

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

Université Mentouri-Constantine
Faculté des Sciences Exactes
Département de Chimie

N° d'ordre i i
Série i i i i .

THÈSE

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

OPTION
SYNTHÈSE ORGANIQUE

THÈME

**Synthèse de molécules d'intérêt biologique:
Préparation des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone
et de la 1,4-dihydropyridine par des réactions à
composants multiples**

PAR

Wassima GHALEM

Devant le Jury:

Président	S. RHOUATI	Prof	Univ. Mentouri	Constantine
Rapporteur	A. DEBACHE	Prof	Univ. Mentouri	Constantine
Examineurs	N. AOUF	Prof	Univ. Annaba	Annaba
	A. GOUASMIA	Prof	Univ. Tebessa	Tebessa
	L. BOUDIBA	M.C	Univ. Tebessa	Tebessa
	B. BOUMOUD	M.C	Univ. Mentouri	Constantine

A mes parents si chers et précieux

A mes frères et sœurs

A mes petites chères Malek et Ritedj

A mon très chère Mohamed louai

A tous qui me sont chers au monde

Avant-propos

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

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

J'adresse mes remerciements à monsieur S. Rhouati, professeur à l'université Mentouri-Constantine, pour avoir accepté de présider le jury de soutenance.

Je tiens aussi à remercier, monsieur N. Aouf, professeur à l'université d'Annaba, monsieur A. Gouasmia, professeur à l'université de Tebessa, madame L. Boudiba maître de conférences à l'université de Tebessa, monsieur B. Boumoud maître de conférences à l'université Mentouri-Constantine, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie chaleureusement tout les membres de ma promotion: Belbache, Belloum, Bensuisi, Boumaaraf, Chebbah, Tiba, Charwana, Saouda, Boutiti, kitouni, qui ont rendu très agréables ces quelques années passées en leur compagnie.

Mes remerciements s'adressent également à Messieurs A. Haichour responsable de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et A. Benhamoud chargé de la spectroscopie infra-rouge pour leur disponibilité.

Un grand merci à tous mes collègues de laboratoire PHYSYNOR étudiants et enseignants particulièrement à Amimour, Tafer, Benzarka, Choughiat, Boulcina et Bouraiou. Merci aussi à Sara, Imen, Amel ahmed. Mes remerciements s'adressent également à Zahra pour son amitié et sa présence.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	01
Bibliographie.....	04

Chapitre I : NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX PRODUIT DE BIGINELLI

I- La réaction de Biginelli.....	05
I-1-Réactivités des dihydropyrimidinones.....	06
I-2- Intérêts biologiques.....	08
II- Étude et analyse de la réaction de Biginelli.....	12
II-1- Les différents composants de la réaction de Biginelli.....	12
II-2- La catalyse.....	15
II-3-Le solvant.....	27
II-4-Le mécanisme.....	27
II-5- Autres méthodes.....	30
III- Résultats et discussions.....	32
III-1- optimisation des conditions.....	33
III-2-Généralisation de la réaction de Biginelli catalysée par Et ₃ N.....	34
III-3- Étude du mécanisme.....	35
III-4- Étude Spectrale.....	36
IV- Conclusion.....	43
VI- Partie expérimentale.....	44
Bibliographie.....	51

Chapitre II : DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX CATALYSEURS DE LA RÉACTION DE HANTZSCH

I- La réaction de Hantzsch.....	59
I-1- La réactivité des 1,4-DHPs.....	59
I-2- Intérêts biologiques.....	62
II- Etude de la réaction de Hantzsch	67
II-1- Les acides de Lewis.....	71
II-2- Les supports solides.....	71
II-3- Les hétéropolyacides.....	72
II-4- Les liquides ioniques.....	73
II-5- Le micro-onde.....	74
II-6- Autres catalyseurs.....	75
II-7- Autre méthodes.....	76
III- Résultats et discussion.....	78
III-1- Optimisation des conditions.....	78
III-2- généralisation de la réaction.....	80
III-3- Étude du mécanisme.....	83
III-4- Étude spectrale.....	84
IV- Conclusion.....	91
V- Partie expérimentale.....	92
Bibliographie.....	103
CONCLUSION GENERALE.....	108
ANNEXE 1	
ANNEXE 2	

Abréviations

APPS	Acide polystyrènesulfonique	PPh₃	triphenylphosphine
Ar	Aryle	ppm	parties par million
CAN	Nitrate d'ammonium cérique	Rdt	Rendement
CCM	chromatographie sur couche mince	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
DHP	Dihydropyridine	s	seconde
DDQ	(2,3-dichloro-5,6-dicyani-1,4-benzoquinone	ss	Sans solvant
DHPM	Dihydropyrimidinone	t.amb	température ambiante
éq.	Equivalent	TBAH	sulfate de tétrabutylammonium
HPA	Heteropolyacide	TFA	acide trifluoroacétique
HT	Hydrotalcite	Tfus.	Température de fusion
IR	Infrarouge	TMS	Triméthylsilyl
MCR	Reaction Multi-composants	TMSCl	Chlorure de triméthylsilane
mn	minute	TMSI	Iodure de triméthylsilane
M-O.	Micro-ondes	T₃P	Anhydride propanophosphorique
MS	spectrométrie de masse	TCCA	Acide trichloroisocyanurique
NEt₃	triéthylamine	TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
NADH	nicotineamide adenine dinucleotide	Ts	tosyl
PEG	Polyéthylèneglycol	UV	Ultra-violet
Ph	Phényle	U-S	Ultra-son

Généralité expérimentales

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

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est :

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

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

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

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

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

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

Spectrométrie Infra Rouge :

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

Point de fusion :

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

Chromatographie :

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

Introduction Générale

Introduction générale

Le chimiste est confronté à des molécules, sous forme de structure très complexes, livrées par la nature en des concentrations trop faibles mais qui sont très importantes, car elles sont dotées d'un potentiel thérapeutique élevé.

Pour pouvoir utiliser ce genre de molécules, il est impératif pour le chimiste de les synthétiser. La réaction à composants multiples (MCRs)⁽¹⁾ constitue un excellent outil de synthèse pour répondre à cette attente.

Les réactions multi-composant 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 la rapidité, la diversité et la complexité structurale. 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 première réaction est réalisée en 1850 par Strecker,⁽²⁾ qui synthétisa les cyanoamine-gémées, précurseurs des α -aminoacide, issu de la condensation du chlorure d'ammonium et du cyanure de potassium sur un aldéhyde. En 1882, Hantzsch,⁽³⁾ rapporta la synthèse des 1,4-dihydropyridines lors d'une réaction entre deux molécules de β -cétoester et un aldéhyde dans l'ammoniaque, elle est considérée comme la première synthèse multi-composants d'hétérocycles, et a fait l'objet de nombreuses études. Durant la même année, une réaction à quatre composants pour la préparation des produits à noyau imidazole fut développée par Radziszewski.⁽⁴⁾

Quelques années plus tard, en 1891, Biginelli⁽⁵⁾ a réalisé la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-one, par une réaction entre un aldéhyde, l'urée et un β -cétoester. La synthèse des β -aminocétones par Mannich⁽⁶⁾ en 1912, constitue une des MCRs les plus importantes. Cette réaction qui consiste en la condensation du formaldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonyle énolisable, s'est révélée être un bon outil pour la synthèse de produits naturels comme la tropinone, réalisée par Robinson en 1917.⁽⁷⁾ On peut également mentionner la réaction de Passerini,⁽⁸⁾ en 1921, qui prépara les carboxamides en utilisant un dérivé carbonyle, un acide carboxylique, et un isonitrile. Par addition d'un réactif supplémentaire, Ugi⁽⁹⁾ élaborera une

nouvelle réaction en 1959, qui permet d'accéder aux α -acylaminocarboxamides. En 1934, Bucherer-Bergs⁽¹⁰⁾ ont synthétisé l'Hydantoïne, par une réaction à quatre composants.

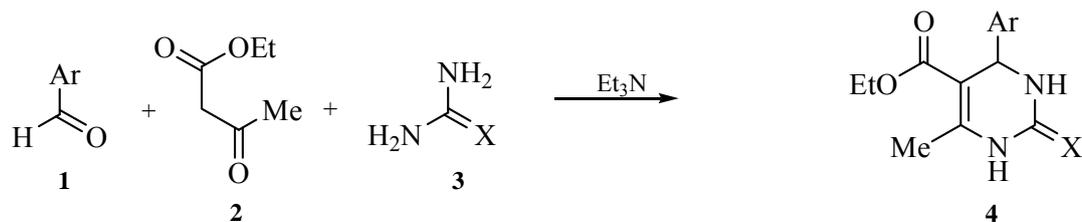
La réaction de Yonetmitsu⁽¹¹⁾ réalisée en 1978, emploie l'acide de Meldrum avec l'indole et des aldéhydes pour développer des structures indoliques simples. Récemment Pétasis⁽¹²⁾ a redonné un intérêt supplémentaire à la réaction de Mannich. C'est exactement dans les années 90, que fut utilisé des dérivés de l'acide boronique comme nucléophile dans la réaction de Mannich pour préparer les allylamines.

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

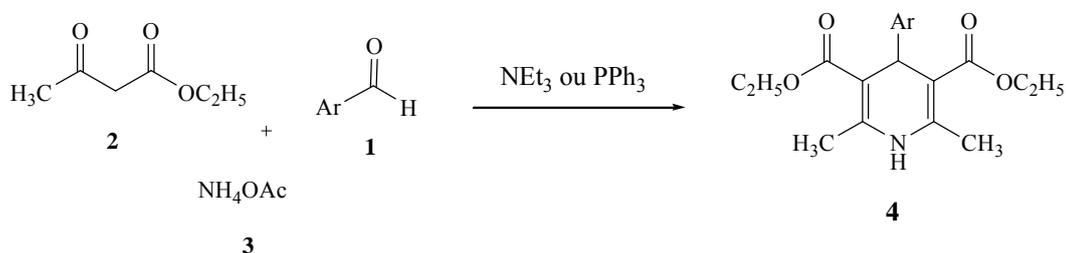
Un des axes de recherche développé depuis quelques années dans notre laboratoire est consacré à la synthèse et au développement des réactions multi-composants car celle-ci donnent accès à des molécules biologiquement très actives.⁽¹³⁾ La réaction de Hantzsch comme celle de Biginelli ont montré leur intérêt, car aujourd'hui, les composés issus de ces réactions et contenant les noyaux DHP ou DHPM décorent une large famille de composés biologiquement actifs et représente l'une des chemotypes les plus prolifiques dans la découverte moderne des médicaments.⁽¹⁴⁾

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

Notre travail, dans le premier chapitre, sera consacré à une nouvelle méthode d'accès aux dérivés du 5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyle-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (DHPMs) selon la réaction *one pot* de Biginelli. On va employer la triéthylamine (NEt₃), qui a le caractère d'une base de LEWIS utilisé dans une réaction en une seule étape, selon le schéma 1.

**Schéma 1**

Dans la deuxième partie, on va essayer de synthétiser des dérivés du 2,6-diméthyl-4-phényl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle ou (DHPs) selon la réaction *one pot* de Hantzsch. Il s'agit, en effet, d'une condensation à composants multiples utilisant les dérivés du benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique des base de Lewis en l'occurrence la triphénylphosphine et la triéthylamine pour accéder aux produits de Hantzsch souhaités. Les aldéhydes aromatiques borylés utilisés pour la première fois dans cette réaction, ont été aussi étudiés (schéma 2).

**Schéma 2**

Bibliographie

- 1) J. Zhu, H. Bienaymé, “*Multicomponent Reactions*”, ed., Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- 2) (a) A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27. (b) A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1854**, 91, 349.
- 3) (a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1882**, 215, 1. (b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, 23, 1474.
- 4) B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1882**, 15, 1499.
- 5) (a) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1891**, 24, 2962. (b) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, 447.
- 6) C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, 250, 647.
- 7) R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1917**, 111, 762.
- 8) (a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, 126. (b) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, 181. (c) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **1923**, 53, 331.
- 9) (a) I. Ugi, C. Steinbruckner, *DE-B 1*, **1959**, 103, 337. (b) I. Ugi, R. Meyer, U. Fetzer, *Angew. Chem.*, **1959**, 71, 386.
- 10) H.T. Bucherer, H. Barsch, *J. Prakt. Chem.*, **1934**, 140, 151.
- 11) B.C. Chen, *Heterocycles*, **1991**, 32, 529.
- 12) N.A. Pétasis, A. Goodman, I.A. Zavialov, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 16463.
- 13) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3169. (b) L. Banfi, R. Riva, *Organic Reactions*, A. B. Charette, ed. Wiley, New York **2005**, Vol. 65, pp 1-140.
- 14) A. Debache, B. Boumoud, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5697. (b) A. Debache, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6119. (c) T. Boumoud, B. Boumoud, S. Rhouati, A. Belfaitah, A. Debache, P. Mosset, *E. J. Chem.*, **2008**, 5, 688. (d) T. Boumoud, B. Boumoud, S. Rhouati, A. Belfaitah, A. Debache, P. Mosset, *Acta Chim. Solv.*, **2008**, 55, 617. (e) A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Chin. J. Chem.*, **2008**, 26, 2112. (f) A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Synlett*, **2008**, 4, 509.

Chapitre I

Nouvelle voie d'accès aux
produits de Biginelli

I- LA REACTION DE BIGINELLI :

En 1893, le chimiste italien Pietro Biginelli⁽¹⁾ a rapporté, pour la première fois, la préparation d'une nouvelle molécule, la **3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**, notée DHPM, par condensation de trois réactifs en une seule étape: le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée, dans l'éthanol comme solvant et l'acide chlorhydrique comme catalyseur.

Dans une première étude P. Biginelli a présenté le produit original comme étant une structure acyclique du benzuramido-crotonate d'éthyle, alors qu'il s'attendait à une structure semblable à celle obtenue par A. Hantzsch.⁽²⁾

Une étude plus approfondie lui a permis de déterminer les conditions exactes; il a utilisé 20 gouttes d'HCl afin d'aboutir à la structure des DHPMs. (Schéma1)

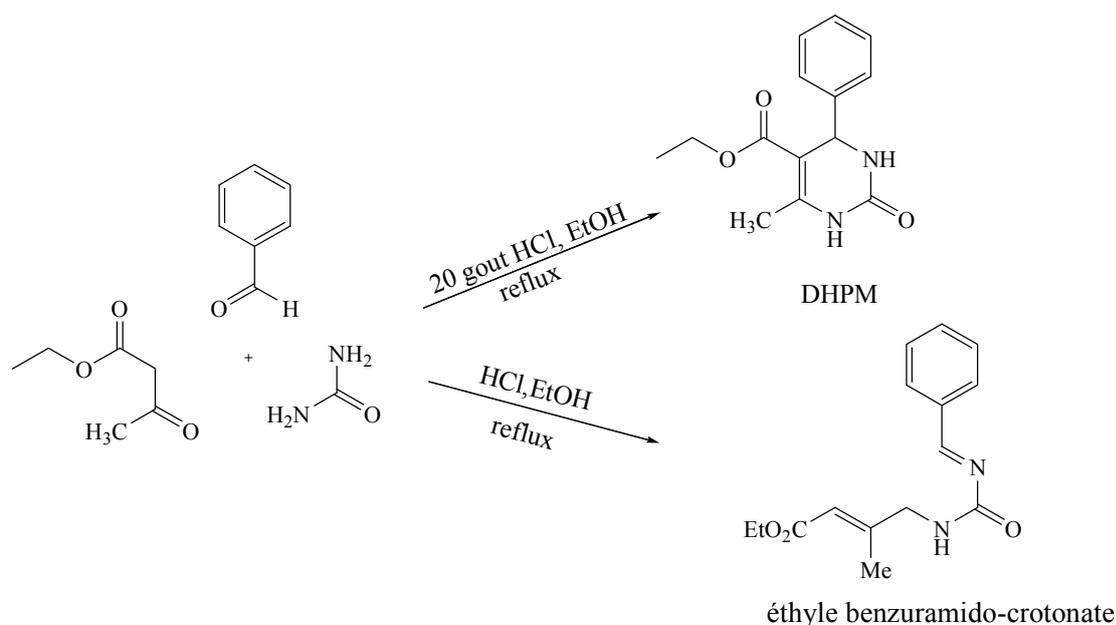


Schéma-1

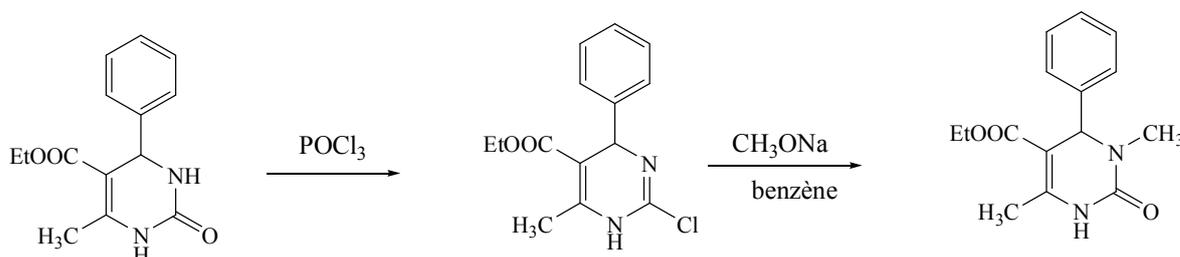
Depuis ce jour, la réaction de Biginelli est devenue un pôle d'attraction important, et la réaction la plus exploitée aboutissant ainsi à la constitution d'une bibliothèque très fournie en produits importants ayant des applications très intéressantes dans divers domaines de notre vie.

I-1-Réactivité des dihydropyrimidinones:

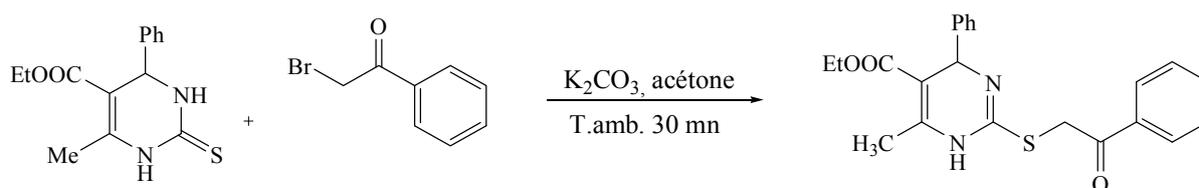
La structure des dihydropyrimidinones, dotée d'un potentiel d'électrons élevé, présente une réactivité considérable.

I-1-1- Réaction de conversion

L'équipe de K. Folker's⁽³⁾ sont les premiers à étudier la réactivité des dihydropyrimidinones vis-à-vis de l'addition électrophile et de la substitution nucléophile. Ils ont pu préparer la 3,4-dihydropyrimidinone N-méthylée en position 3. (Schéma 2)

**Schéma 2**

Dans une réaction similaire faite par S. Singh et coll.⁽⁴⁾ la préparation des pyrimidines substituées en C2, a été réalisée par le couplage de la dihydropyrimidin-2(1H)-thione avec le 2-bromoacétophénone, menée dans un milieu basique et dans de l'acétone comme solvant. (Schéma 3)

**Schéma 3****I-1-2-Réaction d'oxydation**

Les 3,4-dihydropyrimidinones peuvent aussi subir des réactions de déhydrogénation et conduisent à la formation des pyrimidinonones correspondant.

Dans une étude menée par H. Memarian et coll.⁽⁵⁾ l'oxydation des DHPMs peut être réalisée soit en employant le peroxydisulfate de potassium sous des conditions sono-thermal,⁽⁴⁾ ou bien par

irradiation d'UV⁽⁵⁾. Les pyrimidinones obtenues ont été isolées avec de très bons rendements. (Schéma 4)

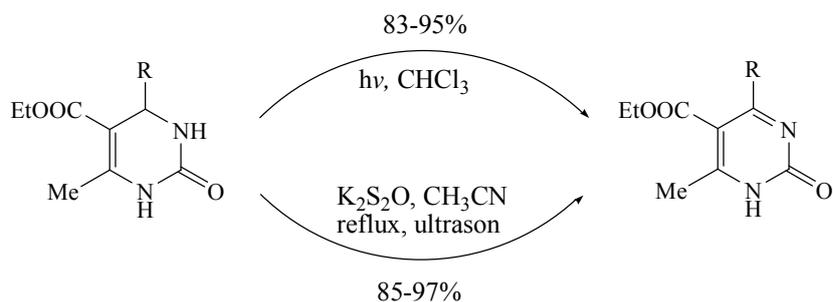


Schéma 4

I-1-3-Réaction de condensation

Selon G. Zigeuner et coll.⁽⁶⁾ les dérivés bromés en C6 des 3,4-dihydropyrimidinones donnent divers dérivés du pyrolo-[3,4-d]-pyrimidinone: (schéma 5)

- Soit par traitement avec la méthylamine dans l'éthanol (produit 1).
- Soit par réaction avec la phtalamido de potassium dans un milieu basique (produit 2).
- Ou bien par condensation réalisée en présence d'une base avec la benzylamine (produit 3).

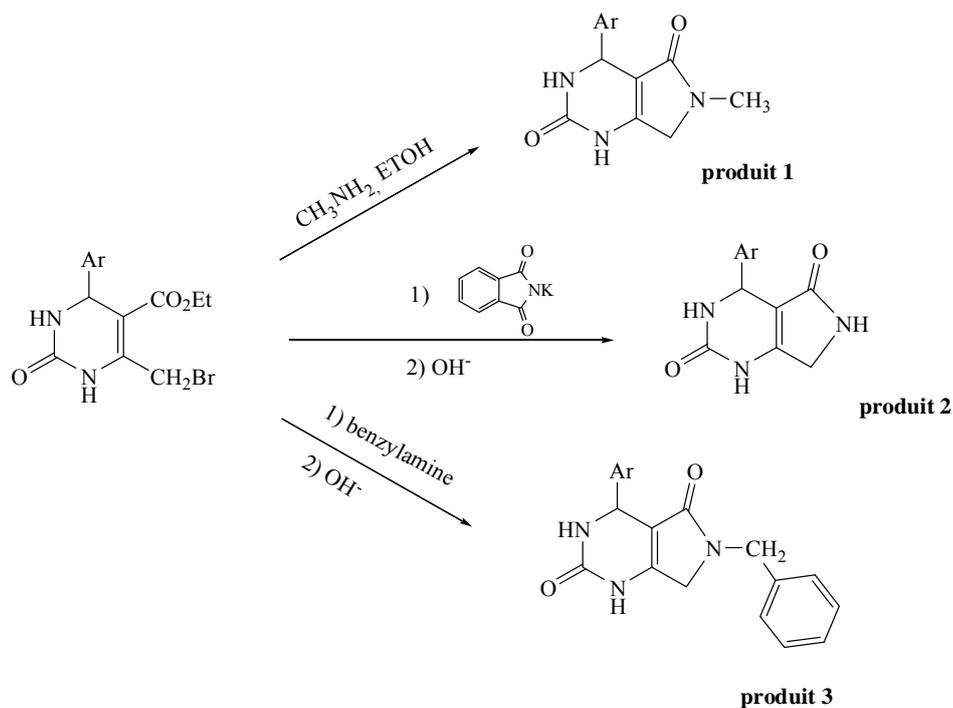


Schéma 5

J. Svetlik et *coll.*,⁽⁷⁾ en réexaminant la réaction de Biginelli avec l'aldéhyde salicylique, ont montré que les produits de Biginelli obtenus se condensent pour avoir une structure polycondensée de type **4** (schéma 6); cette étude a été confirmée en 1994 par A. Rehani et *coll.*⁽⁸⁾

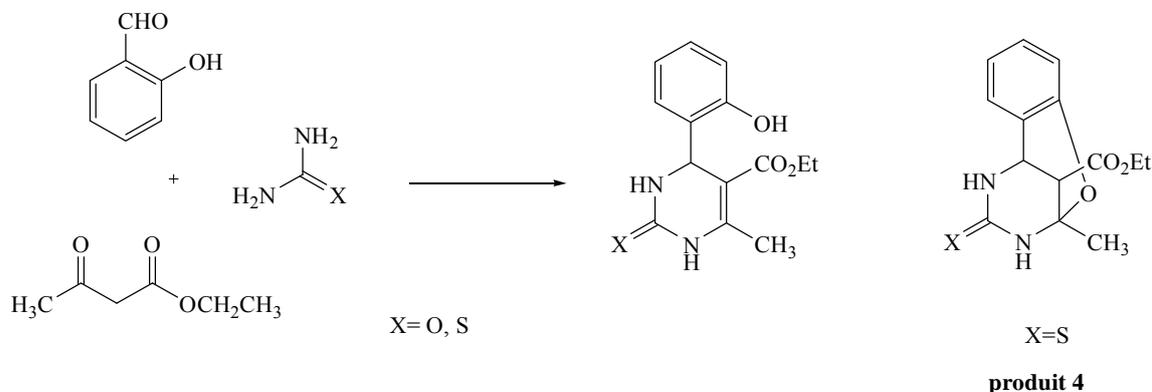
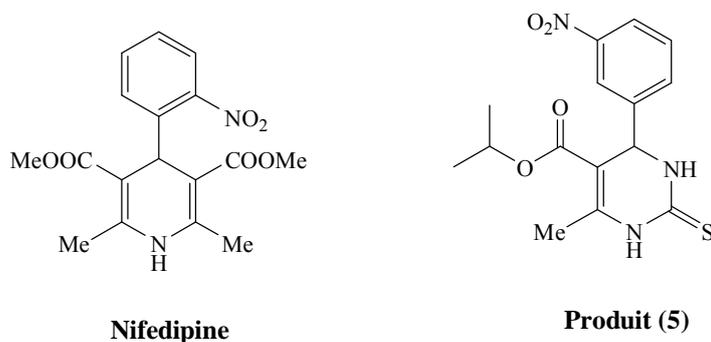


Schéma 6

I-2-Intérêts biologiques:

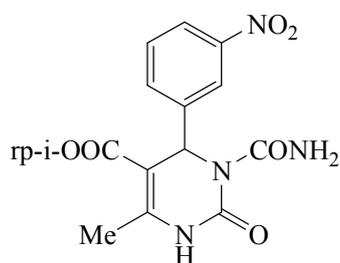
L'étude bibliographique révèle que les produits de Biginelli ont pénétré le domaine médical par des analogues des dihydropyrimidines (produit **5**) utilisés contre l'hypertension artérielle⁽⁹⁾ et qui a concurrencé les produits utilisés jusqu'alors et plus particulièrement la Nifedipine^(10,11) (produit de Hantzsch).



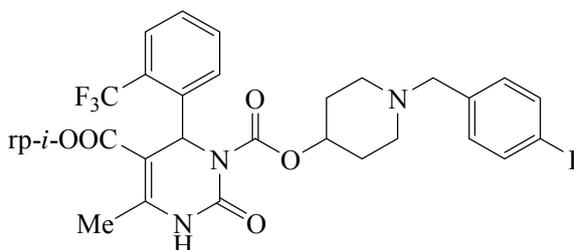
Cela a poussé les chercheurs à plus d'investigations autour de la réaction de Biginelli, ce qui a généré une nouvelle période pleine d'activité.

Le potentiel thérapeutique de cette classe de produits est considérable : il a donné naissance à une panoplie de produits qui sont utilisés comme : antiviral,⁽¹²⁾ anti-tumoral,⁽¹³⁾ antibactérien,⁽¹⁴⁾ anti-inflammatoire,⁽¹⁵⁾ agents anti-hypertensifs,⁽¹⁶⁾ anti-oxydants⁽¹⁷⁾.... Et que nous présentons à travers les exemples suivants:

- Les aza-analogues des 1,4-dihydropyridines (R)-SQ 32,926 et (R)-SQ 32,547, qui bloquent l'échange de calcium à travers les canaux cellulaires, sont très utilisés dans le traitement des affections cardiaques et contre l'hypertension, car ils sont plus puissants et leur action dure plus longtemps que celle des DHP.⁽¹⁸⁾

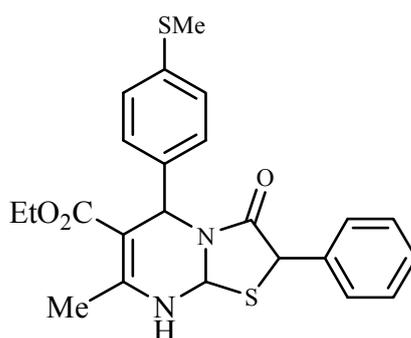


(R)-SQ 32,926



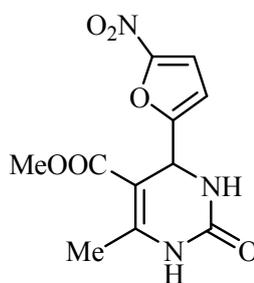
(R)-SQ 32,547

- L'antibactérien de structure (6) exhibe également une bonne activité antifongique.⁽¹⁹⁾



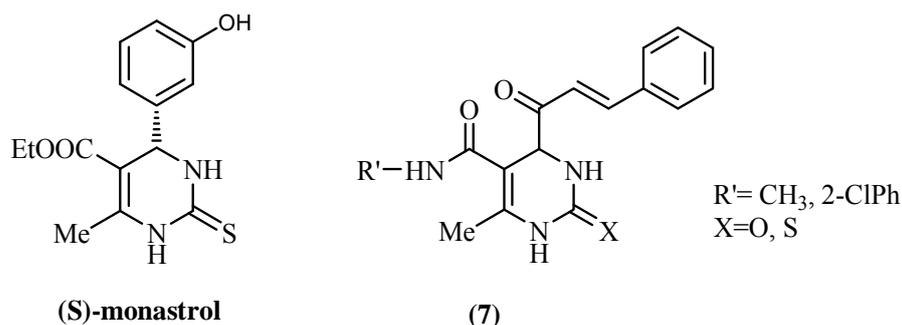
(6)

- La Nitractin qui a une excellente activité contre les virus du trachome⁽²⁰⁾ exhibe également une activité antibactérienne modérée.⁽²¹⁾

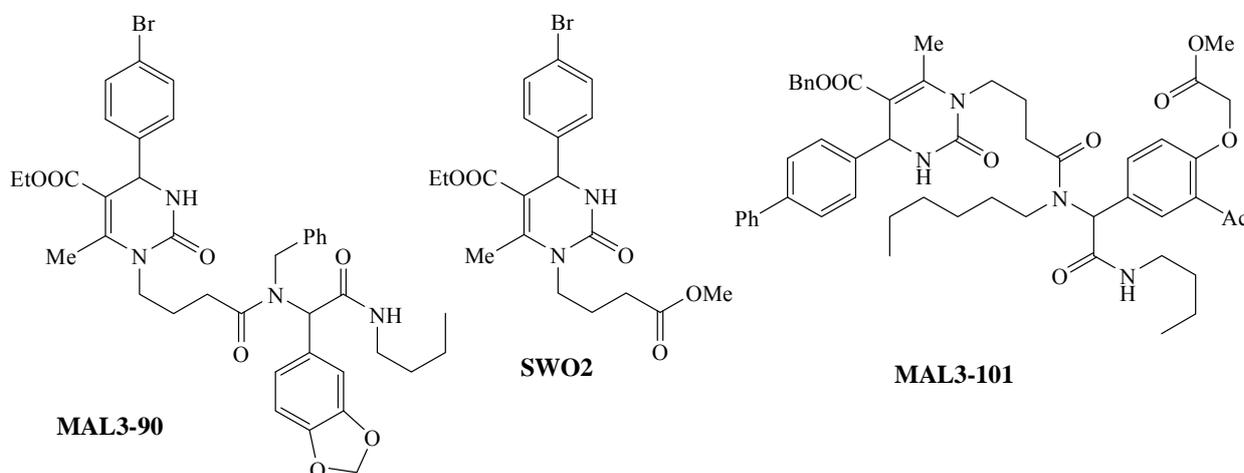


Nitractin

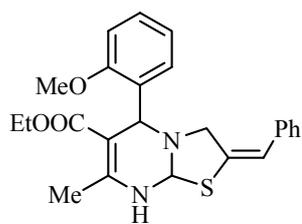
- Le Monastrol,⁽²²⁾ perméable aux cellules malignes, se fixe sur les branches bipolaires s'opposant à la division cellulaire empêchant ainsi le développement anarchique de cellules malignes. Ce qui fait du Monastrol le chef de file d'une nouvelle classe d'anticancéreux.
- Les nouveaux produits de Biginelli de structure générale (7) possèdent une activité anticancéreuse contre les cellules MCF-7.⁽²³⁾



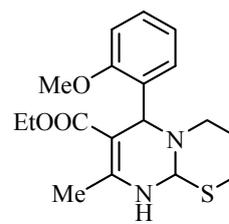
- En plus les DHPMs : SW02, MAL3-90 et MAL3-101 possèdent également une activité anticancéreuse.⁽²⁴⁻²⁷⁾



- Les DHPMs fusionnées avec d'autres cycles comme la thiazolo[3,2-a]pyrimidine (8) et la pyrimido[2,1-b][1,3]thiazine (9) ont des propriétés anti-inflammatoires.⁽²⁸⁾

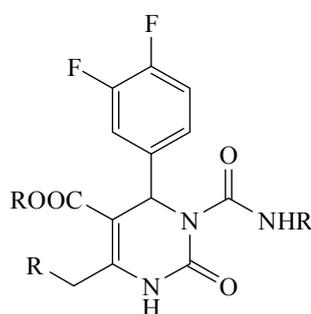


(8)



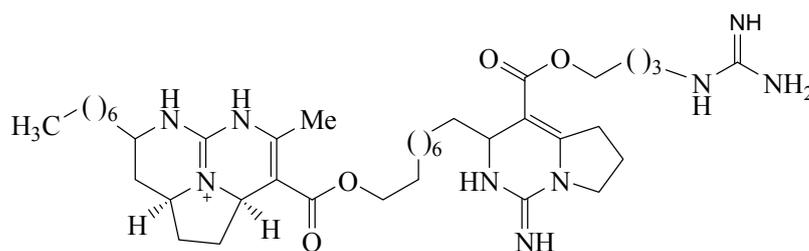
(9)

- Les DHPMs de formule générale (10) sont des α_{1A} adrénorécepteurs sélectifs, utilisées dans le traitement de l'hypertrophie de la prostate (tumeur maligne).⁽²⁹⁻³²⁾



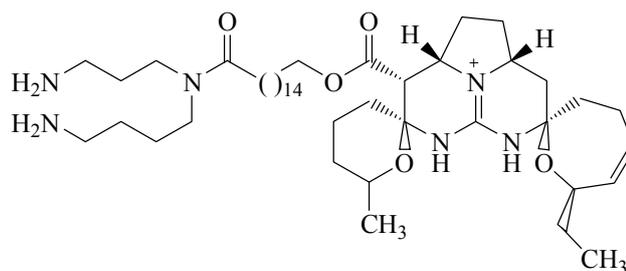
(10)

- La Batzeladine:⁽³³⁾ un alcaloïde anti-sidéen, extrait d'algues marines et qui a la propriété d'inhiber la liaison entre le virus VIH et les lymphocytes CD-4 et CD-8 responsables du déclenchement de la défense de l'organisme.



B-Batzeladine

- Le Ptilomycalin A,⁽³⁴⁾ extrait de léponge *Ptilomycalis spiculifer* exhibe une activité cytotoxique et anti-fongique.



(-)-Ptilomycalin A

A travers cette brève étude, nous avons essayé de monter l'importance des produits de Biginelli dans le domaine thérapeutique qui est donc très importante et diversifiée et qui est due spécialement au noyau DHPM.

II- ÉTUDE ET ANALYSE DE LA RÉACTION DE BIGINELLI:

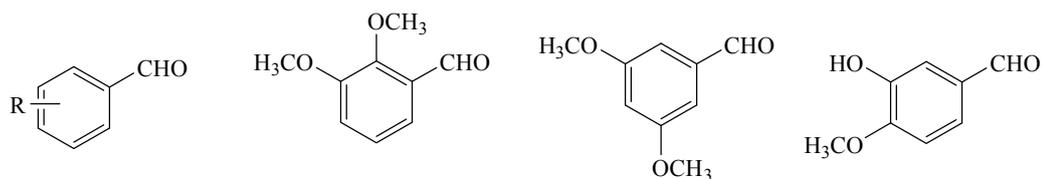
Dés que les premiers produits à intérêt thérapeutique ont pénétré notre quotidien, l'attrait par cette nouveauté n'a pas laissé les chercheurs insensibles les exhortant ainsi à développer de nouvelles études qui portent sur tous les facteurs de la réaction de Biginelli: **catalyseur, solvant, chauffage, réactifs, mécanisme...** etc.

II-1-Les différents composants de la réaction de Biginelli

Le processus de la cyclocondensation de Biginelli, implique un aldéhyde, un β -cétoester et l'urée, l'ampleur de cette synthèse hétérocyclique est étendue considérablement par la variation des trois blocs de cette réaction, ceci a permis l'accès à une large gamme de dérivés de la dihydropyrimidinone.

II-1-1- Dérivés d'aldéhydes:

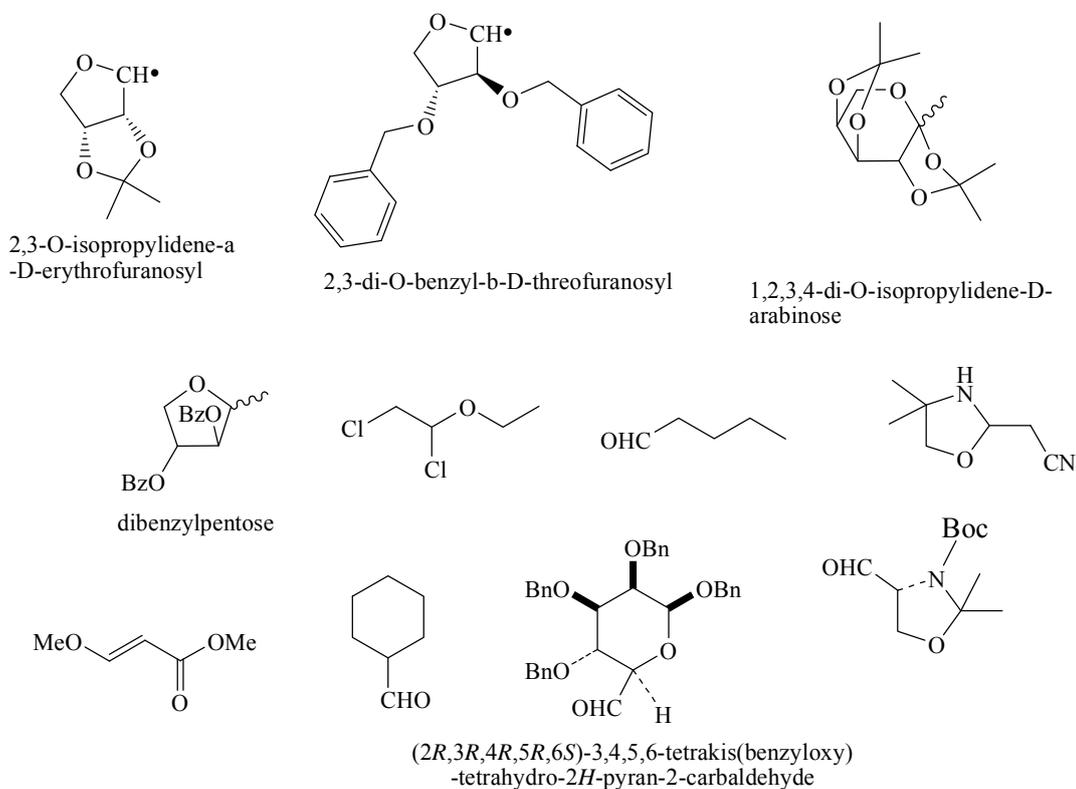
Parmi les trois blocs de la réaction de Biginelli, c'est l'aldéhyde qui peut être varié sur une grande échelle. En général, la réaction marche bien avec les aldéhydes aromatiques. Ceux-ci peuvent être substitués en positions *ortho*, *méta* ou *para* avec des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs.



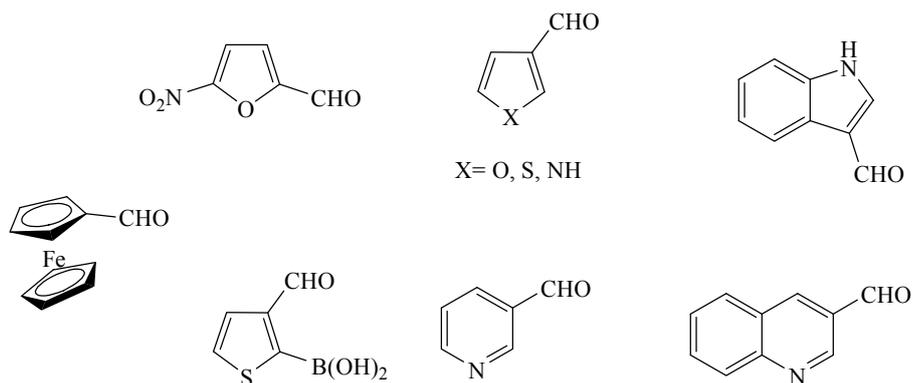
R= CH₃, OCH₃, OH, NO₂, B(OH)₂
Cl, F, SCHF₂, N(CH₃)₂, CF₃

Les aldéhydes aromatiques

Les aldéhydes aliphatiques donnent des rendements modérés à moins que des conditions spéciales soient utilisées comme l'emploi des aldéhydes protégés et des catalyseurs.



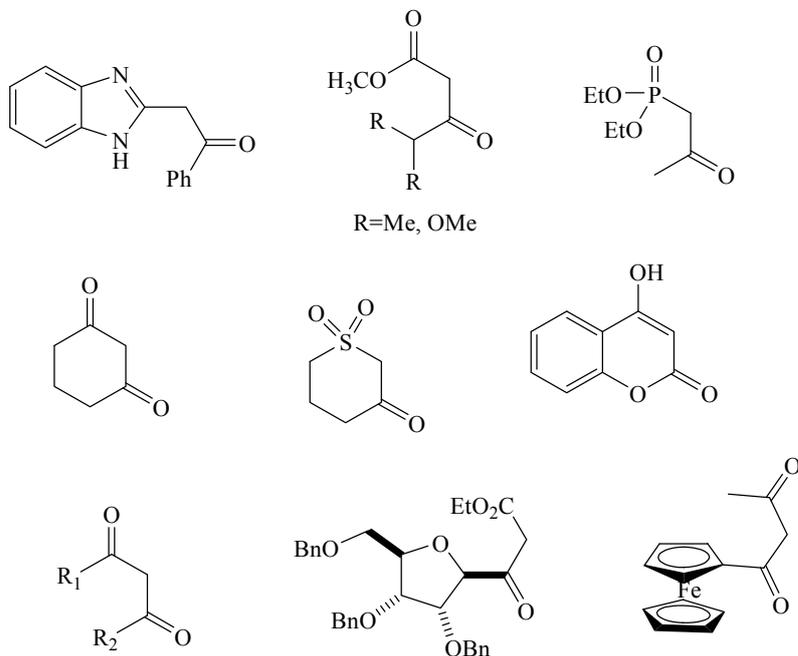
Les aldéhydes non aromatiques, les aldéhydes aliphatiques et les sucres



Les aldéhydes aromatiques hétérocycliques

II-1-2-Dérivés des dicarboxyles

En plus des dicarboxyles linéaires, les dicarboxylés cycliques, les β -cétolactames, les β -diesters cycliques, les β -diamides, les cétones benzocycliques et les β -cétacides sont aussi utilisés.

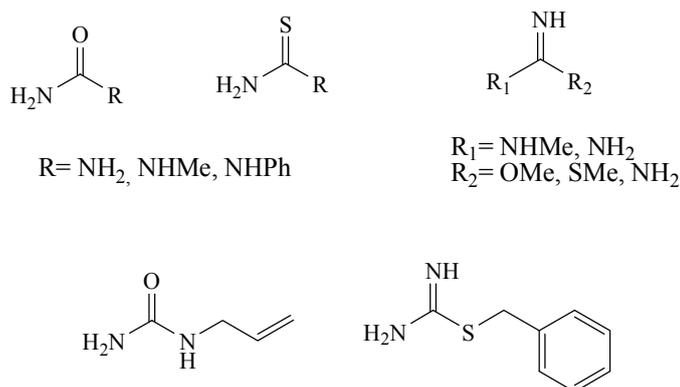


R₁ = NPh, NH₂, Me, OMe, OEt, OEtCl, SEt
 R₂ = Me, OMe, Cl, Br, Et, Me, Ph

Les différents dérivés des dicarboxyles

II-1-3-Dérivés de l'urée

La plupart des exemples impliquent l'urée même. Cependant les alkylurées monosubstituées réagissent généralement bien pour donner les DHPMs N1-substituées avec de bons rendements. Les dérivés de la thiourée suivent les mêmes règles comme celle des urées, mais avec des vitesses de réaction plus lentes pour atteindre des conversions complètes.

Les dérivés de l'uréeII-2-La catalyse :II-2-1-Les acides protoniques:

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

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

En 1932, K. Folkers et *coll.*⁽³⁵⁾ sont les premiers à avoir synthétisé de nouveaux dérivés à noyau dihydropyrimidinone, en utilisant les dérivés du benzaldéhyde. Ils ont amélioré le rendement par l'augmentation de la quantité du catalyseur (HCl), de 20 à 40 gouttes, et ils ont pu obtenir les DHPMs avec des rendements qui peuvent atteindre 78%. (Schéma 7)

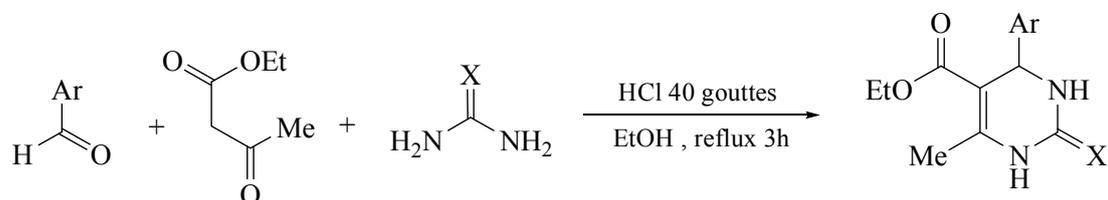


Schéma 7

Une année plus tard la même équipe de Folkers⁽³⁶⁾ a préparé les 3,4-DHPMs en remplaçant l'urée par la méthylurée ou la thiourée. (Schéma 8)

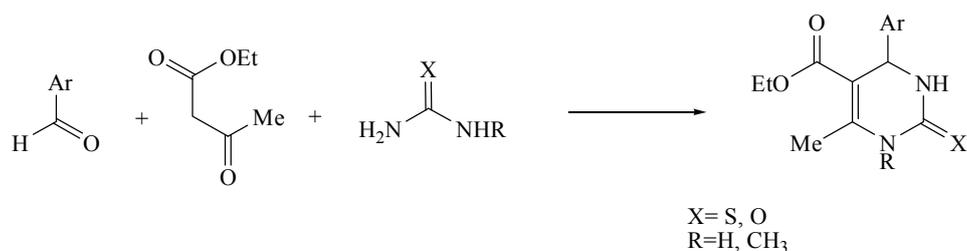


Schéma 8

Une autre étude plus approfondie faite par la même équipe en 1933, où l'acide chlorhydrique est remplacé par l'acide sulfurique.⁽³⁾ Les rendements de la condensation sont plus ou moins modestes. Cependant, récemment l'acide sulfurique a été utilisé avec succès dans le reflux d'eau et permet d'accéder après 3h aux dihydropyrimidinones correspondantes avec des excellents rendements (90-98%).⁽³⁷⁾ (Schéma 9)

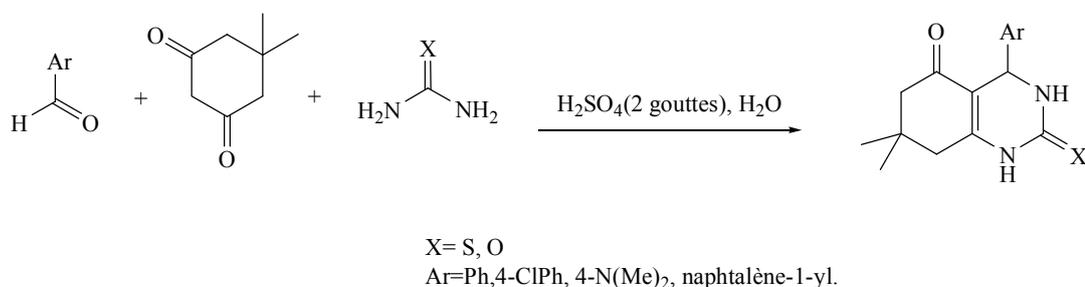


Schéma 9

Des résultats plus performants ont été également obtenus, en utilisant l'acide acétique ou ses dérivés tels que l'acide chloroacétique, l'acide trichloroacétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide bromoacétique. (Schéma 10)

La condensation de Biginelli sous l'action de 10 mol% des catalyseurs cités, et en absence de solvant, permet d'accéder, après 3 à 5 heures, aux DHPMs correspondantes avec de très bons rendements, notant que les meilleurs rendements demeurent avec l'acide chloroacétique.⁽³⁸⁾ (tableau 1)

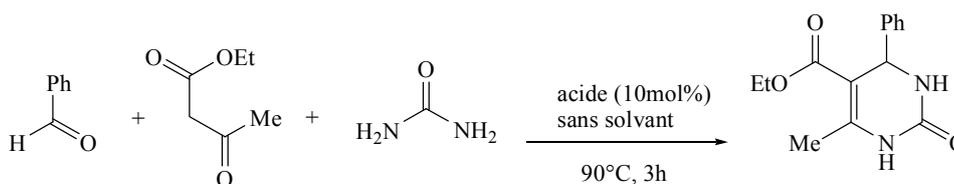


Schéma 10

Tableau 1

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

Plusieurs autres acides protoniques ont été exploités parmi lesquels on peut citer:

- L'acide fluoroborique (HBF₄),⁽³⁹⁾ qui donne les produits de Biginelli après 20 à 55 mn en utilisant 10 mol%, et en chauffant à 45°C.
- L'acide amidosulfonique (NH₂SO₃H)⁽⁴⁰⁾ utilisé à (10 mol%) donne les DHPMs avec des rendements de 70-98%.
- L'acide formique⁽⁴¹⁾ utilisé sous irradiation de micro-ondes, réduit le temp de la réaction à (3-8 mn) et produit les 3,4-dihydropyrimidinone avec des très bons rendements.
- De plus l'acide Benzoïque (PhCO₂H) et l'acide *para*-toluenesulfonique⁽⁴²⁾ ont été aussi employés dans la cyclocondensation de Biginelli.

L'évolution de la catalyse acide avec l'utilisation des acides plus élaborés comme les acides greffés sur support (argiles, polymère...), les mélanges d'acides, ou sous forme de polyacides, a amélioré les rendements, mais ils sont de mise en œuvre plus difficile et plus coûteuse.

II-2-2- les hétéropolyacides

Les hétéropolyacides sont utilisés fréquemment dans divers processus de la synthèse organique,⁽⁴³⁾ ils sont employés comme catalyseurs dans quelques réactions en phase liquide y compris la déshydratation,⁽⁴⁴⁾ l'alkylation,⁽⁴⁵⁾ et l'estérification,⁽⁴⁶⁾ ainsi que dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique,⁽⁴⁷⁾ et Ils sont très réactifs par rapport aux acides homogènes car ils peuvent être récupérés facilement des mélanges réactionnels par filtration et peuvent être réutilisés sans perdre leur efficacité.⁽⁴⁸⁾

Les hétéropolyacides sont les plus utilisés à cause de leur flexibilité, non toxicité et compatibilité environnementale⁽⁴⁹⁾ parmi lesquels on trouve les acides du tungstène qui sont largement utilisés à cause de leur forte acidité et leur stabilité thermique. L'acide 12-tungstophosphorique ($H_3PW_{12}O_{40}$) a été employé par M. Heravi et *Coll.*⁽⁵⁰⁾ En effet, l'utilisation de 4.5 mol% avec les trois réactifs de Biginelli a permis la préparation des DHPMs avec des rendements quantitatifs. Ce catalyseur supporté sur du gel de silice a été utilisé également par E. Rafiee et *Coll.*⁽⁵¹⁾ d'autres hétéropolyacides ont été également étudié afin vérifier leur activité catalytique vis-à-vis de cette réaction. En effet, ils utilise le $H_4SiW_{12}O_{40}$ (SiW) et le $H_3PMo_{12}O_{40}$ (PMo) avec des quantités catalytiques de 0.05 et 0.08 équivalent et ont trouvé qu'ils donnent des résultats similaires.⁽⁵²⁾

Le $Ag_3PW_{12}O_{40}$ est le premier sel de l'acide tungstophosphorique employé par Yadav et *Coll.*⁽⁵³⁾ comme catalyseur hétérogène solide; la condensation est réalisée à 80°C dans l'eau avec des temps de réaction relativement courts (2,5-4,5 h) et des rendements quantitatifs avec les aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques ou aliphatiques. (Tableau 2)

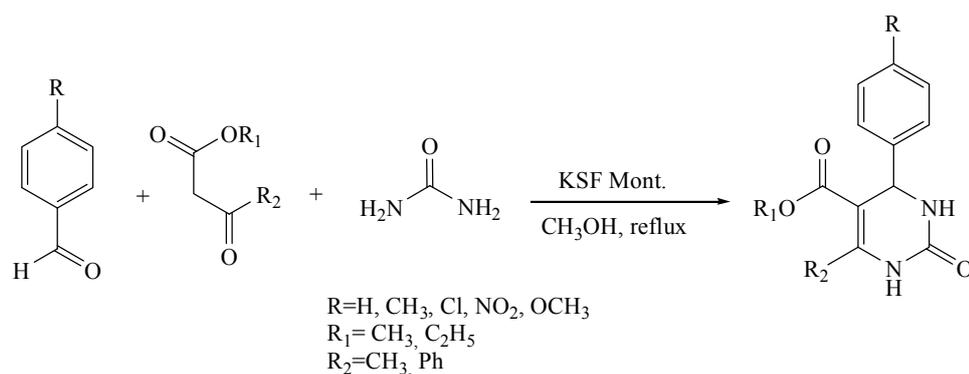
L'acide 11-molybdo-1-vanadophosphorique ($H_4PMo_{11}VO_{40}$), ainsi que l'acide ($H_2P_2W_{18}O_{62}.24H_2O$),⁽⁵⁴⁾ ont été également employés avec succès et donne les DHPMs attendues avec de bons rendements.

Tableau 2

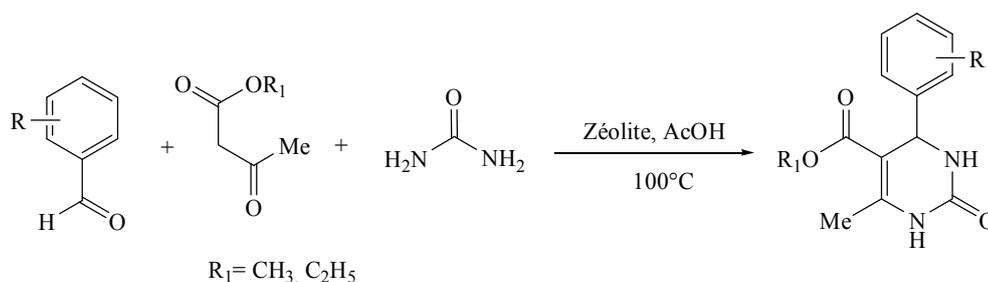
catalyseurs	Temps(h)	Rendement (%)
$Ag_3PW_{12}O_{40}$ (10 mol%)/ H_2O ou EtOH/80°C	4 ou 3	92 ou 95
$H_3PW_{12}O_{40}$ (2 mol%)/AcOH/100°C	6-7	75
$H_3PMo_{12}O_{40}$ (2 mol%)/ AcOH /100°C	5	80
$H_3PW_{12}O_{40}$ (5 mol%)/MeCN/80°C	1	92
$H_3PMo_{12}O_{40}$ (8 mol%)/MeCN/80°C	1	87
$H_4SiW_{12}O_{40}$ (5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

II-2-3-les acides solides:

H. Lin et coll.⁽⁵⁵⁾ en reprenant les travaux de F. Bigi et coll.,⁽⁵⁶⁾ ont montré que la réaction de Biginelli effectuée dans le méthanol en présence de KSF montmorillonite donne des résultats plus performants que ce soit au niveau du rendement (80-93 %) ou du temps réactionnel (8-10 h au lieu de 48 h). (Schéma 11)

**Schéma 11**

De même, la condensation effectuée en utilisant la zéolite ($\text{CaAl}_2\text{Si}_7\text{O}_{18} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) comme catalyseur, conduit à la formation des DHPMs avec des rendements de 60 à 87% pour les aldéhydes aromatiques, alors que les aldéhydes aliphatiques réagissent plus lentement et donnent des rendements plus faibles (44-46%).⁽⁵⁷⁾ (Schéma 12)

**Schéma 12**

De leur part K. Lee et Y. Ko,⁽⁵⁸⁾ ont préparé une série des DHPMs en employant l'envirocat comme catalyseur, la comparaison entre les envirocats EPZ10, EPZG et EPIC montre que l'envirocat EPZ10 est le plus efficace, les réactions menées dans le reflux de toluène donnent des bons rendements avec les aldéhydes aromatiques ainsi que les aldéhydes aliphatiques. (Schéma 13)

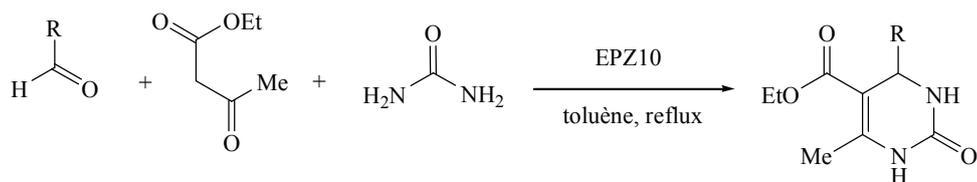


Schéma 13

II-2-4-Les polymères:

En 1998 Kappe et *coll.*⁽⁵⁹⁾ ont effectué la condensation de Biginelli en présence de polyphosphate ester (PPE), une augmentation de 20-40 % de rendement a été réalisée, mais malheureusement le PPE ne peut pas être éliminé et doit être fraîchement préparé avant son utilisation. L. Zump et *coll.*⁽⁶⁰⁾ ont pensé que d'autres réactifs de phosphore ayant des propriétés déshydratantes peuvent être utilisés. En effet, la présence de l'anhydride propanophosphorique (T₃P) dans la condensation de Biginelli peut être un bon remplaçant. (Schéma 14)

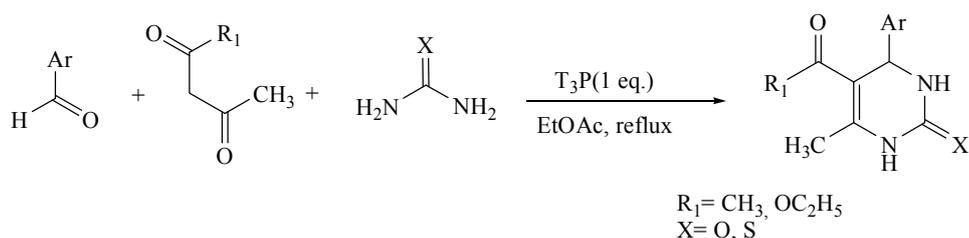


Schéma 14

De plus la condensation de Biginelli réalisée à 80°C sous irradiation de micro-ondes et en présence de l'acide polystyrène sulfonique (APPS) donne les adduits de Biginelli avec des bons rendements (86-92%) et en 20 minutes.⁽⁶¹⁾ (Schéma 15)

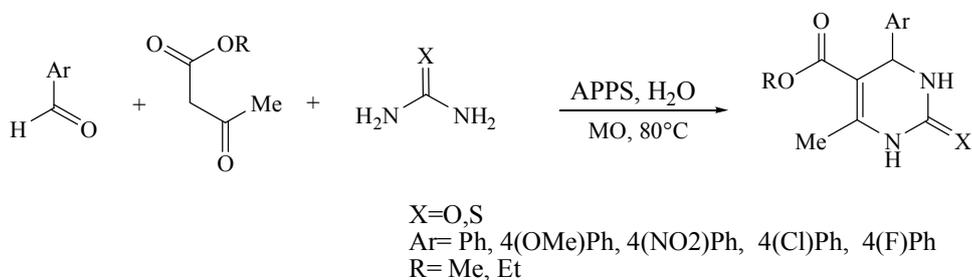


Schéma 15

Récemment, l'oxyde de cérium supporté sur le polymère vinylpyridine, prouve son efficacité dans la réaction de Biginelli; la condensation réalisée dans l'eau à 80°C, donne des bons rendements (51-92 %).⁽⁶²⁾ (Schéma 16)

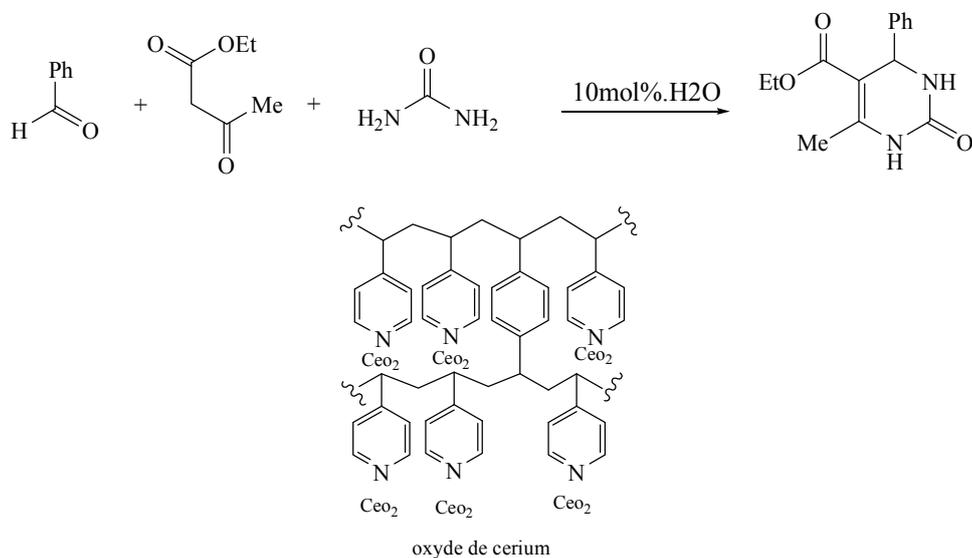


Schéma 16

II-2-5-Les résines:

La catalyse de la condensation de Biginelli par les résines échangeuses d'ions est rapportée dans la littérature, en utilisant :

- la Dowex-50,⁽⁶³⁾ qui permet la préparation des DHPMs N,N'-disubstituées.
- Le Nafion-H⁽⁶⁴⁾ et le Nafion NR-50 utilisés par Joseph et coll.⁽⁶⁵⁾ qui ont réalisé la réaction au reflux d'acétonitrile et sous atmosphère d'azote. La réaction donne de bons rendements même avec les aldéhydes aliphatiques (82-85%). (Schéma 17)

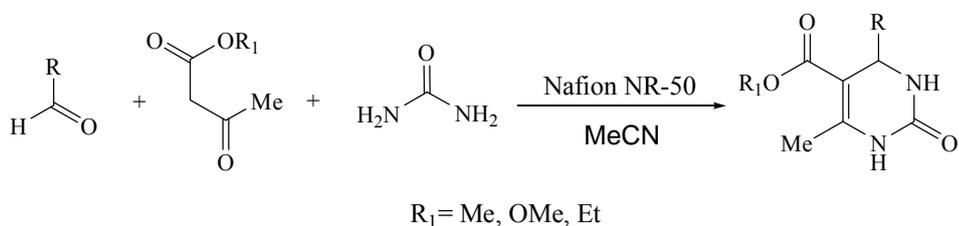


Schéma 17

- La MCM-41-R-SO₃H⁽⁶⁶⁾ (acide sulfonique ancré sur la MCM-41), dont la procédure de préparation est décrite sur le schéma 18, s'est révélée comme un nouveau catalyseur très efficace dans la réaction de cyclocondensation de Biginelli.

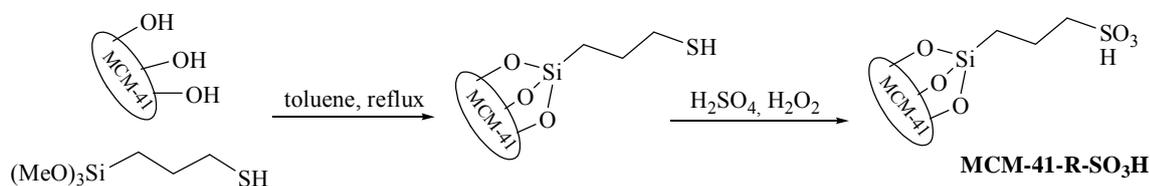


Schéma 18

Bien que d'autres résines ont été également rapportées dans la littérature comme: l'acide poly(éthylènglycol)sulfonique (PEG-SO₃H) et l'acide polystyrène-poly(éthylènglycol)sulfonique⁽⁶⁷⁾ (PS-PEG-SO₃H). Ces méthodes ont donné les DHPMs avec des très bons rendements (73-89%).

II-2-6- les liquides ioniques

Les liquides ioniques constituent une nouvelle classe des solvants qui ont l'avantage de ne pas contribuer à l'émission provoquée par les composés organiques volatiles, à cause de leur pression de vapeur très basse,⁽⁶⁸⁾ ils ont été investigués dans la réaction de Biginelli en tant que solvant et catalyseur.

En 2001, cette nouvelle méthodologie de chimie verte a été élaborée par J. Peng et Y. Dong,⁽⁶⁹⁾ en utilisant le *n*-butyl-3-méthylimidazoliumtétrafluoroborate (BMImBF₄) ou le *n*-butyl-3-méthylimidazoliumhexaphosphate (BMImPF₆). (Schéma 19)

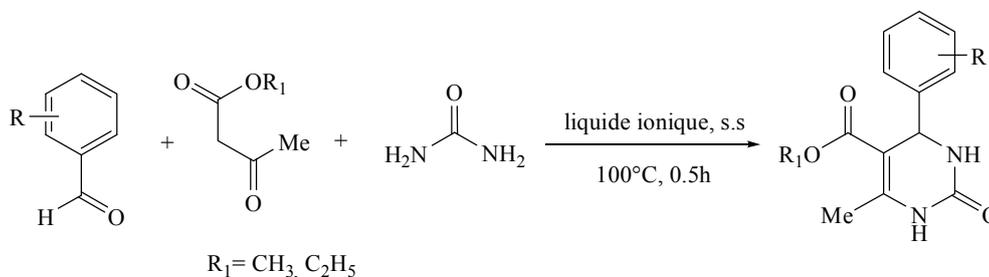


Schéma 19

II-2-7-Les acides de Lewis:

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

Au début de la dernière décennie un grand nombre de publications est apparus, ou ils utilisent des différents types d'acides de Lewis, dont la plupart sont dotés de propriété métallique.

Dans le tableau 3 ci-dessous nous avons rassemblé l'essentiel de ce qui a été publié sur la réaction de Biginelli, en utilisons les différents acides de Lewis, ainsi que les différentes conditions opératoires.

Tableau 3: Variantes de la réaction de Biginelli

Acides/Conditions opératoires	Acides/Conditions opératoires	Acides/Conditions opératoires
InCl ₃ /THF ⁽⁷⁰⁾	MgCl ₂ .6H ₂ O/80°C,ss ⁽¹⁰⁵⁾	Mg(NO ₃).6H ₂ O/80°C,ss ⁽¹⁴²⁾
CeCl ₃ /THF ⁽⁷¹⁾	MnCl ₂ .4H ₂ O/M-O,ss ⁽⁹⁰⁾	Ca(NO ₃).4H ₂ O ⁽¹⁴³⁾
CeCl ₃ .7H ₂ O/ss ⁽⁷²⁾	RuCl ₃ /100 C°/ss ⁽¹⁰⁶⁾	Cu(OTf) ₂ /CH ₃ CN ⁽¹⁴⁴⁾
LaCl ₃ /graphite,HCl,M-O,ss ⁽⁷³⁾	RuCl ₃ .nH ₂ O/T.amb,EtOH ⁽¹⁰⁷⁾	In(OTf) ₃ / EtOH ⁽¹⁴⁵⁾
LaCl ₃ .7H ₂ O/HCl,EtOH ⁽⁷⁴⁾	AlCl ₃ / CH ₃ CN ⁽¹⁰⁸⁾	In(OTf) ₃ / CH ₃ CN ⁽¹⁴⁶⁾
BiCl ₃ /CH ₃ CN ⁽⁷⁵⁾	AlCl ₃ ⁽¹⁰⁹⁾	In(OTf) ₃ / M-O,Na ₂ SO ₄ ⁽¹⁴⁷⁾
FeCl ₃ .6H ₂ O/HCl,EtOH ⁽⁷⁶⁾	GaCl ₃ /M-O,ss ⁽¹¹⁰⁾	La(OTf) ₃ /100°C,ss ⁽¹⁴⁸⁾
FeCl ₃ .6H ₂ O/HCl,M-O,ss ⁽⁷⁷⁾	VCl ₃ / CH ₃ CN ⁽¹¹¹⁾	LiOTf/CH ₃ CN ⁽¹⁴⁹⁾
FeCl ₃ .6H ₂ O/M-O,ss ⁽⁷⁸⁾	VCl ₃ ⁽¹¹²⁾	Sc(OTf) ₃ /CH ₃ CN ⁽¹⁵⁰⁾
FeCl ₃ .6H ₂ O/TMSCl ⁽⁷⁹⁾	LnCl ₃ .7H ₂ O/HCl,EtOH ⁽¹¹³⁾	Sm(OTf) ₃ ⁽¹⁵¹⁾
FeCl ₃ .6H ₂ O/EtOH,M-O ⁽⁸⁰⁾	SrCl ₂ .6H ₂ O/HCl,ss ⁽¹¹⁴⁾	Sr(OTf) ₂ /ss ⁽¹⁵²⁾
NiCl ₂ .6H ₂ O/EtOH ⁽⁸¹⁾	SbCl ₃ .Al ₂ O ₃ /M-O,ss ⁽¹¹⁵⁾	Zn(OTf) ₂ /100°C,ss ⁽¹⁵³⁾
CuCl/BF ₃ .OEt ₂ ,AcOH ⁽⁸²⁾	SbCl ₃ /CH ₃ CN ⁽¹¹⁶⁾	Yb(OTf) ₃ /100°C,ss ⁽¹⁵⁴⁾
CuCl ₃ ⁽⁸³⁾	NbCl ₅ /T.amb. ⁽¹¹⁷⁾	Yb(OTf) ₃ /THF ⁽²⁷⁾
CuCl ₂ .2H ₂ O/HCl,M-O,ss ⁽⁷⁷⁾	ZrCl ₄ /EtOH ⁽¹¹⁸⁾	Yb(OTf) ₃ /4Å, THF ⁽¹⁵⁵⁾
CuCl ₂ .2H ₂ O/CuSO ₄ ,M-O ⁽⁸⁴⁾	ZrCl ₄ /100°C ⁽¹¹⁹⁾	LiClO ₄ / CH ₃ CN ⁽¹⁴⁹⁾
CuCl ₂ .2H ₂ O/M-O. ⁽⁸⁵⁾	AlBr ₃ /CH ₃ CN ⁽¹⁰⁹⁾	BiOClO ₄ .nH ₂ O/CH ₃ CN ⁽¹⁵⁶⁾
CuCl ₂ .2H ₂ O/HCl ⁽⁸⁶⁾	CuBr ₂ /EtOH ⁽¹²⁰⁾	Mg(ClO ₄) ₂ / U-S,EtOH ⁽¹⁵⁷⁾
CuCl ₂ .2H ₂ O/C ₁₂ H ₂₅ SO ₃ Na,H ₂ O ⁽⁸⁷⁾	GaBr ₃ /M.O,ss ⁽¹¹⁰⁾	Mg(ClO ₄) ₂ / CH ₃ CN ⁽¹⁵⁸⁾
CuCl ₂ /LiCl, EtOH ⁽⁸⁸⁾	InBr ₃ /EtOH ⁽¹²¹⁾	Ph ₃ PClO ₄ / CH ₃ CN,80°C ⁽¹⁵⁹⁾

CoCl ₂ .6H ₂ O/HCl,EtOH ⁽⁸⁹⁾	InBr ₃ ^(122,123)	Zn(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O/ 80°C ⁽¹⁶⁰⁾
CoCl ₂ .6H ₂ O/M-O.,ss ⁽⁹⁰⁾	LiBr/THF ⁽¹²⁴⁾	Cu(OAc) ₂ .2H ₂ O/EtOH ⁽¹⁶¹⁾
CoCl ₂ .6H ₂ O/EtOH ⁽⁹¹⁾	LiBr/CH ₃ CN ⁽¹²⁵⁾	Mn(OAc) ₃ .2H ₂ O/EtOH ⁽¹⁶²⁾
SmCl ₃ .6H ₂ O/Mont.M-O,ss ⁽⁹²⁾	MgBr ₂ /ss ⁽¹²⁶⁾	Zn(OAc) ₂ .2H ₂ O ⁽¹⁶³⁾
ZnCl ₂ /HCl,M-O.ss ⁽⁷⁷⁾	ZnBr ₂ /ss ⁽¹²⁷⁾	AlHSO ₄ /MeOH ou ss ⁽¹⁶⁴⁾
ZnCl ₂ /80°C,ss ⁽⁹³⁾	TaBr ₅ /75°C,ss ⁽¹²⁸⁾	Ca(HSO ₄) ₂ /90°C,ss ⁽¹⁶⁵⁾
ZnCl ₂ /M.O,ss ⁽⁹⁴⁾	CuI/H ₂ O.MeCN ou ss ⁽¹²⁹⁾	Fe(HSO ₄) ₃ /MeCN ⁽¹⁶⁶⁾
ZnCl ₂ /SiO ₂ ⁽⁹⁵⁾	ZnI ₂ /M.O,ss ⁽¹³⁰⁾	Fe(HSO ₄) ₃ /100°C,ss ⁽¹⁶⁶⁾
CdCl ₂ /CH ₃ CN ⁽⁹⁶⁾	ZnI ₂ /CH ₃ CN, 300MPa ⁽¹³¹⁾	KHSO ₄ /ACOH,80°C ⁽¹⁶⁷⁾
SnCl ₂ .2H ₂ O/CH ₃ CN ⁽⁹⁷⁾	SmI ₂ /ss ⁽¹³²⁾	KHSO ₄ /glycol,100°C ⁽¹⁶⁸⁾
SnCl ₂ .2H ₂ O/M-O,ss ⁽⁹⁰⁾	Bi(NO ₃) ₃ /MeCN ⁽¹³³⁾	NaHSO ₄ /SiO ₂ , MeCN ⁽¹⁶⁹⁾
SnCl ₂ .2H ₂ O/LiCl ⁽⁹⁸⁾	Bi(NO ₃) ₃ /M-O,ss ⁽¹³⁴⁾	CuSO ₄ .5H ₂ O/EtOH ⁽⁹¹⁾
SnCl ₂ /HCl,M-O.ss ⁽⁷⁷⁾	Bi(NO ₃) ₃ .5H ₂ O/ss ⁽¹³⁵⁾	KAl(SO ₄) ₂ .12H ₂ O/SiO ₂ ,ss ⁽¹⁷⁰⁾
CaCl ₂ /M-O.ss ⁽⁹⁹⁾	BiNO ₃ /CH ₃ CN ⁽¹³⁶⁾	Cd(SO ₄) ₂ ⁽¹⁷¹⁾
TiCl ₂ .2H ₂ O ⁽¹⁰⁰⁾	Pb(NO ₃) ₂ / CH ₃ CN ⁽¹³⁷⁾	Nd(SO ₃ CH ₃) ₃ /EtOH ⁽¹⁷²⁾
TiCl ₃ /THF ⁽¹⁰¹⁾	Sr(NO ₃) ₂ /ACOH ⁽¹³⁸⁾	Si(CH ₂) ₃ SO ₃ H/MeCN ⁽¹⁷³⁾
TiCl ₄ /ss ⁽¹⁰²⁾	Zn(NO ₃) ₂ / EtOH ⁽¹³⁹⁾	Zn(SO ₃ CH ₃) ₂ ⁽¹⁷⁴⁾
TiCl ₄ /EtOH,80°C ⁽¹⁰³⁾	Sm(NO ₃) ₃ .6H ₂ O ⁽¹⁴⁰⁾	Zn(NH ₂ SO ₃) ₂ / EtOH ⁽¹⁷⁵⁾
TiCl ₄ /MgCl ₂ ,MeOH ⁽¹⁰⁴⁾	Y(NO ₃) ₃ .6H ₂ O/ ss ⁽¹⁴¹⁾	Zn(NH ₂ SO ₃) ₂ / M-O ⁽¹⁷⁶⁾
		KH ₂ PO ₄ /glycol ⁽¹⁷⁷⁾

L'utilisation des acides de Lewis comme catalyseurs reste parmi les variantes de la réaction de Biginelli les plus efficaces. Ces catalyseurs permettent d'appliquer cette réaction avec une augmentation considérable des rendements et de la vitesse de la réaction, sur un grand nombre d'aldéhydes non seulement aromatiques mais aussi aliphatiques.

Des conditions réactionnelles très variées ont été appliquées, généralement les acides de Lewis engagés dans la réaction de Biginelli sont en quantités catalytiques (1-20 mol%), mais certains donnent de meilleurs résultats en quantités stœchiométriques tels que : CuCl₂/LiCl,⁽⁸⁸⁾ FeCl₃.6H₂O/TMSCl,⁽⁷⁹⁾ Mn(OAc)₃,⁽¹⁶²⁾ Par ailleurs, avec quelques acides de Lewis comme: LaCl₃.7H₂O,⁽⁷³⁾ FeCl₃.6H₂O,⁽⁷⁶⁾ CuCl₂.2H₂O,⁽⁸⁶⁾ l'ajout de quelque goutte d'un acide de Bronsted (HCl) ou bien l'utilisation de l'acide acétique comme solvant est nécessaire afin d'effectuer la condensation.⁽¹³⁸⁾

Notant que certains acides de Lewis sensibles à l'eau demandent alors des conditions anhydres et la présence d'azote tels que : $\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{CuCl}$,⁽⁸²⁾ LiClO_4 ,⁽¹⁴⁹⁾ InCl_3 .⁽⁷⁰⁾

La condensation est généralement lente à température ambiante, alors l'activation par le chauffage est nécessaire. Les réactions sont menées au reflux du solvant utilisé, d'autres se déroulent par irradiation de micro-ondes,^(77,110) par activation d'ultra-son,⁽¹⁵⁷⁾ par irradiation infrarouge⁽¹⁷⁸⁾ ou bien par des méthodes photochimiques.⁽¹⁷⁹⁾

Dans ce contexte, nous avons développé dans notre laboratoire un axe de recherche consacré au développement de nouvelles voies d'accès aux produits de Biginelli par l'utilisation de divers acides de Lewis.

A. Debache et coll.⁽¹⁸⁰⁾ ont décrit l'utilisation l'acide phenylboronique dans la synthèse à trois composants de Biginelli. La condensation dans le reflux d'acétonitrile, de l'acétoacétate d'éthyle, des aldéhydes aromatiques, de l'urée ou la thiourée avec les proportions 1/1/1.5/0.1, selon le schéma 20, donne les dérivés de la 3,4-DHPMs correspondantes avec de très bons rendements (70-97%).

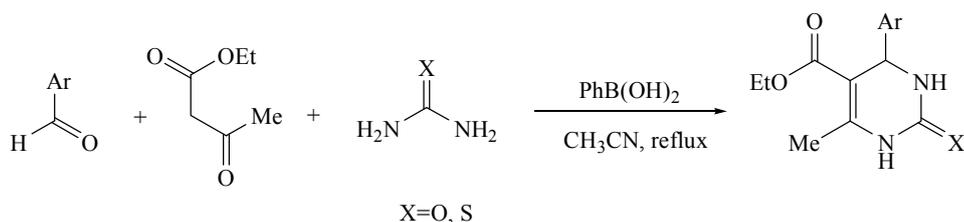


Schéma 20

Dans des conditions expérimentales analogues la condensation de Biginelli catalysée par 5 mol% de nitrate de plomb $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ou 10 mol% de nitrate de nickel $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ⁽¹³⁷⁾ donnent les adduits de Biginelli avec des très bons rendements, (60-96%) pour $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ et (62-94%) pour $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. (Schéma 21)

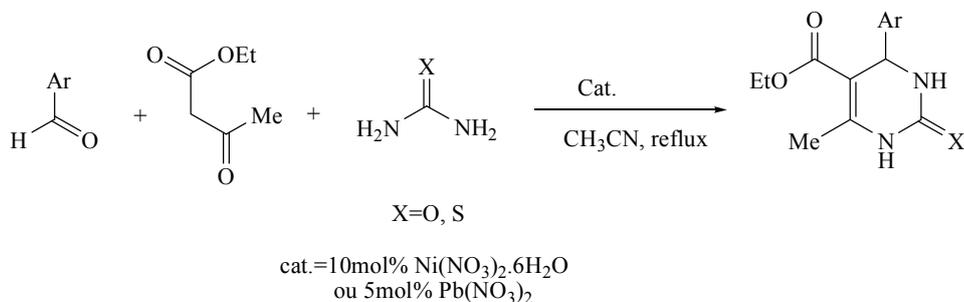


Schéma 21

Une autre méthode réalisée par T. Boumoud et *Coll.*⁽¹⁴²⁾ consiste à la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones (thiones) en employant le nitrate de magnésium comme un nouveau catalyseur de Lewis dans la réaction de cyclocondensation de Biginelli selon le schéma suivant.

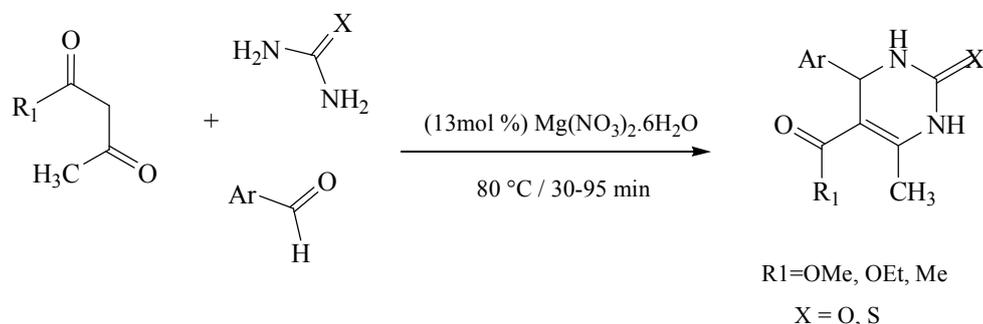


Schéma 22

La catalyse de la condensation de Biginelli par le nitrate de calcium $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ⁽¹⁴³⁾ s'est avérée efficace, les 3,4-dihydropyrimidinone ont été obtenues avec des excellents rendements (62-96%). la réaction se déroule en employant 10mol% du catalyseur et en absence de solvants. (Schéma 23)

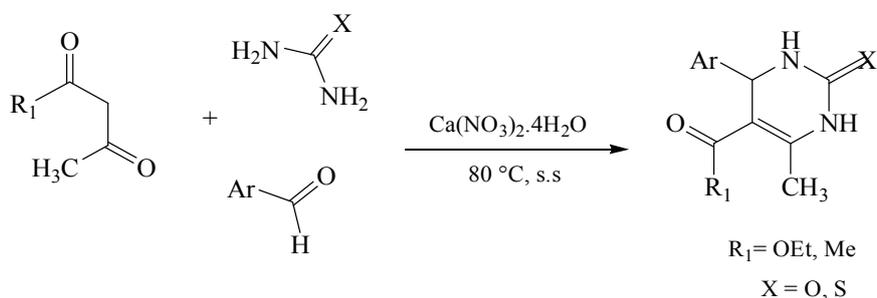


Schéma 23

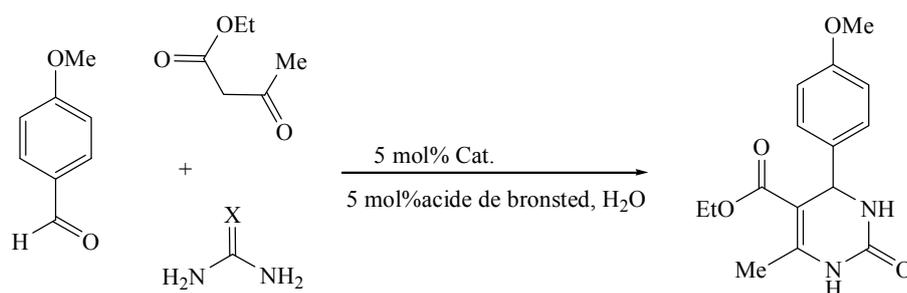
D'autres types de catalyseurs sont également utilisés dans la réaction de Biginelli tels que: le chlorure d'ammonium NH_4Cl ,⁽¹⁸¹⁾ l'acide borique $\text{B}(\text{OH})_3$,⁽¹⁸²⁾ l'iode et le chlorure de triméthylsilane TMSI, TMSCl ,⁽¹⁸³⁾ le triflate de piperidinium $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$,⁽¹⁸⁴⁾ l'acide trichloroisocyanurique TCCA,⁽¹⁸⁵⁾ le Bromure de tétrabutylammonium TBAB,⁽¹⁸⁶⁾ l'hexaaquaaluminium tétrafluoroborate $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{BF}_4)_3$,⁽¹⁸⁷⁾ le zinc en poudre,⁽¹⁸⁸⁾ l'iode moléculaire I_2 ,⁽¹⁸⁹⁾ les triflimides de métaux : $\text{Ni}(\text{NTf}_2)_2$, $\text{Cu}(\text{NTf}_2)_2$, $\text{Yb}(\text{NTf}_2)_3$.⁽¹⁹⁰⁾

II-3-Le solvant :

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

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

Des efforts considérables ont été consacrés au développement de la chimie verte, par la mise au point de réactions en milieu aqueux.⁽⁷⁴⁾ Dans ce contexte Suzuki et *coll.*⁽¹⁹⁰⁾ ont rapporté une importante étude, prouvant que les triflimides de métaux tels que Ni(NTf₂)₂, Cu(NTf₂)₂, Yb(NTf₂)₂ exhibent une grande efficacité catalytique, dans la réaction de Biginelli réalisée dans l'eau à température ambiante (Rdt 59-88 %), l'addition d'un acide de Bronsted (HCl, CH₃CO₂H) conduit à l'augmentation considérable des rendements (Rdt >95%). (Schéma 24)

**Schéma 24****II-4-Le mécanisme**

En 1933, Folkers et Johnson⁽³⁶⁾ ont été les premiers à débiter les travaux sur le mécanisme de la réaction de la Biginelli; ils suggèrent que le benzylidènebisuréide (**11**) (provenant de la condensation de l'aldéhyde et de l'urée), est le seul intermédiaire qui pourrait évoluer vers le produit de Biginelli (**12**), les deux autres intermédiaires (**13**), (**14**) ne peuvent pas donner le produit.

40 ans plus tard, Sweet et Fiskis⁽¹⁹¹⁾ ont proposé que l'ion carbanium (**15**), produit par une réaction d'aldolisation du benzaldéhyde avec l'acétoacétate d'éthyle en milieu acide, réagit avec l'urée pour former l'uréide (**16**), qui est l'intermédiaire immédiat des DHPMs.

Le mécanisme a été étudié de nouveau en 1997 en utilisant les spectroscopies de proton et de carbone, Kappe⁽¹⁹²⁾ présente une nouvelle étude où ils montre que dans le milieu acide le carbanium donne les carbonyles α,β -insaturés (**17**), qui en présence de l'urée ne donne pas les produits de Biginelli désirés. Il a donc écarté le mécanisme passant par le carbanium proposé par Sweet et Fissekis.⁽¹⁹¹⁾ Il opte alors pour le mécanisme proposé par Folker⁽³⁶⁾ dont l'étude montre que l'intermédiaire (N-acyliminium) (**18**) réagit plus rapidement avec la β -dicétone pour donner les DHPMs.

Ainsi est né le nouveau mécanisme de Kappe, Folker et Johnson adopté par plusieurs auteurs dans les études postérieures de la réaction de Biginelli. **Fig. 1**

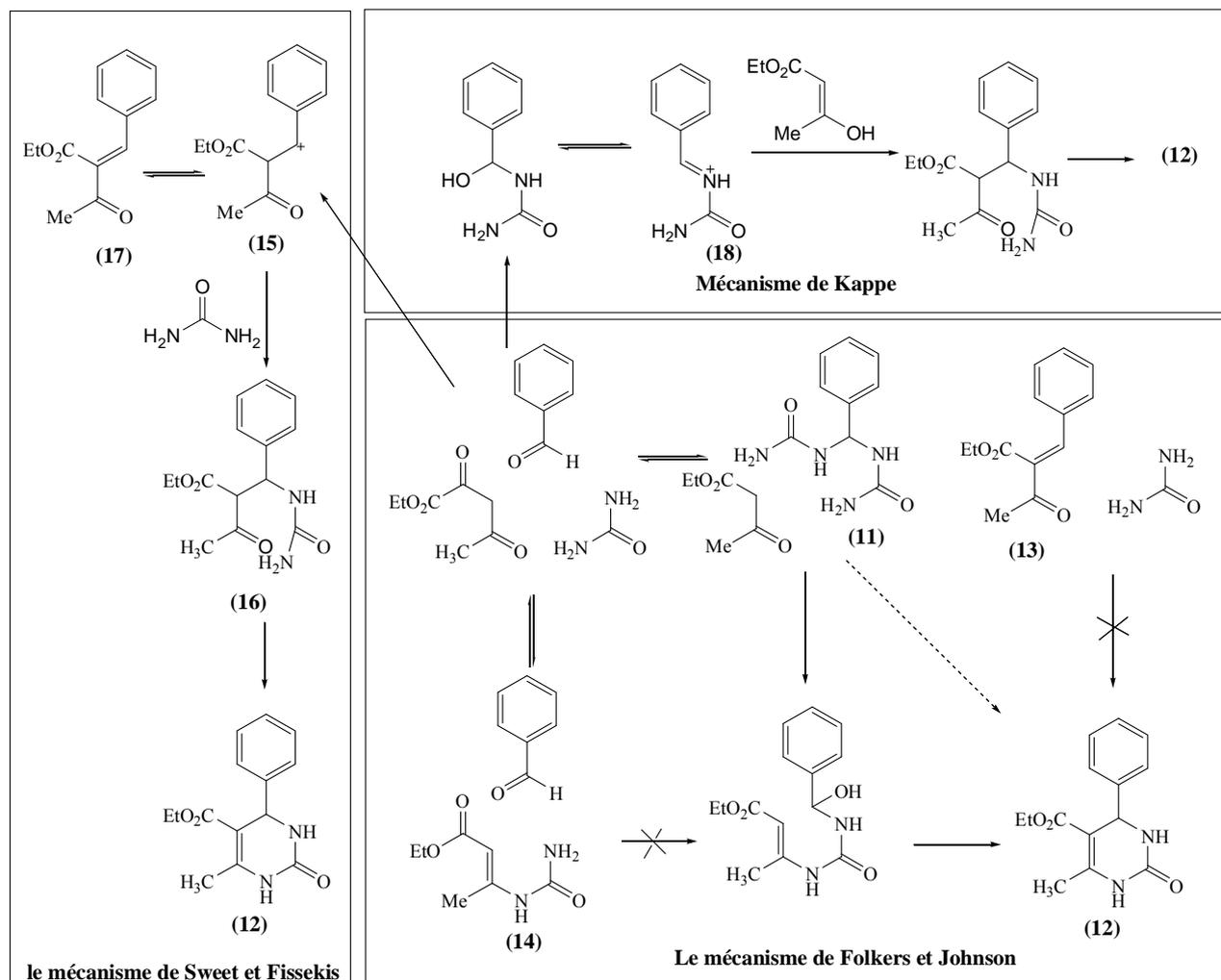
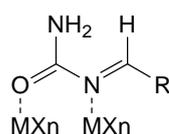
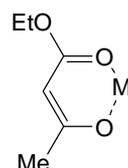
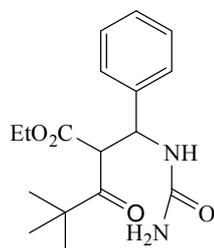
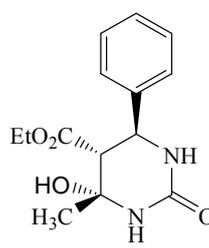


Fig 1

Toutefois le mécanisme proposé par Kappe⁽¹⁹²⁾ est réalisé seulement en présence d'acide de Brønsted, cependant les nouveaux catalyseurs, en particulier les acides de Lewis, confirment ce dernier car ils favorisent la formation et la stabilisation de l'ion N-acyliminium (**19**), par coordination avec l'urée. Dans certains cas, une chélation du composé 1,3-dicarbonylé par l'acide de Lewis stabilise l'énol tautomère (**20**) a été également déduite.

**(19)****(20)**

Il est intéressant de noter que l'utilisation des dérivés d'acétoacétate stériquement encombrés ou des acétoacétates substitués par des groupements électro-attracteurs donne des intermédiaires de type (**21**) et (**22**), ces intermédiaires ont été isolés.⁽¹⁹³⁾

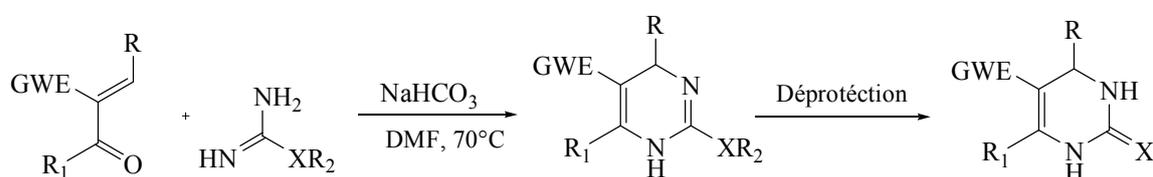
**(21)****(22)**

En 2007, Ivica et coll.⁽¹¹⁶⁾ ont utilisé SbCl_3 comme un nouveau catalyseur, ils ont montré que la réaction de Biginelli réalisée à température ambiante dans l'acétonitrile évolue différemment, l'intermédiaire clé est l'uréidocrotonate (**14**) qui réagit facilement avec le benzaldéhyde pour former la DHPM correspondante.

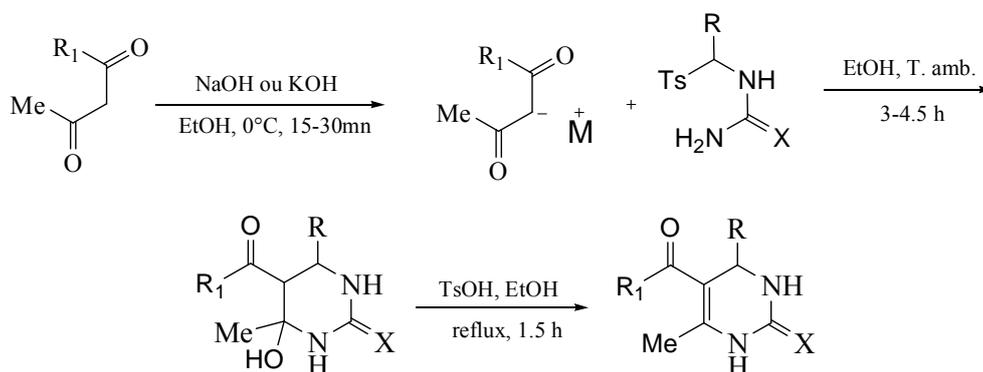
Ces résultats s'opposent complètement à ceux proposés par Folkers et Jhonson et réexaminés par Kappe.

II-5-Autres méthodes

Dans la littérature, on relève très peu de méthodes de préparation des dihydropyrimidinones, en présence d'une base. La plus simple et la plus utilisée est la réaction d'Atwal connue comme « modification d'Atwal ».⁽¹⁹⁴⁾ Cette variante met en jeu les mêmes réactifs de la condensation de Biginelli mais se fait en deux étapes : elle consiste à faire réagir, en présence d'une base faible (NaHCO_3), l'urée ou la thiourée avec l'énone, qui a été déjà préparée à partir d'une condensation de Knoevenagel d'un aldéhyde et un dérivé 1,3-dicarbonylé. La déprotection des DHPMs obtenues en utilisant de l'acide chlorhydrique pour l'urée ou TFA/EtSH pour la thiourée, permet enfin d'accéder aux produits de Biginelli désirés (**Schéma 25**).

**Schéma 25**

Shutalev et *coll.*⁽¹⁹⁵⁾ ont décrit une autre voie, tout à fait efficace et permet la préparation des produits de Biginelli. Leur méthode fondée sur la condensation d'une α -tosylurée (ou thiourée) substituée avec l'énolate d'un β -cétoester, suivie d'une réaction de déshydratation des 4-hydroxyhexahydropyrimidine-2-ones (ou thiones) résultantes. (**Schéma 26**)

**Schéma 26**

Bahekar et Shinde⁽¹⁹⁶⁾ ont synthétisé les acides [4,6-(diaryl)-2-thio-1,2,3,4-tétrahydro-pyrimidin-5-yl]-acétiques et ont étudié leur activité anti-inflammatoire. Ces composés ont été préparés par une condensation catalysée par K_2CO_3 (base de Brønsted), de l'acide α -aroylpropanoïque avec la thiourée et un aldéhyde approprié avec de bons rendements (55–78%). (**Schéma 27**)

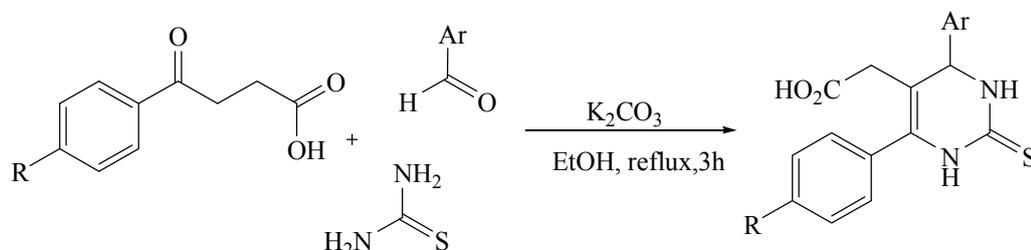


Schéma 27

De même Shen et coll.⁽¹⁹⁷⁾ ont rapporté la préparation des 4,5,6-triaryl-3,4-dihydropyrimidinones par une réaction « *one pot* » de condensation d'aldéhyde, 2-phenylacétophénone et l'urée ou la thiourée en présence d'une quantité catalytique de *t*-BuOK. (**Schéma 28**)

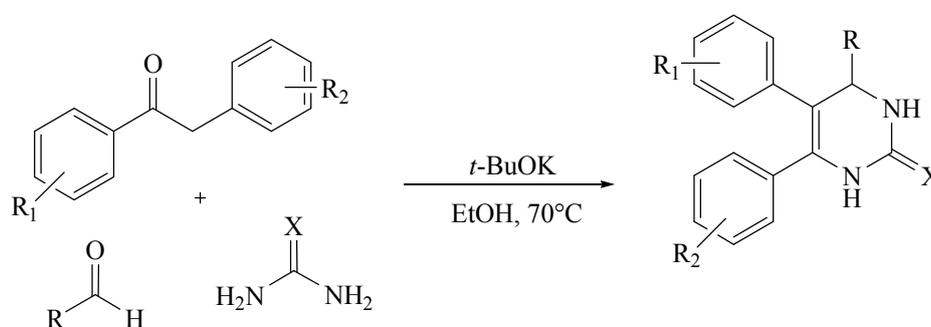


Schéma 28

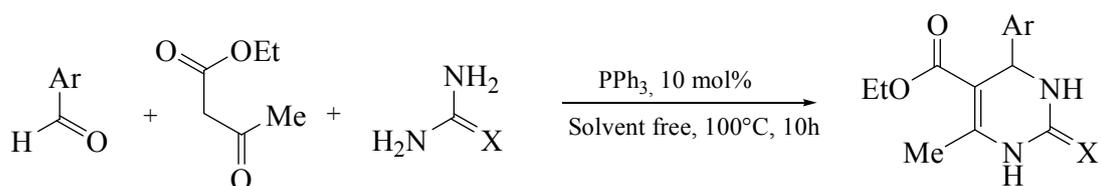
III- RESULTATS ET DISCUSSION:

A travers cette étude nous concluons que la réaction de Biginelli est une réaction acido-catalysée, par les acides protoniques, les acides supportés sur polymère et sur argiles, les polyacides et les hétéro-acides, ainsi par les acides de Lewis.

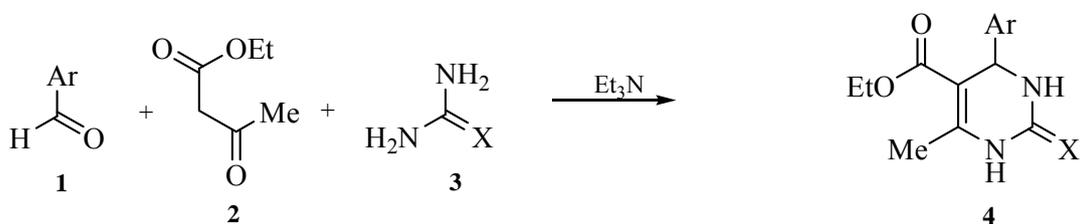
Jusqu'à nos jours une grande variété des acides de Lewis, a été utilisé avec une grande efficacité, mais malgré, toutes les études exhaustives de la réaction de Biginelli rapportées dans la littérature, d'après nos connaissances, la catalyse basique, en une seule étape, n'est pas décrite.

Ainsi, nous avons envisagé que la réaction de Biginelli pourrait être développée sous des conditions basiques.

Dans la continuité de nos efforts dans le développement de nouvelles voies dans la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones, et pour la première fois, nous proposons la première base de Lewis, en l'occurrence, la triphenylphosphine,⁽¹⁹⁸⁾ comme catalyseur: on a pu obtenir les DHPMs par une réaction «one pot» avec de bons rendements, selon le **Schéma 29**.

**Schéma 29**

Dans ce travail la même réaction a été réalisée en présence d'une quantité catalytique de la triéthylamine (Et₃N) comme base de Brönsted (Schéma 30).

**Schéma 30**

Une fois la réaction est avérée positive avec la triéthylamine, nous avons optimisé les conditions opératoires afin de déterminer les meilleurs rendements, les temps de réaction les plus courts ainsi que les quantités minimales du catalyseur.

III-1-Optimisation des conditions

L'étude est faite sur la réaction de condensation de l'acétoacétate d'éthyle, du benzaldéhyde et de l'urée dans les proportions respectives de 1/1/1.5 et une quantité de 20 mol% du catalyseur.

Premièrement, on a examiné la réaction dans divers solvants : EtOH, H₂O, CH₃CN et le CH₂Cl₂. Les résultats montrent que les produits de Biginelli sont obtenus avec des rendements variant entre 25 et 60%. Cependant, la réaction sous des conditions exemptes de solvant, a donné le meilleur résultat avec un rendement de 83% (entre 1-5 tableau 4).

Après on a déterminé la quantité du catalyseur en réalisant la condensation précédente, sans solvant, avec différentes quantités de catalyseurs (entrées 6-8 tableau 4), la quantité optimale trouvée est de 20mol.%.

En outre, l'effet de la température a été également testé. Les résultats montrent que la réaction à 80°C était plus efficace qu'à 50°C et à température ambiante.

Tableau 4: Et₃N-Catalyse la synthèse des 3,4-DHPMs **4a** sous différentes conditions^a.

Entrées	solvant	Catalyseur (mol %)	Temps (h)	Temperature	Rendement ^b de 4a (%)
<u>effet de solvant</u>					
1	EtOH	20	18	Reflux	25
2	CH ₃ CN	20	18	Reflux	50
3	H ₂ O	20	18	Reflux	30
4	CH ₂ Cl ₂	20	18	Reflux	60
5	Sans solvant	20	2	80°C	83
<u>effet de catalyseur</u>					
5	Sans solvant	20	2	80°C	83
6	Sans solvant	5	2	80°C	60
7	Sans solvant	10	2	80°C	76
8	Sans solvant	30	2	80°C	74
<u>effet de la emperature</u>					
9	Sans solvant	20	3.5	50°C	40
10	Sans solvant	20	18	T.amb	Trace

^a Benzaldéhyde/acétoacétate d'éthyle/urée:1/1/1.25; ^b rendement en produit pur.

III-2- Généralisation de la réaction de Biginelli catalysée par Et₃N:

Après avoir déterminé les conditions optimales de la réaction de Biginelli catalysée par la triéthylamine, nous avons procédé à leur application pour préparer quelques DHPMs, avec l'utilisation d'une variété d'aldéhydes aromatiques différemment substitués, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée ou la thiourée, en présence d'une quantité de 20 mol % de Et₃N. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 5 ci-dessous.

Sous les conditions précédentes, la réaction de Biginelli n'a pas donné les produits désirés avec les *m*-tolualdéhyde, *m*-chlorobenzaldéhyde, *m*-nitrobenzaldéhyde et la 3,5-dichlorobenzaldéhyde: on obtient des produits secondaires majoritaires; pour avoir des résultats plus performants, on a réalisé la réaction en utilisant différentes quantités des réactifs. Les 3,4-dihydropyrimidinones désirées sont obtenues avec les proportions 1/1.25/1.25/0.2 de benzaldéhyde, d'acétoacétate éthyle, d'urée (thiourée) et de la triéthylamine.

Tableau 5: Synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones/thiones **4a-l** catalysée par NEt₃ sous des conditions exemptes de solvants.

Etrées	Produit	Ar	X	Temp (h)	Rdt (%)	T. fus (°C)	
						mesurée	raportée
1	4a	C ₆ H ₅	O	2	83	203-205	202-204 ⁽¹²¹⁾
2	4b	3-(CH ₃)-C ₆ H ₄	O	6	52	210-212	207-208 ⁽¹²¹⁾
3	4c	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄	O	5	73	217-219	215-216 ⁽³²⁾
4	4d	2-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄	O	1.5	74	255-257	257-259 ⁽³²⁾
5	4e	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄	O	4	83	200-202	203-204 ⁽³²⁾
6	4f	4-(OH)-C ₆ H ₄	O	5	87	202-204	213-215 ⁽⁸⁴⁾
7	4g	2-(Cl)-C ₆ H ₄	O	4.5	81	224-226	227-228 ⁽¹²⁹⁾
8	4h	3-(Cl)-C ₆ H ₄	O	4	84	194-196	194-196 ⁽¹²⁹⁾
9	4i	4-(Cl)-C ₆ H ₄	O	3.5	82	214-216	213-215 ⁽⁸⁴⁾
10	4j	CH=CHPh	O	2.5	89	221-223	225-227 ⁽¹²¹⁾
11	4k	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄	S	5	79	149-151	150-152 ⁽¹⁸⁰⁾
12	4l	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄	S	3	68	194-196	192-194 ⁽¹⁸⁰⁾

Rendement en produit pur

Au vu de ces résultats, on constate que sous ces conditions on a pu améliorer le rendement notamment avec les aldéhydes substitués en position *mé*ta.

Nous avons aussi réalisé deux condensations avec la thiourée (entées 11 et 12 tableau 5), et on observe que la thiourée est moins réactive que l'urée.

On note également que les rendements de produit de Biginelli obtenus sont nettement meilleurs que ceux obtenus avec la triphénylphosphine.⁽¹⁹³⁾

III-3- Étude du mécanisme:

A la fin de cette étude nous avons essayé de proposer un mécanisme réactionnel, en déterminant la première étape de cette condensation (l'intermédiaire clé).

Nous avons réalisé les trois condensations suivantes: **schéma 31**

- Réaction du benzaldéhyde (1) avec l'urée (3) à 80°C en présence de 20mol.% de la Et₃N
- Réaction de l'urée (3) avec l'acétoacétate d'éthyle (2) dans les mêmes conditions.
- Réaction du benzaldéhyde (1) avec l'acétoacétate d'éthyle (2) dans les mêmes conditions.

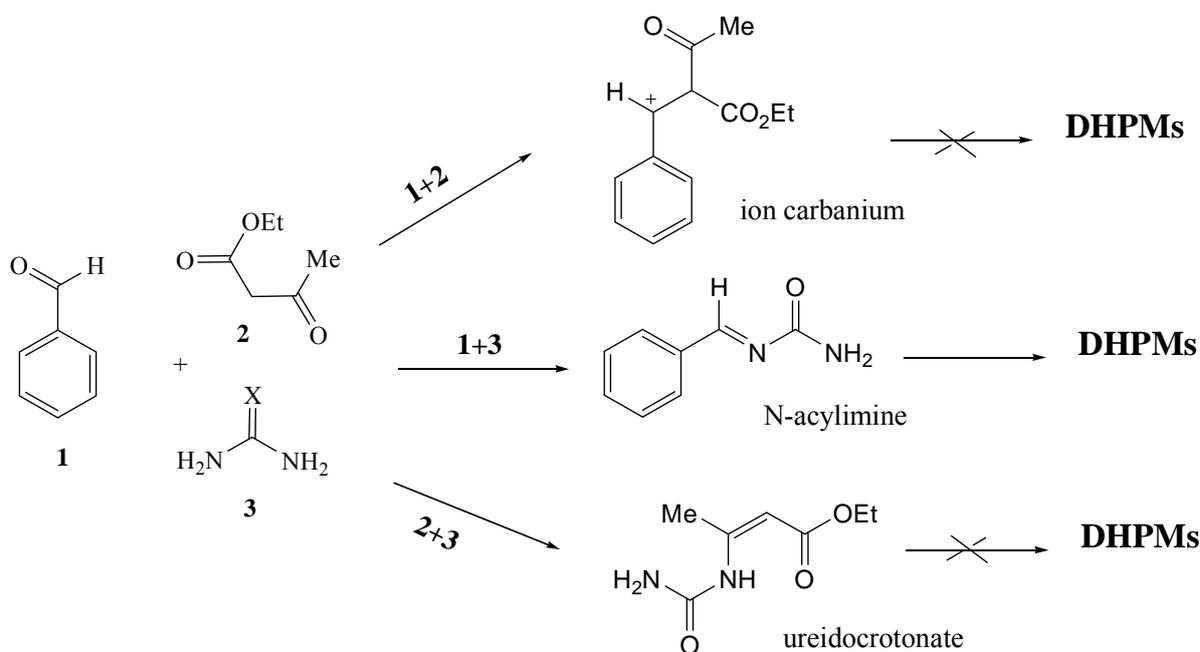


Schéma 31

Nous avons obtenu avec la première réaction un produit blanc qui évolue vers le produit de Biginelli par l'addition de l'acétoacétate d'éthyle, tandis que les deux autres réactions n'ont donné aucun produit.

Nous concluons alors que sous nos conditions (chauffage à 80°C 20mol% de la Et₃N), la réaction de Biginelli n'évolue ni par la formation de l'ion carbanium, ni par l'intermédiaire nommé l'uréidocrotonate mais par l'intermédiaire formé de la réaction de l'urée et du benzaldéhyde (N-acylimine).

Ces résultats suggèrent un mécanisme dans lequel, la N-acylimine **3a** (générée *in situ* à partir de l'aldéhyde **1** et l'urée **3**) réagit avec l'ion énolate **2a** (dérivé du composé 1,3-dicarbonylé **2**).

La cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire résultant **3b**, suivie d'une réaction de déshydratation donne lieu aux 3,4-dihydropyrimidinones désirées, selon la **figure 2** suivante

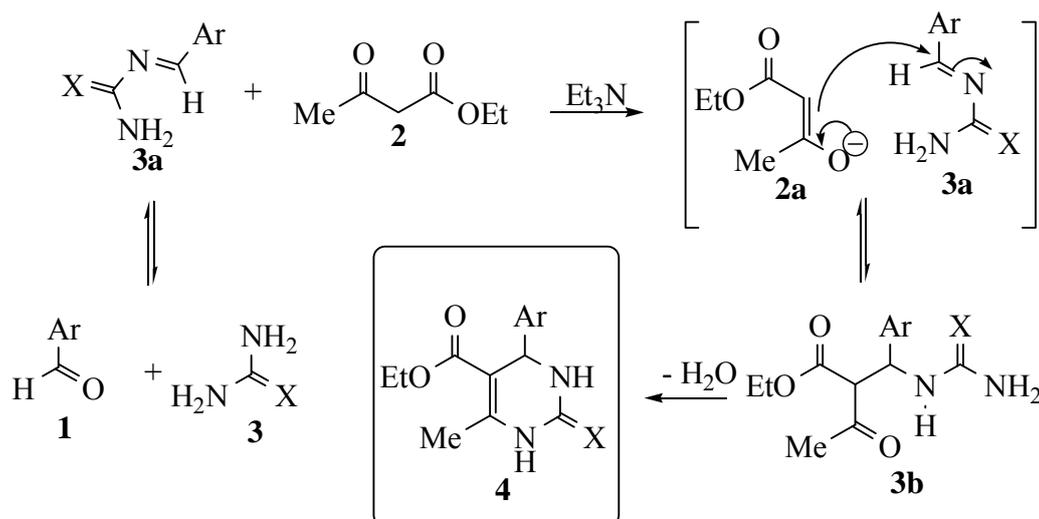


Fig 2

III-4-Etude spectrale:

Les structures des DHPMs préparées ont été bien établies par les méthodes spectroscopiques usuelles, et sont en bon accord avec les données bibliographiques.

RMN¹H : Les dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone obtenus sont caractérisés en RMN du proton par la disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons du noyau DHPM formé :

Les deux protons caractéristiques des deux groupements amine N1 et N3 résonnent sous forme de signaux singulets larges à champ faible respectivement vers 10.30-8.62 ppm et 8.06-7.30 ppm pour le noyau dihydropyrimidinone/thione. Le proton caractéristique H4 résonne sous forme d'un singulet entre 5.62-5.04 ppm (notamment pour le produit **4-j** H4 sort sous forme d'un doublet avec une constante de couplage de l'ordre de 5.6 Hz). Le groupement méthyle lié à la double liaison du noyau DHPM résonne sous forme de singulet vers 2.30 ppm.

On notera également l'apparition de deux nouveaux signaux correspondants aux groupements méthylène et méthyle de la fonction ester, l'un sous forme de quadruplet entre 4.10-3.97 ppm et l'autre sous forme de triplet entre 1.21-0.99 ppm avec la même constante de couplage $J=7.0$ ou 7.1 Hz.

Les signaux des protons aromatiques résonnent entre 7.41 et 6.68 ppm dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre suivant les substituant du benzaldéhyde, les protons des groupements méthyle, méthoxyle et hydroxyle liés au cycle aromatique résonnent sous forme de singulet respectivement vers à 2.40, 3.70 et 9.33 ppm.

Pour le composé **4j** les deux protons éthyléniques donnent un doublet à 6.37 ppm avec $J=15.8$ Hz et un autre signal sous forme d'un doublet dédoublé à 6.15 ppm avec $J=15.8, 5.6$ Hz.

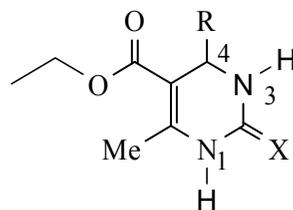
RMN ^{13}C : En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13, l'analyse spectrale des composés préparés montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 167.5 et 165.2 ppm correspondant au groupement carbonyle (CO) de la fonction ester, alors que la deuxième fonction carbonyle pour les dihydropyrimidinones, le signal correspondant au carbone C=O de la fonction diamide apparaît entre 153.4 et 151.7 ppm, par contre, le carbone C=S des produits de la dihydropyrimidinone résonne à 173.9 et 173.3 ppm.

Le carbone de la double liaison du cycle DHPM (C6) résonne au champ des carbones aromatiques dans l'intervalle [159.4-142.9] et l'autre, le carbone C5 sort plus blindé vers 103.1-98.7 ppm.

Le carbone tertiaire C4 caractéristique du cycle DHPM résonne à champ moyen entre 55.7 et 49.3 ppm pour les cétones tandis qu'il n'est pas très déblindé pour leurs analogues soufrés **4k** et **4l** (55.2 et 55.7 ppm).

Le carbone du groupement méthyle hybridé sp^3 lié à la double liaison apparaît entre 17.5 et 18.2 ppm. Le signal observé entre 60.3-59.4 ppm est celui du groupement CH_2 de CO_2Et , leur méthyle résonne à 14.3 et 13.5 ppm.

L'IR : Les spectres Infrarouge des dihydropyrimidinones sont caractérisés par la présence de deux bandes successives correspondantes aux deux liaisons N-H du noyau DHPM qui apparaissent respectivement vers 3436 et 3107 cm^{-1} . La bande qui sort vers 1700 cm^{-1} est caractéristique du groupement carbonyle (C=O) de la fonction ester, celle-ci est suivie par la bande du groupement C=O de la fonction amide en C2 qui donne une bande intense entre 1649-1573 cm^{-1} , alors que pour les composés **4k** et **4l**, le groupement C=S donne une bande à 1561-1576 cm^{-1} .



4-a/ R=Ph

4-b/ R= 3Me-Ph

4-c/ R= 4Me-Ph

4-d/ R= 2OMe-Ph

4-e/ R= 4OMe-Ph

4-f/ R= 4OH-Ph

4-g/ R= 2Cl-Ph

4-h/ R= 3Cl-Ph

4-i/ R= 4Cl-Ph

4-k/ R= 4OMe-Ph

4-l/ R= 4Me-Ph

Tableau 4 : Données de RMN^1H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des DHPMs.

Comp	X	N1-H	N3-H	R				C4-H	CH ₃	OCH ₂ CH ₃		
										OCH ₂	CH ₃	
4-a	O	9.21, s, 1H	7.76, s, 1H	7.36-7.22, m, 5H				-	5.16, s, 1H	2.26, s, 3H	3.99, q, 2H, <i>J</i> =7.1	1.07, t, 3H <i>J</i> =7.1
4-b	O	8.62, s, 1H	7.97, s, 1H	7.29-7.11, m, 4H				2.36, s, 3H	5.36, s, 1H	2.33, s, 3H	4.10, q, 2H, <i>J</i> =7.0	1.19, t, 3H <i>J</i> =7.0
4-c	O	10.30, s, 1H	9.62, s, 1H	7.09, d, 2H, <i>J</i> =8.2	7.15, d, 2H, <i>J</i> =8.2	2.51, s, 3H	5.13, s, 1H	2.29, s, 3H	4.00, q, 2H, <i>J</i> =7.0	1.10, t, 3H <i>J</i> =7.0		
4-d	O	9.14, s, 1H	7.30, s, 1H	7.24, t, 1H, <i>J</i> =7.5	7.06, d, 1H, <i>J</i> =7.5	6.98, d, 1H, <i>J</i> =8.1	6.88, t, 1H, <i>J</i> =8.1	3.79, s, 3H	5.51, s, 1H	2.29, s, 3H	3.92, q, 2H, <i>J</i> =7.0	1.03, t, 3H <i>J</i> =7.1
4-e	O	9.24, s, 1H	7.74, s, 1H	7.20, d, 2H, <i>J</i> =8.2		6.88, d, 2H, <i>J</i> =8.2		3.71, s, 3H	5.12, s, 1H	2.26, s, 3H	3.98, q, 2H, <i>J</i> =7.1	1.10, t, 3H <i>J</i> =7.1
4-f	O	9.11, s, 1H	7.61, s, 1H	7.02, d, 2H, <i>J</i> =8.3		6.68, d, 2H, <i>J</i> =8.3		9.33, s, OH	5.04, s, 1H	2.33, s, 3H	3.97, q, 2H <i>J</i> =7.1	1.10, t, 3H <i>J</i> =7.1

4-g	O	9.28, s, 1H	7.72, s, 1H	7.42-7.23, m, 4H		-	5.62, s, 1H	2.30, s, 3H	3.89, q, 2H, $J=7.1$	0.99, t, 3H $J=7.1$
5-h	O	9.28, s, 1H	7.81, s, 1H	7.38-7.25, m, 4H		-	5.15, s, 1H	2.26, s, 3H	4.00, q, 2H, $J=7.1$	1.10, t, 3H $J=7.1$
4-i	O	9.25, s, 1H	7.78, s, 1H	7.41, d, 2H, $J=8.4$	7.32, d, 2H, $J=8.4$	-	5.14, s, 1H	2.25, s, 3H	3.98, q, 2H, $J=7.0$	1.10, t, 3H $J=7.0$
4-k	S	8.67, s, 1H	8.06, s, 1H	7.21, d, 2H, $J=8.4$	6.83, d, 2H, $J=8.4$	3.78 s, 3H	5.33, s, 1H	2.35, s, 3H	4.08, q, 2H, $J=7.0$	1.17, t, 3H $J=7.0$
4-l	S	8.62, s, 1H	7.97, s, 1H	7.26-7.12, m, 4H		2.39 s, 3H	5.36, s, 1H	2.32, s, 3H	4.09, q, 2H, $J=7.1$	1.21, t, 3H $J=7.1$

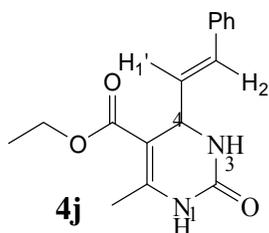


Tableau 5: Données de RMN^1H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des DHPMs.

Comp	N1-H	N3-H	Harom	H'2	H'1	C4-H	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	
								OCH ₂	CH ₃
4-j	9.16, s, 1H	7.56, s, 1H	7.42-7.23, m, 5H	6.37, d, 1H, $J=15.8$.	6.15, dd, 1H, $J=15.8, 5.6$	4.71, d, 1H, $J=5.6$	2.20, s, 3H	4.09, q, 2H, $J=7.1$	1.16, t, 3H $J=7.1$

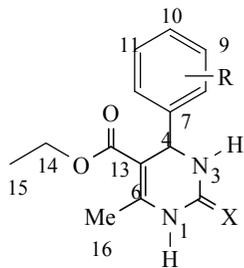
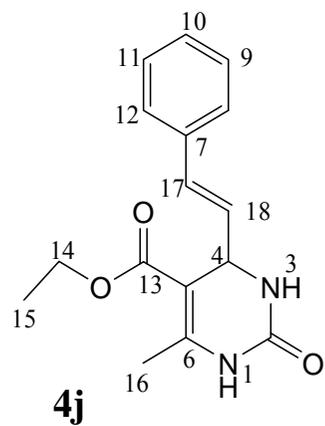


Tableau 6: Données spectrales en RMN^{13}C des DHPMs.

Comp	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	R
4-a	152.6	54.4	99.7	148.7	145.3	126.7	128.8	127.7	128.8	126.7	165.8	59.6	14.5	18.2	-
4-b	153.4	55.7	102.9	142.9	149.5	131.7	129.5	128.5	127.2	129.0	165.3	60.3	14.1	18.1	21.1
4-c	152.5	54.1	101.1	145.6	140.9	126.6	129.4	137.3	129.4	126.6	165.5	59.9	14.4	17.5	20.6
4-d	152.6	49.3	98.1	149.2	120.6	156.6	111.6	129.1	127.5	132.0	165.8	59.4	14.4	18.1	55.8
4-e	152.7	53.8	100.1	148.4	137.4	127.8	114.1	158.9	114.1	127.8	165.8	59.6	14.5	18.1	55.2
4-f	152.5	53.8	100.1	148.1	135.8	127.8	115.3	156.9	115.3	127.8	165.8	59.5	14.5	18.1	-
4-g	151.7	51.9	98.3	149.7	142.1	132.1	129.8	129.2	128.1	129.5	165.4	59.5	14.3	18.1	-
4-h	152.3	53.9	98.9	149.3	147.6	126.6	133.2	127.6	130.8	125.3	165.2	59.7	14.4	18.2	-
4-i	152.3	53.3	98.7	149.1	144.1	128.5	128.8	132.1	128.8	128.5	167.5	59.6	14.4	17.7	-
4-k	173.9	55.2	103.1	159.4	134.8	128.0	114.1	142.7	114.1	128.0	165.3	60.3	14.1	18.0	55.4
4-l	173.3	55.7	102.9	142.9	139.6	126.6	129.5	138.0	129.5	126.6	165.3	60.3	14.1	18.1	21.1



Comp	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18
4-j	153.0	54.8	100.1	149.1	145.7	127.7	129.2	128.8	129.2	127.7	166.2	60.0	14.9	18.6	138.2	124.2

IV. CONCLUSION

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

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

De notre part, nous avons développé dans ce chapitre une méthode simple et efficace de la réaction de condensation *one pot* à trois composants de Biginelli, en utilisant des substrats commercialement accessibles, sans solvant et en présence, pour la première fois dans la réaction de Biginelli, d'une quantité catalytique de la triéthylamine comme catalyseur à caractère basique. Cette synthèse a abouti à toute une gamme des dérivés 3,4-dihydropyrimidinones/thiones avec de bons rendements.

Les avantages tels les conditions réactionnelles simples, la simplicité des réactions, l'absence des solvants organiques ou de produits secondaires, et la procédure expérimentale commode font de la NEt_3 un catalyseur intéressant pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones/thiones.

Partie expérimentale

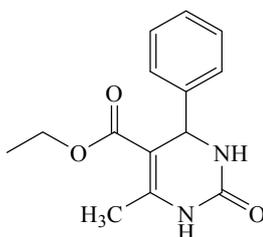
V-PARTIE EXPERIMENTALE:

Procédure générale de la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones 4:

Dans un ballon de 50 ml., on introduit l'aldéhyde aromatique **1** (2 mmol.), l'acétoacétate d'éthyle **2** (2.5 mmol., 260.26 mg.), l'urée (ou la thiourée) **3** (2.5 mmol.) avec (0.04 mmol. 40.5 mg.) de la triéthylamine, sans solvant. Le mélange est chauffé à 80°C pendant le temps approprié (l'évolution de la réaction est suivie par CCM).

Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur 10 ml de l'eau glacée, avec agitation magnétique pendant 5-10 mn. Le solide formé est filtré puis purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner un produit analytiquement pur.

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



4a

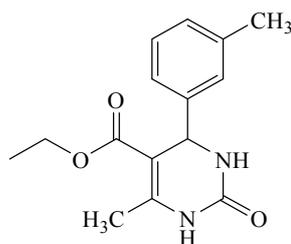
Rdt : 83% ; T_{fus.}: 203-205°C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.21 (s, 1H, NH); 7.76 (s, 1H, NH); 7.36-7.22 (m, 5H); 5.16 (s, 1H); 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm): 165.8, 152.6, 148.7, 145.3, 128.8, 127.7, 126.7, 126.5, 99.7, 59.6, 54.4, 18.2, 14.5.

IR (KBr): λ (cm⁻¹) 3244, 3115, 1726, 1701, 1649, 1466, 1419, 1313, 1290, 1223, 1092, 758.

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



4b

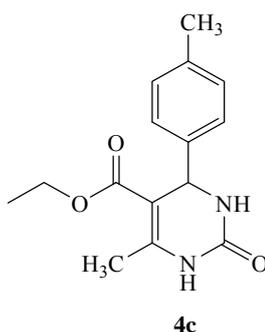
Rdt : 52% ; T_{fus.}: 210-212°C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.62 (s, 1H, NH); 7.97 (s, 1H, NH); 7.29-7.11 (m, 4H); 5.36 (s, 1H); 4.10 (q, *J*= 7.0 Hz, 2H); 2.36 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 1.19 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm) 165.3, 153.4, 149.5, 142.9, 131.7, 129.5, 129.0, 128.5, 127.2, 102.09, 60.3, 55.7, 21.1, 18.1, 14.1.

IR (KBr): λ (cm⁻¹) 3233, 3117, 2980, 2880, 1725, 1639, 1520, 1472, 1285, 1072, 775.

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



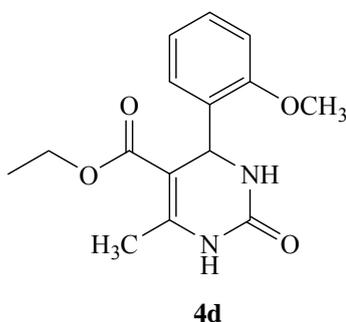
Rdt : 73% ; T_{fus.}: 217-219°C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm): 10.30 (s, 1H, NH), 9.62 (s, 1H, NH), 7.09 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 7.15(d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.00 (q, *J*= 7.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.10 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm): □165.5, 152.5, 145.6, 140.9, 137.3, 129.4, 126.6, 101.1, 59.9, 54.1, 21.0, 17.5, 14.4.

IR (KBr): λ (cm⁻¹) 3321, 3175, 2985, 1674, 1573, 1462, 1281, 1188, 1114, 760.

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



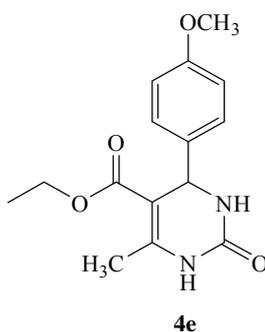
Rdt: 74% ; T_{fus.} 255-257° C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.14 (s, 1H, NH); 7.30 (s, 1H, NH); 7.24 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H); 7.06 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H); 6.98 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H); 6.88 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H); 5.51 (s, 1H); 3.92 (q, *J*= 7.0 Hz, 2H); 3.79 (s, 3H); 2.29 (s, 3H); 1.03 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm): 165.8, 156.9, 152.6, 149.2, 132.0, 129.1, 127.5, 120.6, 111.6, 98.1, 59.4, 55.8, 49.3, 18.1, 14.4.

IR (KBr): λ (cm⁻¹) 3256, 3107, 2955, 1701, 1635, 1286, 1215, 1080, 761.

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



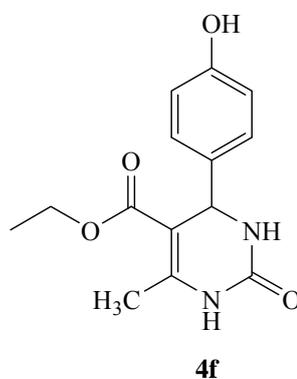
Rdt: 83%; T_{fus.}: 200-202°C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.24 (s, 1H, NH); 7.74 (s, 1H, NH); 7.20 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H); 6.88 (d, *J*=8.2 Hz, 2H); 5.12 (s, 1H); 3.98 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H); 3.71 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 1.10 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm): 165.8, 158.9, 152.7, 148.4, 137.4, 127.8, 114.1, 100.1, 59.6, 55.2, 53.8, 18.1, 14.5.

IR (KBr): λ (cm⁻¹) 3246, 3111, 1708, 1649, 1515, 1462, 1284, 1089, 787.

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



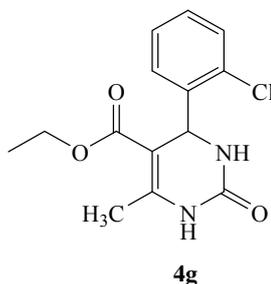
Rdt: 87%; T_{fus.}: 202-204°C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.33 (s, 1H, OH); 9.11 (s, 1H, NH); 7.61 (s, 1H, NH); 7.02 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H); 6.68 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H); 5.04 (s, 1H); 3.97 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H); 2.23 (s, 3H); 1.10 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm): 165.8, 156.9, 152.5, 148.1, 135.8, 127.8, 115.3, 100.1, 59.5, 53.8, 18.1, 14.5.

IR (KBr): λ (cm⁻¹) 3274, 3120, 1689, 1647, 1458, 1375, 1290, 1232, 1091, 758.

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



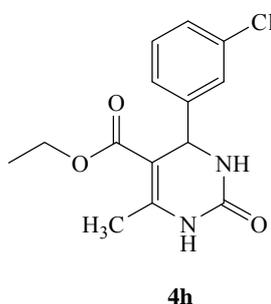
Rdt: 81%; T_{fus.}: 224-226°C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.28 (s, 1H, NH); 7.72 (s, 1H, NH); 7.42-7.23 (m, 4H); 5.62 (s, 1H); 3.89 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H); 2.30 (s, 3H); 0.99 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm): 165.4, 151.7, 149.7, 142.1, 132.1, 129.8, 129.5, 129.2, 128.1, 98.3, 59.5, 51.9, 18.1, 14.3.

IR (KBr): λ (cm⁻¹) 3352, 3229, 3111, 2939, 1697, 1641, 1445, 1227, 1097, 746.

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



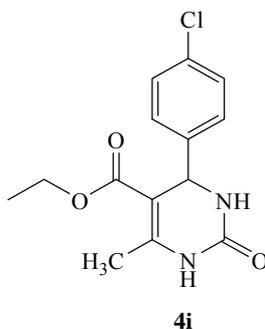
Rdt : 84 % ; T_{fus.}: 194-196°C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.28 (s, 1H, NH); 7.81 (s, 1H, NH); 7.38-7.25 (m, 4H); 5.15 (s, 1H); 4.00 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.10 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 165.5, 152.3, 149.3, 147.6, 133.2, 130.8, 127.6, 126.6, 125.3, 98.9, 59.7, 53.9, 18.2, 14.4.

IR (KBr): λ (cm^{-1}) 3436, 3225, 3109, 2982, 1705, 1654, 1431, 1472, 1226, 1087, 715.

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



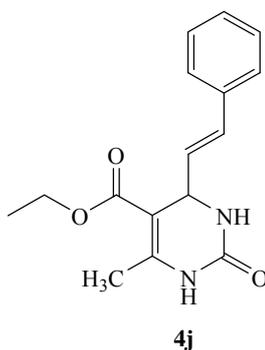
Rdt : 82% ; Tfus.: 214-216°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 9.25 (s, 1H, NH), 7.78 (s, 1H, NH), 7.41 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 7.32(d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.98 (q, $J= 7.0$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.10 (t, $J= 7.0$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): □165.5, 152.3, 149.1, 144.1, 132.1, 128.8, 128.5, 99.1, 59.6, 53.8, 18.1, 14.4.

IR (KBr): λ (cm^{-1}) 3244, 3116, 1705, 1647, 1462, 1222, 1091, 783.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-methyl-4-styryl-3,4-dihydro-pyrimidin-2(1H)-one (4j):



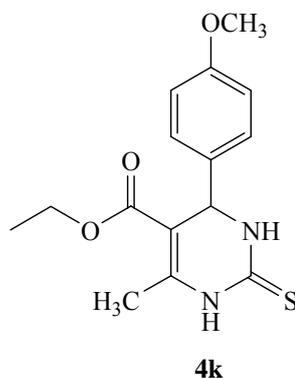
Rdt: 89%; M.p. 221-223°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): □9.16 (s, 1H, NH), 7.56 (s, 1H, NH), 7.23-7.42 (m, 5H), 6.37 (d, $J= 15.8$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J= 15.8, 5.6$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J= 5.6$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J= 7.1$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.16 (t, $J= 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 166.2, 153.0, 149.1, 145.7, 138.2, 129.2, 128.8, 127.7, 124.2, 100.1, 60.0, 59.2, 54.8, 31.5, 22.0, 18.6, 14.9.

IR (KBr) λ (cm^{-1}): 3244, 3114, 2934, 1703, 1651, 1601, 1423, 1227, 1094, 779.

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



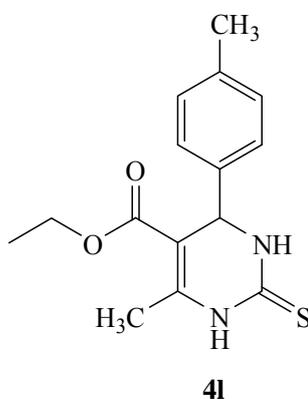
Rdt: 79% ; T_{fus.}: 149-151°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.67 (s, 1H, NH); 8.06 (s, 1H, NH); 7.21 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H); 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); 5.33 (s, 1H); 4.08 (q, $J= 7.0$ Hz, 2H); 3.78 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 1.17 (t, $J= 7.0$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 173.9, 165.3, 159.4, 142.7, 134.8, 128.0, 114.1, 103.1, 60.3, 55.4, 55.2, 18.0, 14.1.

IR (KBr): λ (cm^{-1}) 3250, 1651, 1598, 1561.

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



Rdt: 79%; M.p. 194-196°C.

RMN ^1H (DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.62 (s, 1H, NH); 7.97 (s, 1H, NH), 7.26-7.12 (m, 4H), 5.36 (s, 1H), 4.09 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO-*d*₆, δ ppm): 165.3, 142.9, 139.6, 138.0, 129.5, 126.6, 102.9, 60.3, 55.7, 21.1, 18.1, 14.1

IR (KBr) λ (cm^{-1}): 3312, 3171, 2984, 1666, 1576, 1460, 1179, 1119, 768 cm^{-1} .

Bibliographie

Bibliographie

- 1) (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1891**, 21, 497, (b) P. Biginelli, *Chem. Ber.*, **1891**, 24, 1317. (c) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, 23, 360.
- 2) A. Hantzsch, *Ber.*, **1881**, 14, 1637.
- 3) K. Folkers, H.J. Harwood, B.T. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 2886.
- 4) S. Singh, A. Chober, M. Gebinoga, G.A. Gro, *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 1838.
- 5) (a) H.R. Memarian, A. Farhadi, H. Sabzyan, *Ultrasonics sonochemistry*, **2010**, 17, 579.
(b) H.R. Memarian, A. Farhadi, H. Sabzyan, M. Soleymani, *J. Photochemistry and photobiology A: chem.*, **2010**, 209, 95.
- 6) G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke, H. Sterk, *Monatsh. Chem.* **1966**, 97, 1408.
- 7) J. Svetlik, V. Hanus, *J. Bella, J. Chem. Resea, synopses*, **1991**, 1, 4.
- 8) R. Rehani, A.C. Shah, V.P. Arya, M. Sayajirao, *Indian Journal of Chemistry Section A*, **1994**, 33B (8), 775.
- 9) E.L. Khanina, G. Siliniece, J. Ozols, G. Duburs, A. Kimenis, *Khim.-Farm. Zh.* **1978**, 12, 72.
- 10) B. Love, M. Goodman, K. Snader, R. Tedeschi, E. Macko, *J. Med. Chem.*, **1974**, 17, 956.
- 11) F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem.*, **1981**, 20, 762.
- 12) D.W. McKinstry, E.H. Reading, *J. Franklin Inst.*, **1944**, 237, 422.
- 13) H.I. EL-Subbagh, S.M. Abuzaid, M.A. Mahran, F.A. Badria, A.M. Al-Obaid, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 2915.
- 14) M. Brands, R. Endermann, R. Gahlmann, J. Krüger, S. Raddatz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 241.
- 15) D. Bozsing, P. Sohár, G.K. Gigler, *Eur. J. Med. Chem.*, **1996**, 31, 663.
- 16) C. O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, 35, 1043.
- 17) H.A. Stefani, C.B. Oliveira, R.B. Almeida, C.M.P. Pereira, R.C. Braga, R. Cella, V.C. Borges, L. Savegnago, C.W. Nogueira, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 513
- 18) a) 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. (b) G.C. Rovnyak, K.S. Atwal, A. Hedberg, S.D. Kimball, S. Moreland, J.Z. Gougoutas, B.C. O'Reilly, J. Schwartz, M.F. Malley, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 3254.
- 19) M. Ashok, B.S. Holla, N.S. Kumari, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, 42, 380.
- 20) E.W. Hurst, R. Hull, *J. Med. Pharm. Chem.*, **1961**, 3, 215.
- 21) T. Matsuda, I. Hirao, *Nippon Kag. Zass.* **1965**, 86, 1195.

- 22) T.U. Meyer, T.M. Kappoor, S.J. Haggarty, R.W. King, S.L. Schreiber, T. Mitchison, *J. Science*, **1999**, 286, 971.
- 23) B. R. P. Kumar, G. Sankar, R. B. N. Baig, S. Chandrashekar, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 4192.
- 24) Y. Huang, F. Yang, C. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 16386.
- 25) Y. Ma, C. Qian, L. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3864.
- 26) L. Wang, C. Qian, H. Tian, M.A. Yun, *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 1459.
- 27) A. Dondoni, A. Massi, S. Sabatini, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5913.
- 28) D. Bozsing, P. Sohár, G. K. Gigler, *Eur. J. Med. Chem.*, **1996**, 31, 663.
- 29) D. Nagarathnam, S. W. Miao, B. Lagu, G. Chiu, J. Fang, 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. P. Broten, R. W. Ransom, T. W. Schorn, T. B. Chen, S. O'Malley, P. Kling, K. Schneck, R. Bendesky, C. M. Harrel, K. P. Vyas, C. Gluchowski, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 4764.
- 30) T. G. M. Dhar, D. Nagarathnam, M. R. Marzabadi, B. Lagu, W. C. Wong, G. Chiu, S. Tyagarajan, S. W. Miao, F. Zhang, W. Sun, D. Tian, Q. Shen, J. Zhang, J. M. Wetzel, C. Forray, R. S. L. Chang, T. P. Broten, T. Schorn, T. B. Chen, S. O'Malley, R. Ransom, K. Schneck, R. Bendesky, C. M. Harrel, K. P. Vyas, K. Zhang, J. Gilbert, D. J. Pettibone, M. A. Patane, M. G. Bock, R. M. Freidinger, C. Gluchowski, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 4778.
- 31) B. Lagu, D. Tian, D. Nagarathnam, M. R. Marzabadi, W. C. Wong, S. W. Miao, F. Zhang, W. Sun, G. Chiu, J. Fang, C. Forray, R. S. L. Chang, R. W. Ransom, T. B. Chen, S. O'Malley, K. Zhang, K. P. Vyas, C. Gluchowski, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 4794.
- 32) 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. O'Malley, T.V. Olah, J.D. Ellis, A. Barrish, K. Kassahun, P. Leppert, D. Nagarathnam, C. Forray, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 2703.
- 33) A. D. Patil, N. V. Kumar, W. C. Kokke, M. F. Bean, A. J. Freyer, C. DeBrosse, S. Mai, A. Trunch, D. J. Faulkner, B. Carte, A. L. J. Breen, R. P. Hetzberg, R. K. Johnson, J. W. Westley, B. C. Potts, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1182.
- 34) L. Heys, C. G. Moore, P. J. Murphy, *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, 29, 57.
- 35) K. Folkers, H. J. Harwood, B. T. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 3751.
- 36) K. Folkers, H. J. Harwood, B. T. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 3781.
- 37) Z. Hassani, M.R. Islami, M. Kalantari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 4479.
- 38) Y. Yu, D. Liu, C. Liu, G. Luo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 17, 3508.

- 39) W. Y. Chen, S. D. Quin, J. R. Jin, *Catalysis commun.* **2007**, 8, 123.
- 40) T. S. Jin, S. L. Zhang, J. J. Guo, T. S. Li, *J. Chem. Res.*, (S), **2002**, 37.
- 41) C. Jiang, Q. D. You, *Chin. Chem. Lett.*, **2007**, 18, 647.
- 42) (a) Y. Yu, D. Liu, C.S. Liu, G.X. Luo, *chem.. Reagents*, **2007**, 29, 181. (b) S.J. Tu, F. Fang, C.B. Miao, H. Jiang, D.Q. Shi, *Chin. J. Chem.*, **2003**, 21, 706.
- 43) I.V. Kozhevnikov, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **1995**, 37, 311.
- 44) M. Mison, N. Noriji, *Appl. Catal.*, **1990**, 1, 64.
- 45) Y. Izumi, R. Hasebe, K. Urabe, *J. catal.*, **1983**, 84, 402.
- 46) H. Soeda, T. Okuara, M. Misono, *J. Mol. Cat.*, **1992**, 74, 247.
- 47) T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misuno, *Adv. Catal.*, **1996**, 41, 221.
- 48) a) N. Mizuno, M. Misono, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 199. (b) I.V. Kozhevnikov, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **1995**, 37, 311.
- 49) T. Okuhara, N. Mizuno, M. Misono, *Applied Catal. A*, **2001**, 222, 63.
- 50) (a) M.M. Heravi, F. Derikvand, F.F. Bamoharram, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2005**, 242, 173. (b) M.M. Heravi, K. Bakhtiari, F.F. Bamoharram, *Catal. Commun.*, **2006**, 7, 373.
- 51) E. Rafiee, F. Shahbazi, *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **2006**, 250, 57.
- 52) E. Rafiee, H. Jafari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 2463.
- 53) J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, P. Sridhar, J.S. S. Reddy, K. Nagaiah, N. Lingaiah, P.S. Saiprasad, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 552.
- 54) (a) S.P. Maradur, G.S. Gokavi, *Catal. Commun.*, **2007**, 8, 279. (b) G.P. Romanelli, A.G. Sathicq, J.C. Autino, G. Baronetti, H.J. Thomas, *Synth. Commun.*, 2007, 37, 3907.
- 55) H. Lin, J. Ding, X. Chen, Z. Zhang, *Molecules*, **2000**, 5, 1240
- 56) F. Bigi, S. Carloni, B. Frullanti, R. Maggi, G. Sartori, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3465.
- 57) M. Tajbakhch, B. Mohajerani, M. M. Heravi, A. N. Ahmadi, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2005**, 236, 216.
- 58) K.Y. Lee, K.Y. Ko, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2004**, 25(12), 1929
- 59) C. O. Kappe, S. F. Falsone, *Synlett.*, **1998**, 781.
- 60) F. L. Zumpe, M. Flüb, K. Schmitz, A. Lender, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 1421.
- 61) V. Polshettiwar, R.S. Varma, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7343.
- 62) G. Sabitha, K.B. Reddy, J.S. Yadav, D. Shailaja, K.S. Sivudu, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8221.
- 63) K. Singh, D. Arora, S. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4205.
- 64) J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, E.J. Reddy, T. Ramalingam, *J. Chem. Res.*, **2000**, 7, 354.

- 65) J.K. Joseph, S.L. Jain, B. Sain, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2006**, 247, 99.
- 66) G.H. Mahdavinia, H. Sepehrian, *Chin. Chem. Lett.*, **2008**, 19, 1435.
- 67) (a) X. Wang, Z. Quan, F. Wang, M. Wang, Z. Zhang, Z. Li, *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 451. (b) Z.J. Quan, Y.X. Da, Z.Z. Xi, X.C. Wang, *Catalysis comm.*, **2009**, 10, 1146.
- 68) P. Wassercheid, W. Keim, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 3772.
- 69) J. Peng, Y. Deng, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5917.
- 70) B.C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 6270.
- 71) O. Muñoz-Muñiz, E. Juaristi, *Arkivoc*, **2003**, xi, 16.
- 72) D.S. Bose, L. Fatima, H.B. Mereyala, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 587.
- 73) H. Khabazzadeh, K. Saidi, H. Sheibani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 278.
- 74) J. Lu, Y.J. Bai, Z.J. Wang, B. Yang, R. MaH, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9075.
- 75) K. Ramalinga, P. Vijayalakshmi, T.N.B. Kaimal, *Synlett*, **2001**, 863.
- 76) J. Lu, H. Ma, *Synlett*, **2000**, 63.
- 77) S. Xue, Y.C. Shen, Y.L. Li, X.M. Shen, Q.X. Guo, *Chin. J. Chem.*, **2002**, 20, 385.
- 78) S.J. Tu, J.F. Zhou, P.J. Cai, H. Wang, J.C. Feng, *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 147.
- 79) L.W. Xu, Z.T. Wang, C.G. Xia, L. Li, P.Q. Zhao, *Helv. Chim. Acta.*, **2004**, 87, 2608.
- 80) D.C. Wang, T.F. Yuan, X.N. Yang, G.R. Qu, *Chin. J. Org. Chem.*, **2007**, 27, 1034.
- 81) J. Lu, F. Wang, Y. Bai, W. Li, *J. Org. Chem.*, **2002**, 22, 788.
- 82) E.H. Hu, D.R. Sidler, U.H. Dolling, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3454.
- 83) E.H. Hu, D.R. Sidler, U.H. Dolling, *J. Org. Chem.*, **1998**, 718.
- 84) M. Gohain, D. Prajapati, J.S. Sandhu, *Synlett*, **2004**, 235.
- 85) A. Sancheti, S. Mehta, M.D. Sony, J. Vardia, P.B. Punjabi, *Afinidad*, **2007**, 64, 730.
- 86) V.N. Pathak, R. Gupta, B.V. arshney, *Indian. J. Chem.*, **2008**, 47B, 434.
- 87) F. Xu, J.J. Wang, Y.P. Tian, *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 1299.
- 88) A. Manjula, B.V. Rao, P. Neelakantan, *Synth. Commun.*, **2005**, 34, 2665.
- 89) J. Lu, Y.J. Bai, Y.H. Guo, Z.J. Wang, H.R. Ma, *Chinese J. Chem.*, **2002**, 20, 681.
- 90) S. Kumar, A. Saini, J.S. Sandhu, *Indian J. Chem.*, **2005**, 44B, 762.
- 91) V.F. Sedova, V.P. Krivopalov, O.P. Shkurko, *Russ. J. Org. Chem.*, **2007**, 43, 90.
- 92) Y.X. Li, W.L. Bao, *Chin. Chem. Lett.*, **2003**, 14, 993.
- 93) Q. Sun, Y. Wang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Synthesis*, **2004**, 1047.
- 94) M.A. Pash, N.R. Swamy, V.P. Jayashankara, *Indian J. Chem.*, **2005**, 44B, 823.
- 95) R. Gupta, M. Gupta, S. Paul, K. Gupta, *Can. J. Chem.*, **2007**, 85, 197.
- 96) A.V. Narsaiah, A.K. Basak, K. Nagaiah, *Synthesis*, **2004**, 1253

- 97) D. Russowsky, F.A. Lopes, V.S.S. da-Silva, K.F.S. Canto, G.M. Montes-D'Oca, M.N. Godoi, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, *15*, 165.
- 98) M. Shailaja, A. Manjula, B.V. Rao, N. Parvathi, *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 1559.
- 99) A.K. Misra, G. Agnihotri, S.K. Madhusudan, *Indian J. Chem.*, **2004**, *43B*, 2018.
- 100) S. Kumar, A. Saini, J.S. Sandhu, *Indian J. Chem. Section B: Org. Chem. Including Medicinal Chemistry*, **2004**, *43B(7)*, 1485.
- 101) S. Ramesha, H.S. Bhojya Naik, H.N. Harish Kumar, *J. Sulfur Chem.*, **2007**, *28*, 573.
- 102) H. Valizadeh, H. Gholipur, R. Zarrebin, M. Amiri, M.R. Sabzi, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2008**, *183*, 1552.
- 103) R.R. Nagawade, S.A. Kotharkar, D.B. Shinde, *Mendeleev Commun.*, **2005**, *15*, 150.
- 104) Ziegler–Natta, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2007**, *272*, 53.
- 105) G.L. Zhang, X.H. Cai, *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 829.
- 106) S.K. De, R.A. Gibbs, *Synthesis*, **2005**, 1748.
- 107) S.L. Jain, V.B. Sharma, B. Sain, *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**, *43*, 777.
- 108) A. Saini, S. Kumar, J.S. Sandhu, *Indian J. Chem.*, **2007**, *46B*, 1690.
- 109) L. Shi, G.H. Zhu, X.Y. Ding, J.H. Li, X.H. Jing, P. Hua, *Chem. Reagents*, **2007**, *29*, 251.
- 110) A. Saini, S. Kumar, J.S. Sandhu, *Indian J. Chem.*, **2007**, *46B*, 1886.
- 111) E. Rajanarendar, P. Ramesh, G. Mohan, E.R. Kalyan, *J. Heterocycl. Chem.*, **200**, *744*.
- 112) G. Sabitha, G.S. Reddy, K.B. Reddy, J.S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6497.
- 113) M.L. Lannou, F. Hélicon, J.L. Namy, *Synlett*, **2008**, 105.
- 114) M. N. Esfahani, A.R. Khosropour, *Bull. Korean. Chem. Soc.*, **2005**, *29*, 1331.
- 115) K.K. Kapoor, B.A. Ganai, S. Kumar, C.S. Andotra, *Can. J. Chem.*, **2006**, *84*, 433.
- 116) C. Ivica, M. Litvic, M.F. Litvic, I. Grüngold, *Tetrahedron.*, **2007**, *63*, 11822.
- 117) J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, J.J. Naidu, K. Sadashiv, *Chem. Lett.*, **2004**, *33*, 926.
- 118) C. V. Reddy, M. Mahesh, P.V.K. Raju, T.R. Babu, V.V.N. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2657.
- 119) J.C.R. Dominguez, D. Bernardi, G. Kirsch, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 5777.
- 120) H. Zhou, M. He, C. Liu, H. Jiang, G. Luo, *Prep. Biochem. Biotechnol.*, **2006**, *36*, 375.
- 121) N.Y. Fu, Y.F. Yuan, Z. Cao, S.W. Wang, J.T. Wang, C. Peppe, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4801.
- 122) N.Y. Fu, M.L. Pang, Y.F. Yuan, J.T. Wang, *Chin. Chem. Lett.*, **2002**, *13*, 921.
- 123) N.Y. Fu, M.L. Pang, Y.F. Yu, J.T. Wang, *Chem. J. Chin. Univ.*, **2003**, *24*, 79.
- 124) P.P. Baruah, S. Gadhwal, D. Prajapati, J.S. Sandhu, *Chem. Lett.*, **2002**, *31*, 1038.
- 125) G. Maiti, P. Kundu, C. Guin, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2757.

- 126) H. Salehi, Q.X. Guo, *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 171.
- 127) Y. Yu, D. Liu, C. Liu, H. Jiang, G. Luo, *Prep. Biochem. Biotechnol.*, **2007**, *37(4)*, 381.
- 128) N. Ahmed, J.E. van Lier, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 5407.
- 129) H.R. Kalita, P. Phukan, *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 179.
- 130) B. Liang, X. Wang, J.X. Wang, Z. Du, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1981.
- 131) G. Jenner, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 6195.
- 132) X. Han, F. Xu, Y. Luo, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 1500.
- 133) M. A. Chari, D. Shobha, T. K. Kumar, P.K. Dubey, *Arkivoc*, **2005**, xv, 74.
- 134) B.K. Banik, A.T. Reddy, A. Dattab, C. Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 7392.
- 135) M.M. Khodaei, A.R. Khosropour, M. Bigzadeh, *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 1551.
- 136) Y.T. Reddy, B. Rajitha, P.N. Reddy, B.S. Kumar, V.P.G. Rao, *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 3821.
- 137) T. Boumoud, B. Boumoud, S. Rhouati, A. Belfaitah, A. Debache, P. Mosset, *E. J. Chem.*, **2008**, *5*, 688.
- 138) C.J. Liu, J.D. Wang, Y.P. Li, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2006**, *258*, 367.
- 139) C.F. Wang, H. Jiang, H. Gong, M. Wang, Z.C. Wang, *Chin. J. Org. Chem.*, **2006**, *26*, 333.
- 140) X. Fan, X. Zhang, Y. Zhang, *J. Chem. Research, S.*, **2003**, *9*, 436.
- 141) N.S. Nandurkar, M.J. Bhanushali, M.D. Bhor, B.M. Bhanage, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2007**, *271*, 14.
- 142) T. Boumoud, B. Boumoud, S. Rhouati, A. Belfaitah, A. Debache, P. Mosset, *Acta Chim. Solv.*, **2008**, *55*, 617.
- 143) A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Chin. J. Chem.*, **2008**, *26*, 2112.
- 144) A.S. Paraskar, G.K. Dewkar, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3305.
- 145) R. Ghosh, S. Maiti, A. Chakraborty, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2004**, *217*, 47.
- 146) M.N. Godoi, H.S. Costenaro, E. Kramer, P.S. Machado, M.G.M. D'Oca, D. Russowsky, *Quim. Nova.*, **2005**, *28*, 1010.
- 147) P. Shanmugam, G. Annie, P.T. Perumal, *J. Heterocycl. Chem.*, **2003**, *40*, 879.
- 148) R.F. Chen, C.T. Qian, *Chin. J. Chem.*, **2002**, *20*, 427.
- 149) J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, R. Srinivas, C. Venugopal, T. Ramalingam, *Synthesis*, **2001**, 1341.
- 150) S.K. De, R.A. Gibbs, *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 2645.

- 151) Rafiee, E.; Shahbazi, F. *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2006**, 250, 57
- 152) W. Su, J. Li, Z. Zheng, Y. Shen, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6037.
- 153) H. Xu, Y.G. Wang, *Chin. J. Chem.*, **2003**, 21, 327.
- 154) Y. Ma, C. Qian, L. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3864.
- 155) A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, S. Sabbatini, V. Bertolasi, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6172.
- 156) Y. T. Reddy, P. N. Reddy, B.S. Kumar, G.V.P. Rao, B. Rajitha, *Indian J. Chem.*, **2005**, 44B, 1304.
- 157) X. Zhang, Y. Li, C. Liu, J. Wang, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2006**, 253, 207.
- 158) W.Y. Chen, J. Lu, *Chin. J. Org. Chem.*, **2004**, 24, 1111.
- 159) P. Shanmugam, P.T. Perumal, *J. Chem. Res.*, **2003**, 601.
- 160) D. S. Bose, M. Idrees, *J. Heterocycl. Chem.*, **2007**, 44, 211.
- 161) V.F. Sedova, V.P. Krivopalov, O.P. Shkurko, *Russ. J. Org. Chem.*, **2007**, 43, 90.
- 162) K.A. Kumar, M. Kasthuraiah, C.S. Reddy, C.D. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7873.
- 163) M.A.P. Sha, V.P.J. Shankara, *Asian J. Chem.*, **2005**, 17(3), 1858
- 164) M.M. Khodaei, P. Salehi, M.A. Zolfigol, S. Sirouszadeh, *Polish J. Chem.*, **2004**, 78, 385
- 165) K. Niknam, M.A. Zolfigol, Z. Hossieninejad, N. Daneshvar, *Chin. J. Catal.*, **2007**, 28, 591.
- 166) F. Shirini, M.A. Zolfigol, A.R. Abri, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2008**, 5, 96.
- 167) F. Shi, R. Jia, X. Zhang, S. Tu, S. Yan, Y. Zhang, B. Jiang, J. Zhang, C. Yao, *Synthesis*, **2007**, 2782.
- 168) S. Tu, F. Fang, S. Zhu, T. Li, X. Zhang, Q. Zhuang, *Synlett*, **2004**, 537.
- 169) M. Adharvana Chari, K. Syamasundar, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2004**, 221, 137.
- 170) J. Azizian, A.A. Mohammadi, A.R. Karimi, M.R. Mohammadzadeh, *Appl. Catal. A Gen.*, **2006**, 300, 85.
- 171) S. Tu, F. Fang, C. Miao, H. Jiang, D. Shi, X. Wang, *J. Chem. Research S.*, **2003**, 9, 544.
- 172) M. Wang, H. Jiang, R. Wang, Z. Wang, *J. Chin. Rare Earth Soc.*, **2004**, 22(z2), 81.
- 173) R. Gupta, S. Paul, K. Gupta, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2007**, 266, 50.
- 174) M. Wang, H. Jiang, Z. Wang, *J. Chem. Research*, **2005**, 11, 691.
- 175) M. Zhang, Y.Q. Li, *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 835.
- 176) M. Zhang, Y.Q. Li, M.Y. Zhou, *Chin. J. Chem.*, **2006**, 24, 282.
- 177) Y. Fu, A.L. Zhang, H.M. Du, T.T. Lei, *Chem. Bioeng.*, **2007**, 24, 28.

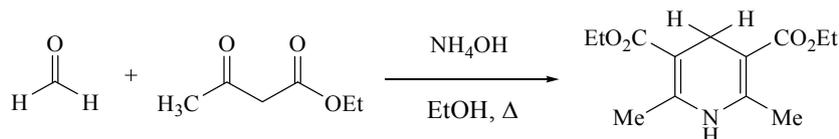
- 178) M. Salomom, R Osnaya, L. Gomez, G. Arroyo, F. Delgado, R. Miranda, *Rev. Socied. Quim. Mexico*, **2001**, *45*, 206.
- 179) N. Foroughifar, A. Mobinikhaledi, H. Jirandehi, H. Fathinejad, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **2003**, *178*, 495.
- 180) A. Debache, B. Boumoud, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5697
- 181) A. Shaabani, A. Bazgir, F. Teimouri, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 857.
- 182) S. Tu, F. Fang, C. Miao, H. Jiang, Y. Feng, D. Shi, X. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6153.
- 183) (a) G. Sabitha, G.S.K.K. Reddy, C.S. Reddy, J.S. Yadav, *Synlett*, **2003**, 858. (b) Y. Zhu, S. Huang, Y. Pan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 2354.
- 184) C. Ramalingam, S.J. Park, I.S. Lee, Y.W. Kwak, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *66*, 2987.
- 185) M.A. Bigdeli, S. Jafari, G.H. Mahdavinia, H. Hazarkhani, *Catalysis Comm.*, **2007**, *8*, 1641.
- 186) A. Bahar, A. Riaz, K. Habibullah, M. Keshari, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2889.
- 187) M. Litvic, I. Vecenoy, Z.M. Ladisic, M. Lovric, V. Vinkovic, M.F. Litvic, *Tetrahedron*, **2010**, *1*.
- 188) J. Mabry, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *47(1)*, 55.
- 189) J.S. Wang, J.T. Li, Z.P. Lin, *Lett. Org. Chem.*, **2006**, *3*, 523.
- 190) I. Suzuki, Y. Suzumura, K. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 786.
- 191) F.S. Sweet, J.D. Fissekis, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741.
- 192) C.O. Kappe, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.
- 193) J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Réaction*, **2005**, *95*, 120
- 194) K.S. Atwal, G.C. Rovnyak, B.C. O'Reilly, J Schwartz, *Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5898.
- 195) A.D. Shutalev, E.A.Kishko, N.V. Sinova, A.Y. Kuznetso, *Molecules*, **1998**, *3*, 100.
- 196) S.S. Bahekar, D.B. Shinde, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 1733.
- 197) Z. L. Shen, X. P. Xu, S. J. Ji, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1162.
- 198) A. Debache, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6119.

Chapitre II

Développement de
nouveaux catalyseurs de
la réaction de Hantzsch

I- LA RÉACTION DE HANTZSCH :

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

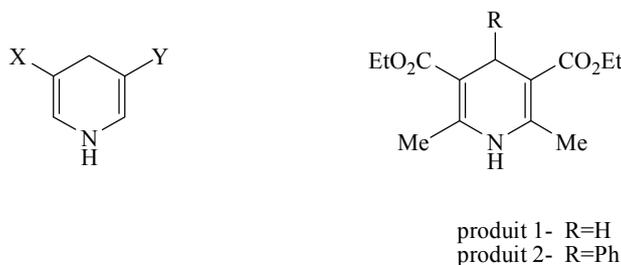
**Schéma 1**

Depuis, la synthèse de Hantzsch a connu un développement considérable, élargissant ainsi le domaine d'application, à la synthèse de molécules très complexes.

I-1-La réactivité des 1,4-DHPs :

Les 1,4 dihydropyridines sont des intermédiaires synthétiques très importants. Malgré des doutes infondées quant à leurs stabilité, les DHPs ont trouvé de larges applications dans la préparation d'un grand nombre d'alcaloïde azotés,⁽²⁾ et comme intermédiaires dans plusieurs réactions d'oxydation, réduction, alkylation,.....etc.⁽³⁻⁵⁾

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

**Schéma 2**

La structure tridimensionnelle des 3,5-dicarboxylate est importante pour les estimations de leur réactivité, ils montrent une géométrie moléculaire plane pour les composés non substitués en position 4 (produit 1) et porte la forme bateau pour les composés substitués en position 4 (produit 2).

1-1-1-Réaction d'oxydation:

Une des réactions typique du noyau 1,4-dihydropyridine est l'aromatisation. En effet l'oxydation est réalisée avec la perte d'un ou deux protons et deux électrons, selon le schéma 3 présenté ci-dessous.

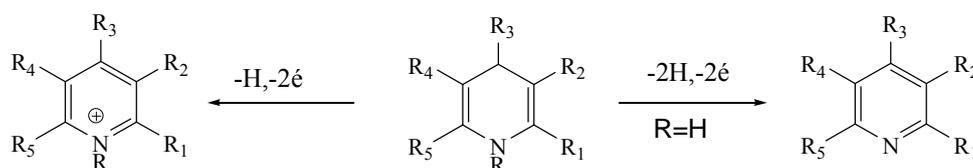


Schéma 3

L'oxydation des 1,4-dihydropyridines a été réalisée par des réactifs organiques ou inorganiques, les métaux de transition sont souvent utilisés tel que : KMnO_4 , MnO_2 , PCC, CrO_3 , $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Zr}(\text{NO}_3)_4$, $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Co}(\text{OAc})_2$, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, RuCl_3 , Pd/C, ceric ammonium nitrate (CAN), $\text{Mn}(\text{OAc})_3$.⁽⁶⁾ Bien que d'autres oxydants ont été employés comme chloroanil, tétrachlorométhane, nitrozobenzène,^(2,3,7) DDQ⁽⁸⁾, hétéropolyacide/ $\text{NaNO}_2/\text{SiO}_2$,⁽⁹⁾ I_2/MeOH ⁽¹⁰⁾, oxyde nitrique⁽¹¹⁾, HNO_3 ,⁽¹²⁾ and SeO_2 ,⁽¹³⁾. Les déshydrogénations électrochimiques et enzymatiques⁽¹⁴⁾ ont été aussi rapportées.

L'aromatisation dépend de l'effet stérique et électronique des substituants du noyau dihydropyridine,⁽³⁾ l'introduction d'un groupement méthyle ou phényle en position 4, diminue la réactivité avec la chloroaniline. L'influence des substituants en position 3 et 5 sur la réaction d'oxydation avec la chloroaniline est liée aux substituants de la position 4, le schéma 4 suivant montre cet effet.

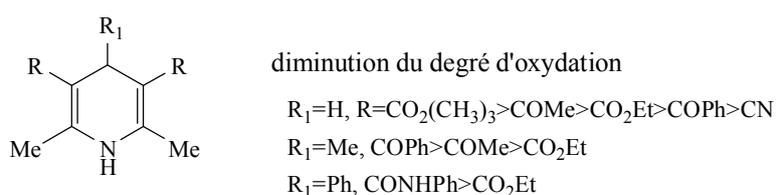


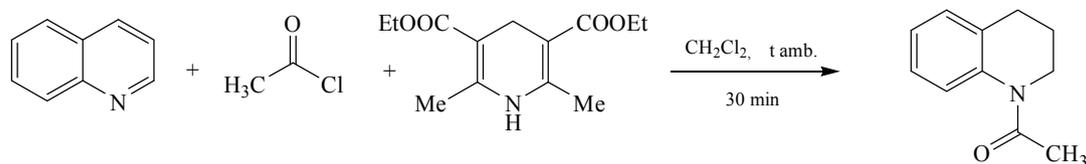
Schéma 4

I-1-2-Réaction de réduction :

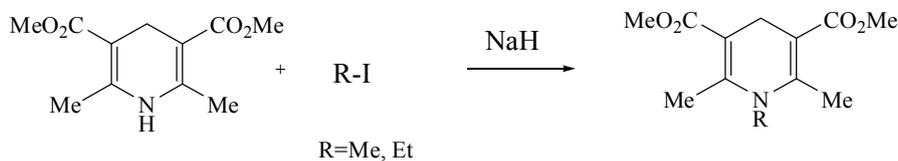
Les dihydropyridines, analogues du co-enzyme NADH, ont été établies comme des agents de réduction pour plusieurs fonctions insaturées (carbonyle, olefine, imine...)

L'unité dihydropyridine a été largement utilisée comme source d'hydrures pour l'amination réductive,⁽¹⁵⁾ et elle a été connue pour effectuer beaucoup de bio-réductions en transférant un ion hydrure ou un électron au substrat entourant.⁽¹⁶⁾

Dans ce contexte Hari-babu et coll.⁽¹⁷⁾ ont effectuée la réduction de la quinoléine en polyhydroquinoléine suivie d'une réaction d'acylation, afin d'aboutir au produit désiré avec de bon rendement. (Schéma 5)

**Schéma 5**I-1-3-Substitution électrophile:

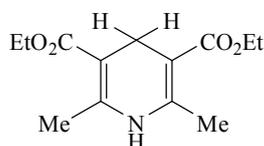
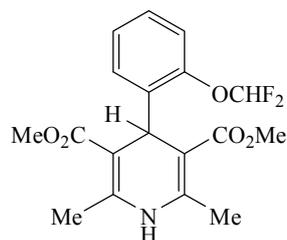
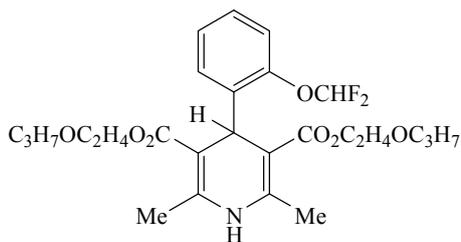
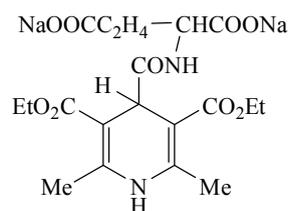
Les réactions de substitution électrophyle sont une caractéristique des DHPs. Le noyau 1,4-dihydropyridine montre une acidité très faible, ce qui nécessite la présence d'un milieu basique pour le cleavage de la liaison N-H, et conduit à la formation des N-alkyles ou N-acyles.⁽⁵⁾ (Schéma 6)

**Schéma 6**

I-1- Intérêt Biologique:

Les dérivés du noyau 1,4-dihydropyridine méritent une attention spéciale, non seulement pour leurs propriétés chimiques, mais particulièrement pour leurs importances pharmacologiques croissantes.

La Diludine, le Foridone, le Cérébrocrast et la Glutapyrone⁽¹⁸⁾ sont des substances représentatives de l'utilisation des dérivés du 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle dans le domaine médical.

**Diludine****Foridone****Cerebrocrast****Glutapyrone**

-Le Diludine est un antioxydant⁽¹⁹⁾. Vu sa propriété radio-protective, il est couramment utilisé pour diminuer les effets secondaires de la radiothérapie dans le traitement des maladies cancéreuses⁽²⁰⁻²²⁾.

-Le Foridone (riodipine) est un anti-hypertensif, anti-anginal, utilisé plus particulièrement quand les maladies cardiovasculaires s'accompagnent d'asthme et d'hypertension pulmonaire⁽²³⁾.

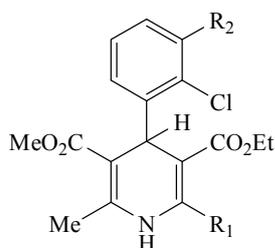
-Le Cérébrocrast est un nouveau composé très actif. Il a un effet neurotrophique (anti-amnésique, ...), anti-hypoxique, antidiabétique, et anti-inflammatoire⁽²⁴⁾.

-La Glutapyrone, sel de sodium de l'acide 2-(2,6-diméthyl-3,5-diéthoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine-4-carboxamide) glutarique, possède une large variété d'activités biologiques: neuromodulateur, neurorégulateur, anti-convulsant et anti-arythmique⁽²⁵⁾.

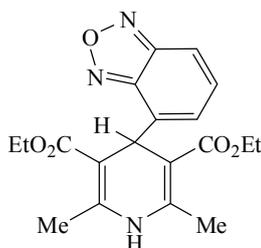
Guidé par l'intérêt thérapeutique de cette nouvelle classe de molécules (DHP), les chercheurs ont synthétisé de nouvelles structures qui ont été utilisées comme médicaments vitaux dans le traitement des maladies cardiovasculaires telles que: l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine et l'arythmie cardiaque.

Plusieurs autres médicaments dérivant de la 1,4-dihydropyridine ont été commercialisés tels que : l'Amlodipine, le Felodipine, l'Isradipine, le Lacidipine (première génération), le Nicardipine, le Nitrendipine, le Nimodipine (deuxième génération) et la Nifedipine (troisième génération) ⁽²⁶⁾.

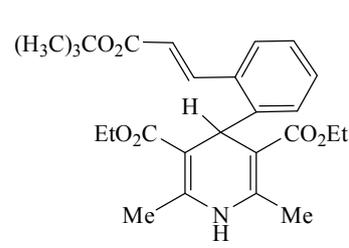
Le succès thérapeutique de ces différentes substances est lié à leur capacité à diminuer le passage transmembranaire du calcium aux fibres lisses vasculaires avec une longue période de relaxation, et aussi au muscle cardiaque avec réduction de contraction cardiaque ⁽²⁷⁾.



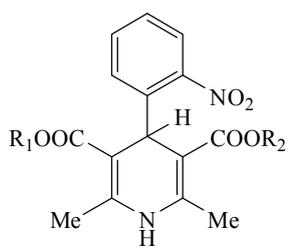
Amlodipine $R_1 = \text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$
Felodipine $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Cl}$



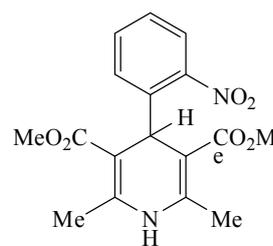
Isradipine



Lacidipine



Nicardipine $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ph}$
Nitrendipine $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$
Nimodipine $R_1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$



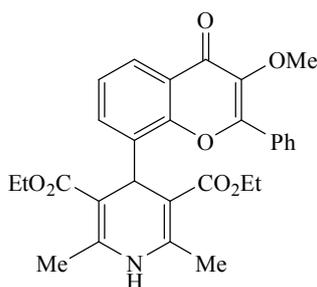
Nifedipine

Plusieurs études quantitatives et qualitatives de la relation structure-activité ont montré l'importance particulière des substituants en position 4 (du noyau aromatique) sur l'activité biologique. En effet, les substituants en *ortho* et en *mé*ta augmentent souvent l'activité, or les substituants en *para* la réduite nettement.

Dans une étude impliquant des données pharmacologiques pour une série étendue des 1,4-dihydropyridines mono ou polysubstituées, Coburn et *Coll.*⁽²⁸⁾ ont montré que les substituants électro-attracteurs augmentent l'activité et que l'accroissement du volume des substituants est défavorable plus spécialement en positions *mé*ta et *para*.

L'élucidation de l'étude structure-activité des DHPs a prouvé que la substitution de l'*o*-nitrophényle par un autre cycle aromatique ou hétéroaromatique est très importante pour établir la sélectivité et l'activité de ces composés.⁽²⁹⁾

Les résultats d'une étude menée par R. Budriesi et *Coll.*,⁽³⁰⁾ ont montré que l'introduction du cycle 3-méthoxyflavone en quatrième position de la dihydropyridine (**produit 3**), conduit à une activité sélective sur les canaux calciques de type L situés au niveau des tissus cardiaques, et une capacité de moduler l'activité chronotrope par rapport à l'activité inotrope. Ce type de composés est très utile dans le traitement de l'ischémie myocardiale où l'inotropie négative et l'effet hypotensive peuvent être potentiellement dangereux.

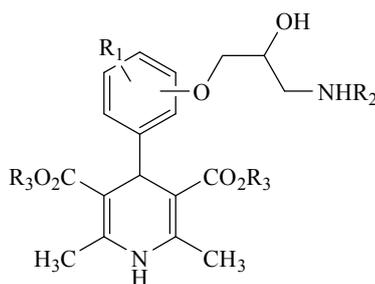


produit 3

Les médicaments à base des DHPs doués d'actions antagonistes des canaux calciques et antihypertensifs doivent être pris avec précaution par les patients souffrant des maladies coronariennes cardiaques car plusieurs cas de décès ont été observés.⁽³¹⁾

Ils produisent également le réflexe tachycardiaque qui est un autre effet indésirable des DHPs discuté récemment.⁽³²⁾ Ces troubles ont été observés également en employant un bloqueur des α -adrénocepteurs pour élever l'activité antagoniste du calcium.⁽³³⁾ Pour résoudre ce problème, un β -adrénocepteur a été suggéré pour se combiner avec un bloqueur de canaux de calcium et d'un α -adrénocepteur et ce dans le but de réduire leurs effets vasodilatateurs associés au réflexe tachycardiaque.⁽³⁴⁾

Ce concept a été adopté par J.C. Liang et *Coll.*⁽³⁵⁾ en combinant une dihydropyridine avec un α -/ β -adrénocepteur par l'introduction d'une oxypropanolamine (douée de l'activité bloqueuse de β -adrénocepteur) sur le cycle aromatique en position 4 des DHPs. En comparaison avec la Nifedipine et l'Amplodipine à action antihypertensive longue, ils ont conclu que ces composés ont montré non seulement une forte activité antagoniste du calcium mais aussi une grande efficacité hypertensive. Ils ont induit également des effets anti-hypertensifs bloquant l'entrée du calcium et de l' α -adrénocepteur dans les vaisseaux sanguins.

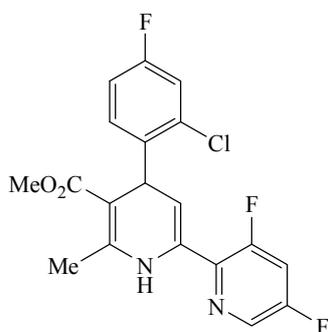


4

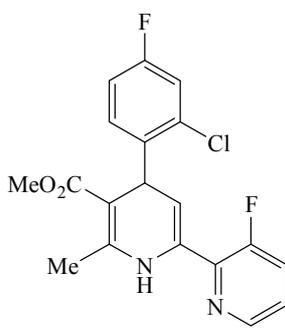
R₁=H, OCH₃
R₂=C(CH₃)₃, (CH₂)₂O-4-OCH₃Ph
R₃=CH₃, C₂H₅

Récemment, d'autres activités pharmacologiques, qui n'ont pas un rapport avec les canaux calciques, ont été prouvées tel que:

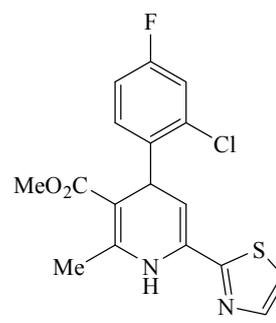
- une série d'inhibiteurs DHPs non-nucléotidiques (produit 5-7) du virus causant l'hépatite B (HBV) a été rapporté par Deres et *Coll.*⁽³⁶⁾ Le Bay 41-4109 (3) a un mécanisme spécifique d'action en inhibant la maturation des capsides et peut être très utile dans d'autres combinaisons thérapeutiques. En addition de l'efficacité contre la HBV,⁽³⁷⁾ ce composé possède une toxicité et des profils pharmacocinétiques satisfaisantes.



5

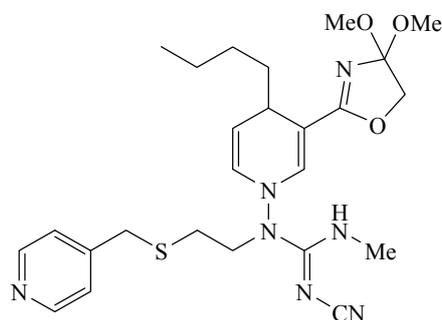


6

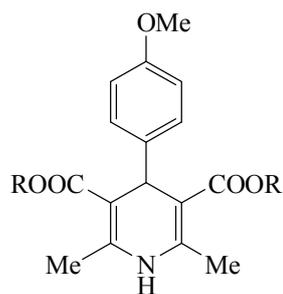


7

- La dihydropyridine comportant le noyau oxazole (composé **8**) a prouvé un effet antagoniste des récepteurs d'histamine *H-2* ⁽³⁸⁾.

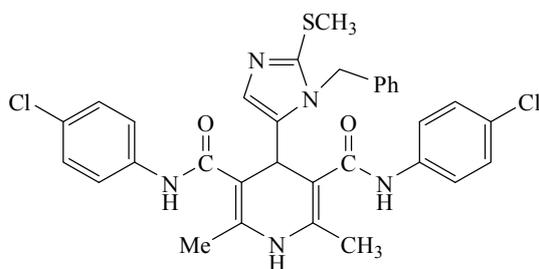
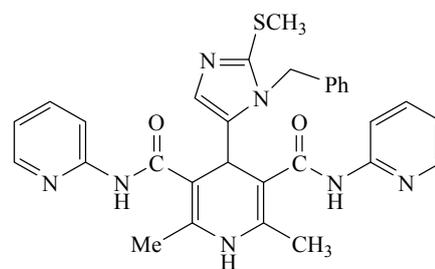
**8**

- Récemment, une nouvelle série de dihydropyridines a été préparée et dont certains dérivés (**9** et **10**) ont montré une activité anti-microbienne contre les agents pathogènes *aspergillus funigatus* et *cauldid Albicos*. Cette dernière est attaquée sélectivement par le composé (**9**) ⁽³⁹⁾.



9- R=Me
10- R=Et

- A. Fassihi et *coll.* ⁽⁴⁰⁾ ont préparé de nouveaux dérivés des 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides, l'étude de leurs activités contre la tuberculose (*M. tuberculosis* H37Rv), montre une puissante activité avec les deux dérivés testés (**11** et **12**).

**11****12**

A travers cette brève étude nous avons essayé de montrer l'importance des produits de Hantzsch dans le domaine thérapeutique.

II-EUDE ET ANALYSE DE LA RÉACTION DE HANTZSCH:

La synthèse de Hantzsch reste jusqu'à nos jours, la méthode la plus exploitée pour la préparation des différents dérivés de la 1,4-dihydropyridine.

Diverses modifications de cette méthode ont été rapportées. Les principaux accès à ces dérivés sont illustrés au **schéma 7**.

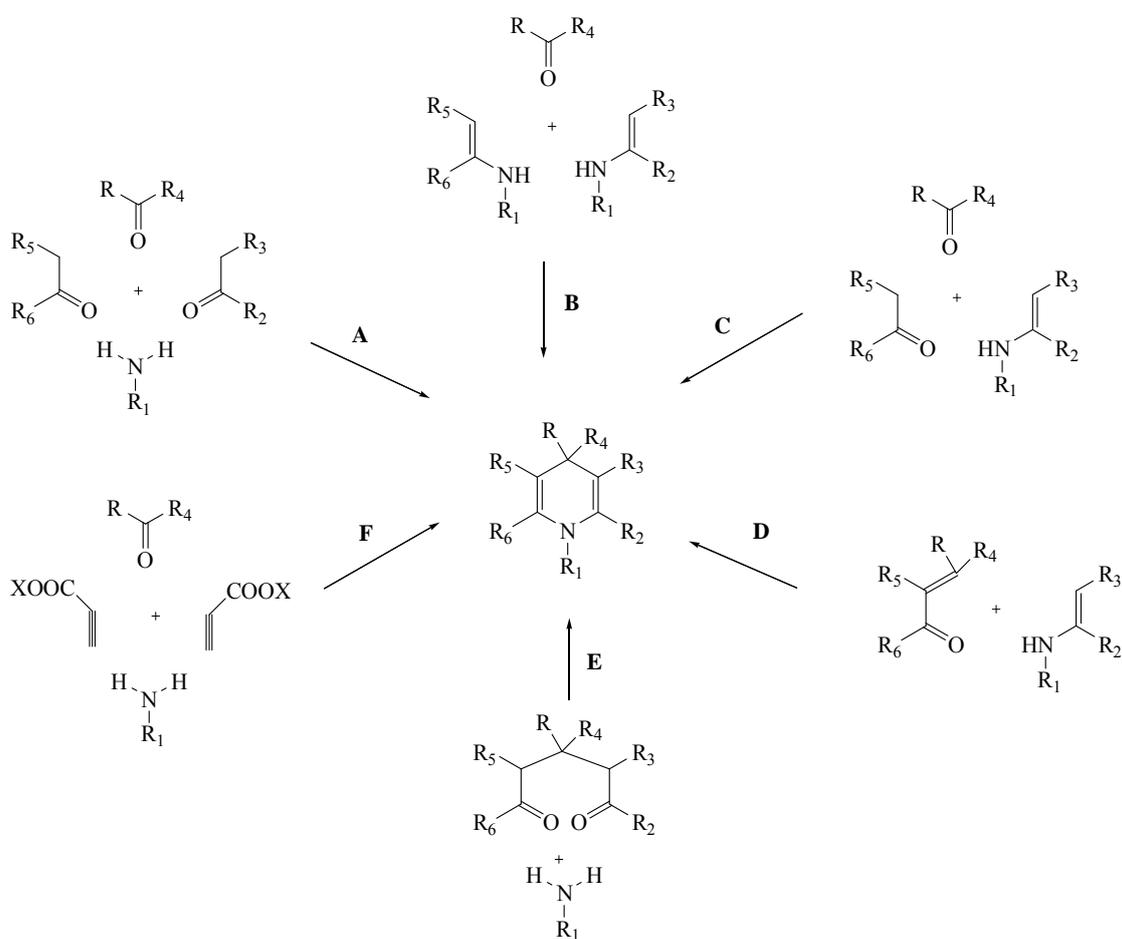


Schéma 7

La même structure de la 1,4-dihydropyridine peut être également obtenue par différentes méthodes :

- le 3-aminocrotonate, et une amine primaire, qui peut remplacer l'acétate d'éthyle et l'ammoniac. (Méthode B)

- une énamine combinée avec un composé à méthylène activé, peut être utilisée pour la préparation de 1,4-dihydropyridine. (Méthode C)
- La condensation de Hantzsch est de type Knoevenagel entre l'aldéhyde et l'acétoacétate d'alkyle pour donner la cétone α,β -insaturée, qui réagit avec une énamine et conduit aux dérivés 1,4-dihydropyridiniques. (Méthode D)
- Plusieurs composés à méthylène activé réagissent avec les aldéhydes pour donner la 1,5-dicétone, qui par condensation avec l'ammoniac donne la 1,4-DHP. (méthode E)
- L'utilisation des dérivés acétyléniques avec les aldéhydes et l'ammoniac (ou amine primaire) est un autre voie de synthèse des 1,4-dihydropyridine-2,6-insaturées. (Méthode F)

A titre d'exemple et selon la méthode D, le traitement d'une cétone α,β -insaturée par le β -aminocrotonate, donne l'intermédiaire 2-hydroxy-6-méthyl-2-trifluorométhyl-1,2,3,4-tétrahydropyridine, qui subit une déshydratation sous l'action de l'oxychlorure de phosphore-pyridine absorbé sur le gel de silice, pour donner les dérivés de 6-méthyl-2-trifluorométhyl-1,4-dihydropyridines avec de bons rendements (73-91%)⁽⁴¹⁾ (**Schéma 8**).

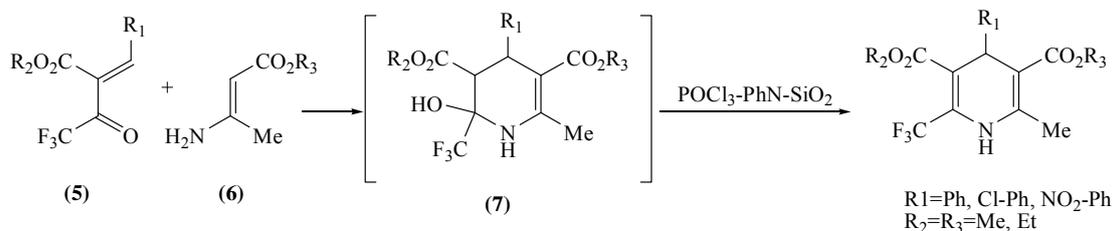
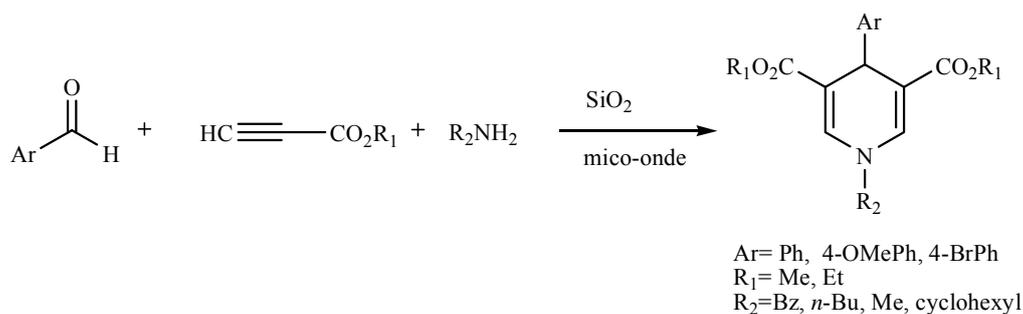


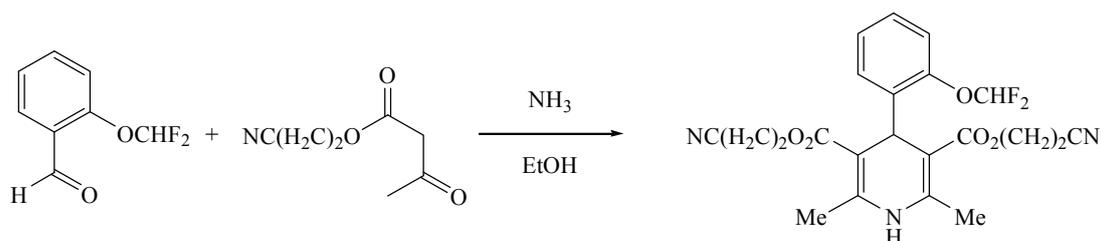
Schéma 8

Selon la méthode F, la condensation des dérivés acétyléniques avec l'aldéhyde et l'ammoniac ou une amine primaire appliquée sous irradiation micro-onde, à partir des dérivés du benzaldéhyde, le propionate d'éthyle et la benzylamine sur un support de gel de silice produit Les 1,4-dihydropyridines avec d'excellents rendements (62-90%)⁽⁴²⁾ (**schéma 9**).

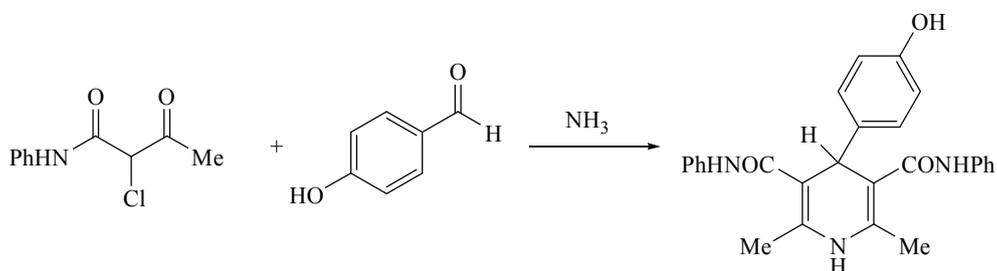
**Schéma 9**

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

- le 2-cyanoéthyl-3-oxobutanoate qui en présence de 2-(difluorométhoxy)benzaldéhyde et de l'ammoniac donne le bi(2-cyanoéthyl)-4-(2-difluorométhoxy)phényl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate.⁽⁴³⁾ (**Schéma 10**).

**Schéma 10**

- la 2-chloroacétoacétanilide réagit avec l'hydroxybenzaldéhyde, l'adduit résultant soumis à l'action de l'ammoniac, donne le 4-(4-hydroxyphényl)-2,6-diméthyl-N,N-diphényl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamide⁽¹⁸⁾ (**schéma 11**).

**Schéma 11**

- l'acétylacétone, utilisée par A. Younessi et *coll.*,⁽⁴⁴⁾ pour préparer le dérivé 4-furyl-2,6-diméthyl-4-dihydropyridine, à partir du 2-furaldéhyde et de l'acétate d'ammonium comme source d'ammoniac (**schéma 12**).

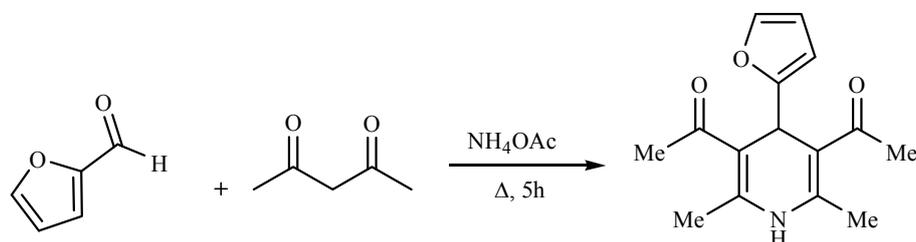


Schéma 12

- Le malonitrile utilisé pour la préparation des dérivés de la 2-amino-3,5-dicyano-6-sulfinylaryl-4-aryl-1,4-dihydropyridine, par une réaction à trois composants avec une série d'aldéhydes et de thiols différemment substitués⁽⁴⁵⁾ (**schéma 13**).

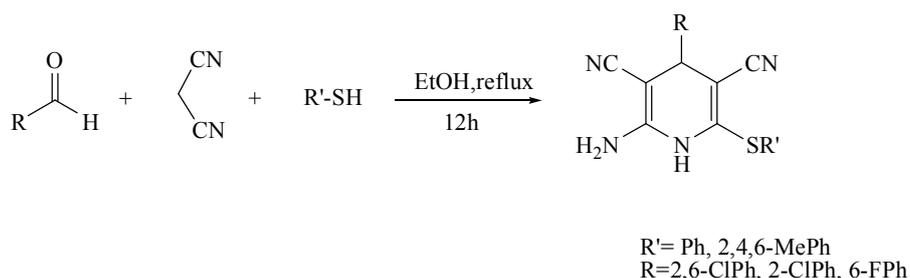
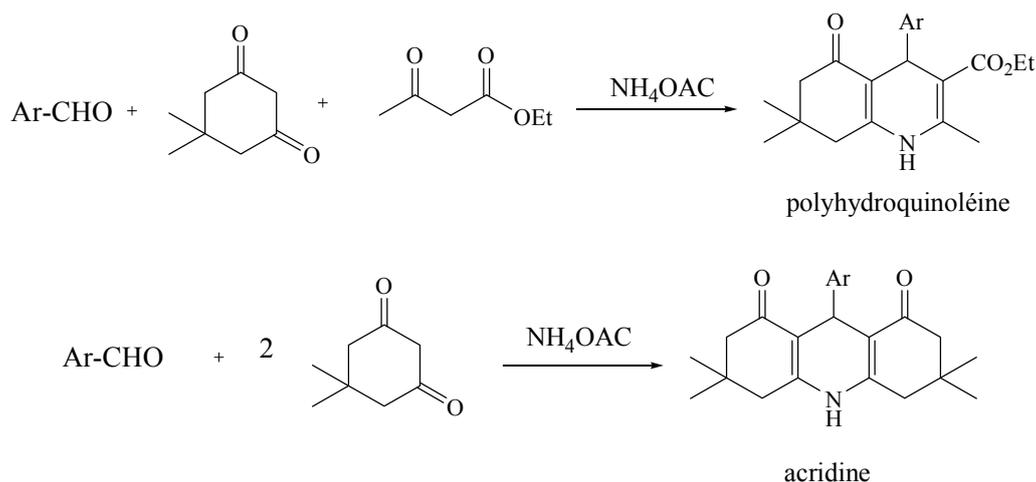


Schéma 13

L'investigation de la réaction de Hantzsch, en modifiant le composé carbonyle à méthylène activé a conduit à une autre classe de composés. En effet l'utilisation d'un équivalent de l'acetoacétate d'éthyle et d'un équivalent de la dimédone dans la condensation classique à trois composants en une seule étape produit les polyhydroquinoléines⁽⁴⁶⁾ correspondants, qui sont structurellement très proches aux DHPs et possèdent par conséquent d'importantes propriétés biologiques et applications médicamenteuses. Tandis que l'emploi de deux équivalents de la dimédone⁽⁴⁷⁾ donne les acridines correspondantes selon le **schéma 14** suivant.

**Schéma 14**

Dans le but d'améliorer les conditions opératoires et de diminuer les temps de la réaction, les travaux ont été orientés vers l'utilisation de catalyseurs.

II-1-Les acides de Lewis :

Parmi les variantes de la réaction de Hantzsch, l'utilisation des acides de Lewis comme catalyseurs a conduit à l'augmentation considérable des rendements sur un grand nombre d'aldéhydes moins réactifs sous les conditions de la réaction de Hantzsch originale. Plusieurs acides de Lewis ont été utilisés avec succès parmi lesquels on peut citer : le chlorure de zinc ($ZnCl_2$)⁽⁴⁸⁾, trifluoroacétate de fer [$Fe(CF_3CO_2)_3$] et le sulfate de trifluorométhane de fer [$Fe(CF_3SO_3)_3$]⁽⁴⁹⁾, le nitrate d'ammonium cérique (CAN)⁽⁵⁰⁾, l'iodotriméthylsilane (TMSCl/NaI)⁽⁵¹⁾, triflate d'ytterbium ($Yb(OTf)_3$)⁽⁵²⁾ et de scandium ($Sc(OTf)_3$)⁽⁵³⁾, Chlorure d'aluminium ($AlCl_3 \cdot 6H_2O$)⁽⁵⁴⁾, sulfate de tétrabutylammonium (TBAH)⁽⁵⁵⁾ et l'acide phénylboronique $PhB(OH)_2$ ⁽⁵⁶⁾....

II-2-Les supports solides :

Durant la dernière décennie d'importants efforts ont été consacrés au développement de catalyseurs supportés sur des phase solide, pour la réaction de chimie fine,⁽⁵⁴⁾ capables de remplacer les catalyseurs solubles.

Parmi les supports solides qui ont été utilisés, le gel de silice imprégné avec le bisulfate de sodium ($SiO_2-NaHSO_4$), comme un catalyseur très peu coûteux et préparé selon des procédures connues.⁽⁵⁸⁾ il a été utilisé dans la préparation des 1,4-DHPs en employant

différents aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques avec des rendements de 75 à 90%.⁽⁵⁹⁾ De même l'acide perchlorate supporté sur la silice ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$),⁽⁶⁰⁾ utilisé dans des conditions exemptes de solvant en chauffant à 80°C, donne des résultats très performants que ce soit au niveau du rendement (86-95%) ou du temps de réaction (20 à 56 mn)

Par ailleurs des métaux nanoparticules, qui ont un effet catalytique considérable dans les réactions d'oxydations des fonctions CO et NO, ainsi que dans l'oxydation des composés organiques volatils,^(61,62) ont été testés dans la cyclocondensation de Hantzsch. En effet le CuO-Nano ⁽⁶³⁾ utilisé dans la préparation de la 1,4-DHP N-substitué et le Ni-nano ⁽⁶⁴⁾ utilisé sous irradiation de micro-onde pour la préparation des polyhydroquinolines, ont montré des résultats très satisfaisants. (**Schéma 15**)

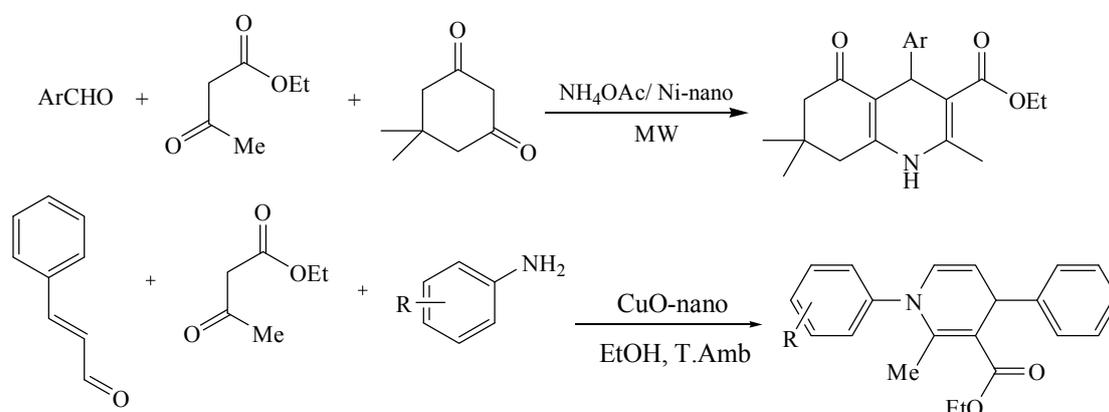


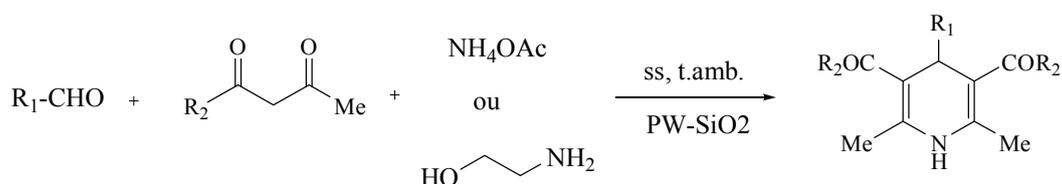
Schéma 15

D'autres catalyseurs solides ont été utilisés tels que la montmorillonite KF supporté sur l'alumine ($\text{KF-Al}_2\text{O}_3$)⁽⁶⁵⁾ et la Mg/Al atomique-hydrotalcite ($\text{MgAl}_2\text{-HT}$)⁽⁶⁶⁾ qui sont révélés très efficaces.

II-3-Les hétéropolyacides

Les hétéropolyacides (HPA) ont l'avantage d'être économiques et environnementalement doux, ils sont utilisés dans divers processus de la synthèse organique, ainsi que dans l'industrie.⁽⁶⁷⁾ Dans la continuité des études menées pour l'utilisation des HPA comme catalyseurs doux dans les préparations chimiques, Heravi et coll.⁽⁶⁸⁾ ont développé la synthèse des polyhydroquinolines via la réaction de Hantzsch en présence d'une quantité catalytique de $\text{K}_7[\text{PW}_{11}\text{CoO}_{40}]$.

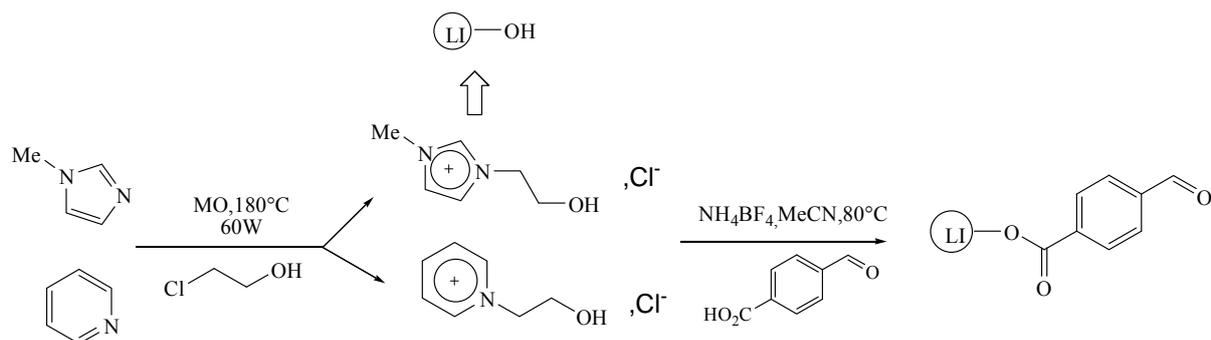
De plus la performance catalitique l'acide tungstophosphorique (PW)⁽⁶⁹⁾, supporté sur les différents oxydes métalliques (SiO₂, Al₂O₃, KSF, K10) et le charbon actif, est évaluée dans la condensation à trois composants entre le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium pour avoir les 1,4-dihydropyridines correspondantes. Le meilleur résultat a été obtenu en présence de 40% de silice comme support. (**Schéma16**)



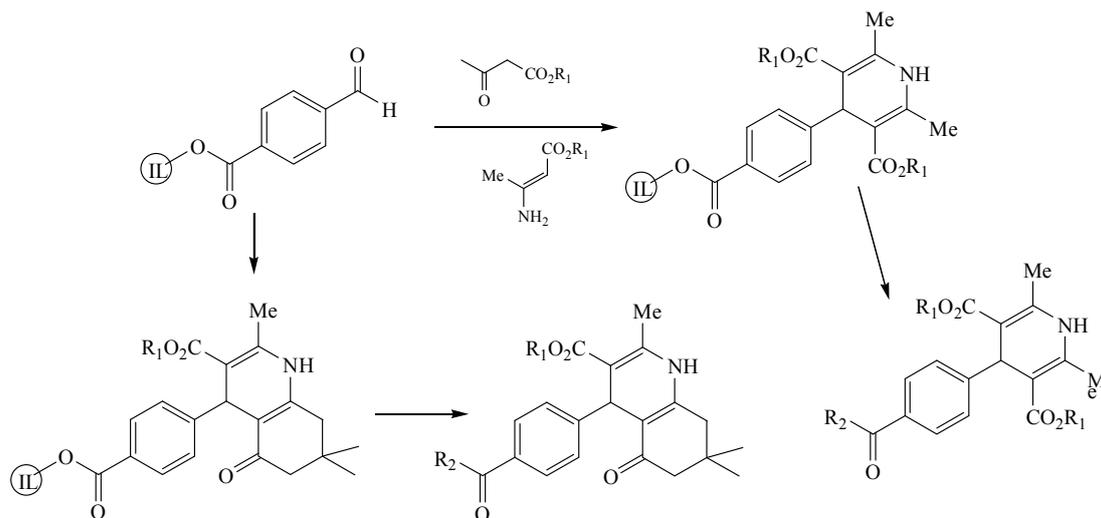
II-4-Les liquides ioniques :

La préparation des 1,4-dihydropyridines selon la méthode de Hantzsch a été investiguée par l'emploi des liquides ioniques comme catalyseurs non toxiques. En effet la 1-n-butyl-3-méthylimidazolium saccharinate [BMIm][Sac]⁽⁷⁰⁾ utilisé en 5 mol% catalyse à la fois la formation des 1,4-dihydropyridines et des 3,4-dihydropyrimidinones correspondantes. Alors que la combinaison de la tétraméthylguanidium trifluoroacétate (TMGT)⁽⁷¹⁾ et l'ultra-son a montré une nette amélioration par rapport à la synthèse effectuée à température ambiante et ce en terme de temps de réaction réduit (1.45-2.30 h) et des rendements élevés (Rdt 84-95%).

De leur part, J.C. leagary et coll.⁽⁷²⁾ ont rapporté l'emploi des liquides ioniques gréffés par des unités de polyéthylène glycol (PEG) comme outil de la synthèse en phase aqueuse. Dans leur étude, ils ont examiné les propriétés chimiques du 1-(2-hydroxyéthyl-3-méthylimidazolium tétraborate [PEG1 mim][BF₄] ou hexafluoroborate [PEG1 mim][PF₆]. L'estérification de ces derniers par l'acide 4-formylbenzoïque, permet de les relier à une fonction aldéhyde.

**Schéma 17**

Dans l'ordre de déterminer l'efficacité de ces aldéhydes greffés sur les liquides ioniques dans la réaction de condensation de Hantzsch, deux méthodes expérimentales ont été utilisées : dans la première, l'aldéhyde lié est traité par un équivalent d'un α -cétoester et un équivalent d'aminocrotonate pour donner la 1,4-DHP ; dans la deuxième, les polyhydroquinolines ont été obtenues sous les mêmes conditions opératoires. (Schéma 18)

**Schéma 18**

II-3-Le micro-onde :

L'irradiation par micro-ondes, émerge de plus en plus comme une technique de choix dans la synthèse des 1,4-dihydropyridines. Elle a été utilisée avec succès pour la première fois par Alajarin et *coll.*⁽⁷³⁾ qui ont préparé des séries 4-aryl-1,4-dihydropyridines, suivant la méthode classique à composants multiples, dans le four domestique, avec des rendements

variant entre 15 et 52% après seulement 4mn. En 1995 le même groupe a étendu son travail en employant l'arylméthylène acétoacétate et l'aminocrotonate.⁽⁷⁴⁾

Plus récemment Zhang et coll.⁽⁷⁵⁾ ont préparé les 1,4-dihydropyridines pour la première fois en absence de solvant, dans le four domestique, à partir de 3-aminocrotonate, méthylacétoacétate et des aldéhydes aromatiques, ils ont noté une légère amélioration des rendements (59-77%) dans un temp de 10 mn. La même réaction réalisée en présence d'éthanol réduit les temps à 3-5 mn.⁽⁷⁶⁾ En 1998, khadilar⁽⁷⁷⁾ a étendue son travail par l'utilisation d'une solution monotropique aqueuse (butylmonoglycolsulphate).

Le couplage des micro-ondes avec l'emploi des supports solides minéraux ont été finalement exploités par Suárez et coll.⁽⁷⁸⁾ pour synthétiser les DHPs en 6 minutes et avec des rendements supérieurs à 85%. En 2001 un réacteur à signal unique (smith synthesizeur du personnel chemistry upscale, suède) a été utilisée pour accélérer la préparation des 1,4-DHPs, la comparaison des résultats obtenues avec le micro-onde domestique n'apparaît pas très bénéfique (Rdt=53-92%).⁽⁷⁹⁾

II-5-Autres catalyseurs:

L. Nagarapu et coll.⁽⁸⁰⁾ ont étudié pour la première fois l'application d'un nouveau catalyseur hétérocycle, en l'occurrence la MCM-41 pour la synthèse des dérivés de la polyhydroquinoléine. La condensation de type de Hantzsch est réalisée en une seule étape sans l'emploi de solvant à 98°C selon le **schéma 19** suivant.

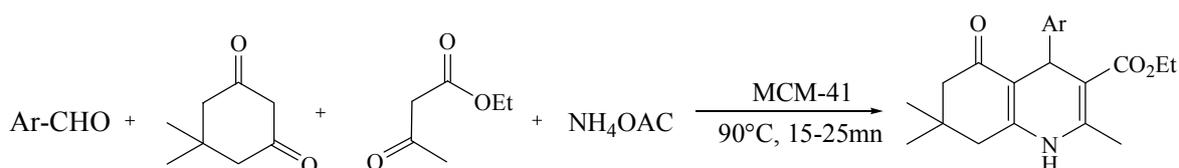
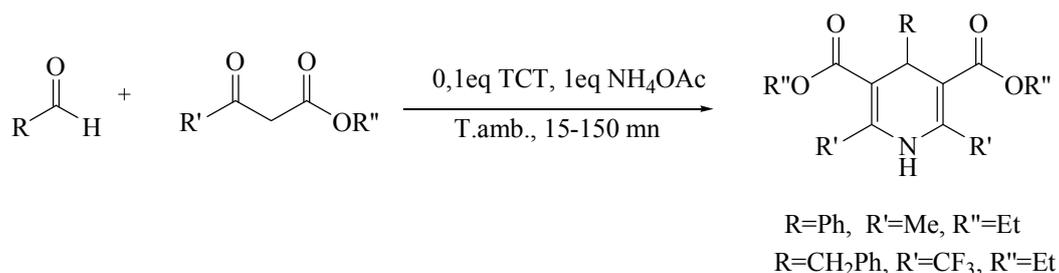
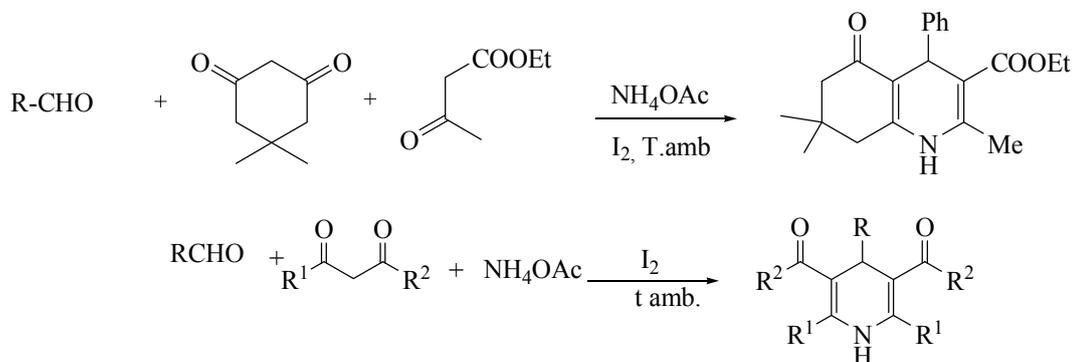


Schéma 19

Récemment, l'acide chlorhydrique (HCl) produit *in situ* à partir du 2,4,6-trichloro[1,3,5]triazine (TCT) a été utilisé aussi comme catalyseur dans la réaction de Hantzsch. En absence de solvant et à température ambiante, les dérivés de la 1,4-dihydropyridine ont été obtenus avec de bons rendements⁽⁸¹⁾ (**schéma 20**).

**Schéma 20**

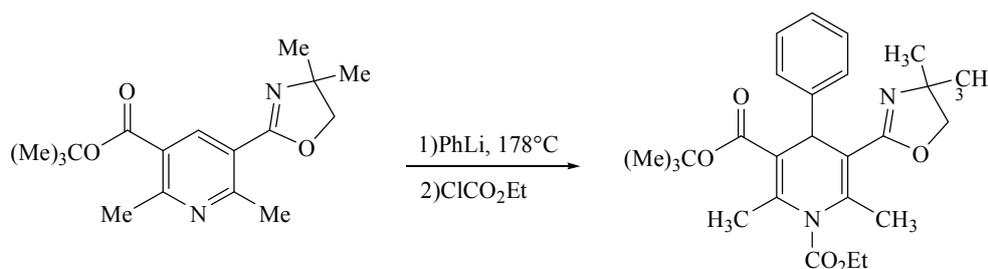
L'iode moléculaire (I_2)⁽⁸²⁾ est une autre variante de la réaction, qui a pris une appréciable place dans la réaction de Hantzsch, il a été utilisé pour la préparation d'une large gamme des DHPs, les réactions réalisées à température ambiante dans l'éthanol ou le méthanol selon le schéma 21 donnent les aduits de Hantzsch correspondants avec d'excellents rendements.⁽⁸³⁾

**Schéma 21**

II-5-Autres Méthodes :

L'accès aux dérivés 1,4-dihydropyridiniques, partant du noyau pyridinique, ou du sel de pyridinium est une autre voie qui a été suivie dans plusieurs procédures.

L'attaque nucléophile du phényllitium en position quatre de la pyridine, suivie d'une acylation donne le 5-(4,4-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2,6-diméthyl-4-phénylnicotinate de *tert*-butyle, avec un rendement de 67%.⁽⁸⁴⁾ (Schéma 22).

**Schéma 22**

L'iodure de 3,5-Bis(triméthylsilyl)-1-méthyl-4-thiophénylpyridinium, additionné à un mélange de malonitrile et l'éthanolate de sodium dans l'éthanol, donne la 1,4-dihydropyridine correspondante⁽⁸⁵⁾, selon le **schéma 23**

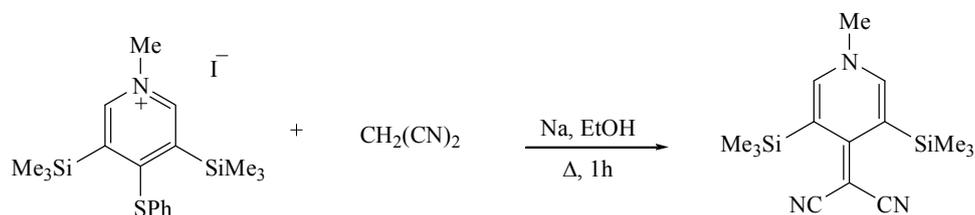


Schéma 23

La réaction d'un organométallique (réactif de Grignard) sur le sel de pyridinium, suivie d'une acylation par l'anhydride du trichloroacétyle, donne après déprotonation le 4-aryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle correspondant⁽⁸⁶⁾ (**schéma 24**).

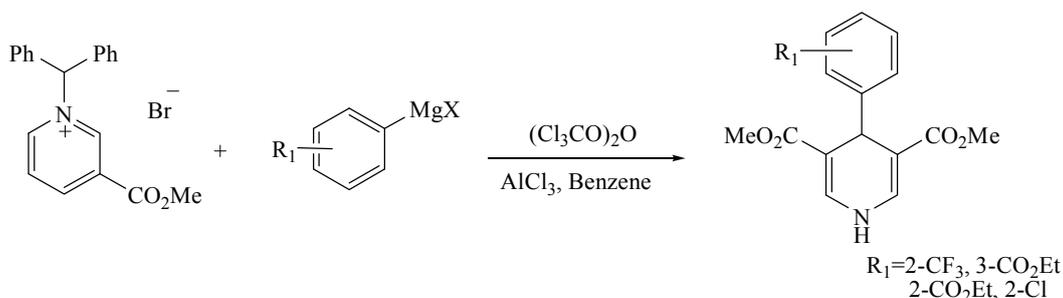


Schéma 24

La réduction du sel de pyridinium a été aussi employée pour obtenir la 1,4-dihydropyridine : l'utilisation de dithionite de sodium (Na₂S₂O₄) sur le sel 3-éthylindole pyridinium conduit à la 1,4-dihydropyridine correspondante⁽⁸⁷⁾ selon le **schéma 25**.

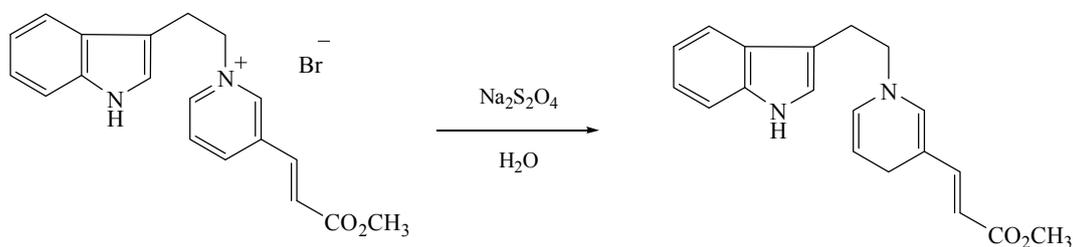


Schéma 25

III-RÉSULTATS ET DISCUSSION:

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

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

- La triphenylphosphine (PPh₃).
- La triéthylamine (NEt₃)

La triphenylphosphine été employée avec succès comme catalyseur de la réaction de Biginelli.⁽⁸⁸⁾ Nous rapportons maintenant l'utilisation de cette dernière comme un nouveau catalyseur dans la cyclocondensation de Hantzsch.

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

Dans une première expérience, le benzaldéhyde **1**, l'acétoacétate d'éthyle **2** et l'acétate d'ammonium **3** utilisé dans les proportions respectives 1/2/2 sont mis à réagir ensemble à reflux de l'éthanol. Après 18 heures, seulement 36% du produit **4f** ont été obtenus.

Ensuite nous avons étudié la même réaction en proposant deux nouveaux catalyseurs à caractère basique selon le schéma 26 suivant.

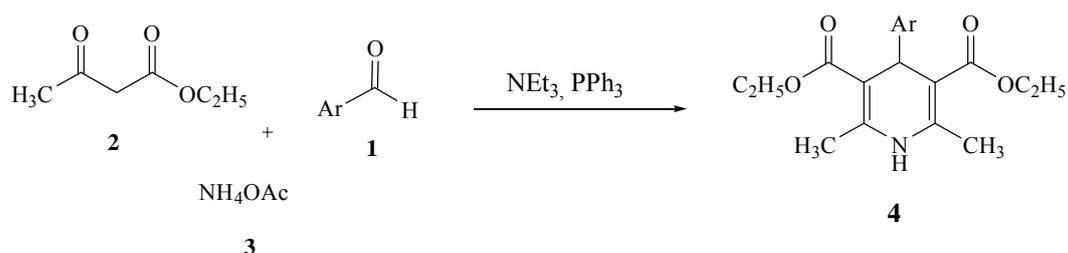


Schéma 26

III-1-Optimisation des conditions :

Pour optimiser les conditions réactionnelles, afin d'améliorer les rendements, la triphenylphosphine a été utilisée en quantité catalytique (10 mol %). Sous des conditions

similaires, la vitesse de la réaction a manifestement augmentée (85%). Nous avons par la suite varié les quantités du catalyseur utilisé (la triphénylphosphine ou la triéthylamine) de 2% à 50%. On a trouvé que 20 mol % à un effet important sur le rendement; la PPh₃ donne 94% en produit de Hantzsch tandis que la NEt₃ donne 83%, par ailleurs l'utilisation de 50% de ce dernier catalyseur a diminué le rendement à 25%.

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

Entrée	Catalyseur (mol %)	catalyseur	Rendement (%)
1	-	-	36
2	2	PPh ₃ ^(a)	74
		NEt ₃ ^(b)	71
3	5	PPh ₃	78
		NEt ₃	74
4	10	PPh ₃	85
		NEt ₃	76
5	20	PPh ₃	94
		NEt ₃	83
6	50	PPh ₃	80
		NEt ₃	25

(a) 3-nitro-benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, EtOH, reflux.

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

Par la suite nous avons voulu améliorer ces résultats en faisant varier le solvant. La réaction est alors réalisée au reflux d'éthanol, acétonitrile, du tétrahydrofurane, de l'eau et sans solvant à 80°C. On constate que pour la PPh₃ l'utilisation de l'éthanol comme solvant donne le meilleur rendement (94%), par contre avec la NEt₃ la réaction effectuée sans l'emploi de solvant fournit la DHP avec un rendement plus satisfaisant (89%).

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

Entrée	solvent	catalyseur	Temperature	Rendement (%)
7	THF	PPh ₃ ^(a)	Reflux	40
		NEt ₃ ^(b)		35
8	CH ₃ CN	PPh ₃	Reflux	75
		NEt ₃		65
9	H ₂ O	PPh ₃	Reflux	66
		NEt ₃		51
10	-	PPh ₃	80°C	72
		NEt ₃		89

(a) 3-nitro-benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium

(b) benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium.

Dans le but de déterminer l'efficacité de la triphenylphosphine comme catalyseur de la réaction de Hantzsch, la même réaction a été effectuée avec d'autres catalyseurs, des acides de Lewis commerciaux, en l'occurrence le chlorure de fer (FeCl₃.6H₂O), le chlorure de ruthénium (RuCl₃) et le bromure d'indium (InBr₃), les résultats montrent que la triphenylphosphine est plus efficace que certains acides de Lewis.

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

Entrées	catalyseur	Catalyseur (mol %)	Rendement ^(a) (%)
11	FeCl ₃ .6H ₂ O	20	81
12	RuCl ₃	20	68
13	InBr ₃	20	76

(a) 3-nitro-benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, sans solvant, 80°C

III-2-Généralisation de la réaction:

Compte tenu de ces résultats, nous avons sélectionné les conditions réactionnelles optimisées pour déterminer l'ampleur et les alternatives catalytiques qu'offrent la triphenylphosphine et la triéthylamine pour cette réaction. Toute une librairie d'aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques substitués a été employée selon la même procédure.

Les résultats obtenus avec la PPh₃ sont réunis dans le Tableau 4. Tandis que ceux obtenus avec la triéthylamine sont réunis dans le tableau 5.

Tableau 4: Propriétés physiques et rendements des 1,4-DHPs catalysées par la PPh₃

Entrées	Produits ^b	Ar	temps (h)	Rendement ^(a) (%)	T. fus. (°C)
1	4a	C ₆ H ₅	5	72	156-158
2	4c	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄	4	90	136-138
3	4e	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄	3	75	158-160
4	4f	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄	5	94	163-165
5	4g	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	2	92	130-132
6	4i	4-(Br)-C ₆ H ₄	4	93	162-164
7	4j	3-(Cl)-C ₆ H ₄	3	85	140-142
8	4k	4-(Cl)-C ₆ H ₄	2	81	145-147
9	4m	3,5-(Cl)-C ₆ H ₄	4	80	129-131
10	4n	CH=CHPh	4	95	145-147
11	4o	2-Thienyl	5	91	172-174
12	4p	2-furyl	5	94	160-162

(a) rendement en produit pur. (b) dérivés de benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, 20 mol.% de PPh₃, EtOH, reflux.

La chimie du bore a connu un essor considérable depuis la description de la réaction d'hydroboration en 1957,⁽⁸⁹⁾ en effet l'utilisation des dérivés borylés dans la formation de la liaison carbone-carbone constitue une méthode de choix, on relève plusieurs axes de développement de cette chimie tel que : la réaction de Suzuki,⁽⁹⁰⁾ la réaction des allylboranes avec les carbonyles,⁽⁹¹⁾ la réaction des enolates de bore,⁽⁹²⁾ la réaction de Matteson et coll.,⁽⁹³⁾ la réaction de Pétasis⁽⁹⁴⁾...etc.

Vue cet intérêt et pour élargir le domaine d'application de la réaction de Hantzsch nous avons orienté nos travaux vers la diversification des aldéhydes aromatiques utilisés.

Nous avons employées des dérivés de l'acide formylphenylboronique, et on a pu obtenir quatre nouveaux produits de Hantzsch avec des bons rendements (64 à 90%) et des temps de réaction variant entre 75 et 90 mn.

Tableau 5: Propriétés physiques et rendements des 1,4-DHPs catalysées par la NEt_3 .

entrée	Produit	Ar	Temp. (h)	Rendement ^(a) (%)	T.fus. (°C)
1	4a	C_6H_5	3	89	157-159
2	4b	3-(Me)- C_6H_4	4	74	122-124
3	4c	4-(Me)- C_6H_4	4	59	136-138
4	4d	2-(OMe)- C_6H_4	2	70	157-159
5	4e	4-(OMe)- C_6H_4	3	87	158-160
6	4f	3-(NO ₂)- C_6H_4	3	66	163-165
7	4h	4-(OH)- C_6H_4	2	79	230-232
8	4j	3-(Cl)- C_6H_4	3	86	171-173
9	4l	2.6-(Cl)- C_6H_3	2	63	130-132
10	4m	3.5-(Cl)- C_6H_3	2	52	128-130
11	4n	$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	4	70	148-150
12	4o	2-thiényl	3	83	141-143
13	4p	2-furyl	2	68	160-162
14	4q	3,4-dioxyméthylène- C_6H_3	1	45	128-130
15	4r	2-B(OH) ₂ - C_6H_4	2	90	190-192
16	4s	3-B(OH) ₂ - C_6H_4	2	64	300-302
17	4t	4-B(OH) ₂ - C_6H_4	2	91	298-300
18	4u	3-B(OH) ₂ .furyl	2	80	148-150

(a) rendement en produit pur

(b) dérivés du benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate d'ammonium, 20 mol.% de NEt_3 , sans solvant, 80°C.

En général la réaction de Hantzsch a donné des bons résultats que ce soit avec les aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs, ou bien les aldéhydes hétérocycliques.

Avec la triphenylphosphine : quelque soit le substituant du benzaldéhyde, les rendements restent excellents. On note tout de même que le meilleur rendement est obtenu avec la cinamaldéhyde (95%), alors que le benzaldéhyde ne donne qu'un rendement de 72%.

Les aldéhydes hétéro-aromatiques (2-thienylcarboxaldéhyde et le 2-furylcarboxaldéhyde) réagissent activement sous ces conditions réactionnelles et permettent de fournir les DHPs correspondantes avec également de très bons rendements (91 et 94%).

Avec la triéthylamine : dans ce cas le meilleur rendement est obtenu avec le benzaldéhyde et le *p*-anisaldéhyde. Les aldéhydes aromatiques bisubstitués (3,5-dichloro-benzaldéhyde, 2,6-dichloro-benzaldéhyde) donnent des rendements moyens (52 et 63%) ; par ailleurs le 2,3-dioxyméthylène-benzaldéhyde donne 45% de la DHP correspondante.

Les rendements obtenus avec les aldéhydes aromatiques portant la fonction acide borique (B(OH)₂) sont nettement meilleurs que ceux obtenus avec les aldéhydes aromatiques utilisés habituellement.

La comparaison des rendements entre les deux catalyseurs montre un rendement plus élevé avec la PPh₃, les rendements varient entre 72 et 95%, par contre avec la triéthylamine ils varient entre 45 et 87 %. Quant aux temps des réactions, ils sont globalement plus courts en utilisant la triéthylamine comme catalyseur.

II-3-Etude du mécanisme:

D'après les mécanismes réactionnels rapportés dans la littérature, la première étape de cette réaction peut être visualisée par la formation de produit de Knoevenagel **2.a** catalysée par la PPh₃ (ou NEt₃), le deuxième intermédiaire clé est l'ester énamine **2.b**, issu de la condensation du deuxième équivalent de l' α -cétoester avec l'ammoniac.

La condensation de ces deux intermédiaires forme une chaîne ouverte, qui par cyclisation intramoléculaire fournit la 1,4-dihydropyridine **4** (**figure 1**).

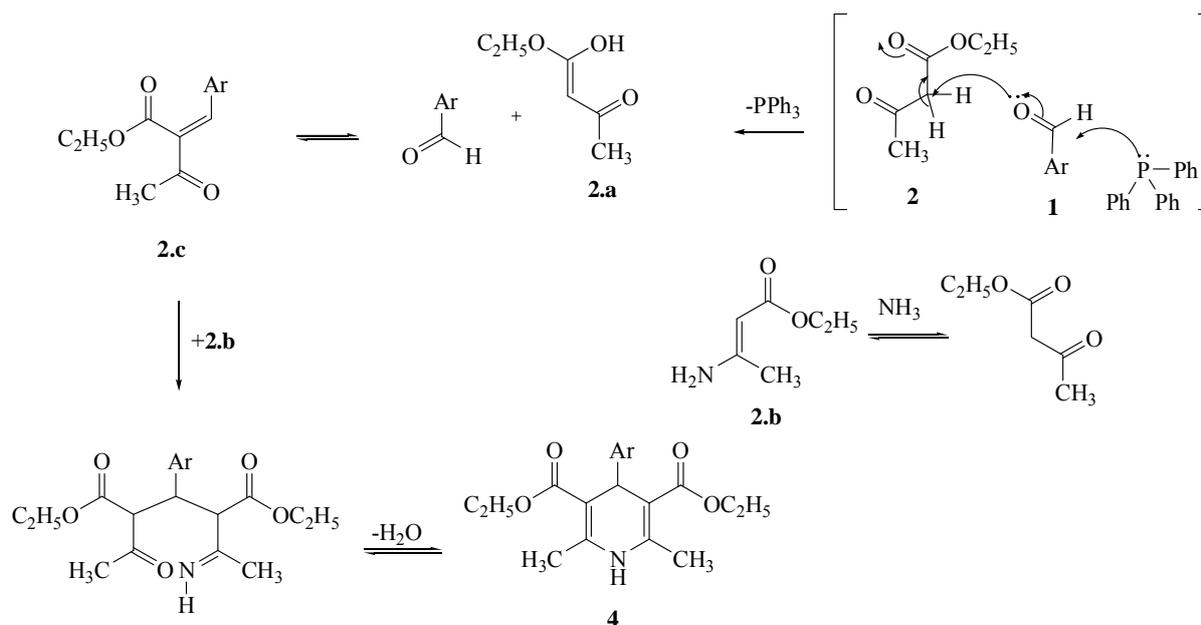


Figure 1

II-4-Etude spectrale:

Tous les produits de Hantzsch ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles dont l'infrarouge et les spectroscopies RMN¹H, RMN¹³C et aussi par comparaison avec des échantillons authentiques.

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

Spectroscopie RMN¹H : Les données de la RMN du proton rassemblées dans les **tableaux 6** et **7** sont en bon accord avec les structures proposées des dihydropyridines préparées, ainsi que celles rapportées dans la bibliographie.

Les dérivés de la 1,4-dihydropyridine obtenus sont caractérisés en RMN¹H par la disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons du noyau 1,4-dihydropyridine formé.

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

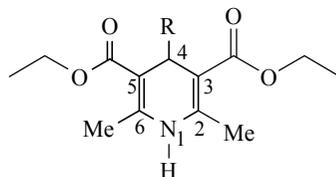
Le proton H₄ résonne sous forme d'un singulet à environ 5.00 ppm; Celui-là donne pour la DHP **4n** un doublet à 4.65 ppm ($J= 5.9$ Hz) car il s'est couplé avec un proton du groupement éthylénique en position 4. On notera également l'apparition de deux nouveaux signaux correspondants aux groupements méthylène et méthyle de la fonction ester, l'un sous forme de quadruplet entre 4.29-4.02 ppm et l'autre sous forme de triplet entre 1.79-1.19 ppm avec la même constante de couplage $J=7.1$ Hz, suivie d'un singulet de l'intégration 6H caractéristique des deux groupements méthyle à environ 2.30 ppm. Pour le composé **4n** ces groupement ne sont pas identiques, et apparaissent sous forme de deux signaux avec la même allure (t, q), avec une intégration de 2H et 3H respectivement.

Pour les dérivés de l'acide boronique les signaux des groupements hydroxyle apparaissent sous forme de larges singulets entre 8.61-7.16 ppm.

Les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle [7.76-6.17] ppm dont la multiplicité varie d'un composé à un autre et ce suivant les substituants sur le noyau aromatique.

Spectroscopie RMN ¹³C: L'attribution des principaux signaux en RMN ¹³C est récapitulée dans le **Tableau 8**.

L'analyse spectrale des composés préparés montre l'existence d'un signal à champ magnétique faible entre 168.3 et 166.9 ppm correspondant au groupement carbonyle de la fonction ester (CO), les autres carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 158.8 et 100.3 ppm, alors que les deux carbones quaternaires équivalents C_{3'} et C_{5'} résonnent à environ 103.0 ppm, suivie suivis du carbone C-4 qui sort vers 33.3 jusqu'à 54.8 ppm. Le signal observé entre 61.1-55.4 ppm est celui du groupement éthyle de l'ester CO₂Et, leur méthyle résonne à environ 14.3 ppm. Les autres signaux situés aussi à champs fort, sont ceux des groupements méthoxyles et méthyles liés au noyau aromatique à 55.1, 21.4 et 20.9 ppm. Le groupement méthylène du composé **4q** résonne à 100.9 ppm.



4a/ R=Ph
 4b/ R=3-MePh
 4c/ R=4-MePh
 4d/ R=2-OMePh
 4e/ R=4-OMePh
 4f/ R=3-NO₂MePh
 4g/ R=4-NO₂Ph
 4h/ R=3-OHPh

4i/ R=4-BrPh
 4j/ R=3-ClPh
 4k/ R=4-ClPh
 4l/ R=2,6-ClPh
 4m/ R=3,5-ClPh
 4n/ R=CH=CHPh
 4o/ R=2-thiényl
 4p/ R=2-furyl
 4q/ R=3,4-dioxyméthylènePh

Tableau 6 : données spectroscopiques en RMN ¹H des dérivés de la 1,4-dihydropyridine (δ ppm, J HZ)

Comp.	R			NH	H ₄	OCH ₂ CH ₃		CH ₃	
						OCH ₂	CH ₃		
4-a	7.32-7.11, m, 5H			-	6.07, s, 1H	5.00, s, 1H	4.11, q, 4H $J=7.1$	1.23, t, 6H $J=7.1$	2.32, s, 6H
4-b	7.17-7.11, m, 3H	7.04, s, 1H		2.30, s, 3H	6.44, s, 1H	4.98, s, 1H	4.13, q, 4H $J=7.1$	1.24, t, 6H $J=7.1$	2.30, s, 6H
4-c	7.23, d, 2H $J=7.8$	7.05, d, 2H $J=7.8$		2.29, s, 3H	6.93, s, 1H	5.00, s, 1H	4.08, q, 4H $J=7.1$	1.25, t, 6H $J=7.1$	2.29, s, 6H
4-d	6.76-6.95 (m, 2H)	7.09, dd, 1H $J=8.7, 7.7$	7.24, d, 1H $J=8.7$	3.76, s, 3H	6.60, s, 1H	5.28, s, 1H	4.02, q, 4H $J=7.1$	1.19, t, 6H $J=7.1$	2.23, s, 6H
4-e	7.34, d, 2H $J=8.6$	6.76, d, 2H $J=8.6$		3.76, s, 3H	6.09, s, 1H	4.94, s, 1H	4.08, q, 4H $J=7.1$	1.24, t, 6H $J=7.1$	2.31, s, 6H
4-f	6.76-6.90, m, 3H	7.04, dd, 1H $J=6.1$		-	5.85, s, 1H	5.34, s, 1H	4.13, q, 4H $J=7.1$	1.28, t, 6H $J=7.1$	2.30, s, 6H
4-g	8.14, d, 2H $J=8.6$	7.50, d, 1H $J=8.6$		-	6.16, s, 1H	5.10, s, 1H	4.13, q, 4H $J=7.1$	1.23, t, 6H $J=7.1$	2.35, s, 6H
4-h	7.58, d, 2H $J=8.2$	7.19, d, 2H $J=8.2$		8.71, s, 1H	6.03, s, 1H	5.37, s, 1H	4.57, q, 4H $J=7.1$	1.79, t, 6H $J=7.1$	2.84, s, 6H

4-i	7.34, d, 2H $J=8.4$	7.18, d, 1H $J=8.4$		-	5.77, s, 1H	5.32, s, 1H	4.12, q, 4H $J=7.1$	1.24, t, 6H $J=7.1$	2.34, s, 6H
4-j	7.24, s, 1H	7.21-7.10, m, 3H		-	6.28, s, 1H	4.97, s, 1H	4.11, q, 4H $J=7.1$	1.23, t, 6H $J=7.1$	2.31, s, 6H
4-k	7.23-7.19, m, 4H			-	5.88, s, 1H	4.77, s, 1H	4.11, q, 4H $J=7.2$	1.24, t, 6H $J=7.2$	2.33, s, 6H
4-l	7.31, d, 1H ³ $J=7.5$	7.13, dd, 1H $J=7.5, J=7.0$	7.31, d, 1H ³ $J=7.5$	-	6.37, s, 1H	5.02, s, 1H	4.10, q, 4H $J=7.1$	1.24, t, 6H $J=7.1$	2.30, s, 6H
4-m	7.37-7.09, m, 3H			-	6.18, s, 1H	4.95, s, 1H	4.13, q, 4H $J=7.1$	1.25, t, 6H $J=7.1$	2.34, s, 6H
4-n	7.35-7.15, m, 5H	6.32-6.18, m, 2H		-	6.10, s, 1H	4.65, d, 1H ³ $J=5.9$	4.21, q, 4H $J=7.1$	1.31, t, 6H $J=7.1$	2.34, s, 6H
4-o	7.06, d, 1H $J=4.9$	6.86, dd, 1H $J=4.9, 3.4$	6.81, d, 1H $J=3.4$	-	6.29, s, 1H	5.36, s, 1H	4.16, q, 4H $J=7.1$	1.28, t, 6H $J=7.1$	2.32, s, 6H
4-p	5.92, d, 1H $J=3.1$	6.19, dd, 1H $J=3.1, 1.8$	7.19, d, 1H $J=1.8$	-	6.62, s, 1H	5.19, s, 1H	4.15, q, 4H $J=7.1$	1.25, t, 6H $J=7.1$	2.29, s, 6H
4-q	6.83, s, 1H	6.74, d, 1H $J=8.0$	6.69, d, 1H $J=8.0$	5.91, s, 2H	5.87, s, 1H	5.52, s, 1H	4.29-4.08, m, 4H	1.22, t, 3H. $J=7.1$ 1.30, t, 3H. $J=7.1$	2.21, s, 3H 2.39, s, 3H

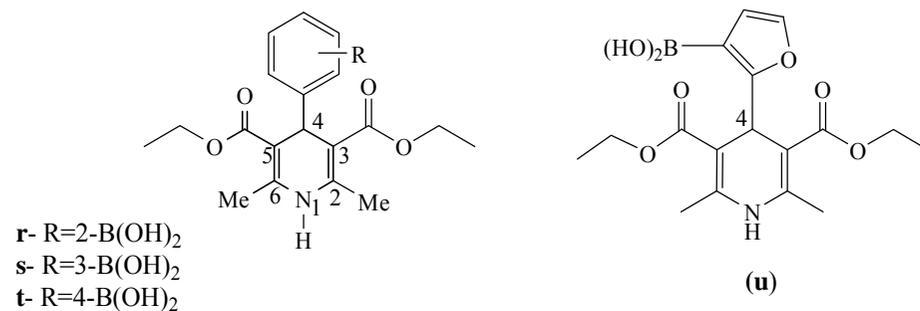
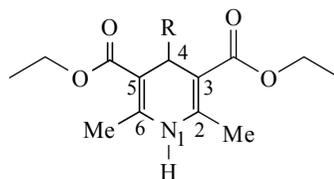


Tableau 7 : données spectroscopiques en RMN ¹H des dérivés de la 1,4-dihydropyridine (δ ppm, J HZ)

Comp.	Ar		R	NH	H ₄	OCH ₂ CH ₃		CH ₃
						OCH ₂	CH ₃	
4-r	7.34-7.25, m, 4H		8.61, ls, 2H	5.96, s, 1H	5.03, s, 1H	4.02, q, 4H <i>J</i> =7.1	1.14, t, 6H <i>J</i> =7.1	2.26, s, 6H
4-s	7.82-6.60, m, 4H		8.25, ls, 2H	5.36, s, 1H	4.95, s, 1H	3.96, q, 4H <i>J</i> =7.1	1.06, t, 6H <i>J</i> =7.1	2.31, s, 6H
4-t	7.59, d, 2H ³ <i>J</i> =7.8	7.18, d, 2H ³ <i>J</i> =7.8	7.80, ls, 2H	4.87, s, 1H	4.67, s, 1H	4.01, q, 4H <i>J</i> =7.1	1.11, t, 6H <i>J</i> =7.1	2.50, s, 6H
4-u	6.17, d, 1H ³ <i>J</i> =3.0	5.90, d, 1H ³ <i>J</i> =3.0	7.16, ls, 2H	6.78, s, 1H	5.18, s, 1H	4.20, q, 4H <i>J</i> =7.1	1.23, t, 6H <i>J</i> =7.1	2.27, s, 6H



4a/ R=Ph
 4b/ R=3-MePh
 4c/ R=4-MePh
 4d/ R=2-OMePh
 4e/ R=4-OMePh
 4f/ R=3-NO₂MePh
 4g/ R=4-NO₂Ph
 4h/ R=3-OHPh
 4i/ R=4-BrPh
 4j/ R=3-ClPh
 4k/ R=4-ClPh

4l/ R=2,6-ClPh
 4m/ R=3,5-ClPh
 4n/ R=CH=CHPh
 4o/ R=2-thiényl
 4p/ R=2-furyl
 4q/ R=3,4-dioxyméthylènePh
 4r/ R=2-B(OH)₂Ph
 4s/ R=3-B(OH)₂Ph
 4t/R=4-B(OH)₂Ph
 4u/R=3-B(OH)₂furyl

Tableau 8: RMN ¹³C des dérivés 1,4-dihydropyridine

Comp.	CO	R		C _{3α} , C _{5α}	C _{4α}	OCH ₂ CH ₃		CH ₃
						OCH ₂	CH ₃	
4-a	167.7	147.8-125.7	-	103.9	39.5	59.7	14.2	19.4
4-b	167.8	147.8-125.0	21.4	103.7	39.5	59.7	14.2	19.2
4-c	168.1	144.9-126.3	20.9	103.6	39.1	59.5	14.2	19.4
4-d	168.3	156.9-110.5	55.1	102.6	35.1	59.4	14.2	18.9
4-e	167.8	157.8-113.1	55.1	104.1	38.7	59.7	14.2	19.4
4-f	167.6	151.7-123.1	-	103.1	34.3	60.0	14.3	19.1
4-g	167.2	155.2-123.6	-	103.0	40.1	60.3	14.2	19.5

4-h	167.8	148.5-127.9	-	103.9	39.5	59.8	14.1	19.3
4-i	167.8	142.3-127.9	-	103.9	39.4	59.8	14.1	19.3
4-j	167.5	149.8-126.2	-	103.3	39.6	59.8	14.2	19.3
4-k	167.5	146.3-127.9	-	103.8	39.2	59.9	14.3	19.6
4-l	167.5	151.6-123.0	-	103.2	34.4	59.9	14.3	19.3
4-m	167.2	151.0-126.2	-	103.0	39.8	60.0	14.2	19.5
4-n	167.7	145.1-118.1	-	103.1	36.5	59.8	14.4	19.4
4-o	167.5	151.6-123.1	-	103.3	34.3	60.0	14.3	19.4
4-p	167.7	158.8-100.3	-	104.3	33.3	59.8	14.2	19.1
4-q	167.9/ 166.9	154.3-110.4	100.9	107.1/ 108.0	54.8	59.6/60.0	14.3	19.6/21.2
4-r	168.7	153.1-125.8	-	103.7	38.8	60.1	14.6	19.1
4-s	167.2	150.7-128.7	-	103.3	39.0	69.7	14.4	19.0
4-t	167.8	150.4-127.2	-	102.9	39.5	59.4	14.2	18.9
4-u	167.7	158.8-100.1	-	104.3	33.3	59.7	14.2	19.1

IV- CONCLUSION

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

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

Pour notre part, nous avons trouvé que des bases telles que la triphénylphosphine et la triéthylamine, utilisées pour la première fois dans la réaction de Hantzsch, sont hautement efficaces pour la synthèse d'une large série des dérivés 1,4-dihydropyridines via la condensation à trois composants d'un aldéhyde, d'acétoacétate d'éthyle et d'acétate d'ammonium en une seule opération.

On a, également, préparé quelques molécules originales en utilisant des dérivés de l'acide formylboronique. Ainsi quatre 1,4-dihydropyridines ont été obtenues avec des rendements élevés ou quantitatifs après des temps de réactions relativement courts.

V. PARTIE EXPERIMENTALE

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

Méthode A:

Un mélange d'aldéhyde **1** (2 mmol), d'acétoacétate d'éthyle **2** (4 mmol), d'acétate ammonium **3** (4 mmol) et de triphénylphosphine (20 mmol %), est chauffé à reflux d'éthanol (5 ml) pendant 2 à 5 heures.

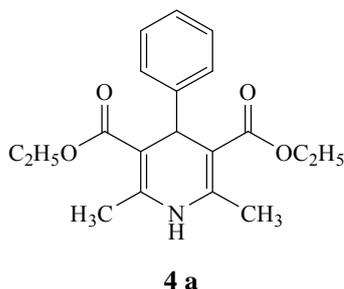
Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide et extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies seront séchées sur Na₂SO₄ et concentrées. Les produits bruts ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol pour produire les 1,4-dihydropyridines **4** avec 72-95% de rendements.

Méthode B :

A une solution d'aldéhyde **1** (2 mmol), d'acétoacétate d'éthyle **2** (4 mmol), d'acétate ammonium **3** (4 mmol), sont additionnés (20 mmol.%) de triéthylamine. Le mélange est chauffé à 80°C, sans solvant, pendant 45-240 mn. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide et extrait par l'acétate d'éthyle. Les produits bruts ont été purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

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

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



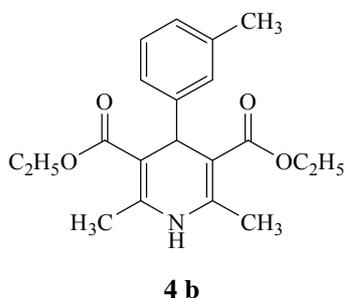
Rdt: (méthode A/B) =72/89 %. T_{fus.} = 156-158 °C.

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

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

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

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



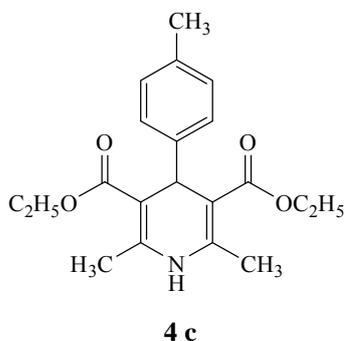
Rdt: (méthode B) = 74 %. $T_{\text{fus.}}$ = 122-124 $^{\circ}\text{C}$.

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

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

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

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

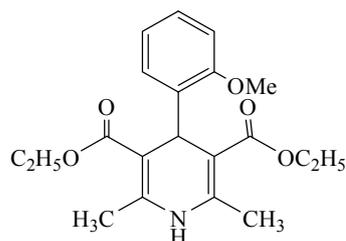


Rdt: (méthode A/B) = 90/59 %. $T_{\text{fus.}}$ = 136-138 $^{\circ}\text{C}$.

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

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

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

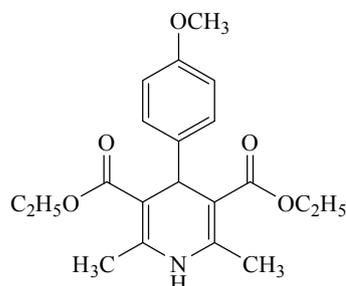
4-(2-méthoxyphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4d):**4 d**

Rdt: (méthode B) = 70 %. $T_{\text{fus.}} = 157-159\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

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

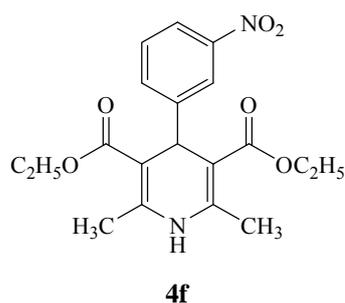
FT-IR (KBr): 3332, 2978, 1682, 1646, 1496, 1284, 1211, 1114, 744 cm^{-1} .

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

Rdt: (méthode A/B) = 75/87 %. $T_{\text{fus.}} = 158-160\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 2.31 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 4.94 (s, 1H), 6.09 (s, 1H, NH), 6.76 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.6$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 19.4, 38.7, 55.1, 59.7, 104.1, 113.1, 129.9, 140.4, 143.9, 157.8, 167.8.

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

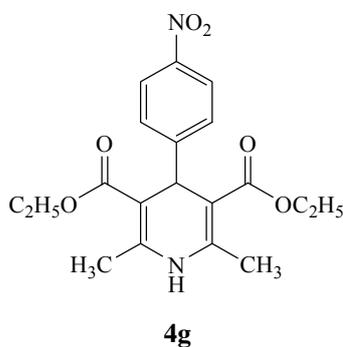
4-(3-nitrophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4f):

Rdt: (méthode A/B) = 94/66 %. $T_{\text{fus.}}=163-165\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

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

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

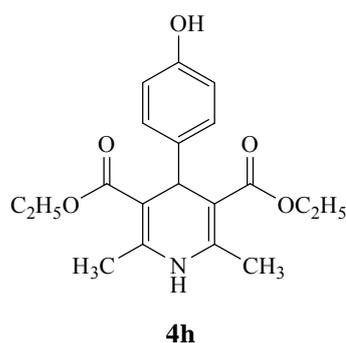
4-(4-nitrophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4g):

Rdt: (méthode A) = 92 %. $T_{\text{fus.}}=130-132\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 2.35 (s, 6H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 5.10 (s, 1H), 6.16 (s, 1H, NH), 7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J=8.6$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 19.5, 40.1, 60.3, 103.0, 123.6, 128.9, 145.0, 146.2, 155.2, 167.2.

FT-IR (KBr): 3317, 1705, 1647, 1521, 1348, 1215, 1122, 707 cm^{-1} .

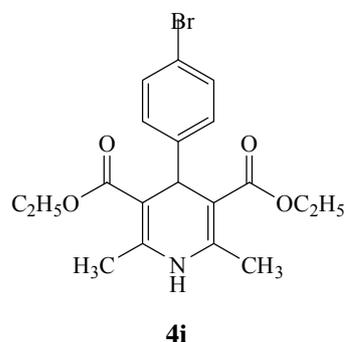
4-(4-hydroxyphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4h):

Rdt: (méthode B) = 79 %. $T_{\text{fus.}} = 230\text{-}232\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.79 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.84 (s, 6H), 4.57 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 5.37 (s, 1H), 6.03 (s, 1H, NH), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.71 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 19.3, 39.5, 59.8, 103.9, 127.9, 130.9, 130.4, 142.3, 148.5, 167.8.

FT-IR (KBr): 3331, 1689, 1656, 1490, 1244, 1126, 720 cm^{-1} .

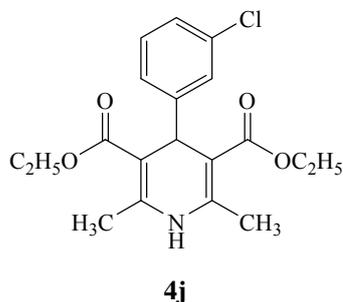
4-(4-bromophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4i):

Rdt: (méthode A) = 93 %. $T_{\text{fus.}} = 162\text{-}164\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.34 (s, 6H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 5.32 (s, 1H), 5.77 (s, 1H, NH), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 19.3, 39.4, 59.8, 103.9, 127.9, 130.9, 130.4, 142.3, 148.5, 167.8.

FT-IR (KBr): 3340, 1690, 1643, 1492, 1211, 1120, 770 cm^{-1} .

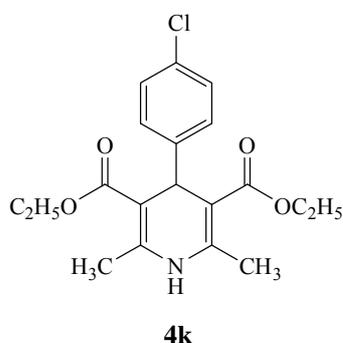
4-(3-chlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4j):

Rdt: (méthode A/B) = 85/86 %. $T_{\text{fus.}} = 140-142\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

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

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

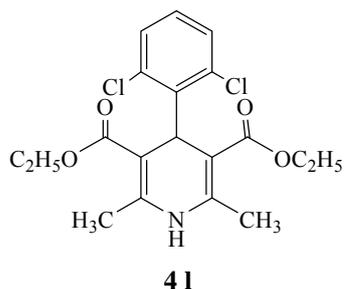
4-(4-chlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4k):

Rdt: (méthode A) = 81 %. $T_{\text{fus.}} = 145-147\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 6H), 2.33 (s, 6H), 4.11 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 4H), 4.97 (s, 1H, CH), 5.88 (s, 1H, NH), 7.23-7.19 (m, 4H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 19.6, 39.2, 59.9, 103.8, 127.9, 129.4, 131.7, 144.1, 146.3, 167.5.

FT-IR (KBr): 3360, 1695, 1651, 1487, 1212, 1122, 789 cm^{-1} .

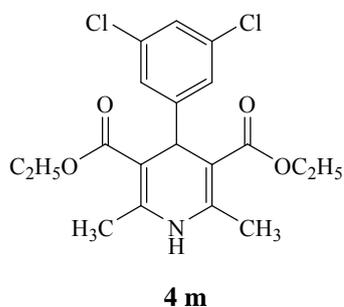
4-(2,6-dichlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4l):

Rdt: (méthode B) = 63 %. $T_{\text{fus.}} = 130-132\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 6H), 2.30 (s, 6H), 4.10 (q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.02 (s, 1H), 6.37 (s, 1H, NH), 7.15 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=7.0, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 19.3, 34.4, 59.9, 103.2, 123.0, 123.1, 124.8, 126.3, 145.0, 151.6, 167.5.

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

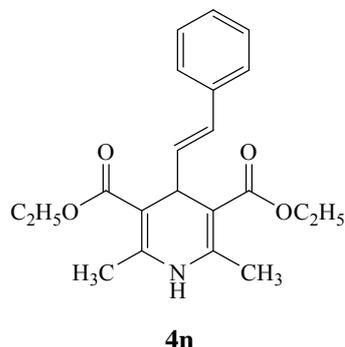
4-(3,5-dichlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4m):

Rdt: (méthode A/B) = 80/52 %. $T_{\text{fus.}} = 129-131\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

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

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

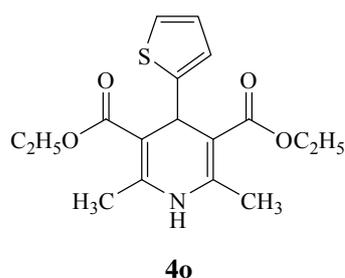
4-styryl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4n):

Rdt: (méthode A/B) = 95/70 %. T_{fus.} = 145-147 °C.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 2.34 (s, 6H), 4.21 (q, J=7.1 Hz, 4H), 4.65 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H, NH), 6.18-6.23 (m, 2H), 7.15-7.35 (m, 5H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 14.4, 19.4, 36.5, 59.8, 103.1, 118.1, 123.5, 126.2, 126.8, 128.3, 131.8, 133.7, 137.7, 145.1, 167.7.

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

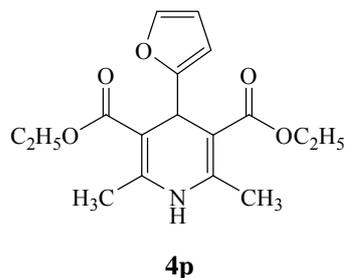
4-(2-thiényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4o):

Rdt: (méthode A/B) = 91/83 %. T_{fus.} = 172-174 °C.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (t, J=7.1 Hz, 6H), 2.32 (s, 6H), 4.16 (q, J=7.1 Hz, 4H), 5.36 (s, 1H), 6.29 (s, 1H, NH), 6.81 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=4.9, 3.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J=4.9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (62.9 MHz, CDCl₃): δ 14.3, 19.4, 34.3, 60.0, 103.3, 123.1, 123.2, 126.3, 144.8, 151.6, 167.5.

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

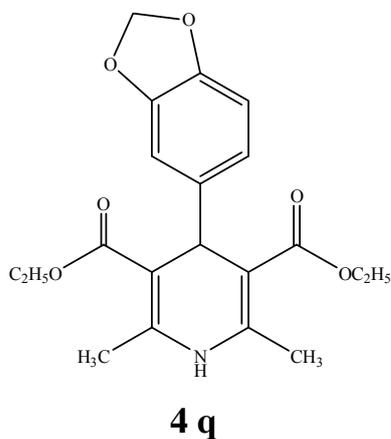
4-(2-furyl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4p):

Rdt: (méthode A/B) = 94/68 %. $T_{\text{fus.}} = 160-162\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

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

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

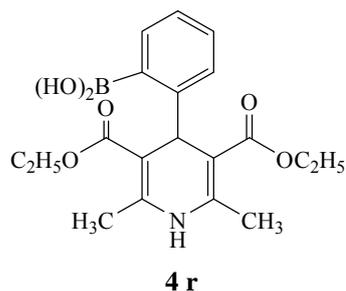
4-(benzo-1,3-dioxy-5-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle (4q):

Rdt: (méthode B) = 45 %. $T_{\text{fus.}} = 128-130$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.29-4.08 (m, 4H), 5.52 (s, 1H), 5.87 (s, 1H, NH), 5.91 (s, 2H), 6.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 19.6, 21.2, 54.8, 59.6, 60.0, 100.9, 107.1, 108.0, 110.4, 119.6, 137.4, 146.1, 147.1, 147.7, 154.3, 166.9, 167.9.

FT-IR (KBr): 3440, 3294, 2916, 1689, 1643, 1585, 1497, 1203, 1037 cm^{-1} .

Acide 2-(3,5-diéthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridin-4-yl)phenylboronique (4r):

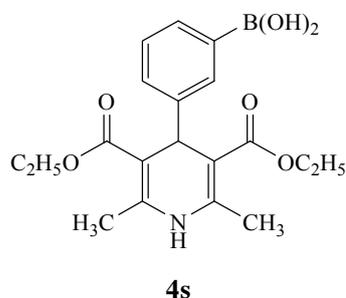
Rdt: (méthode B) = 90 %. $T_{\text{fus.}} = 190-192\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.26 (s, 6H), 4.02 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 5.03 (s, 1H), 5.96 (s, 1H, NH), 7.25-7.34 (m, 4H), 8.61 (ls, 2H, OH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.6, 19.1, 38.8, 60.1, 103.7, 125.8, 128.6, 128.7, 130.1, 132.8, 145.9, 153.1, 168.7.

FT-IR (KBr): 3398, 3336, 1705, 1651, 1477, 1377, 1222, 1099, 760 cm^{-1} .

Ms: théorique : 373.1697 ; trouvé : 373.1707.

Acide 3-(3,5-diéthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridin-4-yl)phenylboronique (4s):

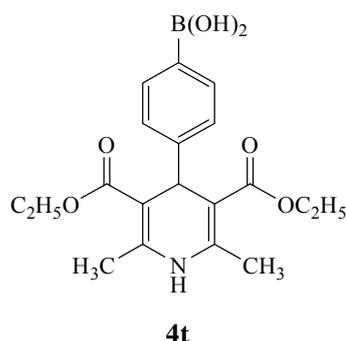
Rdt: (méthode B) = 64 %. $T_{\text{fus.}} = 300-302\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.31 (s, 6H), 4.01 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 4.95 (s, 1H), 5.36 (s, 1H, NH), 6.6-7.82 (m, 4H), 8.25 (ls, 2H, OH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.4, 19.0, 39.0, 69.7, 103.3, 128.7, 129.1, 130.7, 131.9, 134.8, 142.2, 150.7, 167.2.

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

Ms: théorique : 373.1697 ; trouvé : 373.1675.

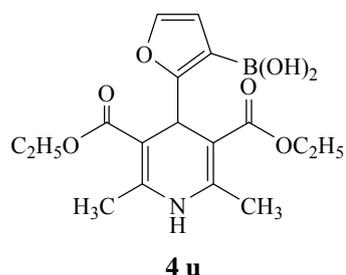
Acide 4-(3,5-diéthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridin-4-yl)phenylboronique (4t):

Rdt: (méthode B) = 91 %. $T_{\text{fus.}} = 298-300\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.50 (s, 6H), 3.96 (q, $J=7.0$ Hz, 4H), 4.67 (s, 1H), 4.87 (s, 1H, NH), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.59(d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.80 (s, 2H, OH).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 18.9, 39.5, 59.4, 102.9, 127.2, 133.7, 141.4, 145.1, 150.4, 167.8.

FT-IR (KBr): 3398, 3336, 1705, 1651, 1442, 1373, 1223, 1099, 763.

Acide 2-(3,5-diéthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridin-4-yl)furan-3-ylboronique(4u):

Rdt: (méthode B) = 80 %. $T_{\text{fus.}} = 148-150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.27 (s, 6H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 5.18 (s, 1H), 5.90 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H, NH), 7.16 (s, 2H, OH),

RMN ^{13}C (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 19.1, 33.3, 1, 59.7, 100.1, 104.3, 109.9, 140.7, 145.8, 158.8, 167.7.

FT-IR (KBr): 3398, 3337, 1705, 1651, 1477, 1373, 1223, 1099, 764 cm^{-1} .

Ms: théorique : 363.1489; trouvé : 363.1470.

Bibliographie

- 1) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1882**, 215, 1.
- 2) (a) D.L. Comins, S. O'Connor, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 44, 199. (b) R. Kumar, R. Chandra, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2001**, 78, 269. (c) R. Lavilla, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2002**, 1, 1141.
- 3) J. Khutane, A. Kurfurst, *Ind. Eng. Chem. Pro. Res. Dev.*, **1982**, 21, 191.
- 4) U. Eisner, J. Khutane, *J. Chem. Rev.*, **1972**, 72, 1.
- 5) A.E. Sausins, V.K. Lusiš, G.J. Dubur, J. Beilis, *Khem. Geterotsikl. soed.*, **1978**, 1508.
- 6) (a) F. Delgado, C. Alvarez, O. Garcia, G. Penieres, C. Marquez, *Synth. Commun.*, **1991**, 21, 2137. (b) A. Sausins, G. Duburs, *Heterocycles*, **1988**, 27, 291. (c) B. Khadilkar, S. Borkat, *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 207. (d) M. Balogh, I. Hermeicz, Z. Meszaros, P. Laszlo, *Helv. Chim. Acta.*, **1984**, 67, 2270. (e) A. Maquestiau, A. Mayence, J. Eynde, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 3839. (f) G. Sabitha, G.S.K.K. Reddy, C.S. Reddy, N. Fatima, J.S. Yadav, *Synthesis*, **2003**, 1267. (g) M. Anniyappan, D. Muralidharan, P.T. Perumal, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5069. (h) B. Han, Z. Liu, Q. Liu, L. Yang, Z.L. Liu, W. Yu, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2492. (i) W.A.F. Gladstone, R.O.C. Norman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1966**, 1536. (j) N. Nakamichi, Y. Kawashita, M. Hayashi, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3955. (k) R.S. Varma, D. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 21. (l) J.R. Pfister, *Synthesis*, **1990**, 689. (m) S.H. Mashraqui, M.A. Karnik, *Synthesis*, **1998**, 713. (n) J.J. Vanden-Eynde, R. D'orazio, Y. Van-Haverbeke, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2479. (o) M.C. Bagley, M.C. Lubinu, *Synthesis*, **2006**, 8, 1283. (p) J. Eynde, A. Mayence, A. Maquestiau, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 463. (q) H. Mashraqui, Madhavi, A. Karnik, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4895. (r) H. Adibi, A.R. Hajipour, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 1008. (s) N. Nakamichi, Y. Kawashita, M. Hayashi, *Synthesis*, **2004**, 1015.
- 7) A. Sausins, G. Duburs, G. Khim, *Geterotsikl. Soed.*, **1993**, 579.
- 8) V. Eynde, J.J. Delfosse, F. Mayence, A. Van Haverbeke, Y. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 6511.
- 9) K. Niknam, M.A. Zolfigol, S.M. Razavian, B.I. Mohammadpoor, *Heterocycles*, **2005**, 65, 657.
- 10) J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, G. Sabitha, G.S.K. Kumar Reddy, *Synthesis*, **2000**, 11, 1532.
- 11) (a) T. Chennot, U. Eisner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1 **1975**, 926; (b) T. Itoh, K. Nagata, M. Okada, A. Ohsawa, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 13, 2269.
- 12) O. Garcia, F. Delgado, A.C. Cano, C. Alvarez, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 623.

- 13) X. Cai, H. Yang, G. Zhang, *Can. J. Chem.*, **2005**, 83, 273.
- 14) G.J. Dubur, A.O. Kumerova, J.R. Uldrikis, *Latvijas PSR ZA vestis*, **1970**, 73
- 15) T. Itoh, K. Nagata, M. Miyazaki, H. Ishikawa, A. Kurihara, A. Ohsawa, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6649.
- 16) M.E. Brewster, A. Simay, K. Czako, D. Winwood, H. Farag, N. Bodor, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3721.
- 17) T.H. Babu, G. Shanthi, P.T. Perumal, *Tetrahedron Letters*, **2009**.
- 18) A. Sobolev, "Thèse de Doctorat d'état", Wageningen University, **2003**.
- 19) G. Tirzitis, I. Kirule, G. Duburs, *Fat. Sci. Technol.*, **1988**, 90, 411.
- 20) E. I. Koslov, R. A. Ivanova, G. J. Dubur, J. R. Uldrikis, *Kim. Farm. Zh.*, **1978**, 12.
- 21) A.E. Bisenieks, J.R. Uldrikis, I.E. Kirule, G.D. Tirzit, G.J. Dubur, *J. Khem. Geterotsikl. Soed.*, **1982**, 1528.
- 22) E.V. Ivanov, T.V. Ponomarjeva, G.N. Merkusev, G.J. Dubur, A.E. Bisenieks, A.Z. Dauvarte, E.M. Pilscik, *Radiobiol. Radiother.*, **1990**, 31, 69.
- 23) V.J. Parinov, A.J. Odinec, A.P. Giley, G.J. Dubur, D. Muceniece, J.J. Ozol, V.D. Shatz, M.P. Gavars, A.B. Vigante, *Arzeim-Forsch, Drug. Res.*, **1985**, 35, 808.
- 24) (a) J. Briede, D. Daija, M. Stivrina, G. Duburs, *Cell. Biochem. Func.*, **1999**, 17, 89. (b) A. Klegris, E. Liutevisius, G. Mikalauskiene, G. Dubur, P.L. Mcgeer, V. Klusa, *Eur. J. Pharmacol.*, **2002**, 441, 203
- 25) (a) V. Klusa, G. Duburs, *Acta Medica Baltica*, **1996**, 3, 104. (b) V. Klusa, S. Germane, S. Scaned, *J. Lab. Anim. Sci.*, **1996**, 23, 403.
- 26) P. Dorosz, "guide pratique des médicaments", 23^e Edition, Ed Maloine, Paris, **2003**, p 390.
- 27) (a) B. Love, M. Goodman, K. Snader, R. Tedeschi, E. Macko, *J. Med. Chem.*, **1974**, 17, 956. (b) F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem.*, **1981**, 20, 762.
- 28) (a) R.A. Coburn, M. Wierzba, M.J. Suto, A.J. Solo, A.M. Triggle, D.J. Triggle, *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 2103. (b) M. Mahmoudian, W.G. Richards, *J. Pharm. Pharmacol.*, **1986**, 38, 272.
- 29) (a) P. Valenti, A. Chiarini, F. Gasperi, R. Budriesi, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, **1990**, 40, 122. (b) P. Valenti, A. Chiarini, A. Rampa, A. Bisi, R. Budriesi, *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, **1991**, 41, 705.
- 30) R. Budriesi, A. Bisi, P. Ioan, A. Rampa, S. Gobbi, F. Belluti, L. Piazzini, P. Valenti, A. Chiarini, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 3423.

- 31) (a) C.D. Furberg, B.M. Psaty, J.V. Meyers, *Circulation*, **1995**, 92, 1326. (b) C.D. Furberg, M. Pahor, B.M. Psaty, *Eur. Heart J.*, **1996**, 17, 1142. (c) P.A. Poole-Wilson, *Eur. Heart J.*, **1996**, 17, 1131.
- 32) S. V. Bala, *Herz* **1982**, 7, 211.
- 33) C. Gomes, M. Henning, B. Persson, G. Trolin, *Clin. Exp. Hypertens*, **1978**, 1, 141.
- 34) K. Honda, T. Takenaka, K. Shiono, A. Miyata-Osawa, C. Nakagawa, *Japan. J. Pharmacol.*, **1985**, 38, 31.
- 35) J.C. Liang, J.L. Yeh, C.S. Wang, S.F. Liou, C.H. Tsai, I.J. Chen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 719.
- 36) K. Deres, C.H. Schroder, A. Paessens, S. Goldmann, H.J. Hacker, O. Weber, T. Kramer, U. Niewohner, U. Pleiss, J. Stoltefuss, E. Graef, D. Koletzki, R.N.A. Masantschek, A. Reimann, R. Jaeger, R. Gross, B. Beckermann, K.H. Sclenmer, D. Haebich, H. R. Waigmann, *Science*, **2003**, 7, 893.
- 37) O. Weber, *Antiviral Res.*, **2002**, 54, 69.
- 38) V.K. Agrawal, S.B. Tang, M.W. Wolowyk, E.E. Knaus, *Drug Des Deliv.*, **1990**, 6, 101.
- 39) A.K. Chhillar, P. Arya, C. Mukherjee, P. Kumar, Y. Yadav, A.K. Sharma, V. Yadav, J. Gupta, R. Dabur, H.N. Jha, A.C. Watterson, V.S. Parmar, A.K. Prasad, G.L. Sharma, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 973.
- 40) A. Fassihi, Z. Azadpour, N. Delbari, L. Saghaie, H.R. Memarian, R. Sabet, A. Alborzi, R. Miri, B. Pourabbas, J. Mardaneh, P. Mousavi, B. Moeinifard, H.S. Aliabadi, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 3253.
- 41) I. Katsuyama, K. Funabiki, M. Matsui, H. Muramatsu, K. Schibata, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4177.
- 42) S. Balalaie, E. Kowsari, "Fifth International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry" 1-30 September **2001**, E0026, Bale Suisse.
- 43) L. Srinivasam, S.M. Anandalwar, J.S. Prasad, D. Manvar, R. Loriya, G. Patel, A. Shah, *Analytical*, **2005**, 21, 189.
- 44) A. Younessi, G. D. Krapavin, *Molbank*, **2003**, M344.
- 45) N. M. Evdokimov, I. N. Magdov, A. S. Kireen, A. Kornirenko, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 899.
- 46) C. Safak, E. Dogan, K. Erol, *Turk J. Chem.*, **2006**, 30, 109.
- 47) T. Josephrajan, V.T. Ramakrishnan, G. Kathiravan, J. Muthumary, *Arkivoc*, **2005**, xi, 124.
- 48) Y.M. Wu, M. Zhang, Y.Q. Li, *J. Fluor. Chem.*, **2006**, 127, 1168.
- 49) H. Adibi, H.A. Samimi, M. Beygzadeh, *Cata. Commun.*, **2007**, 8, 2119.

- 50) (a) S. Ko, C.F. Yao, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7293. (b) M. Kidwani, R. Mohan, *Can. J. Chem.*, **2004**, *82*, 427. (c) J.J.V. Eynde, A. Mayence, *Molecules*, **2003**, *8*, 381.
- 51) G. Sabitha, G. S. Kiran Kumar Reddy, C.S. Reddy, J.S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4129.
- 52) L.M. Wang, J. Sheng, L. Zhang, J.W. Fan, Z.Y. Fan, H. Tiana, C.T. Qianb, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1539.
- 53) J.L. Donelson, R.A. Gibbs, S.K. De, *J. Mol. Catalysis A: Chem.*, **2006**, *256*, 309.
- 54) S.D. Sharma, P. Hazarika, D. Konwar, *Cata. Commun.*, **2008**, *9*, 709.
- 55) S.S. Bisht, N. Dwivedi, R.P. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 1187.
- 56) A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Synlett*, **2008**, *4*, 509.
- 57) C. Ramesh, G. Mehender, N. Ravindranath, B. Das, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1465.
- 58) G.W. Breton, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8952.
- 59) M. A. Chari, K. Syamasundar, *Cata. Commun.*, **2005**, *6*, 624.
- 60) M. Maheswara, V. Siddaiah, Y. K. Rao, Y. M. Tzeng, C. Sridhar, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, *260*, 179.
- 61) Y. Liu, Q. Fu, M.F. Stephanopoulos, *Catal. Today*, **2004**, *241*, 93.
- 62) A.M. Arias, A.B. Hungria, M. F. Garcia, J.C. Conesa, J.C.J. Munuera, *Phys. Chem. B*, **2004**, *108*, 17983.
- 63) M.L. Kantam, T. Ramani, L. Chakrapani, B.M. Choudary, *Cata. Commun.*, **2009**, *10*, 370.
- 64) S.B. Sapkal, K.F. Shelke, B.B. Shingate, M.S. Shingare, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1754.
- 65) A. Ayden, R.J. Ozen, *J. Chem. Res-S*, **2004**, *7*, 468.
- 66) C.A. Antonyraj, S. Kannan, *Applied Catalysis A: General*, **2008**, *338*, 121.
- 67) (a) T. Okuhara, M. Misono, *Adv. Catal.*, **1996**, *41*, 113. (b) N. Mizuno, M. Misono, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 199.
- 68) M.M. Heravi, K. Bakhtiari, N.M. Javadi, F.F. Bamoharram, M. Saeedi, H.A. Oskooie, *J. Mol. Catalysis A: Chem.*, **2007**, *264*, 50.
- 69) E. Rafiee, S. Eavani, S. Rashidzadeh, M. Joshaghani, *Inorg. Chimica Acta*, **2009**, *362*, 3555.
- 70) L. Ming, G.W. Si, W.L. Rong, L.Y. Feng, Y.H. Zheng, *J. Mol. Catalysis A: Chem.*, **2006**, *258*, 133.
- 71) A. Shaabani, A.H. Rezayan, A. Rahmati, M. Sharifi, *Monatshefte für Chemie*, **2006**, *137*, 77.

- 72) J.C. Legeay, J.J. Vanden Eynde, J.P. Bazureau, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12386.
- 73) R. Alajarin, J.J. Vaquero, J.L.G. Navio, J. Alvarez-Builla, *Synlett*, **1992**, 297.
- 74) R. Alajarin, P. Jordan, J.J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, *Synthesis*, **1995**, 389.
- 75) Y.W. Zhang, Z.X. Shan, B. Pan, X.H. Lu, M.H. Chen, *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 857.
- 76) B.M. Khadilkar, A.A. Chitnavis, *Ind. J. Chem.*, **1995**, *34B*, 652.
- 77) B.M. Khalidar, A.A. Chitnavis, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1117.
- 78) M. Suárez, A. Loupy, E. Perez, L. Moran, G. Gerona, A. Morales, M. Autié, *Heterocycl. Commun.*, **1996**, *2*, 275.
- 79) L. Ohberg, J. Westman, *Synlett*, **2001**, 1296.
- 80) L. Nagarapu, M.D. Kumari, N.V. Kumari, S. Kantevari, *Cat. Commun.*, **2007**, *8*, 1871.
- 81) G.V.M. Sharma, K.L. Reddy, P.S. Lakshmi, P.R. Trishama, *Synthesis*, **2006**, 55.
- 82) (a) M.A. Zolfigol, P. Salehi, A. Khorramabadi-Zad, M. Shayegh, *J. Mol. Catalysis A: Chem.*, **2007**, *261*, 88. (b) J.D. Akbari, S.D. Tala, M.F. Dhaduk, H.S. Joshi, *Arkivoc*, **2008**, *xii*, 126.
- 83) S. Ko, M.V.N. Sastry, C. Lin, C.F. Yao, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5771.
- 84) V. Eynde, J. J. Mayence, A. Maquestio, A. Anders, *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 3291.
- 85) A. J. Kay, A. D. Woolhouse, *Molecules*, **2001**, *6*, M242.
- 86) M. L. Bennasar, T. Roca, M. Monneris, J. Bosh, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8099.
- 87) R. Jokela, J. Miettinen, M. Lounasmaa, *Heterocycles*, **1991**, *32*, 511.
- 88) A. Debache, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6119.
- 89) H.C. Brown, B.C. Subba, *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 1136.
- 90) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2437.
- 91) M. Vaultier, B. Carboni, "Comprehensive Organometallic Chemistry II", G. Wilkinson, F.A.G. Stone, V.E. Abel, Eds., Pergamon Press: Oxford, **1995**, *11*, 191.
- 92) B. Moon Kim, S.F. Williams, S. Masamune, "Comprehensive Organic synthesis", Eds, B.M. Trost et I. Fleming, Oxford, **1991**, *2*, 239.
- 93) D.S. Matteson, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1535.
- 94) N.A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 583.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

L'objectif du travail était d'accéder à des hétérocycles à activités biologiques confirmées, par des réactions à composants multiples, on se propose d'étudier la réactivité des réactions de Biginelli et de Hantzsch vis-à-vis des catalyseurs à caractère basique.

Les réactions multi-composants de Hantzsch ou de Biginelli sont devenues très importantes en synthèse organique car elles permettent d'accéder à une classe de produits ayant des activités biologiques fort intéressantes, notamment les activités anti-dépressive et anti-cancéreuse. De ce fait, d'innombrables travaux concernant le développement de ces réactions ont été publiés ces dernières années avec l'objectif d'obtenir des rendements élevés, de diminuer les temps de réaction, de limiter les coûts et de mieux respecter l'environnement.

De notre part, nous avons développé dans le premier chapitre, une méthode simple et efficace de la réaction de condensation *one pot* à trois composants de Biginelli. En effet, cette synthèse en utilisant des substrats commercialement accessibles et en présence d'une base de Lewis, en l'occurrence la triéthylamine, en quantité catalytique a abouti à la préparation de toute une gamme des dérivés 3,4-dihydropyrimidinones avec de bons rendements. Les avantages de cette nouvelle procédure sont les conditions réactionnelles simples, la simplicité des réactions, l'absence de produits secondaires et les rendements qui sont globalement bons.

Dans le deuxième chapitre, nous avons trouvé que les bases de Lewis (PPh_3 et NEt_3) utilisées dans la réaction de Hantzsch sont des catalyseurs utiles et très efficaces pour la synthèse d'une autre large série des dérivés 1,4-dihydropyridines. Cette méthode est adéquate pour une variété de substrats y compris les aldéhydes aromatiques et hétérocycliques, et fournit les 1,4-DHPs correspondantes avec des rendements élevés après des temps de réactions relativement courts. Notant également qu'on a pu élargir le domaine des aldéhydes aromatiques utilisé en employant des dérivés de l'acide phénylboroniques afin d'obtenir des nouveaux produits comportant le noyau 1,4-dihydropyridine.

Nous avons pu réaliser les réactions à trois composants de Hantzsch et de Biginelli par l'utilisation de nouveaux catalyseurs tout à fait inédits, notamment la triéthylamine et la triphénylphosphine. L'élargissement de la méthode à des catalyseurs peut ouvrir des perspectives intéressantes en synthèse organique.

Annexe



An efficient one-step synthesis of 1,4-dihydropyridines via a triphenylphosphine-catalyzed three-component Hantzsch reaction under mild conditions

Abdelmadjid Debache^{a,*}, Wassima Ghalem^a, Raouf Boulcina^a, Ali Belfaitah^a, Salah Rhouati^a, Bertrand Carboni^b

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

^b Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes CEDEX, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 May 2009

Revised 22 June 2009

Accepted 3 July 2009

Available online 9 July 2009

Keywords:

Hantzsch reaction

1,4-Dihydropyridines

Triphenylphosphine

One-step condensation

ABSTRACT

An efficient one-step synthesis of 1,4-dihydropyridines in good to excellent yields via the triphenylphosphine-catalyzed Hantzsch three-component reaction of an aromatic aldehyde, ethyl acetoacetate and ammonium acetate is described.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

In recent years, considerable attention has been paid to the synthesis of 1,4-dihydropyridines owing to their significant biological activity.¹ 1,4-Dihydropyridine-containing drugs (1,4-DHPs), such as nifedipine, nicardipine, amlodipine, felodipine and others have been found to be useful as calcium channel blockers,^{2–4} and are used most frequently as cardiovascular agents for the treatment of hypertension (Fig. 1).⁵

A number of dihydropyridine calcium antagonists have been introduced as potential drugs for the treatment of congestive heart failure and angina pectoris.^{6–8} The 1,4-DHPs may lead to other beneficial effects such as regression of left ventricular pressure and vascular hypertrophy, renal protection and antiatherogenic activity.^{9–11} Furthermore, the dihydropyridine skeleton is common in many vasodilator, bronchodilator, antiatherosclerotic, antitumour, antidiabetic, geroprotective and hepatoprotective agents.^{12,13} They also function as neuroprotectants, as anti-platelet treatment of aggregators and are important in Alzheimer's disease as anti-ischaemic agents.¹⁴ Among 1,4-DHPs, there are also examples of drug-resistance modifiers,¹⁵ antioxidants¹⁶ and a drug for the treatment of urinary urge incontinence.¹⁷

Interest in 1,4-dihydropyridines is also sustained by their structural similarity to nicotinamide dinucleotide, a cofactor used by many reductases in metabolism.^{15,18}

In order to model and understand these biological properties and to develop new chemotherapeutic agents based upon the

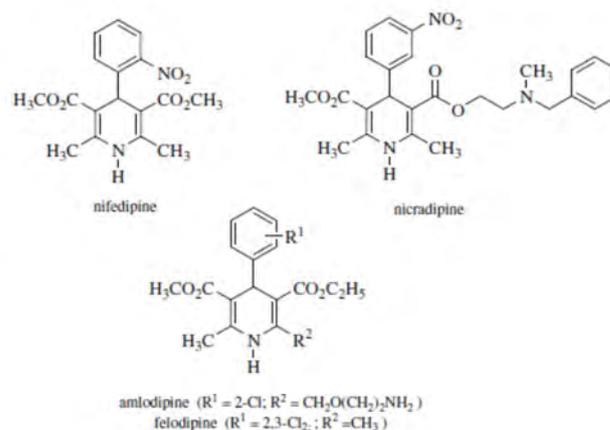
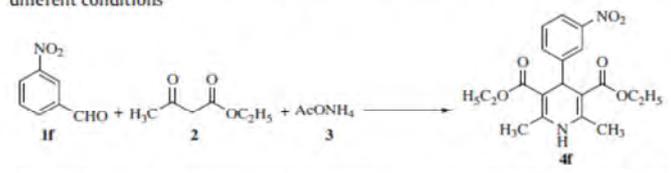


Figure 1.

* Corresponding author. Tel./fax: +213 31 81 88 62.

E-mail address: a_debache@yahoo.fr (A. Debache).

Table 1
Triphenylphosphine-catalyzed Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridine **4f** under different conditions^a



Entry	Solvent ^b	Catalyst (mol %)	Yield ^b of 4f (%)
1	THF	PPh ₃ (20)	40
2	CH ₃ CN	PPh ₃ (20)	75
3	H ₂ O	PPh ₃ (20)	66
4	None ^c	PPh ₃ (20)	72
5	EtOH	PPh ₃ (20)	94
6	EtOH	PPh ₃ (10)	85
7	EtOH	PPh ₃ (5)	78
8	EtOH	PPh ₃ (2)	74
9	EtOH	None	36
10	EtOH	PPh ₃ (50)	80
11	EtOH	FeCl ₃ ·6H ₂ O (20)	81
12	EtOH	RuCl ₃ (20)	68
13	EtOH	InBr ₃ (20)	76

^a *m*-Nitrobenzaldehyde/ethyl acetoacetate/ammonium acetate = 1:2:1, reflux, 5 h.

^b Isolated yield.

^c Reaction at 80 °C.

1,4-DHP motif, considerable effort has been devoted to establish efficient and rapid methods for their synthesis. 1,4-DHPs are generally synthesized using the Hantzsch method,¹⁹ which involves cyclocondensation of an aldehyde, a β-ketoester and ammonia either in acetic acid or under reflux in alcohols for long reaction times which typically leads to low yields.^{20,21} Recently, a number of modified methods have been developed.^{22,15} Other procedures comprise the use of microwaves,²³ ionic liquids,²⁴ high temperatures at reflux,²⁵ TMSCl–NaI,²⁶ InCl₃,²⁷ I₂,²⁸ SiO₂/NaHSO₄,²⁹ SiO₂/HClO₄,³⁰ CAN,³¹ Na- and Cs-Norit carbons,³² tetrabutylammonium hydrogen sulfate,¹⁸ fermenting Baker's yeast,³³ organocatalysts³⁴ and metal triflates.³⁵

As Lewis acids have been used as catalysts for the synthesis of 1,4-dihydropyridines, we sought to develop a synthesis of these biologically interesting heterocyclic compounds using Lewis base catalysis. We have reported that the Biginelli condensation can

be easily achieved with a catalytic amount of triphenylphosphine as a Lewis base.³⁶ This method is very flexible and makes possible the preparation of a large number of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones.

In continuation of our work in this area,³⁷ we have found that the Hantzsch reaction occurs very smoothly in the presence of PPh₃.

Thus, treatment of one equivalent of 3-nitrobenzaldehyde **1f** and ammonium acetate **3** with 2 equiv of ethyl acetoacetate **2** in the presence of 10 mol % of PPh₃ in ethanol at reflux afforded the corresponding 1,4-dihydropyridine **4f** in 85% yield (Table 1, entry 6). Next, the reaction conditions were optimized. Ethanol proved to be a much better solvent in terms of yield than all the others tested including tetrahydrofuran (entry 1), acetonitrile (entry 2) and water (entry 3) which afforded the desired product in moderate yields (40–75%). Neat conditions furnished DHP **4f** in 72% yield (entry 4). Under the same conditions as entry 6, reaction with 20 mol % of triphenylphosphine in ethanol at reflux raised the yield to an excellent 94%. However, there was no improvement in the reaction rates and yields on decreasing the amount of PPh₃ to 5 or 2 mol %. Also, higher amounts of PPh₃ did not improve the results to any great extent. To demonstrate the efficiency of our catalyst, a blank reaction was carried out in the absence of PPh₃. After five hours at reflux in ethanol only a 36% yield of **4f** was obtained.

Furthermore, the reaction in the presence of various catalysts was examined. When FeCl₃·6H₂O was used as the catalyst, the reaction proceeded smoothly to afford the desired product in good yield (entry 10). On the other hand, RuCl₃ and InCl₃ gave **4f** in moderate yields (entries 11 and 12).

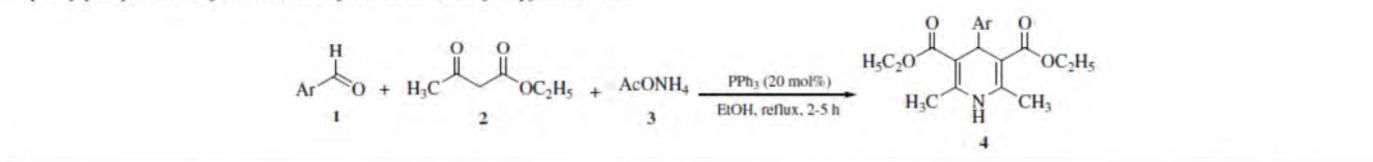
The reactions of various aldehydes possessing either electron-donating or electron-withdrawing substituents with ethyl acetoacetate and ammonium acetate in the presence of a catalytic amount (20 mol %) of triphenylphosphine afforded high yields of the corresponding 1,4-DHPs (72–95%) in short times. The results are presented in Table 2.

In all cases, crude products were obtained by extracting the reaction mixtures with ethyl acetate and were then purified by crystallization from ethanol.³⁸

The products were characterized by IR, ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopy, and also by comparison with authentic samples. Product **4h** was structurally determined by X-ray single crystal diffraction (Fig. 2).

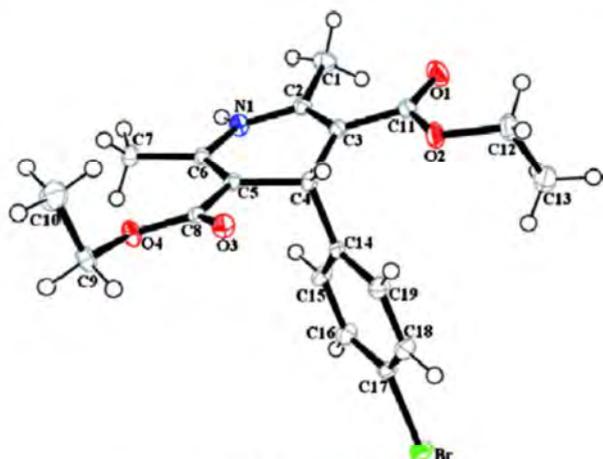
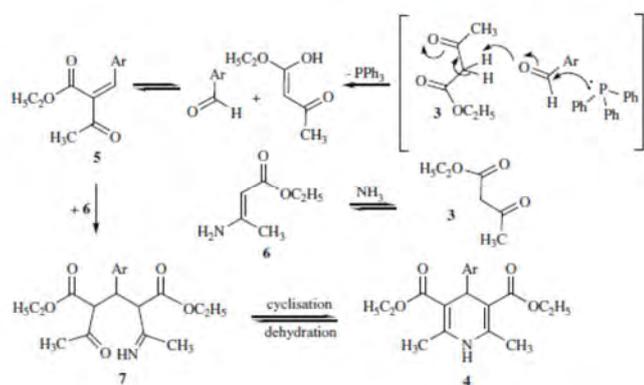
From a mechanistic point of view, the first step of this reaction can be visualized as the triphenylphosphine-catalyzed formation

Table 2
Triphenylphosphine-catalyzed Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridines **4a–l**



Entry	Ar	Time (h)	Product	Yield ^a (%)	Mp (°C)	
					Measured	Reported
1	C ₆ H ₅	5	4a	72	156–158	158–160 ^{40a}
2	4-Me–C ₆ H ₄	3.5	4b	90	136–138	135–137 ^{23a}
3	4-MeO–C ₆ H ₄	3	4c	75	158–160	161–163 ^{40a}
4	3-Cl–C ₆ H ₄	3	4d	85	140–142	141–143 ^{40c}
5	4-Cl–C ₆ H ₄	2	4e	81	145–147	147–148 ^{40a}
6	3-(NO ₂)–C ₆ H ₄	4.5	4f	94	163–165	162–164 ^{40a}
7	4-(NO ₂)–C ₆ H ₄	2	4g	92	130–132	129–131 ^{40a}
8	4-Br–C ₆ H ₄	3.5	4h	93	162–164	–
9	3,5-Cl ₂ –C ₆ H ₃	4	4i	80	129–131	–
10	Styryl	4	4j	95	145–147	148–150 ^{40b}
11	2-Thienyl	5	4k	91	172–174	171–173 ^{40a}
12	2-Furyl	5	4l	94	160–162	160–161 ^{40a}

^a Isolated yield.

Figure 2. ORTEP of 4h.³⁹

Scheme 1.

of Knoevenagel product **5**. A second key intermediate is ester enamine **6**, produced by condensation of the second equivalent of the β -ketoester with ammonia. Condensation of these two fragments gives intermediate **7**, which subsequently cyclizes to the 1,4-dihydropyridine **4** (Scheme 1).

In summary, we have reported that triphenylphosphine is a highly efficient catalyst for the synthesis of a variety of 4-substituted-1,4-dihydropyridines by means of a three-component condensation of an aldehyde, ethyl acetoacetate and ammonium acetate in one pot. This method is applicable to a wide range of substrates, including aromatic and heterocyclic aldehydes, and provides the corresponding 1,4-dihydropyridines in good to excellent yields. The present methodology offers advantages such as reduced reaction times and economic viability of the catalyst, compared with conventional methods and other catalysts.

References and notes

- (a) Mauzeral, D.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2261; (b) Baraldi, P. G.; Chiarini, A.; Budriesi, R.; Roberti, M.; Casolar, A.; Manfredini, S.; Simoni, D.; Zanirato, V.; Varani, K.; Borea, P. A. *Drug Des. Delivery* **1989**, *5*, 13; (c) Baraldi, P. G.; Budriesi, R.; Cacciari, B.; Chiarini, A.; Garuti, L.; Giovanninetti, G.; Leoni, A.; Roberti, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992**, *169*; (d) Di Stilo, A.; Visentin, S.; Clara, C.; Gasco, A. M.; Ermondi, G.; Gasco, A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5393; (e) Kawase, M.; Shah, A.; Gaveriya, H.; Motohashi, N.; Sakagami, H.; Varga, A.; Molnar, J. *Bioorg. Chem.* **2002**, *10*, 1051; (f) Suárez, M.; Verdecia, Y.; Illescas, B.; Martínez-Alvarez, R.; Avarez, A.; Ochoa, E.; Seoane, C.; Kayali, N.; Martín, N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9179; (g) Shan, R.; Velazquez, C.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 254; (h) Sawada, Y.; Kayakiri, H.; Abe, Y.; Mizutani, T.; Inamura, N.; Asano, M.; Hatori, C.; Arsmori, I.; Oku, T.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2853.
- Janis, R. A.; Triggler, D. J. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 775.
- Bocker, R. H.; Guengerich, E. P. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1596.
- Goede, M. F.; Patel, D. V.; Gordon, E. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 924.
- (a) Buhler, F. R.; Kiowski, W. *J. Hypertens.* **1987**, *5*, S3; (b) Reid, J. L.; Meredith, P. A.; Pasanisi, F. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1985**, *7*, S18.
- Sunkel, C. E.; Fau de Casa-Juana, M. F.; Santos, L.; Garcia, A. G.; Artalijero, C. R.; Villarroya, M.; Gonzalez-Morales, M. A.; Lopez, M. G.; Cillero, J.; Alonso, S.; Priego, J. G. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2407.
- Vo, D.; Matowe, W. C.; Ramesh, M.; Iqbal, N.; Wolowyk, M. W.; Howlett, S. E.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2851.
- Flaim, S. F.; Zelis, R. *Fed. Proc.* **1981**, *40*, 2877.
- Godfraind, T.; Salomone, S. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1997**, *30*, S1.
- Van Zwieten, P. A. *Blood Press.* **1998**, *1*, 5.
- Naylor, W. G. *J. Clin. Basic Cardiol.* **1999**, *2*, 155.
- (a) Saushins, A.; Duburs, G. *Heterocycles* **1988**, *27*, 269; (b) Mager, P. P.; Coburn, R. A.; Solo, A. J.; Triggler, D. J.; Rothe, H. *Drug Des. Discovery* **1992**, *8*, 273.
- Manhold, R.; Jablonka, B.; Voigt, W.; Schoenfinger, K. F.; Schraun, K. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 229.
- (a) Klusa, V. *Drugs Future* **1995**, *20*, 135; (b) Bretzel, R. G.; Bollen, C. C.; Maeser, E.; Federlin, K. F. *Am. J. Kidney Dis.* **1993**, *21*, 53; (c) Boer, R.; Gekker, V. *Drugs Future* **1995**, *20*, 499; (d) Bretzel, R. G.; Bollen, C. C.; Maeser, E.; Federlin, K. F. *Am. J. Kidney Dis.* **1992**, *17*, 465.
- Sridhar, R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2465.
- Heravi, M. M.; Behbahani, F. K.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2775.
- Moseley, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3179.
- Tewari, N.; Dwivedi, N.; Tripathi, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9011.
- Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
- (a) Loev, B.; Snader, K. M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1914; (b) Alajarin, R.; Vaquero, J. J.; Garcia, J. L. N.; Alvarez-Builla, J. *Synlett* **1992**, 297.
- Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles* **1988**, *27*, 269.
- Evdokimov, N. M.; Magedov, I. V.; Kireev, A. S.; Kornienko, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 899.
- (a) Khadikar, B. M.; Gaikar, V. G.; Chitnavis, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8083; (b) Ohberg, L.; Westman, J. *Synlett* **2001**, 1296; (c) Agarwal, A.; Chauhan, P. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1345.
- (a) Ji, S.-J.; Jiang, Z.-Q.; Lu, J.; Loh, T.-P. *Synlett* **2004**, 831.
- (a) Phillips, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 4003; (b) Anderson, G. J. R.; Berkelhammer, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 992; (c) Singh, H.; Chinni, D. S. S.; Kumar, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12775; (d) Breitenbucher, J. G.; Figliozzi, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4311; (e) Liang, J.-C.; Yeh, J.-L.; Wang, C.-S.; Liou, S.-F.; Tasi, C.-H.; Chen, L.-J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 719; (f) Miri, R.; Niknahad, H.; Vesal, G.; Shafiee, A. *Il Farmaco* **2002**, *57*, 123; (g) Dondoni, A.; Massi, A.; Minghini, E.; Sabbatini, S.; Bertoasi, V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6172; (h) Dondoni, A.; Massi, A.; Minghini, E.; Bertoasi, V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2311.
- Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, C. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4129.
- For a review, see: Babu, G.; Perumal, P. T. *Aldrichim. Acta* **2000**, 16.
- Ko, S.; Sastry, M. N. V.; Lin, C.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5771.
- Adharvana Chari, M.; Syamasundar, K. *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 624.
- Maheswara, M.; Siddaiah, V.; Rao, Y. K.; Tzeng, Y. M.; Sridhar, C. *J. Mol. Catal.* **2006**, *260*, 179.
- Ko, S.; Yao, C. F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7293.
- Perozo-Rondon, E.; Calvino-Casilda, V.; Martín-Aranda, R. M.; Casal, B.; Duran-Valle, C. J.; Rojas-Cervantes, M. L. *Appl. Surf. Sci.* **2006**, *252*, 6080.
- Lee, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7329.
- Kumar, A.; Maurya, R. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1946.
- Wang, L.-M.; Sheng, J.; Zhang, L.; Han, J.-W.; Fan, Z.; Tian, H.; Qian, C.-T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1539.
- Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6119.
- (a) Debache, A.; Boulcina, R.; Tafer, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 2112; (b) Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Synlett* **2008**, 509.
- A typical experimental procedure for the preparation of 1,4-dihydropyridines **4** is as follows: A mixture of aldehyde **1** (5 mmol), ethyl acetoacetate **2** (10 mmol), ammonium acetate **3** (10 mmol) and triphenylphosphine (20 mol %) was heated at reflux in ethanol (10 mL) for the appropriate time (Table 2, monitored by TLC). The reaction mixture, after being cooled to rt was poured into cold water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and water and dried over Na_2SO_4 . After evaporation of the solvent, the crude yellow products were purified by crystallization from ethanol to afford 1,4-dihydropyridines **4** in 72–95% yields. Selected data for compound **4h**: Diethyl 4-(4-bromophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarboxylate: mp 162–164 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$), 2.29 (s, 6H, 2CH_3), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, $2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.96 (s, 1H, CH), 6.47 (s, 1H, NH), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2CH_{arom}), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2CH_{arom}). ^{13}C NMR (62.9 MHz, CDCl_3): δ 14.2, 19.3, 39.3, 59.8, 103.4, 119.8, 130.0, 130.8, 144.5, 146.9, 167.6. FT-IR (KBr): 3342, 1691, 1643, 1489, 1210, 1124, 779 cm^{-1} . All the other products were characterized by IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR spectroscopy, and by comparison with authentic samples.
- Boulcina, R.; Bouacida, S.; Roisnel, T.; Debache, A. *Acta Crystallogr., Sect. E* **2007**, *63*, o3635.
- (a) Eynde, J. J.; Delfosse, F.; Mayence, A.; Haverbeke, Y. V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6511; (b) Loev, B.; Goodman, M. M.; Snader, K. M.; Tedeschi, R.; Macko, E. J. *Med. Chem.* **1974**, *17*, 956; (c) Shaabani, A.; Rezaayan, A. H.; Rahmati, A. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 77.

Triethylamine Promoted Efficient Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones Using a Solvent-Free Biginelli Condensation

Abdelmadjid Debache^{*a}, Wassima Ghalem^a, Raouf Boulcina^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 Exactes, Université Mentouri de Constantine, 25000 Constantine, Algérie

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

Received September 30, 2009; Revised January 26, 2010; Accepted January 31, 2010

Abstract: An efficient and simple protocol has been developed for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones by a one-pot three-component cyclocondensation reaction of an aromatic aldehyde, β -ketoester, and urea or thiourea under solvent-free conditions using triethylamine (Et₃N) as catalyst for the Biginelli reaction.

Keywords: Triethylamine, Brønsted bases, multicomponent reaction, 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones, Biginelli reaction, one-pot condensation.

INTRODUCTION

In the mainstream of the current interest in one-pot multi-component reactions (MCRs) [1], the acid-catalyzed condensation of an aldehyde, β -ketoester and urea (or thiourea), a procedure known as Biginelli reaction [2], is receiving increased attention [3]. Mostly due to the importance of the resulting dihydropyrimidinone derivatives (DHPMs) which exhibit a wide range of biological activities such as antiviral, antitumoral, antibacterial and antihypertensive agents [3]. Moreover, DHPMs have emerged as α -1a-antagonists, neuropeptide Y(NPY) antagonists and as calcium channel modulators [3b,4]. The dihydropyrimidine core unit was also found in nature and in potent HIVgp-120-CD4 inhibitors [5]. The scope of this pharmacophore has been increased further by identification of the 4-(3-hydroxyphenyl)-2-thione derivative called monastrol [6], as a novel cell-permeable lead molecule for the development of anticancer drugs. Therefore, the synthesis of this heterocyclic core unit is of much current importance.

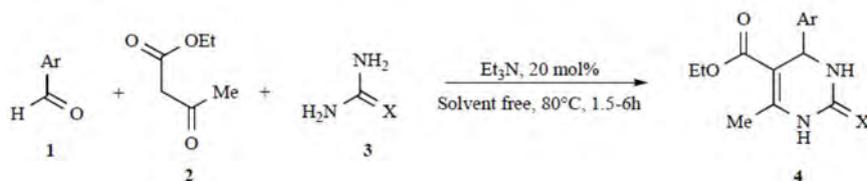
Several improved procedures for the preparation of DHPMs, either by modification of the classical one-pot Biginelli approach, have recently been exploited, using Lewis acid such as FeCl₃·6H₂O [7], CoCl₂·6H₂O [8], LaCl₃·7H₂O [9], CeCl₃·7H₂O [10], ZrCl₄ [11], BiCl₃ [12], InBr₃ [13], ZnBr₂ [14], GaCl₃ [15], CaF₂ [16], Metal triflates, such as Cu(OTf)₂ [17], Bi(OTf)₃ [18], Sc(OTf)₃ and Yb(OTf)₃ [19]. Also, the use of BF₃·OEt₂ [20], Mn(OAc)₃ [21], LiClO₄ [22], polyphosphate ester [23], (NH₄)₂CO₃ [24], NH₄Cl [25] and {Fe₂CuO} clusters [26] has been reported. Many other synthetic methods for preparing these

compounds have been described including classical conditions with microwave [27], ultrasound irradiation [28], and ionic liquids [29]. Biginelli reactions under solvent-free conditions [30] with the components either adsorbed on an inorganic support [31] or in the presence of a suitable catalyst [19] are also known. Furthermore, asymmetric syntheses utilizing CeCl₃/InCl₃ [32] or Yb(OTf)₃ [33] in the presence of chiral ligands and others organocatalytic methods have been investigated recently [34]. Further, aluminium hydrogen sulphate Al(HSO₄)₃ and potassium hydrogen sulphate KHSO₄ were applied with success as a source of both protic and metallic Lewis acid [35]. Many combinatorial approaches towards DHPMs have been advanced using solid phase [36] or fluorous phase [37] reaction conditions. Several improved procedure have been reported using heteropoly acids [38] such as H₃PW₁₂O₄₀, H₃PMo₁₁VO₄₀, propane phosphoric acid [39] and other heterogeneous catalysts such as mesoporous aluminosilicate (AIKIT-5) [40] and MCM-41 anchored sulfonic acid [41]. In a previous work, we have demonstrated that triphenylphosphine as Lewis base can effectively catalyze the classical Biginelli reaction [42].

On the other hand, this condensation was found to be equally effective when Lewis acids were replaced by a strong Brønsted base such as KOH, but in this case the reaction involves two steps [43]. However, there are no more papers which describe the use of Brønsted bases as catalysts for the Biginelli condensation.

In a view of our interest in the Biginelli reaction [44] we wish to report herein a facile and convenient one-pot three component procedure for the preparation of DHPM derivatives with the first use of triethylamine (Et₃N) as a simple, inexpensive and easily available catalyst under solvent-free condition at 80°C (Scheme 1).

*Address correspondence to this author at the Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université Mentouri de Constantine, 25000 Constantine, Algérie; Tel/Fax: 213 31 81 88 62; E-mail: a_debache@yahoo.fr



Scheme 1.

Table 1. Et₃N-Catalysed Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-one 4a Under Different Conditions^a.

Entry	Solvent	Catalyst	Catalyst (mol %)	Time (h)	Temperature	Yield ^b of 4a (%)
1	EtOH	NEt ₃	20	18	Reflux	25
2	CH ₃ CN	NEt ₃	20	18	Reflux	50
3	H ₂ O	NEt ₃	20	18	Reflux	30
4	CH ₂ Cl ₂	NEt ₃	20	18	Reflux	60
5	None	NEt ₃	20	2	80°C	83
6	None	NEt ₃	5	2	80°C	60
7	None	NEt ₃	10	2	80°C	76
8	None	NEt ₃	30	2	80°C	74
9	None	NEt ₃	20	3.5	50°C	40
10	None	NEt ₃	20	18	Rt	Trace

^aBenzaldehyde/ethylacetoacetate/urea:1/1.25/1.25; ^bIsolated yields.

RESULTS AND DISCUSSION

During initial exploratory reactions, we studied the condensation of benzaldehyde 1, ethyl acetoacetate 2, urea 3 and a catalytic amount of Et₃N in order to establish the feasibility of our strategy to 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-one systems and to optimize the reaction conditions (Table 1).

The reactions were conducted in refluxing EtOH, H₂O, CH₃CN and CH₂Cl₂ by the use of 20 mol% of Et₃N as catalyst. The solvent-free conditions remained the best from reaction time and yield point of view (entries 1-5). Next, we

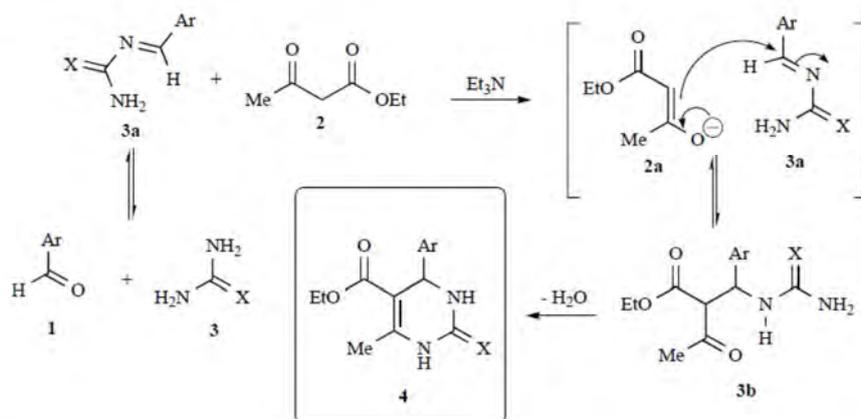
optimized the amount of the catalyst required for this reaction (entries 6-8), and the optimum amount was found to be 20 mol%. The effect of the temperature on the reaction was also examined and the results show that the reaction at 80°C was more effective than at 50°C or at room temperature (entries 9 and 10).

Using these optimized reaction conditions, the scope of the efficiency of this approach was explored for the synthesis of several substituted DHPMs and the results are summarized in Table 2. The reactions with both aromatic aldehydes carrying electron-donating (entries 1-6) and

Table 2. Et₃N-Catalysed Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones 4a-m Under Solvent-Free Conditions

Entry	Product	Ar	X	Time (h)	Yield ^a (%)	Mp (°C)	
						Measured	Reported
1	4a	C ₆ H ₅	O	2	83	203-205	202-204 [45]
2	4b	3-(CH ₃)-C ₆ H ₄	O	6	52	210-212	207-208 [45]
3	4c	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄	O	5	73	217-219	215-216 [46]
4	4d	2-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄	O	1.5	74	255-257	257-259 [46]
5	4e	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄	O	4	83	200-202	203-204 [46]
6	4f	4-(OH)-C ₆ H ₄	O	5	87	202-204	213-215 [47]
7	4g	2-(Cl)-C ₆ H ₄	O	4.5	81	224-226	227-228 [48]
8	4h	3-(Cl)-C ₆ H ₄	O	4	84	194-196	194-196 [48]
9	4i	4-(Cl)-C ₆ H ₄	O	3.5	82	214-216	213-215 [47]
10	4j	Styryl	O	2.5	89	221-223	225-227 [45]
11	4l	4-(CH ₃ O)-C ₆ H ₄	S	5	79	149-151	150-152 [44b]
12	4m	4-(CH ₃)-C ₆ H ₄	S	3	68	194-196	192-194 [20]

^aIsolated yields.



Scheme 2.

electron-withdrawing substituents (entries 7-10) in the *ortho*, *meta*, and *para* positions are reacted giving good to high yields. Starting from aliphatic aldehydes such as isobutyraldehyde and acetaldehyde, the corresponding Biginelli products were furnished with very poor yields after 18 h. This may be due to the low reactivity of these compounds compared to the aromatic ones. Under the same reaction conditions, thiourea has been also used to provide the corresponding 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-thiones in good yields (entries 11 and 12). All the reactions proceeded smoothly at 80°C to afford the 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones in good to high yields within 1.5-6h.

After completion of these reactions, purification was simply achieved by pouring the resulting mixtures into crushed ice; the crude products were filtered and recrystallized from ethanol to afford the pure DHPMs. All the products prepared from this method were characterized by their spectral data and by comparison with reported ones. The advantages of the present protocol are the shorter reaction times, mild reaction conditions and due to the high reactivity of the reagent, the products are obtained in high yields.

Although different mechanistic pathways have been reported previously, the currently accepted chemical mechanism for the Biginelli reaction involves the initial formation of *N*-acylimine **3a** from aldehydes **1** and urea or thiourea **3**. The reaction of the enolate **2a** with acylimine **3a** gives an open chain intermediate **3b**. A subsequent intramolecular cyclization affords the corresponding dihydropyrimidinone-(1*H*)-one/thione **4** (Scheme 2).

CONCLUSION

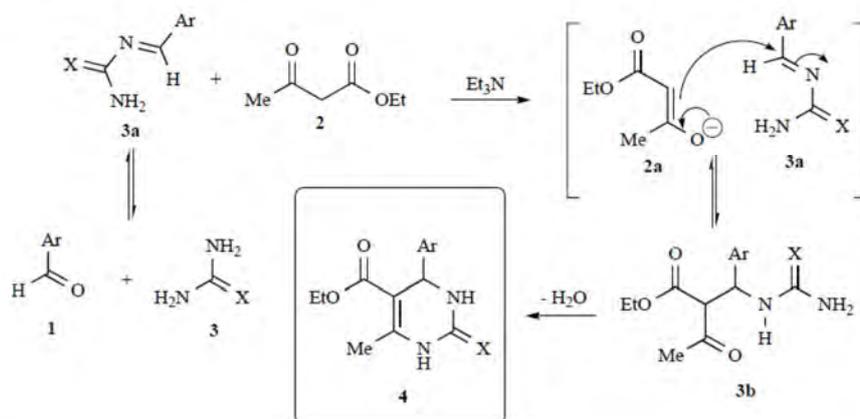
In conclusion, we have successfully carried out the Biginelli reaction using triethylamine as a novel and convenient catalyst for the synthesis of DHPMs. The method is environmentally benign and offers operational advantages such as clean reaction profiles and simple experimental and product isolation procedures, which make it a useful and attractive procedure for the preparation of Biginelli compounds [49].

ACKNOWLEDGEMENT

We gratefully acknowledge financial support from Mentouri-Constantine University.

REFERENCES AND NOTES

- [1] Tietze, L.F.; Modi, A. Multicomponent domino reactions for the synthesis of biologically active natural products and drugs. *Med. Res. Rev.*, 2000, 20, 304; b) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P. Maximizing synthetic efficiency: multi-component transformations lead the way. *Chem. Eur. J.*, 2000, 6, 3321; c) Ugi, I.; Heck, S. The multicomponent reactions and their libraries for natural and preparative chemistry. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 2001, 4, 1; d) Weber, L. *Drug Disc. Today*, 2002, 7, 143; e) Dömling, A. Recent advances in isocyanide-based multicomponent chemistry. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2002, 6, 306.
- [2] Biginelli, P. Derivati aldeidureidici degli eteri acetil- ed ossalacetici. *Gazz. Chim. Ital.*, 1893, 23, 360.
- [3] a) Kappe, C.O. 100 Years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. *Tetrahedron*, 1993, 49, 6937; b) Kappe, C.O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type. A literature survey. *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35, 1043; c) Brands, M.; Cancho Grande, Y.; Endermann, R.; Gahlmann, R.; Krüger, J.; Raddatz, S. Pyrimidinone antibiotics-heterocyclic analogues with improved antibacterial spectrum. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 13, 2641.
- [4] a) Kappe, C.O.; Fabian, W.M.F.; Semones, M.A. Conformational analysis of 4-aryl-dihydropyrimidine calcium channel modulators: a comparison of ab initio, semiempirical and X-ray crystallographic studies. *Tetrahedron*, 1997, 53, 2803; b) Atwal, K.S.; Rovnyak, G.W.; O'Reilly, B.C.; Schwartz, J. Substituted 1,4-dihydropyrimidines. 3. Synthesis of selectively functionalized 2-hetero-1,4-dihydropyrimidines. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5898; c) Atwal, K.S.; Swanson, B.N.; Unger, S.E.; Floyd, D.M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B.C. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents. *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 806; d) Grover, G.J.; Dzwonczyk, S.; McMullen, D.M.; Normandi, D.E.; Pahram, C.S.; Slep, P.G.; Morland, S. Pharmacologic profile of the dihydropyrimidine calcium channel blockers SQ 32,547 and SQ 32,946. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1995, 26, 289.
- [5] Patil, A.D.; Kumar, N.V.; Kokke, W.C.; Bean, M.F.; Freyer, A.J.; De Brosse, J.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D.J.; Carte, B.; Breen, A.L.; Hertzberg, R.P.; Johnson, R.K.; Westley, J.W.; Potts, B.C.M. Novel alkaloids from the sponge *Batzella* sp.: inhibitors of HIV gp120-Human CD4 binding. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 1182.
- [6] Mayer, T.U.; Kappoor, T.M.; Haggarty, S.J.; King, R.W.; Schreiber, S.L.; Mitchison, T.J. Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science*, 1999, 286, 971.



Scheme 2.

electron-withdrawing substituents (entries 7-10) in the *ortho*, *meta*, and *para* positions are reacted giving good to high yields. Starting from aliphatic aldehydes such as isobutyraldehyde and acetaldehyde, the corresponding Biginelli products were furnished with very poor yields after 18 h. This may be due to the low reactivity of these compounds compared to the aromatic ones. Under the same reaction conditions, thiourea has been also used to provide the corresponding 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-thiones in good yields (entries 11 and 12). All the reactions proceeded smoothly at 80°C to afford the 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones/thiones in good to high yields within 1.5-6h.

After completion of these reactions, purification was simply achieved by pouring the resulting mixtures into crushed ice; the crude products were filtered and recrystallized from ethanol to afford the pure DHPMs. All the products prepared from this method were characterized by their spectral data and by comparison with reported ones. The advantages of the present protocol are the shorter reaction times, mild reaction conditions and due to the high reactivity of the reagent, the products are obtained in high yields.

Although different mechanistic pathways have been reported previously, the currently accepted chemical mechanism for the Biginelli reaction involves the initial formation of *N*-acylimine **3a** from aldehydes **1** and urea or thiourea **3**. The reaction of the enolate **2a** with acylimine **3a** gives an open chain intermediate **3b**. A subsequent intramolecular cyclization affords the corresponding dihydropyrimidinone-(1*H*)-one/thione **4** (Scheme 2).

CONCLUSION

In conclusion, we have successfully carried out the Biginelli reaction using triethylamine as a novel and convenient catalyst for the synthesis of DHPMs. The method is environmentally benign and offers operational advantages such as clean reaction profiles and simple experimental and product isolation procedures, which make it a useful and attractive procedure for the preparation of Biginelli compounds [49].

ACKNOWLEDGEMENT

We gratefully acknowledge financial support from Mentouri-Constantine University.

REFERENCES AND NOTES

- [1] Tietze, L.F.; Modi, A. Multicomponent domino reactions for the synthesis of biologically active natural products and drugs. *Med. Res. Rev.*, 2000, 20, 304; b) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P. Maximizing synthetic efficiency: multi-component transformations lead the way. *Chem. Eur. J.*, 2000, 6, 3321; c) Ugi, I.; Heck, S. The multicomponent reactions and their libraries for natural and preparative chemistry. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 2001, 4, 1; d) Weber, L. *Drug Disc. Today*, 2002, 7, 143; e) Dömling, A. Recent advances in isocyanide-based multicomponent chemistry. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2002, 6, 306.
- [2] Biginelli, P. Derivati aldeidureidici degli eteri acetil- ed ossal-acetic. *Gazz. Chim. Ital.*, 1893, 23, 360.
- [3] a) Kappe, C.O. 100 Years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. *Tetrahedron*, 1993, 49, 6937; b) Kappe, C.O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type. A literature survey. *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35, 1043; c) Brands, M.; Cancho Grande, Y.; Endermann, R.; Gahlmann, R.; Krüger, J.; Raddatz, S. Pyrimidinone antibiotics-heterocyclic analogues with improved antibacterial spectrum. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 13, 2641.
- [4] a) Kappe, C.O.; Fabian, W.M.F.; Semones, M.A. Conformational analysis of 4-aryl-dihydropyrimidine calcium channel modulators: a comparison of ab initio, semiempirical and X-ray crystallographic studies. *Tetrahedron*, 1997, 53, 2803; b) Atwal, K.S.; Rovnyak, G.W.; O'Reilly, B.C.; Schwartz, J. Substituted 1,4-dihydropyrimidines. 3. Synthesis of selectively functionalized 2-hetero-1,4-dihydropyrimidines. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5898; c) Atwal, K.S.; Swanson, B.N.; Unger, S.E.; Floyd, D.M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B.C. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. 3. 3-Carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as orally effective antihypertensive agents. *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 806; d) Grover, G.J.; Dzwonczyk, S.; McMullen, D.M.; Normandi, D.E.; Pahram, C.S.; Slep, P.G.; Morland, S. Pharmacologic profile of the dihydropyrimidine calcium channel blockers SQ 32,547 and SQ 32,946. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1995, 26, 289.
- [5] Patil, A.D.; Kumar, N.V.; Kokke, W.C.; Bean, M.F.; Freyer, A.J.; De Brosse, J.; Mai, S.; Truneh, A.; Faulkner, D.J.; Carte, B.; Breen, A.L.; Hertzberg, R.P.; Johnson, R.K.; Westley, J.W.; Potts, B.C.M. Novel alkaloids from the sponge *Batzella* sp.: inhibitors of HIV gp120-Human CD4 binding. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 1182.
- [6] Mayer, T.U.; Kappoor, T.M.; Haggarty, S.J.; King, R.W.; Schreiber, S.L.; Mitchison, T.J. Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science*, 1999, 286, 971.

- [7] Lu, J.; Ma, H. Iron(III)-catalyzed synthesis of dihydropyrimidinones. Improved conditions for the Biginelli reaction. *Synlett*, 2000, 63.
- [8] Lu, J.; Bai, Y.-J.; Guo, Y.-H.; Wang, Z.-J.; Ma, H.-R. $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ or $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ Catalyzed Biginelli reaction. One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Chin. J. Chem.*, 2002, 20, 681.
- [9] Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B.; Ma, H. One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones using lanthanum chloride as a catalyst. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 9075.
- [10] Bose, D. S.; Fatima, L.; Mereyala, H. B. Green chemistry approaches to the synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones by a three-component coupling of one-pot condensation reaction: comparison of ethanol, water, and solvent-free conditions. *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 587.
- [11] Reddy, Ch.V.; Mahesh, M.; Raju, P.V.K.; Babu, T.R.; Reddy, V.V.N. Zirconium(IV) chloride catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2657.
- [12] Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kamal, T.N.B. Bismuth(III)-catalyzed synthesis of dihydropyrimidinones: Improved protocol conditions for the Biginelli reaction. *Synlett*, 2001, 863.
- [13] Fu, N.-Y.; Yuan, Y.-F.; Cao, Z.; Wang, S.-W.; Wang, J.-T.; Peppe, C. Indium (III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction. *Tetrahedron*, 2002, 58, 4801.
- [14] Yu, Y.; Liu, D.; Liu, C.; Jiang, H.; Luo, G. An efficient one-pot Biginelli condensation of aliphatic aldehydes catalyzed by zinc bromide under solvent-free conditions. *Prep. Biochem. Biotechnol.*, 2007, 37, 381.
- [15] Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J.S. Aluminium (III) halides mediated synthesis of 5-unsaturated 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via three component Biginelli-like reaction. *Indian J. Chem., Sect. B*, 2007, 46, 1690.
- [16] Chitra, S.; Pandiarajan, K. Calcium fluoride: an efficient and reusable catalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and their corresponding 2(1H)thiones: an improved high yielding protocol for the Biginelli reaction. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2222.
- [17] Varala, R.; Alam, M. M.; Adapa, S. R. Bismuth triflate catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones: an improved protocol for the Biginelli reaction. *Synlett*, 2003, 67.
- [18] Paraskar, A.S.; Dewkar, G.K.; Sudalai, A. $\text{Cu}(\text{OTf})_2$: a reusable catalyst for high-yield synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 3305.
- [19] Ma, Y.; Qian, C.; Wang, M. Lanthanide triflate catalyzed Biginelli reaction. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones under solvent-free conditions. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 3864.
- [20] Hu, E.H.; Sidler, D.R.; Dolling, U.-H. Unprecedented catalytic three component one-pot condensation reaction: an efficient synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 3454.
- [21] Kumar, K.A.; Kasthuraiah, M.; Reddy, C.S.; Reddy, C.D. $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -mediated three-component, one-pot, condensation reaction: An efficient synthesis of 4-aryl-substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-ones. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 7873.
- [22] Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Srinivas, R.; Venugopal, C.; Romalingam, T. LiClO_4 -Catalyzed one pot synthesis of dihydropyrimidinones: An improved protocol for Biginelli reaction. *Synthesis*, 2001, 1341.
- [23] Kappe, C.O.; Kumar, D.; Varma, R.S. Microwave assisted high-speed parallel synthesis of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones using a solventless Biginelli condensation protocol. *Synthesis*, 1999, 1799.
- [24] Tamaddon, F.; Ramzi, Z.; Ali Jafari, A. Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and 1,4-dihydropyrimidines using ammonium carbonate in water. *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 1187.
- [25] Shaabani, A.; Bazgir, A.; Teimouri, F. Ammonium chloride-catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 857.
- [26] Prodius, D.; Macaev, F.; Mereacre, V.; Shova, S.; Lutsenco, Y.; Styngach, E.; Ruiz, P.; Muraviev, D.; Lipkowski, J.; Simonov, Y. A.; Turta, C. Synthesis and characterization of $\{\text{FeCuO}\}$ clusters as precursors for nanosized catalytic system for the Biginelli reaction. *Inorg. Chem. Commun.*, 2009, 12, 642.
- [27] a) Gupta, R.; Gupta, A.K.; Paul, S.; Kachroo, P.L. Improved syntheses of some ethyl 4-aryl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-one/thione-5-carboxylates by microwave irradiation. *Ind. J. Chem.*, 1995, 34B, 151; b) Kidwai, M.; Saxena, S.; Mohan, R.; Venkataraman, R. A novel one-pot synthesis of nitrogen containing heterocycles: An alternate methodology to the Biginelli and Hantzsch reactions. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 1845; c) Gohain, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J.S. Anovel Cu-catalysed three-component one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones using microwaves under solvent-free conditions. *Synlett*, 2004, 235.
- [28] Li, J.-T.; Han, J.-F.; Yang, J.H.; Li, T.-S. An efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-ones catalyzed by $\text{NH}_4\text{SO}_3\text{H}$ under ultrasound irradiation. *Ultrason. Sonochem.*, 2003, 10, 119.
- [29] a) Peng, J.; Deng, Y. Ionic liquids catalyzed Biginelli reaction under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 5917; b) Peng, J.-J.; Deng, Y.-Q. Ionic liquids-Catalysed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)ones. *Chin. J. Org. Chem.*, 2002, 22, 71.
- [30] a) Ranu, B. C.; Hajra, A.; Dey, S. S. A practical and green approach towards synthesis of dihydropyrimidinones without any solvent or catalyst. *Org. Process Res. Dev.*, 2002, 6, 817; b) Kidwai, M.; Saxena, S.; Mohan, R.; Venkataraman, R. A novel one-pot synthesis of nitrogen containing heterocycles: an alternate methodology to the Biginelli and Hantzsch reactions. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2002, 1845; c) Martin Marcos, A.P.; Frizzo Clarissa, P.; Moreira Dayse, N.; Buriol, L.; Machado, P. Solvent-free heterocyclic synthesis. *Chem. Rev.*, 2009, 109, 4140.
- [31] Bigi, F.; Carloni, S.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Sartori, G. A revision of the Biginelli reaction under solid acid catalysis. Solvent-free synthesis of dihydropyrimidines over montmorillonite KSF. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 3465.
- [32] Muñoz-Muñoz, O.; Juanisti, E. An enantioselective approach to the Biginelli dihydropyrimidinone condensation reaction using CeCl_3 and InCl_3 in the presence of chiral ligands. *Arkivoc*, 2003, 9, 16.
- [33] Huang, Y.; Yang, F.; Zhu, C. Highly enantioselective Biginelli reaction using a new chiral ytterbium catalyst: asymmetric synthesis of dihydropyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 16386.
- [34] a) Chen, X.-H.; Xu, X.-Y.; Liu, H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. Highly enantioselective organocatalytic Biginelli reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 14802; b) Gong, L.-Z.; Chen, X.-H.; Xu, X.-Y. Asymmetric organocatalytic biginelli reactions: a new approach to quickly access optically active 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 8920; c) González-Olvera, R.; Demare, P.; Regla, I.; Juanisti, E. Application of (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane derivatives in asymmetric organocatalysis: The Biginelli reaction. *Arkivoc*, 2008, 6, 61.
- [35] a) Tu, S.; Fang, F.; Zhu, C.; Li, T.; Zhang, X.; Zhang, Q. A new Biginelli reaction procedure using potassium hydrogen sulfate as the promoter for an efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one. *Synlett*, 2004, 537; b) Khodaei, M.M.; Salehi, P.; Zolfigol, M.A.; Sirouszadeh, S. Efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones by aluminum hydrogenosulfate. *Polish J. Chem.*, 2004, 78, 385.
- [36] Wipf, P.; Cunningham, A. A solid phase protocol of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis suitable for combinatorial chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 7819.
- [37] a) Studer, A.; Hadida, S.; Ferrito, R.; Kim, S.Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D.P. Fluorous synthesis: a fluorous-phase strategy for improving separation efficiency in organic synthesis. *Science*, 1997, 275, 823; b) Studer, A.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D.P. Fluorous synthesis: fluorous protocols for the ugi and biginelli multicomponent condensations. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 2917.
- [38] Amini, M.M.; Shaabani, A.; Bazgir, A. Tungstophosphoric acid ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$): an efficient and eco-friendly catalyst for the one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Catal. Commun.*, 2006, 7, 843; b) Heravi, M.M.; Bakhtiari, K.; Bamaharram, F.F. 12-Molybdophosphoric acid: a recyclable catalyst for the synthesis of Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones. *Catal. Commun.*, 2006, 7, 373; c) Maradur, S.P.; Gokavi, G. S. Heteropolyacid catalyzed synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Catal. Commun.*, 2007, 8, 279.
- [39] Zumpfe, F.L.; Flub, M.; Schmitz, K.; Lender, A. Propane phosphonic acid anhydride: a new promoter for the one-pot Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 1421.
- [40] Shobha, D.; Chari, M. A.; Mano, A.; Selvan, S. T.; Mukkanti, K.; Vinu, A. Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs) using mesoporous aluminosilicate (AIKIT-5) catalyst with cage type pore structure. *Tetrahedron*, 2009, 65, 10608.

- [41] Mahdavinia, G. H.; Sepehrian, H. MCM-41 anchored sulfonic acid (MCM-41-R-SO₃H): a mild, reusable and highly efficient heterogenous catalyst for the Biginelli reaction. *Chin. Chem. Lett.*, **2008**, *19*, 1435.
- [42] Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. A one-pot Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones catalyzed by triphenylphosphine as Lewis base. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 6119.
- [43] Shutalev, A.D.; Kishko, E.A.; Sivova, N.V.; Kuznetsov A.Y. A new convenient synthesis of 5-acyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2-thiones/ones. *Molecules*, **1998**, *3*, 100.
- [44] a) Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. Phenylboronic acid as a mild and efficient catalyst for Biginelli reaction *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *43*, 5697; b) Debache, A.; Boulcina, R.; Tafer, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. Ca(NO₃)₂·4H₂O-catalysed Biginelli reaction: one-pot synthesis of 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones/pyrimidine-2-thiones under solvent-free conditions. *Chin. J. Chem.*, **2008**, *26*, 2112; c) Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P. A novel catalyst for one-pot synthesis of substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones via Biginelli reaction under solvent-free conditions. *Acta Chim. Slov.*, **2008**, *55*, 617.
- [45] Fu, N.; Yuan, Y.; Cao, Z.; Wang, S.; Wang, J.; Peppe, C. Indium (III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: Improved protocol conditions for the Biginelli reaction. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4801.
- [46] Adibi, H.; Samimi, K.A.; Beygzadeh, M. Iron(III) trifluoroacetate and trifluoromethanesulfonate: recyclable Lewis acid catalysts for one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones or their sulfur analogues and 1,4-dihydropyridines via solvent-free Biginelli and Hantzsch condensation protocols. *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 2119.
- [47] Gohain, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J.S. A novel Cu-catalysed three-component one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones using microwaves under solvent-free conditions. *Synlett*, **2004**, *2*, 235.
- [48] Kalita, H.R.; Pukhan, P. CuI as reusable catalyst for the Biginelli reaction. *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 179.
- [49] Typical procedure for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones/thiones **4**: A mixture of aldehyde **1** (2 mmol), ethyl acetoacetate **2** (2.5 mmol), urea or thiourea **3** (2.5 mmol) and triethylamine (0.4 mmol) was heated at 80°C. After cooling, the reaction mixture was poured into crushed ice with stirring. The solid was filtered and purified by recrystallization from ethanol to give analytically pure product. All 3,4-dihydropyrimidinone/thione derivatives are known and were characterized by their Mp, IR and ¹H and ¹³C NMR spectra. These data were in agreement with the proposed structures.
- Selected data for:
- 5-(Ethoxycarbonyl)-6-methyl-4-(4-methylphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (4c)**: M.p. 217-219°C; IR (KBr): 3321, 3175, 2985, 1674, 1573, 1462, 1281, 1188, 1114, 760cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) δ: 10.30 (s, 1H, NH), 9.62 (s, 1H, NH), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C (DMSO-*d*₆, 50 MHz) δ: 165.5, 152.5, 145.6, 140.9, 137.3, 129.4, 126.6, 101.1, 59.9, 54.1, 21.0, 17.5, 14.4.
- 5-(Ethoxycarbonyl)-6-methyl-4-styryl-3,4-dihydro-pyrimidin-2(1H)-one (4j)**: M.p. 221-223°C; IR (cm⁻¹): 3244, 3114, 2934, 1703, 1651, 1601, 1423, 1227, 1094, 779. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) δ: 9.16 (s, 1H, NH), 7.56 (s, 1H, NH), 7.23-7.42 (m, 5H), 6.37 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 15.8, 5.6 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C (DMSO-*d*₆, 50 MHz) δ: 166.2, 153.0, 149.1, 145.7, 138.2, 129.2, 128.8, 127.7, 124.2, 100.1, 60.0, 59.2, 54.8, 31.5, 22.0, 18.6, 14.9.
- 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-methylphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione (4l)**: M.p. 194-196°C; IR (KBr): 3312, 3171, 2984, 1666, 1576, 1460, 1179, 1119, 768cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 250 MHz) δ: 8.62 (s, 1H, NH); 7.97 (s, 1H, NH), 7.26-7.12 (m, 4H), 5.36 (s, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C (DMSO-*d*₆, 63 MHz) δ: 174.1, 165.3, 142.9, 139.6, 138.0, 129.5, 126.6, 102.9, 60.3, 55.7, 21.1, 18.1, 14.1.

Résumé

Ce manuscrit comprend deux parties principales, nous avons décrit l'utilisation de nouveaux catalyseurs à caractère basique pour les réactions à composants multiples de type Biginelli et Hantzsch respectivement.

Dans la première partie, nous avons décrit, la synthèse des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone selon la réaction à trois composants de Biginelli catalysée par la triéthylamine. Ce catalyseur s'est avéré très efficace pour l'obtention des produits DHPMs avec de très bons rendements.

De même, nous avons décrit en deuxième partie, l'utilisation avec succès de deux nouveaux catalyseurs dans la réaction composants multiples de Hantzsch. Il s'agit de la triphénylphosphine et la triéthylamine qui ont été employées avec des quantités catalytiques pour accéder aux dérivés des 1,4-dihydropyridines correspondantes avec des rendements généralement bons.

On a aussi préparé par la même méthode quatre nouveaux dérivés des 1,4-dihydropyridines en employant la triéthylamine comme un nouveau catalyseur dans la réaction de Hantzsch.

Mots clés : MCRs, Hantzsch, DHPs, triphénylphosphine, triéthylamine, Biginelli, DHPMs,

Abstract

This manuscript encloses two principal parts: we have described the use of new basic catalysts for the multi-component reaction of Hantzsch type and Biginelli respectively.

In the first part, we have reported, the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones derivatives according to the Biginelli three component reaction catalyzed by triethylamine.

Similarly, in the second part we have reported successfully the use of a new catalyst for the Hantzsch cyclocondensation reaction. It's about triphenylphosphine and triethylamine, which have been employed with catalytic amounts to reach the corresponding derivatives with generally very good yields.

We have also synthesized four new 1,4-dihydropyridine derivatives, with the use of triethylamine as a new basic catalysts in the Hantzsch reaction.

Keywords: MCRs, Hantzsch, DHPs, triphenylphosphine, triethylamine, Biginelli, DHPMs.

المخلص

يضم هذا العمل جزئين رئيسيين عرضنا خلالهما استعمال محفزات للتفاعلات متعددة المركبات من نوع هانتش و بيجينيلي.

في الجزء الأول قمنا باصطناع مشتقات ديهيدروبيريميدينون وفقا للتفاعل متعدد المركبات لبيجينيلي حيث تم استخدام ثلاثي الاثيل امين بكميات تحفيزية للوصول الى مشتقات ديهيدروبيريميدينون بمردودات جيدة.

بالمثل قمنا في الجزء الثاني باستعمال محفزين جديدين في التفاعل متعدد المركبات لهانتش وهما ثلاثي الاثيل امين و ثلاثي الفينيل فوسفين حيث تم الحصول على ديهيدروبيريدين بمردودات جيدة.

قمنا ايضا و تبعا لنفس الطريقة باصطناع اربع مشتقات جديدة للهايديريريدين باستعمال ثلاثي الاثيل امين كمحفز جديد في تفاعل لهانتش.

مفاتيح اللفظ: هانتش, بيجينيلي, ثلاثي الاثيل امين, ثلاثي الفينيل فوسفين, ديهيدروبيريدين, ديهيدروبيريميدينون