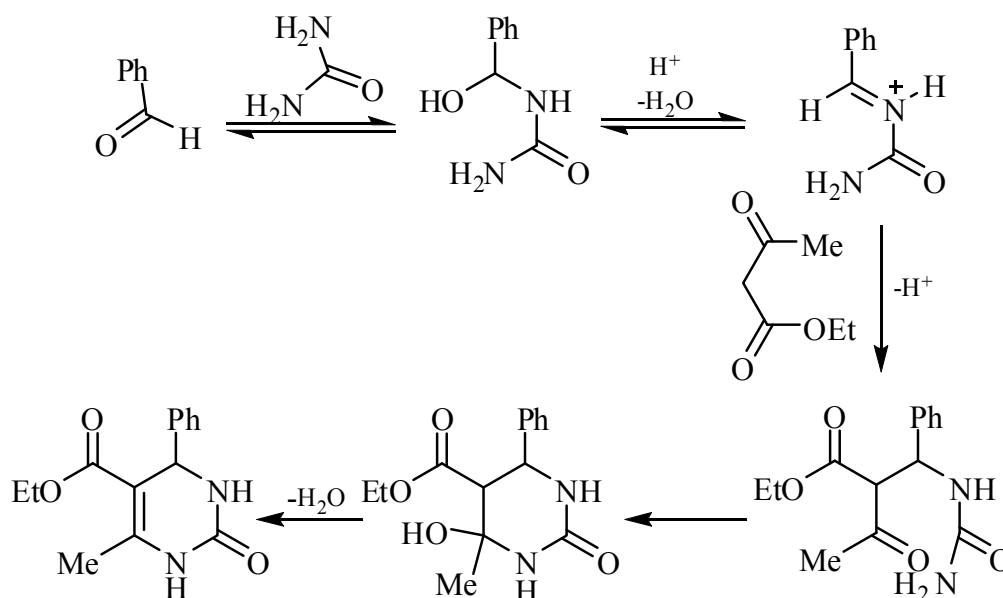
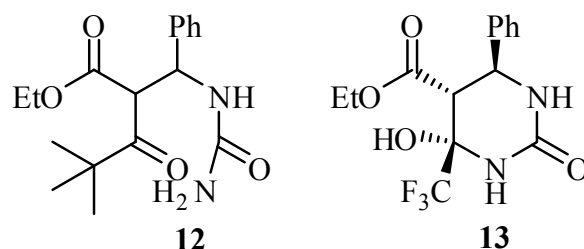


Schéma 2

Toutefois le très réactif intermédiaire N-acylimine n'a pas été isolé jusqu'à présent, alors qu'en utilisant les dérivés d'acétoacétate stériquement encombrés ou des acétoacétates substitués par des groupements électron-attracteurs des intermédiaires de type (12 et 13) ont été isolés [11].



Pendant de nombreuses années, la réaction de Biginelli a connu peu de développement, mais grâce aux propriétés biologiques intéressantes démontrées des 1,4-dihydropyrimidin-2(1H)-(thio)ones, notamment l'activité d'antagoniste de canaux

de calcium, la synthèse de cette classe de produits est devenue un domaine de recherche très attractif et une nouvelle pulsion a été donnée à cette réaction.

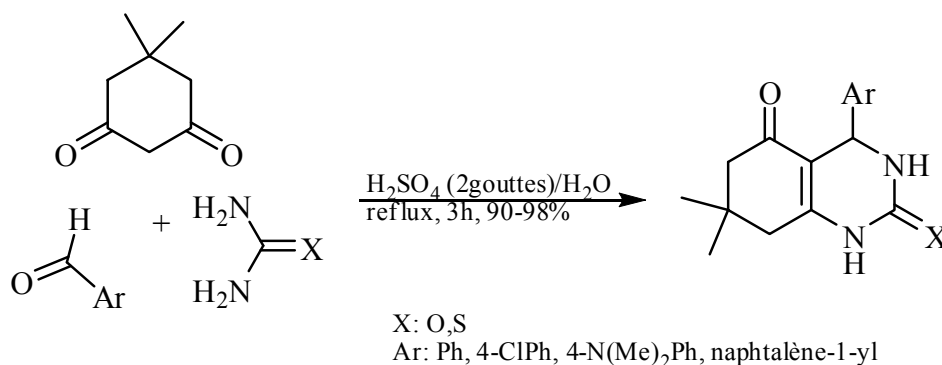
Dans ce contexte, plusieurs variantes ont été appliquées à la réaction de Biginelli et permettent d'atteindre de très bons rendements avec des temps de réactions assez courts. En effet, actuellement plus de 150 différentes conditions expérimentales ont été mises en évidence respectant la simplicité de la réaction originale de Biginelli, par l'utilisation de catalyseurs variés (acides protiques, acides de Lewis, acides conjugués de bases faibles, hétéropolyacides,..), par l'application des techniques de micro-ondes et ultrasons, ou encore par l'application de la synthèse en phase solide, ou avec des liquides ioniques.

Généralement, la condensation de Biginelli est élaborée dans un solvant polaire protique tels que l'éthanol ou le méthanol et, parfois, l'eau. Les solvants polaires aprotiques ont été également utilisés avec succès tels que : tétrahydrofurane, dioxane ou acétonitrile. Par ailleurs, la réaction de Biginelli a aussi été réalisée sans solvant et donne des résultats très performants [11]. Notons que les proportions de quantités de réactifs (aldéhyde, urée, 2,4-dicarbonyle) jouent un rôle très important dans cette réaction ainsi que la quantité de catalyseur (le pourcentage du catalyseur est toujours par rapport à la quantité d'aldéhyde).

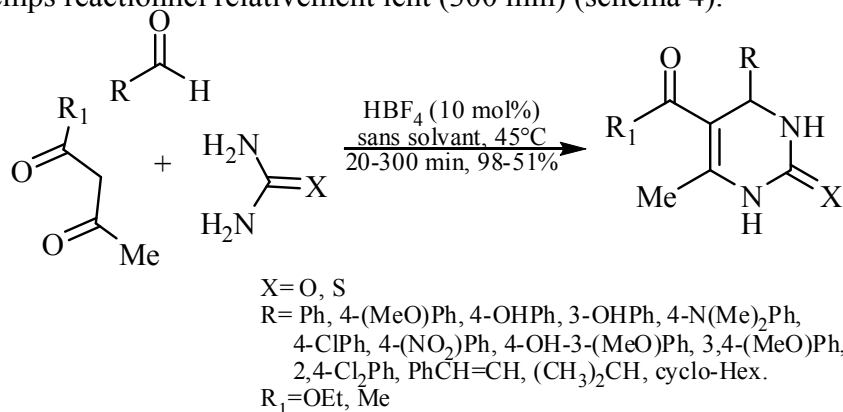
Grâce aux impulsions de diverses variantes réalisées, la réaction de Biginelli a été largement étendue et généralisée à tout type d'aldéhydes et de dérivés 1,3-dicarbonylés. En effet de nombreux aldéhydes aromatiques différemment substitués et hétéroaromatiques (furfural, thiophène,..) ont été utilisés avec succès. Les aldéhydes aliphatiques également réagissent et donnent parfois des rendements comparables à ceux de aldéhydes aromatiques, de plus l'utilisation des aldéhydes dérivant de carbohydrates ou aminoacides et des bisaldéhydes a été rapportée. Traditionnellement, seuls les acétoacétates d'alkyle simples sont utilisés, mais d'autres dérivés de 1,3-dicarbonyle ont été également engagés dans cette réaction tels que : 4-chloroacétoacétate de méthyle, acétoacétamides, 2,4-dicétones, etc.... Divers dérivés d'urée (thiourée) ont été aussi utilisés, mais toutefois l'urée et la thiourée simples restent les plus sollicités [11]. Dans ce qui suit nous allons essayer de présenter un aperçu général de différentes variantes :

II-2/ Utilisation d'acides protiques :

Folkers et Johnson [62] ont refait la réaction de Biginelli en remplaçant l'acide chlorhydrique par l'acide sulfurique avec divers aldéhydes aromatiques, les rendements sont plus ou moins modestes. Cependant, récemment, l'acide sulfurique a été utilisé avec succès dans l'eau [65] et la condensation de quelques aldéhydes aromatiques, urée ou thiourée et dimédone (comme dérivé de 1,3-dicétone) en présence de quelques gouttes de l'acide sulfurique dans le reflux d'eau permet d'accéder, après 3 heures, aux dihydropyrimidinones correspondantes (octahydroquinazolinone) avec des rendements excellents (90-98%) (schéma 3).

Schéma 3

Des résultats très performants ont été obtenus en utilisant l'acide fluoroborique (acide protique faible) [66]. En effet différents aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électron-attracteurs ou électro-donneurs réagissent avec l'urée (ou la thiourée) et l'acétoacétate d'éthyle (ou la 2,4-pentadione) en présence de l'acide fluoroborique, très rapidement (20-55 min) à 45°C et sans solvant et permet d'arriver aux produits de Biginelli avec d'excellents rendements (85-98%), alors qu'en utilisant des aldéhydes aliphatiques le rendement sera modéré (51-58%) et le temps réactionnel relativement lent (300 min) (schéma 4).

Schéma 4

Plus récemment, la réaction de Biginelli a été réalisée avec succès en utilisant l'acide chloroacétique comme catalyseur. La condensation, en chauffant à 90°C, de divers aldéhydes aromatiques, différemment substitués, et aliphatiques avec l'urée (thiourée) et les dérivés 1,3-dicarbonylés, avec les proportions (1/1.1/1.5 mol) respectivement, sous l'action de l'acide chloroacétique (10 mol%) et en absence de solvant, permet d'accéder, après de 3 à 5 heures, aux adduits de Biginelli correspondants avec de très bons rendements. Notant que, dans le but d'améliorer les résultats obtenus, d'autres acides de Bronsted ont été utilisés sous les mêmes conditions réactionnelles, mais le meilleur rendement demeure avec l'acide chloroacétique, comme le montre le tableau 1 et le schéma 5 [67]:

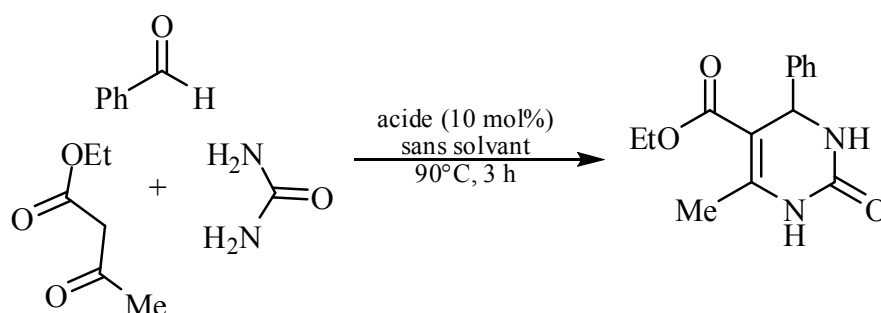
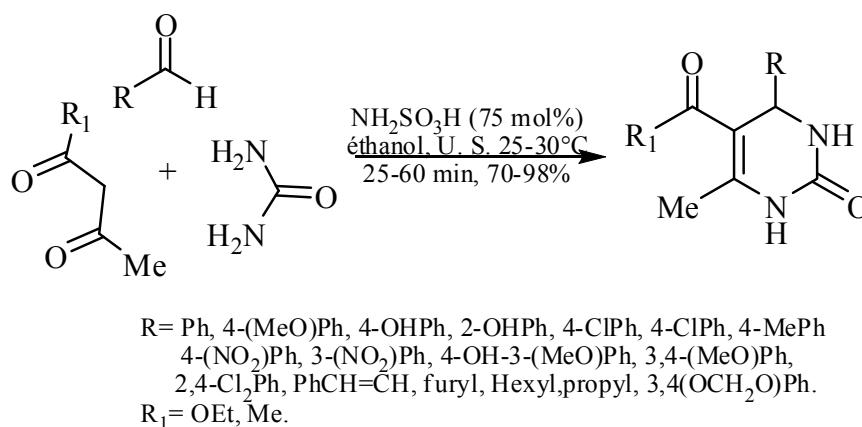


Schéma 5

Tableau 1 :

Acide (10 mol %)	Rendement (%)
acide chloroacétique	92
acide bromoacétique	80
acide acétique	80
acide trifluoacétique	72
acide trichloroacétique	71

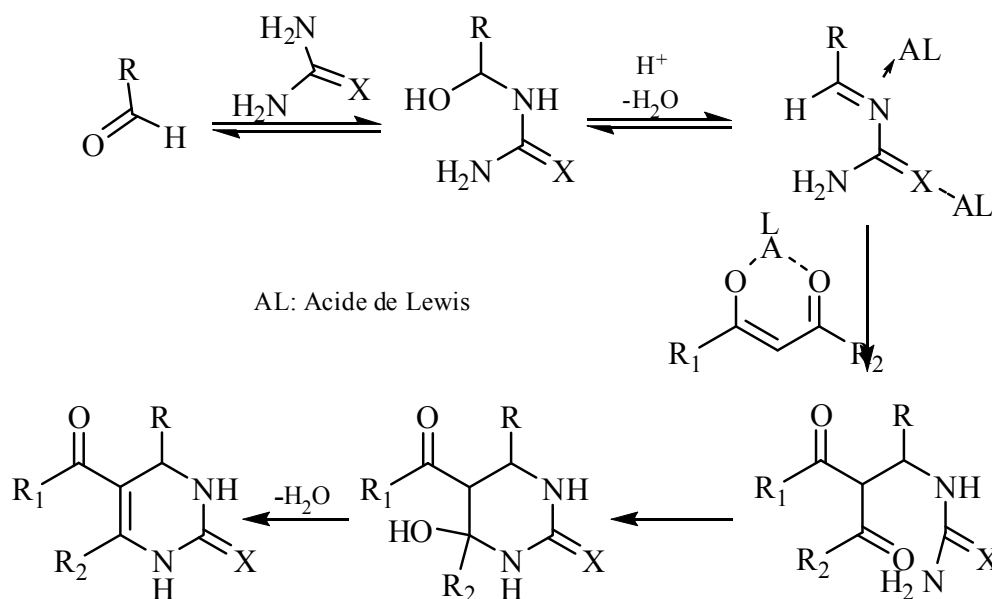
De plus, Jin et coll. [68] ont rapporté la synthèse des dihydropyrimidinones catalysée par l'acide amidosulfonique en chauffant à reflux d'éthanol. De bons rendements ont été obtenus. Ultérieurement, Li et coll. [69] ont pu réaliser la même réaction avec amélioration des rendements et des temps réactionnels en appliquant l'irradiation d'ultrasons (schéma 6).

**Schéma 6**II-2/ utilisation d'acides de Lewis :

Parmi les variantes de la réaction de Biginelli les plus courantes et les plus efficaces reste l'utilisation des acides de Lewis comme catalyseurs. Ce qui permet d'appliquer cette réaction avec augmentation considérable des rendements, sur un grand nombre d'aldéhydes non seulement aromatiques mais aussi aliphatiques et divers dérivés 1,3-dicarbonylés. La thiourée, moins réactive sous les conditions classiques de la réaction de Biginelli originale, réagit convenablement sous l'action d'acides de Lewis et donne des rendements comparables à ceux de l'urée.

A l'heure actuelle, plus de 40 acides de Lewis ont été employés avec succès, parmi lesquels on peut citer : BF₃OEt₂/CuCl [70], LaCl₃ [71,72], FeCl₃ [73-79], NiCl₂ [76,80], Yb(OTf)₃ [81-83], La(OTf)₃ [84], InCl₃ [85], InBr₃ [86], In(OTf)₃ [87], LiBr [88,89], CoCl₂ [72], BiCl₃ [90], LiClO₄ [91], Mn(OAc)₃ [92], ZrCl₄ [93,94], ZrOCl₂.8H₂O [94] Cu(OTf)₂ [95], CuCl₂, Cu(SO₄)₂ [96], Bi(OTf)₃ [97], CeCl₃ [98], VCl₃ [99], Zn(OTf)₂ [100,101], Sm(NO₃)₃ [102], SmCl₃ [103], SmI₂ [104], Ce(NO₃)₃ [105], B(OH)₃ [106], TMSCl/NaI [107], TMSOTf [108], Sr(OTf)₂ [109], Y(NO₃)₃.6H₂O [110], SbCl₃ [111], Fe(CFCO₂)₃/ Fe(CFSO₃)₃ [112], Ni(NTf₂)₂, Cu(NTf₂)₂ et Yb(NTf₂)₃ [113], TaBr₅ [114], TiCl₄. MgCl₂ (MgCl₂.4CH₃OH) [115], Bi(NO₃)₃ [116] Mg(ClO₄)₂ [117], Ca(NO₃)₂ [118a], Mg(NO₃)₂ [118b], Pb(NO₃)₂ [118c].

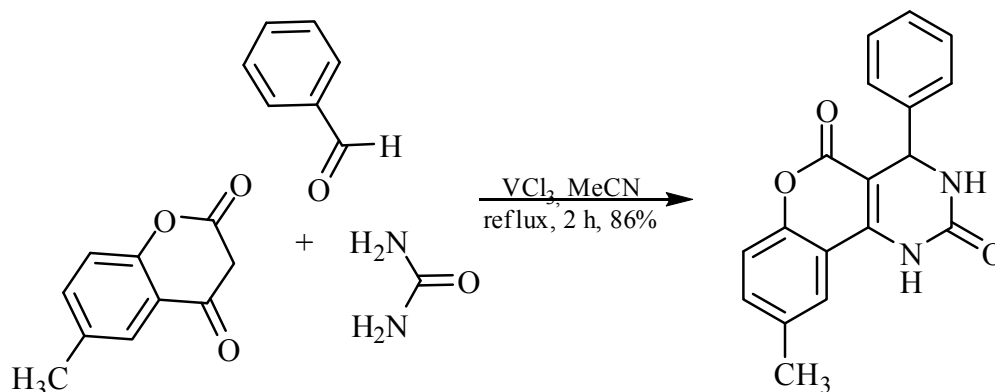
Les réactions de Biginelli catalysées par acides de Lewis, hormis de SbCl₃ [111], se déroulent selon le mécanisme de Kappe et l'amélioration réalisée peut être expliquée par la stabilisation de N-acylimine et de l'ion énolate par la coordination avec l'acide de Lewis [90,91,92,110] (schéma 7).

**Schéma 7**

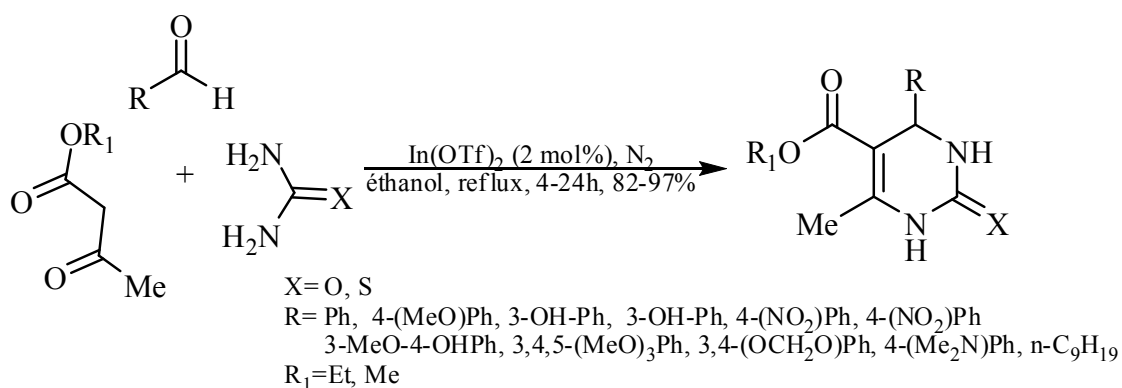
Généralement, les acides de Lewis engagés dans la réaction de Biginelli sont en général en quantités catalytiques (1-20 mol%), mais certains donnent de meilleurs résultats en quantités stœchiométriques tels que : $\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{CuCl}$ [70], $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [92]. Par ailleurs, avec quelques acides de Lewis comme : ($\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{CuCl}$ [70] et FeCl_3 [74]) l'ajout de quelques gouttes d'un acide de Bronsted (HCl) ou bien l'utilisation de l'acide acétique comme solvant (cas de $\text{B}(\text{OH})_3$) [106] est nécessaire afin d'effectuer la condensation. Notant que certains acides de Lewis sensibles à l'eau demandent alors des conditions anhydres et la présence d'azote, comme exemple ($\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{CuCl}$ [70], LiClO_4 [91], InCl_3 [85], $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ [97]).

Des conditions réactionnelles ainsi variées ont été appliquées. Certaines réactions sont menées au reflux du solvant utilisé ou bien à température ambiante, d'autres se déroulent sans solvant, en chauffant thermiquement ou bien par irradiation de micro-ondes. Dans ce qui suit nous allons exposer quelques exemples :

Sabitha et coll. [99] ont décrit une efficace condensation de divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques avec l'urée (thiourée) et quelques dérivés de 1,3-dicarbonyl, en présence d'une quantité catalytique (10 mol%) de VCl_3 , au reflux de MeCN, pendant 2 heures avec des excellents rendements; un exemple de cette réaction a été représenté dans le schéma ci-dessous (schéma 8).

**Schéma 8**

Un autre acide de Lewis efficace, le triflate d'indium $\text{In}(\text{OTf})_3$, a été également mis en œuvre [87]. En effet l'utilisation juste de 2 mol% de ce catalyseur dans la condensation de divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques avec l'acétoacétate d'éthyle et l'urée (thiourée) en chauffant à reflux de l'éthanol permet d'accéder aux dihydropyrimidin(thio)ones correspondantes avec des très bons rendements (schéma 9).

**Schéma 9**

Quelques dérivés de Bismuth [90, 97, 116] ont été utilisés avec succès, néanmoins le triflate de Bismuth ($\text{Bi}(\text{OTf})_3$) [97] reste le plus efficace car la réaction est menée à température ambiante et les rendements sont en général élevés, et les temps de réaction sont de 1 à 4 heures (schéma 10).

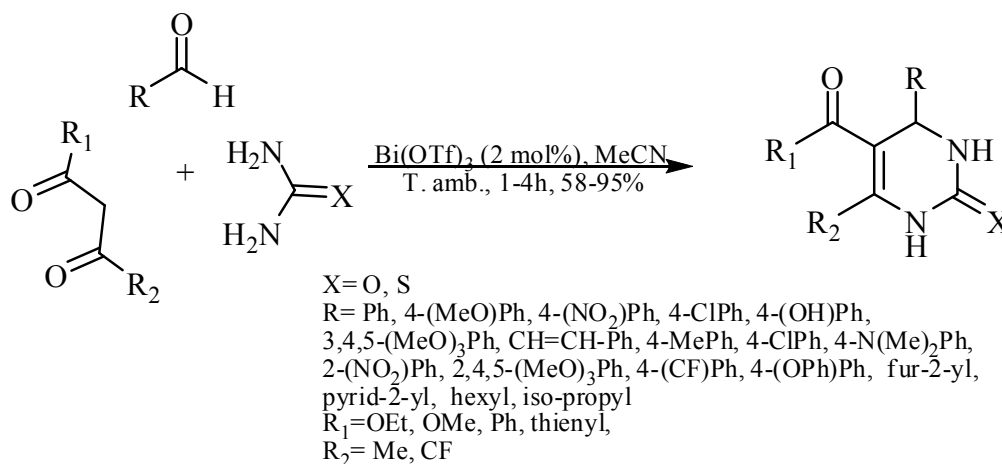


Schéma 10

Il existe d'autres catalyseurs permettant d'effectuer la réaction de Biginelli à température ambiante, dont les deux dérivés de triméthylsilane : TMSCl/NaI [107] et TMSOTf [108]. De plus avec ces catalyseurs les rendements sont excellents et la vitesse de la réaction très rapide, le temps réactionnel est d'ordre de quelques minutes. Il est intéressant de noter que le TMSOTf présente une activité catalytique puissante, et une quantité de 1 mol% donne les meilleurs résultats (schéma 11).

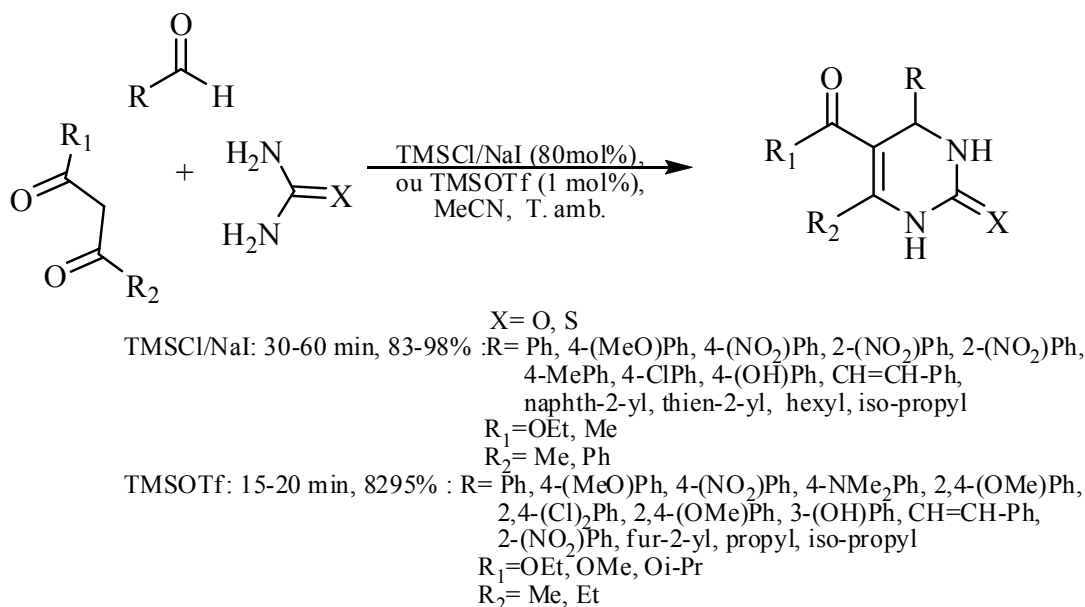


Schéma 11

Le groupe de Capanec [111] a rapporté l'utilisation d'un nouveau catalyseur, le trichlorure d'antimoine, et d'après son étude les dérivés de 1,3-dicarbonyle stériquement encombrés tels que l'isobuthylcétacétate de méthyle, réagissent mal dans la réaction de Biginelli catalysée par certains acides de Lewis comme Cu(OTf)_2

et BiCl_3 . Cependant l'utilisation des acides de Lewis suivant : $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ et SbCl_3 a permis d'augmenter le rendement et le SbCl_3 , avec une quantité stœchiométrique ou catalytique (20 mol%), donne les meilleurs résultats comme le montre le tableau 2 et le schéma 12 . De plus, Cepanec et coll.[111] ont proposé un mécanisme réactionnel différent de celui de Kappé. En effet, le premier intermédiaire a été obtenu par la condensation de l'urée avec la 2,4-dicétone, lequel ensuite réagit avec l'aldéhyde.

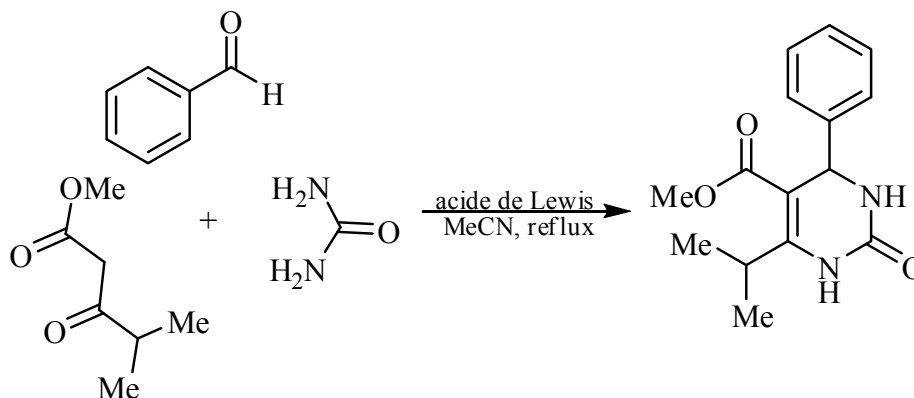


Schéma 12

Tableau 2 :

entrée	Acide de Lewis	Temps (heures)	Rendement (%)
1	BiCl_3 (10 mol%)	20	43
2	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mol%)	20	53
3	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (10 mol%)	20	64
4	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (10 mol%)	20	69
5	SbCl_3 (20 mol%)	18	77
6	SbCl_3 (100 mol%)	18	90

Des efforts considérables ont été consacrés au développement de la chimie verte, par la mise au point de réactions organiques en milieu aqueux. Dans ce contexte Suzuki et coll. [113] ont rapporté récemment une étude très importante prouvant que les triflimides de métaux tels que : $\text{Ni}(\text{NTf}_2)_2$, $\text{Cu}(\text{NTf}_2)_2$ et $\text{Yb}(\text{NTf}_2)_3$ exhibent une grande efficacité catalytique dans les réactions de Biginelli réalisées dans l'eau à température ambiante (Tableau 3, entrées:1, 2 et 3) , et supérieure encore que celle des dérivés triflates de métaux correspondants (Tableau 3, entrée : 4). Notant que l'addition d'un acide de Bronsted conduit à l'augmentation des rendements (Tableau 3, entrées : 5 et 6) (schéma 13).

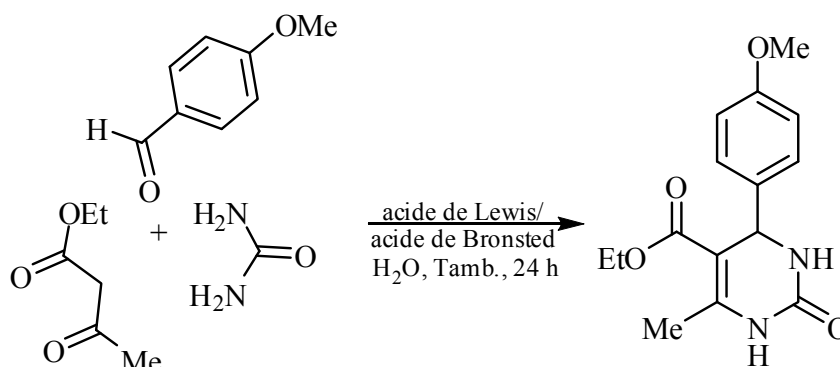


Schéma 13

Tableau 3:

entrée	Acide de Lewis (5 mol %)	Additif (5 mol %)	Rendement (%)
1	Cu(NTf ₂) ₂	-	65
2	Yb(NTf ₂) ₃	-	88
3	Ni(NTf ₂) ₂	-	59
4	Cu(OTf ₂) ₂	-	<10
5	Cu(NTf ₂) ₂	CF ₃ CO ₂ H	>95
6	Cu(NTf ₂) ₂	HCl	>95

De plus, l'utilisation de tétrachlorure de Zirconium comme catalyseur dans la réaction de Biginelli a été rapportée pour la première fois par Reddy et coll. [93]. La réaction exécutée en chauffant au reflux de l'éthanol durant 4-6 heures donne des rendements excellents avec l'urée ou thiourée. Une optimisation considérable, surtout au niveau des vitesses de réaction (15-30 minutes), a été rapportée ultérieurement [94] permet de préparer quelques dérivés de la dihydropyrimidithione, en travaillant dans un milieu aqueux (éthanol/eau ou bien eau). Dans le même travail, il est aussi rapporté l'utilisation de ZrOCl₂.8H₂O toujours dans un milieu aqueux; un exemple a été représenté dans le schéma ci-dessous (schéma 14).

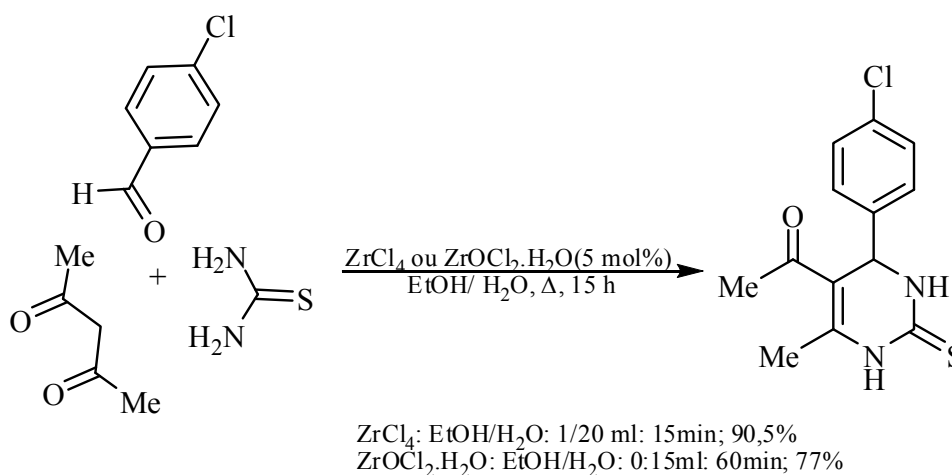
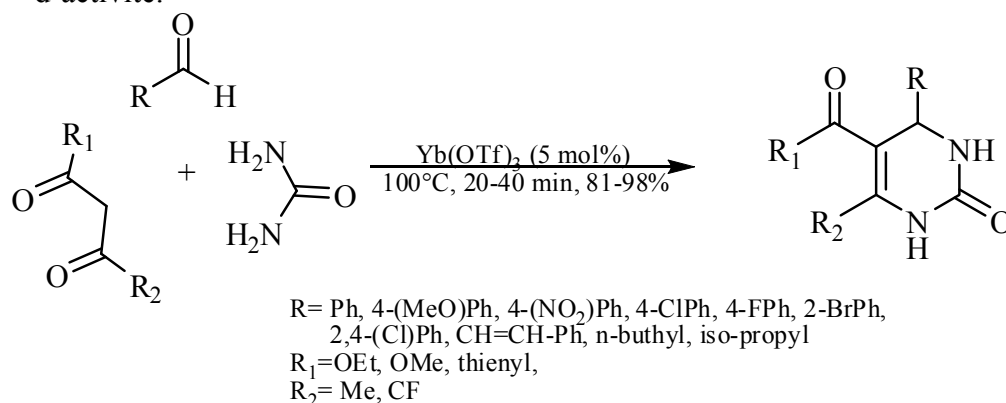
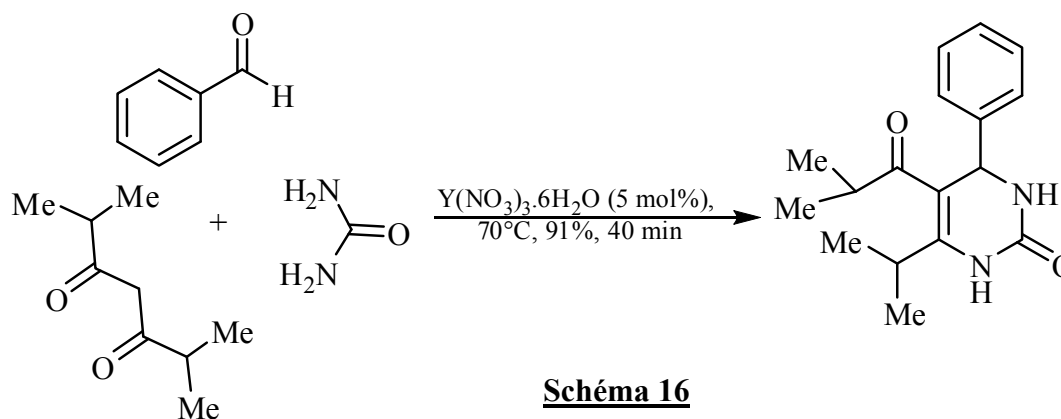


Schéma 14

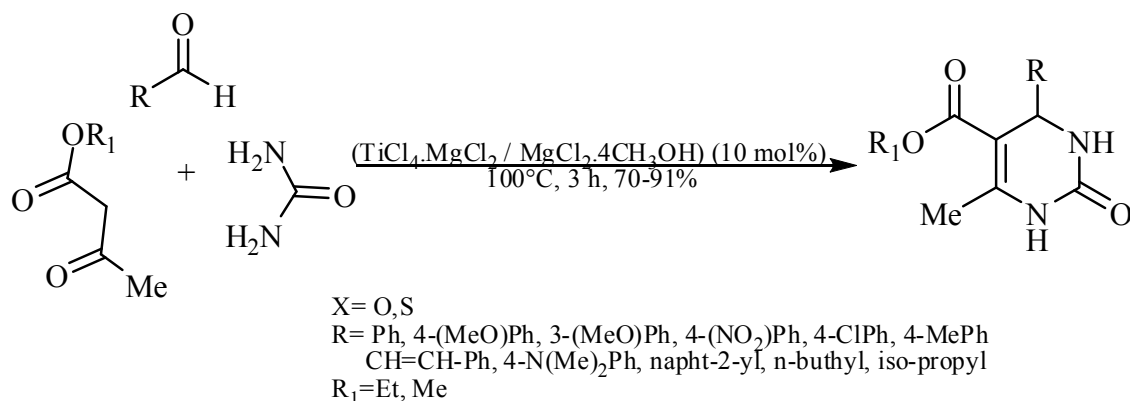
Une avancée tout à fait remarquable a été effectuée dans la synthèse organique et particulièrement dans la réaction de Biginelli, en mettant en œuvre les réactions en absence de solvant. Cette technique présente les avantages d'augmentation du rendement et de la vitesse de réaction, et ainsi la réduction de pollution. Le triflate de l'Ytterbium ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) est parmi les premiers acides de Lewis utilisés dans la réaction de Biginelli sans solvant [81]: la réaction se déroule avec divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques, urée et quelques dérivés de 1,3-dicarbonyle, en présence seulement de 5 mol % de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ et en chauffant à 100°C . Le temps réactionnels se réduit à 20 minutes pour les aldéhydes aromatiques et à 40 minutes pour les aldéhydes aliphatiques alors que les rendements sont quantitatifs (81-99%) (schéma 15). Il est intéressant de noter que ce catalyseur peut être réutilisé plusieurs fois, sans perte d'activité.

**Schéma 15**

De même, Nandurkar et coll. [110] ont pu réaliser la réaction de Biginelli avec succès en absence de solvant en utilisant de nitrate d'yttrium [$\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$], la réaction est très rapide (10-50 min) et donne de très bons rendements même avec les 1,3-dicarbonyles stériquement encombrés (schéma 16).

**Schéma 16**

D'après le travail rapporté par Hu et coll. [70], le TiCl_4 est un mauvais catalyseur de la réaction de Biginelli, mais plus récemment Kumar et Maurya ont rapporté une efficace condensation de Biginelli catalysée par le TiCl_4 mais en présence d'un additif (MgCl_2 ou $\text{MgCl}_2 \cdot 4\text{CH}_3\text{OH}$) [115]. Cette modification consiste à faire réagir, en chauffant à 100°C et sans solvant, divers aldéhydes aromatiques, urée (thiourée) et acétoacétate d'éthyle (2,4-pentadione) et permet d'accéder à de très bons rendements (70-91%) (schéma 17).



Une amélioration considérable a résulté en utilisant les acides de Lewis suivants : TaBr_4 [112], $[\text{Fe}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_3]$ ou $[\text{Fe}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3]$ [114], $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ [118], sans solvant.

L'irradiation par micro-ondes émerge, de plus en plus, comme une technique de choix dans la synthèse organique. Elle a été utilisée avec succès dans la réaction de Biginelli et permet de diminuer drastiquement les temps de réaction et d'augmenter les rendements. En effet Gohain et coll. [96] ont réalisé la condensation de Biginelli, en absence de solvant, catalysée par CuCl_2 ou $\text{Cu}(\text{SO}_4)_2$ en chauffant thermiquement et par irradiation au micro-onde (schéma 18), les rendements de deux procédures sont comparables mais la vitesse avec l'irradiation au micro-onde est plus de 60 fois plus rapide comme le montre le tableau 4.

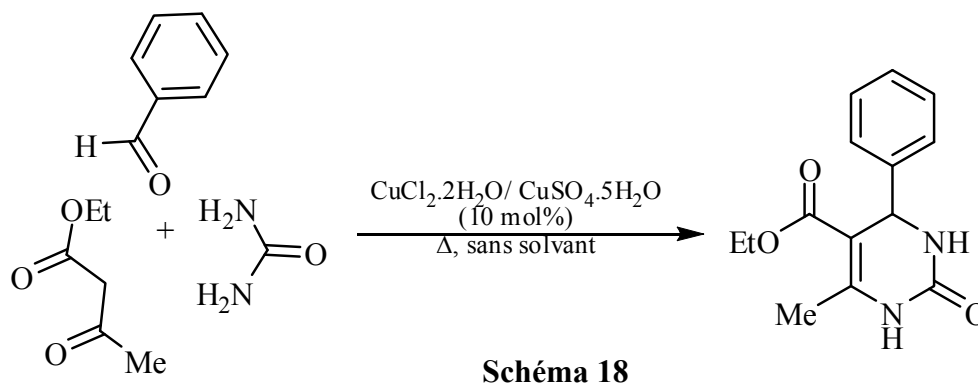
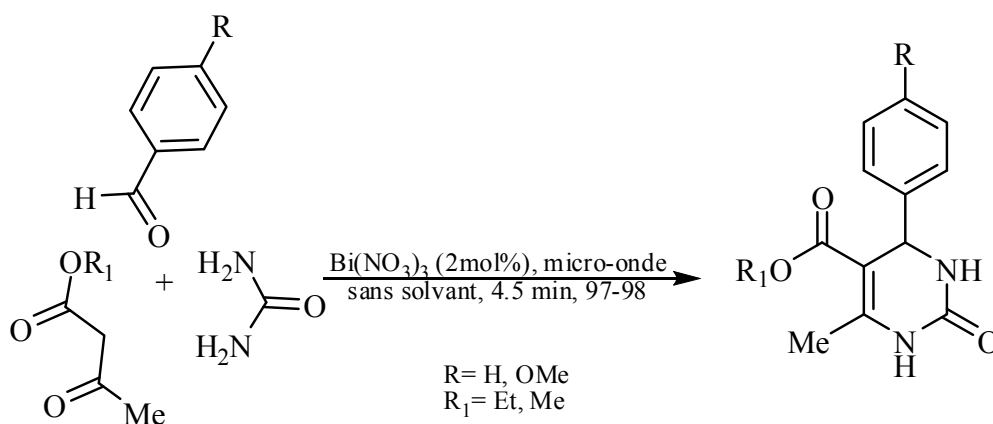


Tableau 4:

entrée	catalyseur	chauffage	Temps (minutes)	Rendement (%)
1	CuCl ₂ .2H ₂ O	100°C	60	96
2	CuCl ₂ .2H ₂ O	micro-onde	1	98
3	CuSO ₄ .5H ₂ O	100°C	70	96
4	CuSO ₄ .5H ₂ O	micro-onde	1	98

De même, Banik et coll. [116] ont rapporté la réaction de Biginelli catalysée par le Bi(NO₃)₃. La réaction s'effectue rapidement (5 minutes) et donne des rendements quantitatifs (97-98%), sous l'influence de l'irradiation de micro-onde, en absence de solvant (schéma 19). La même réaction, avec un chauffage classique de l'éthanol à reflux, demande 7 heures de réaction.



Une efficace synthèse d'une nouvelle série de 4-pyrazolyl(substitué)-3,4-dihydropyrimidin-1(1H)-(thio)ones a été rapportée par Zhang et coll. [117], par l'application de la condensation de Biginelli, catalysée par Mg(ClO₄)₂, de 1-phényl-5-(chlorophénoxy)-3-méthyl-4-formylpyrazole sur l'urée ou thiourée et quelques

dérivés de 1,3-dicarbonyles. La réaction est réalisée au reflux de l'éthanol sous l'influence de chauffage thermique ou d'irradiation d'ultrasons. Des bons rendements ont été obtenus avec les deux techniques, néanmoins la réaction est plus rapide en chauffant par ultrasons (schéma 20).

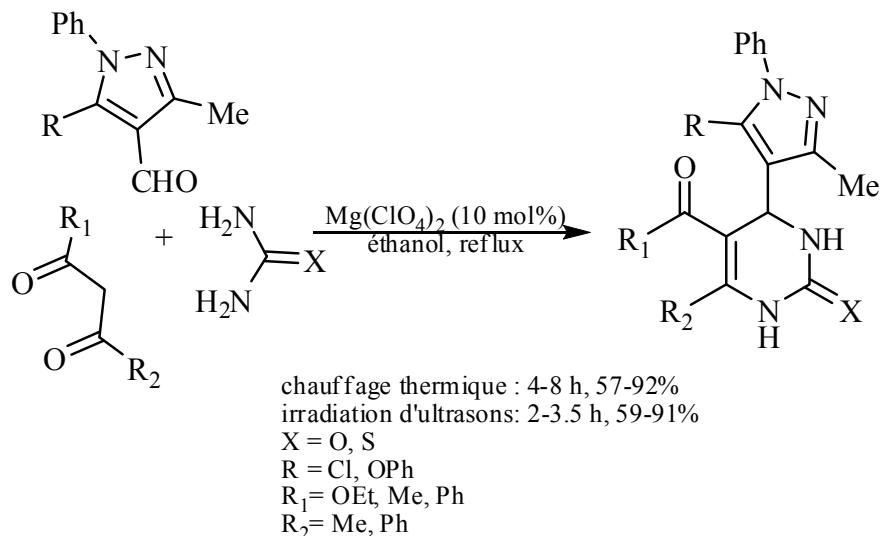


Schéma 20

Des dérivés métalliques d'acide sulfurique ont intervenu dans la réaction de Biginelli comme catalyseurs, jouant le rôle d'acide de Lewis et d'une source protique, en même temps [119-121]. En effet Khodaei et coll. [119] ont rapporté la réaction de Biginelli catalysée par $\text{Al}(\text{HSO}_4)_2$, réalisée dans le méthanol à reflux ou en chauffant à 120°C sans solvant, les deux conditions donnent d'excellents rendements et le temps réactionnel est plus court en absence de solvant (schéma 21).

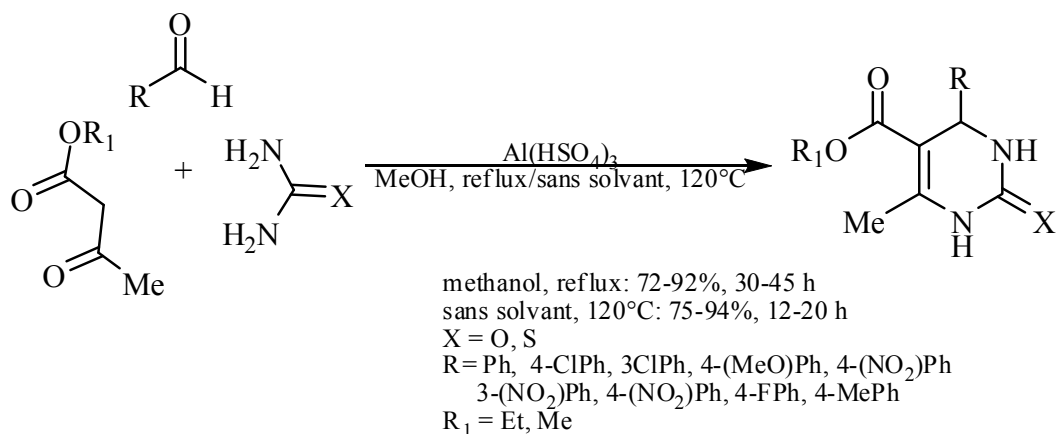


Schéma 21

De même, une efficace condensation de Biginelli catalysée par le potassium d'acide sulfurique KHSO_4 , décrite par Tu et coll. [120], se déroule dans l'éthylène glycol à 100°C et permet de préparer divers dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one avec des rendements quantitatifs (85-99%). Il est intéressant de noter que les dérivés biasaldéhydes réagissent bien dans ces conditions (schéma 22).

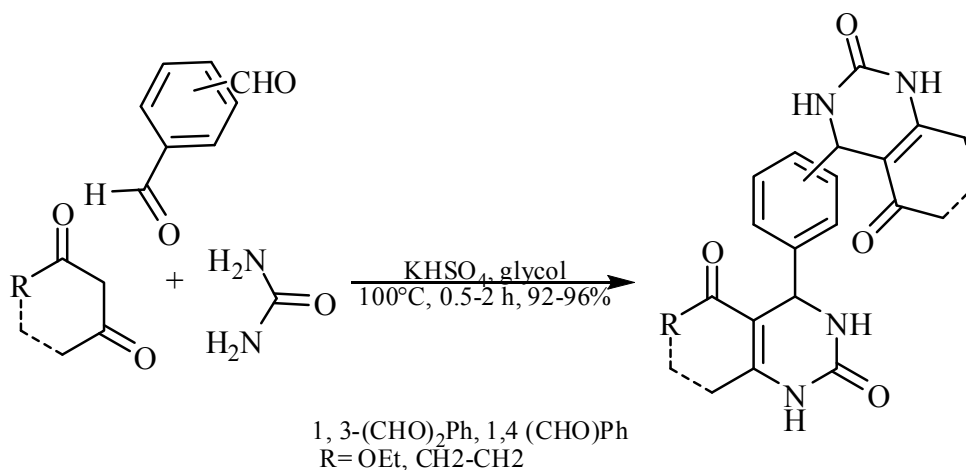


Schéma 22

Durant la dernière décennie d'importants efforts ont été consacrés au développement de catalyseurs sur support (catalyse hétérogène), capables de remplacer les catalyseurs solubles, pour les réactions de la chimie fine. Cette technique simplifie la purification du produit final avec des catalyseurs plus efficaces et réutilisables. La réaction de Biginelli se prête bien à ces conditions opératoires et des acides de Lewis supportés sur le gel de silice [122,123] lui ont été appliqués. En effet, les résultats rapportés par Choudhary et coll. [122] montrent que les halogénures de métaux (ZnCl_2 , GaCl_3 , InCl_3 , AlCl_3 et FeCl_3) supportés sur le gel de silice Si-MCM-41 ou montmorillonite K10 sont très efficaces et le $\text{FeCl}_3/\text{Si-MCM-41}$, sous micro-ondes et en absence de solvant, donne les meilleurs résultats (schéma 23 et tableau 5).

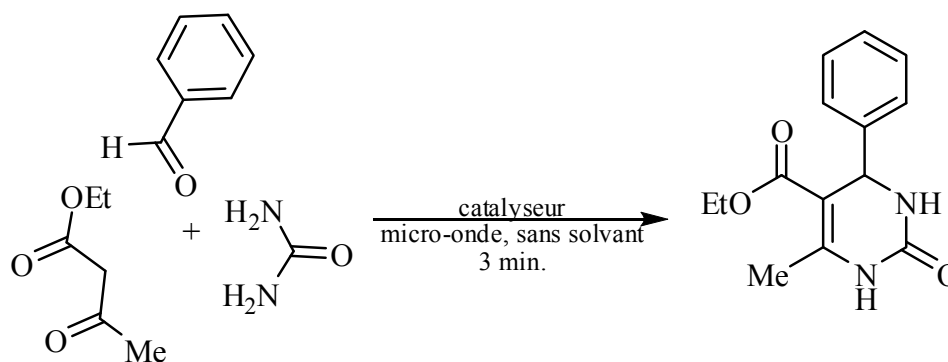


Schéma 23

Tableau 5 :

Catalyseurs	rendement (%)
ZnCl ₂ / montmorillonite K 10	79
GaCl ₃ / montmorillonite K 10	65
InCl ₃ / montmorillonite K 10	67
AlCl ₃ / montmorillonite K 10	77
FeCl ₃ / montmorillonite K 10	70
ZnCl ₂ / Si-MCM-41	63
GaCl ₃ / Si-MCM-41	48
InCl ₃ / Si-MCM-41	75
AlCl ₃ / Si-MCM-41	53
FeCl ₃ / Si-MCM-41	85
FeCl ₃ / Si-MCM-41 (2 ^{ème} réutilisation)	84
FeCl ₃	66

La réaction de Biginelli peut être aussi effectuée efficacement en utilisant le NaHSO₄-SiO₂, comme le montre le travail de Chari et Syamasundar [124] (schéma 24).

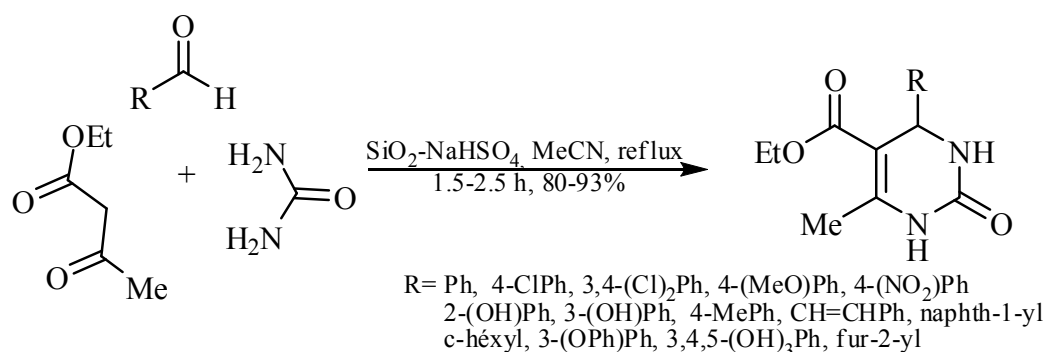


Schéma 24

Alum-SiO₂ [(KAl(SO₄)₂.H₂O)], a été également employé avec efficacité dans la réaction de Biginelli [125], en chauffant à 80°C et en absence de solvant pendant 4 à 6,5 heures). Les rendements se situent entre 62 et 97%, le schéma ci-dessous représente un exemple (schéma 25).

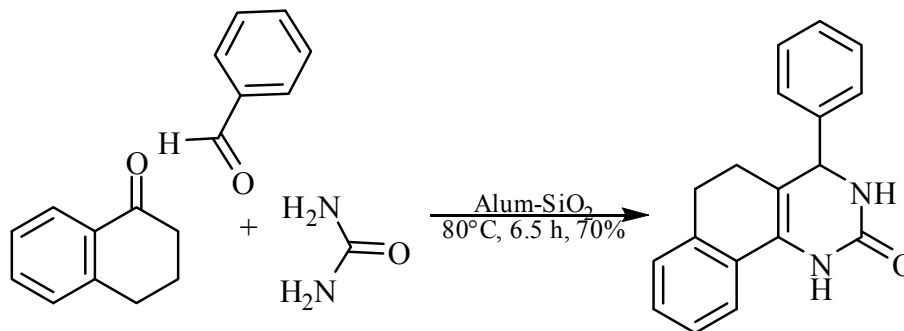


Schéma 25

II-3/ Utilisation des sels d'ammonium :

Les sels d'ammonium constituent également une bonne classe de catalyseurs dans la réaction de Biginelli. En plus de l'amélioration réalisée au niveau des rendements et des temps réactionnels par rapport aux conditions classiques, les sels d'ammonium présentent l'avantage d'être relativement faciles à utiliser et moins toxiques (chimie verte). Le premier dérivé utilisé est le chlorure d'ammonium (NH₄Cl) [126], dont le chauffage à 100°C avec divers aldéhydes (aromatiques et aliphatiques), l'urée (thiourée) et quelques dérivés de 1,3-dicarbonyle, sans solvant, permet d'accéder, après un temps réactionnel relativement court (3h), à une série de produits de Biginelli avec des rendements bons à modérés (42-90%). Ultérieurement, Stefani et coll. [127] ont réalisé la même condensation, sous irradiation d'ultrasons (U.S.) dans le méthanol absolu. Les adduits de Biginelli sont obtenus avec de bons rendements (65-90%) (schéma 26).

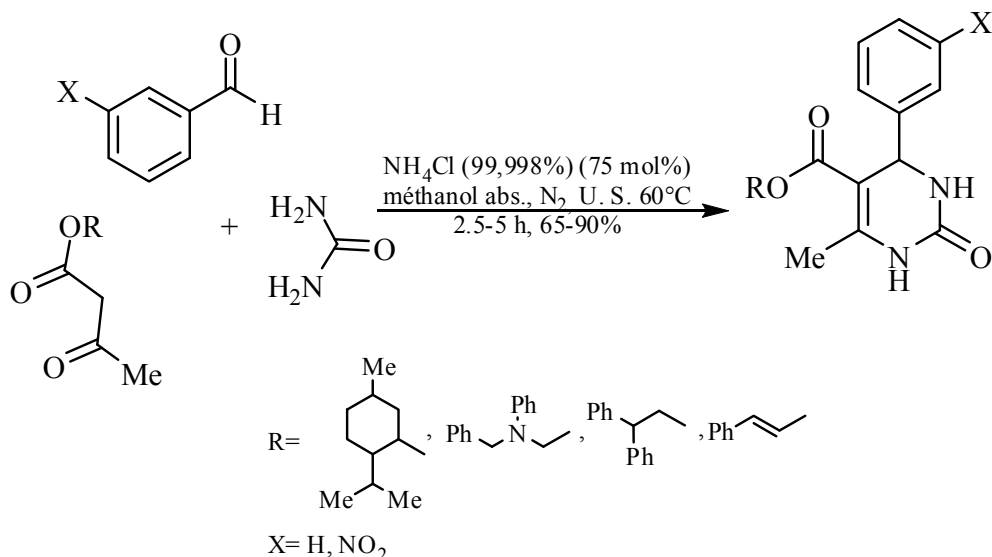


Schéma 26

Reddy et coll. [128] ont utilisé un autre dérivé, le bromure de N-butyl-N,N-diméthyl- α -phényléthylammonium. Une amélioration de rendement a été observée et le temps réactionnel est ramené entre 20 et 60 minutes. La réaction se déroule sans solvant avec un chauffage à 100°C . Plus tard, et avec le même succès et sous les mêmes conditions, la condensation de Biginelli a été réalisée en utilisant le chlorure de benzylammonium comme catalyseur, et permet de préparer une série de DHPM différemment substituées parmi lesquelles le très important dérivé, le monastrol. Notant que l'utilisation du trifluoroacétoate d'éthyle comme 1,3-dicarbonyle dans cette synthèse ne donne que le hétérocycle [129] (schéma 27).

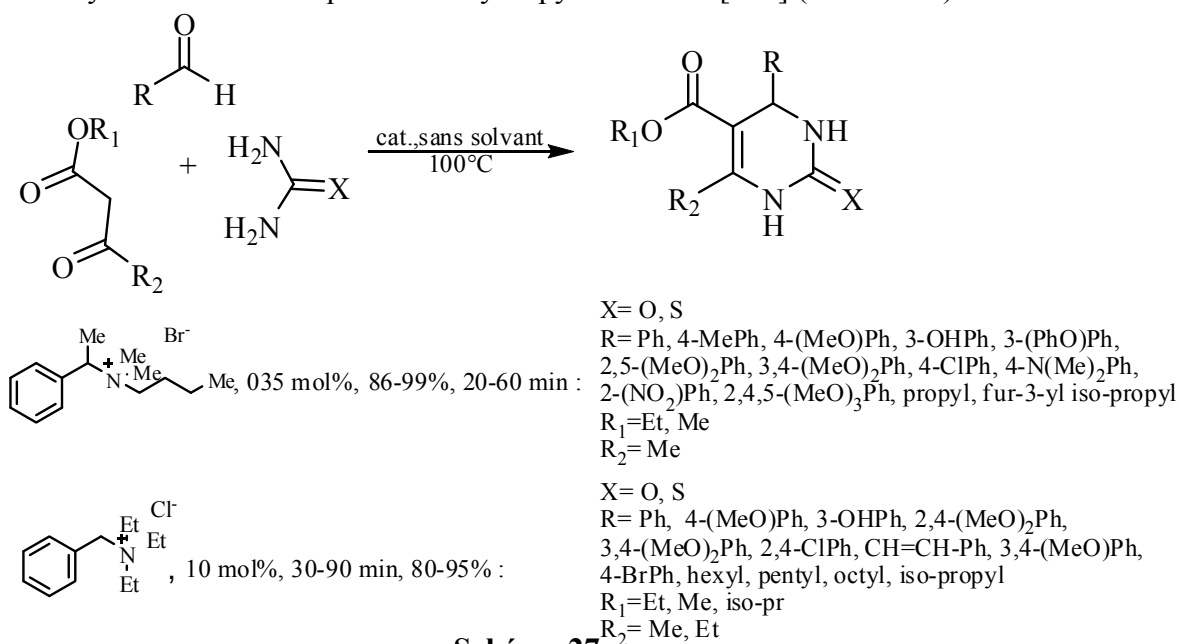


Schéma 27

Dans l'objectif de développer une synthèse énantiosélective Mabry et Ganem [130] ont proposé l'utilisation de sels d'ammonium de quelques amines secondaires chirales comme catalyseurs, parmi lesquels le sel de la L-proline méthyle ester. Malheureusement, après un chauffage de 18 heures à reflux se l'éthanol, les produits de Biginelli sont obtenus sous forme racémiques, avec des rendements de faibles à bons, en fonction des réactifs utilisés, comme le montre le tableau 6 et le schéma 28.

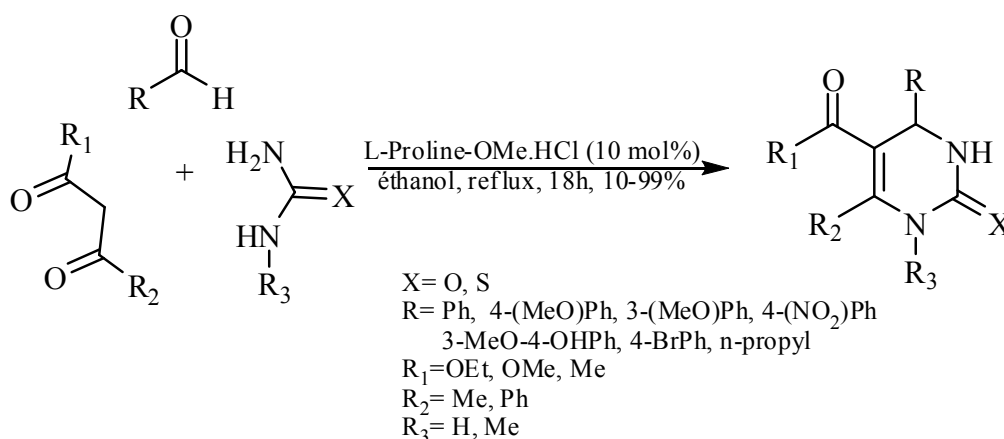


Schéma 28

Tableau 6 :

Entrée	R	R ₁	R ₂	X	Rendement (%)
1	Ph	Me	OMe	O	99
2	Ph	Me	Me	O	66
3	Ph	Ph	OEt	O	10
4	Ph	Me	OMe	S	30

II-4 / utilisation de hétéropolyacides :

L'utilisation des hétéropolyacides (HPA) comme catalyseurs dans la synthèse organique connaît un intérêt croissant, grâce notamment à leurs propriétés intrinsèques (acidité forte, non toxiques, grande stabilité, recyclage facile...). Pour la réaction de Biginelli, la première utilisation d'un hétéropolyacide sous forme d'un sel d'argent ($\text{Ag}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) a été rapportée par Yadav et coll. [131] qui chauffent leurs mélanges réactionnels, à 80°C, dans l'eau ou l'éthanol. Les rendements sont quantitatifs avec les aldéhydes aromatiques (hétéroaromatiques) ou aliphatiques, avec l'urée et la thiourée et les temps de réactions sont relativement courts (2,5-4,5 h). Heravi et coll. [1312,133] ont ultérieurement utilisé $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (acide 12-Tungstophosphorique) ou $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (acide 12-molybdophosphorique) dans l'acide acétique à reflux, mais une diminution du rendement et augmentation de temps

réactionnel ont été observées comme la montre le tableau 7. De leur côté, Rafiee et Jafari [134] ont travaillé avec $H_3PW_{12}O_{40}$ ou $H_3PMo_{12}O_{40}$, ou encore $H_4SiW_{12}O_{40}$, comme catalyseurs, en chauffant au reflux de l'acétonitrile pendant une heure (tableau 7 : entrées 4, 5 et 6) (schéma 29).

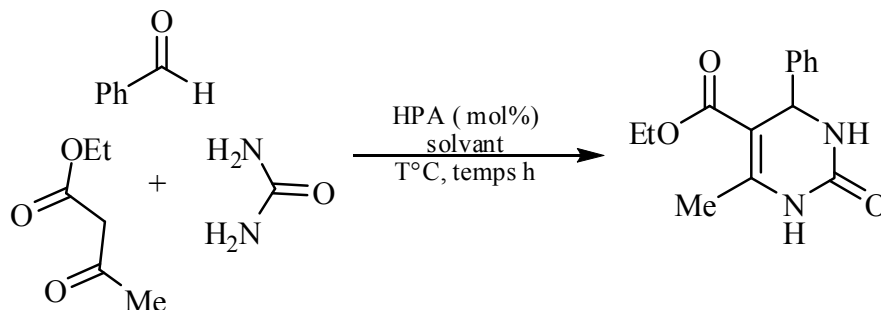


Schéma 29

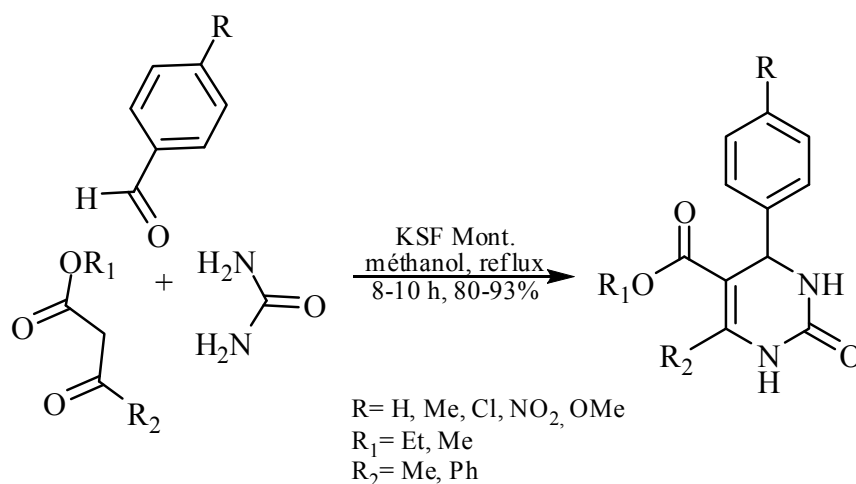
Tableau 7:

Entrée	HPA(mol%)	Solvant	Temps (heures)	Rendement (%)
1	$Ag_3PW_{12}O_{40}$ (10 mol %)	H_2O ou $EtOH$, 80°C	4, 3	92, 95
2	$H_3PW_{12}O_{40}$ (2 mol%)	$AcOH$, 100°C	6-7	75
3	$H_3PMo_{12}O_{40}$ (2 mol%)	$AcOH$, 100°C	5	80
4	$H_3PW_{12}O_{40}$ (5 mol%)	$MeCN$, 80°C	1	92
5	$H_3PMo_{12}O_{40}$ (8 mol%)	$MeCN$, 80°C	1	87
6	$H_4SiW_{12}O_{40}$ (5 mol%)	$MeCN$, 80°C	1	93

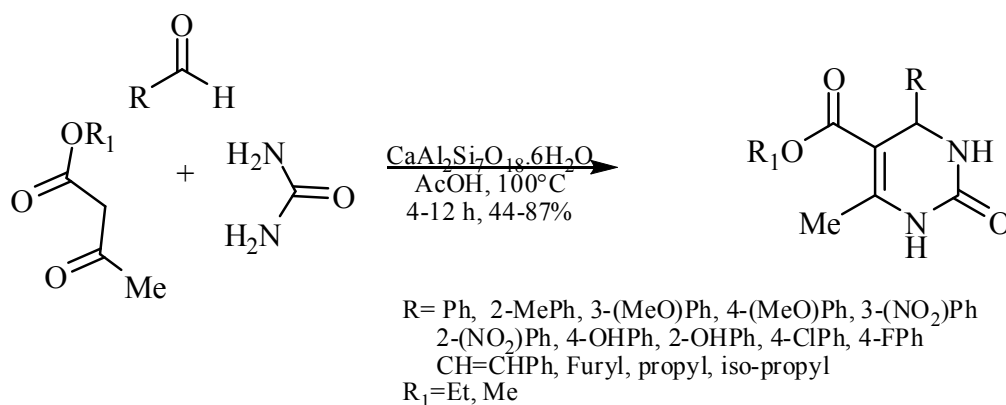
Un autre hétéropolyacide a donné d'excellents rendements. Il s'agit de l'acide 11-molybdo-1-vanadophosphorique ($H_4PMo_{11}O_{40}$) [135].

II-5/ Utilisation d'acides solides :

La catalyse de la condensation de Biginelli par les acides solides a été également étudiée. En effet, Bigi et coll.[136] ont rapporté la condensation de Biginelli en utilisant le KSF et sans solvant en chauffant à 130°C. Les rendements modérés et le temps réactionnel lent (48 heures) limitent l'application de cette variante. Cependant, l'optimisation chimique de cette procédure réalisée ultérieurement par Lin et coll. [137] utilisant le méthanol comme solvant permet d'aboutir aux résultats très performants que ce soit au niveau du rendement (80-93%) ou du temps réactionnel (8-10 heures) (schéma 30).

**Schéma 30**

De même, Tajbakhsh et coll. [138] ont effectué la condensation de Biginelli en utilisant un acide solide naturel, la zéolite (CaAl₂Si₇O₁₈.6H₂O). La réaction se déroule dans l'acide acétique glacial à 100°C et les rendements sont bons (60-87%) à partir d'aldéhydes aromatiques obtenus, alors que les aldéhydes aliphatiques réagissent plus lentement et donnent des rendements plus faibles (44-46%) (schéma 31).

**Schéma 31**

II-6/ Utilisation de polymères :

La catalyse de la réaction de Biginelli par les polymères a été également rapportée. En 1998, Kappe et coll. [139] ont effectué la condensation de Biginelli de divers aldéhydes aromatiques, urée et acétoacétate d'éthyle en présence de polyphosphate ester (PPE) dans le THF à reflux, une augmentation de 20-40% de rendement par rapport à la procédure originale de Biginelli a été réalisée alors que le temps réactionnel reste un peu lent (15 heures). Ensuite, le groupe de Kappe et coll., dans une autre publication [140], ont pu réaliser cette réaction en 90 secondes avec

augmentation du rendement en appliquant l'irradiation par micro-ondes, en absence de solvant (schéma 32).

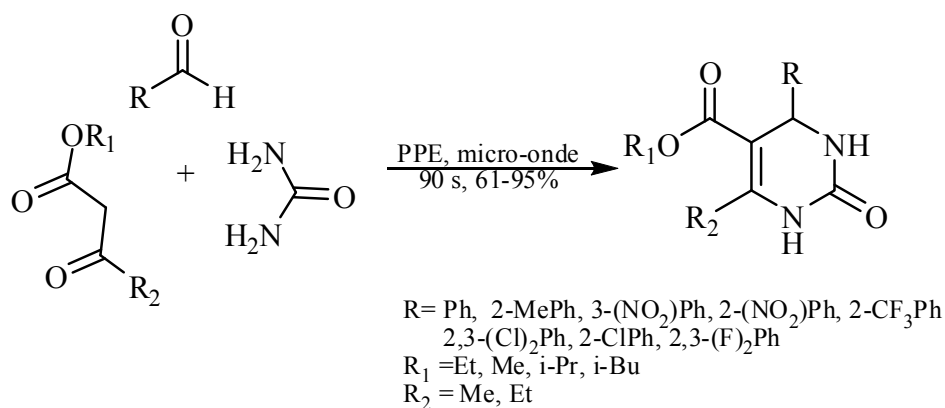


Schéma 32

Puis, Dondoni et Massi [141] ont rapporté l'utilisation de l'acide de Lewis, lanthanide (III) supporté sur une résine (Amberlyst 15 et Ambersep 900 OH). Les inconvénients de cette variante sont : le temps réactionnel très lent (48 h), une mise en œuvre un peu difficile notamment au niveau de purification et l'utilisation de l'urée en excès (3 fois) par rapport à l'aldéhyde et au 1,3-dicarbonyle (schéma 33).

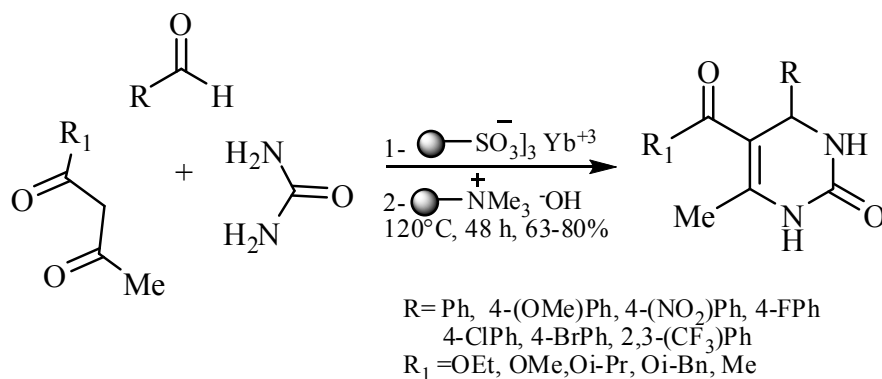


Schéma 33

Récemment, Sabitha et coll. [142] ont décrit une efficace réaction de Biginelli catalysée par l'oxyde de cérium supporté sur le polymère de vinylpyridine (4vp-co-dvb), la réaction réalisée dans l'eau à 80°C, donne, en général, de meilleurs rendements (schéma 34).

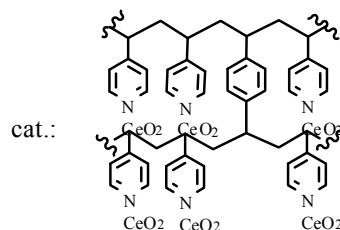
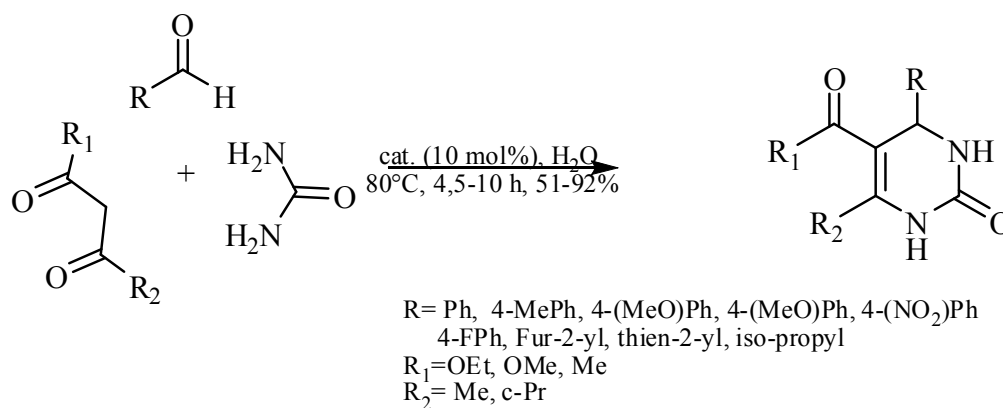


Schéma 34

De plus, Polshettiwar et Varma [143] ont pu préparer divers dérivés de 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin(2,1-d)one, avec de très bons rendements et en 20 minutes, sous catalyse de l'acide polystyrènesulfonique (APPS) dans l'eau et sous l'irradiation de micro-ondes (schéma 35).

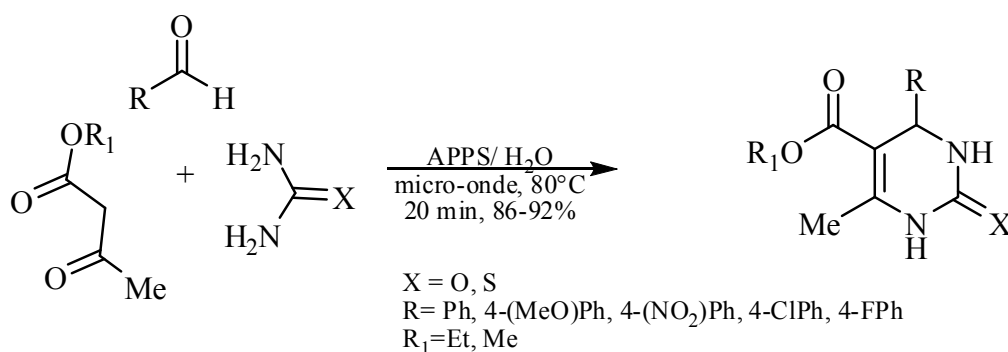


Schéma 35

II-7/ Utilisation de liquides ioniques :

En 2001, Peng et Deng. [144] ont élaboré une méthodologie de chimie verte pour la réaction de Biginelli, utilisant les liquides ioniques comme catalyseurs et en absence de solvant, la réaction se déroule à 100°C en présence d'une quantité catalytique du liquide ionique, en l'occurrence de 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate (BMImBF₄) ou 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium hexafluoroborate

(BMImBF₆). Cette méthodologie présente les avantages suivants : rendements élevés même avec les aldéhydes aliphatiques et le 2,4-pentadione (85-98%), temps réactionnels relativement courts (30 minutes), une mise en œuvre facile (schéma 36).

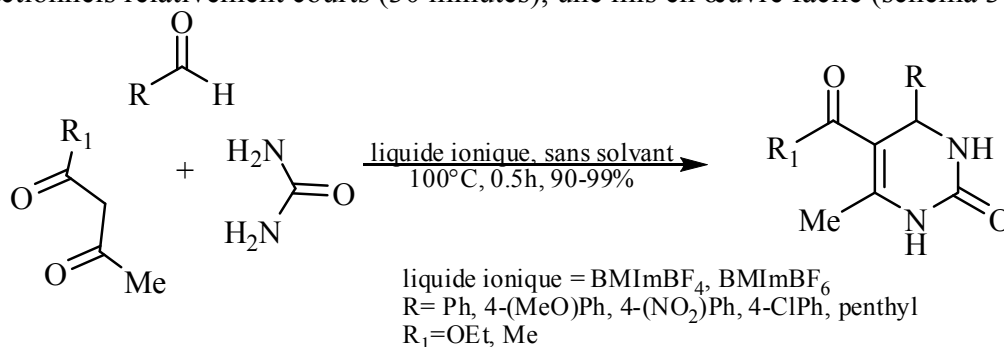


Schéma 36

II-8/ Utilisation de résines échangeuses d'ions :

La catalyse de la réaction de Biginelli par les résines échangeuses d'ions a été également rapportée dans la littérature [145-148]. En effet, Joseph et coll. [146] ont réalisé la condensation de divers aldéhydes avec l'urée et quelques dérivés de 1,3-dicarbonyle sous l'action de Nafion NR-50, à reflux d'acétonitrile anhydre et sous l'atmosphère d'azote. La réaction donne des bons rendements même avec les aldéhydes aliphatiques (82-85%), avec un temps réactionnel de 3 à 6 heures (schéma 37). Notons qu'ils ont essayé d'autres résines échangeuses d'ions sous les mêmes conditions mais le Nafion NR-50 donne les meilleurs résultats.

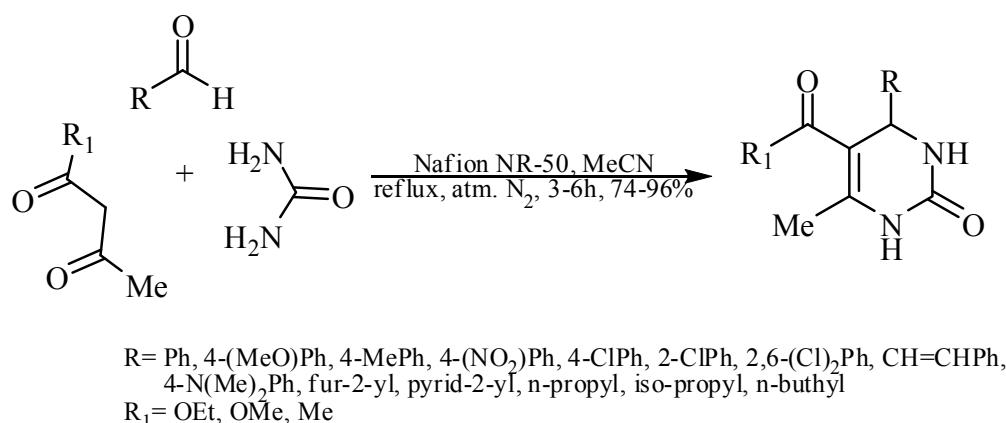


Schéma 37

La réaction originale de Biginelli ne permet pas la préparation des DHPM N,N'-disubstituées. Cependant cela est devenu possible par l'utilisation d'une résine échangeuse d'ions [149], Dowex-50W, comme catalyseur dans la condensation de

divers aldéhydes aromatiques avec la N,N'-diméthylurée et quelques dérivés de 1,3-dicarbonyle en chauffant à 130°C durant 3 heures, avec des rendements acceptables. De même, selon cette réaction, la condensation de N-méthylurée avec l'acétoacétate d'éthyle et le 3,4-nitrobenzaldéhyde permet d'accès au N-méthyl-dihydropyrimidinones correspondantes avec des bons rendements, alors que les dérivés de dihydropyrimidinones non substituées sont obtenus avec des rendements quantitatifs (schéma 38).

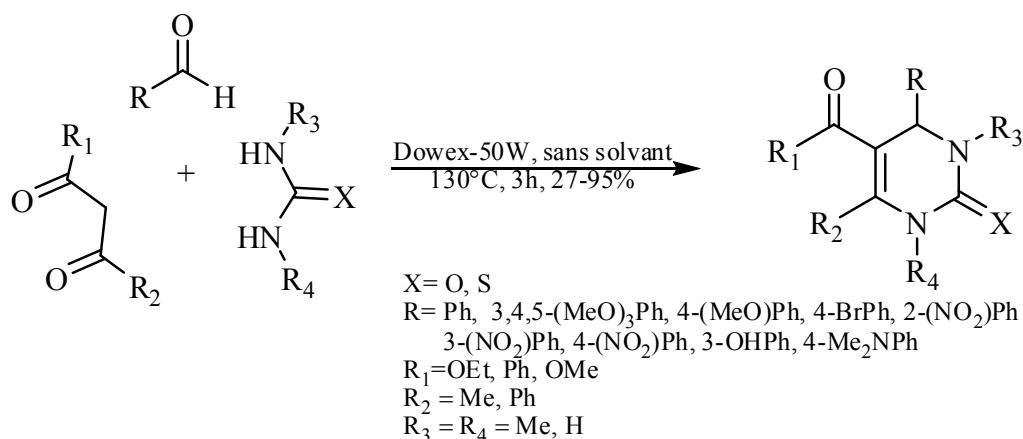


Schéma 38

II-9/ Utilisation d'autres catalyseurs :

D'après le travail de Bhosale et coll. [150], la condensation de Biginelli de divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques, urée et acétoacétate d'éthyle, peut être également réalisée avec succès en utilisant l'iode (I₂) comme catalyseur. De très bons rendements ont été obtenus (69-95%) avec un temps réactionnel de 3 à 4.7 heures, notant que les aldéhydes aliphatiques donnent les faibles rendements, le schéma 38 expose un exemple de cette réaction :

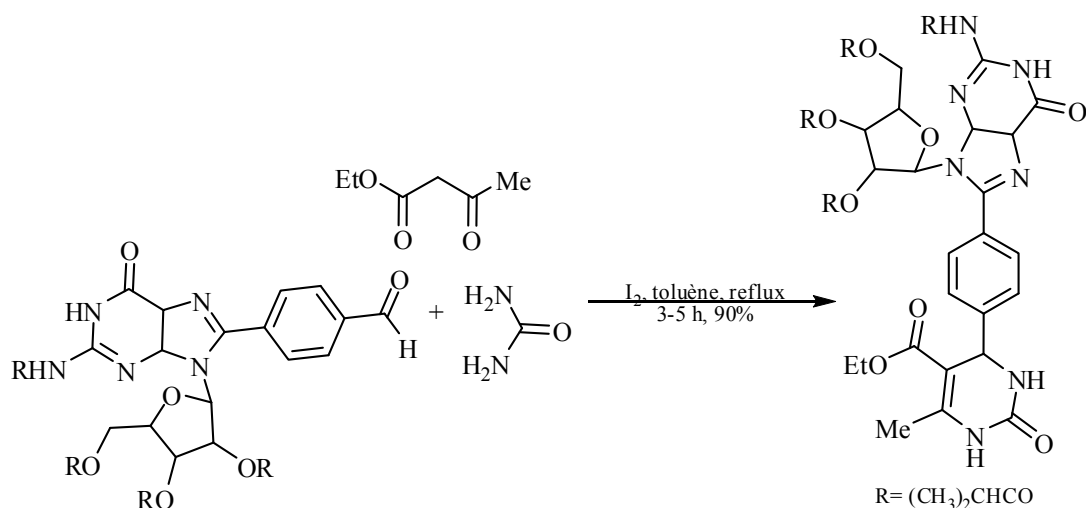


Schéma 38

Le chauffage au reflux de l'éthanol de trois composés de la réaction de Biginelli, pendant 8 à 12 heures, en présence de l'acide de trichloroisocyanurique (TCCA) conduit également à la formation de dihydropyrimidinones avec de très bons rendements. Alors que l'exécution de cette réaction dans l'éthanol ou DMF sous l'influence de micro-ondes permet bien sûr d'accélérer la réaction (3 min) mais conduit à une diminution de 2 à 12% du rendement [151](schéma 39).

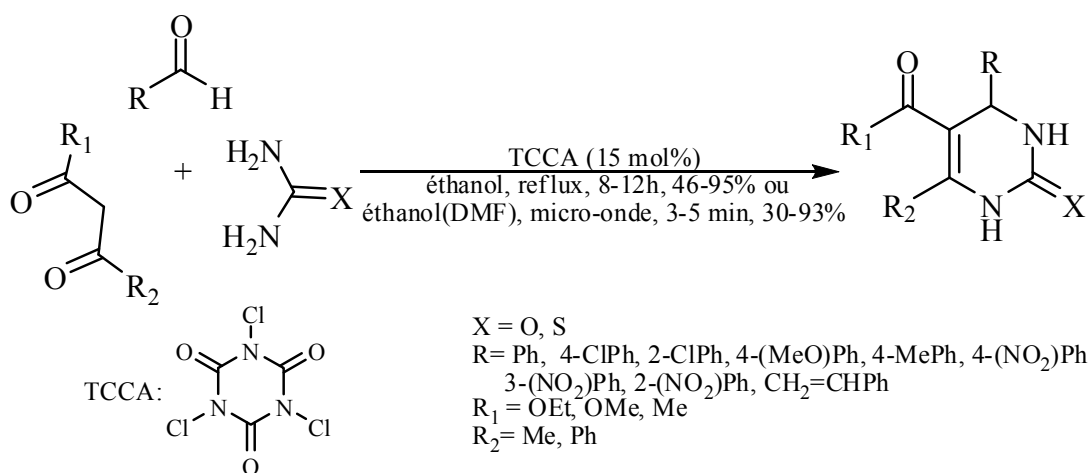


Schéma 39

Une autre procédure douce et simple rapportée par Zumpe et coll. [152] permet de réaliser la condensation de Biginelli de divers aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques avec l'urée ou thiourée et l'acétoacétate d'éthyle ou la 2,4-pentadione en présence d'une quantité stœchiométrique de l'anhydride propane

phosphorique (T3P) en chauffant à reflux de l'acétoacétate d'éthyle pendant 6 heures, le rendement de cette réaction dépend fortement des réactifs utilisés (schéma 40).

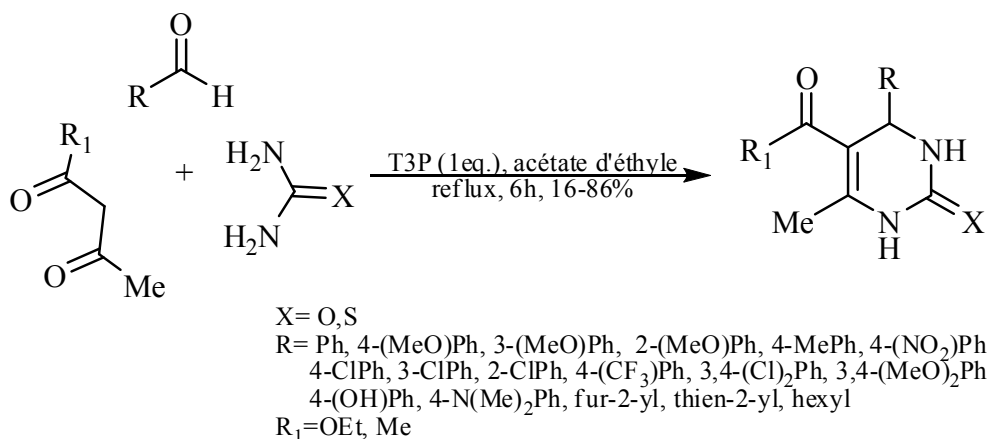


Schéma 40

Kumar et coll. [153] ont réussi à mettre en évidence une condensation de Biginelli en utilisant l'enzyme *Saccharomyces cerevisiae* comme catalyseur. La réaction est lente (24 h), se déroule à température ambiante, avec divers aldéhydes aromatiques, l'urée (thiourée) et l'acétoacétate d'éthyle (méthyle) et donne des rendements bons à modérés (62-84%) (schéma 41).

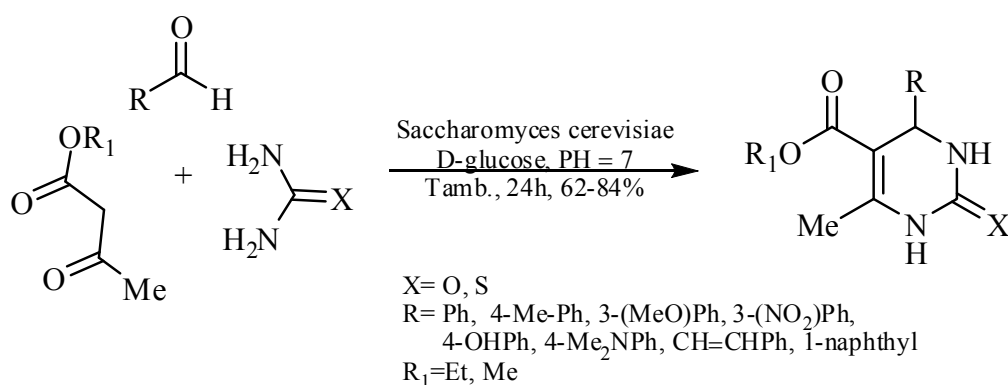


Schéma 41

II-10/ Utilisation de la synthèse en phase solide :

Une variante visant à améliorer la purification de produit de Biginelli consiste à utiliser un dérivé d'urée greffé sur une résine. Cette méthode permet le couplage de ce greffon, avec excès, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'aldéhyde dans le THF à 56°C et sous l'action de l'acide chlorhydrique pour donner par simple clivage avec un

mélange de TFA/CH₂Cl₂ suivi par une filtration, les produits de Biginelli correspondants purs avec un rendement de 67 à 98% (schéma 42) [154].

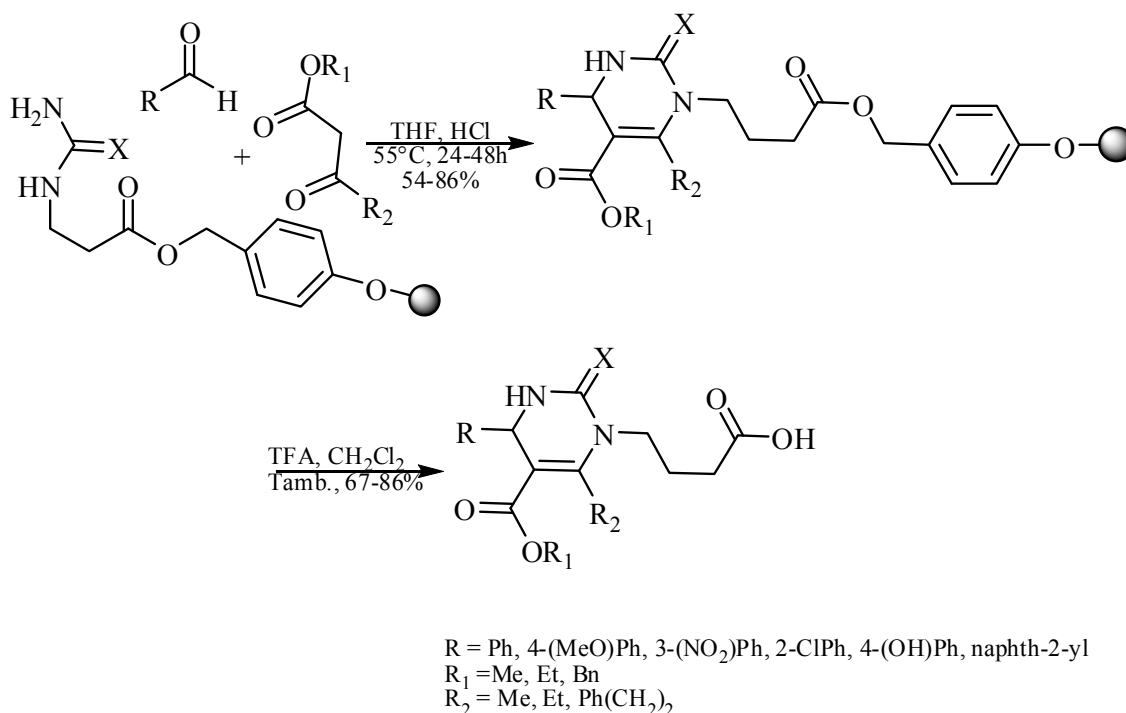
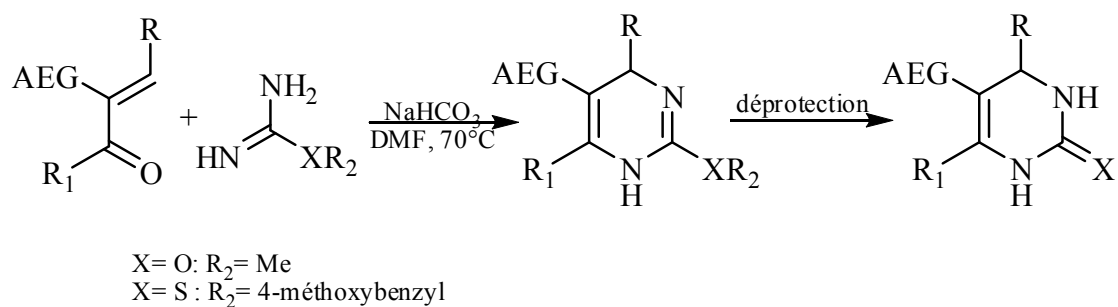


Schéma 42

II-6/ autres variantes à étapes multiples :

Plusieurs méthodes, en deux étapes au moins, de préparation des DHPM ont été examinées [8,10,155-157]. La plus simple et la plus utile est la réaction d'Atwal, connue comme « modification d'Atwal ». Cette variante met en jeu les mêmes réactifs de la condensation de Biginelli, et consiste à faire réagir, en présence d'une base faible (NaHCO₃), l'urée ou thiourée protégées (O ou S substituées) avec l'énone, qui a déjà été préparé à partir d'une condensation de Knoevenagel d'un aldéhyde et un dérivé de 1,3-dicarbonyle. La déprotection des 1,4-dihydropyrimidines obtenues en utilisant de l'acide chlorhydrique (pour X = O) ou TFA/EtSH (pour X = S) permet en fin d'accéder aux produits de Biginelli désirés [8] (schéma 43).



Schema 43

D'autres voies, tout à fait efficaces, mises en œuvre par Shutalev et coll. [156,157] permettent de préparer les produits de Biginelli avec des bons rendements, fondées sur la condensation d' α -tosylurée ou thiourée substituées sur l'énolate de β -cétoesters ou de 1,3-dicarbonyles, suivie par une réaction de déshydratation des 4-hydroxyhexahydropyrimidine-2-(thio)ones résultantes (schéma 44).

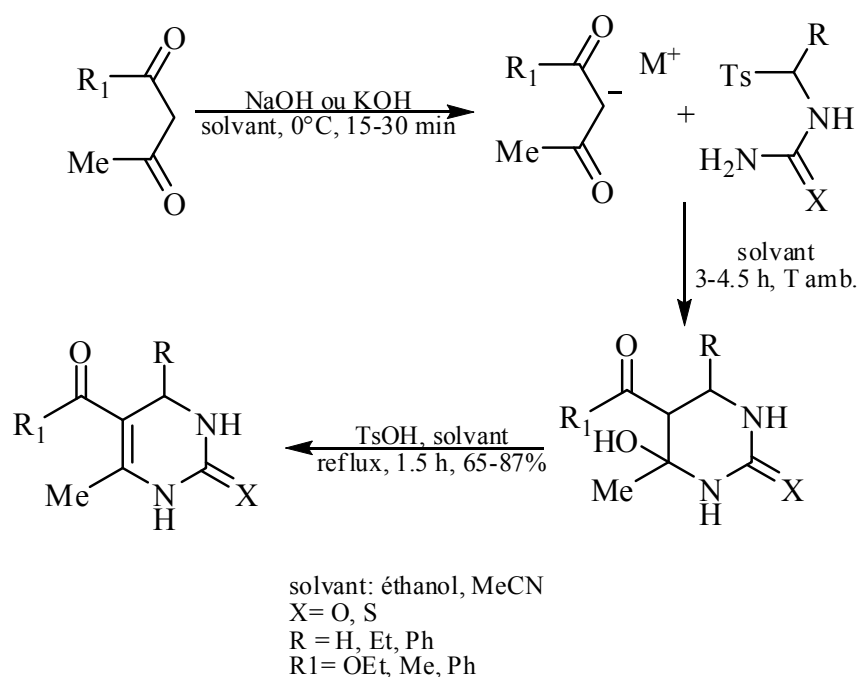
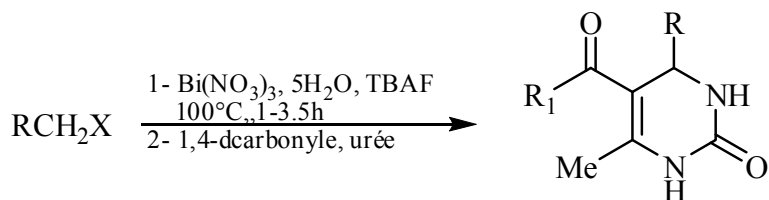


Schéma 44

Khodaei et coll. [158] ont proposé une autre alternative en remplaçant les aldéhydes par les halogénures de benzyle. Ils procèdent d'abord à une réaction d'oxydation de l'halogénure de benzyle par l'action de $Bi(NO_3)_3 \cdot H_2O$ à $120^\circ C$ dans un liquide ionique comme solvant, le tetrabutylfluoroammonium (TBAF), et l'aldéhyde résultant, avec de très bons rendements, est ensuite impliqué dans une

réaction de Biginelli après l'addition de l'urée et l'acétoacétate d'éthyle ou 2,4-pentadione. Des très bons rendements ont été obtenus (77-98%) avec un temps réactionnel de 1.5 à 6 heures (schéma 45). L'inconvénient majeur de cette méthode est l'obtention des faibles rendements (>30%) avec les halogénures d'alkyles aliphatiques.



1,3-dicarbonyl = acétoacétate d'éthyle: 120°C, 0.5-1 h, 77-90%
 = 2,4-pentadione: 80°C, 0.5-1.2 h, 79-98%

X = Br, Cl

R = Ph, 4-MePh, 4-(NO₂)Ph, 4-ClPh, 3-ClPh, 2-ClPh
 4-FPh, 4-BrPh, nphth-2-yl

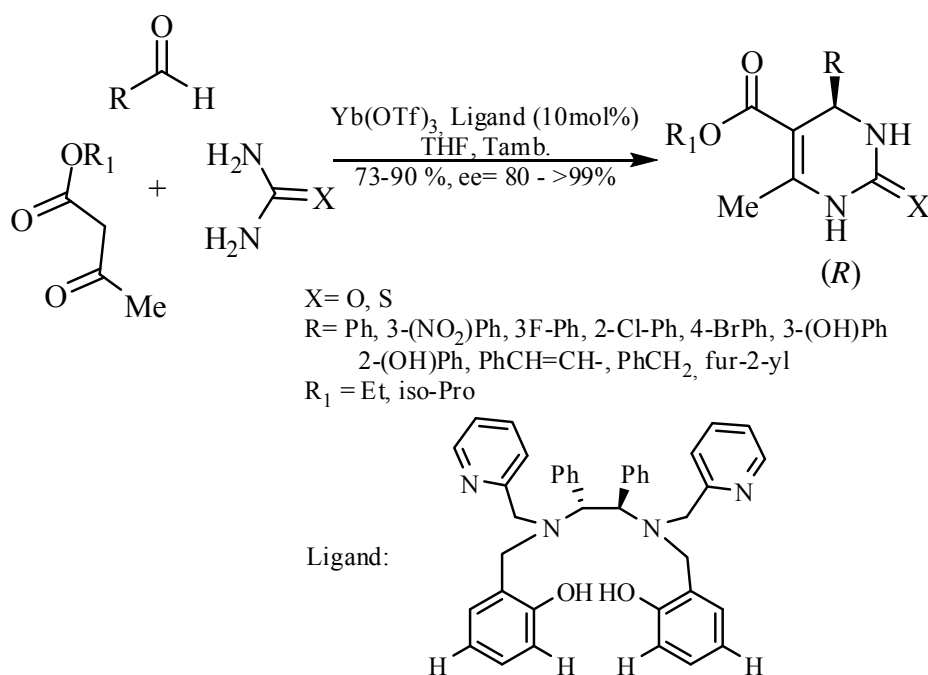
R₁ = OEt, Me

Schéma 45

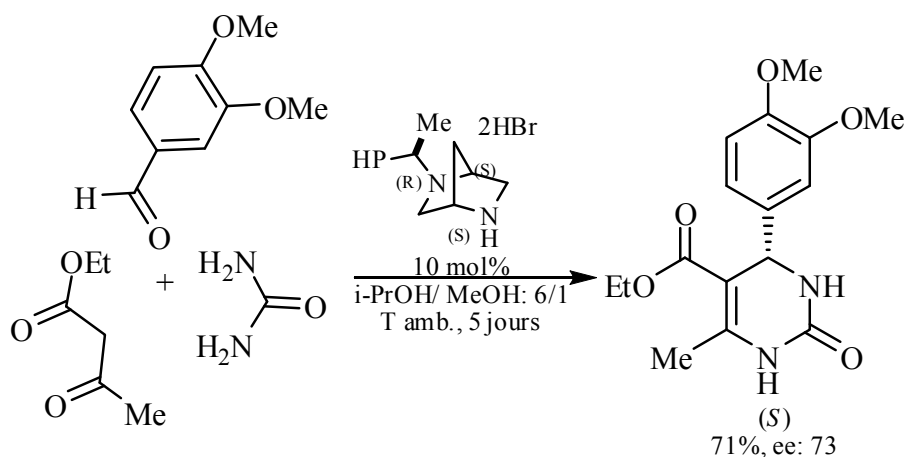
III/ Synthèse asymétrique de la réaction de Biginelli :

Comme nous l'avons déjà mentionné, la molécule de Biginelli contient un centre asymétrique. Il apparaît, par ailleurs, que l'activité biologique d'une molécule est intimement liée à sa stéréochimie. Par conséquent, il était naturel de tenter de préparer des DHPM énantiomériquement pures et plusieurs tentatives infructueuses sont décrites en partant d'acétoacétates chiraux [159], d'aldéhydes chiraux dérivant de carbohydrates [160,161] ou des aminoacides [162].

La première synthèse asymétrique a été rapportée, en 2003, par Juaristi et coll. [163] sous catalyse asymétrique. La procédure consiste à faire réagir les trois composés (benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle et urée, en présence d'un acide de Lewis (CeCl₃ ou InCl₃) et d'un ligand chiral (des amides ou sulfamides). L'excès énantiomérique obtenu, relativement faible de 40% a été amélioré par Huang et coll. [12] en utilisant le Yb(OTf)₃ en présence d'un autre type ligand chiral facilement accessible (schéma 46): on arrive à des excès énantiomériques de 80 à 99%, avec des rendements excellents.

**Schéma 46**

Des organocatalyseurs chiraux, sous forme de sels d'ammonium, ont été également utilisés mais sans grande réussite. Cependant, récemment, il est rapporté que l'utilisation de trois dérivés de (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptane, sous forme justement de sel d'ammonium, donnaient des résultats prometteurs et, la meilleure énantiosélectivité a été atteinte avec la condensation de la 3,4-diméthoxybenzaldéhyde sur l'urée et l'acétoacétate d'éthyle, dans le mélange isopropanol-méthanol, en présence de 10 mol% de (1*S*, 2*S*)-(2)-[(*R*)-phényléthyl]-(2,5)-diazabicyclo[2,2,1]heptane (schéma 47) [164].

**Schéma 47**

Chen et coll. [13] ont, pour leur part, pu réaliser une efficace réaction de Biginelli énantiosélective en utilisant un dérivé de BINOL phosphorique chiral comme catalyseur, avec un excès énantiomérique de 88 à 98,5% et des rendements de 40 à 86%; quelques exemples de cette procédure sont représentés dans le schéma ci-dessous (schéma 48).

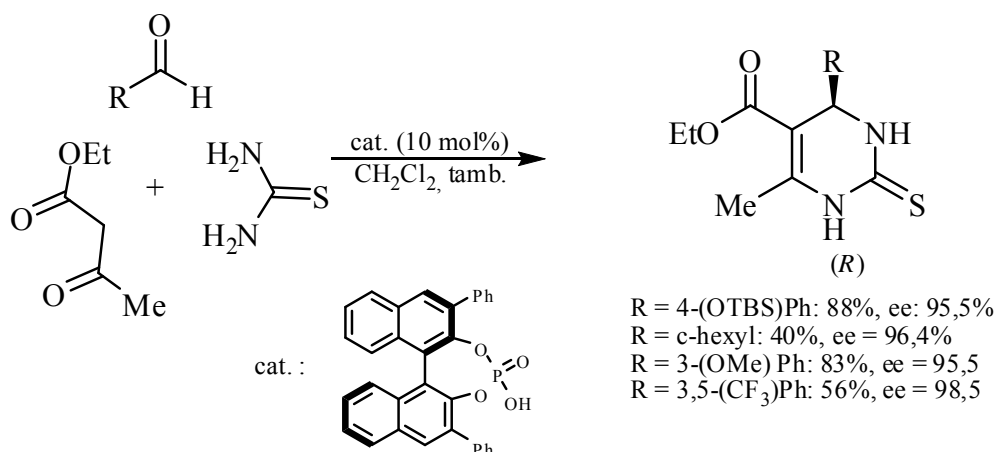
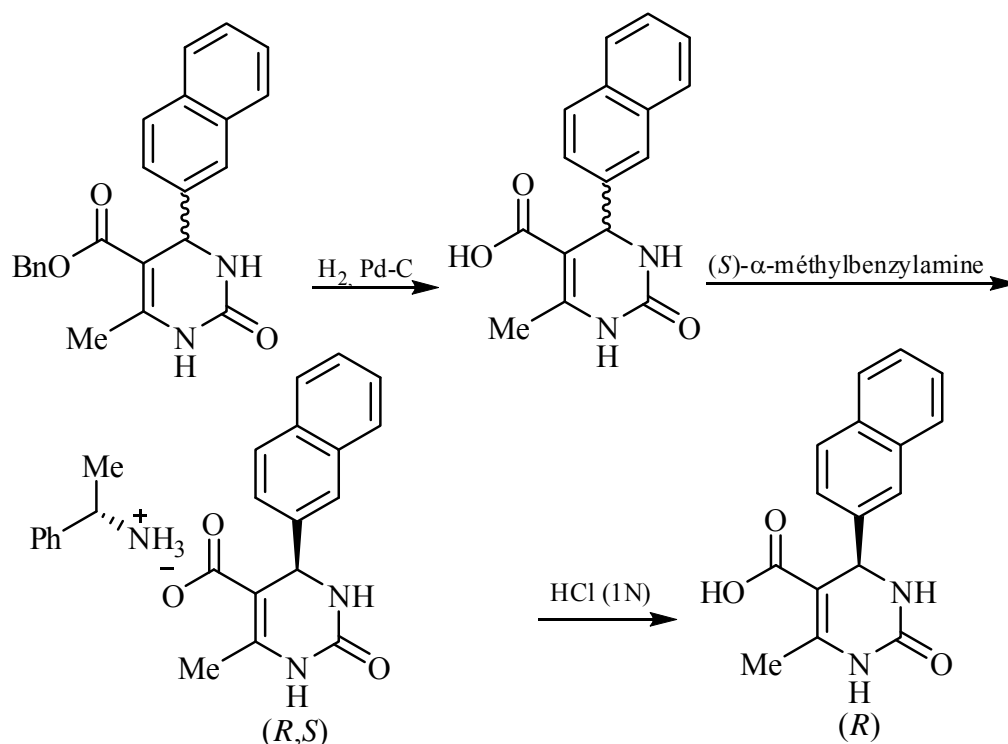


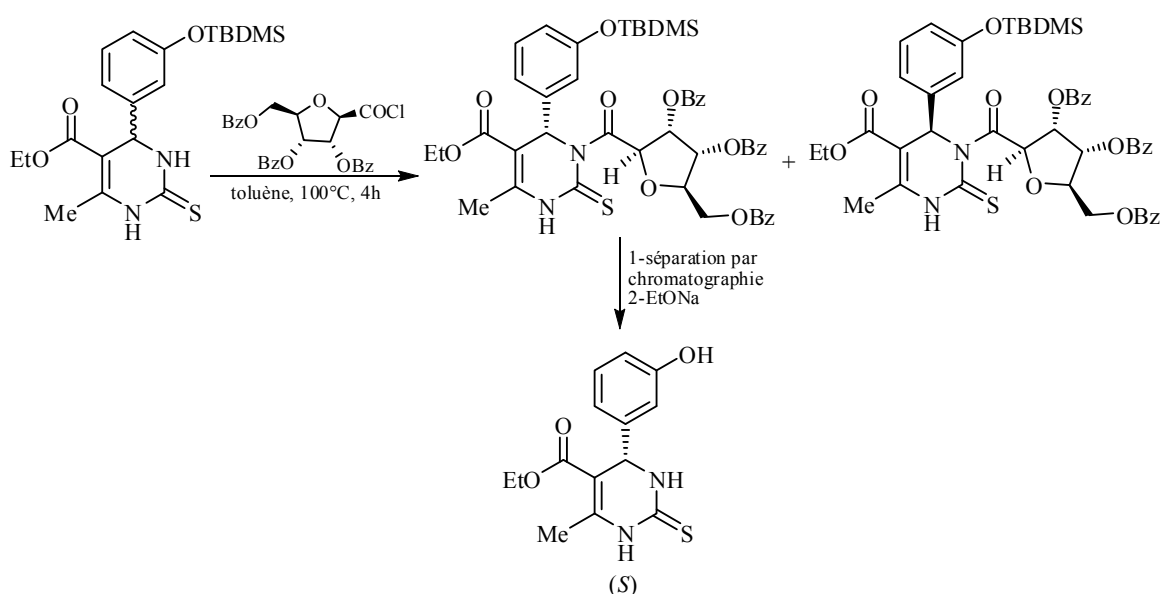
Schéma 48

La synthèse asymétrique de Biginelli reste peu développée, les chercheurs se sont tournés vers la résolution des mélanges racémiques, afin d'obtenir des molécules de haute pureté optique. En effet, diverses techniques ont été appliquées. Parmi lesquelles, nous citons la cristallisation fractionnée avec des sels chiraux, la résolution chimique par condensation sur un réactif asymétrique, et la séparation sur des colonnes chromatographique préparatives chirales [165-167].

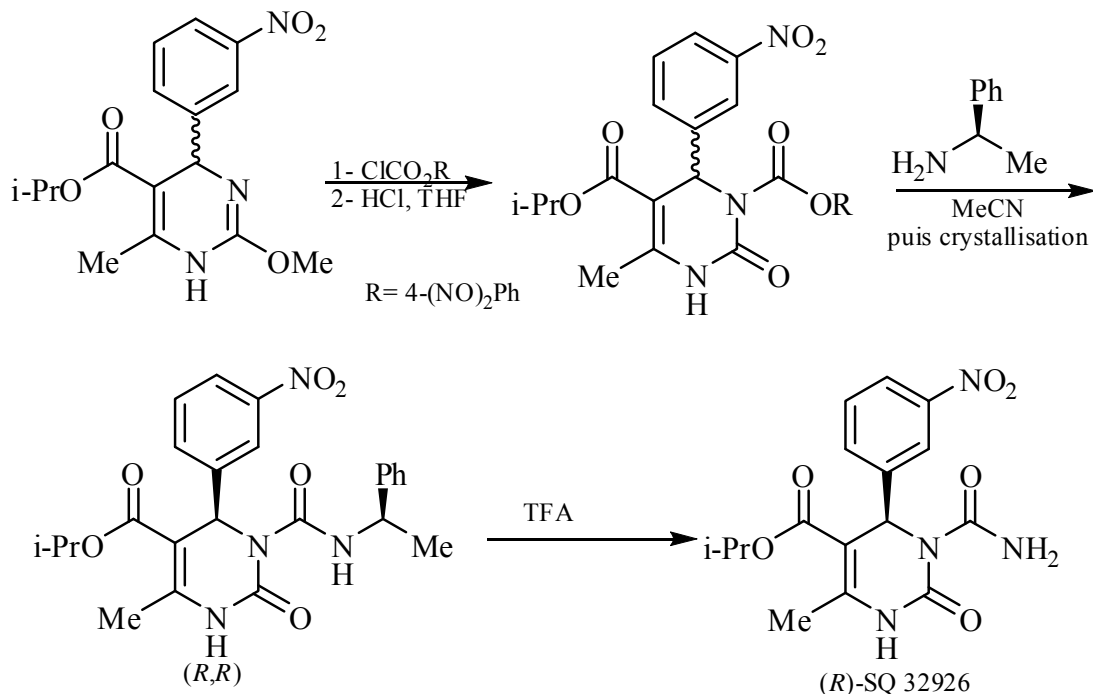
Dans ce contexte, Kappe et coll. [168] ont décrit une méthode simple et efficace qui permet d'obtenir les dérivés acides des produits de Biginelli optiquement purs par une cristallisation fractionnée du mélange racémique correspondant en utilisant de (*S*) ou (*R*)- α -méthylbenzylamine. Le sel chiral obtenu est ensuite transformé en acide correspondant optiquement pur par une réaction d'hydrolyse acide, dont le (*R*)- α -méthylbenzylamine permet de séparer l'énantiomère (*S*) et le (*S*)- α -méthylbenzylamine donne l'énantiomère (*R*). La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma ci-dessous (schéma 49) :



Le (*S*)-monastrol peut être préparé par différentes stratégies de résolution chimique, parmi lesquelles l'acétylation régiosélective en position N-3 d'un mélange racémique de monastrol O-protégé par un dérivé de chlorure d'acide chiral représenté dans le schéma ci-dessous, suivie par une séparation chromatographique de deux diastéréoisomères résultants, le (*S*)-monastrol est enfin obtenu par un traitement avec l'éthanoate de sodium du diastéréoisomère correspondant [169](schéma 50).

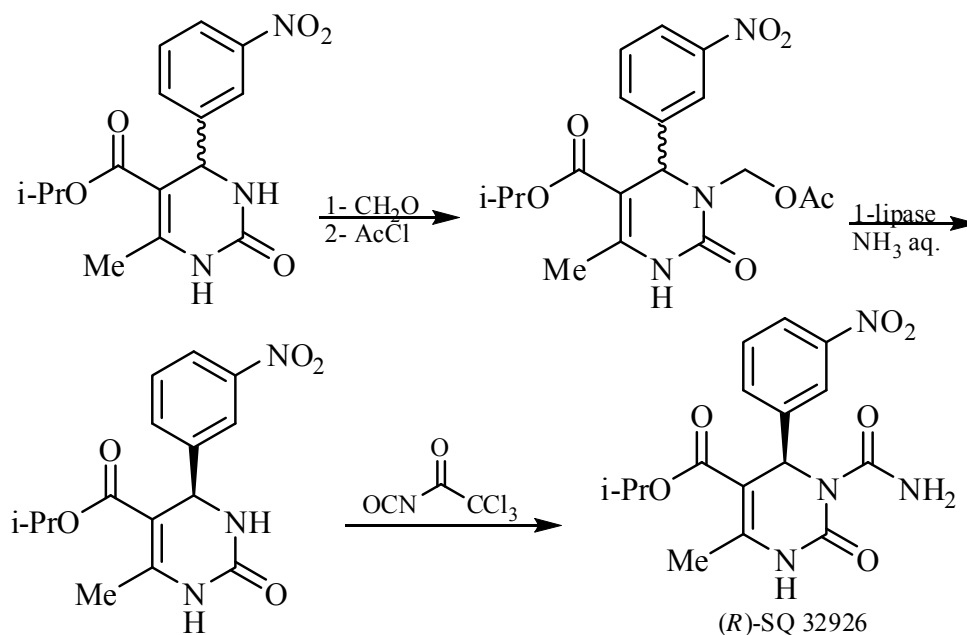


Il existe une procédure apparentée développée par Atwal et coll. [49] permettant d'aboutir à un agent antihypertensif (*R*)-SQ 32,926. La séquence réactionnelle suivie est représentée dans le schéma ci-dessous (schéma 51).

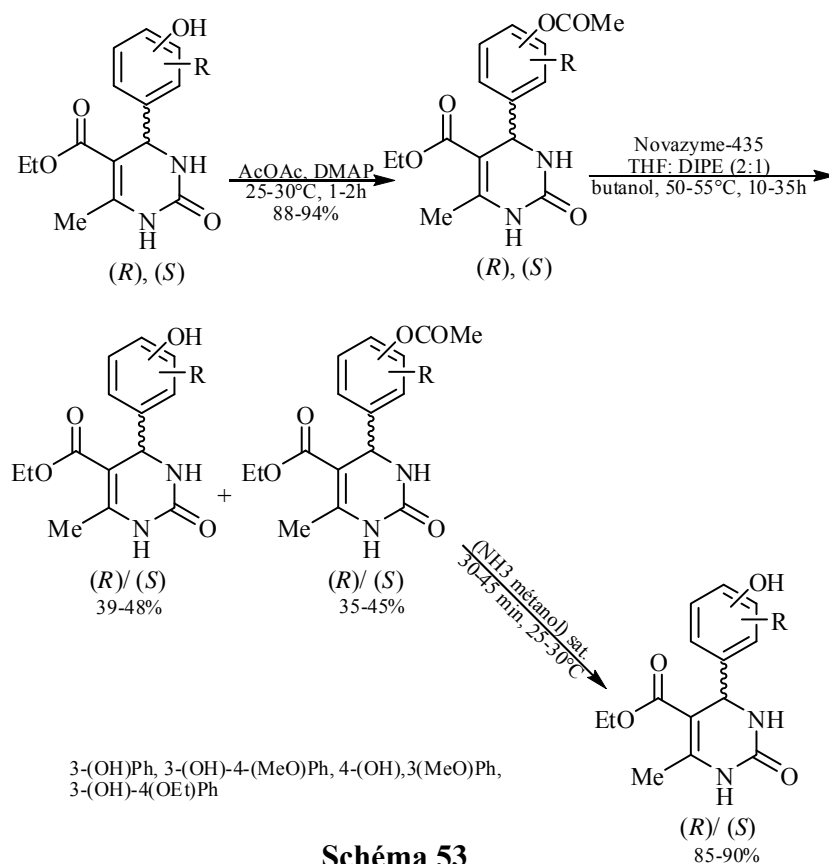


La même stratégie a été appliquée pour synthétiser de nombreux dérivés de DHPM énantiomériquement purs [170,171]

En outre, Kappe et coll. [172] ont également proposé une autre méthode conduisant à la préparation de (*R*)-SQ 32926. L'étape clé dans cette synthèse est la résolution enzymatique par *Thermomyces lanuginosus* lipase de dérivé N₃-acéthoxyméthylidihydropyrimidinone, la séquence réactionnelle est représentée dans le schéma 52.



Prasad et coll. [173] ont également appliqué la résolution enzymatique, sur les adduits de Biginelli dérivant des hydroxybenzaldéhydes, le schéma 53 illustre la séquence réactionnelle suivie (schéma 53).



Résultats

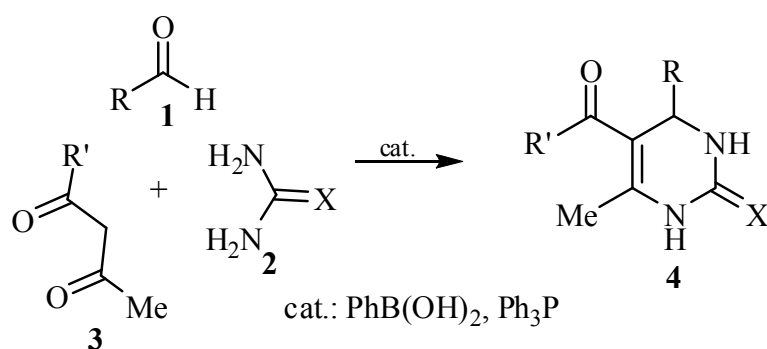
Et

Discussion

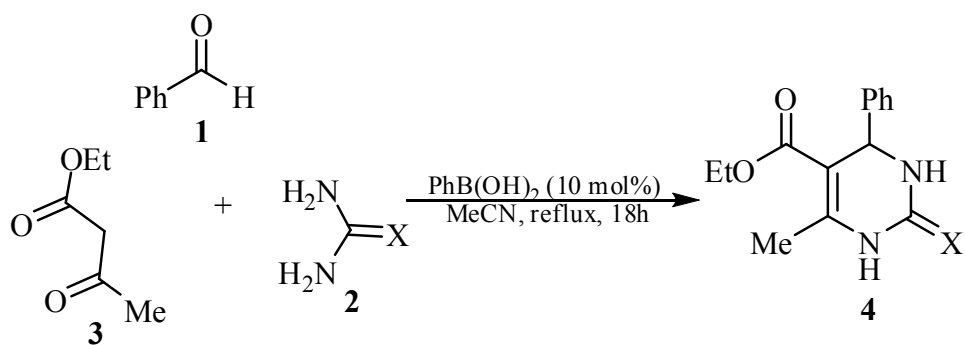
VI/ Résultats et discussion :

Comme nous l'avons déjà mentionné, notre objectif est de développer de nouvelles conditions opératoires pour la réaction de Biginelli. Dans cette optique, nous proposons, dans ce travail, d'étudier l'effet de deux nouveaux catalyseurs (schéma 54) :

- l'acide phénylboronique (comme acide Lewis)
- la triphénylphosphine (comme base de Lewis)

**Schéma 54****VI-1/ Utilisation de l'acide phénylboronique:**

- Dans un premier temps, nous avons fait réagir 1 équivalent de benzaldéhyde (1a) avec 1 équivalent d'acétoacétate d'éthyle (3) et 1.5 équivalents d'urée (2) en présence de 10mol% d'acide phénylboronique, pendant 18 heures de chauffage à reflux dans l'acétonitrile. Nous avons obtenu le produit de Biginelli désiré (4a) avec un rendement de 87%.
- Dans un deuxième temps (schéma 55), nous avons voulu améliorer ce résultat, notamment en faisant varier :
 - le solvant.
 - la quantité de catalyseur.

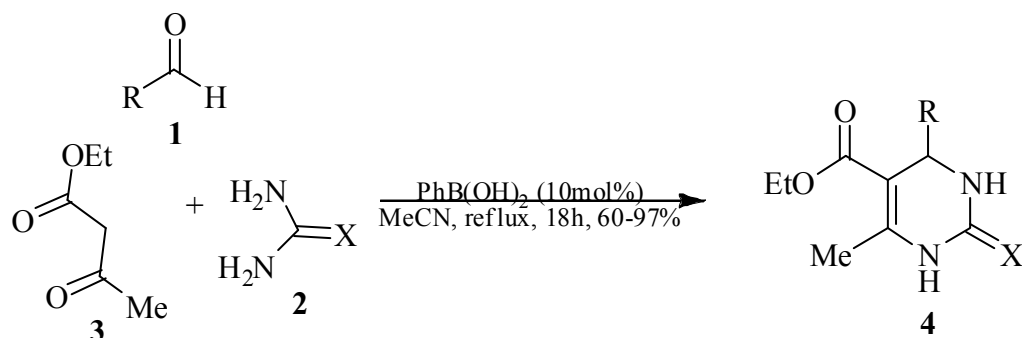


La réaction est alors réalisée dans le reflux de l'éthanol, de 1,4-dioxane et sans solvant en chauffant à 100°C: le meilleur résultat a été obtenu avec l'acétonitrile comme solvant.

L'utilisation de l'acide phénylboronique avec une quantité catalytique de 5% ne donne que des traces du produit de Biginelli.

Il semble alors que les meilleures conditions sont celles utilisées dès le départ.

- Dans un troisième temps, nous avons voulu savoir si l'extension de cette réaction était possible avec d'autres aldéhydes et avec la thiourée (schéma 56), le tableau 8 suivant rassemble les résultats auxquels nous sommes arrivés :



- | | |
|-----------------------|--------------------------------------|
| 4a: X= O, R= Ph | 4f: X= O, R= 2-thienyl |
| 4b: X= O, R= 4-OMePh | 4g: X= O, R= 3-ClPh |
| 4b': X= O, R= 2-OMePh | 4h: X= O, R= 3-NO ₂ Ph |
| 4c: X= O, R= 4-MePh | 4i: X= O, R= 3,5-Cl ₂ -Ph |
| 4d: X= O, R= 3-MePh | 4j: X= S, R= Ph |
| 4e: X= O, R= 4-OHPh | 4K: X=S, R= 4-OMePh |

Schéma 56

Tableau 8 : DHPMs obtenus par la réaction de Biginelli catalysée par PhB(OH₂)^a

Entrée	produit	R	X	Rendement (%) ^b	Tf (°C)
1	4a	Ph	O	87	200-202
2	4b	4-OMe-Ph	O	97	202-203
3	4c	4-Me-Ph	O	70	213-214
4	4d	3-Me-Ph	O	75	204-205
5	4e	4-OH-Ph	O	91	198-200
6	4f	2-thienyl	O	82	207-208
7	4g	3-Cl-Ph	O	76	195-196
8	4h	3-NO ₂ -Ph	O	75	227-228
9	4i	3,5-Cl ₂ -Ph	O	80	>300
10	4j	Ph	S	60	204-205
11	4k	4-OMe-Ph	S	75	150-152

^a conditions : aldéhyde (2mol) ; urée ou thiourée (1.5eq.) ; acétoacétate d'éthyle (1eq.) ; acide phénylboronique (10mol%) ; acétonitrile ; reflux ; temps réactionnel 18h, ^b rendement calculé après recristallisation dans l'éthanol absolu.

Nous avons alors pu mettre en évidence une méthode « one pot » simple pour préparer une série de dérivés de la dihydropyrimidinone et deux dérivés de la dihydropyrimidinethione, avec de très bons rendements dans la plupart des cas, en mettant en jeu divers aldéhydes aromatiques différemment substitués par des groupements électro-donneurs (4-OMe, 4-Me, 3-Me, 4-OH) et électro-attracteurs (3-Cl, 3,5-Cl₂, 4- NO₂).

En examinant les résultats obtenus, on peut noter que :

- Quelque soit le substituant du cycle aromatique de l'aldéhyde les rendements restent excellents. On note tout de même que les meilleurs rendements sont obtenus avec le *p*-anisaldéhyde (97%, entrée 2) et *p*-hydroxybenzaldéhyde (91%, entrée 5) alors que le *p*-méthylbenzaldéhyde ne donne que 70% (entrée 3). D'autre côté, le *p*-nitrobenzaldéhyde donne un rendement de 75% (entrée 8) et le 3,5-dichlorobenzaldéhyde fournit un rendement de 80% (entrée 9).
- le 2-thiénylcarboxaldéhyde, un aldéhyde hétéro-aromatique sensible aux acides, réagit activement sous ces conditions réactionnelles et permet de fournir le produit de Biginelli correspondant avec un très bon rendement (82%, entrée 6).
- la thiourée est moins réactive que l'urée et les rendements des réactions chutent de 22 à 27 % (entrées 10 et 11) par rapport à ceux des réactions avec l'urée (entrées 1 et 2).

Il est intéressant de noter qu'avec les aldéhydes aliphatiques les conditions opératoires restent très peu performantes, dont la condensation du n-propanal avec l'urée et l'acétoacétate d'éthyle qui ne fournit que 20% de rendement de produit de Biginelli correspondant.

- Enfin dans cette étude, nous avons voulu comparer l'activité catalytique de ce nouveau catalyseur avec quelques dérivés d'acide boronique : l'acide borique, l'acide *p*-éthylcarboxyliquephénylboronique, l'acide 2-thienyl boronique.

☞ l'utilisation de l'acide borique comme catalyseur dans la réaction de Biginelli a été rapportée en 2003 par Tu et coll. [105], la réaction réalisée dans des conditions strictes, consiste à faire réagir 1 équivalent de l'aldéhyde avec 1 équivalent de l'acétoacétate d'éthyle et 1.5 équivalent de l'urée ou thiourée en présence de 20 mol% de l'acide borique et en utilisant de l'acide acétique comme solvant, le chauffage à 100°C pendant 3 heures permet d'offrir le produit de Biginelli correspondant avec de très bons rendements, par ailleurs Yu et coll. [67] ont montré que la condensation de Biginelli entre le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée peut être effectuée en utilisant de l'acide acétique comme catalyseur et en chauffant à 100°C durant 3 heures, le produit désiré isolé avec un rendement comparable au celle de la méthode de Tu et coll.

☞ Pour illustrer cette comparaison, nous avons choisi la condensation du benzaldéhyde (1a) avec l'urée (2) et l'acétoacétate d'éthyle (3) dans les mêmes conditions que nous avons utilisées avec l'acide phénylboronique (schéma 57); les résultats sont rassemblés dans le tableau 9.

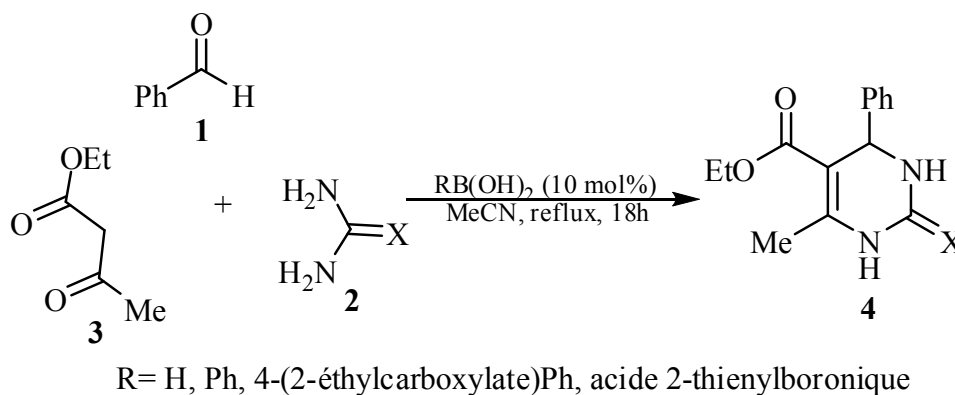


Schéma 57

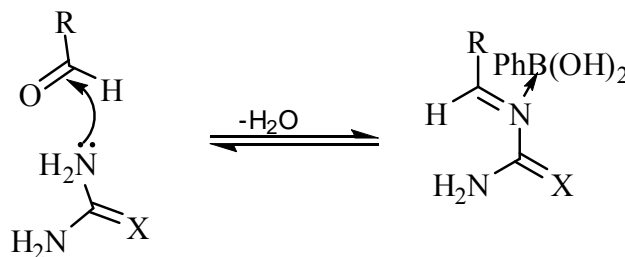
Tableau 9 : condensation de Biginelli avec quelques dérivés de l'acide boronique^a

entrée	Acide	Rendement (%) ^c
1	acide phénylboronique	87
2	acide borique	38 (59) ^b
3	acide p-(2-éthylcarboxylate) phénylboronique	77
4	acide 2-thiénylboronique	70

^a conditions : benzaldéhyde (2mol) ; urée (1.5eq.) ; acétoacétate d'éthyle (1eq.) ; dérivé de l'acide boronique (10mol%) ; acétonitrile ; reflux ; temps réactionnel 18h, ^b acide boronique (20mol%), ^c rendement calculé après recristallisation dans l'éthanol absolu.

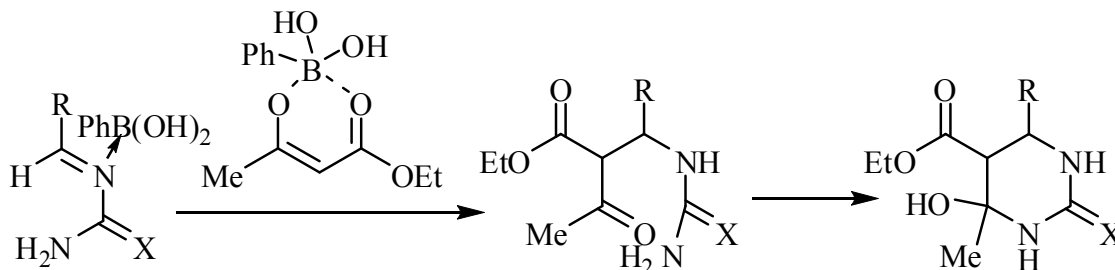
En examinant les résultats obtenus, il est apparaît que :

- la réaction avec l'acide borique donne le faible rendement (38% entrée 2), la réaction peut être menée plus efficacement en utilisant 20 mol% d'acide borique, (59 %, entrée 2^b), ce qui montre que l'acide acétique joue un rôle catalytique dans la méthode de Tu et coll. [105].
 - les deux autres acides (l'acide p-(2-éthylcarboxylate) phénylboronique et l'acide 2-thiénylboronique) permettant d'accès aux bons rendements (85% entrée 3, 70% entrée 4), mais toutefois l'acide phénylboronique reste le plus performant.
 - Ces résultats montrent que la réactivité catalytique des dérivés d'acide boronique substitués est plus forte que celle de l'acide borique lui même.
- Nous proposons le même mécanisme que celui proposé par Kappe et coll. [64] et généralement admis pour la catalyse avec les différents acides de Lewis utilisés dans cette réaction. La première étape met en jeu la condensation de l'urée sur l'aldéhyde pour former le premier intermédiaire, N-acylimine, lequel est stabilisé du fait de liaison de coordination avec l'acide phénylboronique (équation 1) :



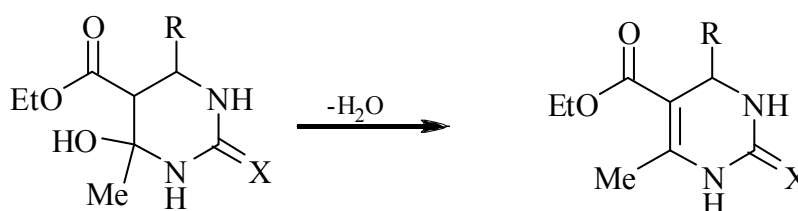
Équation 1

- la deuxième étape est une condensation de l'ion énolate d'acétoacétate d'éthyle sur le N-acylimine, l'intermédiaire formé est ensuite impliqué dans une cyclisation intramoléculaire pour fournir le dernier intermédiaire (hexahydropyrimidinone) (équation 2):



Équation 2

- la dernière étape est une réaction de déshydratation de l'hexahydropyrimidinone, laquelle conduit en fin à la formation de l'adduit de Biginelli (équation 3).



Équation 3

VI-1/ Utilisation de la triphénylphosphine :

A notre connaissance, l'utilisation de base de Lewis comme catalyseur dans la réaction de Biginelli, n'a jamais été rapportée dans la littérature. Pour cela nous avons essayé, dans ce travail, d'étudier l'action de la triphénylphosphine et l'essentiel de résultats sont été exposés dans ce qui suit :

- Pour commencer cette étude, nous avons réalisé la condensation de 1 équivalent de divers aldéhydes avec 1 équivalent de l'acétoacétate d'éthyle et 1.5 équivalent de l'urée sous l'action de la triphénylphosphine (10 mol%), en chauffant à reflux de l'acétonitrile durant 18 heures (schéma 58). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 10 ci-dessous.

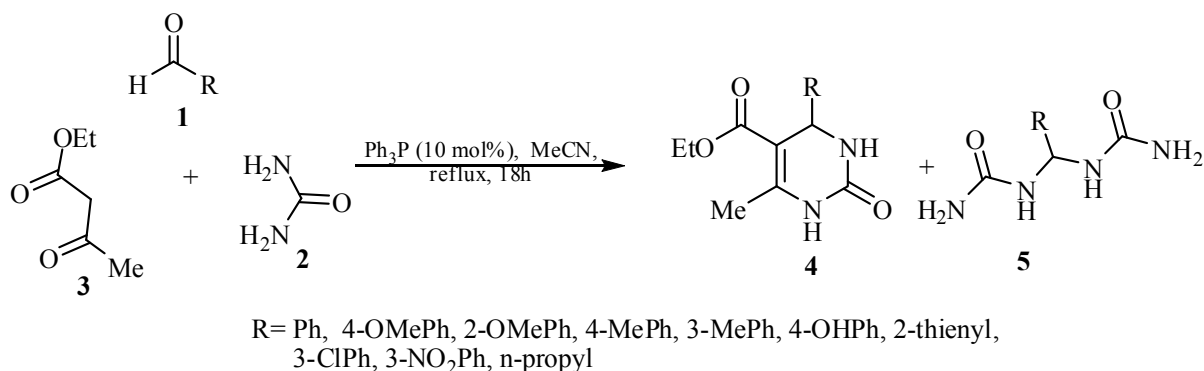


Schéma 58

Tableau 10 : DHPMs obtenus par la réaction de Biginelli catalysée
par Ph₃P^a

entrée	R	Rendement de produit 4(%) ^b	Rendement de produit 5 (%) ^b
1	Ph	14	60
2	4-OMePh	33	-
3	2-OMePh	22	46
4	4-MePh	30	50
5	3-MePh	-	39
6	4-OHPh	7	-
7	2-thienyl	25	-
8	3-ClPh	-	60
9	3-NO ₂ Ph	-	30
10	n-propyl	-	Trace

^a conditions : aldéhyde (2mol) ; urée (1.5eq.) ; acétoacétate d'éthyle (1eq.) ; Ph₃P (10mol%) ; acétonitrile ; reflux ; temps réactionnel 18h, ^b rendement calculé par RMN du proton du brut réactionnel.

Comme le montre le schéma 58 et le tableau 10, sous ces conditions proposées la réaction de Biginelli ne donne que des faibles rendements de produits désirés et dans certains cas ne donne pas le produit de Biginelli. Ainsi les analyses RMN ¹H de produits bruts montrent que cette méthode peut conduire à la formation d'un produit secondaire, une diamine, résultant de la condensation de deux molécules de l'urée avec une molécule de l'aldéhyde, la quantité de ce produit est variable de condensation à l'autre:

- Le *p*-anisaldéhyde (entrée 2) et le *p*-hydroxybenzaldéhyde (entrée 6) permettent d'accéder au produit de Biginelli correspondant pur, alors que la réaction de *o*-anisaldéhyde (entrée 3) fournit un mélange des deux produits avec un excès de la diamine, ceci peut être expliqué de point de vue de l'encombrement stérique. Le *p*-

tolualdéhyde (entrée 4) donne également un mélange mais avec un excès de l'adduit de Biginelli, tandis que le *m*-tolualdéhyde (entrée 5) ne donne que la diamine, le benzaldéhyde (entrée 1) aussi réagit mal pour donner également un excès de diamine.

- Sous ces conditions, la synthèse de produit de Biginelli en utilisant des aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électron-attracteurs n'a pas été possible. En effet les condensations de *m*-chlorobenzaldéhyde (entrée 9) et *m*-nitrobenzaldéhyde (entrée 10) ne permettent d'isoler que la diamine, alors qu'aucun produit n'a été isolé lors de l'utilisation de *p*-diméthylaminobenzaldéhyde.
- Pour les aldéhydes hétéroaromatiques, le 2-thiénylcarboxaldéhyde (entrée 7) réagit sous ces conditions pour donner le produit de Biginelli pur, alors que le furfuraldéhyde ne donne aucune réaction.
- L'aldéhyde aliphatique, *n*-propanal, ne donne que des traces du produit de Biginelli.

Au vue de ces résultats, il semble donc qu'il y ait une relation entre le rendement de l'adduit de Biginelli et la nature et la position du substituant du cycle aromatique de l'aldéhyde d'un côté et, d'autre côté, la nature de l'aldéhyde.

- La suite de cette étude vise à mettre au point des conditions opératoires optimales permettant d'améliorer le rendement en produit de Biginelli et par conséquent d'éviter ou de diminuer la formation de la diamine. Pour cela nous avons choisi la condensation de 1 équivalent de 2-thiénylcarboxaldéhyde avec 1 équivalent de l'acétoacétate d'éthyle et 1.5 équivalents de l'urée comme réaction modèle, et nous avons fait varier les solvants, la quantité de catalyseur et la quantité de réactifs (schéma 59).

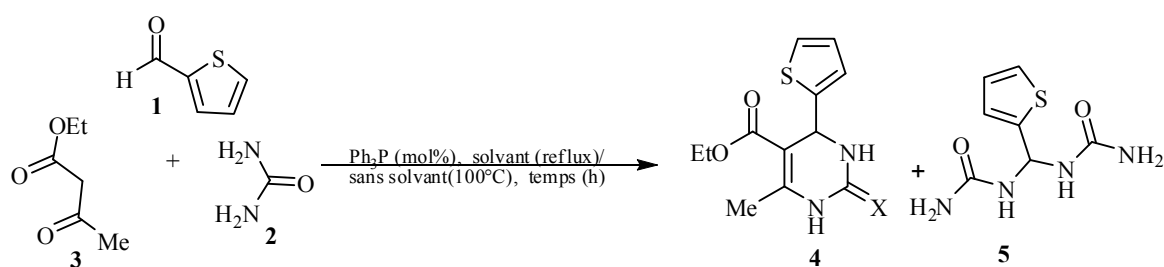


Schéma 59

- Dans un premier temps, nous avons alors réalisé la réaction modèle dans le reflux de : l'éthanol, le 1,4-dioxane, le toluène et sans solvant en chauffant à 100°C, le tableau suivant rapporte les résultats obtenus. Le choix s'est rapidement fixé sur les conditions sans solvant (tableau 11) :

Tableau 11: étude de l'influence du solvant dans la condensation de Biginelli catalysée par $\text{Ph}_3\text{P}^{\text{a}}$

entrée	Solvant	Temps (h)	Rendement (%) ^c
1	Ethanol	18	trace
2	1,4-dioxane	18	trace
3	CH_3CN	18	25
4	Toluène	18	16
5	Sans solvant ^b	10	35

^a conditions : 2-thiénylecabaxaldéhyde (2mol) ; urée (1.5eq.) ; acétoacétate d'éthyle (1eq.) ; Ph_3P (10mol%) ; solvant ; reflux ; temps réactionnel 18h, ^b chauffage à 100°C pendant 10h, ^c rendement calculé après recristallisation dans l'éthanol absolu.

- Ensuite, nous avons pu déterminer la quantité optimale du catalyseur en réalisant la condensation précédente, sans solvant, avec différentes quantités de catalyseur : 5 mol%, 15 mol% et 20 mol%, comme le montre le tableau ci-dessous, le meilleur rendement est obtenu avec la quantité 10 mol% (35%, entrée 2) :

Tableau 12: étude de l'influence de la quantité de catalyseur dans la condensation de Biginelli catalysée par $\text{Ph}_3\text{P}^{\text{a}}$

entrée	Quantité de TPP (mol%)	Rendement (%) ^b
1	5	10
2	10	35
3	15	31
4	20	28

^a conditions : 2-thiénylecabaxaldéhyde (2mol) ; urée (1.5eq.) ; acétoacétate d'éthyle (1eq.) ; Ph_3P (mol%) ; sans solvant ; 100°C ; temps réactionnel 10h, ^b rendement calculé après recristallisation dans l'éthanol absolu.

- Dans un troisième temps, nous avons effectué quelques essais en faisant varier les quantités de trois réactifs utilisés, les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau 13:

Tableau 13: étude de l'influence de la quantité de substrats dans la condensation de Biginelli catalysée par Ph_3P^a

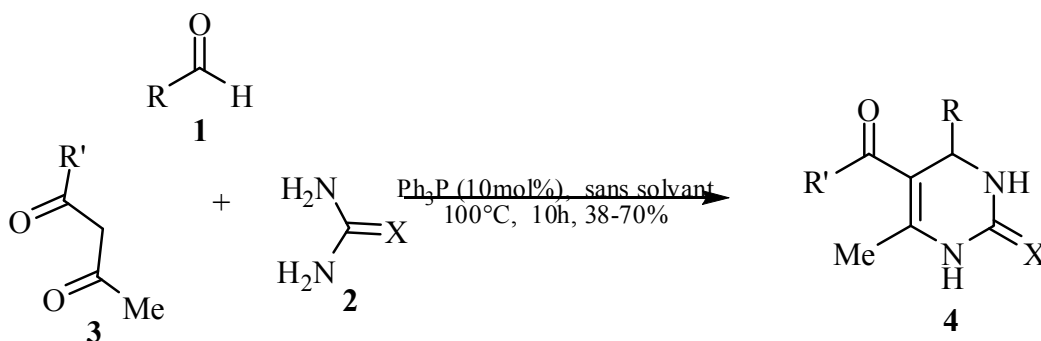
entrée	quantité du 2-thienylcarbaxaldéhyde (mmol)	quantité de l'urée (mmol)	quantité de l'acétoacétate d'éthyle (mmol)	Rendement (%) ^b
1	1	1.5	1	35
2	1	1.25	1	26
3	1	1.5	1.25	38
4	1	1	1.25	15
5	1	1.25	1.5	10
6	1.25	1.25	1.25	45
7	1.25	1.25	1	45
8	1.1	1	1	41
9	1	1.25	1.25	54

^a conditions : 2-thienylcarbaxaldéhyde (mol) ; urée (x eq.) ; acétoacétate d'éthyle (xeq.) ; Ph_3P (10mol%) ; sans solvant ; 100°C ; temps réactionnel 10h, ^b rendement calculé après recristallisation dans l'éthanol absolu.

Ces résultats démontrent clairement que les quantités optimales de l'aldéhyde, l'urée et l'acétoacétate d'éthyle sont respectivement 1, 1.25, 1.25 mmol (entrée 9).

En conclusion, les conditions retenues pour cette procédure sont : le chauffage à 100°C sans solvant de 1 équivalent de l'aldéhyde, 1.25 équivalent de l'urée et 1.25 équivalent de l'acétoacétate d'éthyle en présence de 10 mol% de la triphénylphosphine pendant 10 heures.

- Dans un dernier temps, les conditions réactionnelles définies ont été utilisées avec d'autres réactifs : divers aldéhydes, thiourée et 2,4-pentandione (schéma 60), les résultats obtenus ont été regroupés dans le tableau 14 :



4a: X= O, R'= OEt, R= Ph
 4b: X= O, R'= OEt, R= 4-OMePh
 4b': X= O, R'=OEt, R= 2-OMePh
 4c: X= O, R'= OEt, R= 4-MePh
 4d: X= O, R'= OEt, R= 3-MePh
 4e: X= O, R'= OEt, R= 4-OHPh
 4f: X= O, R'= OEt, R= 2-thienyl

4g: X= O, R'= OEt, R= 3-ClPh
 4h: X= O, R'= OEt, R= 3-NO₂Ph
 4i': X= O, R'= OEt, R= CH=CHPh
 4j: X= S, R'= OEt, R= Ph
 4K': X=S, R'= OEt, R= 4-MePh
 4l: X=O, R'= Me, R= Ph
 4m: X=O, R'= Me, R= 4-OMePh

Schéma 60

Tableau 14 : DHPMs obtenus par la réaction de Biginelli catalysée par Ph_3P^a

Entrée	produit	R	R'	X	Rendement (%) ^b	Tf (°C)
1	4a	Ph	OEt	O	70	200-202
2	4b	4-OMe-Ph	OEt	O	58	202-203
3	4b'	2-OMePh	OEt	O	51	255-257
4	4c	4-Me-Ph	OEt	O	62	216-217
5	4d	3-Me-Ph	OEt	O	66	208-209
6	4e	4-OH-Ph	OEt	O	55	225-226
7	4f	2-thienyl	OEt	O	54	213-214
8	4g	3-Cl-Ph	OEt	O	33	-
9	4h	3-NO ₂ -Ph	OEt	O	-	-
10	4i'	CH=CHPh	OEt	O	38	223-225
11	4j	Ph	OEt	S	50	202-204
12	4k'	4-Me-Ph	OEt	S	42	191-193
13	4l	Ph	Me	O	62	234-235
14	4m	4-OMe-Ph	Me	O	58	168-170

^a conditions : aldéhyde (2mol) ; urée (1.25eq.) ; acétoacétate d'éthyle (1.25eq.) ; Ph_3P (10mol%) ; sans solvant ; 100°C ; temps réactionnel 10h, ^b rendement calculé après recristallisation dans l'éthanol absolu, ^c rendement calculé par RMN du proton du brut réactionnel.

- Au vu de ces résultats, on constate que les conditions opératoires proposées nous ont permis d'améliorer, en général, le rendement, notamment avec les aldéhydes substitués par des groupements électro-donneurs (entrée 2-5). Le benzaldéhyde (entrée 1) et le 2-thiénylcarbaxaldéhyde (entrée 6) donnent également les produits de Biginelli correspondants avec des rendements satisfaisants. Cependant, les aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électro-attracteurs sont moins réactifs: dont le 3-chlorobenzaldéhyde ne fournit qu'un mélange équimoléculaire de produit de Biginelli et de la diamine, ce qui diminue le rendement de produit désiré (le rendement de produit de Biginelli est déterminé en utilisant le spectre RMN ¹H) (entrée 8), alors que le p-nitrobenzaldéhyde ne donne que la diamine. Une faible réactivité est également observée avec l'aldéhyde cinnamique, dont la condensation ne donne qu'un faible rendement de 38% (entrée 10).
- Nous avons aussi réalisé deux condensations avec la thiourée (entrée 11 et 12), et on observe que la thiourée est moins réactive que l'urée.
- On note également que sous ces conditions opératoires la 2,4-pentadione est moins réactive que l'acétoacétate d'éthyle (entrées 13 et 14).

- A la fin de cette étude, nous avons essayé de proposer un mécanisme réactionnel à cette réaction. Afin de faire ça il faut initialement déterminer la première étape de cette condensation (le premier intermédiaire), pour cela nous avons réalisé trois essais qui consistent à faire réagir chaque fois deux composés de la réaction de Biginelli en présence de la triphénylphosphine et quand la réaction est terminée nous avons additionné le troisième composé. En effet :

- dans le premier essai nous avons fait réagir 1 équivalent du benzaldéhyde avec 1.25 équivalent de l'urée en présence de 10 mol% de la triphénylphosphine, après 3 heures de chauffage à 100°C nous avons ajouté 1.25 équivalent de l'acétoacétate d'éthyle, la réaction nous a donné le produit de Biginelli.

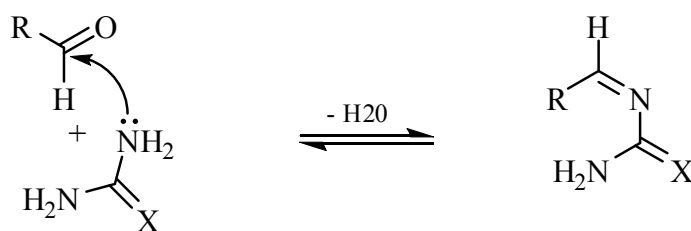
- Le deuxième essai consiste à chauffer à 100°C, 1 équivalent du benzaldéhyde avec 1.25 équivalent de l'acétoacétate d'éthyle en présence de 10 mol% de la triphénylphosphine, après 20 heures nous avons ajouté 1.25 équivalent de l'urée. La réaction ne donne que des traces du produit de Biginelli.

☞ *il est intéressant de noter que la triphénylphosphine a été utilisée par Yadav et coll. [174] comme catalyseur afin de réaliser la condensation de Knoevenagel, sans solvant. Cette méthode donne des très bons rendements en produit attendu.*

- dans le troisième essai nous avons fait réagir 1.25 équivalent de l'urée avec 1.25 équivalent de l'acétoacétate d'éthyle, après 4 heures de chauffage à 100°C, nous avons ajouté 1 équivalent du benzaldéhyde ; après le chauffage à la même température pendant 6 heures nous avons pu isoler le produit de Biginelli avec un rendement faible.

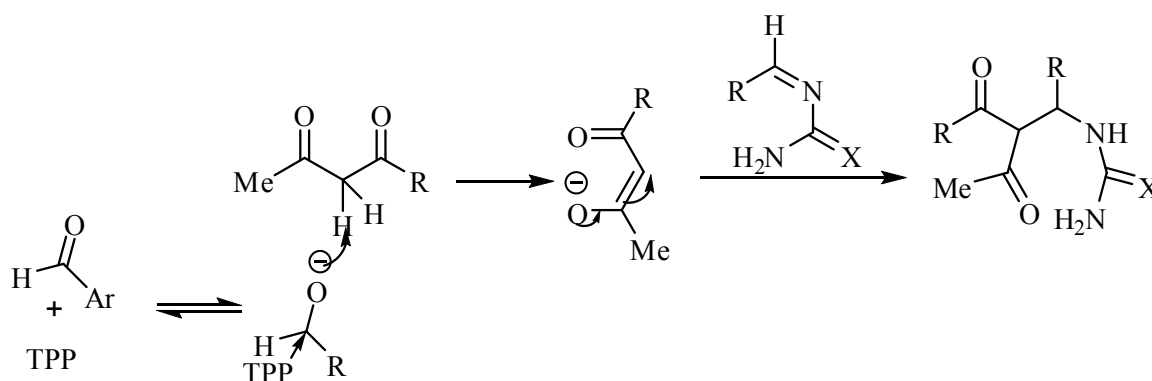
☞ Nous avons proposé le mécanisme ci-dessous :

- la première étape met en jeu la condensation de l'urée sur l'aldéhyde pour former le premier intermédiaire, N-acylimine, qui est un peu moins stabilisé en comparant avec les condensations catalysées par les acides de Lewis, ceci peut expliquer les rendements moyens obtenus (équation 4) :



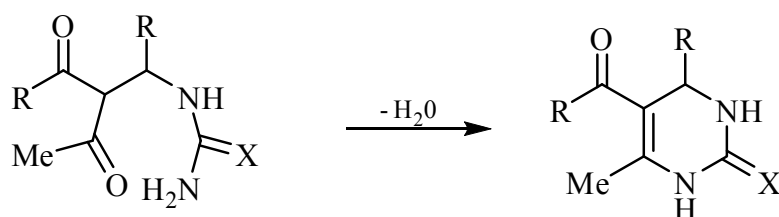
Équation 4

- dans la seconde étape, le deuxième intermédiaire obtenu par la condensation de N-acylimine avec l'ion énolate du 1,3-dicarbonyle, ce dernier pouvant être formé d'après le mécanisme proposé par Yadav et coll. [167], où l'intermédiaire, résultant de l'interaction de la triphénylphosphine avec l'aldéhyde, arrache le proton acide du 1,3-dicarbonyle (équation 5):



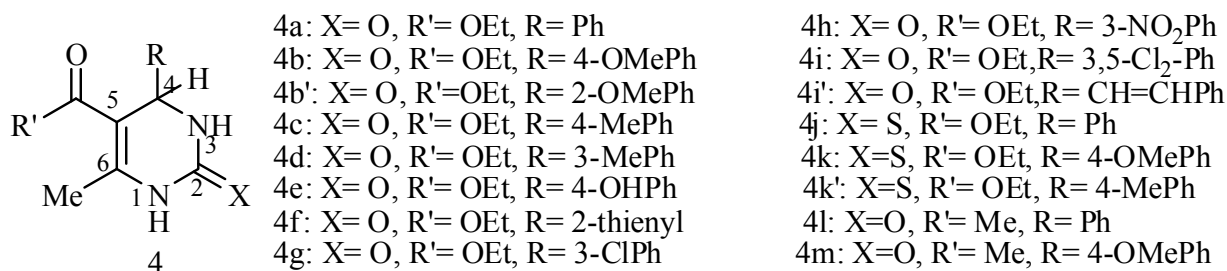
Équation 5

- dans la dernière étape, la cyclisation intramoléculaire du deuxième intermédiaire suivie par une réaction de déshydratation, conduit à la formation de l'adduit de Biginelli (équation 6):



Équation 6

Tous les produits que nous avons préparés ont été caractérisés par IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C .



IR: Les spectres IR sont caractérisés par deux bandes successives correspondantes à l'élongation de deux liaisons N-H du noyau dihydropyrimidin(thi)one qui apparaissent respectivement vers 3240 cm^{-1} et 3110 cm^{-1} . Une bande sort vers 1700 cm^{-1} et est caractéristique du groupement C=O de la fonction ester ou cétone suivie par la bande du groupement C=O de la fonction amide du noyau dihydropyrimidinone enregistrée vers 1640 cm^{-1} , alors que pour le noyau dihydropyrimidithione le groupement C=S donne une bande à 1575 cm^{-1} . D'autres bandes caractérisent les doubles liaisons C=C du cycle aromatique et noyau dihydropyrimidin(thi)one sortent entre 1616 cm^{-1} et 1515 cm^{-1} .

RMN ^1H : les données de RMN du proton sont en accord avec les structures des produits de Biginelli, dont :

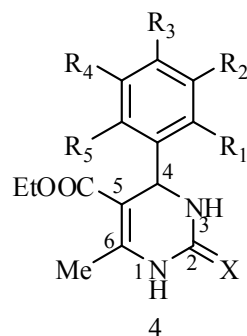
- les deux protons caractéristiques NH₁ et NH₂ résonnent sous forme de signaux larges à champ faible successivement vers 9.20 et 7.70 ppm pour le noyau dihydropyrimidinone, alors que ceux du noyau dihydropyrimidinthione sortent plus déblindés successivement vers 10.30 et 9.60 ppm. Un proton caractéristique H₄ est couplé avec le proton NH₃ avec une constante de couplage J^3 de 3.3Hz sort sous forme d'un doublet entre 5.09 et 5.49 ppm (notant que pour le produit 4f le proton H₄ sort sous forme d'un multiplet), le groupement méthyle lié à la double liaison du noyau dihydropyrimidin(thi)one résonne entre 2.23 et 2.29 ppm sous forme d'un singulet.
- Les spectres de produits préparés à partir de l'acétoacétate d'éthyle, font apparaître deux signaux à champ fort concernant les protons du groupement éthyle de la fonction ester, un quadruplet de deux protons CH₂ vers 3.99ppm ($^3J= 7.0\text{Hz}$) et un triplet de trois protons CH₃ à 1.10ppm ($^3J= 7.0\text{Hz}$), alors que les produits préparés à partir de 2,4-pentadione, sont caractérisés par la présence d'un singulet vers 2.10 ppm correspondant aux protons du groupement méthyle de la fonction cétone.

- Les signaux de protons aromatiques résonnent dans la zone habituelle entre 6.88 et 7.23ppm avec différentes multiplicités, les protons de substituants du noyau aromatique (CH₃ ou OCH₃) résonnent sous forme d'un singulet respectivement vers 3.73 et 2.26 ppm.

RMN¹³C : les spectres RMN ¹³C sont caractérisés par la présence des signaux suivants :

- un signal déblindé sort vers 165 ppm correspondant au carbone de la fonction carbonyle de l'ester ou bien un signal plus déblindé apparaît vers 194 ppm de la fonction cétone (4l et 4m).
- pour les produits de la dihydropyrimidinone, le signal correspondant au carbone C=O de la fonction diamide apparaît entre 149 et 158 ppm, alors que le carbone C=S de produit de la dihydropyrimidithione résonne vers 174 ppm.
- un carbone sp² de la double liaison du cycle dihydropyrimidi(thi)one (C₆) résonne avec les carbones aromatiques et l'autre (C₅) sort plus blindé vers 100.00 ppm.
- Le carbone tertiaire caractéristique du cycle dihydropyrimidi(thi)one (C₄) résonne au champ moyen entre 53 et 60 ppm.
- Le carbone du groupement méthyle sp³ lié à la double liaison apparaît entre 17 et 19ppm.

Tableau 13 : données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage)^a des produits 4a, 4b, 4b', 4c, 4d, 4e, 4g, 4h, 4i, 4j, 4k, 4k'.



4a: X= O, R₁= R₂= R₃= R₄= R₅= H
 4b: X= O, R₁= R₁= R₄= R₅= H, R₃= OMe
 4b': X= O, R₂= R₃= R₄= R₅= H, R₁= OMe
 4c: X= O, R₁= R₂= R₄= R₅= H, R₃= Me
 4d: X= O, R₁= R₃= R₄= R₅= H R₂= Me
 4e: X= O, R₁= R₂= R₄= R₅= H R₃= OH

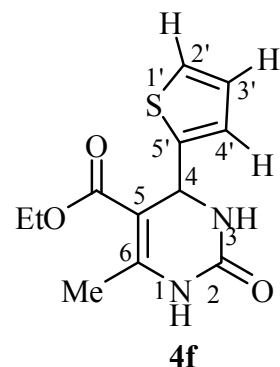
4g: X= O, R₁= R₃= R₄= R₅= H R₂= Cl
 4h: X= O, R₁= R₃= R₄= R₅= H R₂= NO₂
 4i: X= O, R₁= R₃= R₅= H R₂= R₄= 2 Cl₂
 4j: X= S, R₁= R₂= R₃= R₄= R₅= H
 4k': X= S, R₁= R₂= R₄= R₅= H, R₃= Me

produit		X	NH ¹	NH ³	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	H ₄	CH ₃	COOEt	
												OCH ₂	CH ₃
4a	δ (ppm)	O	9.22	7.77	7.36-7.23 (5H)					5.14	2.25	3.98	1.10
	sig.		sig.lar	sig.lar.	M					D	s	q	t
	J (Hz)		-	-	-					3.3	-	7.1	7.1
4b	δ (ppm)	-	9.14	7.67	7.15	6.88	3.74 (OCH3)	6.88	7.15	5.10	2.24	3.98	1.10
	sig.		sig.lar	sig.lar.	d	d	s	d	D	D	s	q	t
	J (Hz)		-	-	8.6	8.6	-	8.6	8.6	3.1	-	7.1	7.1
4b'	δ (ppm)	-	9.14	7.31	3.94 (OCH3)	6.99	7.24	6.88	7.05	5.49	2.28	3.92	1.03
	sig.		sig.lar	sig.lar	s	d	m	m	D	D	s	q	t
	J (Hz)		-	-	-	8.2	-	-	6.2	2.9	-	7.1	7.1
4c	δ (ppm)	-	9.18	7.72	7.12		2.26/2.24 (CH3)	7.12		5.10	2.26/2.24	3.98	1.10
	sig.		sig.lar	sig.lar.	s		s	S		D	s	q	t
	J (Hz)		-	-	-		-	-		3.4	-	7.0	7.0
4d	δ (ppm)	-	9.19	7.73	7.24-7.02	2.28/2.24 (CH3)	7.24-7.02			5.11	2.28/2.24	3.99	1.11
	sig.		sig.lar	sig.lar.	m	s	M			D	s	q	t
	J (Hz)		-	-	-	-	-			3.2	-	7.1	7.1

produit		X	NH ¹	NH ³	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	H ₄	CH ₃	COOEt	
												OCH ₂	OCH ₂
4 ^e	δ (ppm)	-	9.14	7.65	7.03	6.69	9.38 (OH)	6.69	7.03	5.04	2.23	3.97	1.08
	sig.		sig.lar	sig.lar.	d	d	s	d	D	D	s	q	t
	J (Hz)		-	-	8.4	8.4	-	8.4	8.4	3.0	-	7.0	7.0
4g	δ (ppm)	-	9.24	7.77	7.36-7.17	Cl	7.36-7.17			5.14	2.24	3.98	1.08
	sig.		sig.lar	sig.lar.	m	-	m			S	s	q	t
	J (Hz)		-	-	-	-	-			-	-	7.0	7.0
4h	δ (ppm)	-	9.39	7.92	8.09	NO2	8.15	7.73-7.63 (2H)		5.11	2.24	3.99	1.11
	sig.		sig.lar	sig.lar.	d	-	m	m		d	s	q	t
	J (Hz)		-	-	2.1	-	2.1, 2.1, 7.3	-		3.2	-	7.1	7.1
4i	δ (ppm)	-	9.19	7.73	7.34-7.24	Cl	7.34-7.24	Cl	7.34-7.24	4.73	2.24	4.09	1.19
	sig.		sig.lar	sig.lar.	m	-	m	-	M	sig.lar.	s	q	t
	J (Hz)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.67	6.67
4j	δ (ppm)	S	10.36	9.69	7.39-7.21				5.18	2.29	4.01	1.08	
	sig.		sig.lar	sig.lar.	m				d	s	q	t	
	J (Hz)		-	-	-				3.4	-	7.1	7.1	
4k'	δ (ppm)	-	10.31	9.62	7.16-7.08 (2H)		2.28 /2.25 (CH3)	7.16-7.08 (2H)		5.15	2.28/2.25	3.99	1.09
	sig.		sig.lar	sig.lar.	m		s	m		d	s	q	t
	J (Hz)		-	-	-		-	-		3.1	-	7.0	7.0

^a Spectres enregistrés dans le CD₃SOCD₃

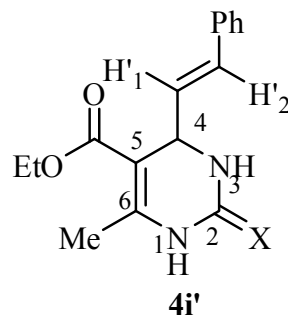
Tableau 14 : données de RMN ¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage)^a
du produit 4f.



4f	NH ¹	NH ³	H ₂ '	H ₃ ' et H ₄ '	H ₄	CH ₃	COOEt	
							OCH ₂	CH ₃
δ (ppm)	9.35	7.95	7.03 (1H)	6.97-6.89 (2H)	5.42	2.22	4.06	1.17
sig.	sig.lar.	sig.lar.	d	m	d	s	q	T
J (Hz)	-	-	5.0	-	3.6	-	7.1	7.1

^a Spectres enregistrés dans le CD₃SOCD₃

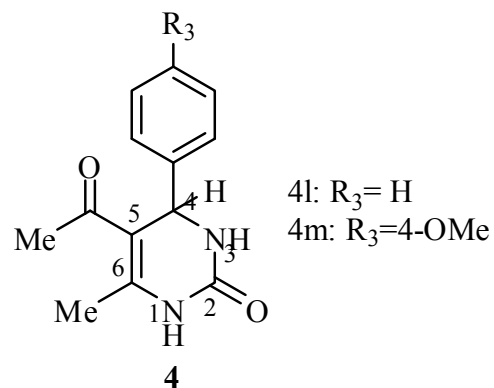
Tableau 15 : données de RMN ¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage)^a du produit 4i'.



4i'	NH ¹	NH ³	H _{aro.}	H'2	H'1	H4	CH ₃	COOEt	
								OCH ₂	CH ₃
δ (ppm)	9.18	7.59	7.43-7.23 (5H)	6.37	6.20	4.73	2.20	4.09	1.20
sig.	sig.lar.	sig.lar.	m	d	dd	m	s	q	t
J (Hz)	-	-	-	15.9	15.9, 5.9	-	-	7.0	7.0

^a Spectres enregistrés dans le CD₃SOCD₃

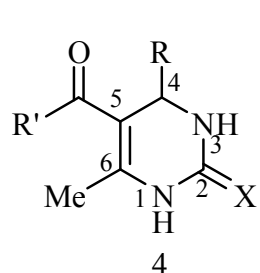
Tableau 16 : données de RMN ¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage)^a des produit 4n et 4o.



produit		NH ₁	NH ₃	H	H	R ₃	H	H	H ₄	CH ₃	COCH ₃
4l	δ (ppm)	9.21	7.85	7.33-7.23 (5H)					5.26	2.29	2.10
	sig.	sig.lar.	sig.lar.	m					d	s	s
	J (Hz)	-	-	-					2.8	-	-
4m	δ (ppm)	9.19	8.32	6.89	7.17	3.72 (OCH3)	6.89	7.17	5.21	2.28	2.08
	sig.	sig.lar.	sig.lar.	d	d	s	d	d	d	s	s
	J (Hz)	-	-	8.6	8.6	-	8.6	8.6	3.0	-	-

^a Spectres enregistrés dans le CD₃SOCD₃

Tableau 17 : données de RMN ¹³C (déplacements chimiques)^a



4a: X= O, R'= OEt, R= Ph
 4b: X= O, R'= OEt, R= 4-OMePh
 4b': X= O, R'=OEt, R= 2-OMePh
 4c: X= O, R'= OEt, R= 4-MePh
 4d: X= O, R'= OEt, R= 3-MePh
 4e: X= O, R'= OEt, R= 4-OHPH
 4f: X= O, R'= OEt, R= 2-thienyl
 4g: X= O, R'= OEt, R= 3-ClPh

4h: X= O, R'= OEt, R= 3-NO₂Ph
 4i: X= O, R'= OEt, R= 3,5-Cl₂-Ph
 4i': X= O, R'= OEt, R= CH=CHPh
 4j: X= S, R'= OEt, R= Ph
 4k: X=S, R'= OEt, R= 4-OMePh
 4k': X=S, R'= OEt, R= 4-MePh
 4l: X=O, R'= Me, R= Ph
 4m: X=O, R'= Me, R= 4-OMePh

produit	X	COR	C=X	C _{aro.} + C ₆	C ₅	CH	R'	CH ₃	R	
									OCH ₂	CH ₃
4a	O	165.77	152.58	148.82, 145.26, 128.85, 127.73, 126.67	99.66	59.65	-	18.21	54.35	14.50
4b	-	165.80	152.59	158.85, 148.47, 137.46, 127.83, 114.12	99.95	59.60	53.73(OCH ₃)	18.19	55.47	14.54
4b'	-	165.79	152.63	156.92, 149.30, 131.98, 129.13, 127.51, 120.57, 111.52	97.99	59.44	49.26(OCH ₃)	18.14	55.77	14.44
4c	-	165.80	152.62	148.60, 142.33, 136.85, 129.34, 126.57	99.82	59.64	21.08(CH ₃)	18.19	54.01	14.52
4d	-	165.78	152.57	148.69, 145.29, 137.78, 128.77, 128.34, 127.28, 123.78	99.68	59.62	21.58(CH ₃)	18.22	54.35	14.51
4e	-	165.85	152.62	156.95 ; 148.22 ; 135.85 ; 127.84 ; 115.40	100.12	59.56	-	18.17	53.83	14.53
4f	-	165.46	152.69	149.20, 149.12, 127.12, 125.09, 123.96	100.18	59.82	-	18.12	49.74	14.58
4g		165.32	152.37	149.41, 147.65, 133.33, 130.33, 127.69, 125.34	98.90	59.74	-	18.26	54.02	14.46
4h	-	165.50	152.23	149.86, 148.16, 147.41, 133.43, 130.68, 122.81, 121.43	98.77	59.85	-	18.28	53.97	14.43
4i	-	185.41	149.02	130.36, 129.12, 128.53, 126.78, 120.24	98.15	59.67	-	18.19	52.32	14.69
4i'	-	165.65	153.05	149.1, 136.62, 130.33, 129.13, 128.54, 128.05, 126.77	98.17	59.68	-	18.20	52.30	14.70
4j	S	165.57	174.59	145.49, 143.89, 129.02, 128.16, 126.82	101.12	60.06	-	17.59	54.44	14.43
4k'	-	165.62	174.49	145.30, 140.95, 137.43, 129.51, 126.72	101.27	60.07	21.03(CH ₃)	17.59	54.14	14.44
4l	O	194.93	152.61	148.69, 144.54, 128.99, 127.84, 126.82, 110.05	110.05	54.15	-	19.35	-	30.75
4m	-	194.91	158.92	152.56, 148.32, 136.74, 128.08, 114.27	110.03	53.69	55.47(OCH ₃)	19.29	-	30.62

^a Spectres enregistrés dans le CD₃SOCD₃

Conclusion :

Ce deuxième chapitre regroupe un aperçu détaillé de l'importance thérapeutique des 3,4-dihydropyrimidin(thi)ones, suivi par un rappel exhaustif des différents travaux effectués sur la réaction de Biginelli. Ensuite nous avons exposé de résultats de notre travail et qui sont :

- La mise au point de nouvelles conditions opératoires de la condensation de Biginelli par l'introduction de l'acide phénylboronique, composé peu toxique, commercial et de manipulation simple, comme catalyseur qui nous a permis de synthétiser une série de produits de Biginelli avec de bons rendements.
- L'utilisation et pour la première fois comme catalyseur, d'une base de Lewis, la triphénylphosphine. Cette nouvelle méthode vient s'ajouter à l'éventail des axes de recherche réalisés dans la réaction de Biginelli, mais pour l'instant nécessite d'être optimisée, en particulier lors de l'utilisation des aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électro-attracteurs.

Partie

Expérimentale

III/ partie expérimentale :**III-1/ Méthode A :**

A une solution d'aldéhyde (2mmol, 1eq) et 0.26g l'acétoacétate d'éthyle (2mmol, 1eq) dans l'acétonitrile (10ml), sont additionnés, 0.18g d'urée ou 0.234g de thiourée (3mmol, 1.5eq) et 0.0242g de l'acide phénylboronique (0.2mmol, 0.1eq). Après 18 heures de chauffage à reflux, le mélange réactionnel est versé sur 50g de glace et laissé sous agitation magnétique pendant une demi-heure, le précipité obtenu est filtré, rincé avec l'éthanol froid et séché. La recrystallisation dans l'éthanol fourni les produits correspondants purs.

III-2/ Méthode B :

Dans un ballon de 25 ml menu d'un réfrigérant, sont placés, l'aldéhyde (1mmol, 1eq), 0.162g d'acétoacétate d'éthyle ou 0.125g de 1,4-pentadione (1.25mmol, 1.25eq), 0.075g d'urée ou 0.095g de thiourée et 0.026g de triphénylphosphine (0.1mmol, 0.1eq), le mélange réactionnel est agité quelques minutes à la main puis chauffé à 100°C sous agitation magnétique énergétique pendant 10 heures. Après avoir ajouté de la glace (25g), le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une demi-heure, le précipité obtenu est filtré, rincé avec l'éthanol froid et séché. La purification a été effectuée par recrystallisation dans l'éthanol et permet d'obtenir le produit désiré.

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

La synthèse du produit 4a est effectuée selon les méthodes A et B à partir de 0.106g de benzaldéhyde, les rendements obtenus sont successivement 87% et 70%

Analyses :

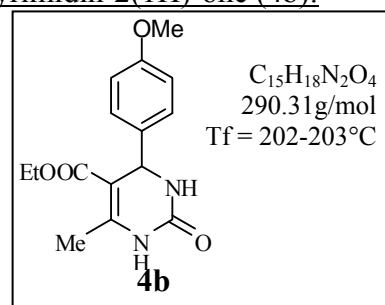
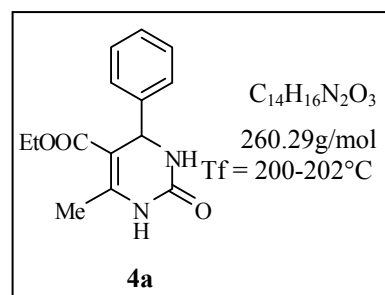
IR (KBr, ν cm^{-1}): 3242 ; 3112 (N-H) ; 2934 (C-H aromatique) ; 1705 (C=O ester) ; 1649 (C=O amide) ; 1616 ; 1583 (C=C) ; 1223 (C-N).

RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 9.22 (1H, sig.lar., NH) ; 7.77 (1H, sig.lar., NH) ; 7.23-7.36 (5H, m, CH) ; 5.14 (1H, d, $J= 3.3$ Hz, CH) ; 3.98 (2H, q, $J= 7.1$ Hz, OCH₂) ; 2.25 (3H, s, CH₃) ; 1.10 (3H, t, $J= 7.1$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm):165.77 ; 152.58 ; 148.82 ; 145.26 ; 128.85 ; 127.73 ; 126.67 ; 99.66 ; 59.65 ; 54.35 ; 18.21 ; 14.50.

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

La synthèse du produit 4b est effectuée selon les méthodes A et B à partir de 0.136g de 4-méthoxybenzaldéhyde, les rendements obtenus sont successivement 97% et 58%



Analyses:

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3246 ; 3111 (N-H) ; 2931 (C-H aromatique) ;
1703 (C=O ester) ; 1651 (C=O amide) ; 1616 ; 1583 (C=C) ; 1225 (C-N).

RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 9.14 (1H, sig.lar., NH) ; 7.67 (1H, sig.lar., NH) ; 7.15 (2H, d, $J=8.6$ Hz, CH) ; 6.88 (2H, d, $J= 8.6$ Hz, CH) ; 5.10 (1H, d, $J= 3.1$ Hz, CH) ; 3.98 (2H, q, $J= 7.1$ Hz, OCH₂) ; 3.74 (3H, s, OCH₃) ; 2.24 (3H, s, CH₃) ; 1.10 (3H, t, $^3J= 7.1$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) :165.80 (C=O ester) ; 158.85 (C=O-NH); 152.59 ; 148.47 ; 137.46 ; 127.83 ; 114.12 ; 99.95 ; 59.60 ; 55.47 ; 53.73 ; 18.19 ; 14.54.

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

La synthèse du produit 4b' est effectuée selon la méthode B à partir de 0.136g de 2-méthoxybenzaldéhyde, avec un rendement de 51%.

Analyses:

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3240 ; 3117 (N-H) ; 2960 (C-H aromatique); 1693 (C=O ester) ; 1643 (C=O amide) ; 1514 (C=C) ; 1230 (C-N).

RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 9.14 (1H, sig.lar., NH) ; 7.31 (1H, sig.lar., NH) ; 7.24 (1H, m, CH) ; 7.05 (1H, d, $J= 6.2$ Hz, CH) ; 6.99 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$, CH) ; 6.88 (1H, m, CH) ; 5.49 (1H, d, $J= 2.9$ Hz, CH) ; 3.92 (2H, q, $J= 7.1$ Hz, OCH₂) ; 3.94 (3H, s, OCH₃) ; 2.28 (3H, s, CH₃) ; 1.03 (3H, t, $J= 7.1$ Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) :165.79 ; 156.92 ; 152.63 ; 149.30 ; 131.98 ; 129.13 ; 127.51 ; 120.57 ; 111.52 ; 97.99 ; 59.44 ; 55.77 ; 49.26 ; 18.14 ; 14.44.

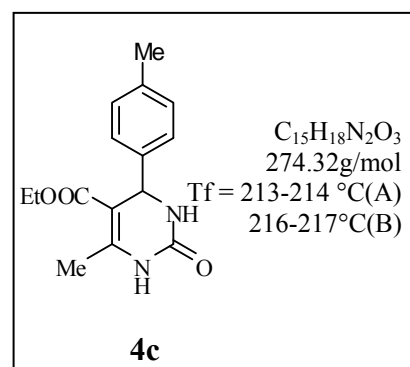
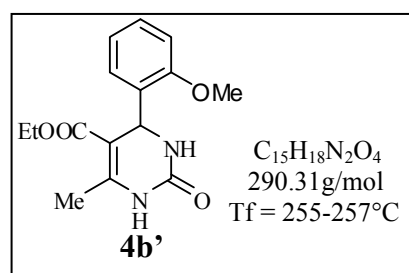
5-éthoxycarbonyl-6-méthyl-4-(4-méthylphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4c) :

La synthèse du produit 4c est effectuée selon les méthodes A et B à partir de 0.120g de 4-méthylbenzaldéhyde, les rendements obtenus sont successivement 70% et 62%

Analyses:

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3244 ; 3117 (N-H) ; 2935(C-H aromatique)
1705 (C=O ester) ; 1651 (C=O amide) ; 1514 (C=C) ; 1223 (C-N).

RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 9.18 (1H, sig.lar., NH) ; 7.72 (1H, sig.lar., NH) ; 7.12 (4H, m, CH) ; 5.10 (1H, d, $J= 3.4$ Hz, CH) ; 3.98 (2H, q, $J= 7.0$ Hz, OCH₂) ; 2.26 (3H, s, CH₃) ; 2.24 (3H, s, CH₃) ; 1.10 (3H, t, $J= 7.0$ Hz, CH₃).



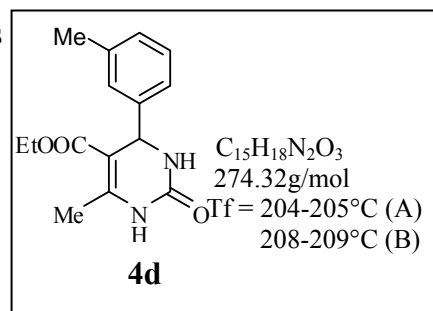
RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) : 165.80 ; 152.62 ; 148.60 ; 142.33 ; 136.85 ; 129.34 ; 126.57 ; 99.82 ; 59.64 ; 54.01 ; 21.08 ; 18.19 ; 14.52.

5-éthoxycarbonyl-6-méthyl-4-(3-méthylphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4d) :

La synthèse du produit 4d est effectuée selon les méthodes A et B à partir de 0.120g de 3-méthylbenzaldéhyde, les rendements obtenus sont successivement 75% et 66%

Analyses:

IR (KBr, ν cm $^{-1}$): 3234 ; 3117 (N-H) ; 2930 (C-H aromatique) ; 1705 (C=O ester) ; 1651 (C=O amide) ; 1225 (C-N).



RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 9.19 (1H, sig.lar., NH) ; 7.73 (1H, sig.lar., NH) ; 7.24-7.02 (4H, m, CH) ; 5.11 (1H, d, J = 3.2 Hz, CH) ; 3.99 (2H, q, J = 7.1 Hz, OCH₂) ; 2.28 (3H, s, CH₃) ; 2.24 (3H, s, CH₃) ; 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃).

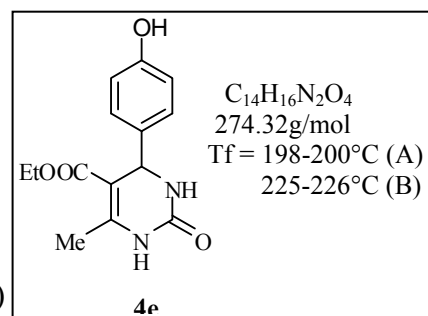
RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) : 165.78 ; 152.57 ; 148.69 ; 145.29 ; 137.78 ; 128.77 ; 128.34 ; 127.28 ; 123.78 ; 99.68 ; 59.62 ; 54.35 ; 21.58 ; 18.22 ; 14.51.

5-éthoxycarbonyl-4-(4-hydroxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4e) :

La synthèse du produit 4e est effectuée selon les méthodes A et B à partir de 0.122g de 4-hydroxybenzaldéhyde, les rendements obtenus sont successivement 91% et 55%

Analyses:

IR (KBr, ν cm $^{-1}$): 3512 (O-H) ; 3310 ; 3180 (N-H) ; 2980 ; 2118 (C-H aromatique) ; 1701 (C=O ester) ; 1645 (C=O amide) ; 1516 (C=C) ; 1232 (N-C).

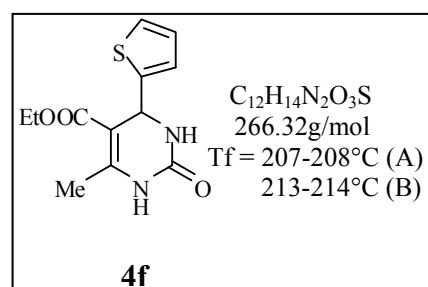


RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 9.38 (1H, s, OH), 9.14 (1H, sig.lar., NH), 7.65 (1H, sig.lar., NH), 7.03 (2H, d, J = 8.4 Hz, CH), 6.69 (2H, d, J = 8.4 Hz, CH), 5.04 (1H, d, 3J = 3.0 Hz, CH), 3.97 (2H, q, J = 7.0 Hz, OCH₂), 2.23 (3H, s, CH₃), 1.08 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃).

RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) : 165.85 ; 156.95 ; 152.62 ; 148.22 ; 135.85 ; 127.84 ; 115.40 ; 100.12 ; 59.56 ; 53.83 ; 18.17 ; 14.53.

5-éthoxycarbonyl-6-méthyl-4-(2-thienyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4f) :

La synthèse du produit 4f est effectuée selon les méthodes A et B à partir de 0.083g de thiophène-2-carbaldéhyde, les rendements obtenus sont successivement 82% et 54%



Analyses:

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3240 ; 3115 (N-H) ; 2902 (C-H aromatique)
1701 (C=O ester) ; 1645 (C=O amide) ; 1229 (C-N).

RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 9.35 (1H, sig.lar., NH) ; 7.95 (1H, sig.lar., NH) ; 7.03 (1H, d, J = 5.0 Hz, CH) ; 6.97-6.89 (2H, m, CH) ; 5.42 (1H, d, J = 3.6 Hz, CH) ; 4.06 (2H, q, 3J = 7.1 Hz, OCH₂) ; 2.22 (3H, s, CH₃) ; 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃).

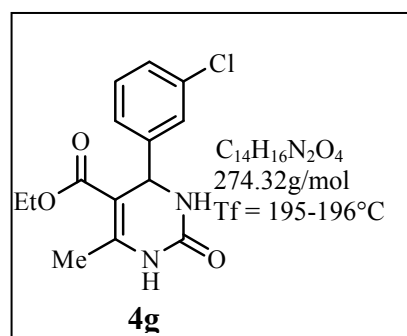
RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) :165.46 ; 152.69 ; 149.20 ; 149.12 ; 127.12 ; 125.09 ; 123.96 ; 100.18 ; 59.82 ; 49.74 ; 18.12 ; 14.58.

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

La synthèse du produit 4g est effectuée selon la méthode A à partir de 0.1405g de 4-chlorobenzaldéhyde, avec un Rendement de 76%.

Analyses:

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3223 ; 3098 (N-H) ; 2927 (C-H) ; 1705 (C=O ester) ; 1653 (C=O amide) ; 1227 (C-N).



RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 9.24 (1H, sig.lar., NH), 7.77 (1H, sig.lar., NH), 7.36-7.17 (4H, m, CH), 5.14 (1H, s, CH), 3.98 (2H, q, J = 7.0 Hz, OCH₂), 2.24 (3H, s, CH₃), 1.08 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃).

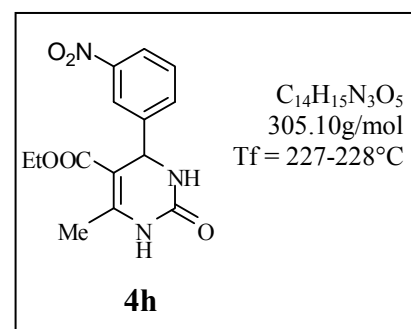
RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) :165.32, 152.37, 149.41, 147.65, 133.33, 130.33, 127.69, 125.34, 98.90, 59.74, 54.02, 18.26, 14.46.

5-éthoxycarbonyl-4-(3-nitrophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4h) :

La synthèse du produit 4h est effectuée selon la méthode A à partir de 0.151g de 3-nitrobenzaldéhyde, avec un rendement de 75%.

Analyses:

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3331 ; 3105 (N-H) ; 2964 (C-H) ; 1709 (C=O ester), 1628 (C=O amide) ; 1526 (C=C) ; 1223 (C-N).



RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 9.39 (1H, sig.lar., NH) ; 8.15 (1H, ddd, J = 2.1, 2.1, 7.3, CH) ; 8.09 (1H, d, J = 2.1Hz, CH) ; 7.92 (1H, sig.lar., NH) ; 7.73-7.63 (2H, m, CH) ; 5.11 (1H, d, J = 3.2 Hz, CH) ; 3.99 (2H, q, J = 7.1 Hz, OCH₂) ; 2.28 (3H, s, CH₃) ; 2.24 (3H, s, CH₃) ; 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃).

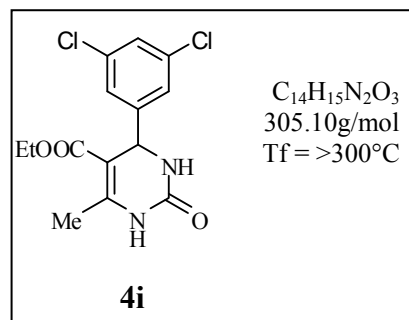
RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) :165.50 ; 152.23 ; 149.86 ; 148.16 ; 147.41 ; 133.43 ; 130.68 ; 122.81 ; 121.43 ; 98.77 ; 59.85 ; 53.97 ; 18.28 ; 14.43.

5-éthoxycarbonyl-4-(3,5-dichlorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4i) :

La synthèse du produit 4i est effectuée selon la méthode A à partir de 0.176g de 3,5-dichlorobenzaldéhyde, avec un rendement de 80%.

Analyses:

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3479 ; 3299 (N-H) ; 3149 (C-H) ; 1672 (C=O ester) ; 1595 (C=O amide) ; 1194 (C-N).



RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 9.19 (1H, sig.lar., NH) ; 7.73 (1H, sig.lar., NH) ; 7.34-7.24 (3H, m, CH) ; 4.73 (1H, sig. lar., CH) ; 4.09 (2H, q, J = 6.67 Hz, OCH₂) ; 2.24 (3H, s, CH₃) ; 1.19 (3H, t, J = 6.67 Hz, CH₃).

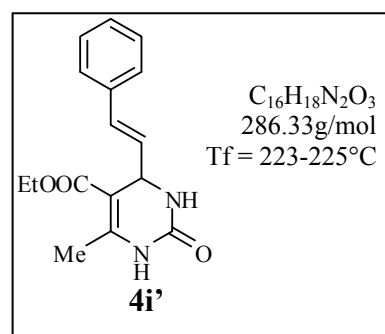
RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) :185.41 ; 149.02 ; 130.36 ; 129.12 ; 128.53 ; 126.78 ; 120.24 ; 98.15 ; 59.67 ; 52.32 ; 18.19 ; 14.69.

5-éthoxycarbonyl-6-méthyl-4-styryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 4i' :

La synthèse du produit 4i' est effectuée selon la méthode B à partir de 0.132g de cinamaldéhyde, avec un rendement de 38 %.

Analyses:

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3242 ; 3113 (N-H) ; 2930 (C-H) ; 1705 (C=O ester) ; 1651 (C=O amide) ; 1227 (C-N).



RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 9.18 (1H, sig.lar., NH), 7.59 (1H, sig.lar., NH), 7.43-7.24 (5H, m, CH), 6.37 (1H, d, J = 15.9 Hz, =CH), 6.20 (1H, dd, J = 15.9, 5.9 Hz, =CH) 4.73 (1H, m, CH), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz, OCH₂), 2.20 (3H, s, CH₃), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₃).

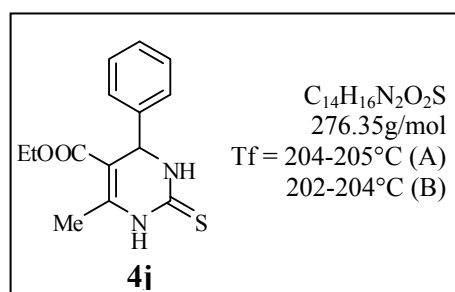
RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) :165.65 ; 153.05 ; 149.1 ; 136.62 ; 130.33 ; 129.13 ; 128.54 ; 128.05 ; 126.77 ; 98.17 ; 59.68 ; 52.30 ; 18.20 ; 14.70.

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

La synthèse du produit 4j est effectuée selon les méthodes A et B à partir de 0.106g de benzaldéhyde, les rendements obtenus sont successivement 60 % et 50 %.

Analyses:

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3175 ; 3105 (N-H) ; 2980 (C-H) ; 1670 (C=O ester) ; 1574 (C=S).



RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 10.36 (1H, sig.lar., NH) ; 9.69 (1H, sig.lar., NH) ; 7.39-7.21 (5H, m, CH) ; 5.18 (1H, d, J = 3.4 Hz, CH) ; 4.01 (2H, q, J = 7.1 Hz, OCH₂) ; 2.29 (3H, s, CH₃) ; 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃).

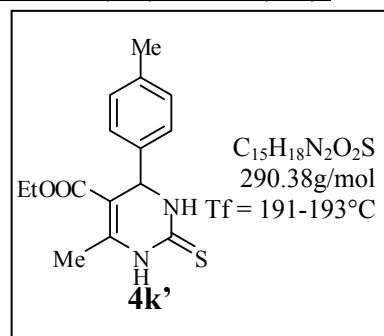
RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) : 174.59 ; 165.57 ; 145.49 ; 143.89 ; 129.02 ; 128.16 ; 126.82 ; 101.12 ; 60.06 ; 54.44 ; 17.59 ; 14.43.

5-éthoxycarbonyl-4-(4-méthylphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione (4k') :

La synthèse du produit 4k' est effectuée selon la méthode B à partir de 0.120g de 4-méthylbenzaldéhyde, avec un rendement de 42%.

Analyses:

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3175 ; 3105 (N-H) ; 2982 (C-H) ; 1678 (C=O ester); 1575 (C=S).



RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 10.31 (1H, sig.lar., NH) ; 9.62 (1H, sig.lar., NH) ; 7.16-7.08 (4H, m, CH) ; 5.15 (1H, d, J = 3.1 Hz, CH) ; 3.99 (2H, q, J = 7.0 Hz, OCH₂) ; 2.28 (3H, s, CH₃), 2.25 (3H, s, CH₃) ; 1.09 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃).

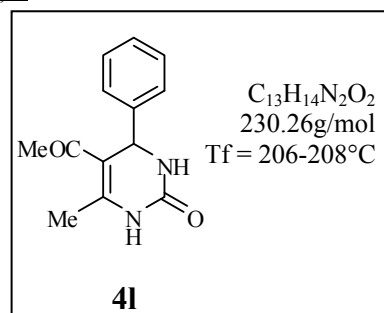
RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) : 174.49 ; 165.62 ; 145.30 ; 140.95 ; 137.43 ; 129.51 ; 126.72 ; 101.27 ; 60.07 ; 54.14 ; 21.03 ; 17.59 ; 14.44.

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

La synthèse du produit 4l est effectuée selon la méthode B à partir de 0.106g de benzaldéhyde, avec un rendement de 62 %.

Analyses:

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3296 ; 3119 (N-H) ; 2933 (C-H) ; 1703 (C=O cétone) ; 1614 (C=O amide).



RMN ^1H (CDCl₃, 250 MHz, δ ppm) : 9.21 (1H, sig.lar., NH) ; 7.85 (1H, sig.lar., NH) ; 7.33-7.23 (5H, m, CH) ; 5.26 (1H, d, J = 2.8 Hz, CH) ; 2.29 (3H, s, CH₃) ; 2.10 (3H, s, CH₃).

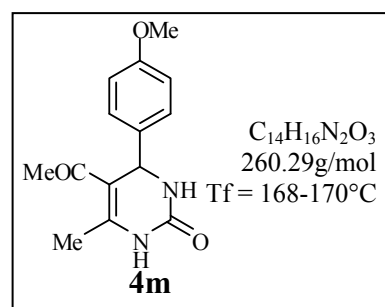
RMN ^{13}C (CDCl₃, 60 MHz, δ ppm) : 194.93 ; 152.61 ; 148.69 ; 144.54 ; 128.99, 127.84 ; 126.82 ; 110.05 ; 54.15 ; 30.75 ; 19.35.

5-acétyl-4-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4m) :

La synthèse du produit 4m est effectuée selon la méthode B à partir de 0.136g de 4-méthoxybenzaldéhyde, avec un rendement de 58 %.

Analyses:

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3229 ; 31187 (N-H) ; 2910 (C-H) ; 1697 (C=O cétone) ; 1614 (C=O amide) ;



RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz, δ ppm) : 9.19 (1H, sig.lar., NH) ; 8.32 (1H, sig.lar., NH) ; 7.17 (2H, d, $J=8.6$ Hz, CH) ; 6.89 (2H, d, $J= 8.6$ Hz, CH) ; 5.21 (1H, d, $J= 3.0$ Hz, CH) ; 3.72 (3H, s, OCH_3) ; 2.28 (3H, s, CH_3) ; 2.08 (3H, s, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz, δ ppm) :194.91 ; 158.92 ; 152.56 ; 148.32 ; 136.74 ; 128.08 ; 114.27 ; 110.03 ; 55.47 ; 53.69 ; 30.62 ; 19.29.

Bibliographie

Bibliographie :

- [1] P. Biginelli, *Gazz. Chem. Ital.*, **1893**, 23, 360.
- [2] C.O. Kappe, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6958.
- [3] C.O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, 35, 1043.
- [4] C.O. Kappe, *Molecules*, **1998**, 3, 1.
- [5] M.A. Bruce ; G.S. Pointdexter ; G. Johnson, *Chem. Abstr.*, **1998**, 129, 148989g (*Bristol-Myers Squibb Company*) PCT WO 9833791A1.
- [6] A.D Patil ; N.V. Kumar ; W.C. Kokke ; M.F. Bean ; A.J. Freyer ; C. De Brosse ; S. Mai ; A. Truneh ; D.J. Faulkner ; B. Carte ; A.L. Breen ; R.P. Hertzberg ; R.K. Johnson ; J.W. Westley ; B.C.M. Potts, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1182.
- [7] J. Barluenga ; M. Thomas ; A. Ballesteros ; L.A. Loez, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4573.
- [8] K.S. Atwal ; G.C. Rovnyak ; B.C. O'Reilly ; J. Schwartz, *Org. Chem.*, **1989**, 54, 5898.
- [9] C.O. Kappe ; W.M.F. Fabian ; M.A. Semones, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 2803.
- [10] B.C. O'Reilly ; K.S. Atwal, *Heterocycles*, **1987**, 26, 1185.
- [11] J. Zhu ; H. Bienaymé, *Multicomponent Reaction*, **2005**, 95-120.
- [12] Y. Huang ; F. Yang ; C. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (47), 16386.
- [13] X.H. Chen ; X.Y. Xu ; H. Liu ; L.F. Cun ; L.Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 14802.
- [14] W. Hentrich ; W. Schepss, (*I.G. Farbenind.*) *D.R.P.*, **1930**, 547, 057 [*Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige (Friedländer, E. Ed.)* **1932**, 25, 2590]
- [15] D.W. McKinstry ; E.H. Reading, *J. Franklin Inst.*, **1944**, 237, 422.
- [16] R. Hull, (*ICI Ltd.*) *Brit. Patent Appl.*, **1965**, 984, 365 [*Chem. Abstr.* 1965, 62, 13159f]
- [17] E.W. Hurst ; R. Hull, *J. Med. Pharm. Chem.*, **1961**, 3, 215.
- [18] E.W. Hurst ; N.Y. Ann, *Acad. Sci.*, **1962**, 98, 275-286.
- [19] T. Matsuda ; I. Hirao, *Nippon Kagaku Zasshi*, **1965**, 86, 1195.
- [20] S.S. Bokaeva, *Tr. Kaz. Nauch-Issled. Inst.-Onkol. Radiol.*, **1967**, 3, 305 [*Chem. Abstr.*, **1987**, 106, 18636d].
- [21] A. Zidermane ; G. Duburs ; A. Zelbere ; R. Velpele ; J. Uldrikis ; K. Kumsars, *Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis.*, **1971**, 77-83 [*Chem. Abstr.* **1971**, 75, 47266e].
- [22] K. Kumsars ; A. Velenā ; G. Duburs ; J. Uldrikis ; A. Zidermane, *Biokhimiya*, **1971**, 36, 1201.

- [23] T. Kato, *Japan. Kokai Tokkyo Koho JP*, **1984**, 59, 190, 974 [*Chem. Abstr.*, **1985**, 102, 132067].
- [24] B. Toozkoparan ; M. Ertan ; P. Krebs ; M. Läge ; P. Kelicen ; R. demirdamar, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **1998**, 331, 201.
- [25] B. Toozkoparan ; M. Ertan ; P. Kelicen ; R. demirdamar, *Farmaco*, **1999**, 54, 588.
- [26] D. Bózsing ; P. Sohár ; G. Gigler, Kovács, *Eur. J. Med. Chem.*, **1996**, 31, 663.
- [27] Y.S. Sadanandem ; M.M. Shetty ; P.V. Diwan, *Eur. J. Med. Chem.*, **1992**, 27, 87.
- [28] B. Toozkoparan ; H. Akgün ; M. Ertan ; Y. Sara ; N. Ertekin, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **1995**, 328, 169.
- [29] K. Cooper, *Chem. Abstr.*, **1985**, 102, 132067 (*Pfizer Ltd.*) *PCT Int. Appl.*, **1990**, WO, 11281.
- [30] K.S. Atwal; G. C.Rovnyak; J.Z. Schwartz; S. Moreland; A. Hedberg; J.Z.Gougoutas; M. F. Malley; D. M. Floyd, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1510.
- [31] T.U. Mayer ; T.M. Kapoor ; S.J. Haggarty ; R.W. King ; S.L. Schreiber ; T.J. Mitchison, *Science*, **1999**, 286, 971.
- [32] C.O. Kappe ; W.M.F. Fabian ; M.A. Semones, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 2803.
- [33] W.M.F. Fabian ; M.A. Semones ; C.O. Kappe, *J. Mol. Struct. (Theochem.)*, **1998**, 432, 219.
- [34] O.V. Shishkin ; E.V. Solomovich ; V.M. VakulaF.G. Yaremenko, *Rus. Chem. Bull.*, **1997**, 46, 1838.
- [35] C.O. Kappe ; O.V. ShishkinG. Uray ; P. Verdino, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1859.
- [36] B. Jauk ; T. Pernat ; C.O. Kappe, *Molecules*, **2000**, 5, 227.
- [37] G. C.Rovnyak; S.D. Kimball ; B. Beyer ; G. Cucinotta ; J.D. Di-Marco ; J.Z.Gougoutas; A. Hedberg; M. F. Malley; J.P. McCarthy ; R. Zhang ; S. Moreland, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 119.
- [38] S. Goldmann ; J. Stoltefuss, *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1559.
- [39] R.A. Janis ; P.J. Silver ; D.J.Triggel, *Adv. Drug Res.*, **1987**, 16, 309.
- [40] F. Brssert ; W. Vater, *Med. Res. Rev.*, **1989**, 9, 291.
- [41] E.L. Khanina ; G. Siliniece ; J. Ozols ; G. Duburs ; A. Kimenis, *Khim-Farm. Zh.*, **1978**, 12, 72.
- [42] V.V. Kastron ; R.O. Vitolin ; E.L. Khanina ; G. Duburs ; A. Kimenis, *Khim-Farm. Zh.*, **1987**, 21, 948.
- [43] R. Vitolina ; A. Kimenis, *Khim-Farm. Zh.*, **1989**, 23, 285.

- [44] J. Stoltefuss ; H. Boeshagen ; M. Schramm ; G. Thomas, *Chem. Abstr.*, **1984**, 101, 55110v (*Bayer A.-G.*) *Ger. Offen. DE*, **1984**, 3234684.
- [45] M. Kurono ; M. Hayashi ; K. Miura ; Y. Isogawa ; K. Sawai, *Chem. Abstr.*, **1988**, 109, 37832t (*Sanwa Kagaku Kenkyusho*) *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **1987**, JP 62267272.
- [46] H. Cho ; M. Ueda ; K. Shima ; A. Mizuno ; M. Hayashimatsu ; Y. Ohnaka ; Y. Takeuchi ; M. Hamaguchi ; K. Aisaka ; T. Hidaka ; M. Kawai ; M. Takeda ; T. Ishihara ; K. Funahashi ; F. Satah ; M. Morita ; T. Noguchi, *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 2399.
- [47] J.J. Baldwin ; S.M. Pitzenberger ; D.E. McClure, *Chem. Abstr.*, **1987**, 107, 242619d (*Merck and Co. Inc.*) *US*, **1987**, 4675321.
- [48] K.S. Atwal ; G. C. Rovnyak ; S.D. Kimball ; D. M. Floyd ; S. Moreland ; B.N. Swanson ; J.Z. Gougoutas ; J.Z. Schwartz ; K.M. Smillie ; M. F. Malley, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2629.
- [49] K.S. Atwal ; B.N. Swanson ; S.E. Unger ; D.M. Floyd ; S. Moreland ; A. Hedberg ; B.C. O'Reilly, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 806.
- [50] G.C. Rovnyak ; K.S. Atwal ; A. Hedberg ; S.D. Kimball ; S. Modberg ; S.D. Kimball ; S. Moreland ; J.Z. Gougoutas ; B. C. O'Reilly ; J. Schwartz ; M.F. Malley, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 3254.
- [51] B. Jauk ; F. Belaj ; C.O. Kappe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1999**, 307.
- [52] D. Nagarathnam ; S.W. Miao ; G. Chiu ; J. Fung ; B. Lagu ; D.T.G. Murali ; J. Zhang ; S. Tyagarajan ; M.R. Marzabadi ; F. Zhang ; W.C. Wong ; W. Sun ; D. Tian ; J.M. Wetzel ; C. Forray ; R.S.L. Chang ; T. Broten ; T. Schorn ; T.B. Chen ; S. O'Malley ; R. Ransom ; K. Schnck ; R. Bendesky ; C.M. Harrel ; C. Gluchowski, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 4764.
- [53] J.C. Barrow ; P.G. Nantermet ; H.G. Selnick ; K.L. Glass ; K.E. Rittle ; K.F. Gilbert ; T.G. Steele ; C.F. Homnick ; R.M. Freidinger ; R.W. Ransom ; P. Kling ; D. Reiss ; T.P. Broten ; T.W. Schorn ; R.S.L. Chang ; S.S. O'Malley ; T.V. Olah ; J.D. Ellis ; A. Barrish ; K. Kassahun ; P. Leppert ; D. Nagarathnam ; C. Forray, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 2703.
- [54] G. Bergnes ; K. Brejc ; L. Belmont, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2005**, 5, 127.
- [55] S. DeBonis ; J.P. Simorre ; I. Crevel ; L. Lebeau ; D.A. Skoufias ; A. Blangy ; C. Ebel ; P. Gans ; R. Cross ; D.D. Henckney, *Biochemistry*, **2003**, 42, 338.
- [56] T.M. Kapoor ; T.U. Mayer ; M.L. Coughlin ; T.J. Mitchison, *J. Cell. Biol.*, **2000**, 150, 975.
- [57] M. Gartner ; N. Sunder-Plassmann ; J. Seiler ; M. Utz ; I. Vernos ; T. Surrey ; A. Giannis, *Chembiochem.*, **2005**, 6, 117.
- [58] E. Klein ; S. DeBonis ; B. Thiede ; D.A. Skoufias ; F. Kozielski ; L. Lebeau, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 6474.

- [59] I. Garcia-Saez ; S. DeBonis ; R. LopezF. Trucco ; B. Rousseau ; P. Thuéry ; F. Kozielski, *J. Bio. Chem.*, **2007**, 282, 9740.
- [60] D. Russowsky ; R.F.S. Canto ; S.A.A. Sanches ; M.G.M. D'Oca ; A. de Fátima ; R.A. Pilli ; L.K. Kohn ; M.A. Antônio ; J.E. de Carvalho, *Bioorg. Chem.*, **2006**, 34, 173.
- [61] C. Blackburn ; B. Guan ; J. Brown ; C. Cullis ; S.M. Condon ; T.J. Jenkins ; S. Peluso ; Y. Ye ; R.E. Gimeno ; S. Punreddy ; Y. Sun ; H. Wu ; B. Hubbard ; V. Kaushik ; P. Tummino ; P. Sanchetti ; D.Y. Sun ; T. Daniels ; E. Tozzo ; S.K. Balani ; P. Raman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 3504.
- [62] K. Folkers ; T.B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 3781.
- [63] F.S. Sweet ; J.D. Fissekis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 8741.
- [64] C.O. Kappe, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7201.
- [65] Z. Hassni ; M.R. Islami ; M. Kalantari, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **2006**, 16, 4479.
- [66] W.Y. Chen ; S.D. Qin ; J.R. Jin, *Catalysis Commun.*, **2007**, 8, 123.
- [67] Y. Yu ; D. Liu ; C. Liu ; G. Luo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 17, 3508.
- [68] T.S. Jin ; S.L. Zhang ; S.Y. Zhang ; J.J. Guo ; T.S. Li, *J. Chem. Res., (S)*, **2002**, 37
- [69] J.T. Li ; J.F. Han ; J.H. Yang ; T.S. Li, *Ultrasonics Sonochemistry*, **2003**, 10, 119-122.
- [70] E.H. Hu ; D.R. Sidler ; U.H. Dolling, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3454.
- [71] J. Lu ; Y.J. Bai ; Z.H. Wang ; B. Yang ; H.R. Ma, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9075.
- [72] J. Lu ; Y.J. Bai ; Y.-H. Guo ; Z.H. Wang ; H.R. Ma, *Chin. J. Chem.*, **2002**, 20, 681.
- [73] J. Lu ; H.R. Ma ; W.H. Li, *Chin. J. Org. Chem.*, **2000**, 20, 815.
- [74] J. Lu ; R.H. Ma, *Synlett.*, **2000**, 63.
- [75] S.J. Tu ; J.F. Zhou ; P.J. Cai ; H. Wang ; G.C. Feng, *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 147.
- [76] J. Lu ; Y. Bai, *Synthesis*, **2002**, 466.
- [77] K. Banerjee ; A.K. Mitra, *J. Ind. Chem.. Soc.*, **2003**, 80, 51.
- [78] S.Xue ; Y.C. Shen ; Y.L. Li ; X.M. Shen ; Q.X. Guo, *Chin. J. Org. Chem.*, **2002**, 20, 385.
- [79] J. Lu ; W.Y. Chen, *Hecheng Huaxue*, **2001**, 9, 462.]
- [80] J. Lu ; F.L. Wang ; Y.J. Bai ; W.H. Li, *Youji Huaxue*, **2002**, 22, 788.
- [81] Y. Ma ; C. Qian ; L.M. Wang ; M. Yang, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3864.
- [82] L.C. Wang ; H.T. Qian ; Y. Ma, *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 1459.
- [83] A. Dondoni ; A. Massi ; S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5913.
- [84] R.R. Chen ; C.T. Qian, *Chin. J. Chem.*, **2002**, 20, 427.
- [85] B.C. Ranu ; A. Hajra ; U. Jana, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6270.
- [86] N.Y. Fu ; Y.F. Yuan ; Z. Cao ; S.W. Wang ; J.T. Wang ; C. Peppe, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4801.

- [87] P. Shanmugam ; G. Annie ; P.T. Perumal, *J. Heterocycl. Chem.*, **2003**, 40, 879.
- [88] P.P. Baruah ; S. Gadhwan ; D. Prajapati ; J.S. Sandhu, *Chem. Lett.*, **2002**, 1038.
- [89] G. Maiti ; P. Kundu ; C. Guin, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2557.
- [90] K. Ramalinga ; P. Vijayalakshmi ; T.N.B. Kaimal, *Synlett.*, **2001**, 863.
- [91] J.S. Yadav ; B.V.S. Reddy ; R. Srinivas ; C. Venugopal ; T. Ramalingam, *Synthesis*, **2001**, 1341.
- [92] K.A. Kumar ; M. Kasthuraiah ; C.S. Reddy ; C.D. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7873.
- [93] C.V. Reddy ; M. Mahesh ; P.V.K. Raju ; T.R. Babu ; V.V.N Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2657.
- [94] J.C. Rodríguez-Domínguez ; D. Bernardi ; G. Kirsch, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5770.
- [95] A.S. Paraskar ; J.K. Dewkar ; A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 3305.
- [96] M. Gohain ; D. Prajapati ; J.S. Sandhu, *Synlett.*, **2004**, 235.
- [97] R. Varala ; M.M. Alam ; S.R. Adapa, *Synlett.*, **2003**, 67.
- [98] D.S. Bose ; L. Fatima ; H.B. Mereyala, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 587.
- [99] G. Sabitha ; G.S.K.K. Reddy ; K.B. Reddy ; J.S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6497.
- [100] H. Xu ; Y.G. Wang, *Chin. J. Chem.*, **2003**, 21, 427.
- [101] H. Xu ; Y.G. Wang, *Ind. J. Chem.*, **2003**, 42B, 2604.
- [102] H. Xu ; Y.G. Wang, *J. Chem. Res. S.*, **2003**, 377.
- [103] X. Fan ; X. Zhang ; Y. Zhang, *J. Chem. Res. S.*, **2002**, 436.
- [104] X. Han ; F. Xu ; Y. Luo ; Q. Shen, *Eur. J. Chem.*, **2005**, 1500.
- [105] M. Adib ; K. Ghanbary ; M. Mostofi ; M.R. Ganjali, *Molecules*, **2006**, 11, 649.
- [106] S. Tu ; F. Fang ; C. Miao ; H. Jiang ; Y. Fenj ; D. Shi ; X. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6153.
- [107] G. Sabitha ; G.S.K. Kumar Reddy ; C.S. Reddy ; J.S. Yadav, *Synlett.*, **2003**, 858.
- [108] D.S. Bose ; R.K. Kumar ; L. Fatima, *Synlett.*, **2004**, 279.
- [109] W. Su ; J. Li ; Z. Zheng ; Y. Shen, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6037.
- [110] N.S. Nandurkar ; M.J. Bhanushili ; M.D. Bhor ; B.M. Bhanage, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2007**, 271, 14.
- [111] I. Capanec ; M. Litvić ; M. Filipan-Titvić ; I. Grüngold, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11822.
- [112] H. Adibi ; H.A. Samimi ; M. Beygzadeh, *Catalysis Commun.*, **2007**, 8, 2119.
- [113] I. Suzuki ; Y. Suzumura ; K. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7861.
- [114] N. Ahmed ; J.E. van Lier, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 78, 5407.

- [115] A. Kumar ; R.A. Maurya, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2007**, 272, 53.
- [116] B.K. Banik ; A.T. Reddy ; A. Datta ; C. Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7392.
- [117] X. Zhang ; Y. Li ; C. Liu ; J. Wang, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2006**, 253, 207.
- [118] (a) A. Debache ; R. Boulcina ; R. Tafer ; A. Belfaitah ; S. Rhouati ; B. Carboni, *Chinese J. Chem.*, **2008**, 26, 2112. (b) T. Boumoud; B. Boumoud; A. Belfaitah ; S. Rhouati ; A. Debache; P. Mosset, *ActaChim. Slov.*, **2008**, 55, 617. (c) T. Boumoud; B. Boumoud; A. Belfaitah ; S. Rhouati ; A. Debache; P. Mosset, *E. J. Chem.*, **2008**, 5, 688.
- [119] M.M. khodaei ; P. Salehi ; M.A. Zolfigol ; S. Sirouszadeh, *Polish J. Chem.*, **2004**, 78, 385.
- [120] S. Tu ; S. Zhu ; T. Li ; X. Zhang ; Q. Zhuang, *Synlett.*, **2004**, 3, 537.
- [121] K. Niknam ; M.A. Zolfigol ; Z. Hossieninejad ; N. Daneshvar, *Chin. J. Catal.*, **2007**, 28, 591.
- [122] V.R. Choudhary ; V.H. Tillu ; V.S. Narkhede ; H.B. Borate ; R.D. Wakharkar, *Catalysis Commun.*, **2003**, 4, 449.
- [123] R. Gupta ; M. Gupta ; S. Paul ; R. Gupta, *Can. J. Chem.*, **2007**, 85, 197.
- [124] M.A. Chari ; K. Syamasundar, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2004**, 221, 137.
- [125] J. Azizian ; A.A. Mohammadi ; A.R. Karimi ; M.R. Mohammadzadeh, *Aplied Catalysis A : General*, **2006**, 300, 85.
- [126] A. Shaabani ; A. Bazgir ; F. Teimuori, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 857.
- [127] H.A. Stefani ; C.B. Oliveira ; R.B. Almeida ; C.M.P. Periera ; R.C. Braga ; R. Cella ; V.C. Broges ; L. Savegnago ; C.W. Nogueira, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 513.
- [128] K.R. Reddy ; C.V. Reddy ; M. Mahesh ; P.V.K. Raju ; V.V.N. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8173.
- [129] D.S. Bose ; M. Sudharshan ; S.W. Chavhan, *Arkivoc*, **2005**, 3, 228.
- [130] J. Mabry ; B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 47, 55.
- [131] J.S. yadav ; B.V.S. Reddy ; P. Sridhar ; J.S.S. Reddy ; K. Nagaiah ; N. Lingaiah ; P.S. Saiprasad, *Eur. J. Org.*, **2004**, 552.
- [132] M.M. Heravi ; F. Derikvand ; F.F. Bamoharram, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2005**, 242, 173.
- [133] M.M. Heravi ; F. Derikvand ; F.F. Bamoharram, *Catalysis commun.*, **2006**, 7, 373.
- [134] E. Rafiee ; H. Jafari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 2463, 2466.
- [135] S.P. Maradur ; G.S. Gokavi, *Catalysis commun.*, **2007**, 8, 279.

- [136] F. Bigi ; S. Carloni ; B. Frullanti ; R. Maggi ; G. Sartori, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3465.
- [137] H. Lin ; J. Ding ; X. Chen ; Z. Zhang, *Molecules*, **2000**, 5, 1240.
- [138] M. Tajbakhsh ; B. Mohajerani ; M.M. Heravi ; A.N. Ahmadi, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2005**, 236, 216.
- [139] C .O. Kappe ; S.F. Falsone, *Synlett.*, **1998**, 718.
- [140] C.O. Kappe ; D. Kumar ; R.S. Varma, *Synthesis*, **1999**, 10, 1799.
- [141] A. Dondoni ; A. Massi, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7975.
- [142] G. Sabitha ; K.B. Reddy ; J.S. Yadav ; D . Shailaja ; K.S. Sivudu, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8221.
- [143] V. Polshettiwar ; R.S. Varma, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7343.
- [144] J. Peng ; Y. Deng, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5917.
- [145] J.S. Yadav ; B.V.S. Reddy ; E.J. Reddy ; T. Ramalingam, *J. Chem. Res. (S)*, **2000**, 354.
- [146] J.K. Joseph ; S.L. Jain ; B. Sain, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2006**, 247, 99.
- [147] H.X. Lin ; Q.J. Zhao ; B. Xu ; X.H. Wang, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2007**, 268, 221.
- [148] H.X. Lin ; Q.J. Zhao ; B. Xu ; X.H. Wang, *Chin. Chem. Lett.*, **2007**, 18, 502.
- [149] K. Singh ; D. Arora ; S. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4205.
- [150] R.S. Bhosale ; S.V. Bhosale ; S.V. Bhosale ; T. Wang ; P.K. Zubaidha, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 9111.
- [151] M.A. Bigdeli ; S. Jafari ; G.H. Mahdavinia ; H. Hazarkhani, *Catalysis Comm.*, **2007**, 8, 1641.
- [152] F.L. Zumpe ; M. Flüß ; K. Schmitz ; A. Lender, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 1421.
- [153] A. Kumar ; R.A. Maurya, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 4569.
- [154] P. Wipf ; A. Cunningham, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7819.
- [155] K.S. Atwal ; B.C. O'Reilley ; J.Z. Gougoutas ; M. F. Malley, *Heterocycles*, **1987**, 26, 1189.
- [156] A.D. Shutalev ; V.A. Kuksa, *Khim. Geterotsicl. Soedin.*, **1995**, 97 (*Chem. Heterocycl. Compd.*, **1995**, 31, 86).
- [157] A.D. Shutalev ; E.A. Kishko ; N.V. Sivova ; A.Y. Kuznetsov, *Molecules*, **1998**, 3, 100.
- [158] M.M. Khodaei ; A.R. Khosropour ; M. Jowkar, *Synthesis*, **2005**, 8, 1301.
- [159] C.O. Kappe ; G. Uray ; P. Roschger ; W. Lindner. C. Kratky ; W.Keller, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5473.
- [160] A. Dondoni ; A. Massi ; S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4495.

- [161] A. Dondoni ; A. Massi ; S. Sabbatini ; V. Bertolasi, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6979.
- [162] A. Dondoni ; A. Massi ; E. Minghini ; S. Sabbatini ; V. Bertolasi, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6172.
- [163] O. Muñoz-Muñiz ; E. Juaristi, *Arkivoc*, **2003**, 11, 16.
- [164] R. González-Olvera ; P. Demare ; I. Regla ; E. Juaristi, *Arkivoc*, **2008**, vi, 61.
- [165] W. Krenn ; P. Verdino ; G. Uray ; K. Faber ; C.O Kappe, *Chirality*, **1999**, 11, 659.
- [166] D. Kontrec, V. Vinkovic ; C. Sunjic ; B. Schuiki ; W.M.F. Fabian ; C.O. Kappe, *Chirality*, **2003**, 550.
- [167] F.Wang ; R.M. Wenslow ; T.M. Dowling ; *Anal. Chem.*, **2003**, 75, 5877.
- [168] C.O. Kappe ; G. Uray ; P. Roschger ; W. Lindner ; C. Kratky ; W. Keller, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5473.
- [169] A. Dondoni ; A. Massi ; S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5913.
- [170] G.C. Rovnyak ; K.S. Atwal ; A. Hedberg ; S.D. Kimball ; S. Modberg ; S.D. Kimball ; S. Moreland ; J.Z. Gougoutas ; B .C. O'Relly ; J. SchwartzM.F. Malley, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 3254.
- [171] D. Nagarathnam ; S.W. Miao ; B. Lagu ; G. Chiu ; J. Fang ; T.G.M. Dhar ; J. Zhang ; S.Tyagarajan ; M.R. Marzabadi ; F.Q. Zhang ; W.C. Wong ; W.Y. Sun ; D. Tian ; J.M. Wetzel ; C. Forray ; R.S.L. Chang ; T.P. Broten ; R.W. Ransom ; T.W. Schorn ; T.B. Chen ; S. O'Malley ; P. Kling ; K. Schneck ; R. Benedesky ; C.M. Harrell ; K.P. Vyas ; C. Gluchowski, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 4764.
- [172] B. Schenll ; U.T. Strauss ; P. Verdino ; K. Faber ; C.O. Kappe, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 1449.
- [173] A. K. Prasad ; C. Mukherjee ; S.K. Singh ; R. Barahma ; R. Singh ; R.K. Saxena ; C.E. Olsen ; V.S. Parmar, *J. Mol. Catalysis B : Enzymatic*, **2006**, 40, 93.
- [174] J.S. Yadav ; B.V. Subba Reddy ; A.K. Basak ; B. Visali ; A.V. Narsaiah ; K. Nagaiah, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 546.

Conclusion

générale

Conclusion générale :

Le travail présenté dans ce manuscrit est constitué de deux parties distinctes. La première partie est consacrée à la synthèse de nouveaux dérivés quinoléiques alors que la deuxième se propose d'étudier la réaction de Biginelli en utilisant de nouveaux catalyseurs.

Les dérivés quinoléiques, naturels ou synthétiques, présentent des propriétés biologiques intéressantes et variées. Pour cela, la préparation de nouveaux produits à noyau quinoléique, tient une place importante en synthèse organique. En effet plusieurs méthodes de préparations de ces dérivés ont été rapportées dans la littérature et, dans ce contexte, notre laboratoire s'est intéressé au développement d'un axe de recherche qui consiste à la préparation des dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine, selon la méthode de Meth-Cohn, dans le but de les fonctionnaliser en appliquant diverses réactions chimiques pour accéder finalement aux nouveaux dérivés quinoléiques. Dans la continuité de ces travaux, nous avons, dans la première partie de cette thèse, préparé une nouvelle série de dérivés quinoléiques, 3-(2'-chloroquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylènepropano(nitrile)ite d'éthyle, en appliquant la condensation de Baylis-Hillman de l'acrylate d'éthyle ou bien l'acrylonitrile sur quelques dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine. Les réactions s'effectuent avec des rendements bons à excellents.

La réaction « *one-pot* » de Biginelli est une réaction importante en synthèse organique. Elle permet d'offrir une classe de produits possédant des activités biologiques très intéressantes, notamment les activités anti-dépressive et anti-cancéreuse. C'est pourquoi, un nombre croissant de travaux concernant le développement de cette réaction ont été publiés dans la littérature avec objectifs d'obtenir des rendements élevés, de diminuer les temps de réaction, de limiter les coûts et de mieux respecter l'environnement. A cet égard, nous avons, dans la deuxième partie de ce travail, réalisé la condensation « *one-pot* » de Biginelli en utilisant des nouveaux catalyseurs, l'acide phénylboronique comme acide de Lewis et, pour la première fois, la triphénylphosphine comme base de Lewis. Notant que les conditions réactionnelles appliquées sont relativement simples et économiques et les rendements sont globalement satisfaisants.

Conclusion générale

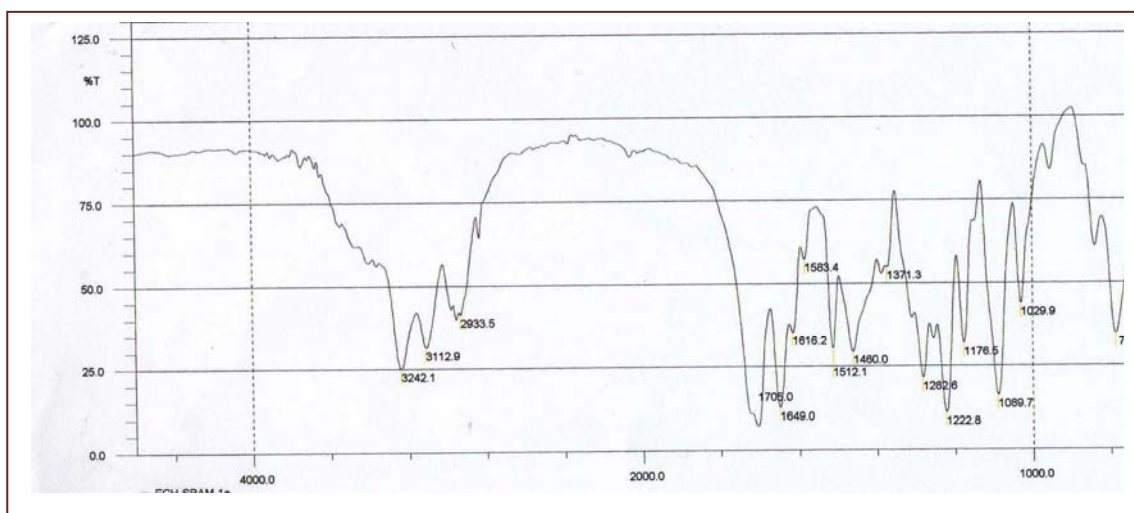
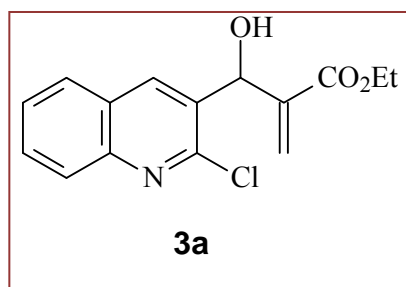
Perspectives :

Nous avons pu préparer une nouvelle série d'adduits de Baylis-Hillman multifonctionnalisés. La méthode peut être étendue à d'autres oléfines activées, d'une part, et d'autre part, les intermédiaires obtenus peuvent être le siège d'une multitude de transformations chimiques qui permettent d'accéder à une large gamme de classe de molécules potentiellement actives.

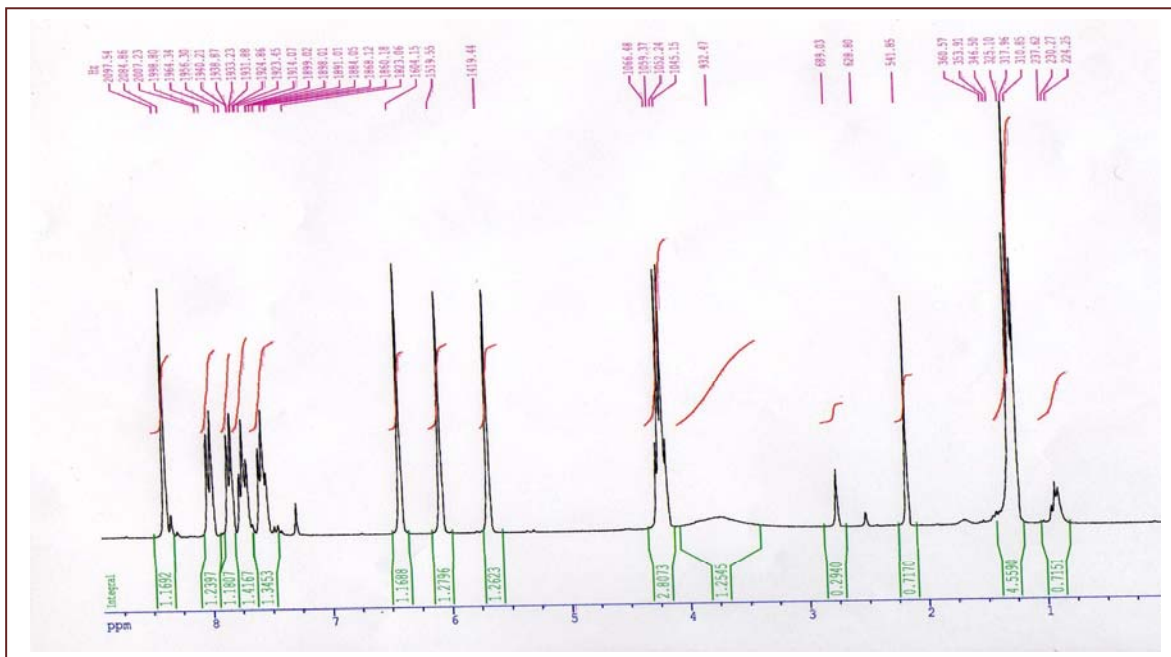
En outre, nous avons pu réaliser la réaction de Biginelli en utilisation une base de Lewis, la triphénylphosphine, comme catalyseur, mais cette méthode demande à être optimisée, en particulier lors de l'utilisation des aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électron-attracteurs. L'élargissement de la méthode à des phosphines chirales peut ouvrir des perspectives intéressantes en synthèse asymétrique.

Annexe

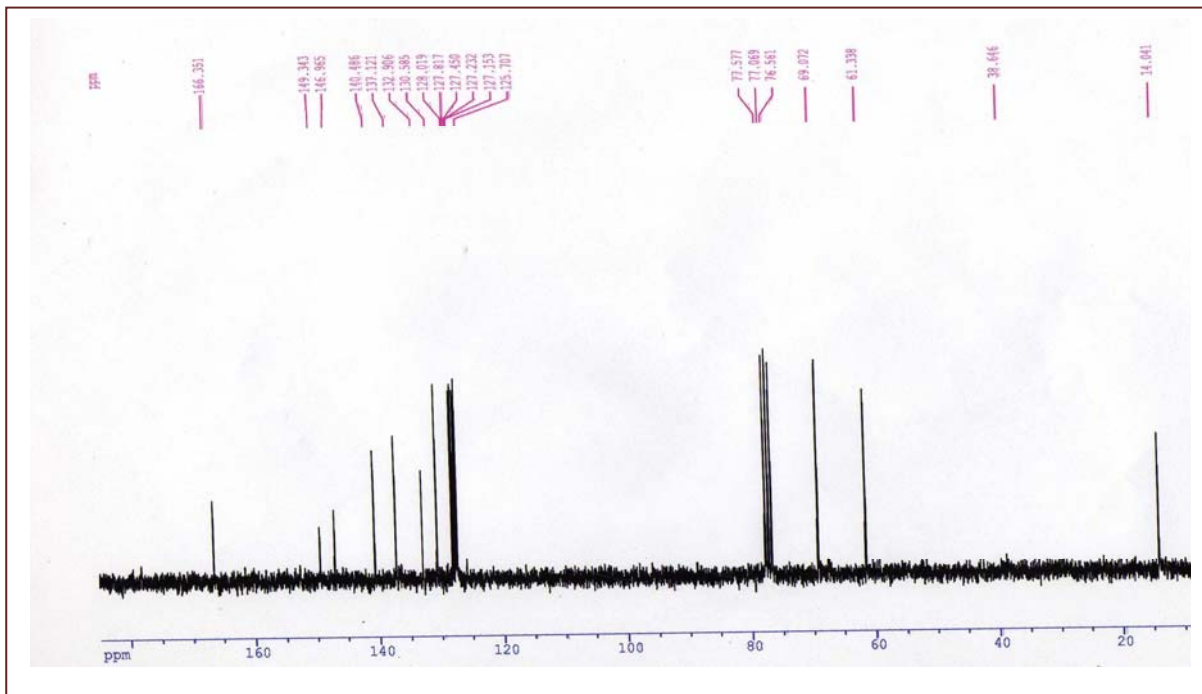
1



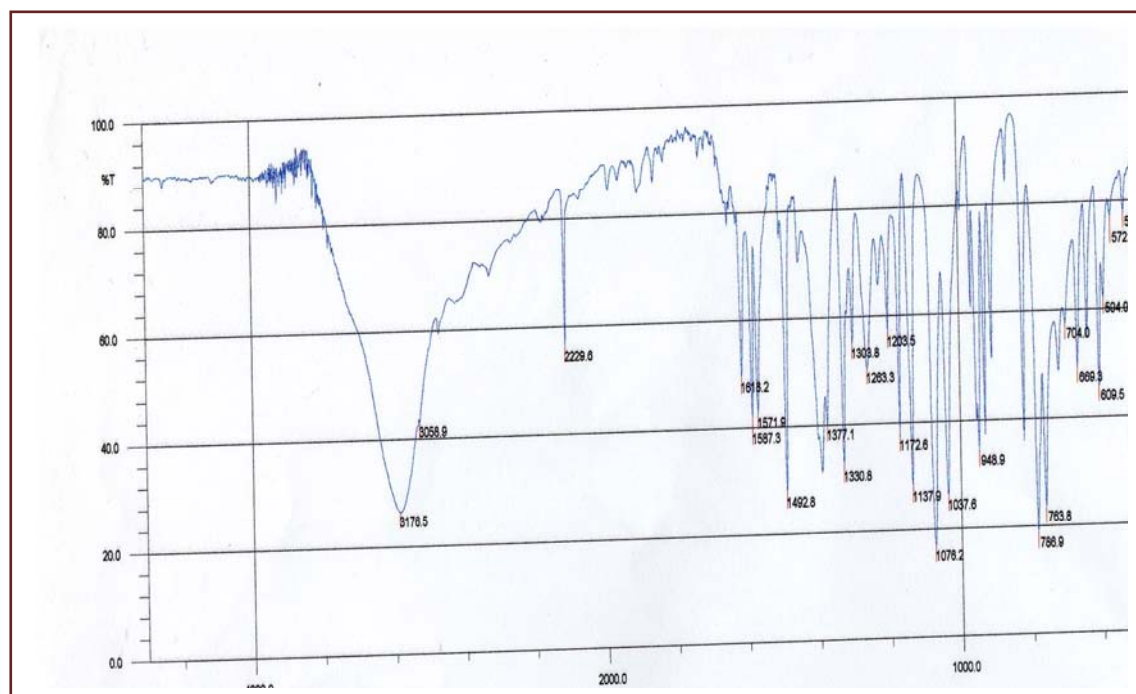
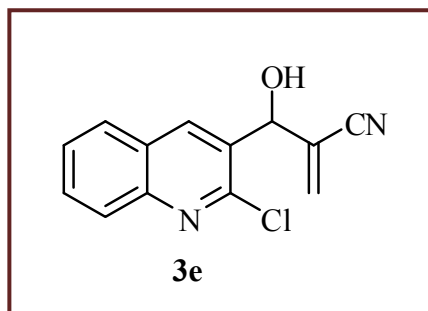
Spectre IR



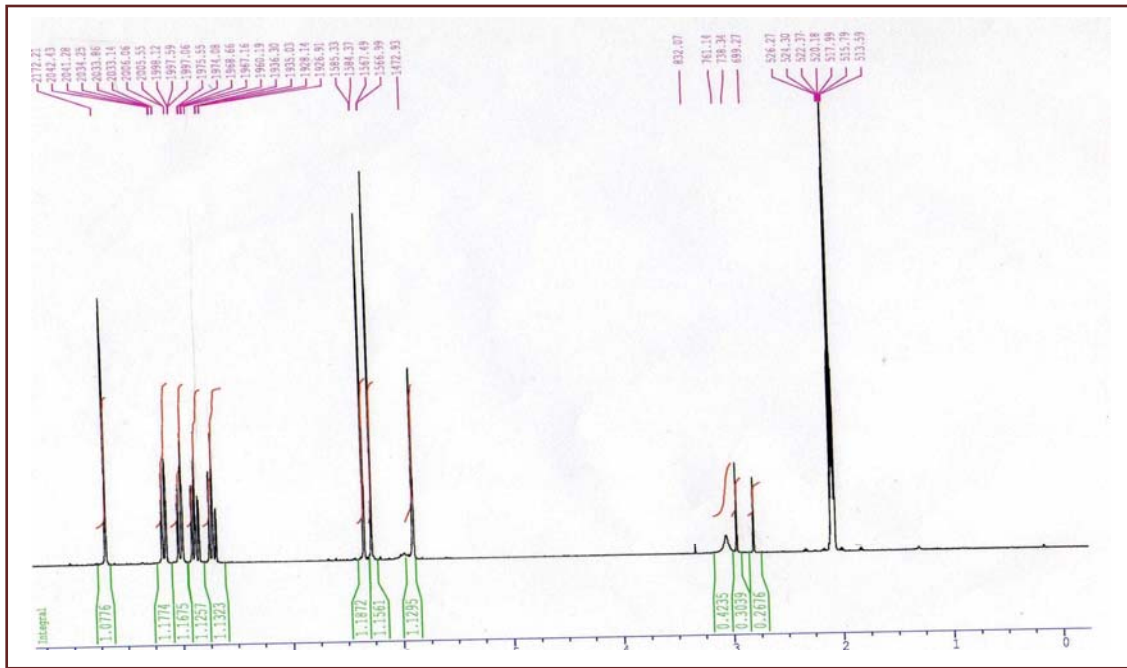
Spectre RMN¹H



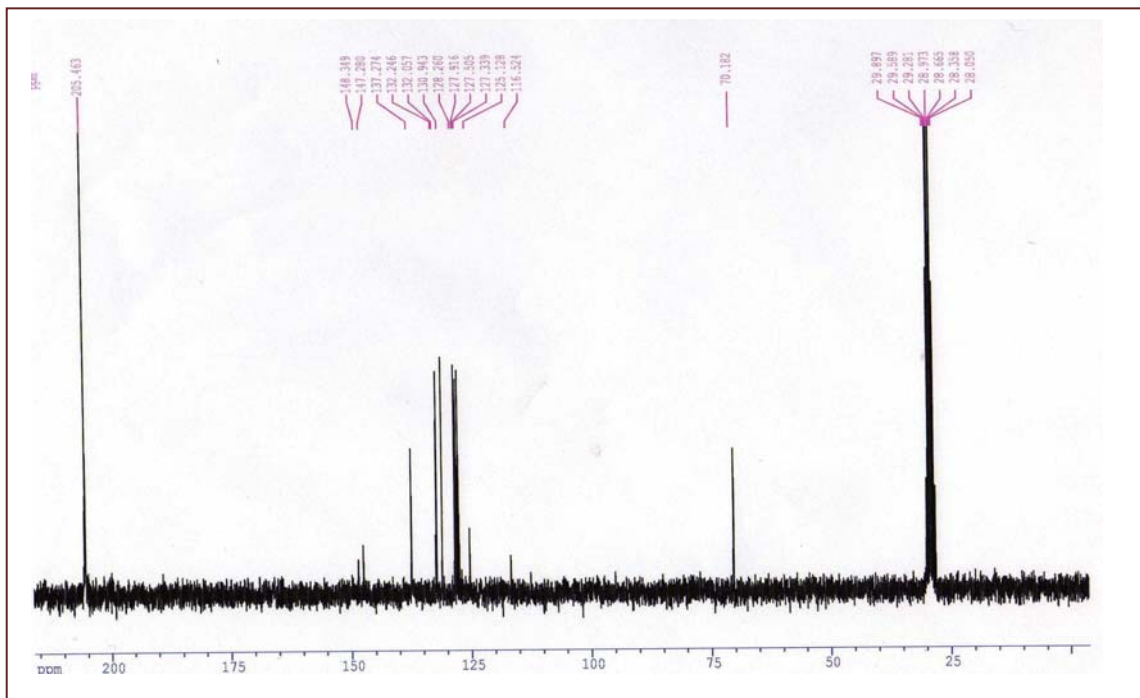
Spectre RMN¹³C



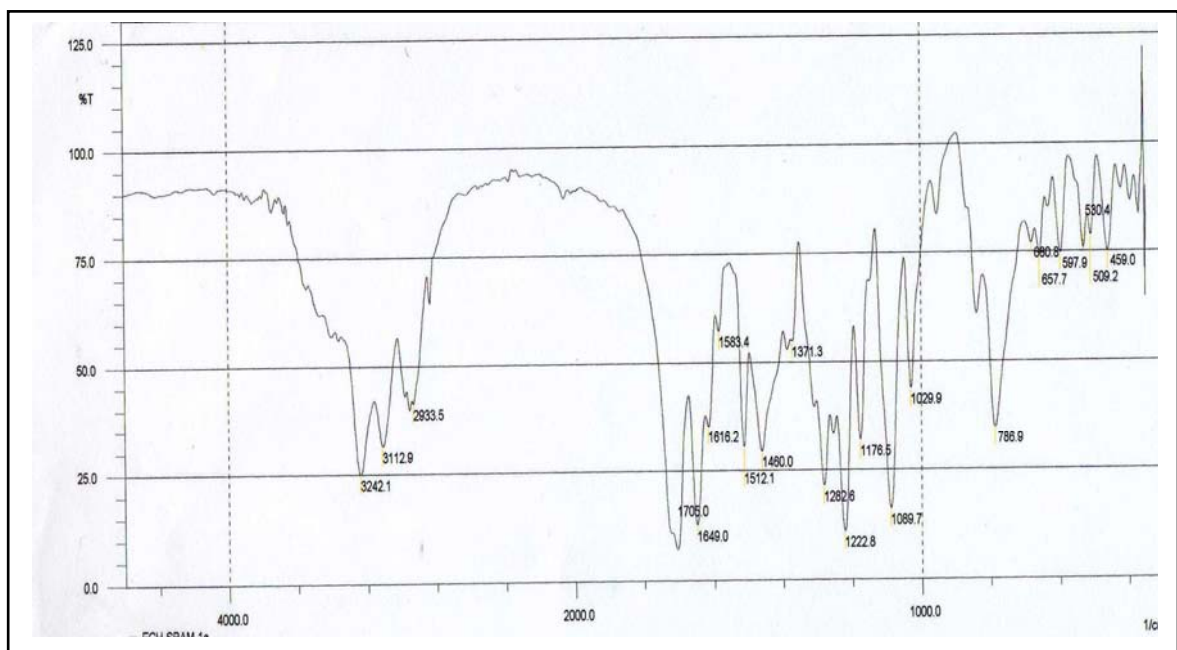
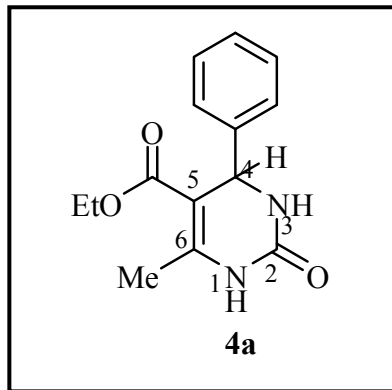
Spectre IR



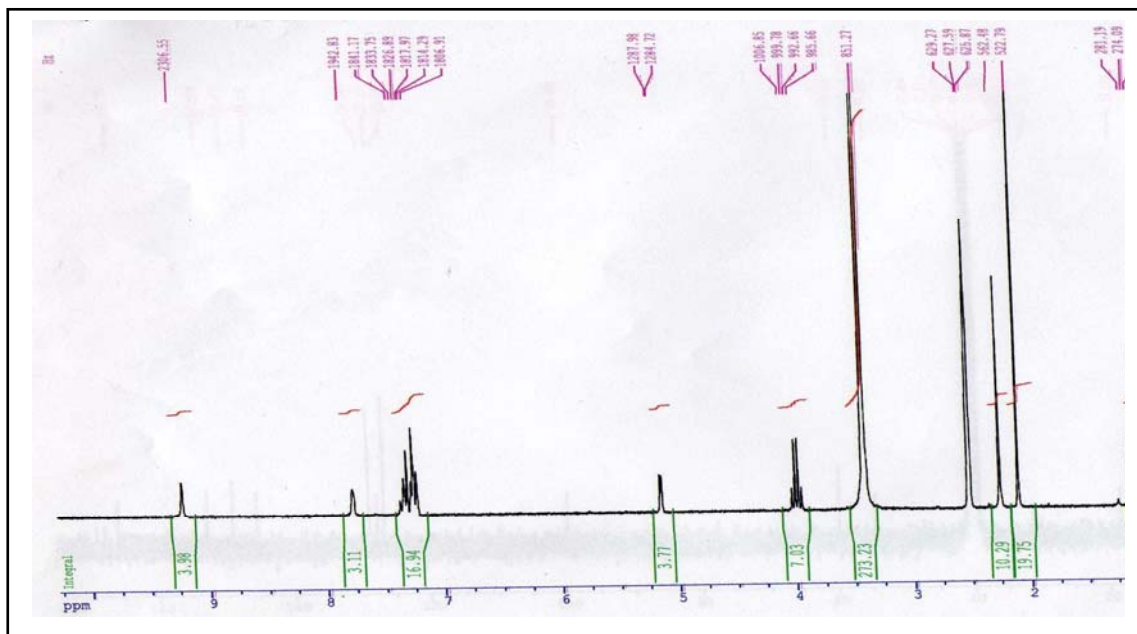
Spectre RMN¹H



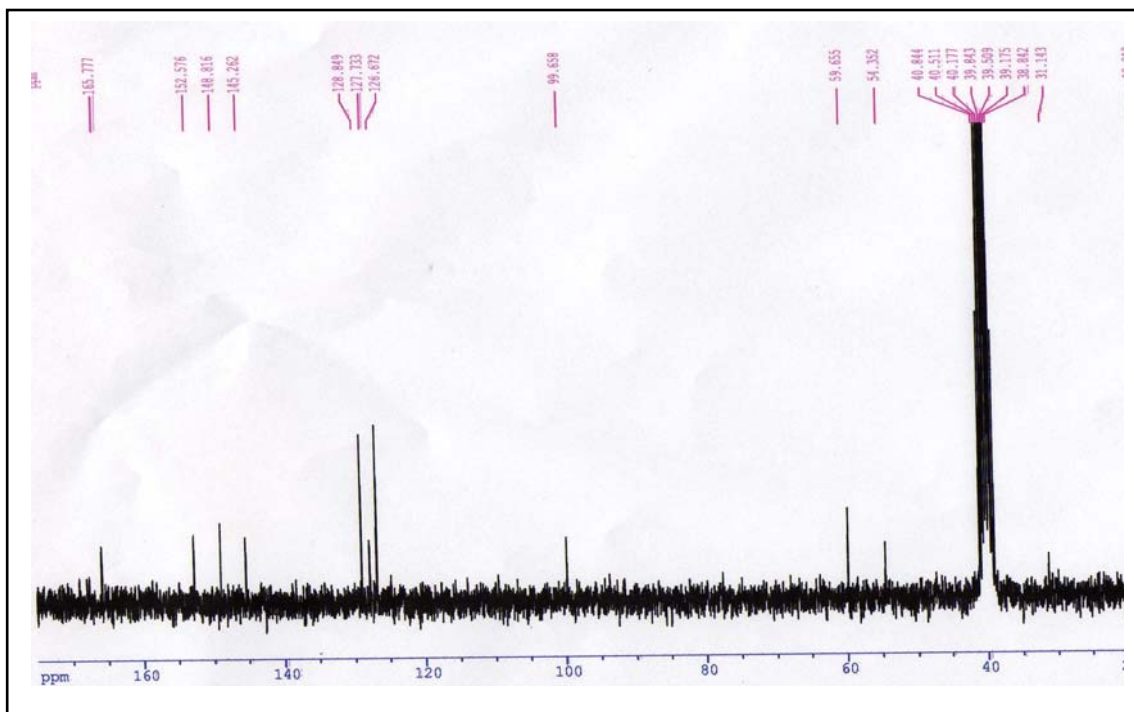
Spectre RMN¹³C



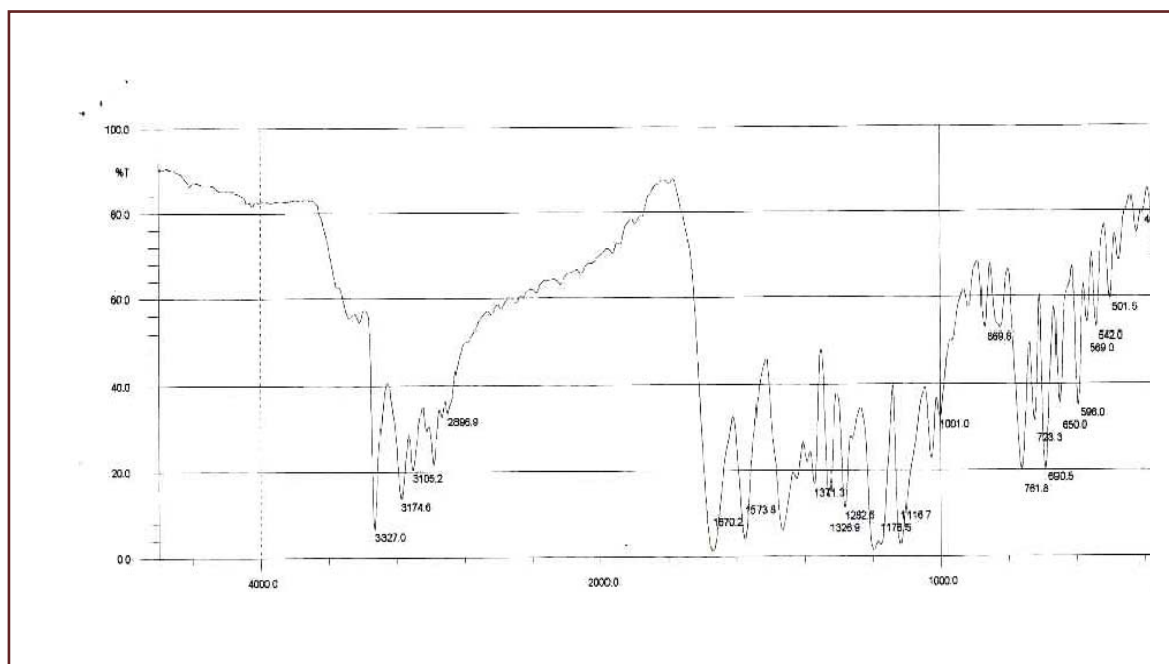
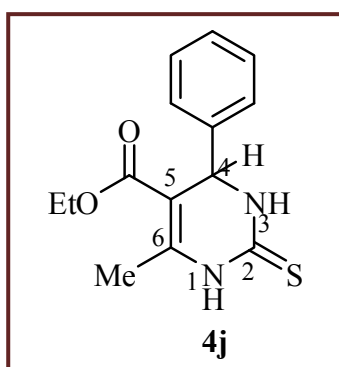
Spectre IR



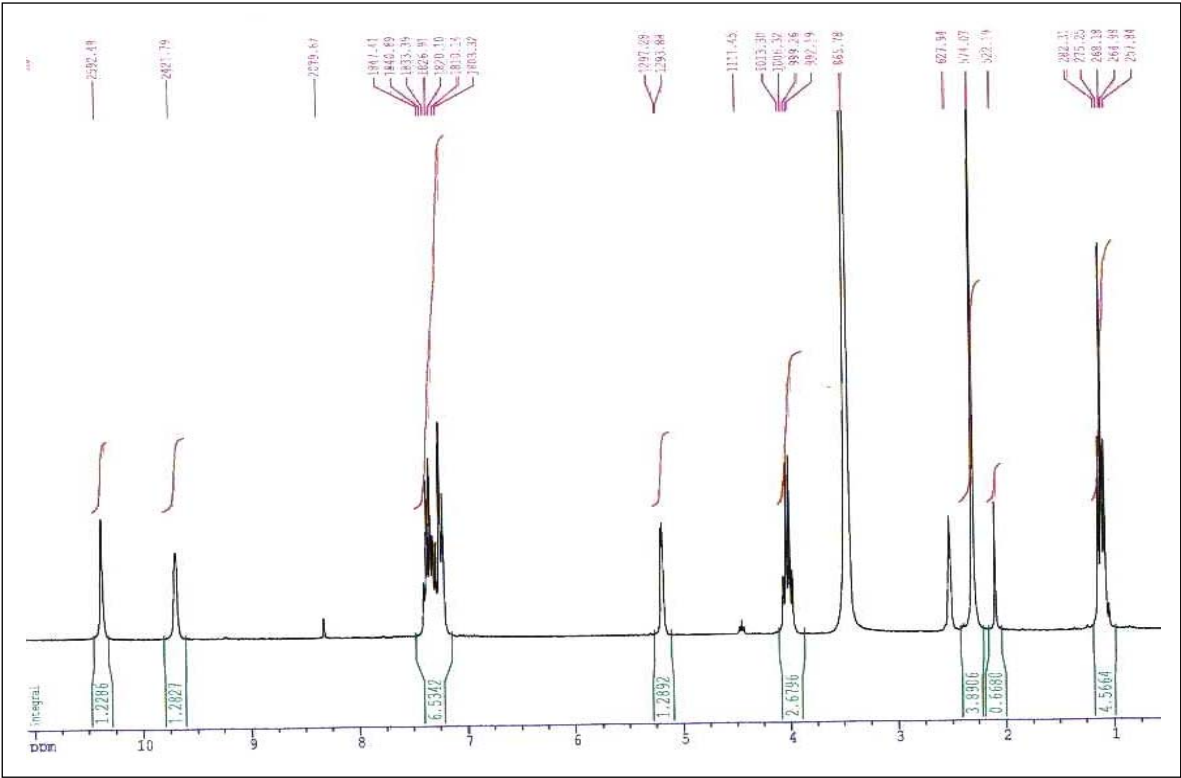
Spectre RMN¹H



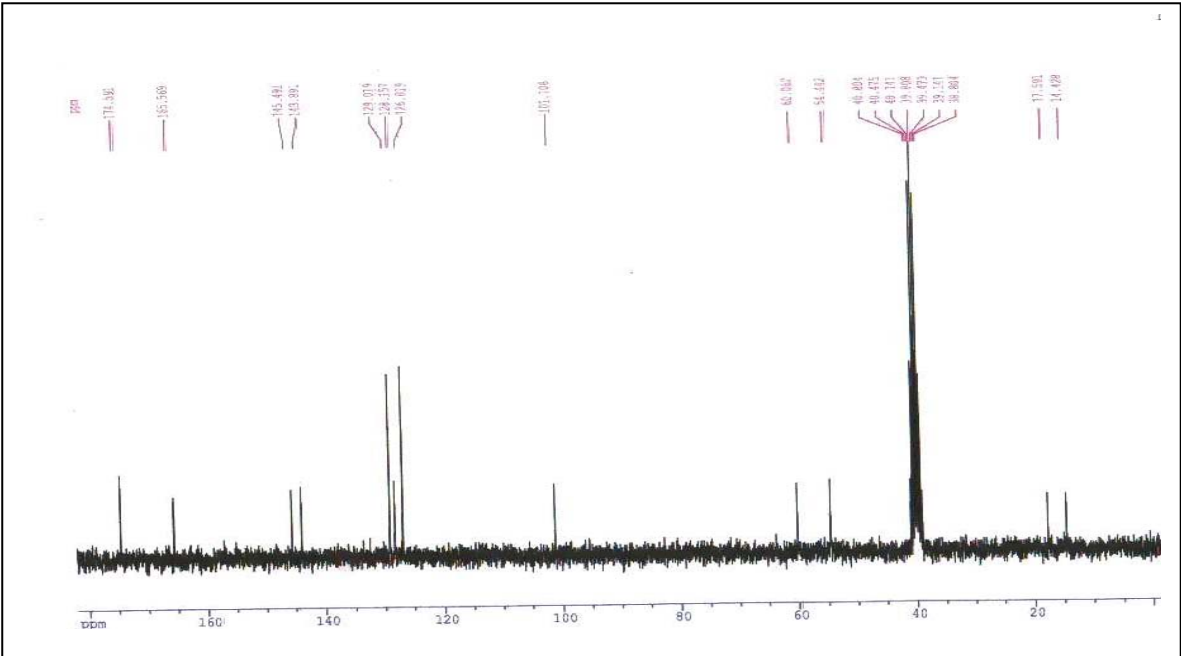
Spectre RMN¹³C



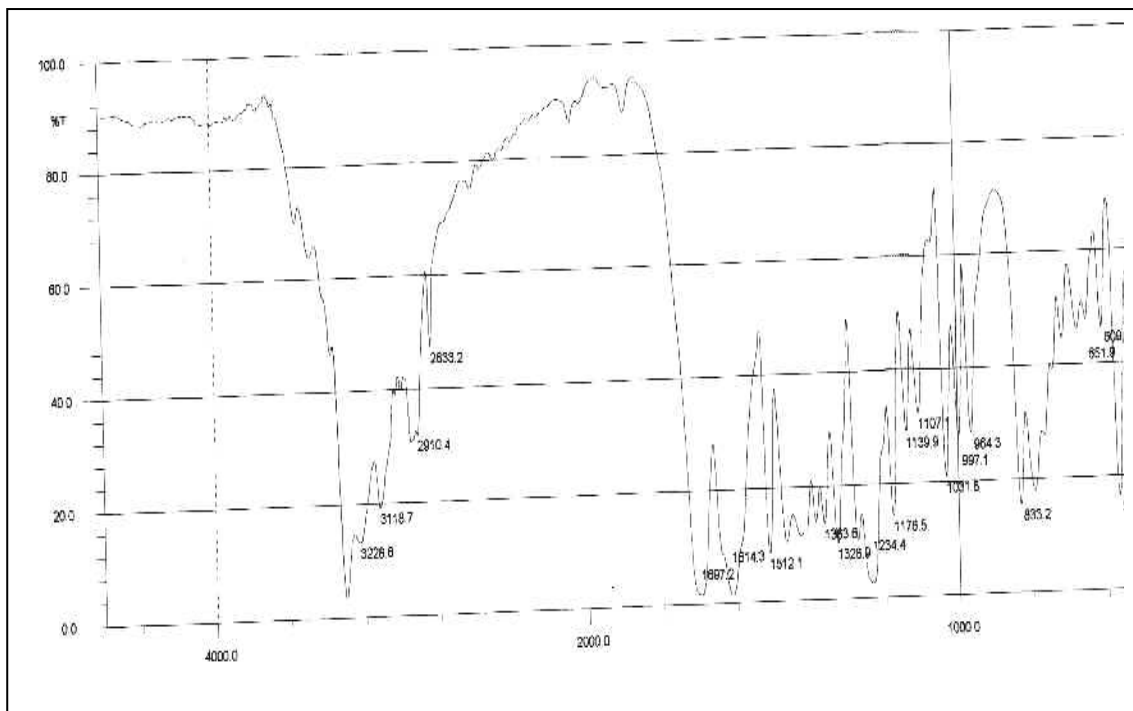
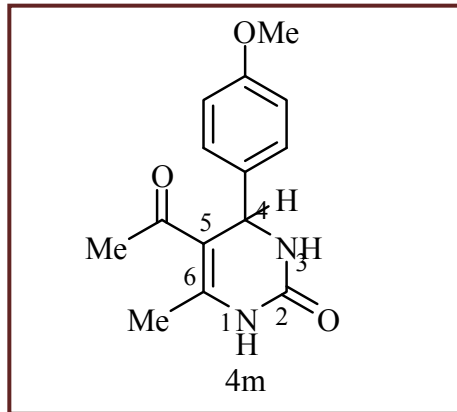
Spectre IR



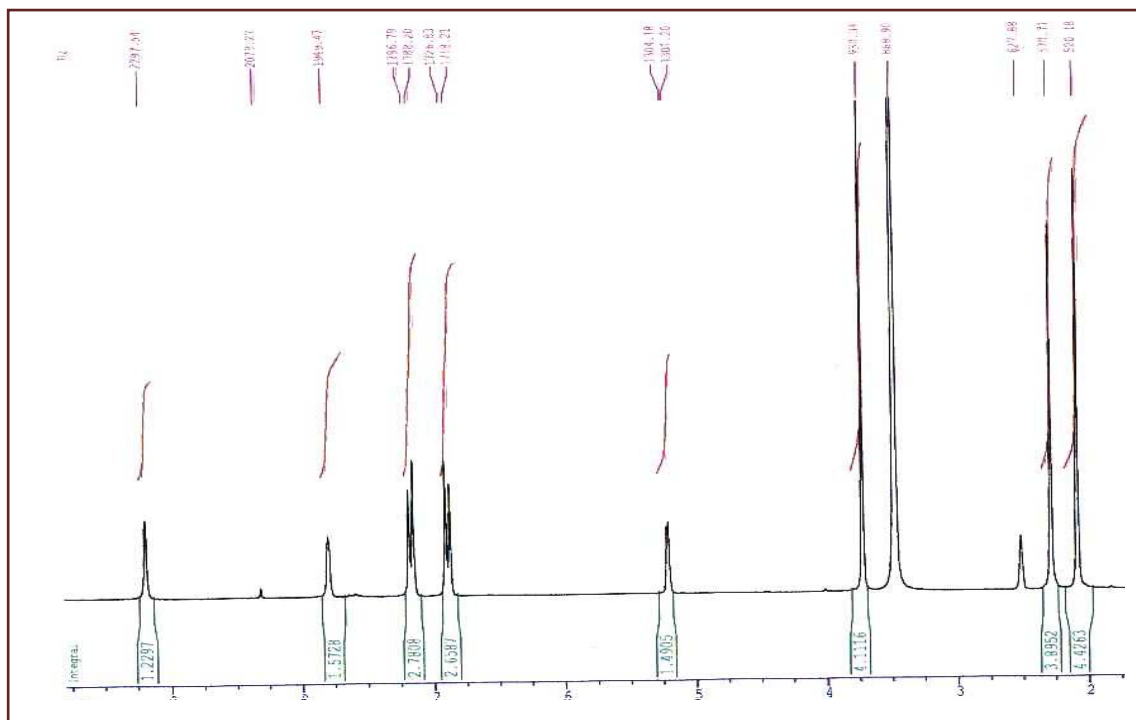
Spectre RMN¹H



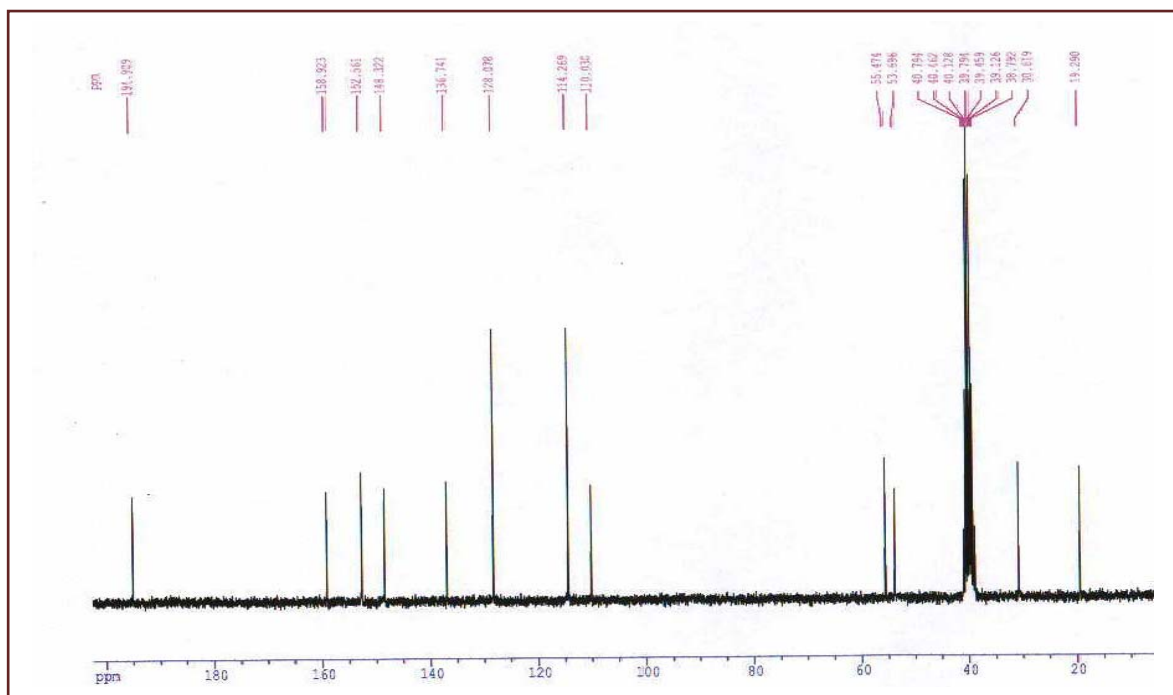
Spectre RMN¹³C



Spectre IR



Spectre RMN¹H



Spectre RMN¹³C

Annexe

2



Phenylboronic acid as a mild and efficient catalyst for Biginelli reaction

Abdelmadjid Debache,^{a,*} Boudjemaa Boumoud,^a Mouna Amimour,^a Ali Belfaitah,^a Salah Rhouati^a and Bertrand Carboni^b

^aLaboratoire des produits naturels d'origine végétale et de synthèse organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Mentouri de Constantine, 25000 Constantine, Algeria

^bSciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France

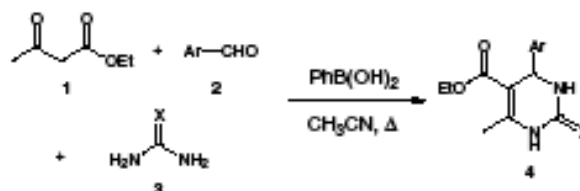
Received 14 April 2006; revised 30 May 2006; accepted 2 June 2006

Abstract—The synthesis of 3,4-dihydropyrimidinone derivatives was achieved in good to excellent yields using phenylboronic acid as catalyst to promote the Biginelli three-component condensation of a diversity of aromatic aldehydes, ethyl acetoacetate and urea or thiourea.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

3,4-Dihydropyrimidinones (DHMPs) constitute a very important class of organic compounds due to their attractive pharmacological properties, including antiviral, antitumour, antibacterial activities. The dihydropyrimidinone core is also found in many natural products that explained the important efforts devoted to the synthesis of these heterocycles.¹ The one-pot, three-component Biginelli condensation provides certainly the most efficient access to DHMP derivatives due to its atom economy feature and the availability and the diversity of the building blocks engaged in this reaction (Scheme 1). In the past few years, the Biginelli reaction has received renewed interest and several improved procedures have been reported.² There is a variety of suitable reaction conditions, traditionally with strong Brønsted acid, but nowadays, more frequently, with Lewis acids, such as LiClO₄, LaCl₃·7H₂O, InCl₃, Bi(OTf)₃, BiCl₃, Mn(OAc)₃, Cu(OTf)₂, FeCl₃·6H₂O, ZrCl₄ or SnCl₂·2H₂O, for example.³ Other works have been devoted to the use of ionic liquids,⁴ microwave irradiation,⁵ solid phase reagents,⁶ and polymer-sup-



Scheme 1.

ported catalysts.⁷ The use of two boron compounds, Et₂OBF₃ in the presence of CuCl and acetic acid in refluxing THF⁸ and boric acid in glacial acetic at 100 °C⁹ has also been reported. Two asymmetric syntheses using CeCl₃/InCl₃ or Yb(OTf)₃ in the presence of chiral ligands were recently investigated.^{10,11}

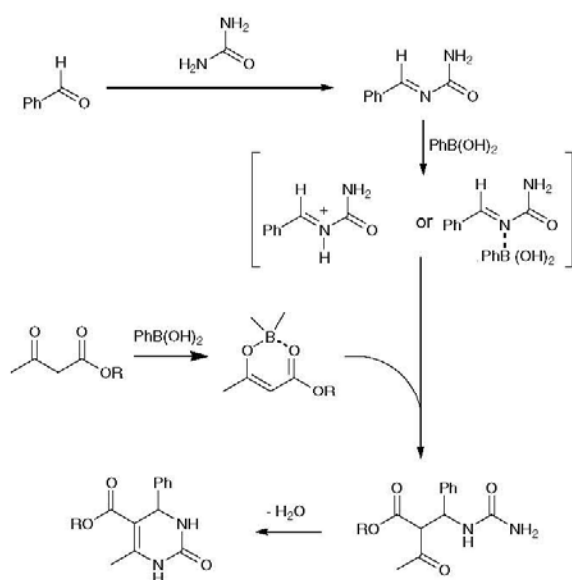
Boronic acids are effective catalysts for several organic transformations, such as Mukayama aldol condensation or amidation of carboxylic acids with amines, for example. The synthetic interest of these catalysts is greatly enhanced by the possible use of chiral derivatives, such as acyloxyboranes or alkyldichloroboranes. They have been successfully applied to asymmetric Diels Alder cycloadditions or enantioselective allylation reactions.¹² To our knowledge, neither boronic acid nor its derivatives have been hitherto tested as catalysts in the Biginelli reaction.

Keywords: Biginelli; Boronic acid; 3,4-Dihydropyrimidinone; Three-component condensation.

* Corresponding author. Tel./fax: +213 31 61 46 22; e-mail: bertrand.carboni@univ-rennes1.fr

Table 1. Phenylboronic acid catalysed synthesis of dihydropyrimidinones **4**

Entry	Product	Ar	X	Yields (%)	Mp (°C) [Lit.]
1	4a	C ₆ H ₅	O	87	200–202 [202–204] ⁸
2	4b	3-Cl C ₆ H ₄	O	76	195–196 [193–195] ⁸
3	4c	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	O	80	>300
4	4d	3,4-Cl ₂ C ₆ H _{3,5}	O	78	>300
5	4e	4-MeO C ₆ H ₄	O	97	202–203 [201–203] ⁸
6	4f	4-HO C ₆ H ₄	O	91	198–200 [198–200] ¹³
7	4g	4-Me C ₆ H ₄	O	70	213–214 [215–216] ¹⁴
8	4h	3-Me C ₆ H ₄	O	75	204–205 [207–208] ¹⁵
9	4i	3-NO ₂ C ₆ H ₄	O	75	227–228 [229–231] ¹⁴
10	4j	2-Thienyl	O	82	207–208 [207–208] ¹⁶
11	4k	C ₆ H ₅	S	60	204–205 [206–207] ¹⁶
12	4l	4-MeO C ₆ H ₄	S	75	150–152 [150–152] ¹⁴

**Scheme 2.**

In the following, we report our preliminary investigations dealing with the use of a boronic acid, $\text{PhB}(\text{OH})_2$, a commercially available, nontoxic and cheap reagent, as catalyst in these synthetically useful three-component condensation (Scheme 1).

The optimised conditions utilise a 1:1:1.5:0.1 ratio of ethyl acetoacetate **1**, aldehyde **2**, urea **3** and phenylboronic in acetonitrile as solvent at reflux temperature (Table 1). Aromatic aldehydes carrying either electron-donating or electron-withdrawing substituents afforded high yields of products (entries 1–9). Acid sensitive aldehydes, such as 2-thiophenecarboxaldehyde, reacted without the formation of any side product and gave the 3,4-dihydropyrimidinone derivative in 82% yield (entry 10). Thiourea has also been frequently employed to provide the 3,4-dihydropyrimidinethiones. In our experimental conditions, the cyclisation took place in moderate to good yields (entries 11 and 12). With 2-methylpropanal, an aliphatic aldehyde, the corre-

sponding 3,4-dihydroxypyrimidinone was formed in very low yield (20%) that was currently observed in the classical Biginelli reaction conditions.

These results suggest a mechanism wherein the in situ acylimine intermediate, generated from the aldehyde and urea, is activated, either by protonation or coordination with boron, the phenyl boronic acid being able to act as a Lewis or a Bronsted acid.¹² It was followed by the addition of the boron enolate derived from ethyl acetoacetate,¹⁷ cyclisation and dehydration (Scheme 2).

In conclusion, we have developed a simple and efficient method for a one-pot three-component synthesis of 3,4-dihydropyrimidinone derivatives using phenylboronic acid as catalyst in refluxing acetonitrile and neutral media. Further studies to confirm our mechanistic hypothesis and to extend these results to chiral organoboranes derivatives are underway.

2. Experimental

General procedure for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones 4. A solution of ethyl acetoacetate **1** (2 mmol), aldehyde **2** (2 mmol), urea **3** (3 mmol) and phenylboronic acid (0.2 mmol) in acetonitrile (10 ml) was heated under reflux for 18 h. The reaction mixture was poured into crushed ice with stirring. The crude product was filtered, washed with 95% ethanol, dried and recrystallised from hot ethanol to give **4**. All compounds are fully characterised by mp, IR, ¹H and ¹³C spectroscopy.

Selected data for 4e: 5-Ethoxycarbonyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one. Mp: 202–203 °C; IR (KBr): 3246, 3111, 2985, 2956, 2931, 1730, 1703, 1651, 1514. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.14 (s, 1H, NH); 7.67 (s, 1H, NH); 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); 5.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H); 3.98 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂); 3.74 (s, 3H, OCH₃); 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C (DMSO-*d*₆): δ 165.8; 158.8; 152.6; 148.4; 137.4; 127.8; 114.1; 100.0; 59.6, 55.4; 53.7; 18.1; 14.5.

References and notes

- (a) Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5898; (b) 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; (c) 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.; Semones, M. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254; (d) Kappe, C. O.; Fabian, W. M. F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2803; (e) Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043; (f) Kappe, C. O.; Shishkin, O. V.; Uray, G.; Verdino, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1859; (g) Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Beyer, B.; Cucinotta, G.; DiMarco, J. D.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J. P.; Zhong, R.; Moreland, S. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 119.
- (a) Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937; (b) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879; (c) Kappe, C. O. The Biginelli Reaction. In *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- (a) Kumar, K. A.; Kasthuraiah, M.; Reddy, C. S.; Reddy, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7873; (b) Paraskar, A. S.; Dewkar, G. K.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3305; (c) Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T. N. B. *Synlett* **2001**, 863; (d) Reddy, C. V.; Mahesh, M.; Raju, P. V. K.; Babu, T. R.; Reddy, V. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2657; (e) Lu, J.; Ma, H. R. *Synlett* **2000**, 63; (f) Russowsky, D.; Lopes, F. A.; Da Silva, V. S.; Canto, K. F. S.; Montes D'Oca, M. G.; Godoi, M. N. *J. Brazil Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165; (g) Maiti, G.; Kundu, P.; Guin, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2757; (h) Gohain, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Synlett* **2004**, 235; (i) De, S. K.; Gibbs, R. A. *Synthesis* **2005**, 1748; (j) Khodaei, M. M.; Khosropour, A. R.; Jowkar, M. *Synthesis* **2005**, 1301; (k) Han, X.; Xu, F.; Luo, Y.; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1500.
- Peng, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5917.
- Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. S. *Synthesis* **1999**, 1799.
- Wipf, P.; Cunningham, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7819.
- Dondoni, A.; Massi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7975.
- Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454.
- Tu, S.; Fang, F.; Miao, C.; Jiang, H.; Feng, Y.; Shi, D.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6153.
- Munoz-Muniz, O.; Juaristi, E. *Arkivoc* **2003**, 9, 16.
- Huang, Y.; Yang, F.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16386.
- Ishihara, K. Organoboronic Acids and Organoboronic Acids as Bronsted–Lewis Acid Catalyst in Organic Synthesis. In *Boronic acids*; Hall, G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Pamu, P.; Joolakanti, S. S.; Nagaiah, K.; Lingaiah, N.; Saiprasad, P. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 552.
- Fu, N. Y.; Yuan, Y. F.; Cao, Z.; Wang, S. W.; Wang, J.-T.; Peppe, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801.
- Li, Y. X.; Bao, W. L. *Chin. Chem. Lett.* **2003**, *14*, 993.
- Sabitha, G.; Reddy, G. S.; Reddy, C. S.; Yadav, J. S. *Synlett* **2003**, 858.
- Toporcer, L. H.; Dessy, R. E.; Green, S. I. *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 1649; Ramachandran, P. V.; Pitre, S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5315.



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

A one-pot Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones catalyzed by triphenylphosphine as Lewis base

Abdelmadjid Debache^{a,*}, Mouna Amimour^a, Ali Belfaitah^a, Salah Rhouati^a, Bertrand Carboni^b

^aLaboratoire des Produits Naturels D'origine Végétale et de Synthèse Organique, Faculté des Sciences, Université Mentouri de Constantine, 25000 Constantine, Algeria

^bSciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 June 2008

Revised 29 July 2008

Accepted 5 August 2008

Available online 8 August 2008

Keywords:

3,4-Dihydropyrimidinones/thiones

Biginelli reaction

Triphenylphosphine

Multicomponent reaction

ABSTRACT

We report herein the use of triphenylphosphine (TPP) as a new catalyst for the one-pot Biginelli reaction coupling of β -ketoesters, aldehydes and urea (or thiourea) to afford the corresponding dihydropyrimidinones/thiones.

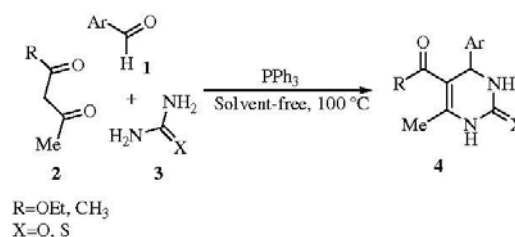
© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

In 1893, Petro Biginelli reported the first synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (DHPM) of type **4** by a very simple one-pot condensation reaction of an aromatic aldehyde **1**, β -ketoesters **2** and urea **3** under strongly acidic conditions.¹ However, this protocol often provides only low to moderate yields of the desired target molecules.

In recent years, interest in these compounds has increased rapidly, mainly due to the apparent structural similarity of DHPMs to the well-known dihydropyridine calcium channel modulators of the Hantzsh type.² In addition, several alkaloids containing the dihydropyrimidine core unit, exhibiting interesting biological properties, have been isolated from marine source.^{3–5} Among these the crambine³ and batzelladine alkaloids⁴ were found to be potent HIVgp-120-CD4 inhibitors. The scope of this pharmacophore has been increased further by the identification of the 4-(3-hydroxyphenyl)-2-thione derivative (\pm)-**4i** called monastol,⁶ as a novel cell-permeable lead molecule for the development of anticancer drugs. Due to the importance of the Biginelli reaction products, much work on improving the yields and reaction conditions has been actively pursued. For example, modification and improvements include using Lewis acids such as $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$,⁷ FeCl_3 and HCl ,⁸ $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$,⁹ $\text{La}(\text{OTf})_3$,¹⁰ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$,¹¹ ZrCl_4 ,¹² BiCl_3 ,¹³ $\text{Mn}(\text{OAc})_3$,¹⁴ LiClO_4 ,¹⁵ H_3BO_3 ¹⁶ and polyphosphate ester.¹⁷ Many other synthetic methods for preparing these compounds have been reported including classical conditions with microwave¹⁸ and ultrasound irradiation.^{19,20} Also, two asymmetric syntheses utiliz-

ing $\text{CeCl}_3/\text{InCl}_3$ or $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ in the presence of chiral ligands have been investigated recently.^{21,22} Further, aluminium hydrogen sulfate $\text{Al}(\text{HSO}_4)_3$ and potassium hydrogen sulfate KHSO_4 were applied with success as a source of both protic and metallic Lewis acids.^{23,24} Many combinatorial approaches towards DHPMs have been advanced using solid phase²⁵ or fluorous phase²⁶ reaction conditions. Several improved procedures have been reported using heteropoly acids²⁷ such as $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$, $\text{H}_3\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$ and propane phosphoric acid.²⁸ On the other hand, this condensation was found to be equally effective when Lewis acids were replaced by a strong Brønsted base (KOH), but in this case the reaction involves two steps.²⁹

As part of our continued interest in the Biginelli reaction,³⁰ we report here our preliminary investigation dealing with the use of triphenylphosphine as a Lewis base catalyst under neutral conditions preserving the simplicity of Biginelli's one-pot reaction (Scheme 1).



Scheme 1.

* Corresponding author. Tel./fax: +213 31 81 88 62.
 E-mail address: a.debache@yahoo.fr (A. Debache).

Table 1

TPP-catalyzed synthesis of DHPM **4** in different solvents^a and under solvent-free conditions at 100 °C^b

Entry	Solvent	Amount of TPP (mol %)	Time (h)	Yield (%)
1	Ethanol	10	18	Trace
2	Dioxane	10	18	Trace
3	Toluene	10	18	25
4	MeCN	10	18	16
5	Solvent-free	10	10	35, 54 ^c
6	Solvent-free	15	10	31
7	Solvent-free	20	10	28
8	Solvent-free	5	10	10

^a Reflux temperature.

^b 2-Thiophenecarboxaldehyde/ethyl acetoacetate/urea, 1:1:1.5.

^c 2-Thiophenecarboxaldehyde/ethyl acetoacetate/urea, 1:1.25:1.25.

We started our study of the three-component Biginelli condensation using TPP as the catalyst (Scheme 1), by examining the conditions for the reaction using 2-thiophenecarboxaldehyde, ethyl acetoacetate and urea to afford the corresponding DHPM product (Table 1).

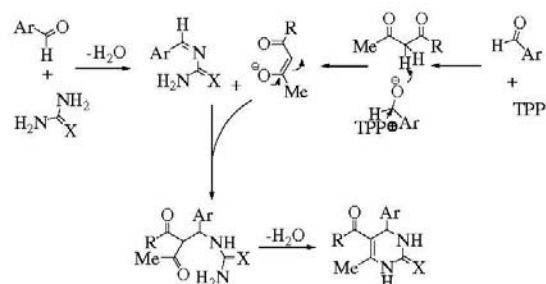
We first examined the reaction in different solvents including acetonitrile, ethanol, dioxane, toluene and solvent-free at 100 °C. The best results were obtained under solvent-free conditions (entry 5).

Next, we optimized the amount of TPP required (entries 5–8) and the optimum amount was found to be 10 mol %.

Finally, in order to improve the yields, we performed the reactions using different quantities of reagents. The best results were obtained with a 1:1.25:1.25:0.1 ratio of 2-thiophenecarboxaldehyde, urea, β -ketoester and TPP, respectively.

In order to investigate the scope of these conditions, several examples were studied and are summarized in Table 2. In all cases, the three-component reaction proceeded smoothly to give the corresponding 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones in moderate to good yields (entries 1–12). The reaction with both aromatic aldehydes carrying electron-donating substituents (entries 1–6) and heteroaromatic aldehyde (entry 8) gave the corresponding DHPM products in good yields and in high purity (purity was determined by ¹H NMR analysis). However, the yield decreased significantly in the reaction involving cinnamaldehyde (entry 7). In a similar manner, thiourea and 2,4-pentandione were also used to provide the corresponding Biginelli products in moderate yields (entries 9–12).

Unlike most of the reported methods, under the present reaction conditions, aromatic aldehydes carrying either electron-withdrawing substituents such as Cl and Br afforded a mixture of bisureide and DHPM products, while nitrobenzaldehyde gave only the corresponding bisureide product. The reaction may proceed

**Scheme 2.**

through acylimine formation between an aldehyde and urea. Subsequent addition of the enolate of the β -keto-ester to the acylimine followed by cyclodehydration would afford dihydropyrimidinone-(1H)-one **4**. The β -ketoester enolate³¹ can be formed by coordinating the aldehyde with TPP which promotes deprotonation of the β -ketoester (Scheme 2).

In summary, we have described a novel method for the preparation of substituted dihydropyrimidinones catalyzed by triphenylphosphine (TPP) as Lewis base under neutral and solvent-free conditions. Moderate to good yields of the corresponding DHPM were obtained from readily available starting materials. Further studies to confirm our mechanistic hypothesis and to extend these results to others Lewis bases and chiral trialkylphosphines derivatives are underway.

General procedure for the preparation of 3,4-dihydropyrimidinones/thiones 4: A mixture of aldehyde **1** (2 mmol), ethyl acetoacetate **2** (2.5 mmol), urea/thiourea **3** (2.5 mmol) and triphenylphosphine (0.2 mmol) was heated with stirring at 100 °C for 10 h. After cooling, the reaction mixture was poured into crushed ice with stirring. The crude product was filtered, washed with cold water, dried and recrystallized from 95% ethanol or ethyl acetate to give pure products **4** (42–70%). All compounds were fully characterized by mp, IR, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy.

5-Ethoxycarbonyl-4-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 4c: Mp: 255–257 °C. IR (KBr) ν_{\max} : 3240, 3117, 2960, 1693, 1643, 1514, 1462 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ_{H} 9.14 (1H, br s, NH), 7.31 (1H, br s, NH), 7.24 (1H, m, CH), 7.05 (1H, d, ³J = 6.2 Hz, CH), 6.99 (1H, d, ³J = 8.2 Hz, CH), 6.88 (1H, m, CH), 5.49 (1H, d, ³J = 2.9 Hz, CH), 3.92 (2H, q, ³J = 7.1 Hz, OCH₂), 3.94 (3H, s, OCH₃), 2.28 (3H, s, CH₃), 1.03 (3H, t, ³J = 7.1 Hz, CH₃). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ_{C} 165.8, 156.9, 152.6, 149.3, 132.0, 129.1, 127.5, 120.6, 111.5, 98.0, 59.4, 55.7, 49.3, 18.1, 14.4. HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₈N₂O₄ [M]⁺: 290.12666, found: 290.1276.

Table 2

TPP-catalyzed synthesis of dihydropyrimidinones/thiones **4**

Entry	Product	Ar	R	X	Yield ^a (%)	Mp (°C)	
						Found	Lit.
1	4a	C ₆ H ₅	OEt	O	70	200–202	202–204 ³²
2	4b	4-(MeO)-C ₆ H ₄	OEt	O	58	202–203	202–204 ³²
3	4c	2-(MeO)-C ₆ H ₄	OEt	O	51	255–257	—
4	4d	4-(Me)-C ₆ H ₄	OEt	O	62	216–217	215–216 ³²
5	4e	3-(Me)-C ₆ H ₄	OEt	O	66	208–209	207–208 ³³
6	4f	4-(HO)-C ₆ H ₄	OEt	O	55	225–226	227–228 ³⁴
7	4g	C ₆ H ₅ CH=CH	OEt	O	38	223–225	225–227 ³²
8	4h	2-Thienyl	OEt	O	54	213–214	215–217 ³²
9	4i	C ₆ H ₅	Me	O	62	234–235	233–236 ¹¹
10	4j	4-(MeO)-C ₆ H ₄	Me	O	58	168–170	166–168 ³⁶
11	4k	C ₆ H ₅	OEt	S	50	202–204	206–207 ³⁵
12	4l	4-(Me)-C ₆ H ₄	OEt	S	42	191–193	192–194 ³²

^a Isolated yields.

References and notes

1. Biginelli, P.; Gazz Chim. Ital. **1893**, *23*, 360.
2. Goldman, S.; Stoltefuses, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559.
3. Snider, B. B.; Shi, Z. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3828.
4. 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.
5. (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.
6. Mayer, T. U.; Kappoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. *J. Science* **1999**, *286*, 971.
7. Hu, E. H.; Silder, D. R.; Dolling, U. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454.
8. Lu, J.; Ma, H. *Synlett* **2000**, 63.
9. Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9075.
10. Chen, R. F.; Qian, C. T. *Chin. J. Chem.* **2002**, *20*, 427.
11. Ma, Y.; Qian, C.; Wang, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864.
12. Reddy, C. V.; Mahesh, M.; Raju, P. V. K.; Babu, T. R.; Reddy, V. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 2657.
13. Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T. N. B. *Synlett* **2001**, 863.
14. Kumar, K. A.; Kasthuraiah, M.; Reddy, C. S.; Reddy, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7873.
15. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Srinivas, R.; Venugopal, C.; Romalingam, T. *Synthesis* **2001**, 1341–1345.
16. Shujang, T.; Fang, F.; Chunbao, M.; Hong, J.; Youjian, F.; Daqing, S.; Xiangshan, W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6153.
17. Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. S. *Synthesis* **1999**, 1799.
18. (a) Yadav, J. S.; Subba Reddy, R. V.; Jeang Reddy, E.; Ramalingam, T. *J. Chem. Res. (S)* **2000**, 354; (b) Gupta, R.; Gupta, A. K.; Paul, S.; Kachroo, P. L. *Ind. J. Chem.* **1995**, *34B*, 151.
19. Li, J. T.; Ham, J. F.; Yang, J. H.; Li, T. S. *Ultrason. Sonochem.* **2003**, *10*, 119.
20. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Raj, K. S.; Pdasad, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1939.
21. Muniz-Muniz, O.; Juaristi, E. *Arkivoc* **2003**, 9, 16.
22. Huang, Y.; Yang, F.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16386.
23. Tu, S.; Fang, F.; Zhu, C.; Li, T.; Zhang, X.; Zhang, Q. *Synlett* **2004**, 537.
24. Khodaei, M. M.; Salehi, P.; Zolfigol, M. A.; Sirouszadeh, S. *Polish J. Chem.* **2004**, *78*, 385.
25. (a) Wipf, P.; Cunningham, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7819; b) Robinnett, L. D.; Yager, K. M.; Phelan, J. C. *211th National Meeting of the American Chemical Society, New Orleans 1996, American Chemical Society: Washington, DC, 1996*, ORGN 122.
26. (a) Studer, A.; Hadida, S.; Ferrito, R.; Kim, S. Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *Science* **1997**, *275*, 823; (b) Studer, A.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2917.
27. (a) Amini, M. M.; Shaabani, A.; Bazgir, A. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 843; (b) Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Bamaharram, F. F. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 373; (c) Maradur, S. P.; Gokavi, G. S. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 279.
28. Zumpe, F. L.; Flub, M.; Schmitz, K.; Lender, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1421.
29. Anatoly, D. S.; Ekaterina, A. K.; Natali, V. S.; Aleksei, Y. K. *Molecules* **1998**, *3*, 100.
30. Debache, A.; Boumoud, B.; Arimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *43*, 5697.
31. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Visali, B.; Nasraiah, A. V.; Nagaiah, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 546.
32. Fu, N. Y.; Yuan, Y. F.; Cao, Z.; Wang, S. W.; Wang, J.-T.; Peppe, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801.
33. Li, Y. X.; Bao, W. L. *Chin. Chem. Lett.* **2003**, *14*, 993.
34. Lu, J.; Bai, Y. *Synthesis* **2002**, 466.
35. Sabitha, G.; Reddy, G. S.; Yadav, J. S. *Synlett* **2003**, 858.
36. Ramu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270.

Résumé :

Le présent travail comprend deux parties principales : la préparation de nouveaux dérivés quinoléiques et la réalisation de la condensation de Biginelli en utilisant de nouveaux catalyseurs.

Dans la continuation de travaux réalisés dans notre laboratoire consacrés à la fonctionnalisation de dérivés de la 2-chloro-3-formylquinoléine préparés selon la méthode de **Meth-Cohn**, nous avons préparé, dans la première partie de ce travail, une nouvelle série de 3-(2'-chloroquinoléine)-3-hydroxy-2-méthylèneprapano(nitrile)ite d'éthyle, en appliquant la réaction de **Baylis-Hillman**. Les produits sont obtenus avec des rendements bons à excellents.

Dans la deuxième partie, nous avons proposé et utilisé avec succès deux nouveaux catalyseurs dans la réaction de Biginelli: il s'agit d'un acide de Lewis, l'acide phénylboronique, et, pour la première fois, d'une base de Lewis, la triphénylphosphine. Les rendements de produits de **Biginelli** synthétisés sont en générale bons.

Tous les produits synthétisés ont été identifiés par les analyses spectrométriques usuelles (**IR**, **RMN¹H** et **RMN¹³C**).

Mots clés : *Meth-Cohn, Baylis-Hilimain, quinoléine, Biginelli, acide phénylboronique, triphénylphosphine.*

Abstract:

The present work encloses two principal parts: preparation of novel quinolines derivatives and realization of Biginelli condensation by utilization of new catalyzes.

The quinoline nucleus is a prominent structural motif found in numerous natural products and synthetic compounds with important biological activities, and considerable attention has been directed towards general, flexible and selective methods for the synthesis of highly functionalized quinoline derivatives. In this context, and in the course of our laboratory programme directed at the synthesis and biological evaluation of new quinoline derivatives using the Meth-Cohn reaction as the key step, we report, in the first part of the present work the synthesis of novel series containing the quinoline moiety in a straightforward manner by the **Baylis-Hillman** reaction between **Meth-Cohn** adducts and ethyl acryloethyl or acrylonitril. The resultant products “derivatives of ethyl 3-(2'-chloroquinoline)-3-hydroxy-2-methylene-propanoate and 3-(2'-chloroquinoline)-3-hydroxy-2-methylenepropionitril” were obtained in good to excellent yields.

A number of improved variants of the classical Biginelli reaction condensation employing new catalysts have been reported. In our hands, we reported, in the second part two novel catalyses, which are: a Lewis acid, phenylboronic acid, and for the first time a Lewis base, triphenylphosphine. The **Biginelli** adducts are generally obtained in good yields.

All synthesized compounds are identified by the spectroscopic methods (**NMR** ¹H, **NMR** ¹³C).

Keywords : *Meth-Cohn, Baylis-Hilimain, quinoline, Biginelli, phénylboronic acid, triphénylphosphine.*

المخلص

يتكون هذا العمل من جزئين رئيسيين : تحضير مشتقات كينولينية جديدة ، وتحقيق تفاعلات بيجينيلي باستعمال محفزات جديدة .

استمرارا للأعمال المنجزة في مخبرنا والمتمثلة في اصطناع مشتقات كينولينية جديدة إنطلاقا من الكينولينات المحضرة بواسطة طريقة مت - كوهن 2- كلورو 3- فورميلكينولين ، بهدف الحصول على كينولينات جديدة قمنا في الجزء الأول من هذا العمل بتحضير مجموعة جديدة ل 3 - (2 ' - كلوروكينولين) - 3 - هيدروكسي - 2 - ميتيلانبروبانو (نيتريل) وات إيتيل ، بتطبيق تفاعل بيليس هيلمن . وكان مردود المواد المحضرة ممتازا .

وفي الجزء الثاني قمنا بإنجاز تفاعل بيجينيلي باستعمال محفزات جديدة : حمض لويس (حمض فينيل بورونيك) وللمرة الأولى أساس لويس (ثلاثي فينيل فوسفين) كل المواد المحضرة تم التعرف على بنائها بواسطة الطرق الطيفية (IR, RMN¹H et RMN¹³C)

مفاتيح اللفظ : مت - كوهن ، بيليس هيلمن ، كينولين ، بيجينيلي ، حمض فينيل بورونيك ، ثلاثي فينيل فوسفين