

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

Université Constantine 1
Faculté des Sciences Exactes
Département de Chimie

Synthèse en série hétérocyclique : Nouvelles voies d'accès aux polyhydroquinoléines et tétrahydrobenzo[b]pyranes

Thèse présentée à la Faculté des Sciences Exactes de l'Université Constantine 1
pour l'obtention du diplôme de doctorat 3^{ème} cycle

Spécialité:
Chimie pharmaceutique

Par:
Sara Nemouchi

Devant le Jury:

Président:	A. TENIOU	Professeur, Université Constantine 1.
Rapporteur:	A. DEBACHE	Professeur, Université Constantine 1.
Examineurs:	M. BERREDJEM	Professeure, Université d'Annaba.
	N. AOUF	Professeur, Université d'Annaba.

18/06/2013

A mes parents

*Je mets entre vos mains le fruit de longues années d'études, de longs jours d'apprentissage ;
votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour persévérer et
prosperer dans la vie, chaque ligne de cette thèse, chaque mot et chaque lettre vous exprime
la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents.*

A mon frère et ma petite sœur

Haroun et Kenza, deux personnes uniques au monde mon amour pour vous est sans limite.

A tous ceux qui me sont chers

AVANT - PROPOS

Ces travaux de recherche ont été réalisés au Laboratoire de synthèse de molécules d'intérêts biologiques au Département de Chimie à l'université Constantine 1, dans le cadre d'une thèse de Doctorat 3^{ème} cycle Chimie pharmaceutique dirigée par le professeur Abdelmadjid DEBACHE. Je tiens à le remercier tout particulièrement pour m'avoir accueilli dans son équipe, pour sa disponibilité, son soutien et la confiance qu'il m'a toujours accordée. Je lui suis très reconnaissante de m'avoir fait bénéficier de l'étendue de ses connaissances, mais également de son efficacité et sa patience.

Je tiens à remercier :

Monsieur le Professeur Abderrahmane TENIOU de l'Université Constantine 1, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je remercie chaleureusement Madame Malika BERREDJEM, Professeure à l'Université Badji Mokhtar d'Annaba et Monsieur Noureddine AOUF, Professeur à l'université Badji Mokhtar d'Annaba pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Monsieur Raouf BOULCINA et Mademoiselle Wassima GHANEM avec qui j'ai fais mes premiers pas dans le Laboratoire. Pour tous les moments importants de ces années, au labo. Merci pour votre aide et vos conseils précieux.

Monsieur Boudjemaa BOUMOUID et Madame Taoues BOUMOUID, pour leurs générosité, leurs enthousiasme et tous leurs conseils scientifiques qu'ils m'ont prodigués.

Je souhaite également remercier toutes les personnes avec qui j'ai travaillé dans ce laboratoire, et tout particulièrement mes copines : Amel ma meilleurs amie, ma voisine, mon binôme de TP durant les 9 ans passés et sans qui toutes ces années n'auraient jamais été pareilles, je te souhaite bon courage pour la suite ; Imène une amie qui m'est très chère, ma voisine de paillasse qui m'a toujours soutenu merci pour ta gentillesse et ton amitié ; je te souhaite plein de bonnes choses ; sans oublier Sabah et Wissem qui m'ont apporté beaucoup de soutien.

Merci encore les filles pour votre soutien, pour tout ce que nous avons partagé durant ces années.

Je n'oublie pas également le personnel administratif et le personnel technique pour leur disponibilité et l'assistance qu'ils m'ont apportées.

Je remercie également tous les enseignants et étudiants présents et passés au laboratoire, qui ont partagé de près ou de loin ces quatre années de thèse: Radia, Imene, Ahmed, Louisa, Amina, Faisa. Je leurs souhaite à tous bon courage.

Et enfin merci à tous ceux qui ont croisé mon chemin et que je ne préfère pas entreprendre de lister de peur d'en oublier.

Abréviations

MCR	Réaction á composants multiples
DHP	Dihydropyridines
Bi(OTf)₃	Bismuth triflate
2,6-DAP	2,6-Diaminipyridine
PhB(OH)₂	L'acide phénylboronique
NADH	Nicotinamideadénine dinucléotide
Ar	Aryle
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ICa⁺⁺	Inhibiteurs Calciques
MCF-7	Michigan Cancer Foundation - 7
HT-29	Human colorectal adenocarcinoma
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMSO	diméthylsulfoxyde
CAN	Nitrate d'Ammonium Cérique
PEG	Polyéthylèneglycol
M.O	Micro-Ondes
U.S	Ultrasonique
T.a	Température ambiante
TMSI	Iodotriméthylsilane
CBSA	Carbone Based solid acid
CALB	Condida Antartica Lipase
PEG-ILPs	Les phases liquides ioniques greffées par les polyéthylènes glycol
THF	Tétrahydrofurane
IR	Infrarouge
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
UICPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MA	Maladie d'Alzheimer
FDA	Food and Drug Administration

EMEA	Europe, the Middle East and Africa
Me	Méthyle
VRC	Rhinovirus humain
EVs	Entérovirus
Aq	Aqueux
TBAB	Tertrabutyl ammonium bromide
TMGT	1,1,3,3-N,N,N',N'-tétraméthylguanidinium trifluoroacetate
THPs	Tétrahydrobenzo[b]pyranes
ppm	Parties par million
MTBE	1,3-dicarbonyle/méthyle tert-butyl ether

Notes techniques

L'appareillage suivant a été utilisé:

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN):

- Appareil à transformée de Fourier BRUCKER DPX 250 (250 MHz pour le proton et 62.5 MHz pour le carbone 13 du département de chimie de l'université de Camerino Italie.

- Appareil à transformée de Fourier BRUCKER DPX 400 (400 MHz pour le proton et 62.9 MHz pour le carbone 13 du département de chimie de l'université Constantine 1

- Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne. Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré CDCl₃ ou bien dans l'eau deutérée et extrapolés à dilution infinie. Les constantes de couplage (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz).

- Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux: s: singulet; d: doublet ; dd: doublet de doublet ; t: triplet ; q: quadruplet ; m: multiplet.

- Les notations utilisées en carbone 13 sont : C_q : carbone quaternaire ; C_{Ar} : carbone aromatique ; sing.: signal ; éq.: équivalent.

Infra-Rouge:

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier Shimadzu FTIR-8201 PC. Les échantillons sont examinés, pour les solides, après pastillage dans le bromure de potassium (KBr). Les fréquences d'absorption (ν) sont exprimées en cm⁻¹. L'attribution des bandes les plus caractéristiques est indiquée entre parenthèses.

Points de fusion :

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

Chromatographie :

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques (épaisseur : 0.2 mm) en aluminium recouvertes de gel Merck 60 F₂₅₄ et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

Table des matières

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
----------------------------	---

Chapitre I: Application de nouveaux catalyseurs dans la réaction de Hantzsch

I.1.Introduction.....	9
I.1.1. Historique de la réaction de Hantzsch	11
I.1.1.1. Différentes structures de 1,4-dihydropyridine.....	11
I.1.1.2. Aldéhydes	12
I.1.1.3.Composés à méthylène activé	14
I.1.1.4. L'ammoniac et ses dérivés	15
I.1.1.5. Divers	15
I.1.2. Mécanisme de la réaction de Hantzsch	15
I.2. Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action des 1,4-DHPs	18
I.2.1. Inhibiteurs des canaux calciques (ICA ⁺⁺)	18
I.2.2. Rappel physiologique	18
I.2.3. Les différents types d'inhibiteurs calciques.....	19
I.2.4. Activités antituberculeuses	19
I.2.5. Activités anticancéreuses.....	21

I.2.6. Activités antioxydantes.....	21
I.2.7. Activités cardiovasculaires.....	23
I.2.8. Activités antidyslipidémiques.....	24
I.2.9. Activités analgésiques anti-inflammatoires	25
I.2.10. Activités anti-ulcères.....	25
I.2.11. Les produits sélectifs –dihydropyridine	26
I.2.12. Effets indésirables	27
I.3. Propriétés chimiques des DHPs	27
I.3.1. Oxydation de Hantzsch.....	27
I.3.2. Oxydation avec des complexes.....	29
I.3.3. Réduction	31
I.4. Méthodes de préparation des 1,4-dihydropyridines.....	33
I.4.1. Utilisation des micro-ondes et irradiation ultrasonique	36
I.4.2. Utilisation des levures	39
I.4.3. Utilisation des acides de Lewis	40
I.4.4. Utilisation de l'iode moléculaire.....	43
I.4.5. Utilisation des supports solides	43
I.4.6. Utilisation de la catalyse enzymatique	45
I.4.7. Utilisation des acides de Bronsted	45
I.4.8. Méthodes asymétriques	48
I.4.9. Utilisation des liquides ioniques	50

I.5. Résultats et discussion	53
I.5.1. Utilisation du Bismuth triflate.....	53
I.5.2. Utilisation de la 2,6-diaminopyridine.....	55
I.5.3. Utilisation de la pipérazine.....	56
I.6. Conclusion.....	67
I.7. Partie expérimentale.....	68
Bibliographie.....	76

<p>Chapitre II: nouvelle voie d'accès aux Tétrahydrobenzo[b]pyranes</p>
--

II.1. Introduction.....	87
II.2. Intérêt biologique des 2-amino-4H-pyranes	88
II.2.1. Activités préventives des cartilages	90
II.2.2. Activités anti-oxydantes	90
II.2.3. Activités anticancéreuses.....	91
II.2.4. Activités neuroprotectives	92
II.2.5. Activités antibactériennes	95
II.2.6. Activités anti-picornavirus	98
II.3. Méthodes de préparation des benzopyranes	100
II.4. Résultats et discussion.....	112
II.4.1. Préparations des Tétrahydro[b]benzopyranes	109

II.5. Conclusion.....	120
II.6. Partie expérimentale.....	121
Bibliographie.....	131
II.7. Conclusion générale.....	138

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Toute démarche scientifique est une aventure dont le but est de trouver du nouveau. L'imprévisible est donc par définition au cœur même des sciences théoriques et expérimentales. Tout à la fois un art, une science et une industrie, la chimie occupe une position stratégique à l'interface de la science des matériaux¹.

La beauté en science réside principalement dans la modestie des moyens mobilisés. En mathématiques, les démonstrations les plus belles sont toujours les plus simples. Il en va de même de la chimie organique où l'élégance est toujours associée à la notion de simplicité. Cela fait d'elle une science artistique car ses objets d'étude et les outils auxquels elle fait appel lui confèrent une esthétique et lui ouvrent la voie à une capacité toujours croissante dans le domaine de l'innovation.

On peut avancer à titre d'illustration que les réactions à composants multiples sont de formidables bijoux de simplicité dans leurs approches de la diversité tout en satisfaisant les critères d'économie d'atomes². Grâce au travail accompli par Ugi à savoir une réaction à quatre composants, on peut préparer de grandes collections de molécules génériques avec rapidité et rentabilité. Ce raccourci vers la diversité possède à la fois une grande qualité opérationnelle et esthétique. La recherche du simple pour affronter le complexe se retrouve une fois encore associée aux fondements de la synthèse organique, art utile par excellence.

Durant les prochaines années, la productivité des industries pharmaceutiques augmenterait d'un facteur dix dans le but de répondre à une demande progressive en nouveaux médicaments. Le recours à plusieurs réactions en parallèle permet aux industries pharmaceutiques d'atteindre une meilleure efficacité et une plus grande productivité. A cet effet la chimie combinatoire s'est imposée comme discipline fondamentale dans le développement de molécules originales pour la découverte de nouveaux médicaments. C'est ce qui justifie son adoption par les industries du médicament qui n'hésitent pas à s'investir dans la mise au point des procédés systématiques afin d'obtenir un plus grand nombre de molécules apparentées en un temps relativement court.

Les réactions à composants multiples jouent un rôle important dans la chimie combinatoire pour leurs capacités à former plusieurs liaisons en une seule étape avec de bons rendements tout en respectant l'environnement. Elles font également l'objet d'une attention

toute particulière par le chimiste organicien qui cherche à découvrir de nouvelles réactions capables de répondre à l'ensemble des critères cités.

Aujourd'hui la chimie académique et industrielle a pour défi de préparer de manière efficace et rapide des collections de molécules importantes présentant un maximum de diversité structurale. Par conséquent la recherche en synthèse combinatoire, qui permet d'accéder à un grand nombre de molécules avec un minimum d'étapes, s'est améliorée de manière progressive. Visant à synthétiser des produits hautement fonctionnalisés en un seul pot, les réactions à composants multiples s'inscrivent précisément dans ce cadre.

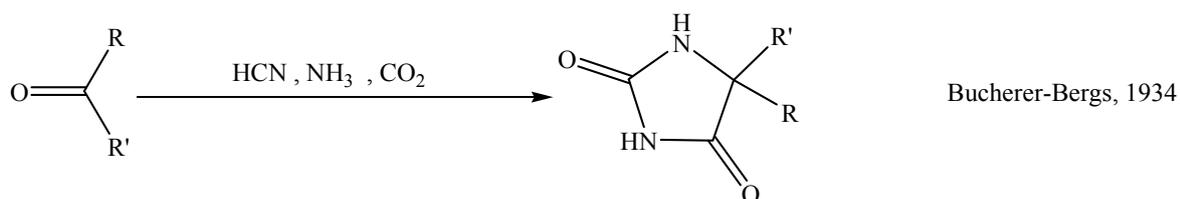
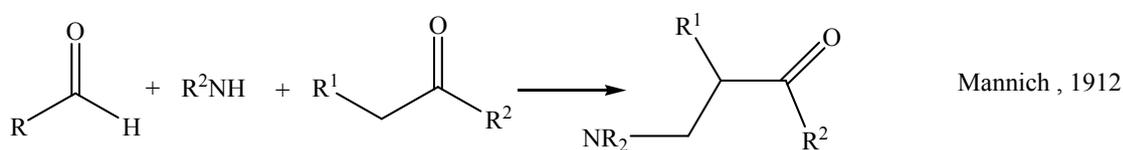
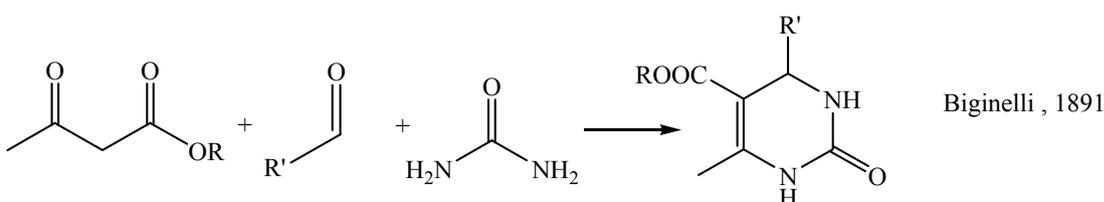
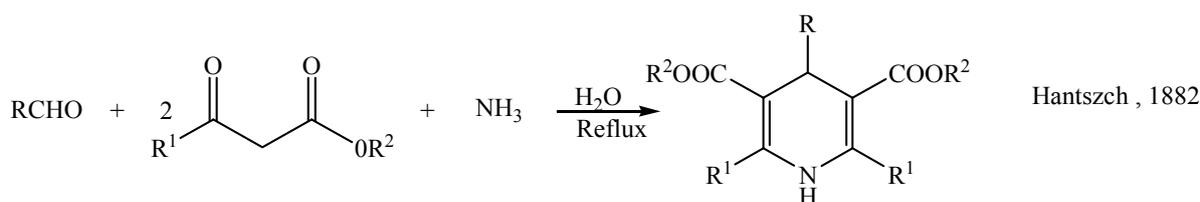
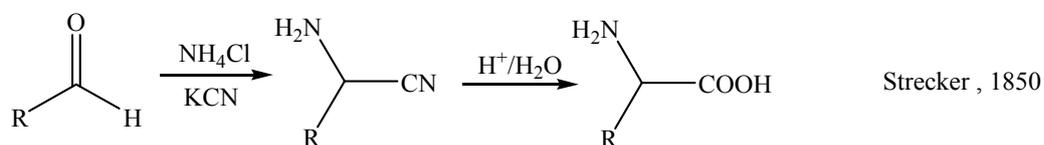
Ces réactions³ sont des procédés très efficaces qui réunissent rapidité, diversité et complexité moléculaires. Elles permettent d'assembler « one-pot » au moins trois réactifs qui vont participer à la structure du produit final. Les réactions à composants multiples permettent de combiner des produits de départ majoritairement commerciaux ou aisément accessibles. C'est ainsi qu'elles deviennent de bons outils pour les industries pharmaceutiques, dans le but de créer des chimiothèques destinées au criblage à haut débit.

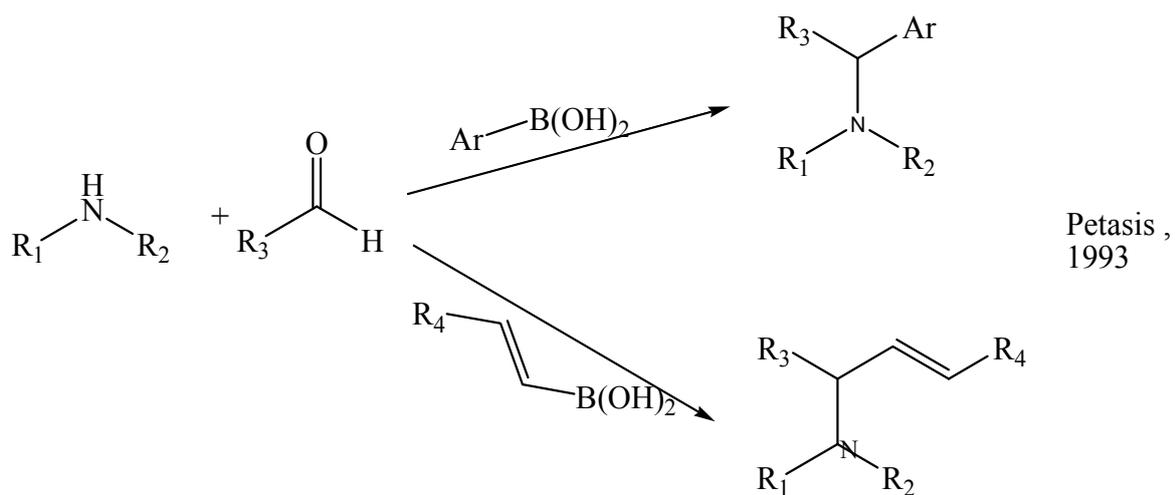
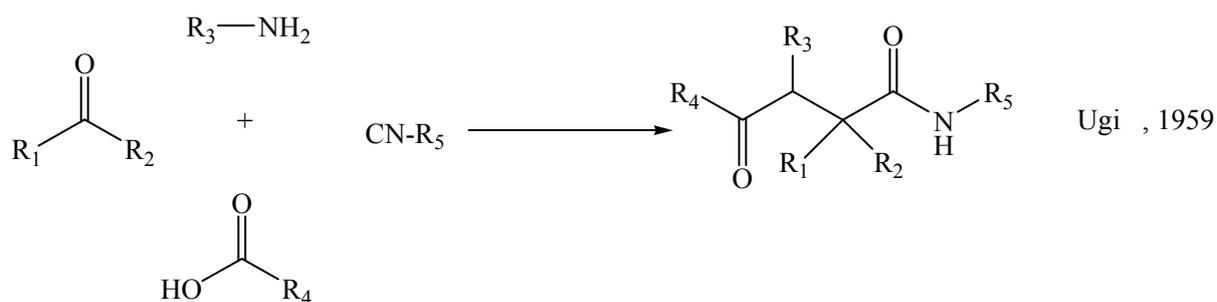
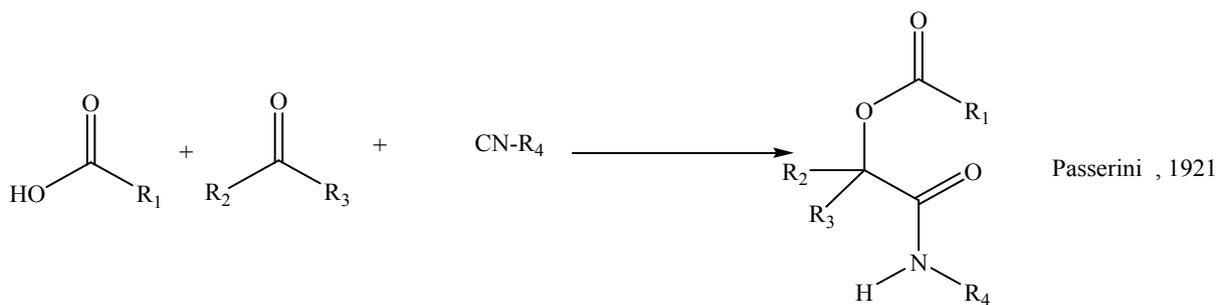
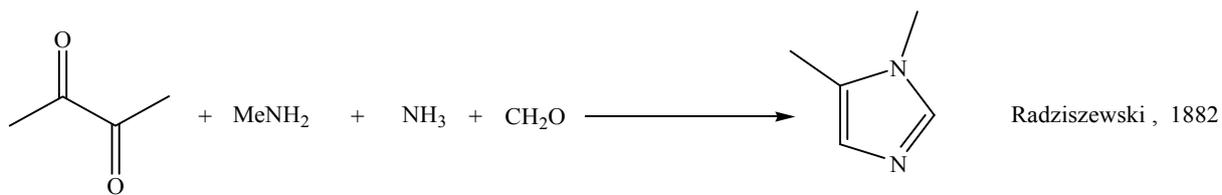
La première réaction à composants multiples (MCR) a été réalisée en 1850 par Aldolph strecker qui effectua une série de réactions chimiques permettant la synthèse d'un acide aminé à partir d'un aldéhyde. La condensation de ce dernier se fait en présence du chlorure d'ammonium et de cyanure de potassium afin de former un alpha- aminonitrile qui sera hydrolysé pour donner l'acide aminé désiré⁴.

La synthèse de Hantzsch des 1,4-dihydropyridines effectuée en 1882 est considérée comme la première synthèse à composants multiples d'hétérocycles. Elle a fait l'objet de nombreuses études. C'est une réaction qui est basée sur une condensation entre un aldéhyde et 2 équivalents de β -cetoester et un donneur d'azote comme l'ammoniaque ou l'acétate d'ammonium⁵. Quelques années plus tard, en 1891, la synthèse de Biginelli est apparue. C'est une réaction chimique qui crée des 3,4-dihydropyridine-2(1H)-ones à partir d'un β -cetoester, un aldéhyde et l'urée⁶. En 1882 la préparation des produits à noyau imidazolique fut développée par Radziszewski ⁷ via une réaction à 4 composés. La réaction de Mannich⁸ apparue en 1912 consiste en la synthèse des β -aminocétones. Cette dernière est réalisée par condensation du formaldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonyle enolisable. Cette réaction s'est révélée l'une des MCRs les plus importantes pour la synthèse de produits naturels comme la tropinone, effectuée par Robinson en 1917⁹.

La première synthèse à quatre composants permettant l'accès aux hydantoïnes est apparue en 1934 : c'est la réaction de Bucherer-bergs¹⁰. En 1921, Passerini prépara les carboxamides en utilisant un carbonyle, un acide carboxylique et un isonitrile¹¹. En 1959, par addition d'un réactif supplémentaire sur la réaction de Passerini¹², Ugi élaborera une nouvelle réaction qui, aujourd'hui porte son nom.

Rapporté en 1993, Petasis¹³ a utilisé l'acide vinyl boronique comme nucléophile dans la réaction de Mannich pour préparer les allylamine stéréochimiquement pures. L'utilisation de l'acide de Meldrum avec l'indole et des aldéhydes pour la synthèse des structures indoliques simples est une réaction qui a été développée par Yonemitsu et Collaborateurs en 1978¹⁴ (schéma 1).





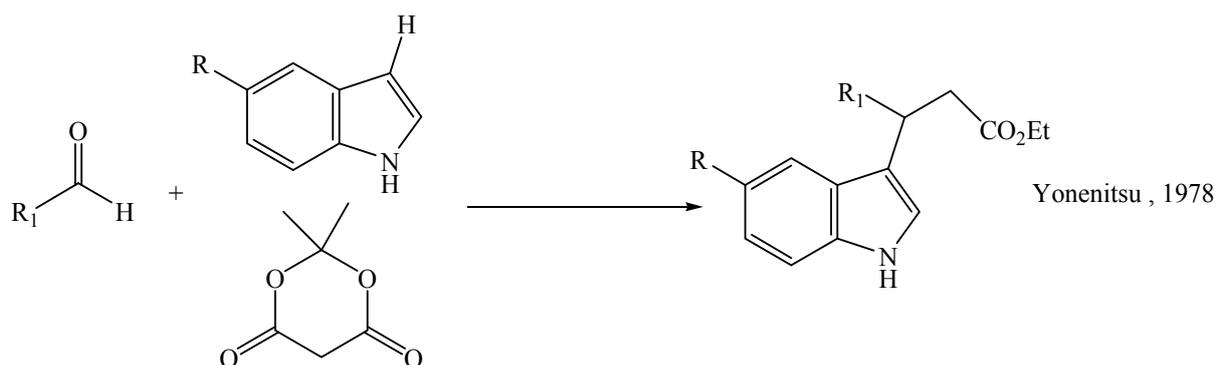


Schéma 1 Historique des réactions à composants multiples

Suite à ces premiers travaux, les chercheurs et universitaires ont fait de cette classe de réactions un des outils les plus efficaces et les plus rentables dans le contexte de la synthèse combinatoire pour leurs accessibilités aux composés hautement actifs. C'est ainsi que notre laboratoire s'est consacré à la synthèse et au développement des réactions à composants multiples dont la réaction de Hantzsch et la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes.

Le noyau dihydropyridine (DHP) se trouve dans une variété de composés comprenant des colorants, dans des matières organiques et pharmaceutiques. Les polyhydroquinoléines dérivés des 1,4-dihydropyridines de Hantzsch ainsi que les tétrahydrobenzo[b]pyranes ont pris une grande importance dans le domaine de la chimie organique et médicinale car ils possèdent d'importantes propriétés pharmaceutiques. Pour toutes ces propriétés, la synthèse de ces produits a attiré notre attention pour l'amélioration des conditions opératoires de ces réactions.

L'objectif majeur de cette thèse est l'étude et l'amélioration des conditions optimales de ces réactions et l'examen de différentes méthodes de synthèse utilisées pour accéder aux différents types de 1,4-dihydropyridine ainsi qu'aux tétrahydrobenzo[b]pyranes. Cela nous conduit à rechercher de nouveaux catalyseurs qui permettent une synthèse simple facile et efficace de molécules biologiquement très actives dont les dérivés de la 1,4-dihydropyridine et les tétrahydrobenzo[b]pyranes.

Sur un plan méthodologique cette thèse comporte deux chapitres :

Le premier chapitre traite les différentes propriétés et particularités chimiques et pharmacologiques conférées aux 1,4-dihydropyridines. Sans prétendre à l'exhaustivité, nous aborderons ensuite trois nouvelles voies d'accès aux dérivés de la 1,4-dihydropyridine en étudiant l'effet catalytique d'un acide en premier lieu le bismuth triphlate, et de deux bases en

deuxième lieu la 2,6-diaminopyridine et la pipérazine dans une condensation d'un aldéhyde aromatique, de la dimédone ou de la 1,3-cyclohexanedione et l'acétate d'ammonium comme le montre le schéma ci-dessous (**schéma 2**).

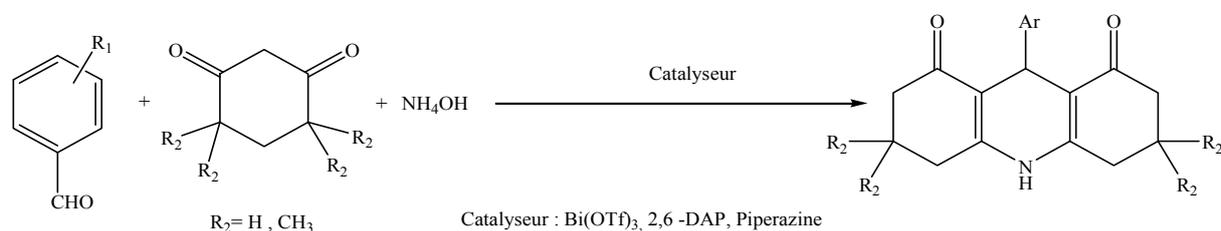


Schéma 2

Le second chapitre sera à des travaux portant sur la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes via l'utilisation d'une réaction de condensation catalysée par l'acide phenylboronique qui va nous donner, en une seule étape, les produits désirés à partir d'un aldéhyde **1a**, la dimédone ou la 1,3-cyclohexanedione **2a** et le malonitrile ou le cyanoacetate d'éthyle **3a** selon le (**schéma 3**).

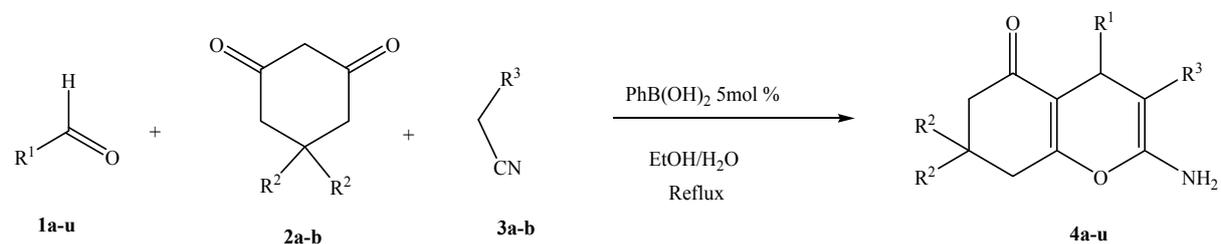


Schéma 3

Bibliographie

- 1 - Walter, P. *Act. Chim.* **1999**,11, 134.
- 2 - Tietze, L.F. *Chem. Rev.***1996**, 96, 115. (b) Bienaymé, H.; Schmitt, P. *L'Act. Chim.* **2000**, 9, 29.
- 3 - Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- 4 - Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.***1850**, 75, 27. (b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349.
- 5 - Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. (b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
- 6 - Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.***1891**, 24, 2962. (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.
- 7 - Radziszewski, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**,15,1499.
- 8 - Mannich, C.; Kröschl, W. *Arch. Pharm.* **1912**,250,647. (b) Mannich, C. *Arch. Pharm.* **1917**,255,261. (c) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron.* **1990**,46,1791.
- 9 - Robinson, R. *Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.
- 10 - Bucherer, H. T. ; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.***1934**, 140, 24.
- 11 - Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**,51,126.
- 12 - Ugi, I. ; Steinbrückner, C. *DE-B 1.* **1959**,103,337.
- 13 - Petasis, N.A.; Goodman, A.; Zavialov, A.I. *Tetrahedron.* **1997**,53,1646.
- 14 - Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 20, 1759.
(b) Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**,30,7437.

CHAPITRE I

Etude de l'effet de trois
nouveaux catalyseurs sur la
réaction de Hantzsch

I.1.Introduction:

Depuis plus d'un siècle Arthur Hantzsch a décrit la préparation des dihydropyridines^{1,2} (**figure 1.1**). Au début l'exploration de ces produits a été lente, puis de gros progrès ont été réalisés à cause de leur ressemblance structurelle au nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH) (**figure 1.2**), qui est un agent de transfert d'hydrogène établi dans les processus biologiques³.

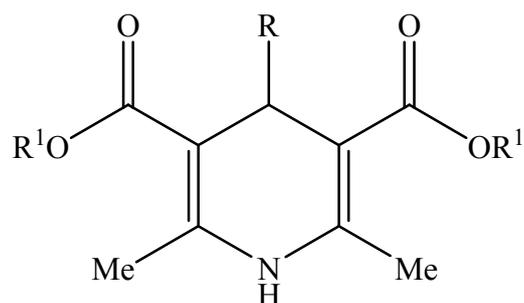


Figure 1.1

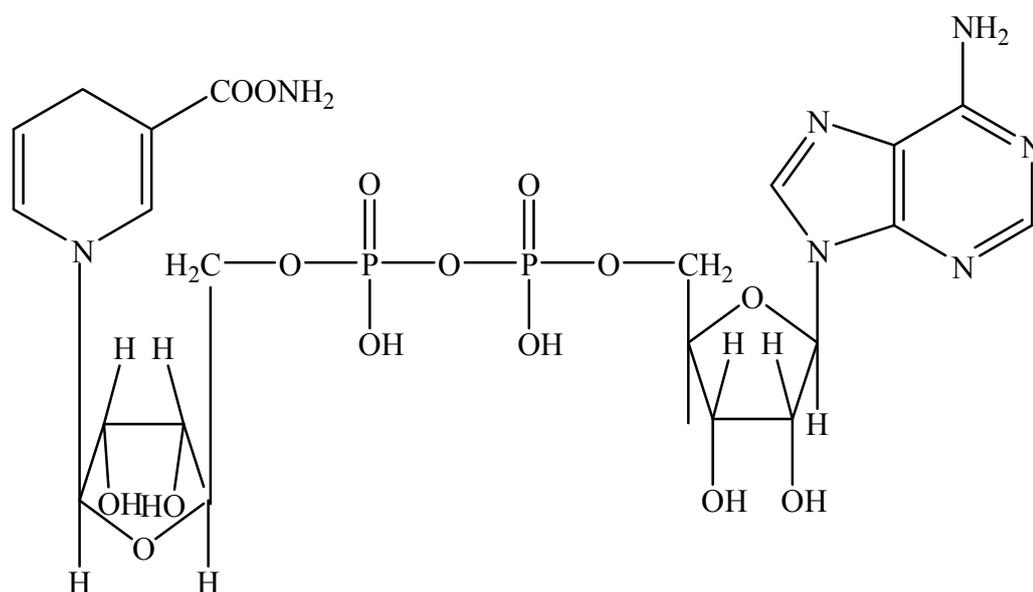


Figure 1.2

La synthèse originale rapportée par Hantzsch consiste en la condensation de trois composants et qui sont l'acétoacétate d'éthyle, le benzaldéhyde et ses dérivés et l'ammoniaque ou sels d'ammonium) sous reflux d'éthanol (**schéma.1.1**).

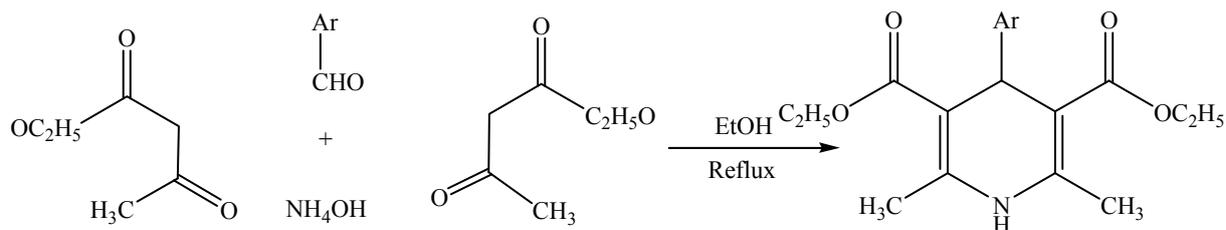
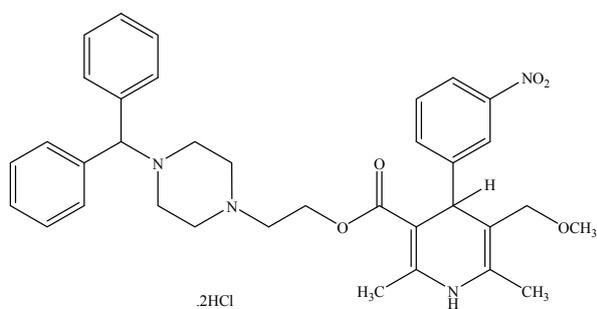
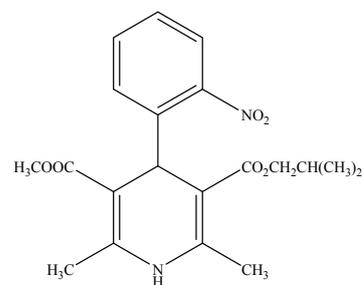


Schéma 1.1

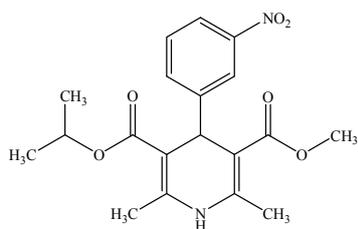
Le progrès dans la chimie des pyridines de Hantzsch peut être attribué à leur ressemblance au NADH ainsi qu'à leurs activités biologiques et pharmacologiques fort intéressantes. Les caractéristiques de ces molécules ont été démontrées en 1970 et, quelques années plus tard, de nouvelles molécules possédant le noyau dihydropyridine ont été utilisées comme agents antihypertensifs⁴ (**figure 1.3**). En plus de cette propriété on peut également citer d'autres activités fort intéressantes comme : anti-tumorale⁵, anti-inflammatoire⁶, anticonvulsant⁷, anti-tuberculeux⁸. Mis à part le nombre élevé des groupements fonctionnels réductibles à ces pyridines, beaucoup de travaux continuent à être publiés afin de trouver le mécanisme de cette réduction. L'oxydation des pyridines de Hantzsch remonte à leur découverte ainsi qu'à leurs recherches intensives⁹. Toutes les dihydropyridines utilisées en cliniques sont censées être oxydées *in vivo* par une enzyme du foie P-450.



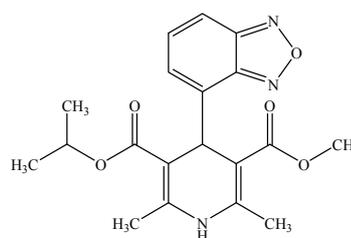
Manidipine hydrochloride
(Calslot, Takeda, Japan, 1990)



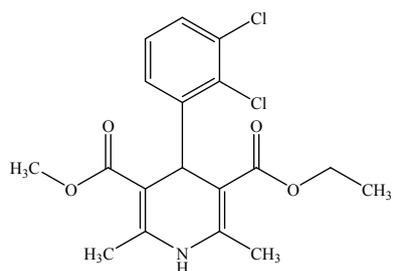
Nisoldipine
(Baymcard, Bayer AG, Germany, 1990)



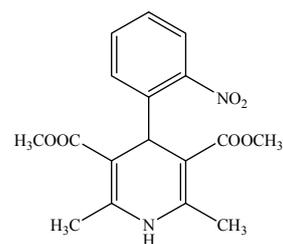
Nilvadipine
(Nivadil, Fujisawa, Japan, 1989)



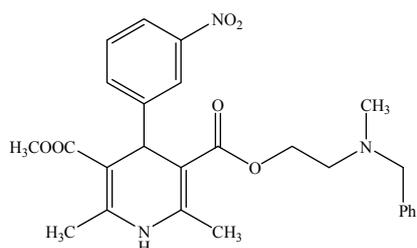
Isradipine
(Prescal, Sandoz, Switzerland, 1989)



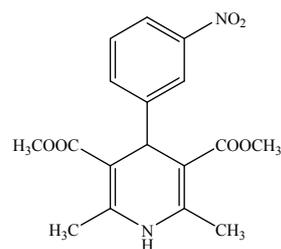
Felodipine
(Pendil, Astra, Sweden, 1988)



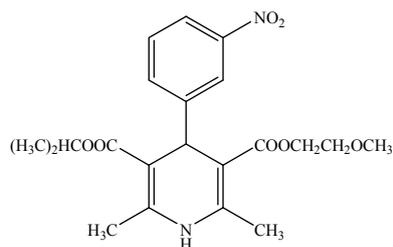
Nifedipine
(1977)



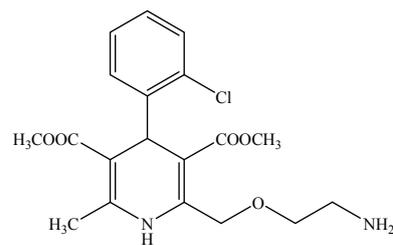
Nicardipine



Nitrendipine



Nimodipine



Amlodipine

Figure 1.3

I.1.1. historique de la réaction de Hantzsch :

I.1.1.1. Différentes structures des 1,4-dihydropyridines :

La structure originale des dihydropyridines a été attribuée par Hantzsch comme le montre la structure **1.1** de la **figure 1.4** dont le nom est *2,4,6-triméthyl-2,3-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle* puis elle a été remplacée par la structure **1.2** nommée *2,4,6-triméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle*^{10,11,12,13}. Des études ont révélé que la structure des pyridines est celle que montre la structure **1.3** qui est le *3-(2-éthoxy-2-oxoéthyl-4-phénylpyridine-1(4H)-carboxylate de phényle* et la structure **1.4** dont le nom est *(S)-3-(1-éthoxy-1-oxopropan-2-yl)-4-phénylpyridine-1(4H)-carboxylate de phényle* donc on

peut dire que les variantes particulières et les constituants structurels dans la synthèse originales de Hantzsch sont les aldéhydes , l'acétoacétate d'éthyle et l'ammoniaque.

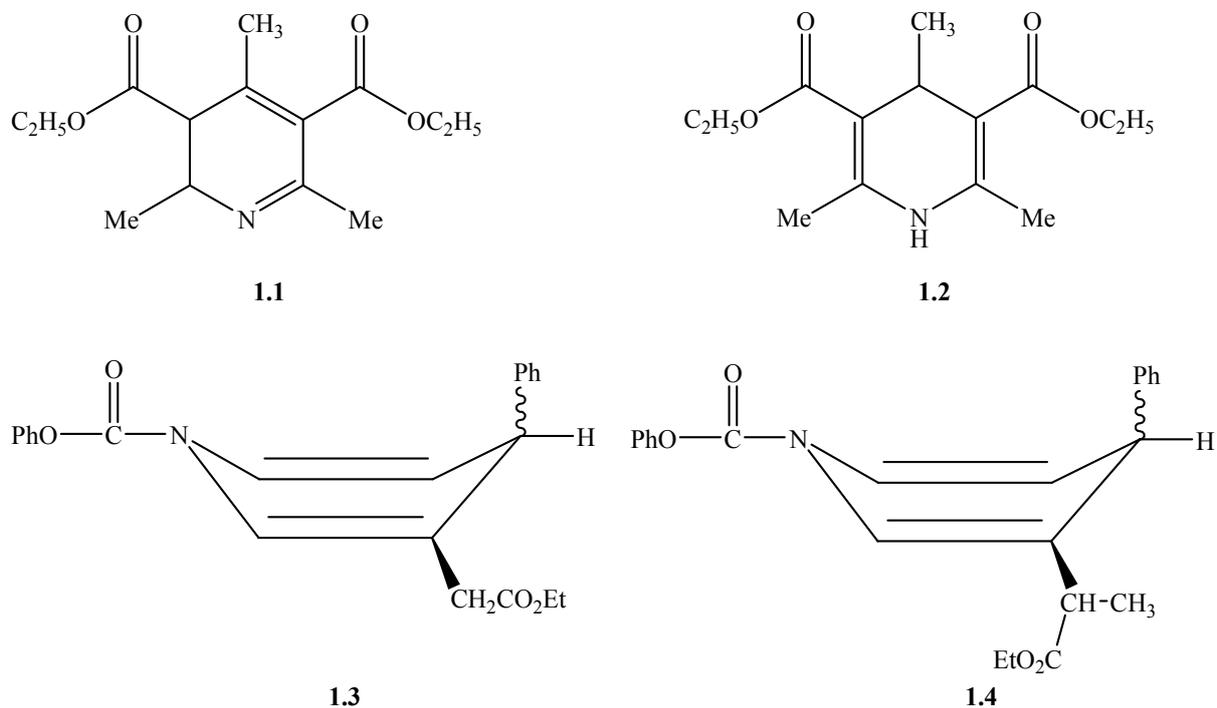


Figure 1.4

I.1.1.2. Aldéhydes :

Tous les types d'aldéhydes classiques (aliphatiques¹⁴⁻²⁶, aromatiques²⁴⁻³⁸, spiroaldéhydes³⁹ et une variété d'aldéhydes hétérocycliques^{24, 26, 31-33,40-42}) ont été utilisés dans cette réaction à la place de l'acétaldéhyde, le formaldéhyde qui ont été utilisés à l'origine. Notons aussi que cette variation d'aldéhyde a été appliquée à des Aldo-sucres et d'autres dérivés de sucre pour obtenir un sucre basé sur la réaction de Hantzsch voir le C-nucléoside des bases de Hantzsch⁴³⁻⁵⁵ (**figure1.5**).

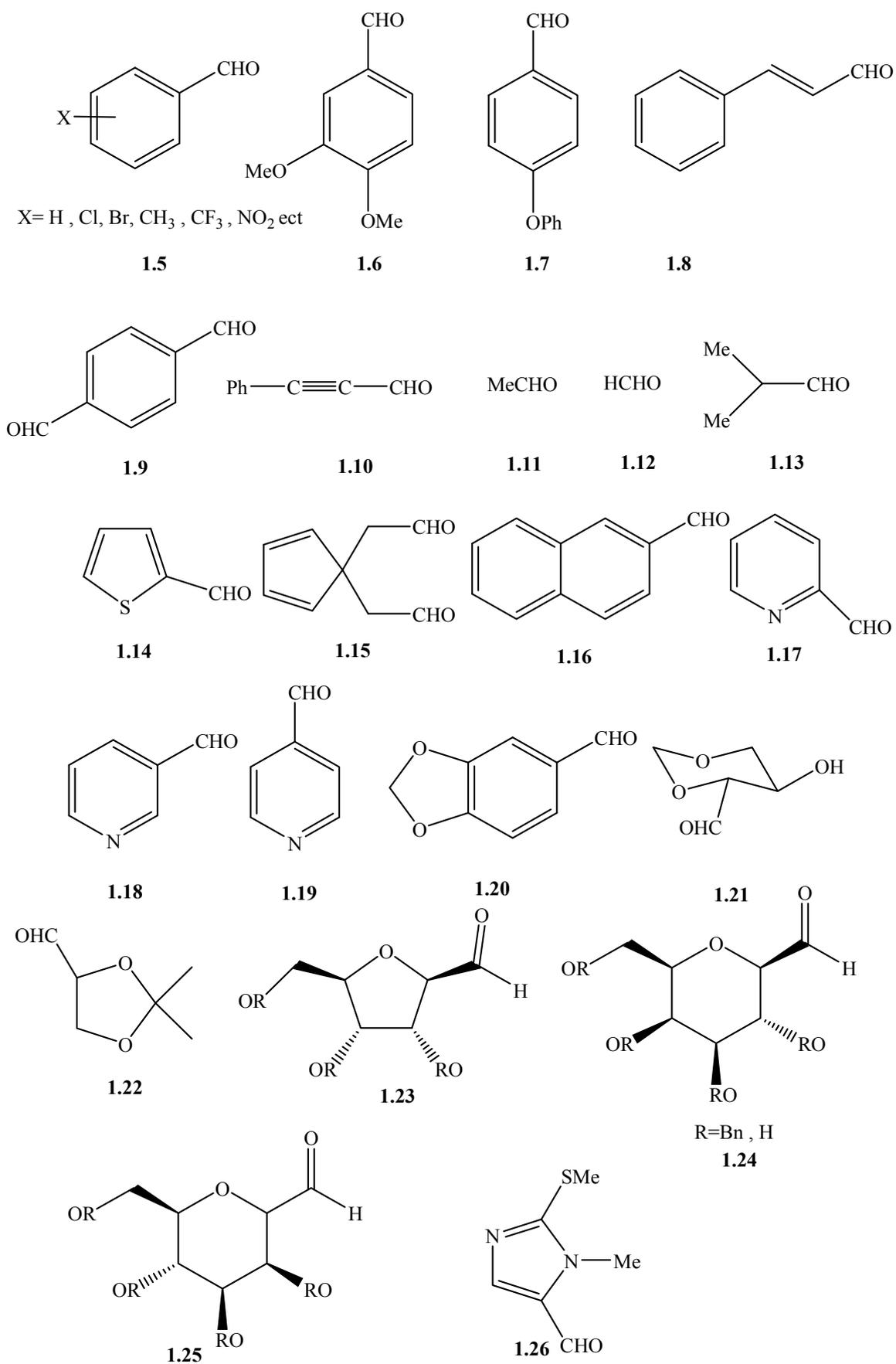


Figure 1.5

I.1.1.3. Composés à méthylène activé :

Les 1,3-dicétones^{24-26,31,32,46-49}, oméga-cyanoacétophénone ou oméga-phénylthioacétophénone⁵⁰ sont utilisées à la place de l'acétoacétate d'éthyle, dans ces réactions ; on obtient souvent les bases symétriques de Hantzsch. L'application des bétaïnes⁵¹ et l'activation du groupement méthylène des alpha-halocétones a élargi le domaine de cette réaction, même des cétones normales ont été utilisées par la production des α , β -cétones insaturées^{32,50,52}. Théoriquement, une fois les électrons déficients des alcènes sont démontrés à réagir avec les énamino cétones, le domaine de cette réaction est fortement élargi. L'utilisation de l'amino crotonate⁵³ ou l'énamino cétones⁵⁴, indane-1,3-dione⁵⁵ a conduit à la préparation d'une variété de DHPs asymétriques (**figure 1.6**) et l'utilisation du propionate de méthyle^{56,57} conduit à la production de pyridines substituées (**schéma 1.2**).

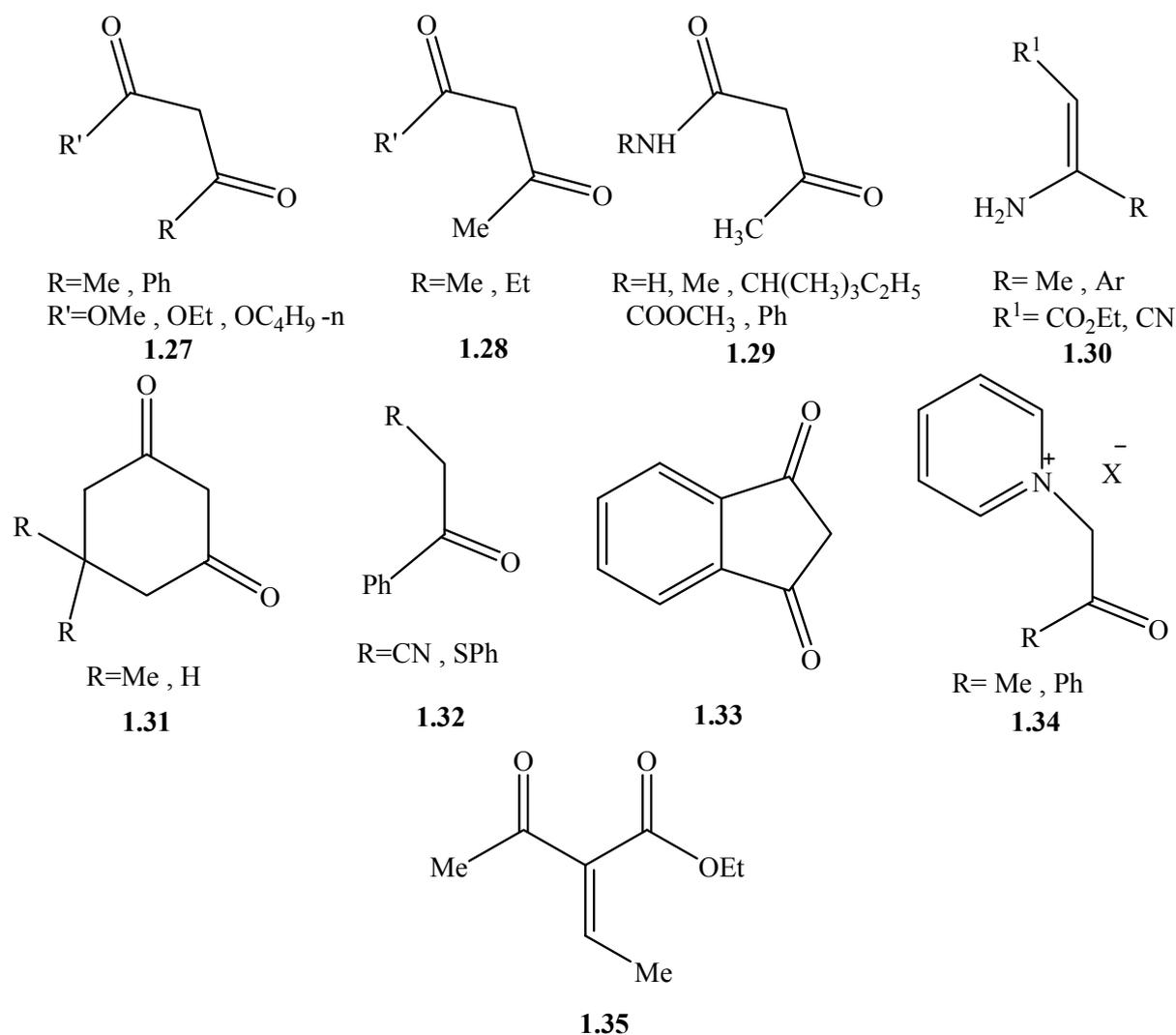


Figure 1.6

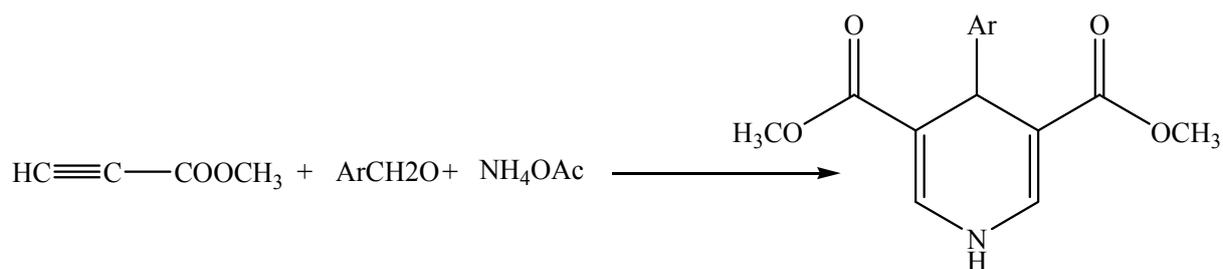


Schéma 1.2

I.1.1.4. L'ammoniac et ses dérivés :

L'ammoniac^{31-33,41} ou l'acétate d'ammonium^{24,38,46,58,59} sont les plus utilisés dans la synthèse de Hantzsch des DHPs. Cependant d'autres composés ont aussi été utilisés tels que : l'urée^{60,61}, le nitrate d'ammonium^{62,63}, le formamide⁶⁴, l'héxaméthylénetétramine⁴⁶, l'hydroxylamine⁶⁵, le formate d'ammonium⁶⁶.

L'utilisation de l'hydroxylamine conduit à l'obtention de la pyridine oxydée. On note aussi que les amines primaires⁶⁷, les amines secondaires^{17,68} et les hydrazines⁶⁹ ont aussi été employées.

I.1.1.5. Divers :

L'utilisation de H_2SO_4 ⁵³ facilite le déroulement de cette réaction tout en remarquant qu'il y a une perte de deux molécules d'eau durant cette dernière; c'est ce qui a facilité la déshydratation. L'efficacité de cette réaction a été démontrée par d'autres catalyseurs qui sont aussi des agents déshydratants. Agudoawu et Knauss²⁴ ont accompli la synthèse énantiomérique des dihydropyridines.

I.1.2. Mécanisme de la réaction de Hantzsch :

La synthèse de Hantzsch emploie des réactifs typiques de la réaction de Knoevenagel et ses catalyseurs classiques⁷⁰, l'ammoniac et ses dérivés et sels d'ammonium (**schéma1.3**). Knoevenagel peut montrer qu'avec le changement de catalyseurs utilisés deux types de produits sont obtenus^{70,71} (**schéma1.4**). La réaction de Hantzsch a été étudiée par Beyer⁷² puis par Knoevenagel⁷³, en employant les composants d'arylidène/alkylidène, le 1,3-dicarbonylé et l'aminocarbonylé pour obtenir les DHPs de Hantzsch (**schéma1.5**). Evidemment, les conditions employées dans la synthèse classique de Hantzsch peuvent donner le composé arylidène, qui subit une cyclisation pour donner enfin les DHPs.

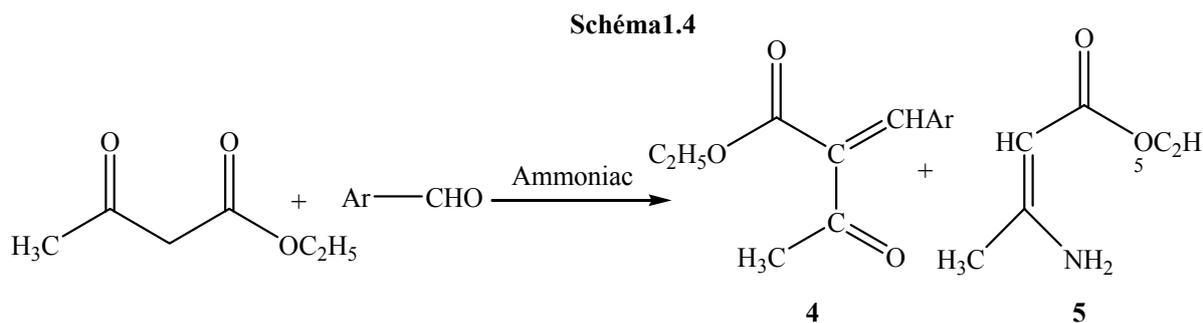
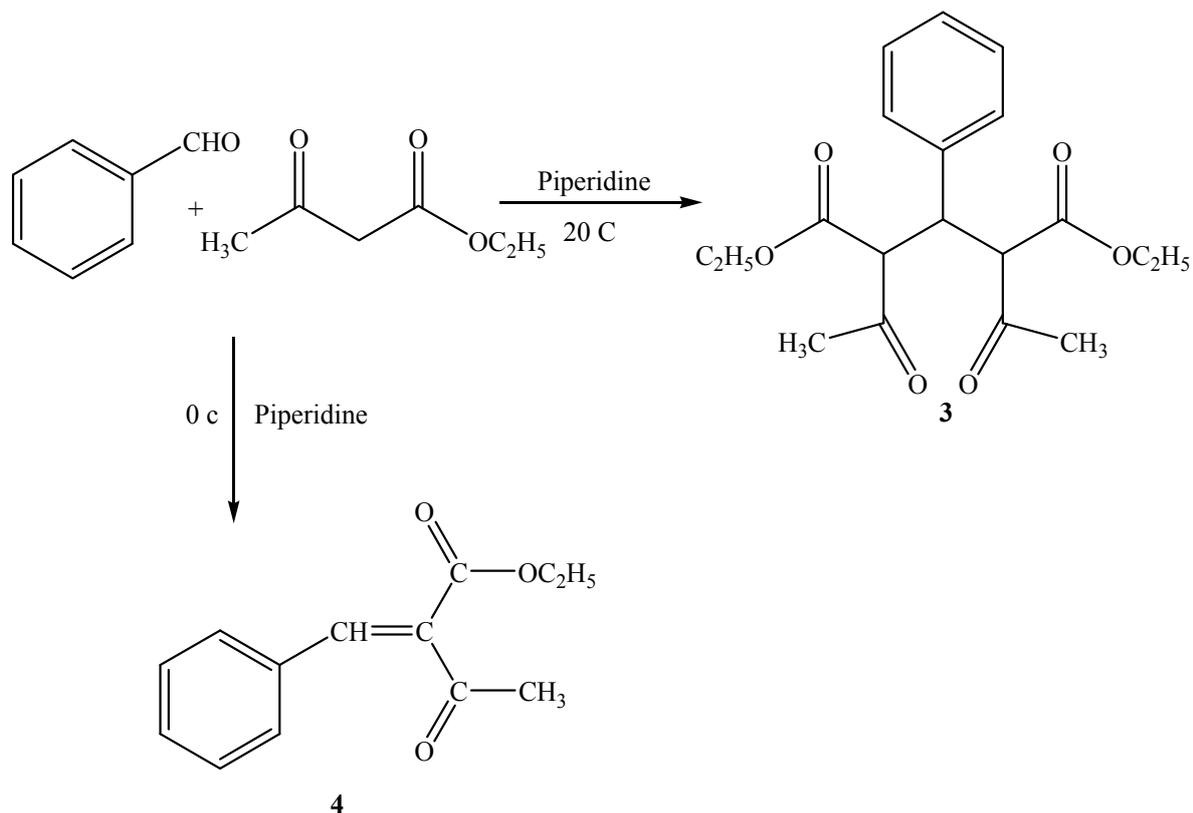
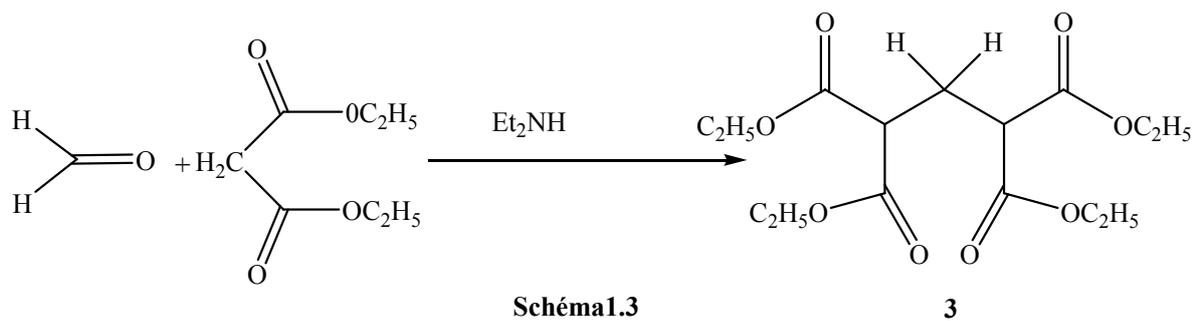


Schéma 1.5

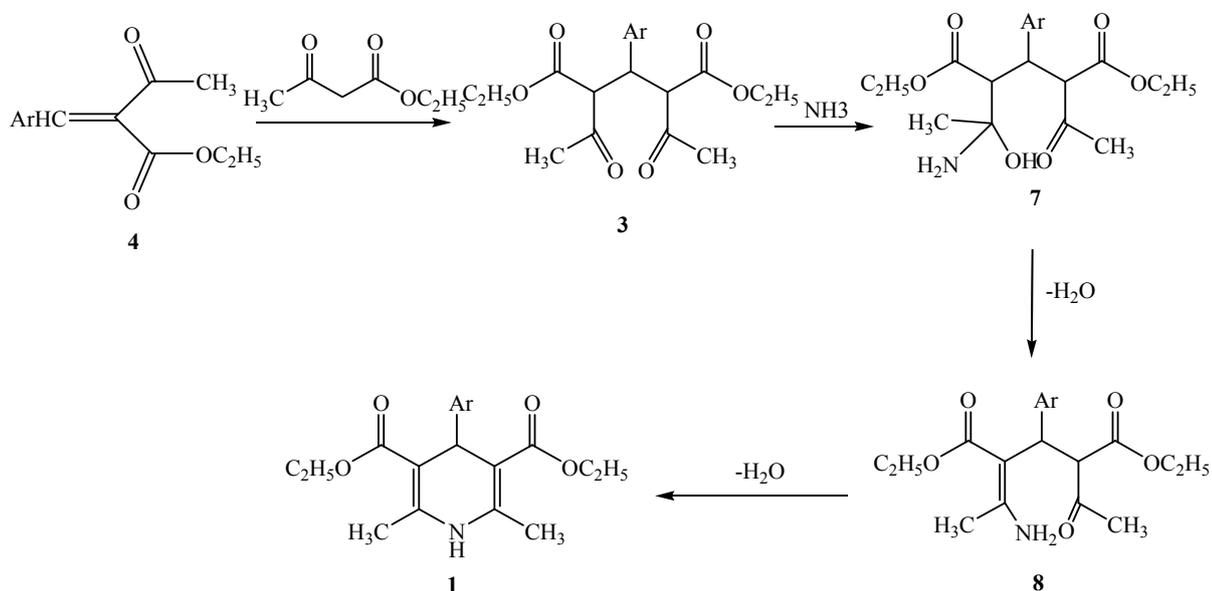
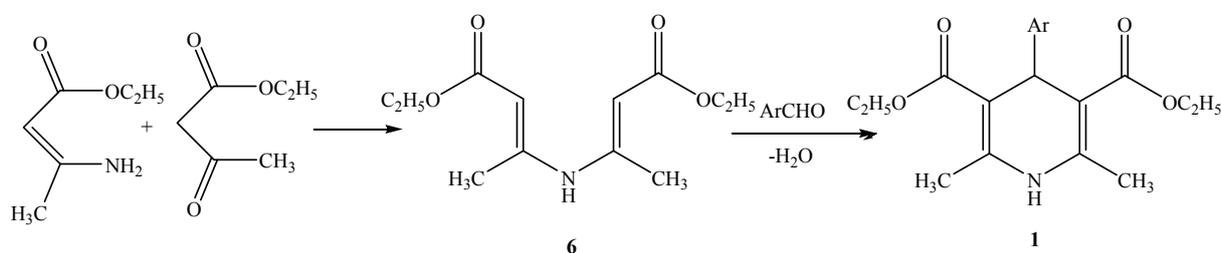
La première étape dans la réaction de Hantzsch semble être la condensation de Knoevenagel en donnant l'arylidène/alkylidène suivie de l'addition de Michael des aminocronates ou les énamines issus de la réaction du composé du méthylène activé typique à l'acétoacétate d'éthyle ou aux dicétones correspondantes avec l'ammoniaque, deux voies sont possibles¹¹ (A et B) :

Voie A :

L'énaminocétone peut réagir avec d'autre composant dicarboxylé ou acétoacétate d'éthyle ester pour donner l'intermédiaire 6 qui va réagir avec l'aldéhyde suivi par l'élimination de l'eau pour donner les DHPs (**schéma1.6**).

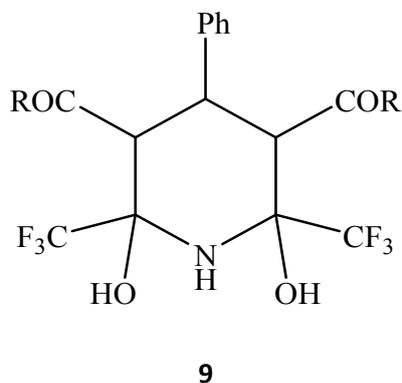
Voie B :

Dans cette possibilité, l'intermédiaire 4 est formé via la réaction de Knoevenagel, celui-ci peut être ajouté à d'autres molécules du composant à méthylène activé pour donner la 1,5-dicétone, en réagissant avec l'ammoniaque la réaction donne la dihydropyridine désirée¹² (**schema1.7**).



En 1986 le mécanisme de la réaction de Hantzsch a été étudié par une méthode spectroscopique, la RMN, et il a été établi que cette réaction se déroule via l'intermédiaire de l'énamine⁷⁴, qui combine avec le produit typique de Knoevenagel produit par la réaction du

composant à méthylène activé et l'aldéhyde comme le montre la voie A. Si la force d'attraction de l'électron du groupement (CF₃) est utilisée à la place de CH₃, la réaction se déroule via la formation de la 1,5-dicétone et la déshydratation ne peut être effectuée⁷⁵ notant aussi que le produit **9** sera isolé. En conclusion la réaction de Hantzsch peut suivre plusieurs chemins et ceci dépend des conditions et des réactifs utilisés.



I.2. Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action des 1,4-DHPs :

I.2.1. Inhibiteurs des canaux calciques (ICA⁺⁺) :

Les 1,4-dihydropyridines sont des inhibiteurs calciques ou antagonistes du calcium, des médicaments qui permettent d'inhiber le transfert membranaire du calcium dans les cellules musculaires cardiaques et les cellules musculaires vasculaires. Ils diminuent les résistances périphériques vasculaires et la consommation en oxygène du myocarde.

I.2.2. Rappel physiologique :

Le Ca⁺⁺ est un deuxième messager intracellulaire, impliqué dans diverses formes d'activité des cellules. Il joue un rôle important dans la transmission transmembranaire et intracellulaire des stimuli biologiques. La cellule au repos contient du Ca⁺⁺ à une concentration faible. Si la concentration augmente, la cellule est activée, et le calcium se lie à la troponine C dans la cellule myocardique ou musculaire strié, et à la calmoduline dans la fibre musculaire lisse ou les autres cellules. Pour faire entrer le calcium dans le cytosol, les stimuli biologiques agissent :

- soit par le biais d'un récepteur spécifique, le Ca⁺⁺ entrant par des canaux récepteurs dépendant.

- soit par le biais d'une dépolarisation, le calcium entrant par des récepteurs voltage dépendant. Il y'a plusieurs types de ces canaux : T , L , N , P , Q , R. Les types L et T ont un rôle important dans le système cardiovasculaire .

Les ICa^{++} inhibent la conductance des canaux de type L ou lents, qui ne constituent qu'une voie parmi d'autre de l'entrée du Ca^{++} dans la cellule musculaire vasculaire ou cardiaque. Ces canaux ont des densités variant d'un tissu à l'autre, ils interviennent en particulier au niveau du myocarde et des muscles lisses vasculaires.

I.2.3. Les différents types d' ICa^{++} :

Il y a plusieurs sous types de canaux L et leurs densités respectives varient selon les canaux ou par des différences de densités des sites de liaison des différents ICa^{++} , on peut dissocier :

- le groupe 1, avec la riche famille des dihydropyridines : produits agissant préférentiellement sur le muscle vasculaire, avec une action inotrope, chronotrope et dromotrope proportionnellement moins marquée.
- le groupe 2, avec le vérapamil et le diltiazem : action mixte sur le myocarde et les vaisseaux.
- le groupe 3, moins spécifique, avec des produits qui ont d'autres effets associés (bépridil)

I.2.4. Activités antituberculeuses :

Des séries des 1, 4-dihydropyridines non substituées symétriques et asymétriques ont été étudiées pour une activité antituberculeuse (contre *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇). L'activité la plus élevée a été observée pour le 4-(4-(Diméthylamino)phényl)-1,4-dihydro-N³,N⁵-bis(2-méthoxyphényl)-2, 6-diméthylpyridine-3, 5-dicarboxamide avec une inhibition de 93 % et le 4-(2-Hydroxyphényl)-1, 4-dihydro-N³,N⁵-bis(3-nitro-phényl)-2,6-diméthylpyridine-3, 5-dicarboxamide indique 92 % d'inhibition. Les autres composés comme les 4-(4-Chlorophényl)-1, 4-dihydro-N³ , N⁵-bis(3-chloro-4-fluorophényl)-2, 6-diméthylpyridine-3, 5-dicarboxamide inhibent à 88 % d'inhibition .

Des études similaires ont été réalisées pour la série du Phényl-2,6-diméthyl-3,5-Bis-N-(phényle substitué) carbamoyl-1, 4-dihydropyridines substitué en position 4. Les composés substitués par des groupements NO₂ , 2-Cl ou OCH₃ en position 3 et 4 de l'anneau phényle carbamoyl présentent 90 % d'inhibition contre H-37 RV en comparaison avec la rifampicine⁷⁶.

Quelques nouveaux composés tels que l'imidazolyl-2,6-diméthyl- N^3,N^5 -bisaryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamides substitués en position 4 ont été étudiés pour l'activité antituberculeuse contre la souche H₃₇ RV de *M. tuberculosis*. Le composé 4-(1-Benzyl-2-(methylthio)-1H-imidazol-5-yl)-2,6-diméthyl- N^3,N^5 -bis(4-chlorophenyl)-1,4-dihydropyridine, 3, 5-dicarboxamide est aussi puissant que la rifampicine et le 4-(1-Benzyl-2-(methylthio)-1H-imidazol-5-yl)-2,6-diméthyl- N^3,N^5 -bis(pyridin-3-yl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamide. De la même manière, une nouvelle série de N^3,N^5 -diaryl-4-(4,5-dichloroimidazole-2-yl)-1,4-dihydro-2,6-diméthyl-3,5-pyridinedicarboxamides a répondu à une activité antituberculeuse contre *m. tuberculosis* (H₃₇ Rv) et il s'est avéré que le composé substitué avec un groupement 3-chlorophényle en position 3,5-dicarbox-amide était le composé le plus actif. Les composés substitué avec 3-nitrophényle et 4-nitrophényle sont relativement actifs par rapport à la rifampicine⁷⁷ (**figure 1.7**).

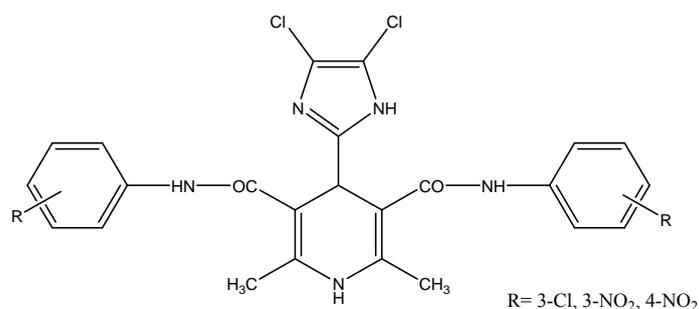


Figure 1.7

Une série de N^3, N^5 -Diaryl-4-(5-arylisoxazol-3-yl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamide a été testée pour la même activité et le composé N^3,N^5 -bis-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-2,6-diméthyl-4-(5-phenylisoxazol-3-yl)-1,4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxamide a présenté une bonne activité⁷⁸.

I.2.5. Activités anticancéreuses :

L'activité anticancéreuse du 2,6-diméthyl-3,5-bis-N-(heteroaryl)-carbamoyle-1,4-dihydropyridine substitué en position 4 a été étudiée et les composés substitués par un groupement 4-chlorophényl en C4 et le 2-méthyl-4-oxo-3H-quinazolin-3-yl substitué en position C3 et C5 du noyau 1, 4-dihydropyridine ont montré une activité puissante par rapport au médicament de méthotrexate contre des lignées de cellules MCF-7 et HT-29⁷⁹.

L'activité antitumorale de plusieurs 1,4-dihydropyridines récemment synthétisées a été réalisée sur une souris portant la leucémie P388. Les résultats montrent que le composé N276-9 est le plus actif pour vaincre la résistance multidrogue ceci est dû à la présence du 3-pyridylpropylester (**figure 1.8**)⁸⁰.

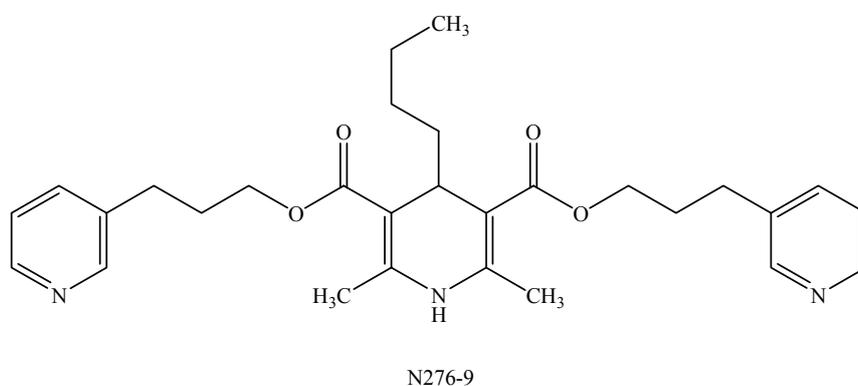


Figure 1.8

Des chercheurs ont étudié des séries de β -carbonyle-1, 4-dihydropyridine (AV-153 ou 3,5-biséthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-1-4-dihydropyridine-4-carboxylate de sodium) avec une activité élevée de genoprotective afin de déterminer l'apoptose et la réparation de l'ADN. Les résultats indiquent que (AV-153 ou 3,5-biséthoxycarbonyl-2,6-diméthyl-1-4-dihydropyridine-4-carboxylate de sodium) a une grande efficacité dans la stimulation de l'ADN réparé et aussi moduler l'apoptose dans les cellules humaines. Dans ce sang périphérique de donneurs sains, les lymphocytes sont utilisés au lieu de lignées cellulaires⁸¹. Le composé diéthyle acide 2,6-diméthyl-4-phenyl-pyridine-3,5-dicarboxylique a été isolé de source naturelle à partir de *jatropha elliptica* appartenant à la famille *euphorbiacea*⁸².

I.2.6. Activités antioxydantes :

L'activité antioxydante d'une série de 2,6-diméthyl-3,5-dialcoxycarbonyl-1,4-dihydropyridines possédant divers alkyles de longues chaînes latérales (CH_3 - $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$) au

niveau du groupement ester ont été évalués dans la peroxydation de transition des ions métalliques catalysée par un liposome. Les composés 2,6-diméthyl-3,5-diéthoxy-carbonyl-1,4-dihydropyridine **1.36** et 2,6-diméthyl-3,5-dibutyloxy-carbonyl-1,4-dihydropyridines **1.37** ont montré une forte activité comparée avec l'activité antioxydante de Trolox et probucol⁸³ (**figure 1.9**).

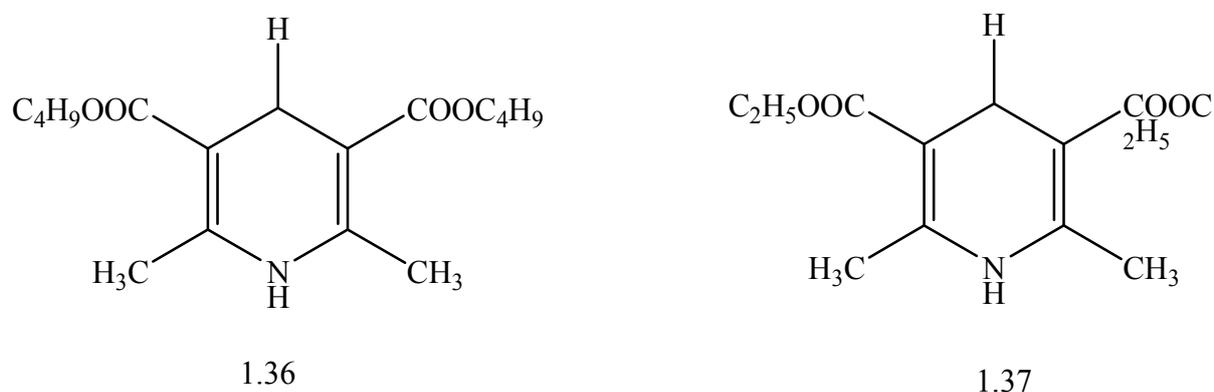


Figure 1.9

Des études similaires ont été réalisées sur une nouvelle série de 5-acétyl-2-alkylthio-4-aryl-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylique nitriles. Les résultats concluent que le composé 3,4-dihydrophényl en position 4 est le composé le plus actif par rapport à l'activité antioxydante standard de trolox (Equivalent Antioxydant Capacity, analogue structural hydrosoluble de la vitamine E) en raison de la présence du dihydroxy phényle⁸⁴ en position 4 (**figure 1.10**).

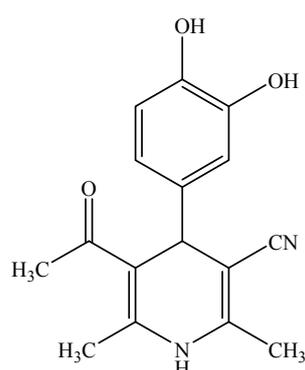


Figure 1.10

Des études sur l'activité antioxydante des N-aryl-1,4-dihydropyridines démontrent que les composés 2-méthyl-1,4-diphényl-1,4-dihydro-pyridine-3-carboxylique acide tert-butyl ester et la 1-(4-Chlorophényl)-2-méthyl-4-phényl-1,4-dihydropyridine-3-carboxylique acide tert-butyl

ester présentent une activité antioxydante importante en raison de la présence d'un groupe ester⁸⁵.

I.2.7. Activités cardiovasculaires :

L'activité antihypertensive des dérivés de la 1, 4-dihydropyridine contenant des groupements nitrooxyalkylester en positions 3 et 5 sont étudiés et le composé 2-nitrooxypropyl 3-nitrooxypropyl-2,6-diméthyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxylate de diéthyle (CD-349) a montré l'activité antihypertensive la plus importante comparé à la nifédipine⁸⁶.

L'activité antihypertensive des nouveaux dérivés de 1, 4-dihydropyridine⁸⁷ portant des dérivés d'esters ont été étudiés. Les résultats ont montré que la plupart des composé sont puissant et ont une plus longue durée d'action.. Des chercheurs ont étudié les 1,4-dihydropyridines contenant des substituants phenylaminoimidazolyl pour leur activité d'antagoniste calcique. Parmi ces composés le **1.38** et **1.39** contiennent un groupement diéthyl et diphenyl en C3 et C5 et 2-méthylthio-1-phénylamino-5-imidazole au niveau du C4 sont plus actifs que la nifédipine, il a été conclu que l'augmentation de la chaîne alkyle d'ester en position C3 et C5 avec plus de deux groupements alkyles diminue l'activité⁸⁸ (**figure 1.11**).

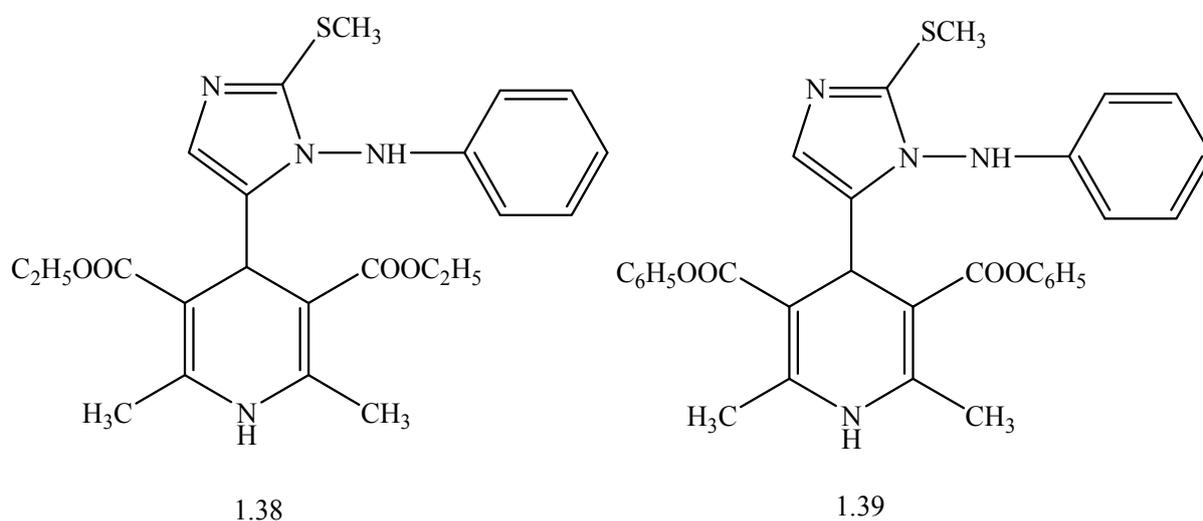


Figure 1.11

I.2.8. Activités antidyslipidémiques :

L'activité antidyslipidémique des N-aryl-1, 4-dihydropyridines a été étudiée et les composés 2-méthyl-1, 4 -diphényl-1, 4-dihydro-pyridine-3-acide carboxylique ester éthylique (**1.40**), le 2-méthyl-1, 4-diphényl-1, 4-dihydro-pyridine-3-carboxylique acide de méthyle ester (**1.41**), et le 1 - (2,3-diméthyl-phényl) -2,5-diméthyl-4-phényl-1, 4-dihydro-pyridine-3-carboxylique acide de méthyle ester présentent le bon lipide et un abaissement de l'activité (**figure 1.12**).

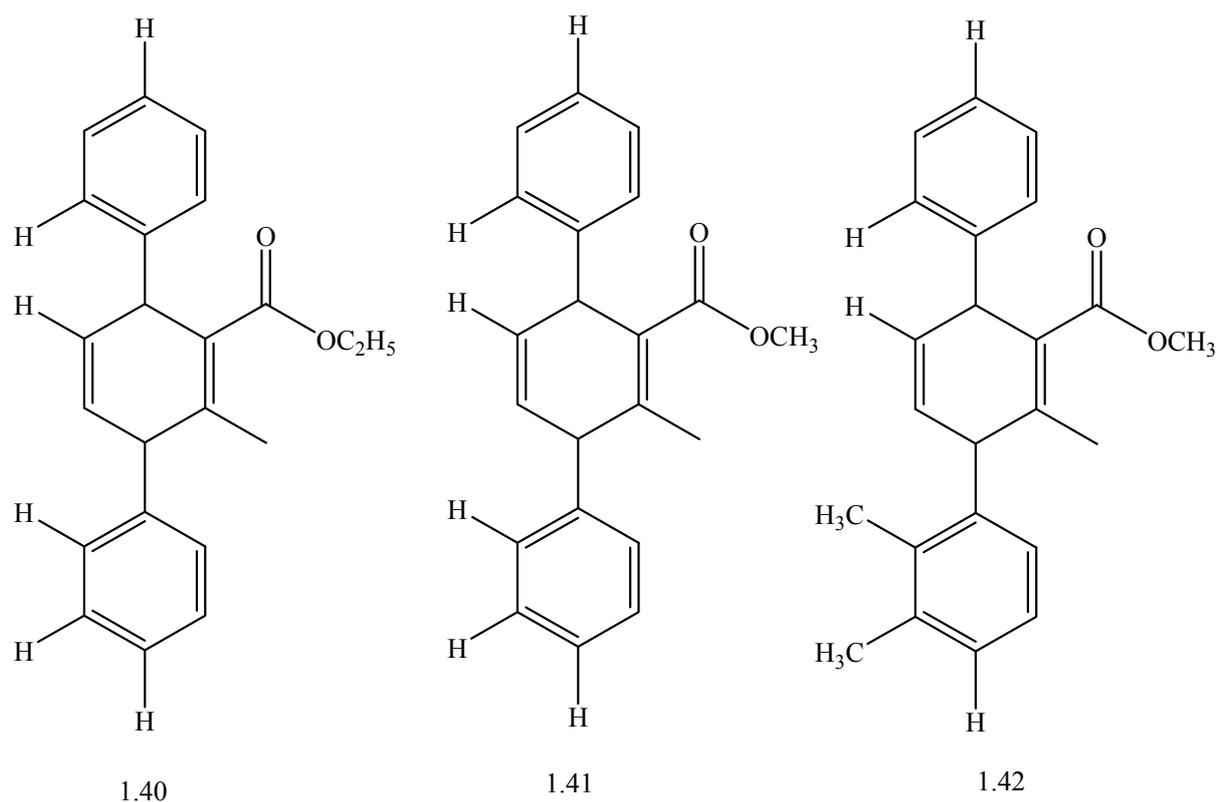


Figure 1.12

I.2.9. Activités analgésiques anti-inflammatoires :

Des dérivés de 1, 4-dihydropyridine se sont avérés possédant une activité anti-inflammatoire et analgésique puissante par rapport au piroxicam⁸⁹ (**figure 1.13**).

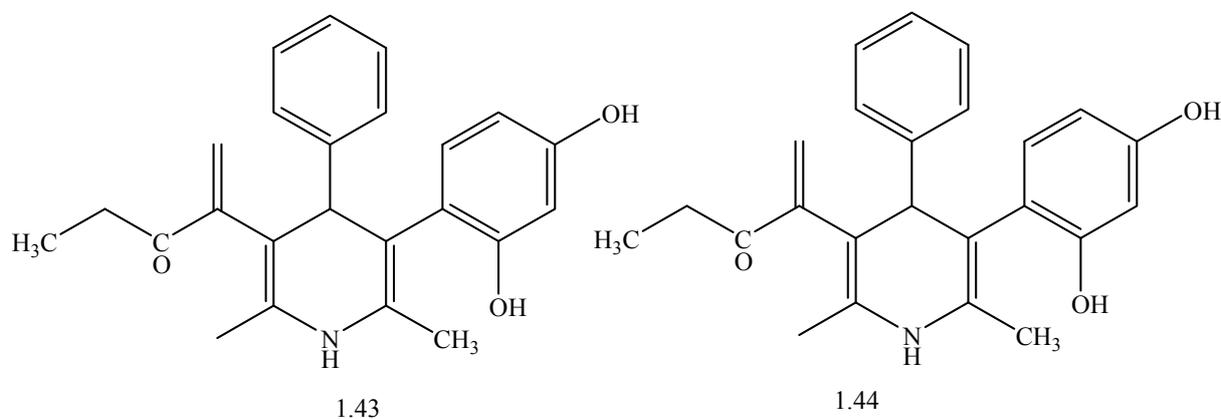


Figure 1.13

I.2.10. Activité anti-ulcère :

Les nouvelles 1, 4-dihydropyridines et leurs bases de mannich avec sulfanilamide sont étudiées pour l'activité anti-ulcère et les composés contenant un groupement méthoxy en position C4 montre une bonne activité anti-ulcère⁹⁰ (**figure 1.14**).

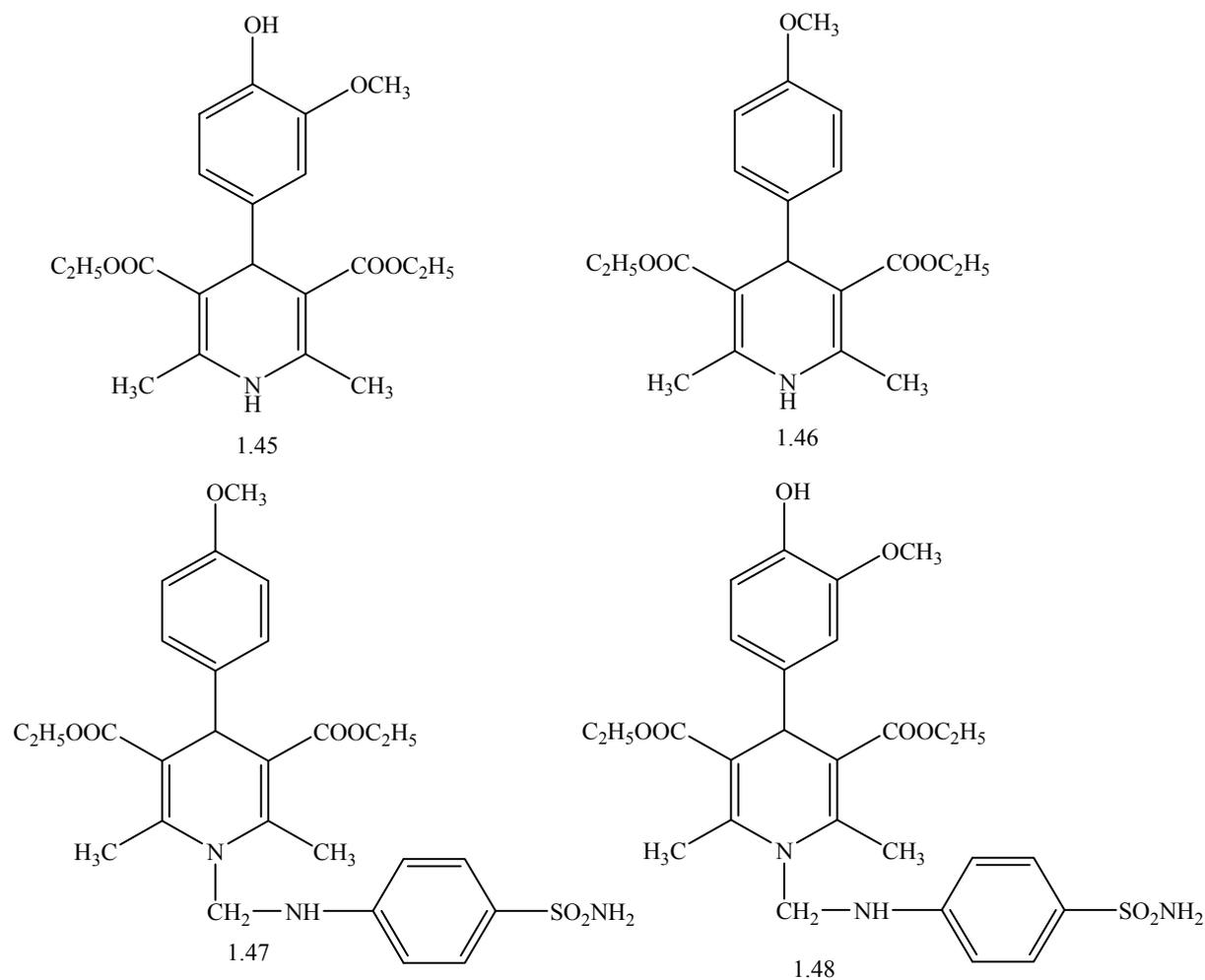


Figure 1.14

I.2.11. Les produits sélectifs –dihydropyridine :

nifédipine : ADALATE , CHRONADALATE

Nicardipine : LOXEN

Félodipin : FELODIL

Isradipine : ICAZ

Lacidipine : CALDINE

Lecarnidipine : ZANIDIP LERCAN

Amlodipine : AMLOR

Manidipine : IPERTEN.

I.2.12. Effets indésirables :

- céphalées , flushs , gastralgies , nausées démasquant un reflux.
- palpitations
- prurit et réactions cutanées , hypertrophie gingivale
- surtout oedèmes des membres inférieurs observés chez 20% environ des patients: ils ont une origine purement mécanique : transduction capillaire par dilatation artériolaire prédominante , il n'y a pas de rétention sodée et le poids ne change pas , ils inquiètent le patient qui croit à une insuffisance cardiaque et réclame un diurétique , ils sont parfois très importants et obligent à cesser le traitement.
- dermite ocre malléolaire, après plusieurs années de traitement.
- chez certains patients la baisse de la pression artérielle et la tachycardie reflexe au pic d'action peut s'accompagner paradoxalement d'angor.
- facilitation des saignements.

I.3. Propriétés chimiques des DHPs :

I.3.1. Oxydation de Hantzsch:

L'oxydation du noyau 1,4-DHP a permis de réaliser avec succès la synthèse de pyridine et servi de modèle pour réaliser des tests de nombreux systèmes oxydants chimiques ou électrochimiques. En cas de présence d'un atome d'hydrogène en position C-4 du noyau DHP, il faut aller au préalable vers l'abstraction d'un électron pour conduire à un radical cation. L'évolution de ce radical neutre par perte du proton en C-4 produit un radical neutre qui évolue vers la pyridine par perte d'un proton et d'un second électron (**schéma 1.8**) : La réaction consomme ainsi 2 moles d'électrons (ou 2 faradays) par mole de substrat.

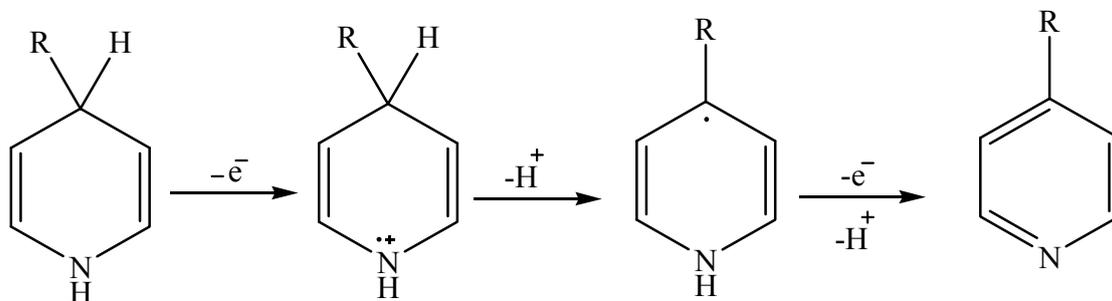


Schéma 1.8 : oxydation d'une 1,4-dihydropyridine en pyridine

Naturellement, en fonction du groupement R porté par l'atome d'azote, cette réaction aboutit à des composés qui ne sont pas identiques. Si R est un groupement alkyle, on obtient l'ion pyridinium correspondant et lorsque R est un proton ou un groupement acyle, on obtient une pyridine par formation d'un ion acylium intermédiaire (**schéma 1.9**).

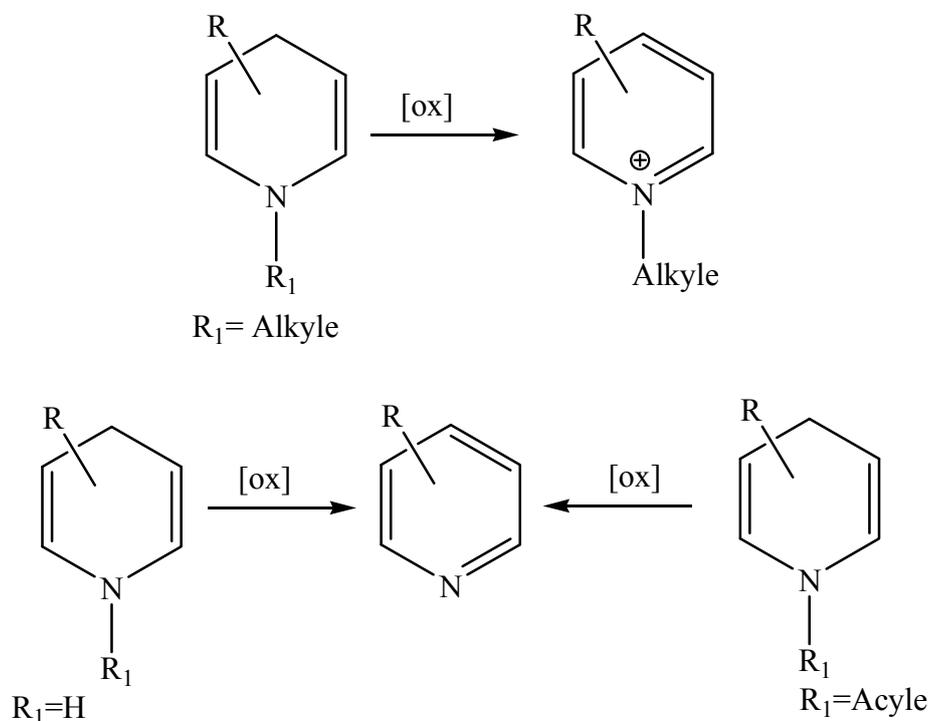


Schéma 1.9 : synthèse de pyridine et pyridinium par oxydation

La première synthèse et oxydation des DHPs a été rapportée par Hantzsch en utilisant l'acide nitrique. En 1885, Engelmann⁹¹ observa la désalkylation du noyau pyridine en position C-4 pendant l'oxydation des DHPs avec les vapeurs nitreuses. MnO₂ est un autre agent oxydant fréquemment utilisé dans l'oxydation en combinaison avec un support solide de HZSM-5 zeolite⁹², DDQ⁹³ et l'argile de Bentonite⁹⁴. On peut citer aussi que l'utilisation de MnO₂ couplé avec une irradiation micro-ondes a été rapportée par Bagley et Caterina⁹⁵ et ont obtenu les pyridines oxydées avec de bons rendements sans désalkylation ou désarylation en position C-4.

Lee et Ko^{96,97} ont utilisé le réactif de l'iode hypervalent [hydroxy(tosyloxy)iodo]benzène et un support polymère (diacétoxyiodo)benzène : avec ces deux réactifs, la désalkylation et la désarylation se produisent dans peu de cas. Un autre réactif hypervalent phenyliodine III bis(trifluoroacétate)⁹⁸ est aussi utilisé pour l'oxydation des DHPs qui sont aromatisées par oxydation électrochimique^{99,100}.

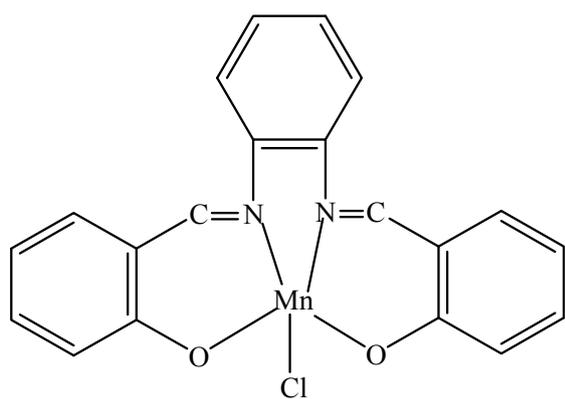
Alvarez et son équipe^{94,95,101} ont été les premiers à utiliser les micro-ondes pour l'oxydation des DHPs, certaines applications de l'irradiation micro-ondes sont celles qui utilisent des catalyseurs tels que MnO_2 ⁹⁵, BiCl_3 ¹⁰², Dess-Martin periodinane (DMP)¹⁰³, $\text{Bi}(\text{NO}_3)$ ¹⁰⁴ et l'élément S⁹⁸. D'autres réactifs comprennent l'hétéropolyacide¹⁰⁵, HIO_3 ¹⁰⁶, I_2O_5 ¹⁰⁶, $\text{BiONO}_3/\text{acidique}$ Al_2O_3 ¹⁰⁷, NaNO_2 ¹⁰⁸⁻¹¹², SeO_2 ¹¹³, $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3/\text{AcOH}$ ¹¹⁴, $\text{Zr}(\text{NO}_3)_4$ ¹¹⁵, nitrate d'urée, le triacétate de manganèse¹¹⁶ et l' H_2O_2 ¹¹⁷.

I.3.2. Oxydation avec des complexes:

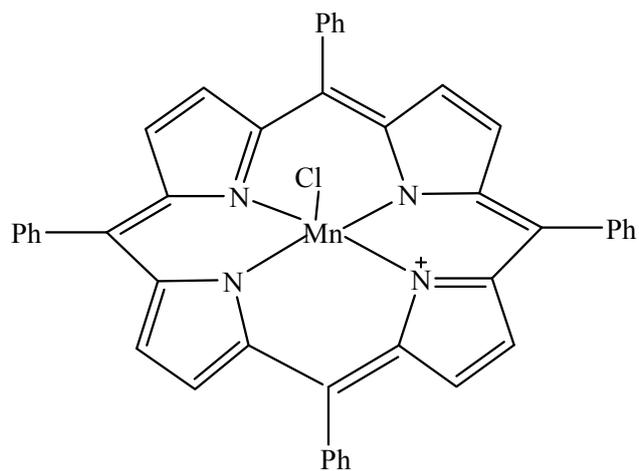
La synthèse des 1,4-DHPs de Hantzsch a été développée dans le but d'obtenir un large éventail de pyridines via une simple oxydation. Bis (salicyaldehyde-1,2-phenylenediimine) Mn (III) chloride ou Mn (III) salophen structure **1.49** (figure 1.15), ont été employés pour l'oxydation des DHPs en combinaison avec NAIO_4 et un système urée- H_2O_2 ¹¹⁸. Le tétraphénylporphyrinatomanganèse (III) chlorure $\text{Mn}(\text{TPP})\text{Cl}$ a été utilisé en présence d'imidazole comme ligand axial¹¹⁹ et le polystyrène lié au $\text{Mn}(\text{TPP})\text{Cl}$ **1.49** en présence de NAIO_4 pour l'oxydation¹²⁰. Le N,N-Ethylène-bis(benzoylacetoniminato) Cu (II) a été employé avec succès pour cette oxydation¹²¹.

D'autres complexes d'oxydation comprennent les chlorochromates de pyridinium (PPC)¹²², **1.50**, chlorochromate de 3-carboxypyridinium (CPCC)¹²³ **1.51**, chlorochromate de 2,6-dicarboxy pyridinium¹²⁴ **1.52**, et Co-naphténate avec O_2 ¹²⁵.

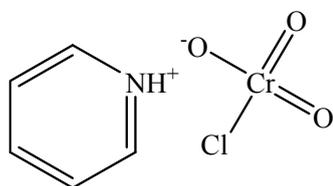
Saini et ses collaborateurs¹²⁶ ont également employé un réactif classique de chrome pour cette oxydation et ont obtenu un excellent résultat.



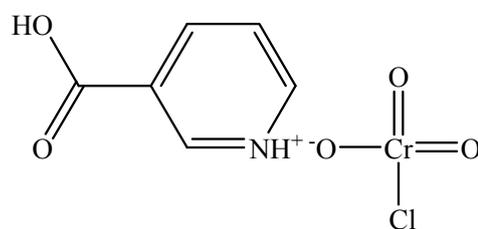
Mn3 Salophen
1.48



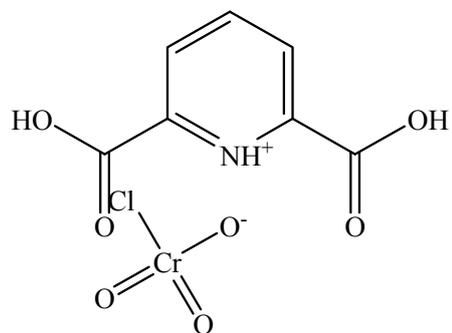
Mn(TPP)Cl
1.49



pyridinium chlorochromate
1.50



3-carboxy pyridinium chlorochromate
1.51



2,6-dicarboxypyridinium chlorochromate
1.52

Figure 1.15

I.3.3. Réduction :

Le tout premier cas de réduction par les dihydropyridines est celui du groupement cétone de l'acide pyruvique en acide lactique¹²⁷ qui est suivi par la réduction de l'acide phénylglyoxalique en alpha-hydroxy acide¹²⁸ correspondant (**schéma 1.10**).

La réduction du groupement cétonique a été appliquée sur plusieurs cétones et ester comme la réduction de alpha-cétoester¹²⁹⁻¹³¹, alpha-cétomenthyl ester¹³², thiocétones¹³³ et thioesters¹³⁴. Ces molécules sont aussi utilisées dans la réduction sélective de la double liaison C=C d'un système carbonyle conjugué tels que α,β -aldéhyde insaturé¹³⁵⁻¹³⁷. Cette réduction a été appliquée sur : les α,β -cétones insaturées¹³⁸⁻¹³⁹, les acides carboxyliques insaturés en utilisant une quantité catalytique de trifluoroacétaldéhyde dans l'acide acétique¹⁴⁰, l'acide maléique et ses dérivés¹³⁸. Les doubles liaisons endocyclique des coumarines¹⁴¹, des isixazolones et pyrazolones¹⁴² ont été réduites avec succès via les DHPs (**schémas 1.11, 1.12**).

La réduction sélective et asymétrique de la fonction (C=N) est l'une des plus importantes applications des dérivés de Hantzsch ; elle a été utilisée dans la réduction des aldimines¹⁴³⁻¹⁴⁵, cétimines^{146,147}, alpha-imino esters¹⁴⁸, alpha-amino acides¹⁴⁹, quinoléines, isoquinoléines^{150,151} ainsi que l'amination réductrice¹⁵²⁻¹⁵⁷ de la fonction carbonyle en utilisant différents catalyseurs tels que thiourée^{145,157}, sels d'imidazolidone¹⁵⁵, des complexes de métaux^{153,155,156}, diphénylphosphates^{143,151}.

Ces esters sont aussi utilisés dans la réduction du phosphate¹⁵⁸ puridoxyle en présence d'ions de métaux communs tels que : Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , et Zn^{2+} . La réduction de nitrobenzène, O-nitrophénol, O-nitroanisole, nitrosobenzène¹⁵⁹ et 1,3,5-trinitrobenzène¹⁶⁰ a été réalisée en utilisant HPs comme réducteurs, Dipuridine-N-oxides¹⁶¹ ont aussi été réduits par des DHPs.

La cyclisation réductrice des bromures allyliques et benzyliques par les DHPs est aussi valable^{162,163}. La plupart des études ont été d'imiter les bioprocédés et la sélectivités de ces pyridines (**schéma 1.13**). Ici seule la double liaison est réduite sans toucher les groupements NO_2 et CHO.

La sélectivité observée dans la réduction par les DHPs a été utilisée par certains chercheurs dans la réduction des 4-oxo-4H[1]-benzopyran-3-carboxaldéhyde imines et ils ont obtenu d'excellents résultats..

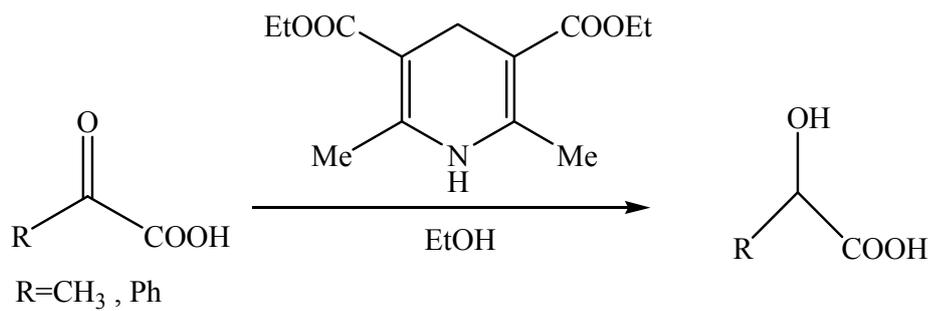


schéma 1.10

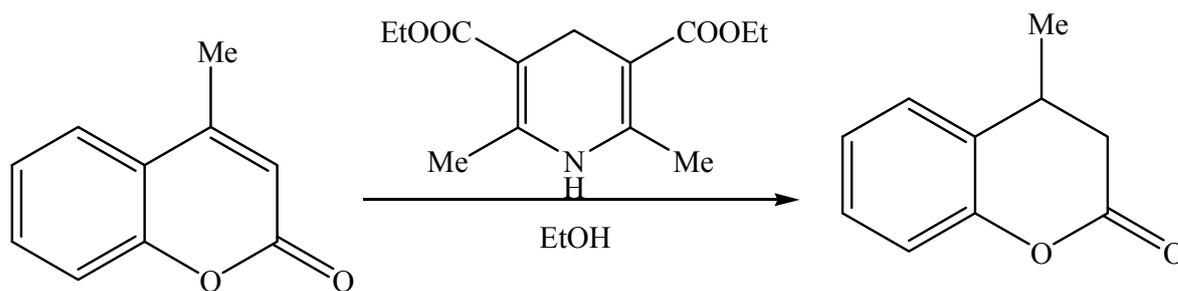


Schéma 1.11

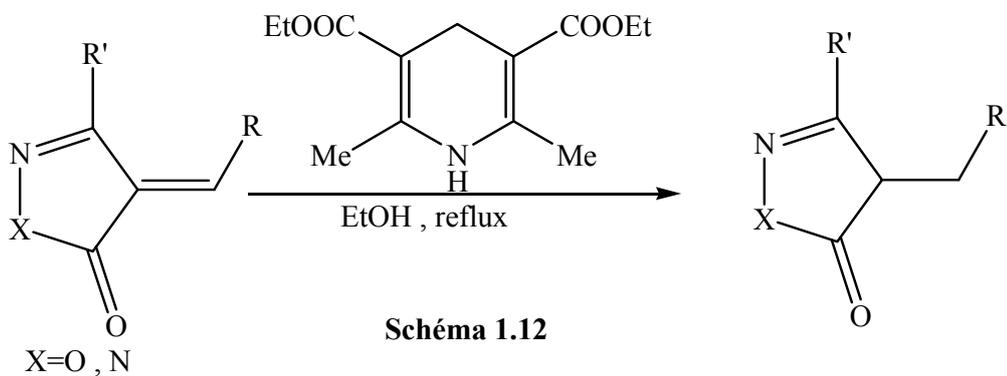


Schéma 1.12

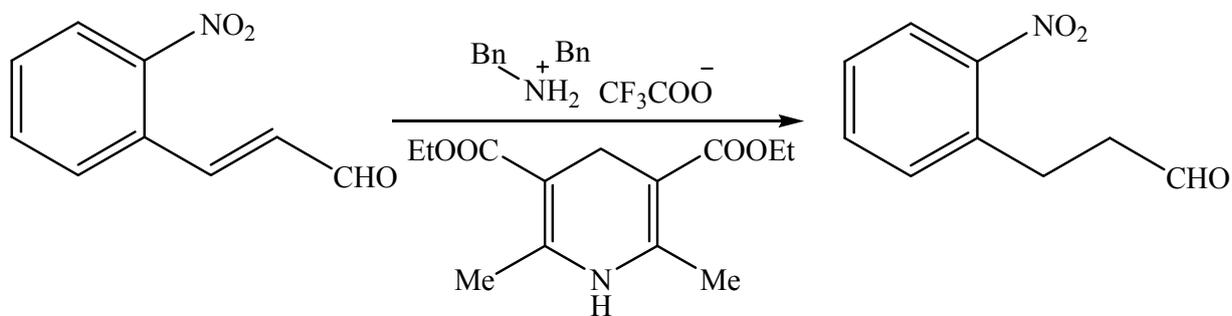


Schéma 1.13

I.4. Méthodes de préparation des 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs) :

Les premières 1,4-DHPs ont été synthétisées en 1882 par l'allemand Arthur Hantzsch, par chauffage au reflux dans l'éthanol de deux moles d'acétoacétate d'éthyle en présence d'une mole d'acétaldéhyde et d'ammoniaque (**schéma1.14**)¹⁶⁴.

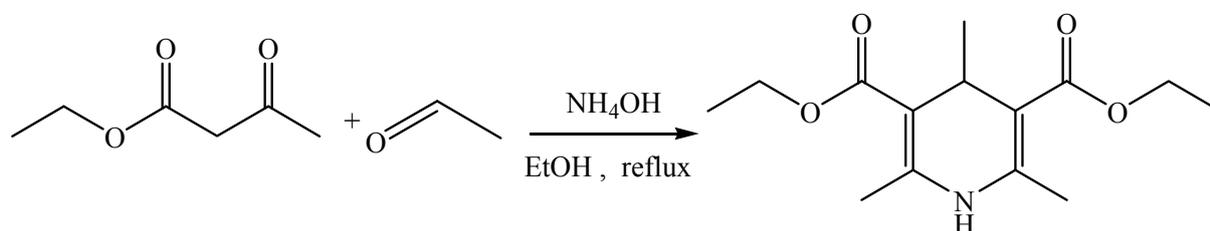


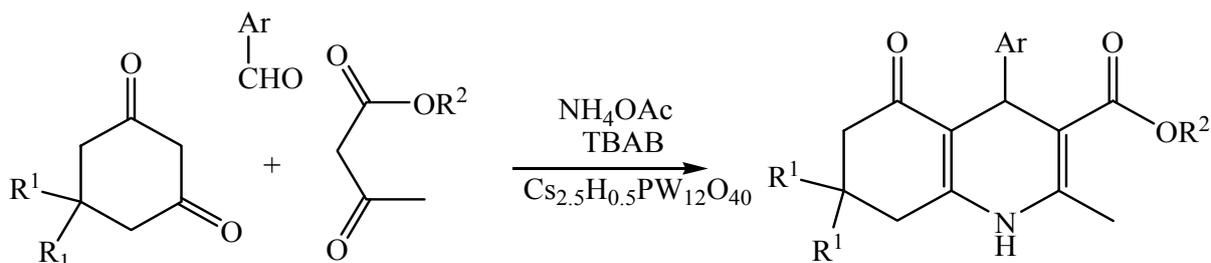
Schéma1.14

Dès lors, cette stratégie de synthèse, que l'on classe actuellement dans les réactions à multicomposants, a permis l'obtention de nombreuses 1,4-DHPs par simple variation des aldéhydes et des composés 1,3-dicarbonylés de départ.

A l'heure actuelle de nouvelles méthodologies de synthèse de 1,4-DHPs sont apparues et continuent de susciter un certain engouement auprès des chimistes organiciens. Il a fallu mettre au point de nouvelles méthodes impliquant des conditions de réaction plus douces.

C'est ainsi qu'on observe un nombre impressionnant de publications correspondantes qui ont paru au cours de ces vingt dernières années. Ces différentes voies de synthèses ainsi que les propriétés pharmacologiques des 1,4-DHPs ont fait l'objet de plusieurs mises au point^{165,166,167}.

Hojatollah Khabazzadeh et coll.¹⁶⁸ ont rapporté l'étude de la condensation de Hantzsch entre une dicétone cyclique, un β -cétoester avec l'acétate d'ammonium et l'aldéhyde en présence de $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ dans le bromure de n-tétrabutylammonium (TBAB) sous 110°C pour produire les dérivés des polyhydroquinoléines avec des rendements élevés (**schéma1.15**).



$R^1 = \text{CH}_3, \text{H}$

$R^2 = \text{Et}, \text{Me}$

Schéma 1.15

La synthèse des 1,4-DHPs substituées en C_5 via une réaction à trois composants a été effectuée par Javad Safari et son équipe¹⁶⁹ en utilisant l'acétoacétate d'éthyle avec des dérivés de la chalcone et l'acétate d'ammonium catalysée par l'acide sulfurique cellulose dans un milieu aqueux (**schéma 1.16**).

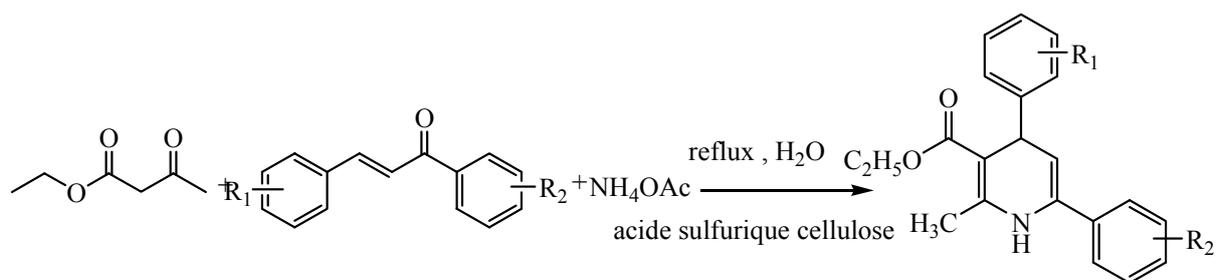


Schéma 1.16

Mazaahir Kidwai et Kavita Singhal¹⁷⁰ ont effectué la synthèse de dérivés de la dipyrimidine condensée à de la pyridine, la réaction se fait entre une 1,3-dicétone (acide barbiturique ou acide 2-thiobarbiturique), un aldéhyde et divers sels d'ammonium (acétate d'ammonium ou nitrate d'ammonium) dans l'eau comme solvant (**schéma 1.17**). Ils ont observé l'aromatation lorsqu'ils ont utilisé le nitrate d'ammonium comme source d'azote et dans de telles conditions les synthèses des dérivés de la dipyrimidine condensés à de la pyridine sont réalisées par une méthode en une seule étape en obtenant des rendements élevés (80%-90%) de produits d'une grande pureté.

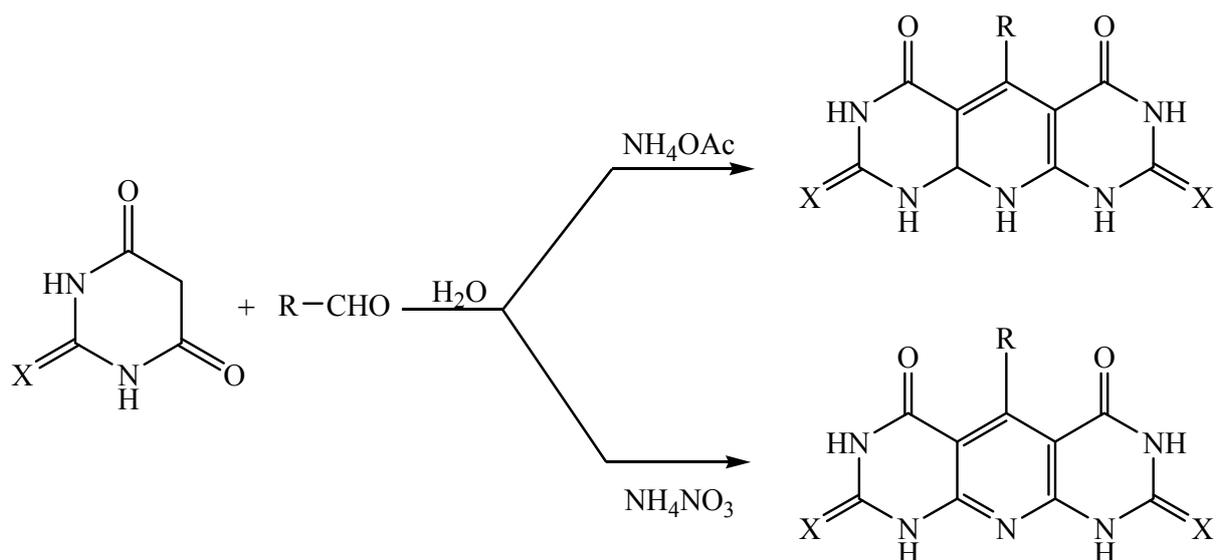


Schéma 1.17

Deux méthodes décrites par Seyed Meysam Baghbanian et son équipe¹⁷¹ dans lesquelles ils ont utilisé les conditions traditionnelles (β-cétoester, aldéhyde, et acétate d'ammonium dans l'éthanol) en présence de chlorhydrate de guanidine (**schéma 1.18**) pour produire les esters de Hantzsch. Ces chercheurs se sont intéressés à la synthèse des polyhydroquinolines sous des conditions similaires en rajoutant la 1,3-dicétoone cyclique (**schéma 1.19**).

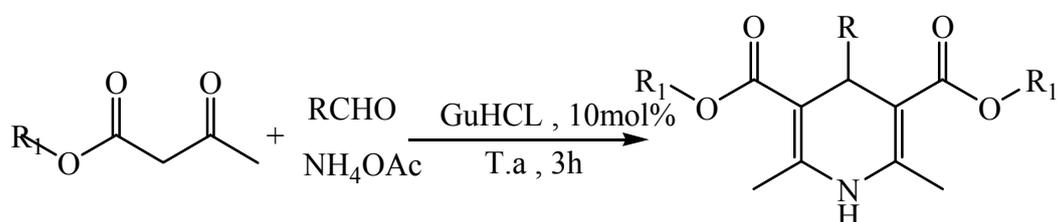


Schéma 1.18

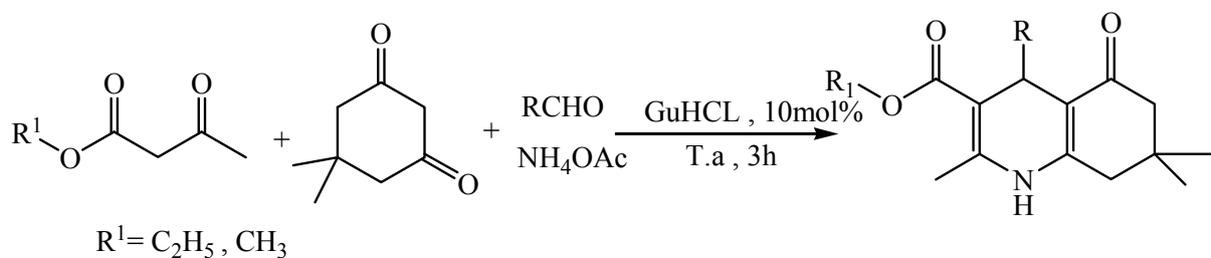


Schéma 1.19

Une nouvelle méthode pour accéder à ce type de composés (polyhydroquinoléines) a été effectuée par Kassae et ses coll.¹⁷² en réalisant dans un premier temps la cyclocondensation

d'un aldéhyde, la dimédone, le composé à méthylène actif et l'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique de ZnO NPs (nanoparticules) sans solvant à température ambiante. Dans le but d'observer la polyvalence de la procédure, des composés à méthylène actif, dont l'acétatoacétate de méthyle et l'acétoacétate d'éthyle, le malononitrile ainsi que le cyanoacétate d'éthyle ont été utilisés sous les mêmes conditions (**schéma 1.20**).

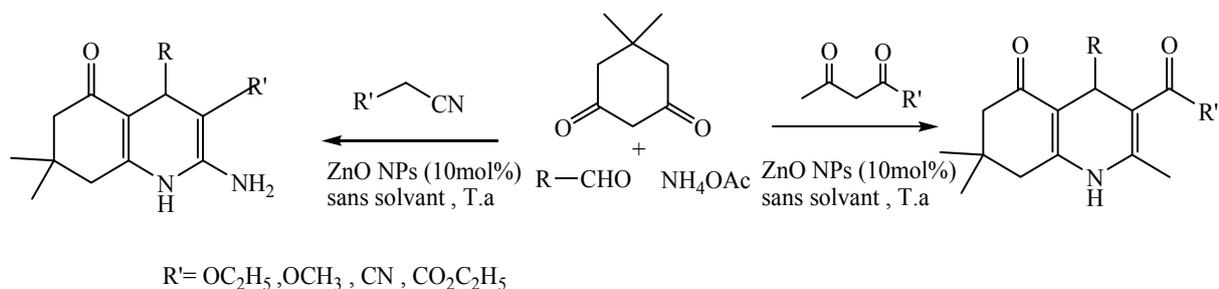


Schéma 1.20

Lichitsky et son équipe¹⁷³ ont rapporté la synthèse des polyhydroquinoléines via la condensation de dérivés aminocyclique et l'arylidénemalononitriles (**schéma 1.21**)

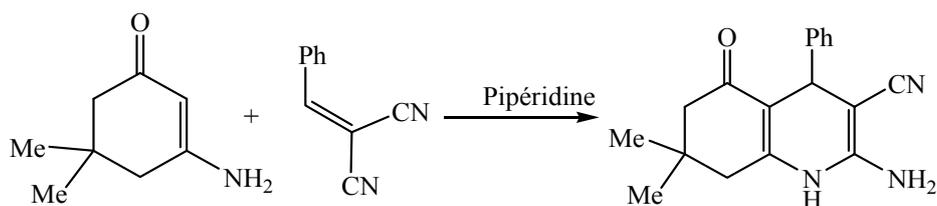


Schéma 1.21

I.4.1. Utilisation des micro-ondes et irradiation ultrasonique :

La chimie assistée par les micro-ondes a attiré une attention considérable ces dernières années et a été appliquée avec succès dans divers domaines de la chimie organique, y compris les réactions de cycloadditions, la synthèse d'hétérocycles, le processus catalysé par un métal de transition¹⁷⁴, les réactions sans solvant et la catalyse par transfert de phase. Il est évident que la méthode des micro-ondes peut être développée pour des transformations chimiques nécessitant la chaleur.

Les principaux avantages des réactions effectuées dans des conditions d'irradiation micro-ondes contrôlées sont : l'augmentation de la vitesse de la réaction et des rendements de produits élevés. Sandeep Kotharkar et coll.¹⁷⁵ ont développé un protocole rapide assisté par les micro-ondes pour la synthèse des DHPs. Ces chercheurs ont préparé les DHPs dans un four domestique selon la méthode classique (aldéhyde, acétoacétate d'éthyle, acétate

d'ammonium) et ont obtenu le produit désiré avec des rendements qui varient entre 85-95% après seulement 5 minutes (**Schéma 1.22**).

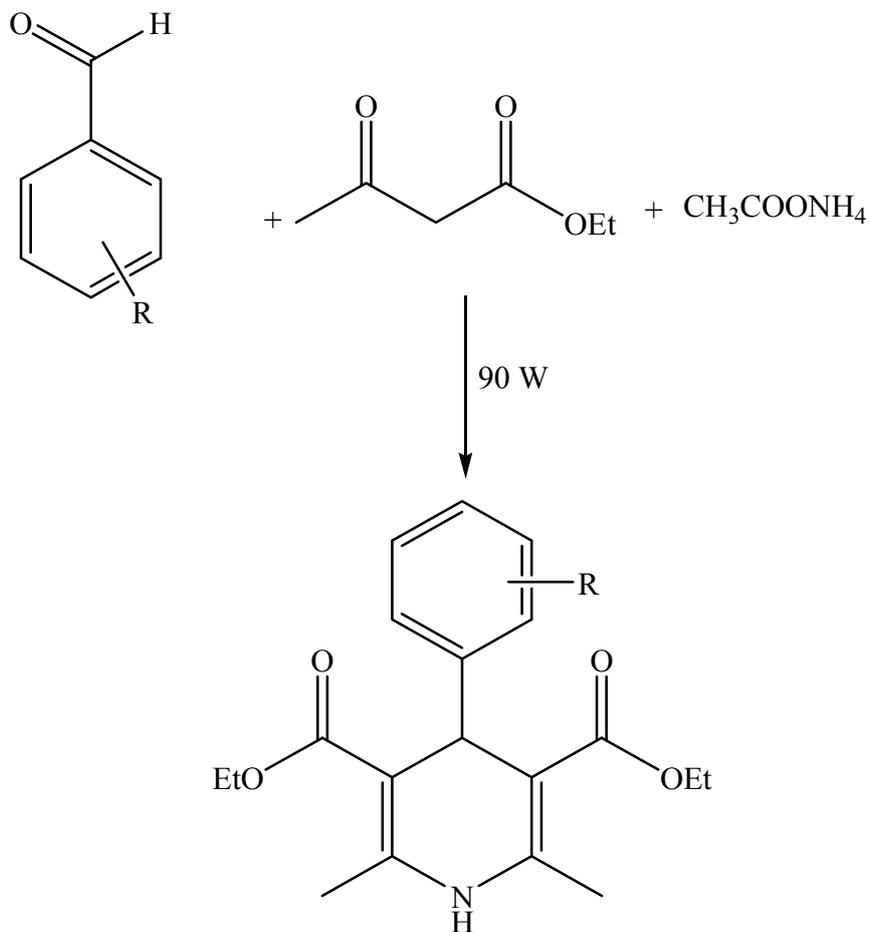


Schéma 1.22

Mazaahir Kidwai et Richa Mohan¹⁷⁶ ont réalisé également la synthèse des 1,4-DHPs N-substitués en soumettant les réactifs sans solvant à une irradiation par micro-ondes; ce qui a conduit à la formation des produits requis avec d'excellents rendements (**schéma 1.23**). Ce groupe affirme qu'il n'a pas obtenu de bons résultats lorsqu'il a effectué la synthèse conventionnelle avec des réactifs sans solvant. Il attribue les excellents rendements et l'augmentation de la vitesse de la réaction observée avec une irradiation micro-ondes à l'effet de chauffage uniforme des micro-ondes.

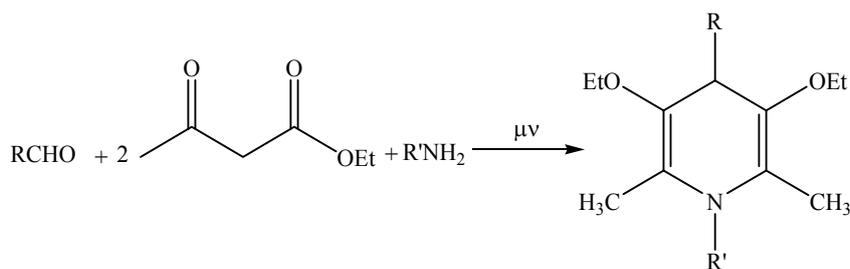


Schéma 1.23

Les polyhydroquinoléines ont été préparés sur le polyéthylène glycol par Xiao-Lan Zhang et son équipe¹⁷⁷ via la condensation en une seule étape d'acétoacétate d'éthyle lié au (PEG), la 1,3-cyclohexanedione, l'acétate d'ammonium et l'aldéhyde en présence d'une quantité catalytique d'acide polyphosphorique sans solvant par irradiation micro-ondes en donnant des rendements bons à excellents après 3 minutes.

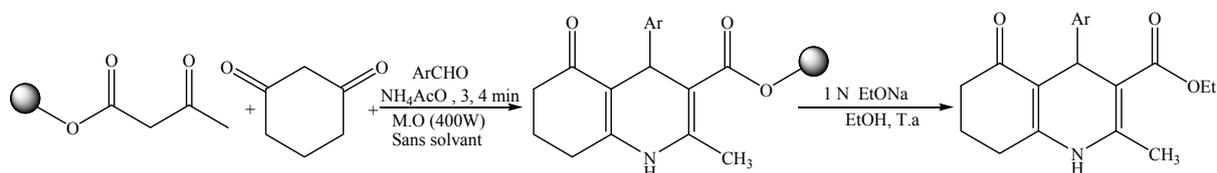


Schéma 1.24

La combinaison des réactifs sur support solide et l'irradiation micro-ondes a été utilisée pour procéder à la réalisation d'une vaste gamme de réactions dans des conditions sans solvants. Dans le cadre des travaux antérieurs sur la synthèse organique à l'état solide sous irradiation micro-ondes, Saeed Balalai et Elahe Kowsari¹⁷⁸ ont rapporté une condensation à trois composants : les dérivés du benzaldéhyde, les propiolates d'alkyles et des amines primaires greffées sur la surface de « gel de silice, montmorillonite K-10, alumine acide et zéolite HY » sous irradiation micro-ondes, comme méthode utile pour la synthèse des 4-aryl-1,4-DHPs avec des rendements qui varient entre 62-90%.

L'irradiation ultrasonique est capable d'activer de nombreuses réactions organiques^{179,180}. Un grand nombre de réactions organiques peut donner des rendements plus élevés, des temps de réaction plus courts et des conditions plus douces sous l'irradiation ultrasonique que celles des méthodes conventionnelles. En outre, ces synthèses sans solvants organiques ont reçu une attention considérable car elles sont simples sur le plan opérationnel, impliquent des matériaux non toxiques en obtenant d'excellents rendements.

Shu-Kiang Wang et son équipe¹⁸¹ ont préparé les 1,4-DHPs selon une procédure simple sans catalyseur et sans solvant sous irradiation ultrasonique qui vise à améliorer la réaction de Hantzsch (**schéma 1.25**).

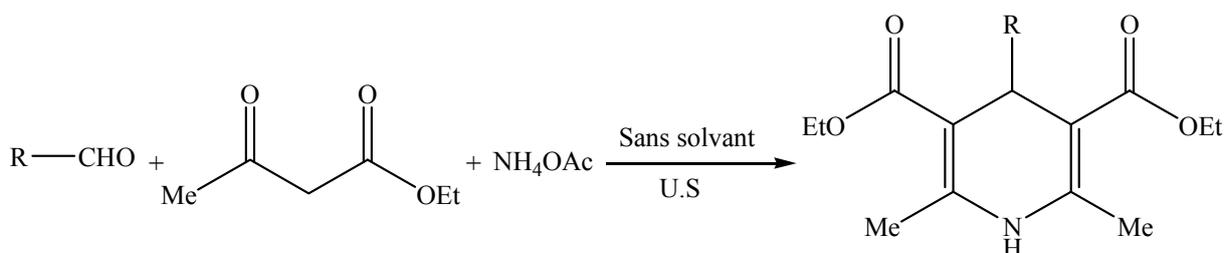


Schéma 1.25

I.4.2. Utilisation des levures :

La levure de boulanger (*saccharomyces cerevisiae*) a été connue pour la réduction des composés carbonylés en alcools secondaires optiquement actifs¹⁸². La réduction des β -hydroxy esters optiquement actifs fournit des exemples représentatifs. Quelques exemples sont connus pour la réduction de la double liaison C=C¹⁸³ et la condensation de type acyloïne avec la levure de boulanger.

Jung Hwan Lee¹⁸⁴ a rapporté une synthèse nouvelle et efficace des 1,4-DHPs, en utilisant la levure de boulanger à température ambiante. La réaction de l'acétate d'alkyle avec l'acétate d'ammonium et le D-Glucose en présence de levure de boulanger a donné les 1,4-DHPs de Hantzsch. La réaction a été achevée en 24h à température ambiante en donnant des rendements entre 67-70%.

Sous les mêmes conditions Lee¹⁸⁴ a utilisé le crotonitrile à la place de NH₄OAc en obtenant les 3-cyano-1,4-DHPs avec des rendements variant entre 46-49% (**schéma 1.26**)

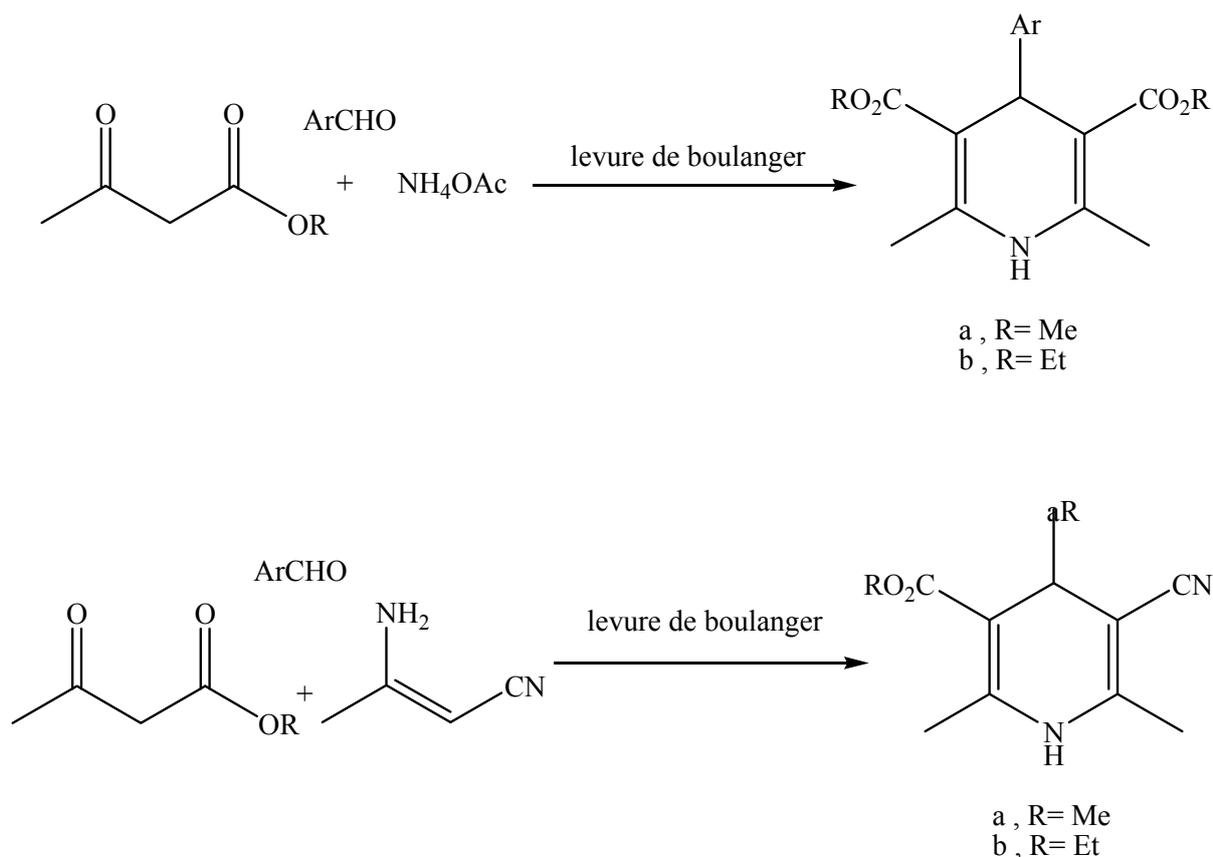


Schéma 1.26

Atul Kwar et Maurya¹⁸⁵ ont rapporté la synthèse des dérivés de la polyhydroquinoléine tout en ajoutant la dimédone et un aldéhyde externe (autre que l'acétaldéhyde) toujours en présence de la levure de boulanger (**schéma 1.27**).

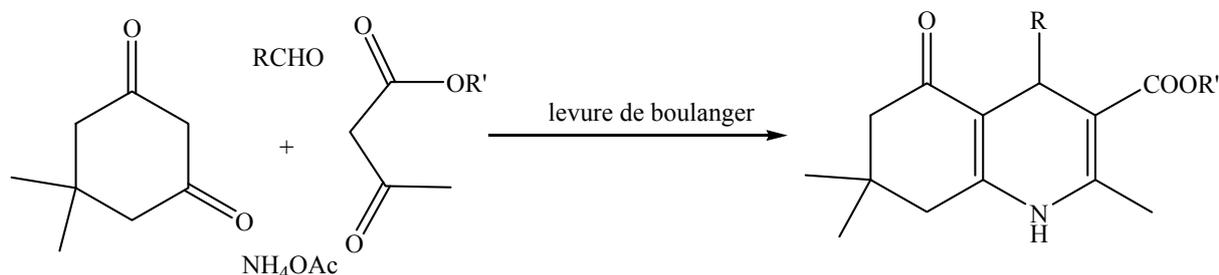


Schéma 1.27

I.4.3. Utilisation des acides de Lewis :

Comme nouveaux types d'acides de Lewis $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ et $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ont été appliqués dans plusieurs réactions chimiques. La principale caractéristique de ces métaux de terre rare est qu'ils agissent comme des acides de Lewis forts compatibles avec l'eau¹⁸⁶.

En générale seulement une quantité catalytique de ces catalyseurs est suffisante pour l'achèvement de la réaction. En outre ils peuvent être facilement récupérés après les réactions et réutilisés sans aucune perte d'activité. Li-Min Wang et son équipe¹⁸⁷ ont rapporté ces propriétés catalytiques dans la réaction de Hantzsch via la condensation de quatre composants : benzaldéhyde, dimédone, acétoacétate d'éthyle et acétate d'ammonium en présence de 5 mol% de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ dans l'éthanol à température ambiante (**schéma 1.28**).

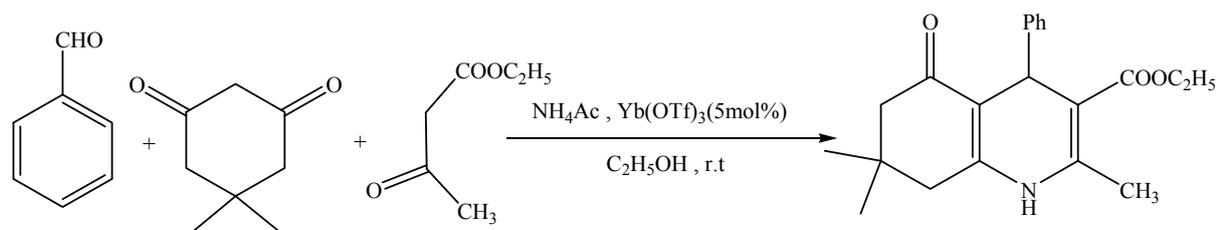


Schéma 1.28

L'utilisation de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ a été également rapportée par James L. Donelson et coll.¹⁸⁸, ces derniers ont trouvé que cet acide de Lewis est le meilleur catalyseur en terme de taux de conversion de réaction.

Ces chercheurs ont donc réalisé la condensation de Hantzsch entre la dimédone, le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium en présence du triflate de scandium dans l'éthanol à température ambiante (**schéma 1.29**) en obtenant comme résultat le 1,4,5,6,7,8-hexahydro-2,7,7-triméthyl-5-oxo-4-phényl-3-quinolinecarboxyl d'éthyle avec 92% comme rendement.

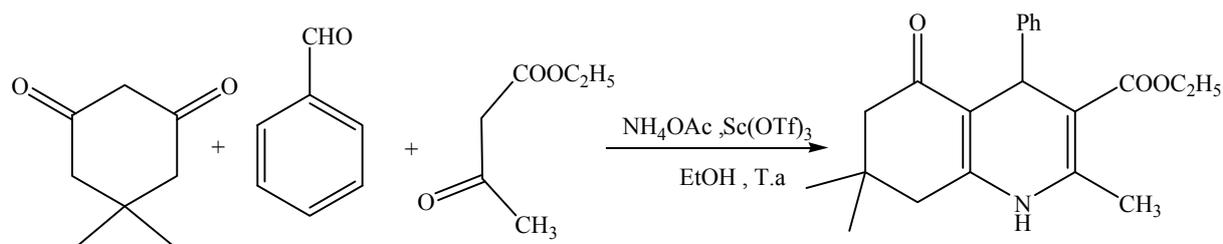


Schéma 1.29

L'utilisation du nitrate d'ammonium cérique (CAN) a reçu une attention considérable comme catalyseur non toxique, peu coûteux dans plusieurs transformations organiques. Ce catalyseur a été utilisé dans différentes réactions telles que l'oxydation, la nitration, la 1,3-cycloaddition dipolaire, thiocyanation, estérification, 1,4-addition et la réaction de Biginelli.

Ko et Yao¹⁸⁹ ont encore rapporté l'activité catalytique du CAN dans la synthèse des 1,4-DHPs en réalisant une condensation d'un aldéhyde, la 1,3-cyclohexanedione, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium en présence du CAN dans l'éthanol à température ambiante. Les produits désirés ont été obtenus après 1h de réaction avec des rendements de 93-98%. (**Schema1.30**).

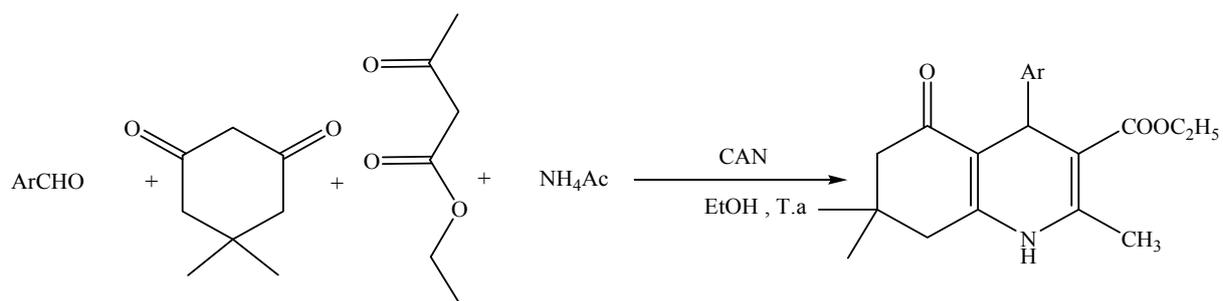


Schéma 1.30

Gowravaram Sabitha et coll.¹⁹⁰ ont rapporté une nouvelle synthèse efficace de Hantzsch des 1,4-DHPs via la condensation de 1 équivalent d'aldéhyde, 2 équivalents d'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium en présence du TMSI (iodotriméthylsilane), il en résulte la formation des DHPs (**schema1.31**)

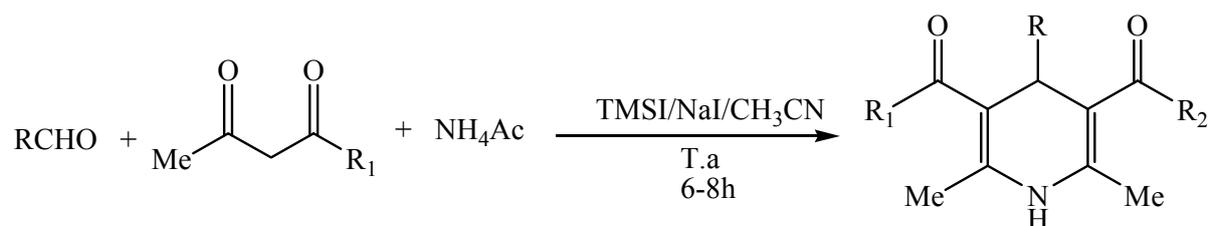


Schéma 1.31

Surasani et coll.¹⁹¹ ont développé une nouvelle synthèse en une seule étape des dérivés polyhydroquinoléiniques en réalisant une condensation entre un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle, un composé β -céto et l'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique de FeF_3 dans l'éthanol à 75-80°C en obtenant d'excellents rendements après 1h de temps de réaction (**schema1.32**).

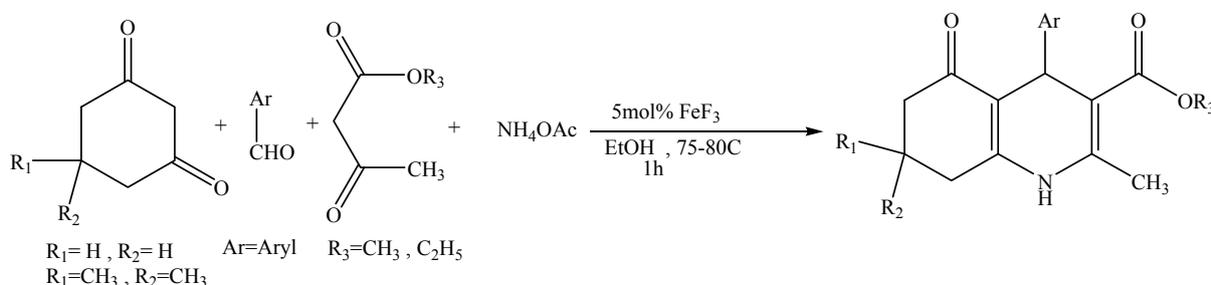


Schéma 1.32

Une méthode nouvelle, simple et efficace a été rapportée par Mosaddegh et coll.¹⁹² pour la synthèse des dérivés de 1,4-DHP en passant par la condensation d'un aldéhyde aromatique, la dimédone, l'acétoacétate d'éthyl et l'acétate d'ammonium dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique de MnCl en obtenant d'excellents rendements après seulement 25 minutes (**schema1.33**).

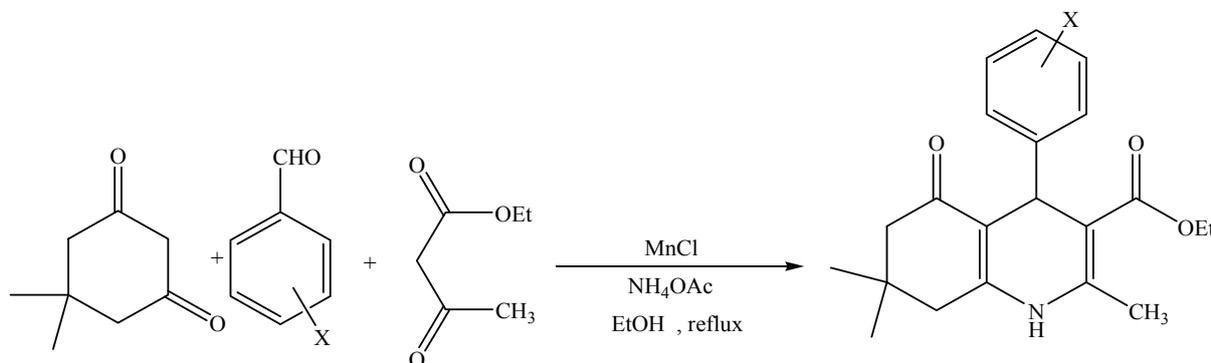


Schéma 1.33

I.4.4. Utilisation de l'iode moléculaire :

L'iode moléculaire a également reçu une attention considérable comme un catalyseur peu coûteux, facilement disponible pour plusieurs transformations organiques afin de donner les produits correspondants avec de très bons rendements et une haute sélectivité. En raison des nombreux avantages associés à cet élément écologique, l'iode a été étudié comme un puissant catalyseur pour plusieurs transformations biologiques.

Shengkai Ko et Coll.¹⁹³ ont exploré l'activité catalytique de l'iode dans la synthèse des 1,4-DHPs en utilisant comme quantité catalytique 15 mol% dans la condensation du benzaldéhyde, 1,3-cyclohexanedione, acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium avec

quelques gouttes d'éthanol à température ambiante (**schéma 1.34**) , les rendements des produits obtenus varient entre 85 et 99%.

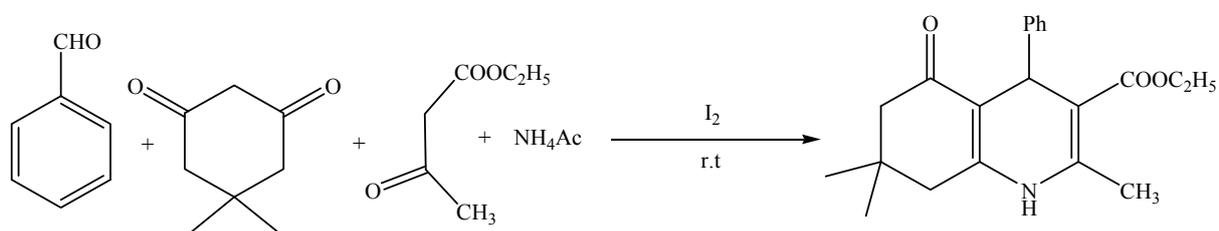
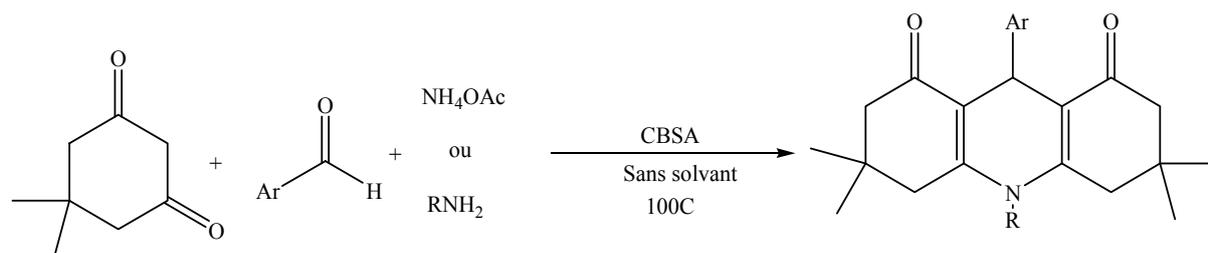


Schéma 1.34

I.4.5. Utilisation des supports solides :

Les réactifs sur supports solides ont connu une grande importance en synthèse organique pour leur facilité de manipulation, des temps de réactions courts, une grande sélectivité et récupération du catalyseur. L'utilisation d'un acide solide comme catalyseur a plusieurs avantages tels que la facilité dans la séparation des produits, le recyclage du catalyseur et l'acceptabilité environnementale par rapport à un catalyseur acide liquide¹⁹⁴. Le catalyseur acide solide à base de carbone présente de nombreux avantages: il est insoluble dans les solvants organiques et provoque une faible corrosion. Les produits peuvent être facilement séparés du mélange réactionnel et le catalyseur peut être récupéré sans la perte de son activité. Abolghasem Devoodnia et son équipe¹⁹⁵ ont réalisé une condensation d'un aldéhyde aromatique, l'acétate d'ammonium ou une amine aromatique et la dimédone en présence d'une quantité catalytique de CBSA (carbone-based solid acid) (**schéma1.35**)



R= H , C₆H₅ , 4-MeOC₆H₄ ou 4-MeC₆H₄

Schéma 1.35

Selon les travaux de Farid Moeinpour et Amir Kehoja¹⁹⁶ l'acide polyphosphorique sur support solide (gel de silice) s'est avéré un catalyseur efficace pour la synthèse des 1,8-dioxodécahydroacridine via une condensation de trois composants en une seule étape entre l'aldéhyde, l'acétate d'ammonium ou la 4-méthylaniline et la dimédone en obtenant les produits attendus avec des rendements élevés (**schéma1.36**).

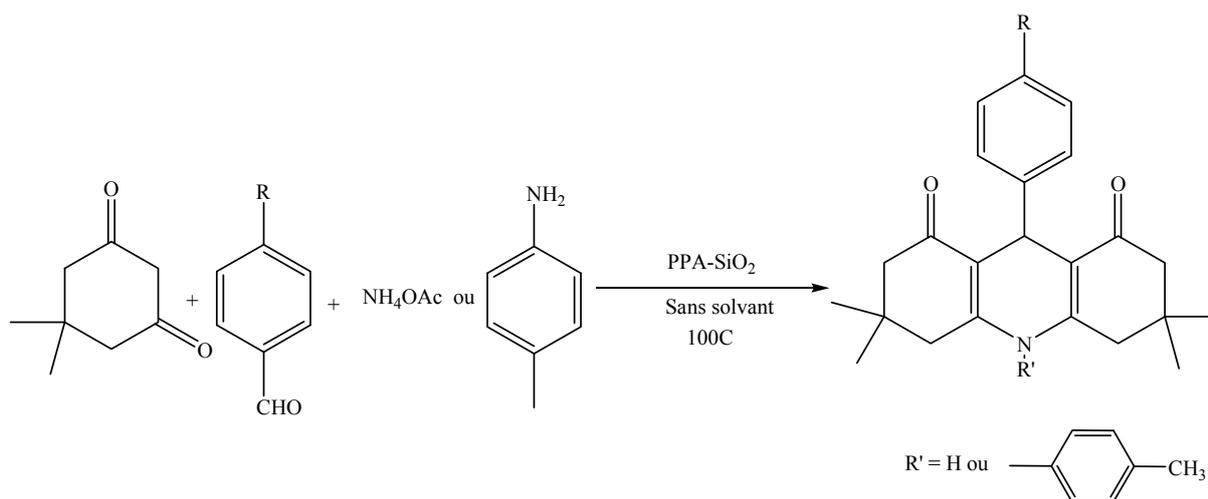


Schéma 1.36

Cette procédure de préparation a plusieurs avantages tels que la facilité, des temps de réactions courts. Le catalyseur a été séparé par simple filtration et utilisé dans la réaction trois fois sans perte significative de son activité.

Anu et Chauhan¹⁹⁷ ont décrit la combinaison d'un support solide et la technique de l'irradiation micro-ondes pour la synthèse des dihydro[2,3-d]pyrimidine avec des rendements élevés qui varient entre 82 et 92% .

L'utilisation de l'acide sulfurique cellulose comme catalyseur dans la synthèse des 1,4-dihydropyridines substituées a été appliquée par Javad Safari et son équipe¹⁹⁸ en réalisant une condensation entre l'acétoacétate d'éthyle le 1,3-diphényl-2-propèn-1-one, l'acétate d'ammonium en présence d'acide sulfurique cellulose dans l'eau sous 100°C ; ils obtiennent des rendements de produits très élevés.

I.4.6. Utilisation de la catalyse enzymatique :

Les catalyseurs enzymatiques sont des outils de biotransformation en synthèse organique très efficaces¹⁹⁹. Au début des années 1980 l'ouvrage fondateur de Klibanoz a lancé l'enzymologie non-aqueuse²⁰⁰. Récemment on a trouvé un nombre croissant d'enzymes capables de catalyser des réactions secondaires en plus de leurs fonctions premières.

Ce genre de promiscuité catalytique enrichit grandement l'application des biocatalyseurs en synthèse organique : par exemple la lipase et l'acylase peuvent catalyser la formation des liaisons C-C, N-C, C-O par l'addition de Michael et l'addition de Markovnicov ; la racémase peut catalyser l'addition aldolique, et l'arylmalonate de carboxylase peut également catalyser l'addition aldolique. Jun-Liang et coll.²⁰¹ ont rapporté une nouvelle méthode pour la synthèse des 1,4-DHPs en utilisant CALB comme catalyseur enzymatique. La condensation de

l'aldéhyde, l'acétamide et un dérivé 1,3-dicarbonylé en présence de CALB (*Candida antarctica* lipase B) le tout dans un mélange de solvants à 50°C pendant 72h, a donné les produits désirés avec de bons rendements (**schéma1.37**).

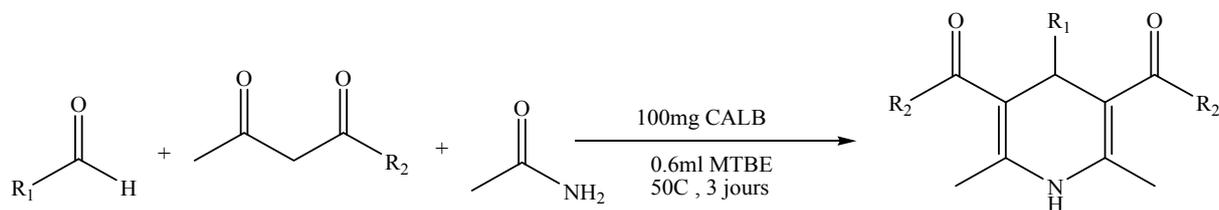


Schéma 1.37

I.4.7. Utilisation des acides de Brönsted :

La proline est un organo-catalyseur efficace, bifonctionnel, peu coûteux et disponible dans les deux formes énantiomères. Ces deux groupes fonctionnels peuvent agir comme acide ou base et peuvent aussi faciliter les transformations chimiques. Elle a été largement utilisée dans la synthèse de divers hétérocycles aussi bien que dans l'addition aldolique, la réaction de Mannich et l'addition de Michael. Karad et son équipe²⁰² ont rapporté l'utilisation de la L-proline comme un organo-catalyseur efficace dans la synthèse de Hantzsch des polyhydroquinoléines avec d'excellents rendements via la condensation de la dimédone, l'acétoacétate d'éthyle, l'aldéhyde aromatique et l'acétate d'ammonium dans l'éthanol à reflux (**schéma 1.38**).

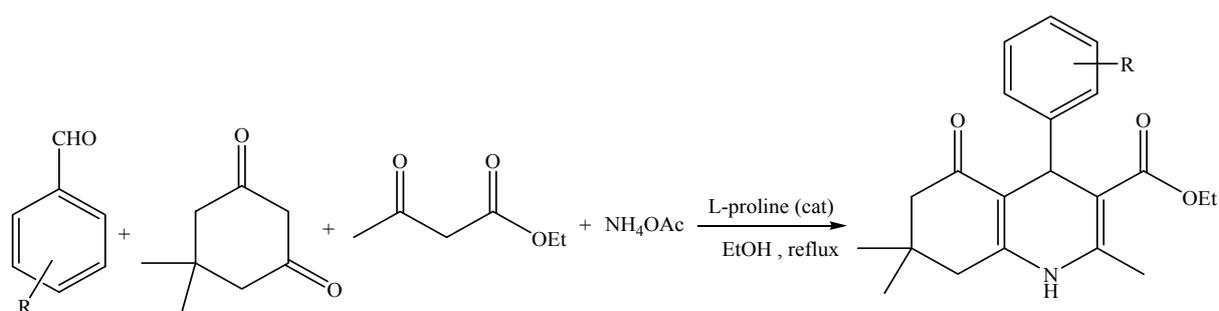


Schéma 1.38

L'utilisation de la L-proline comme catalyseur dans la réaction de Hantzsch a également été rapportée par Leila Zare et Mohamed Nikpassand²⁰³ via la réaction de trois composants : l'aldéhyde, la dimédone et l'acétate d'ammonium dans les conditions classiques en présence d'une quantité catalytique de L-proline dans l'eau (**schema 1.39**)

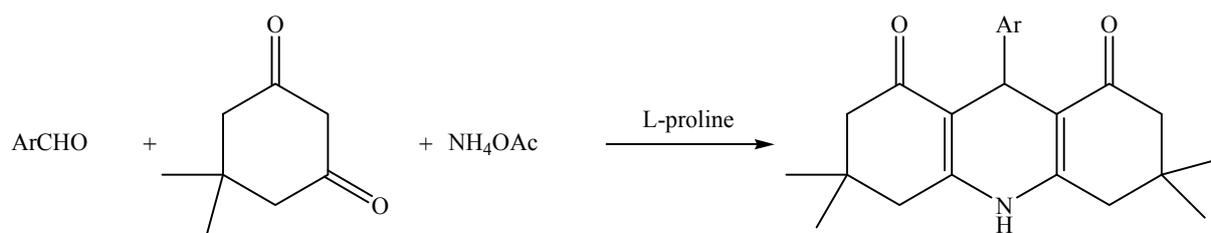
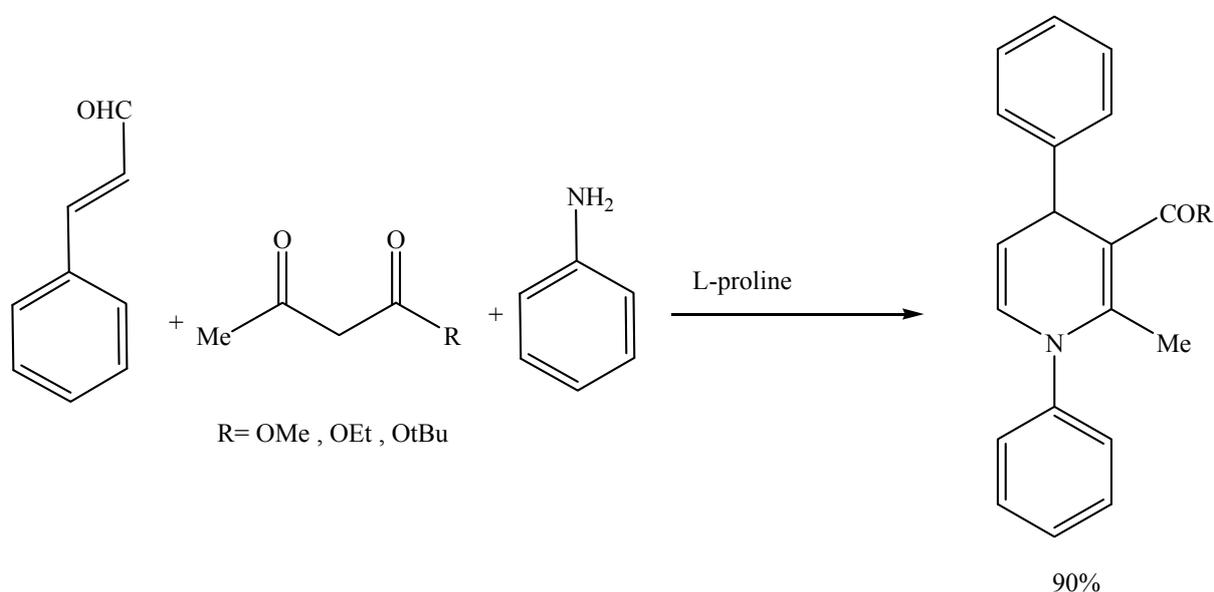


Schéma 1.39

Kamar et Maurya²⁰⁴ ont rapporté la synthèse en un « seul pot » des 1,4-DHPs via un couplage à trois composants impliquant le cinamaldéhyde, l'aniline ainsi que différents β-cétoesters (**schéma 1.40**). Dans les conditions optimales, cette réaction s'effectue sans solvant, en présence de 10% de L-proline et permet d'obtenir les produits attendus avec des rendements pouvant s'élever à 90%.



Shéma 1.40

Scott et son équipe²⁰⁵ ont décrit la condensation d'aldéhydes aromatiques sur un cétoester approprié pour former en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial et sans solvant aux composés benzylidènes intermédiaires (**schema 1.41**)

Ce dernier réagit ensuite avec un dérivé énantiomère, toujours en présence d'acide acétique et sans solvant pour former les 1,4-DHPs désirées. Les rendements sont alors compris entre 55% et 99% en fonction de la nature des substrats mis en jeu.

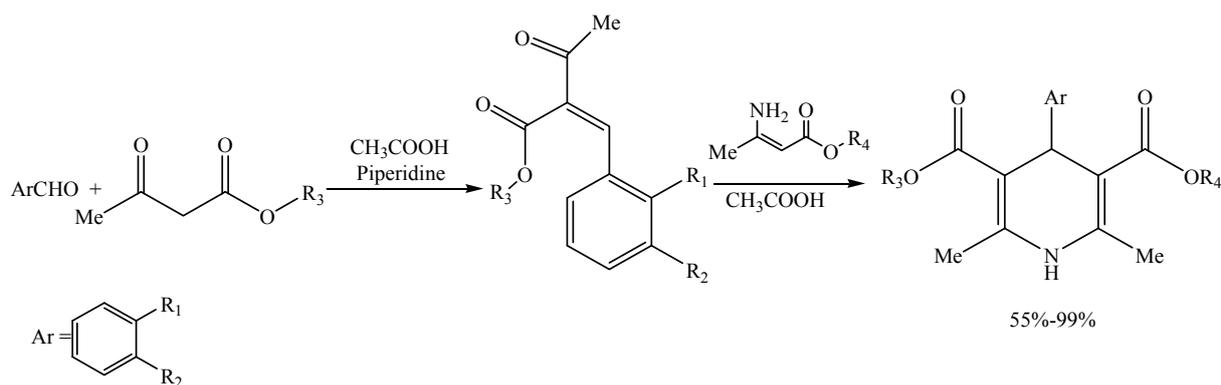


Schéma 1.41

Tewari et Coll.²⁰⁶ ont synthétisé les 1,4-dihydropyridines substituées en position C-4 par différents groupements glycosyles. La réaction a été réalisée dans le diéthylène glycol en présence d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBAHS), à 80° C. Les rendements rapportés sont compris entre 90% et 98% (**Schéma 1.42**).

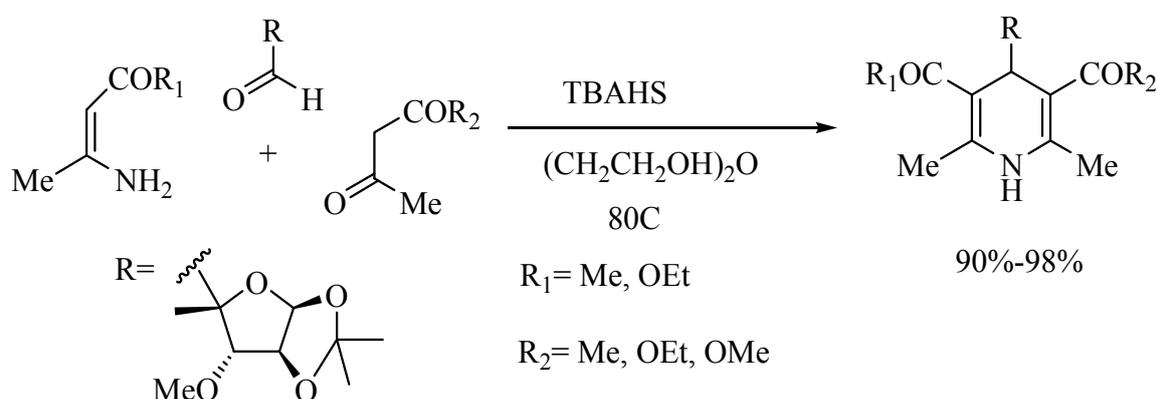


Schéma 1.42

I.4.8. Méthodes asymétriques :

Les composés contenant les 1,4-DHPs ont montré un grand succès en tant qu'agents thérapeutiques contre les maladies cardiovasculaires. Par exemple la nifedipine, un médicament de première génération pour le traitement de l'hypertension a une substitution symétrique sur son cycle DHP. Les générations suivantes des composés de 1,4-DHP contiennent une substitution asymétrique et sont donc achiraux à la position C4. Tous ces médicaments sont liés structurellement, ils varient seulement au niveau de la substitution du noyau aromatique et les groupes esters C3.

La réaction de Hantzsch offre une voie efficace pour la synthèse des composés de 1,4-DHPs symétriques. Etant donné que tous les atomes de carbones dans le produit peuvent être assemblés en une seule étape à partir de produits de départ relativement simples, la littérature

a montré que la réaction de Hantzsch est souvent utilisée pour la construction de produits asymétriques, sachant que l'énamine intermédiaire est préparée dans un récipient différent avant de l'incorporer avec les autres composés pour donner les esters de Hantzsch, c'est sans doute pour éviter la formation de sous-produits symétriques.

Hopes et son équipe²⁰⁷ ont décrit le développement d'une réaction asymétrique de Hantzsch en une seule étape, cette méthode a été d'un grand succès car elle a servi de manière spectaculaire dans le développement des médicaments. La formation des sous-produits symétriques a été surmontée avec succès en contrôlant de façon attentive l'addition des réactifs; ce qui a conduit à une meilleure compréhension du mécanisme réactionnel. Le mélange de 1 équivalent de cyanobenzaldéhyde, 2.5 équivalents d'acétate d'ammonium est mis sous agitation dans l'éthanol. La solution des diones (0.9 équivalent) dans l'éthanol est ajoutée au mélange initial suivie par l'aryl ester (1.1 équivalent) et un excès d'acétate d'ammonium (2.5 équivalents) dans l'éthanol sous reflux pendant 3h. Cette méthode a pu produire une tonne de produits de Hantzsch avec 58% de rendement (**schéma 1.43**).

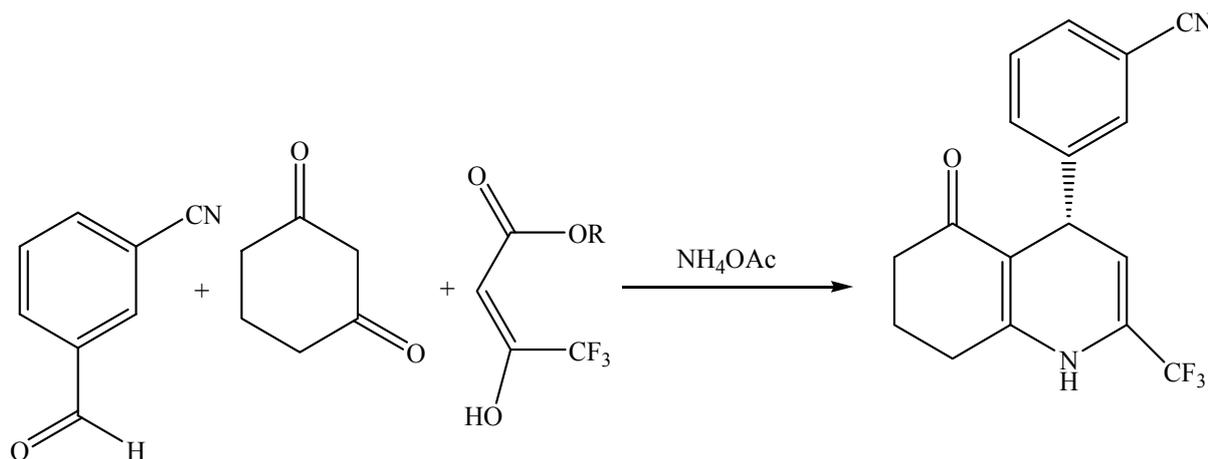


Schéma 1.43

Memarian et coll.²⁰⁸ ont synthétisé quelques nouvelles 1,4-DHPs asymétriques substituées (**figure 1.16**) dans lesquelles un groupe de carboéthoxy (ester) et un groupe acétyle (céto) sont situés respectivement sur les positions 3 et 5. Ils ont également étudié leurs comportements photochimiques dans deux atmosphères d'oxygène et d'argon. Le rôle des substituants dans la structure optimale des DHPs a également été élaboré et étudié.

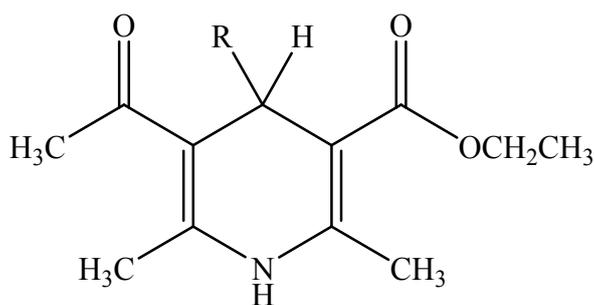


Figure 1.16

Dans une autre publication Moshtaghi et son équipe²⁰⁹ ont rapporté la synthèse de quelques dérivés asymétriques des 1,4-DHPs, les composé 3a et 3d-h ont été synthétisés via l'attaque nucléophile de la thiourée, 2-mercapto-4,6-diméthyl pyrimidine, 3,5-diméthylpyrazol, ammoniumthiocyanate et le sodium azide sur le bromoéthyl-1,4-dihydropyridine. Ils ont décrit également la séparation de l'énantiomère de 5-[(6-méthyl-3,5-dicarboéthoxy-4-(3-nitrophényl)1,4-dihydropyridine-2-aryl-méthyl]-isothiourée(**figure 1.17**).

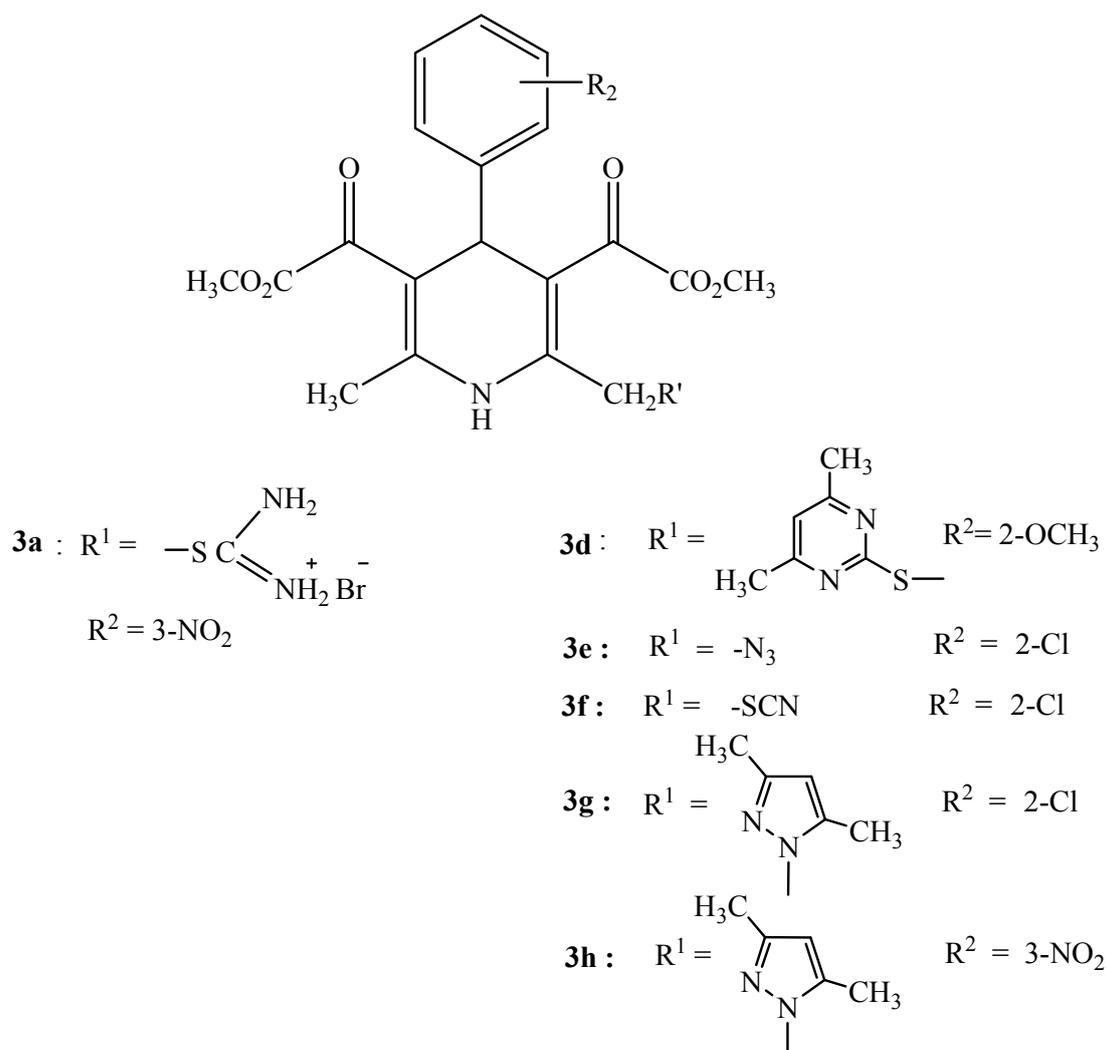


Figure 1.17

I.4.9. Utilisation des liquides ioniques :

Face à la demande croissante de développement de nouveaux médicaments, il y a un intérêt considérable pour accélérer les technologies associées à la chimie combinatoire. Les premiers efforts ont porté sur l'utilisation des phases solides pour automatiser la synthèse organique basée sur la méthode de Merrifield pour la préparation des péptides et les oligonucléotides, en tirant partie des techniques de filtration pour éliminer les réactifs en excès et les sous-produits de polymères désirés. Le polystyrène peut être modifié par greffage avec le polyéthylène glycol pour produire un polymère qui va avec les solvants polaires et apolaires²¹⁰. Parmi ces polystyrènes greffés on trouve le FentaGEL et l'argoGEL qui sont les plus utilisés. Legay et son équipe²¹¹ ont exploré les 1,4-DHPs et les 1,4-dihydropyrimidines comme de nouvelles molécules sur les phases liquides ioniques greffées par les polyéthylènes glycol (PEG-ILPs), ils ont choisit d'examiner les propriétés chimiques de 1-(2-hydroxyéthyl)-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate ou hexafluoroborate [PEG₁min] [BF₄], [PFG₁min][PF₆] et N-(2-hydroxyethyl) pyridinium tetrafluoroborate et d'autres liquides ioniques . L'estérification de PEG-ILPs avec l'acide 4-formylbenzoïque a été réalisée avec le dicyclohexylcarbodiimide et 5% du diméthylamino pyridine²¹² comme catalyseur pour donner les liquides ioniques liés à une fonction aldéhyde (**schéma 1.44**).

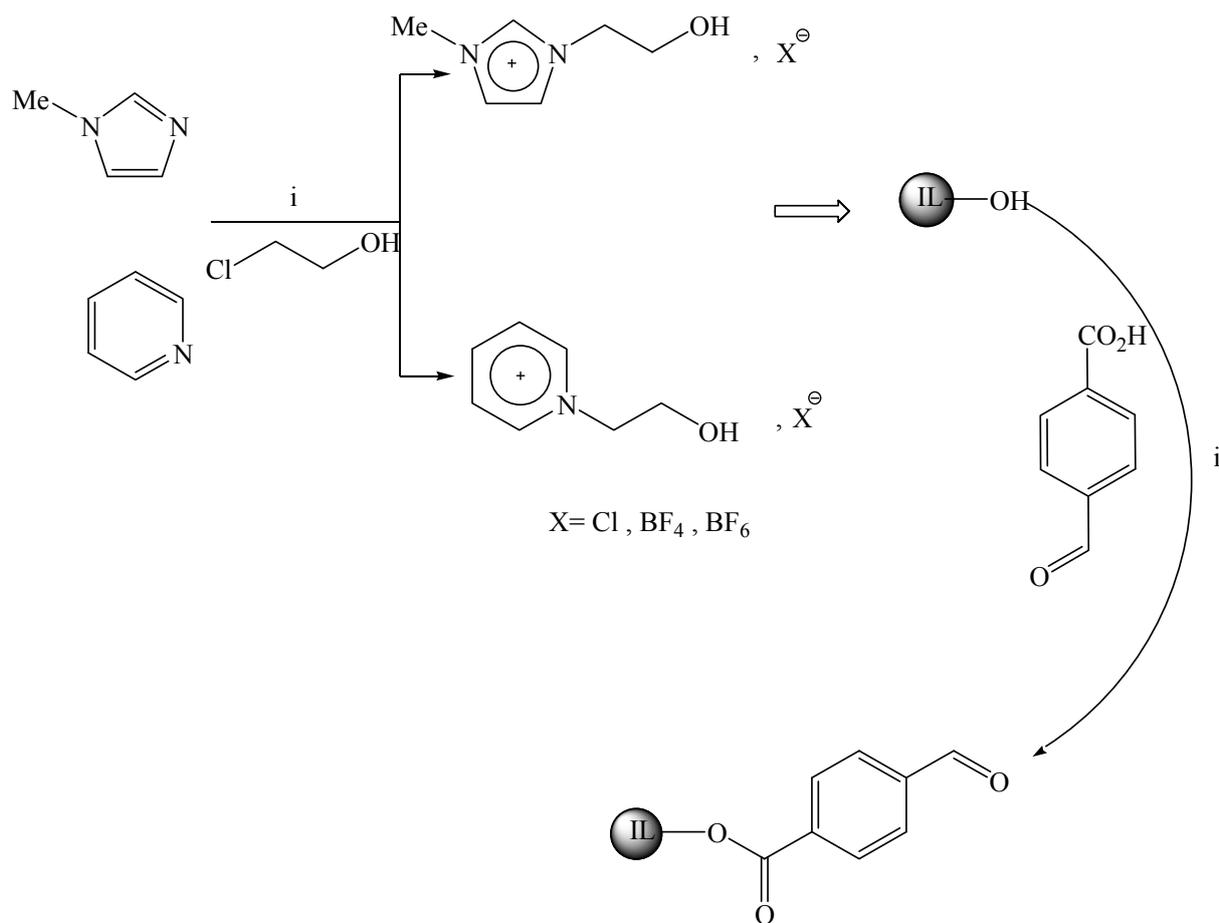


Schéma 1.44

Dans le cadre de l'utilisation des liquides ioniques dans les réactions organiques, Zhang et al²¹³ ont développé la préparation des dérivés de 1,4-DHPs via la réaction de quatre composants en impliquant un aldéhyde, les 1,3-diones, l'acide de Meldrum et l'acétate d'ammonium dans le liquide ionique 1-butyl-3-méthylimidazolium([bmin]BF₄) (schéma 1.45).

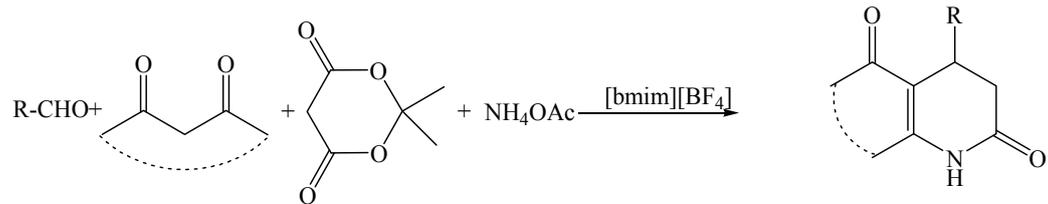


Schéma 1.45

I.5. Résultats et discussion :

Dans le but de développer de nouvelles conditions opératoires pour la réaction de Hantzsch et améliorer les rendements, nous proposons d'étudier l'effet de trois nouveaux catalyseurs qui sont :

-le bismuth triflate.

-la 2,6-diaminopyridine.

-la pipérazine.

Au départ nous avons réalisé l'optimisation de chaque catalyseur séparément.

I.5.1. Utilisation du bismuth triflate:

La recherche décrite dans cette partie de thèse a pour objet l'étude de l'application des triflates métalliques, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ en particulier, dans la synthèse organique et de contribuer à la compréhension de la base sous-jacente de leurs activités catalytiques. Les métaux triflates au contact de l'eau produisent de l'acidité, cette dernière peut être responsable de l'activité catalytique observée ; il s'est avéré que ces catalyseurs réutilisables peuvent être des acides de Lewis efficaces pour la réaction de Diels-Alder conduisant à une légère polymérisation des diènes. Dans le cas du $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, le catalyseur peut être récupéré et réutilisé au moins 10 fois sans la perte de son activité.

Nous allons essayer d'exploiter la haute activité catalytique de cet acide commercialement accessible, très peu coûteux et non toxique dans la réaction à trois composants de Hantzsch qui implique la condensation d'un aldéhyde, d'une 1,3-dicétone et de l'acétate d'ammonium dans l'éthanol à reflux (**schéma 1.46**)

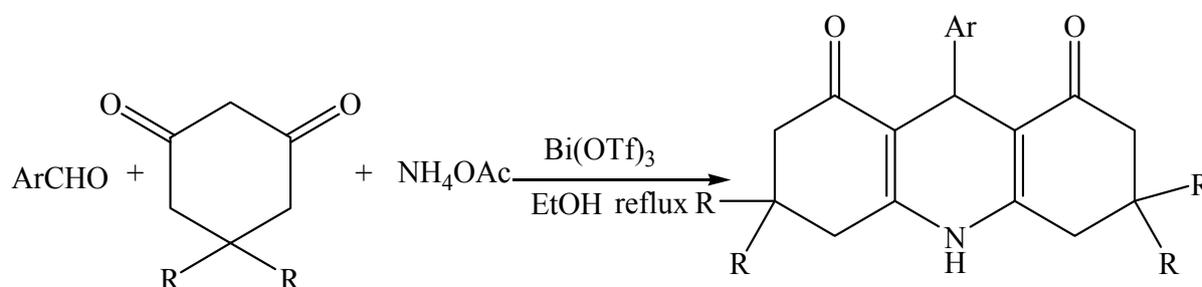


Schéma 1.46

Nous avons modifié les conditions de la réaction de Hantzsch afin d'améliorer les résultats déjà obtenus. Le 4-chlorobenzaldehyde, la dimédone et l'acétate d'ammonium dans les proportions respectives 1/2/4 sont unis à réagir ensemble à reflux dans l'éthanol. Après 12 h de temps, on a obtenu un rendement de 52% du produit désiré (entrée 1, **tableau 1.1**).

Pour optimiser les conditions réactionnelles afin d'améliorer les rendements, le Bi(OTf)₃ a été utilisé en quantité catalytique 5mol% , sous les mêmes conditions, on a observé que le rendement du produit a augmenté mais de façon modérée , sachant aussi que la vitesse de la réaction a accéléré. En augmentant la quantité catalytique à 10mol% nous avons constaté que le rendement s'est amélioré et a atteint 95% après seulement 3 h de temps (entrée 3), lorsque la quantité catalytique augmente de 20mol% et de 50mol% on enregistre une baisse du rendement de 73%.

En reproduisant la même réaction avec le Bi(OTf)₃ dans différents solvants, on a remarqué que les réactions réalisées dans le THF et le CH₃CN ainsi que les réaction effectuées sans solvant ont fourni le produit attendu mais avec des rendements moyens et les réactions réalisées dans des solvants protiques polaires tels que l'éthanol et l'eau ont donné les polyhydriquinoléines avec de très bons rendements.

Tableau 1.1: Optimisation de la réaction sous différentes conditions

Entrée	Solvant	Catalyseur	(mol %)	Temps (h)	Temp. (°C)	rendements (%)
1	EtOH	-	-	12	Reflux	52
2	EtOH	Bi(OTf) ₃	5	7	Reflux	70
3	EtOH	Bi(OTf) ₃	10	3	Reflux	95
4	EtOH	Bi(OTf) ₃	20	3	Reflux	79
5	EtOH	Bi(OTf) ₃	50	3	Reflux	73
6	H ₂ O	Bi(OTf) ₃	10	3	Reflux	75
7	CH ₃ CN	Bi(OTf) ₃	10	3	Reflux	68
8	THF	Bi(OTf) ₃	10	3	Reflux	54
9	-	Bi(OTf) ₃	10	3	Reflux	65

Les réactions sont menées par la condensation du 4-chlorobenzaldehyde (1 équiv.), la dimédone (2 équiv.), et l'acétate d'ammonium (4 équiv.). Rendements en produits purs.

Après l'achèvement des réactions, le mélange a été versé sur l'eau glacé sous agitation pendant quelques minutes, suivi d'une filtration. Les différents résultats obtenus ont permis de sélectionner les conditions optimales pour cette réaction qui sont : 10mol % de bismuth triflate avec 5ml d'éthanol comme solvant.

I.5.2. Utilisation du 2,6-diaminopyridine :

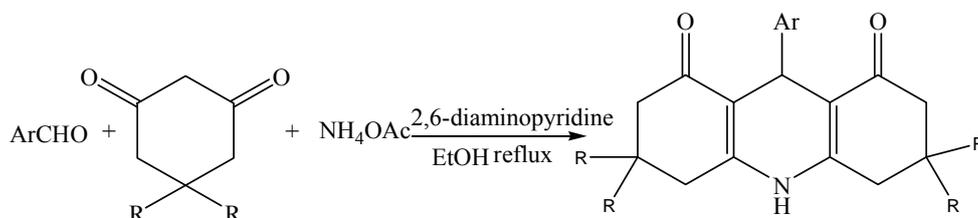


Schéma 1.47

Dans un premier temps nous avons étudié l'efficacité catalytique de la 2,6-diaminopyridine sur la synthèse des polyhydroquinolines de Hantzsch et pour ceci nous avons fait réagir 1mmol du 4-chlorobenzaldéhyde, 2mmol de dimédone et 4mmol d'acétate d'ammonium en présence de 5mol% de 2,6-DAP pendant 4h sous reflux dans le THF il en résulte 26% de rendement du produit attendu (entrée1, **tableau 1.3**).

Dans des conditions similaires en augmentant la quantité catalytique à 10mol% et 20mol%, on a remarqué une baisse du rendement qui est de 10% suivie d'une augmentation satisfaisante de 31% respectivement. On note que l'utilisation de 50mol%, 80mol% et 100mol% (entrées 4, 5, 6) n'a donné que des traces des polyhydroquinoléines. D'après ces résultats on peut constater que la meilleure quantité catalytique pour cette réaction est 20mol%. Dans un deuxième temps nous avons voulu examiner l'effet de plusieurs solvants sur cette condensation à trois composants et nous avons remarqué que la réaction réalisée dans un solvant polaire aprotique tel que l'acétonitrile (entrée 8) a donné un rendement modéré qui atteint 29%. La réaction effectuée dans un solvant apolaire comme le chloroforme a fournis 20% du produit désiré. Tandis que l'utilisation d'un solvant protique polaire tel que l'éthanol a nettement fait augmenter le rendement jusqu'à 43% (entrée7). On peut noter également que la réaction faite sans solvant a fait grimper le rendement qui est de 40 %. D'après ces résultats on a pu enregistrer que l'éthanol est le meilleur solvant pour cette réaction.

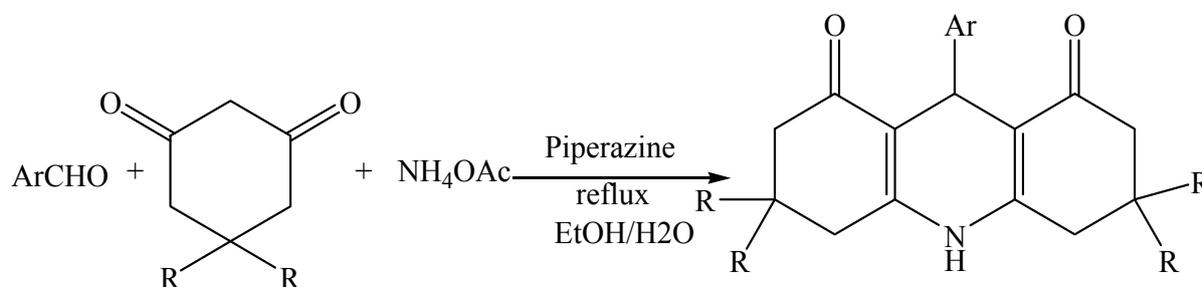
Tableau1.3: Optimisation de la reaction sous différentes conditions

Entrée	Solvant	Catalyseur	(mol %)	Temps (h)	Temp. (°C)	rendements (%)
1	THF	2,6-DAP	5	4	Reflux	26
2	THF	2,6-DAP	10	4	Reflux	10
3	THF	2,6-DAP	20	4	Reflux	31
4	THF	2,6-DAP	50	4	Reflux	Trace
5	THF	2,6-DAP	80	4	Reflux	Trace
6	THF	2,6-DAP	100	4	Reflux	Trace
7	EtOH	2,6-DAP	20	4	Reflux	43
8	CH ₃ CN	2,6-DAP	20	4	Reflux	29
9	Chloroforme	2,6-DAP	20	4	Reflux	20
10	-	2,6-DAP	20	4	Reflux	40

Les réactions sont menées par la condensation du 4-chlorobenzaldéhyde (1 équiv.), la dimédone (2 équiv.), et l'acétate d'ammonium (4 équiv.). Rendements en produits recristallisés.

Le mélange réactionnel a été versé sur l'eau glacé sous agitation pendant quelques minutes, suivi d'une filtration. Le produit obtenu a été purifié par recristallisation dans l'éthanol.

I.5.3.utilisation de la pipérazine :

**Schéma 1.48**

Dans la première étape nous avons fait réagir 1mmol de 4-méthoxybenzaldéhyde , 2mmol de dimédone et 4mmol d'acétate d'ammonium en présence de 3mol% de pipérazine pendant 3h sous reflux dans EtOH/H₂O (1 :1) on obtenu la polyhydroquinoléine avec un rendement modéré de 33%. L'augmentation de la quantité catalytique de 5mol% à 10mol% a amélioré le rendement de manière satisfaisante 55%. Tandis que l'utilisation d'une quantité catalytique qui varie entre 20mol% et 100mol% a fait décroître le rendement qui est entre 45%-13%. (entrée4-7). On peut constater que la meilleure quantité catalytique est de 20mol% (**tableau 1.4**).

En ce qui concerne la deuxième étape nous avons étudié l'effet de plusieurs solvants et il s'est avéré que les réactions effectuées dans des solvants protiques polaires tels que l'éthanol et l'H₂O ont donné un rendement satisfaisant qui est de 54% et 36% respectivement. L'utilisation d'un mélange de solvant protique polaire a fourni le meilleur rendement qui a atteint 55%. Tandis que les réactions effectuées dans des solvants aprotiques polaires tels que le THF et le CH₃CN et des solvants apolaires (toluène et l'éther de pétrole) ont donné un résultat insatisfaisant qui varie entre 15%-2% (entrée 10-13). D'après ces résultats on peut conclure que le meilleur solvant pour cette condensation est un mélange de EtOH/H₂O (1 :1).

Tableau 1.4: Optimisation de la réaction sous différentes conditions

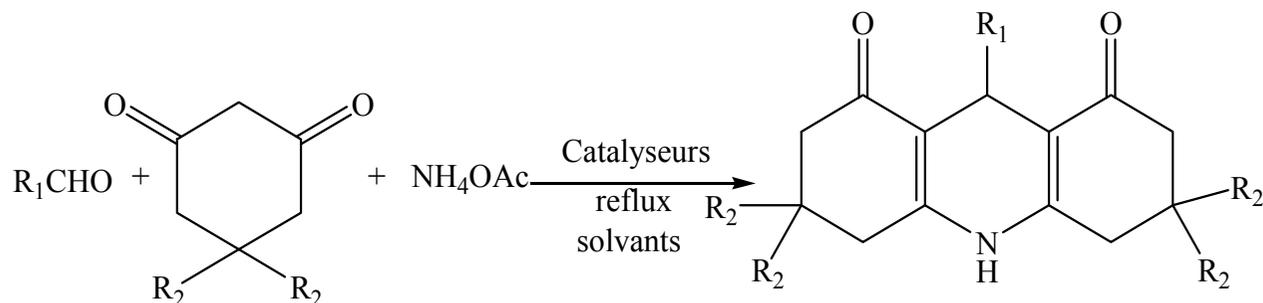
Entrée	Solvant	Catalyseur	(mol %)	Temps (h)	Temp. (°C)	rendements (%)
1	EtOH/H ₂ O	piperazine	3	3	Reflux	33
2	EtOH/H ₂ O	piperazine	5	3	Reflux	46
3	EtOH/H ₂ O	piperazine	10	3	Reflux	55
4	EtOH/H ₂ O	piperazine	20	3	Reflux	45
5	EtOH/H ₂ O	piperazine	50	3	Reflux	26
6	EtOH/H ₂ O	piperazine	80	3	Reflux	20
7	EtOH/H ₂ O	piperazine	100	3	Reflux	13
8	EtOH	piperazine	10	3	Reflux	54
9	H ₂ O	piperazine	10	3	Reflux	36
10	CH ₃ CN	piperazine	10	3	Reflux	12
11	THF	Piperazine	10	3	Reflux	15
12	Toluene	Piperazine	10	3	Reflux	5
13	Ether de pétrole	Piperazine	10	3	Reflux	2

Les réactions sont menées par la condensation du 4-méthoxybenzaldéhyde (1 équiv.), la dimédone (2 équiv.), et l'acétate d'ammonium (4 équiv.). Rendements en produits recristallisés.

Le résultat de cette opération d'optimisation a permis de mettre en évidence les conditions optimales spécifiques à chaque catalyseur utilisé dans cette condensation à trois composants.

Nous avons alors pu mettre en évidence trois méthodes « one pot » simples pour préparer trois séries de dérivés de la polyhydroquinoléine avec de bons rendements dans la plupart des cas, en mettant en jeu divers aldéhydes aromatiques différemment substitués par des groupements électro-donneurs et électro-attracteurs ; ce résultat peut être montré dans le tableau ci-dessous (**tableau 1.5**).

Tableau 1.5 : Synthèse des polyhydroquinoléines par la condensation des aldéhydes, la dimédone ou la 1,3-cyclohexanedione et l'acétate d'ammonium en utilisant le Bi(OTf)₃, 2,6-DAP, piperazine comme catalyseurs à reflux de solvant.



entrée	Produits	R ₁	R ₂	Catalyseurs						P _f (C) mesuré	P _f (C) rapporté
				Bi(OTf) ₃		2,6-diaminopyridine		pipérazine			
				Temps(h)	Rendements%	Temps(h)	Rendements%	Temps(h)	Rendements%		
1	4a	4-Me-C ₆ H ₄	Me	2	97	3	70	3	68	270-271	269-271 ²¹⁴
2	4b	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	2	62	3	57	3	55	269-270	270-272 ²¹⁴
3	4c	4-(Cl)-C ₆ H ₄	Me	2	95	3	43	3	39	230-231	228-229 ²¹⁵
4	4d	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	Me	2	72	3	44	3	80	249-251	250 ²¹⁶
5	4e	4-(Br)-C ₆ H ₄	Me	2	90	3	41	3	40	240-242	239-242 ²¹⁴
6	4f	C ₆ H ₅	Me	2	72	3	68	3	83	189-191	190-192 ²¹⁴
7	4g	C ₆ H ₅ -CH=CH-	Me	2	89	3	35	3	36	253-255	245-250 ²¹⁶
8	4h	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄	Me	2	64	3	41	3	42	271-273	273-275 ²¹⁵
9	4i	2-MeO-C ₆ H ₄	Me	2	15	3	39	3	58	271-273	-
10	4j	4-Me-C ₆ H ₄	H	2	78	-	-	-	-	189-190	-
11	4k	2-Furyl	H	2	81	-	-	-	-	215-216	-
12	4l	4-(OH)-C ₆ H ₄	Me	-	-	3	30	3	21	334-335	336-341 ²¹⁶
13	4m	2-(OH)-C ₆ H ₄	Me	-	-	3	80	3	39	325-327	-
14	4n	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	Me	-	-	3	46	3	12	284-286	282-283 ²¹⁵

Sur la base des données figurant dans le tableau, nous avons remarqué que les rendements des dérivés de la polyhydroquinoléine obtenus dans des temps de réaction courts en utilisant un catalyseur acide le Bi(OTf)₃ sont nettement plus élevés que ceux qu'on a obtenu en utilisant les deux autres catalyseurs basiques : 2,6-diaminopyridine, piperazine.

En ce qui concerne les rendements des produits obtenus par la catalyse acide (Bismuth triflate) quelque soit le substituant du cycle aromatique de l'aldéhyde les rendements restent excellents. On note tout de même que les meilleurs rendements sont obtenus avec le 4-méthylbenzaldéhyde (97%, entrée 1) et 4-chlorobenzaldéhyde (95%, entrée 3) ainsi que le 4-Bromobenzaldéhyde (90% entrée 5) et le trans-cynamaldéhyde (89% entrée 7) alors que le 4-diméthylaminobenzaldéhyde et le benzaldéhyde n'ont donné que 72% (entrées 4, 6). Notons aussi que le 4-méthoxybenzaldéhyde et le 3-nitrobenzaldéhyde ont fourni un rendement de 62% et 64% respectivement (entrées 2, 8) tandis que le 2-méthoxybenzaldéhyde n'a pas réagi activement sous ces conditions réactionnelles et a donné un rendement de 15%. Cette réaction de condensation à trois composants a également été effectuée avec les aldéhydes hétéroaromatiques tels que le 2-furaldéhyde et a donné le produit correspondant avec un bon rendement (81%, entrée 11). L'étude de cette réaction a été élargie en remplaçant la dimédone par la 1,3-cyclohexanedione et différentes polyhydroquinoléines ont été obtenues avec de bons rendements (entrées 10-11).

Les rendements des dérivés de la polyhydroquinoléine obtenus via la réaction catalysée par une base cyclique la 2,6-diaminopyridine sont bons de manière générale. Le 4-méthylbenzaldéhyde a donné un rendement de 70% (entrée 1), le benzaldéhyde 68% (entrée 3) et le 2-hydroxybenzaldéhyde 80% (entrée 5). Le 4-méthoxybenzaldéhyde a donné un rendement modéré de 57% (entrée 7) alors que 4-nitrobenzaldéhyde et le 4-diméthylaminobenzaldéhyde n'ont donné que 46% et 44%. Les autres aldéhydes aromatiques utilisés lors de cette série de réactions ont donné des rendements variant entre 30% et 43% (entrées 3, 5, 7, 8, 9, 12).

On enregistre que les rendements fournis par les réactions catalysées par la pipérazine sont moyens à bons. Les meilleurs rendements sont ceux obtenus à partir du 4-méthylbenzaldéhyde 68% (entrée 1), le 4-diméthylaminobenzaldéhyde 80% (entrée 4) et le benzaldéhyde 83% (entrée 6). Quand aux rendements des autres aldéhydes aromatiques utilisés sont entre 12%-58%.

Suite à ces résultats, on peut noter que les rendements obtenus dans ces trois séries de dérivés polyhydroquinoléines sont bons de manière générale. Ceci dit, la catalyse acide a donné un résultat meilleur que celui obtenu en appliquant la catalyse basique. Dans tous les cas, le produit final a été refroidi et versé sur l'eau glacée, isolé par simple filtration et purifié par recristallisation dans l'EtOH. Nous proposons ci-dessous le mécanisme de la réaction avec chacun des catalyseurs.

D'après les schémas présentés ci-dessous on peut noter que la première étape de chacune des trois réactions est la formation du produit de Knoevenagel qui est le premier intermédiaire. La seconde étape est la formation de l'ester énamine produit par la condensation du deuxième équivalent de la dimédone avec l'ammoniac, ensuite une condensation supplémentaire entre ces deux fragments donne une chaîne ouverte, cette dernière subit une cyclisation afin de donner les polyhydroquinoléines.

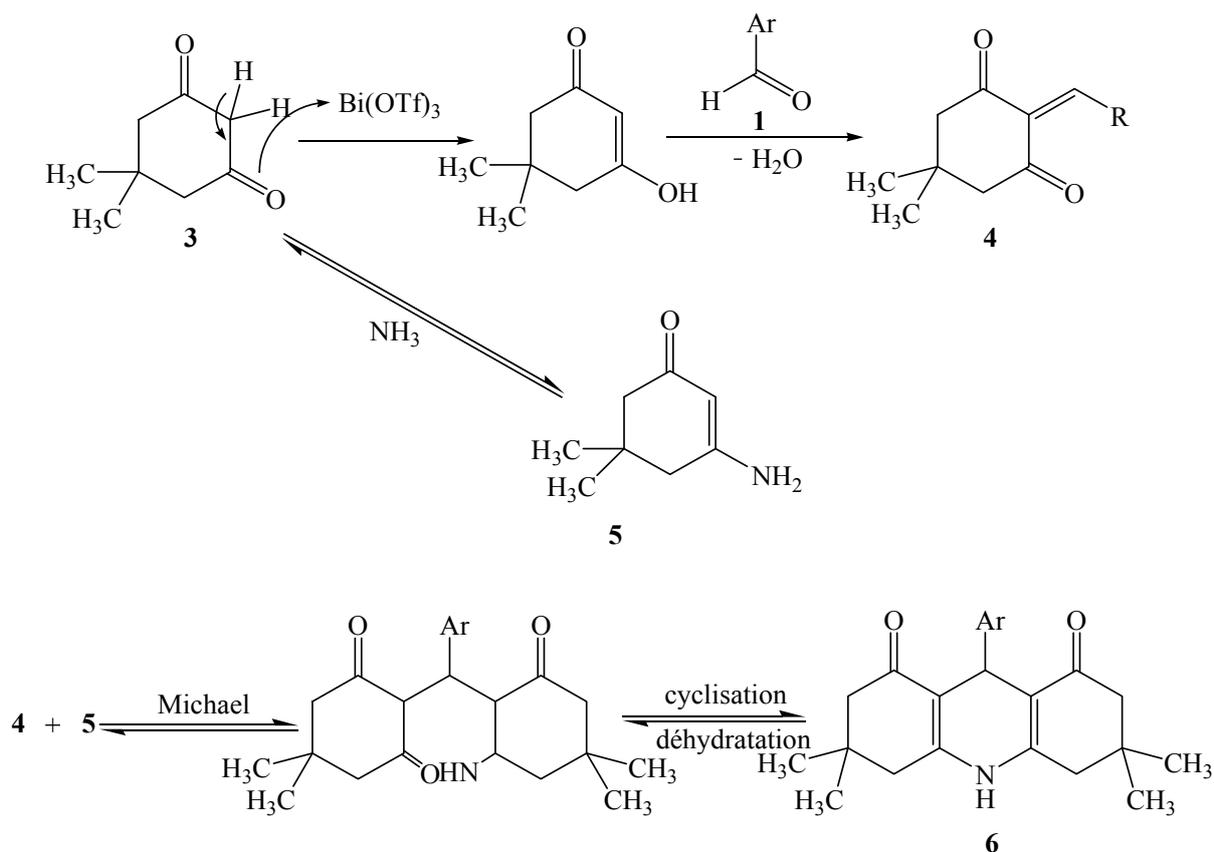


Schéma 1.49 : mécanisme réactionnel de la synthèse des polyhydroquinoléines catalysée par le bismuth triflate.

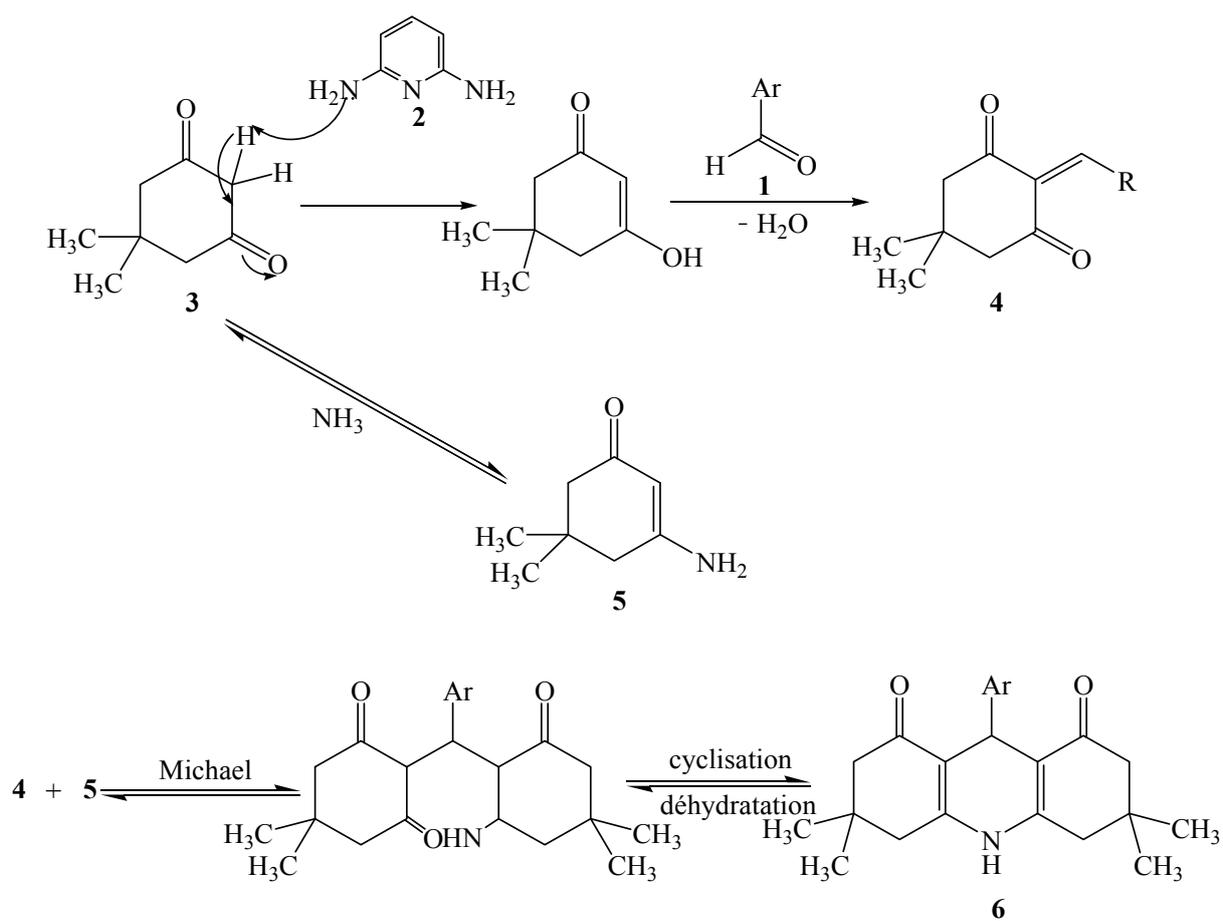


Schéma 1.50 : mécanisme réactionnel de la synthèse des polyhydroquinolines 6 catalysée par la 2,6-diaminopyridine.

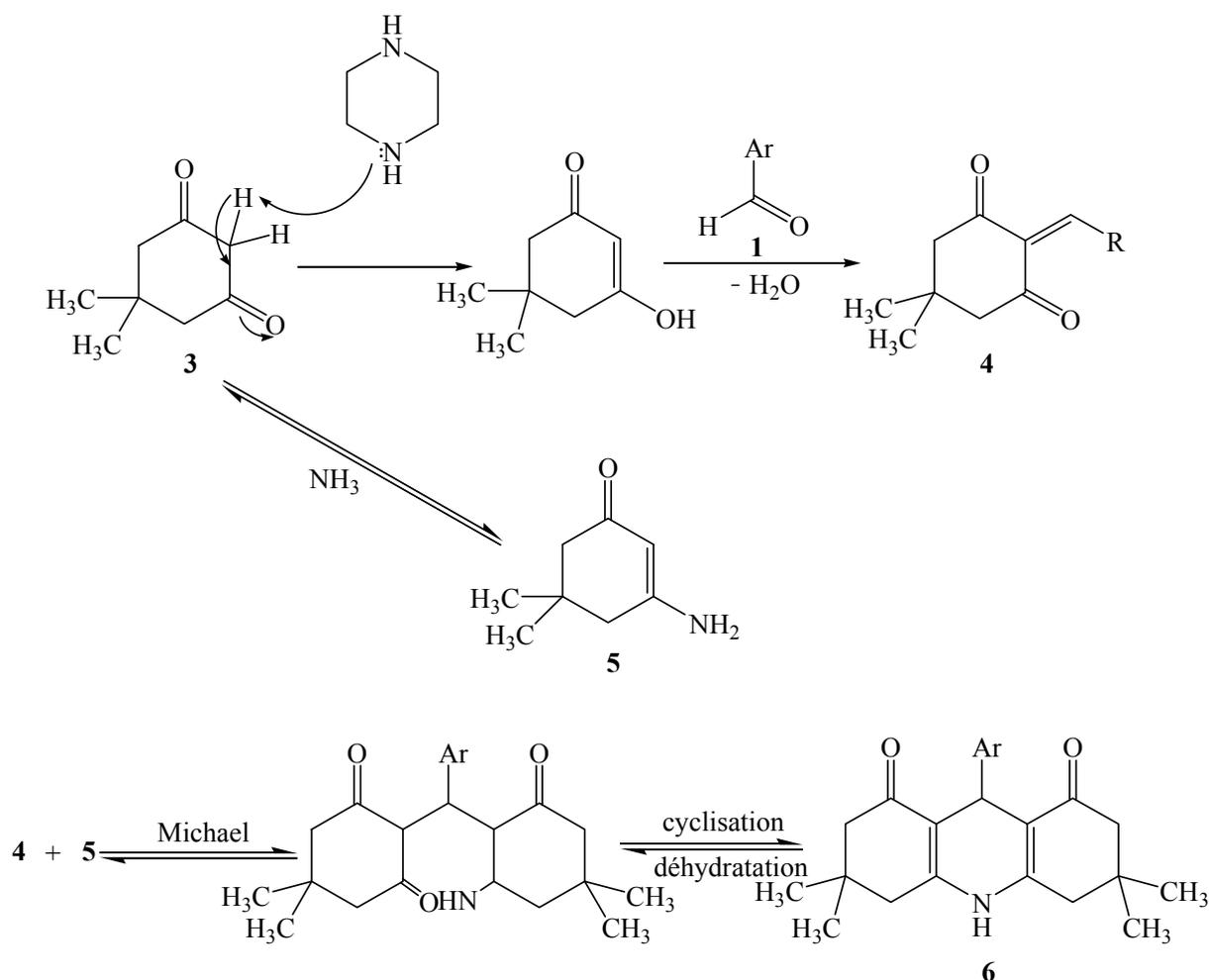


Schéma 1.51 : mécanisme réactionnel de la synthèse des polyhydroquinolines 6 catalysée par la pipérazine.

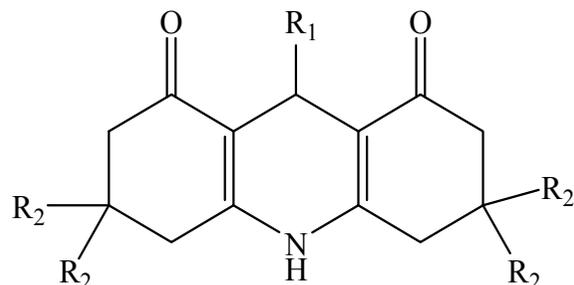
Tous les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles qui sont IR, RMN ¹H, RMN ¹³C. Les résultats spectroscopiques IR ont été comparés avec ceux de la littérature et sont en parfait accord. Ils présentent 4 bandes importantes qui caractérisent le produit, la première est entre 3382-3421 cm⁻¹ et elle indique la présence d'une fonction amine, la deuxième bande est dans l'intervalle de 2962-2981 cm⁻¹ et représente le C-H. Les deux dernières bandes sont entre 1620-1689 cm⁻¹ et 1346-1380 cm⁻¹ indiquant respectivement la présence du groupement carbonyle conjugué et le CO cyclique.

Les spectres de la RMN¹H que nous avons obtenus ont confirmé les structures des produits finaux et sont également en parfait accord avec ceux de la littérature. On constate que les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle de [6.11 -8.02] ppm, dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre et ce suivant le substituant sur le noyau aromatique.

Les protons de la fonction amines apparaissent entre [7.93-11.90] ppm sous forme d'un singulet, tandis que le proton H-C₄ résonne sous forme de singulet mais moins déblindé à environ [4.48 -5.52] ppm, l'apparition importante de ces deux pics confirme la formation du produit. Les protons des méthylènes sont observés sous forme de multiplets dans l'intervalle de [2.31-2.45] et [2.02-2.33] ppm. On note également dans la zone des champs forts l'apparition de deux signaux sous forme de singulets correspondant au proton des méthyles et qui sont dans les environ de [1.01 -1.23] ppm et [0.95- 1.10] ppm

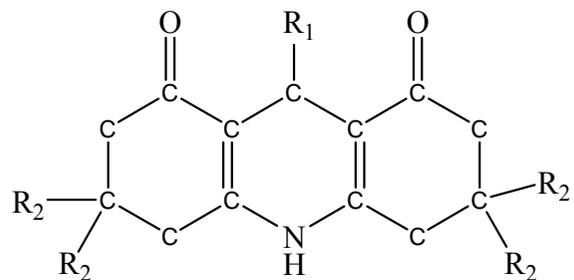
Spectroscopie **RMN** ¹³C : L'examen des spectres RMN ¹³C nous a permis de distinguer un pic à [195.6-196.3] ppm, celui-là ne peut correspondre qu'au groupement CO qui sort habituellement dans cette zone du champ faible. Les carbones de l'hétérocycle aromatique apparaissent entre 121.5 et 155.5 ppm Quand aux carbones des groupements méthyles ils sortent vers le champ fort à [28-29] ppm et à [26.8-27.8] ppm respectivement.

Tableau 1.6: Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des polyhydroquinoléines.



entrée	Produit	R ¹	NH	C4-H	R ²	4 CH ₂
1	4a	7.09(d, J=8Hz, 2H), 7.07(d, J=8Hz, 2H), 2.30(s,3H)	11.90(s,1H,NH)	5.56(s,1H)	1.23(s,6H), 1.10(s,6H)	2.48-2.33(m,8H)
2	4b	7.28(d, J=8Hz, 2H), 6.70(d, J=8Hz, 2H), 3.60(s,6H)	8.40(s,1H,NH)	5.05(s,1H)	1.06(s,6H), 0.95(s,6H)	2.28-2.03(m,8H)
3	4c	7.22(d, J=8Hz, 2H), 7.06(d, J=8Hz, 2H)	8.45(s,1H,NH)	5.06(s,1H)	1.09(s,6H), 0.96(s,6H)	2.32-2.02(m,8H)
4	4d	7.17(d, J=8Hz, 2H), 6.58(d, J=8Hz, 2H), 2.82(s,6H)	7.99(s,1H,NH)	4.99(s,1H)	1.09(s,6H), 0.96(s,6H)	2.31-2.02(m,8H)
5	4e	7.30(d, J=8Hz, 2H), 7.20(d, J=8Hz, 2H)	7.80(s,1H,NH)	5.05(s,1H)	1.09(s,6H), 0.97(s,6H)	2.32-2.10(m,8H)
6	4f	7.35-7.05(m,5H),	7.93(s,1H,NH)	5.08(s,1H)	1.07(s,6H), 0.95(s,6H)	2.38-2.06(m,8H)
7	4g	7.94-6.32(m,5H), 7.10(d, j= 8Hz, 2H)	9.19(s,1H,NH)	4.79(s,1H)	1.06(s,6H), 0.97(s,6H)	2.47-2.08(m,8H)
8	4h	8.02-7.98(m,2H), 7.40-7.44(m,2H)	11.85(s,1H,NH)	5.52(S,1H)	1.22(s,6H), 1.10(s,6H)	2.46-2.29(m,8H)
9	4i	7.47-7.43(m,2H), 7.09-6.79(m, 2H) 3.83(s,3H)	8.30(s,1H,NH)	5.26(S,1H)	1.06(s,6H), 0.93(s,6H)	2.48-2.11(m,8H)
10	4j	6.99(d, J=8Hz, 2H), 6.93(d, J=8Hz, 2H), 3.18(s,3H)	9.39(s,1H,NH)	4.48(s,1H)	1.92-1.85(m,2H), 1.79-1.68(m,2H)	2.48(s,4H), 2.16(s,4H)
11	4k	6.23-6.11(m,3H),	8.50(s,1H,NH)	5.32(s,1H)	1.90-1.82(m,2H), 1.77-1.66(m,2H)	2.46(s,4H), 2.13(s,4H)
12	4l	6.90(d, J=8.4Hz, 2H), 6.66(d, J=8.4Hz, 2H)	11.87(s,1H,NH)	5.46(s,1H)	1.08(s,6H), 1.02(s,6H)	2.47-2.24(m,8H)
13	4m	7.01-6.98(m,4H)	10.49(s,1H,NH)	5.67(s,1H)	1.11(s,6H), 1.01(s,6H)	2.60-2.31(m,8H)
14	4n	7.93(d, J=8.4Hz, 2H), 7.38(d, J=8.4Hz, 2H)	9.17(s,1H,NH)	4.94(s,1H)	1.01(s,6H), 0.85(s,6H)	2.50-2.09(m,8H)
15	4o	7.35-7.05 (m,4H)	7.93(s,1H,NH)	5.10(s,1H)	1.12(s,6H), 0.98(s,6H)	2.38-2.06(m,8H)

Tableau 1.7: Données de RMN¹³C (déplacements chimiques et constantes de couplage) des polyhydroquinoléines.



PHQ	CO	C _{arom}	C(NH)	R ₂	R ₂	CH ₂ CO	CH ₂	CH	CR ₂	CH ₂	C(CO)	R ₁
4a	190.6	135.5-126.9	189.6	27.6	29.9	47.3	46.7	32.6	31.6	-	115.9	21.2
4b	196.3	139.2-128.9	157.6	27.0	29.6	50.9	40.4	32.7	32.5	-	113.2	54.9
4c	190.9	136.9-128.4	189.6	26.7	29.8	47.2	46.6	32.6	31.6	-	115.6	-
4d	196.2	135.4-113.2	148.9	27.2	29.6	50.9	40.6	32.5	39.8	-	115.2	40.5
4e	195.9	145.6-119.7	149.2	27.0	29.5	50.7	40.6	32.6	33.4	-	112.8	-
4f	196.2	127.9-125.9	149.5	27.0	29.5	50.8	40.6	32.6	33.6	-	113.1	-
4g	195.4	140.7-121.2	148.4	27.1/27.2	29.4/29.6	50.6	46.4/46.9	31.4	32.8	-	114.7	-
4h	191.3	148.6-121.2	189.8	27.4	29.9	47.2	46.6	31.6	33.1	-	114.8	-
4i	195.5	149.0-110.8	157.6	26.5	29.6	50.9	40.9	32.5	31.7	-	112.0	55.3
4j	194.8	144.5-127.4	151.1	-	-	36.8	26.4	39.7	-	20.8	112.6	31.7
4k	195.2	158.7-104.9	152.6	-	-	37.3	27.0	26.7	-	21.5	110.8	-
4l	191.2	154.3-115.5	190.0	27.6	29.8	47.2	46.6	32.2	31.8	-	116.1	-
4m	196.8	151.2-111.3	170.9	27.4	29.4	50.8/50.2	41.7/43.4	31.2	30.1	-	115.9	-
4n	195.8	149.4-127.8	180.4	27.9	29.6	50.6	46.5	32.2	31.5	-	114.4	-
4o	195.9	149.8-127.0	187.6	27.8	29.5	51.1	45.2	32.9	31.7	-	113.9	-

I.6. Conclusion :

Dans ce premier chapitre, l'étude a porté sur la réaction de Hantzsch. Les points abordés sont :

- Présentation de l'historique sur cette réaction ;
- mise en lumière des propriétés pharmacologiques, et le mécanisme d'action sur le corps humain.
- Les différentes méthodes de préparation des DHPs et leurs propriétés chimiques.

Afin d'améliorer les conditions optimales de cette réaction et accroître par conséquent les rendements, nous avons étudié l'effet de trois nouveaux catalyseurs sur cette condensation à 3 composants (aldéhyde aromatique, 1,3-dicétone cyclique et l'acétate d'ammonium) ; l'un acide de Lewis qui est le bismuth triflate et les deux autres sont des bases à savoir la 2,6-diaminopyridine et la pipérazine.

Après avoir réalisé l'optimisation pour les trois catalyseurs, nous sommes parvenus à sélectionner les meilleures conditions pour chacun d'entre eux.

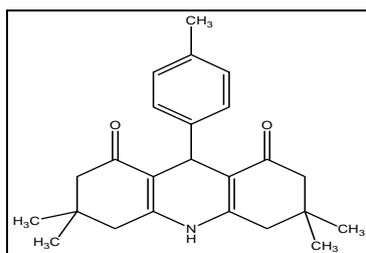
Dans cette réaction, nous avons réalisé trois séries de réactions à l'aide de ces trois catalyseurs en utilisant tout une librairie d'aldéhydes. Les résultats obtenus par la catalyse acide sont excellents et nettement meilleurs que les rendements des produits obtenus en utilisant la catalyse basique.

I.7. Partie expérimentale :

Un mélange d'aldéhyde (1mmol), de dimédone (2mmol), d'acétate d'ammonium (4mmol) en présence d'une quantité catalytique du catalyseur est chauffé à reflux de solvant pendant 2h-4h (la réaction est suivie par CCM). Après l'achèvement de la réaction, le mélange est refroidi à température ambiante et ensuite versé sur de l'eau glacé tout en maintenant l'agitation pendant 10 min. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacée et purifié par recristallisation dans l'EtOH 95%.

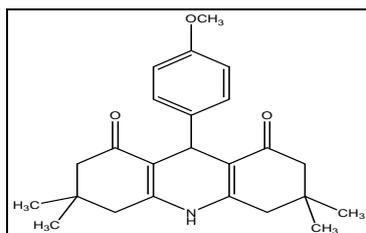
Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques IR, RMN¹H, RMN¹³C ainsi que leurs points de fusions.

(4a): 9-(4-méthylphényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



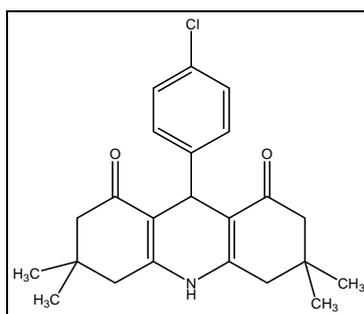
IR (KBr, cm⁻¹) ν : 3429, 3282, 3066, 2943, 1797, 1608, 1477, 1361, 1230, 1130; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.9 (s, 1H, NH), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, *j* = 8.4 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 2.48-2.33 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.10 (s, 6H); ¹³C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 190.6, 189.6, 135.4, 135.1, 129.1, 126.9, 115.9, 47.3, 46.7, 32.6, 31.6, 29.9, 27.6, 21.1.

(4b): 9-(4-méthoxyphényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



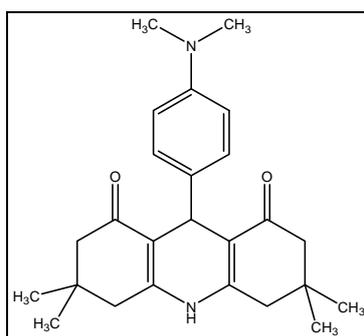
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3433, 3070, 2954, 1643, 1612, 1481, 1365, 1226, 1141; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.4 (s, 1H, NH), 7.28 (d, $j=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.7 (d, $j=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.05 (s, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.28-2.03 (m, 8H), 1.06 (s, 6H), 0.95 (s, 6H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.3, 157.5, 139.2, 128.9, 113.2, 54.9, 50.9, 40.4, 32.6, 31.6, 29.6, 27.0.

4c: 9-(4-diméthylaminophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



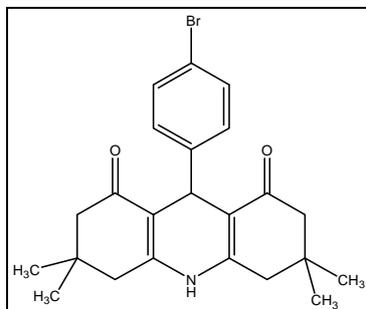
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3413, 3286, 2954, 1620, 1492, 1369, 1222, 1149; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 11.87 (s, 1H, NH), 7.21 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.02 (d, $j=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.46 (s, 1H), 2.47-2.28 (m, 8H), 1.21 (s, 6H), 1.09 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 190.9, 189.7, 136.9, 131.8, 128.6, 128.4, 115.5, 47.2, 46.6, 32.6, 31.6, 29.9, 27.6.

(4d): 9-(4-diméthylaminophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



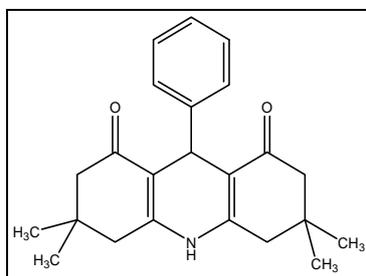
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3417, 3278, 3062, 2950, 1616, 1500, 1365, 1222, 1145; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.99 (s, 1H, NH), 7.17 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.58 (d, $j=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.99 (s, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.31-2.03 (m, 8H), 1.09 (s, 6H), 0.96 (s, 6H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.2, 148.9, 135.4, 128.5, 121.2, 115.2, 113.5, 50.9, 40.6, 40.5, 39.8, 32.5, 29.6, 27.2.

(4e): 9-(4-bromophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



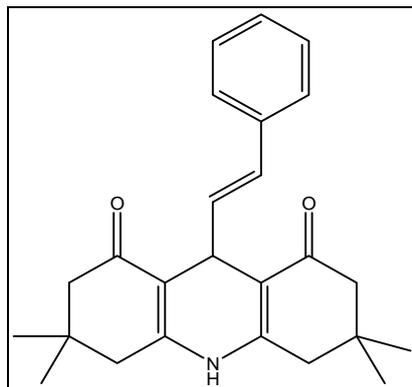
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3274, 3058, 2815, 1647, 1612, 1492, 1365, 1222, 1153; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.8 (s, 1H, NH), 7.3 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.2 (d, $j=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.05 (s, 1H), 2.32-2.10 (m, 8H), 1.09 (s, 6H), 0.97 (s, 6H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.9, 149.2, 145.6, 131.0, 129.9, 119.7, 112.8, 50.7, 40.6, 33.4, 32.6, 29.5, 27.0.

(4f): 9-phényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



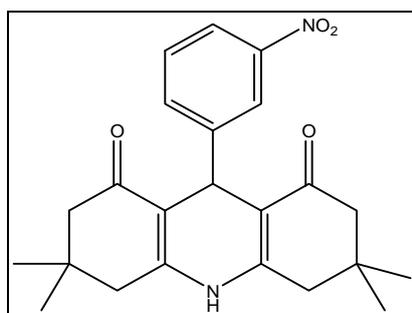
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3278, 3066, 2954, 1635, 1608, 1477, 1365, 1218, 1149; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.93 (s, 1H, NH), 7.35-7.05 (m, 5H), 5.08 (s, 1H), 2.38-2.06 (m, 8H), 1.07 (s, 6H), 0.95 (s, 6H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.2, 149.4, 127.9, 113.1, 50.8, 40.6, 33.6, 32.6, 29.5, 27.0.

4g :(*E*)-3,3,6,6-tétraméthyl-9-(4-styrylphényl)-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2*H*, 5*H*, 9*H*, 10*H*)-dione.



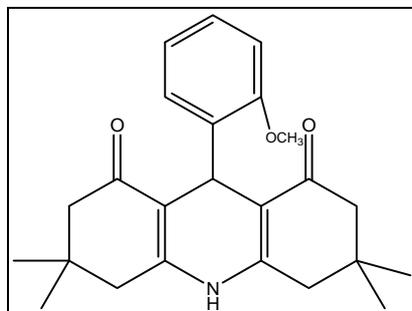
IR (KBr): 3853, 3741, 3537, 3448, 3244, 2954, 2384, 1604, 1373, 1141, 887, 694 cm^{-1} ;
RMN ^1H (250 MHz, DMSO, CDCl_3): δ 9.19 (s, 1H, NH), 6.32-7.94 (m, 5H), 7.10 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.79 (s, 1H, CH), 2.47-2.08 (m, 8H), 1.06 (s, 6H), 0.97(s, 6H); RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO, CDCl_3): δ 195.4, 148.4, 140.7, 135.4, 132.9, 129.1, 122.2, 121.2, 114.7, 50.6, 46.9, 46.4, 32.8, 31.4, 29.6, 29.4, 27.2, 27.1.

4h: 9-(3-nitrophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2*H*, 5*H*, 9*H*, 10*H*)-dione.



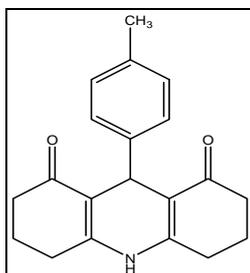
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3278, 3016, 2862, 1651, 1596, 1488, 1342, 1226, 1137; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.85 (s, 1H, NH), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.40-7.44(m,2H), 5.52 (s, 1H), 2.46-2.29 (m, 8H), 1.22 (s, 6H), 1.10 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 191.3, 189.8, 148.6, 140.9, 133.1, 129.3, 122.4, 121.2, 114.9, 47.2, 46.6, 33.1, 31.6, 29.9, 27.4.

4i : 9-(2-méthoxyphenyl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



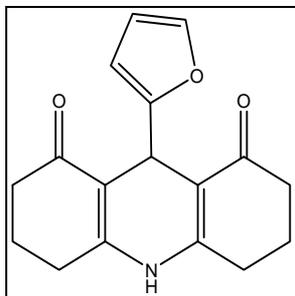
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3278, 3066, 2954, 1635, 1608, 1477, 1365, 1218, 1149; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.30 (s, 1H, NH), 7.47-7.43(m, 2H), 7.09-6.79(m, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.83(s, 3H), 2.48-2.11 (m, 8H), 1.06 (s, 6H), 0.93 (s, 6H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 195.5, 157.6, 148.9, 133.5, 131.7, 127.2, 120.1, 112.0, 110.8, 55.3, 50.9, 40.9, 32.5, 31.7, 29.6, 26.5.

(4j): 9-*p*-tolyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



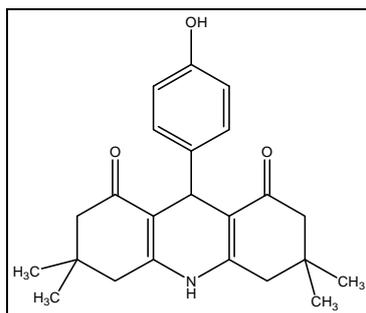
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3429, 3282, 3066, 2943, 1797, 1608, 1477, 1361, 1230, 1130; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.39 (s, 1H, NH), 6.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.48 (s, 1H), 2.48 (s, 4H), 2.16 (s, 4H), 3.18(s, 3H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.79-1.68(m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 194.8, 151.1, 144.5, 134.2, 128.3, 127.4, 112.6, 39.7, 36.8, 31.7, 26.4, 20.8.

4k: 9-(furan-2-yl)-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



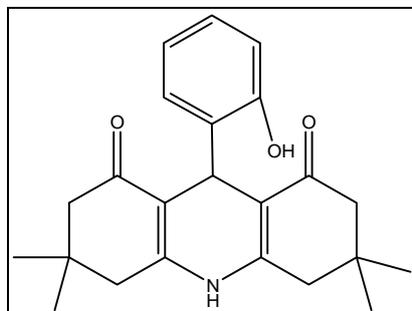
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3413, 3267, 3051, 2943, 1836, 1608, 1481, 1357, 1226, 1134; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.50 (s, 1H, NH), 6.23-6.11 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.13 (s, 4H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.2, 158.8, 152.6, 141.3, 110.7, 110.1, 104.8, 37.3, 27.0, 26.7, 21.4.

(4l): 9-(4-hydroxyphényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



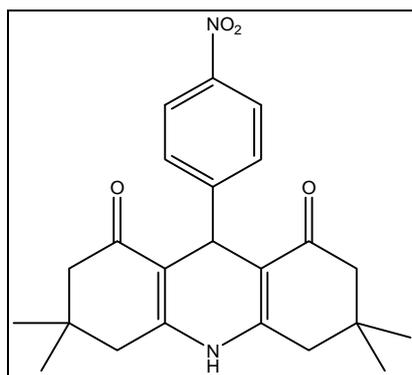
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3429, 3282, 3066, 2943, 1797, 1608, 1477, 1361, 1230, 1130; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 11.87 (s, 1H, NH), 6.90 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.66 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.46 (s, 1H), 2.47-2.24 (m, 8H), 1.08 (s, 6H), 1.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 191.2, 190.0, 154.3, 129.3, 128.1, 116.0, 115.5, 47.2, 46.6, 32.2, 31.9, 29.8, 27.6.

4m: 9-(2-hydroxyphényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



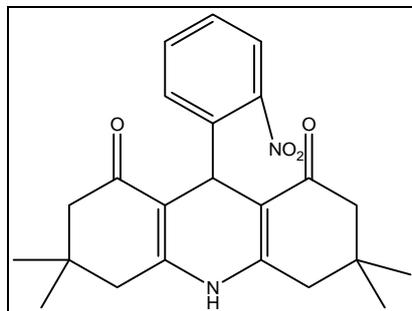
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3456, 3278, 3051, 2873, 1897, 1608, 1469, 1377, 1222, 1153; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10.49 (s, 1H, NH), 7.01-6.98 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 2.60-2.31 (m, 8H), 1.11 (s, 6H), 1.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.8, 170.9, 151.2, 128.2, 127.7, 118.5, 115.9, 111.2, 50.8, 50.2, 43.4, 41.7, 31.2, 30.1, 29.4, 27.4.

4n: 9-(4-nitrophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



IR (KBr): 3853, 3382, 3186, 2954, 2634, 2364, 1928, 1593, 1461, 1249, 1157, 1053, 852, 771, 732, 667, 582 cm^{-1} ; RMN ^1H (250 MHz, DMSO , CDCl_3): δ 9.17 (s, 1H, NH), 7.93 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.94 (s, 1H,), 2.50-2.09 (m, 8H), 1.01 (s, 6H,), 0.85 (s, 6H); RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO , CDCl_3): δ 195.8, 180.4, 149.4, 145.6, 129.1, 127.8, 114.4, 50.6, 46.5, 32.2, 31.5, 29.6, 27.9,

4o: 9-(2-nitrophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7-tétrahydroacridine-1,8(2H, 5H, 9H, 10H)-dione.



IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3278, 3066, 2954, 1635, 1608, 1477, 1365, 1218, 1149; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.93 (s, 1H, NH), 7.35-7.05 (m, 4H), 5.10 (s, 1H), 2.38-2.06 (m, 8H), 1.12 (s, 6H), 0.98 (s, 6H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.9, 187.6, 149.8, 149.6, 141.2, 134.2, 132.5, 127.0, 113.1, 51.1, 45.2, 32.9, 31.7, 29.5, 27.8.

Bibliographie :

- 1- Hantzsch, A . *Ber* .**1881**,*14*, 1637.
- 2- Hantzsch,A. *Ann Chem*. **1892**, *215*,1.
- 3- Schramm, M.; Thomas, G & Franckowiak, G. *Nature*. **1983**, *303*, 535.
- 4-Bossert, F.; Meyer, H & Wehinger, E. *Andew Chem Int Ed Engl*. **1981**,*20*, 762. (b) Nakayama ,H & Kasoaka,Y. *Heterocycles*. **1996**, *42*,901.
- 5- Boer, R & Gekeler, V. *Drugs Fut*. **1995**,*20*, 499.
- 6- Briukhanov,V. M .; Zverev-laf elkin, V. I. *Exp Clin Pharmacol*. **1994**,*57*, 47.
- 7- Tisell, J. M.; Barron, S &Serratos, J. *Brain Res*. **1993**,*622*, 99.
- 8- Wachter,G.A .; Davis,M.C.; Martin,A.R &Franzblau,S.G. *J Med Chem* .**1998**,*41*,2436; (b) Desai, B.; Sureja, D.; Naliapara,Y.; Shah,A & Saxena,A.K. *Bioorg Med Chem*. **2001**,*9*,1993.
- 9- Saini,A.; Kumar,S & Sandhu,J.S. *Synth Commun*. **2007**,*37*, 2317. (b) Nasr-Esfahani,M.; Moghadam,M.; Tangestaninejad,S.; Mirkhani,V & Momeni,A.R. *Bioorg Med Chem*. **2006**,*14*, 2720. (c) Anniyapan, M.; Murlidharan, D & Perumal, P.T. *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 5069.
- 10-Eisner, U & Kuthan, J. *Chem Rev*. **1972**, *72*, 1. (b) Kutney, J. P. *Heterocycles*. **1977**, *7*, 593 . (c) Stout, D.M & Meyers, A.I. *Chem Rev*. **1982**, *82*, 223. (d) Fowler, F.W. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*.**1984**, *2*, 365. (e) Sausins, A & Duburs, G. *Heterocycles*. **1988**, *27*, 291. (f) Sausins, A & Duburs, G. *Khim Geterotsikl Soedin*. **1993**, *579*; (g) Kumar, R & Chandra, R. *ADV Heterocycl Chem*. **2001**,*78*, 269. (h) Lavilla,R. *J Chem Soc Perkin Trans I*. **2002**, 1141.
- 11- Kartrizky, A. R.; Ostercamp, D.L & Yousaf,T.I. *Tetrahedron*. **1986**, *42*, 5529.
- 12- Kartrizky, A.R.; Ostercamp, D.L & Yousaf, T.I . *Tetrahedron*. **1987**, *43*, 5171.
- 13- Brignell, P.J.; Eisner, U & Farrel, P.G. *J Chem Soc (B)*. **1966**, 4819.
- 14- Jean renaud, A. *Chem Ber*. **1888**, *21*, 1783.
- 15- Kaft, F & Mai, J. *Chem Ber*. **1889**, *22*, 1757.
- 16- Gottfried, S & Ulzer, F . *Chem Abstr*. **1929**, *23*, 1902.
- 17- Singer, A & McElvain, S.M .*Org Syn*. **1934**, *14*, 30.
- 18- Ayling, E.E .*J Chem Soc*. **1938**, 1014.
- 19- Schalit, J. *Wiss Mitt Oesterr Heilmitteistelle*. 1934, *12*, 6. *Chem Abstr*. **1940**, *34*, 6237.
- 20- Huntress, E.H & Shaw, E.N . *J Org Chem*. 1948, *13*, 674.
- 21- Baliah, V.; Gopalakrishnan, V & Govindarajan, T.S . *J Indian Chem Soc*. **1954**, *31*, 832.
- 22- Brignell, P.J.; Bullock, E.; Eisner, U.; Gregory, B.; Johnson, A.W &Williams, H. *J Chem Soc*. **1963**, 4819.

- 23- Brignell, P.J.; Eisner, U & Farrel, P.G . *J Chem Soc (B)*. **1966**, 4819.
- 24- Sabitha, G.; Reddy, G.S.K.K .; Reddy, Ch.S & Yadav, J.S . *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4129.
- 25- Ko, S.; Sastry, M.N.V.; Lin, C & Yao, C-F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5771.
- 26- Gupta, R.; Gupta, R.; Paul, S & Loupy, A. *Synthesis.* **2007**, 2835.
- 27- Hinkel, L.E & Cremer, H.W. *J Chem Soc.* **1920**, *117*, 137.
- 28- Emmert, B.; Diefenbach, E & Eck, R. *Ber.* **1920**, *60*, 137.
- 29- Hinckel, L.E & Madel, W.R. *J Chem Soc.* **1929**, 750.
- 30- Borsche, W & Hahn, H . *Justus Liebigs Ann Chem.* **1939**, *537*, 219.
- 31- Phillips.A.P. *J Am Chem Soc.* **1949**, *71*, 4003.
- 32- Phillips,A.P. *J Chem Soc.* **1951**, *73*, 2248.
- 33- Wiler, R.H & Ridgway, J.S . *J Org Chem .* **1961**, *26*, 595.
- 34- Antaki, H. *J Chem Soc.* **1963**, 4877.
- 35- Zhang, Y.W.; Shen, Z.X.; Pan,B.; Lu, X.H & Chen, M.H . *Synth Commun.* 1995, *25*, 857.
- 36- Gordeev, M.F , Patel, D.V & Gordon, E.M. *J Org Chem .* **1996**, *61*, 924.
- 37- Gordeev, M.F.; Patel, D.V.; England, B.P & Supriya, J. *Bioorg Med Chem.* **1998**, *6*, 883.
- 38- Anniyappan, N.; Muralidharan, D.L & Perumal, P.T . *Synth Commun .* **2002**, *32*, 659.
- 39- Foos, J.; Steel, F.; Rizvi, S & Fraenkel, G. *J Org Chem.* **1979**, *44*, 2422.
- 40- Cook, A.H .; Heilbron, I.M & Steger, L. *J Chem Soc .* **1943**, 413.
- 41- Homer, R.F . *J Chem Soc.* **1958**, 1574.
- 42- Foroumadi, A .; Analuie, N.; Rezvanipour, M.; Sepehri, G.; Najafipour, H.; Sepehri,H.; Javanmardi, K & Esmaeeli, S. *Il Farmaco.* **2002**, *57*, 195.
- 43- Dondoni, A.; Massi, A.; Minghini, E & Bertolasi, V. *Helv Chim Acta.* **2002**, *85*, 3331.
- 44- Dondoni, A.; Massi, A. ; Minghini, E. *Synlett.* **2002**, 89.
- 45- Dondoni, A.; Massi, A. *Acc Chem Res.* **2006**, *39*, 451.
- 46- Dubur, G.; Ogle, Z & Uldrikis, R . *Chem Heterocycl compds.* **1974**, 1443.
- 47- Antaki, H . *J Chen Soc.* **1963**, 4877.
- 48- Grinshtein, E.E.; Stankevich, E.I & Duburs, G. *Khim Geterotsikl Soedin.* **1967**, *583*.*Chem Abstr.* **1968**, *69*, 31146.

- 49- Stankevich, E.I .; Grinshtein, E.E & Vanags, G . *Khim Geterotsikl Soedin.* **1966**, 583. *Chem Abstr.* **1967**, 66, 31146.
- 50- Zecher, W& Krohnke, F. *Chem Ber* . **1961**, 94, 707.
- 51- Wild, P & Krohnke, F. *Liebigs Ann Chem.* **1975**, 849.
- 52- Ashworth, I.; Hopes, P.; Levin, D.; Patel, I & Sallo, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 4931.
- 53- Collie, J. N. *Justus Liebigs Ann Chem.* **1884**, 226, 294.
- 54- Bhuyan, P.J. ; Borah, R.C & Sandhu, J.S. *J Org Chem.* **1990**, 55, 568.
- 55- (a) Stankevich, E.I & Vanags, G. *Dokl Akad Nauk USSR.* **1961**, 140, 607. *Chem Abstr* **1962**, 56, 4728. (b) Duburs, G & Vanags, G. *Latv PSR Zinat Akad Vestis.* **1962**, 311; *Chem Abstr.* **1963**, 59, 6356.
- 56- Carbateas, P.M & Williams, G.L . *J Het Chem.* **1974**, 11, 819.
- 57- Chennat, T& Eisner, U. *J Chem Soc Perkin Trans I.* **1975**, 926.
- 58- Ohberg, L& Westman, J. *Synlett.* **2002**, 1296.
- 59- Zolfigol, M.A & Safaie, M. *Synlett*, **2004**, 827.
- 60- Kidwai, M.; Saxena, S.; Mohan, R & Venkataramanan, R. *J Chem Soc Perkin Trans I*, **2002**, 1845.
- 61- Yadav, J.S.; Reddy, D.V.S & Reddy, P.T . *Synth Commun.* **2001**, 31, 425.
- 62- Penieres, G.; Garcia, O .; Franco, K .; Hernandez, O & Alvarez, C. *Heterocyclic Commun.* **1996**, 2, 359.
- 63- Cotterill, I.C.; Usyatinsky, A.Y .; Arnold, J.M .; Clark, D.S.; Dordick, J.S.; Michels, P.C & Khmelnitsky, Y.L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1117.
- 64- Sugimoto, N. *J Pharm Soc Jpn.* **1944**, 64, 192. *Chem. Abstr.* **1951**, 45, 2862.
- 65- Klingsberg, E. *Interscience, New York* **1960**, 307.
- 66- Chubb, F.; Hay, A.S & Sandin, R.B . *J Am Soc.* **1953**, 75, 6042.
- 67- Furdik, M & Gvozdjakova, A . *Acta Fac Rerum Natur Univ Comenianaee Chim.* **1964**, 8, 581. *Chem Abstr.* **1964**, 61, 13277.
- 68- Mohr, E & Schneider, W. *J Prakt Chem.* **1904**, 69, 245.
- 69- Bayer, A .; Piccard, J & Gruber, W. *Justus Liebig Ann Chem.* **1915**, 407, 332.
- 70- Knoevenagel, E. *Chem Ber.* **1894**, 27, 2345.
- 71- Knoevenagel, E. *Chem Ber.* **1896**, 29, 172.
- 72- Beyer, C. *Chem Ber.* **1891**, 24, 1662.
- 73- Knoevenagel, E & Ruschhaupt, W. *Chem Ber* . **1898**, 31, 1025.

- 74- Berson, J.A & Brown, E. *J Am Chem Soc.* **1955**, 77, 444.
- 75- Singh, B & Leshner, G.Y. *Heterocyclic Chem.* **1980**, 17, 1109.
- 76- Bhavik, D.; Dinesh, S.; Yogesh. N .; Anamik, S & Anil K.Saxena. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2001**, 9, 1993.
- 77- Amini, M.; Navidpour, L.; Shafiee, A. *DARU* . **2008**, 16, 9.
- 78- Shafii, B .; Amini, M.; Akbarzadeh, T& Shafiee, A. *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*, **2008**,19(4), 323.
- 79- Kalam, S.; Garlapati, A & Reddy, V. M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, 343, 342.
- 80- Shigeyuki, T.; Hiromasa, O.; Noriaki, G.; Mayumi, I.; Tosiki, M.; Akira, K.; Seiji, N & Michihiko, K. *Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters* . **2001**, 11, 275.
- 81- Nadezhda, I.; Ryabokona, N.; Nikitchenkob. V.; Olga, V.; Dalivelyab, R.; Goncharovab. I.; Gunars. D.; Maria, K.; Joanna, R-W. *Mutation Research* . **2009**, 679, 33.
- 82- Be´atrice, M .; Luc, N .; Nicole, J .; Moreau .; Genet, J-P .; dos Santos, A.F . *Phytochemistry.* **2005**, 66, 1804.
- 83- Tirzitis, G .; Tirzitis, D & Zhanna, H. *Czech.J.Food Sci.* **2001**, 19(3), 81.
- 84- Tirzite, D.; Krauze, A.; Zubareva, A.; Tirzitis, G& Duburs, G , **2002**, 38(7),795.
- 85- Kumar, A.; Ram Awatar Maurya, R. A.; Sharma, S.; Kumar, M.; Gitika Bhatia, G. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2010**, 45, 501.
- 86- Ogawa, T.; Nakazato, A .; Tsuchida, K & Hatayama, K. *chem.Pharm.Bull* , **1993**, 41(6) , 1049.
- 87- Hadizadeh, F .; Fatehi –Hassanabad, Z .; Fatehi-Hassanabad, M & nabati, F. *Reaserch in pharmaceutical sciences* oct. **2007**, 2(2) ,85.
- 88- Zarghi, A .; Sadeghi, H .; Fassihi, A .; Faizi, M .; Shafiee, A . *Il Farmaco.* **2003**, 58 , 1077.
- 89- Brijeshkunvar, M and Richa, M. *The Pharmacist* . **2007**, 2(1), 13.
- 90- Subudhi, B.B & Panda, P.K. *Indian Journal Of Chemistry.* **2009**, 48, 725.
- 91- Engelman, E. *Justus Liebig Ann Chem.* **1885**, 231, 37.
- 92- Heravi, M.M.; Moosavi, F. S. S.; Beheshtiha, Y. S & Ghassemzadeh, M. *Heterocycl Commun.* **2004**, 10, 415.
- 93- Vanden Eynde, J. J.; Delfease, F.; Mayence, A & Haverbeke, Y. V. *Tertahedron.* **1995**, 51, 6511.

- 94- Alvarez, C.; Delgado, F.; Garcia, O.; Medina, S & Marquez, C. *Synth Commun.* **1991**, *21*, 619.
- 95- Bagley, M. C & Caterina, L. M. *Synthesis.* **2006**, 1283.
- 96- Lee, K-H & Ko, K-Y. *Bull Korean Chem Soc.* **2002**, *23*, 1505.
- 97- Lee, J-W & Ko, K-Y . *Bull Korean Chem Soc.* **2004**, *25*, 19.
- 98- Moriarty, R. M.V.R.K & Koser, G. F . *Synlett.* **1990**, 365.
- 99- Arguello, J. ; Nunez-Vergara, L. J. ; Strurm, J. C & Suuella, J. A. *Electrochim Acta* **2004**, *49*, 4849.
- 100- Arguello, J. ; Nunez-Vergara, L. J. ; Strurm, J. C & Suuella, J. A. *Electrochim. Acta.* **2003**, *48*, 2505.
- 101- Delgado, F.; Alvarez, C.; Garcia, O.; Penierres, G & Marquez, C. *Synth Commun.* **1991**, *21*, 91.
- 102- Heravi, M. M & Ghassemzadeh, M. *Phosphorus Sulfur & Silicon.* **2005**, *180*, 347.
- 103- Heravi, M. M . ; Dikwand, F. ; Oskooie, H & Ghassemzadeh, M. *Heterocycl Commun.* **2005**, *11*, 75.
- 104- Tajbakhsh, M. ; Heravi, M. M. ; Hosseini, A & Shahrezaie, A. *Phosphorus Sulfur & Silicon.* **2003**, *178*, 773.
- 105- Hreavi, M.M. ; Derikvand, F. ; Hassanpour, S. ; Bakhtiari, K. ; Bamoharram, F.F & Oskooie, H.A. *Bioorg Med Chem Lett.* **2007**, *17*, 1008.
- 106- Chai, L. ; Zhao, Y. ; Shen, D & Liu, Z-Q. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9283.
- 107- Rajanarendar, E.; Ramesh, P.; Srinivas, M.; Ramu, S. K & Mohan, G. *Synth Commun.* **2006**, *36*, 665.
- 108- Hashemi, M.M.; Ghafuri, H & Karimi-Jaberi, Z. *Montsh Chem.* **2006**, *137*, 665.
- 109- Zolifigol, M.A.; Bagherzadehb, M.; Nikname, K.; Shirinid, F.; Mohammadpour-Baltorke, I.; Choghmarania, G. A & Baghbanzdeh, M. *J Iran Chen Soc.* **2006**, *3*, 73.
- 110- Nikname, K.; Zolfigol, M.A.; Razavian, S.M & Baltork, I.M. *Heterocycles.* **2005**, *65*, 657.
- 111- Zalfigol, M. A.; Shirini, F.; Choghmarania, G & Baltrok, I. M. *Phosphorus Sulfur & Silicon.* **2003**, *178*, 1709.
- 112- Love, B & Snader, K. M. *J Org Chem.* **1965**, *30*, 1914.
- 113- Cai, X-H, Yang H-J & Zhang, G-L. *Can J Chem.* **2005**, *83*, 273.
- 114- Heravi, M. M.; Behbahani, F. K.; Oskooie, H. A & Shor, R. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2775.
- 115- Sabitha, G & Kumar, R. G. S. K. *Synthesis.* **2003**, 1267.

- 116- Varma, R. S & Kumar, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 21.
- 117- Mohammed, M.; Hashemi, Y. A & Hosseini, G. *Montash Chem.* **2003**, 134, 107.
- 118- Karami, B. ; Montazerzohori, M & Nasr-Esfahani, M. *Heterocycles.* **2005**, 65, 2118.
- 119- Nasr-Esfahani, M.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S & Mirkhani, V. *Bioorg Med Chem Lett.* **2005**, 15, 3276.
- 120- Moghadam, M.; Nasr-Esfahani, M.; Tangestaninejad, S & Mirkhani, V. *Bioorg Med Chem Lett.* **2006**, 16, 2026.
- 121- Dehghanpour, S.; Heravi, M. M & Derikvand, F. *Molecules.* **2007**, 12, 433.
- 122- Vanden Eynde, J. J. ; Mayence, A & Maquestiau, A. B. *Tetrahedron.* **1992**, 48, 463.
- 123- Mohammadpoor-Baltork, I.; Sadeghi, M. M. M.; Memarian, H. R & Pairov, R. *J Chem Res.* **2000**, 40.
- 124- Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Oskooie, H. A. *ARKIVOC.* **2007**, 190.
- 125- Chavan, S. P.; Kharul, R. K.; Kalkota, U. R & Shivakumar, I. *Synth Commun.* **2003**, 33, 1333.
- 126- Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. Unpublished results.
- 127- Mauzerall, D.; Westheimer, F. H. *J Am Chem Soc.* **1955**, 77, 2261.
- 128- Abeles, R & Westheimer, F. H. *J Am Chem Soc.* **1958**, 80, 5459.
- 129- Ohnishi, Y.; Kagami, M & Ohno, A. *J Am Chem Soc.* **1975**, 97, 4766.
- 130- Ohno, A.; Kimura, T.; Kim, S.; Yamamoto, H.; Oka, S & Ohnishi, Y. *Bioorg Chim.* **1977**, 6, 21.
- 131- Ohno, A.; Ikeguchi, M.; Kimura, T & Oka, S. *J Chem Commun.* **1978**, 328.
- 132- Nishiyama, K.; Baba, N.; Oda, J & Inouye, Y. *J Chem Soc . Chem Commun.* **1976**, 101.
- 133- Pandit, U. K. ; Keijzer, P & Gase, R. *J Chem Soc, Chem Commun.* **1976**, 493.
- 134- Nakamura, K. ; Ohno, A.; Yasui, S & Oka, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 16, 4815.
- 135- Yang, J. W.; Fonseca, M. T. H & List, B. *Angew Chem Int Ed.* **2004**, 43, 6660.
- 136- Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B & MacMillan, D. W. C. *J Am Chem Soc.* **2005**, 127, 32.
- 137- Yang, J. W.; Fonseca, M. T. H.; Vignola, N & List, B. *Angew Chem Int Ed.* **2005**, 44, 108.
- 138- Duburg, G & Uldrikis, J. *Khim Geterofskil Soedin.* **1970**, 83. *Chem Abstr.* **1970**, 72, 121317.
- 139- Braude, E. A. ; Hanna, J & Linstead, R. *J Chem Soc.* **1960**, 3257.
- 140- Norcross, B. E.; Klinedinst, P. E & Westheimer, F. H. *J Am Chem Soc.* **1962**, 84, 797.

- 141- Liu, Z.; Liu, Q.; Zhang, W. ; Mu, R.; Yang, L.; Liu, Z-L & Yu, W. *Synthesis*. **2006**, 771.
- 142- Liu, Z. H. B.; Liu, Q.; Zhang, W.; Yang, L.; Liu, Z-L & Yu, W. *Synlett*. **2005**, 1579.
- 143- Rueping, M. ; Azap, C. ; Sugiono, E & Theissman, T . *Synlett*. **2005**, 2367.
- 144- Hoffman, S .; Nicoletti, N & List, B. *J Am Chem Soc*. **2006**, 128, 13074
- 145- Zhang, Z & Schreiner, P. R . *Synlett*. **2007**, 1455.
- 146- Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissman, T & Bolte, M. *Org Lett*. **2005**, 7, 3781.
- 147- Hoffman, S.; Seayad, A. M & List, B. *Angew Chem Int Ed* . **2005**, 44, 7424.
- 148- Pamdit, U. K .; Nie-Sarink, M.; van der Burg, A.; Steevens, J & van Dokkum, R. *Recuil*. **1978**, 97, 149.
- 149- Shinkai, S.; Hamada, H.; Dohyama, A & Manabe, O. *Tetrahedron Lett*. **1980**, 21, 1661.
- 150- Braude, E. A.; Hannah, J & Listead, R. *J Chem Soc*. **1960**, 3268.
- 151- Rueping, M .; Theissman, T & Antonchik, A. P . *Synlett*. **2006**, 1071.
- 152- Singh, S & Sharma, V . *Tetrahedron Lett*. **1979**, 20, 2733.
- 153- Blaser, H-U.; Buser, H-P .; Jalett, H-P.; Pugin, B & Spindler, F. *Synlett*. **1999**, 867.
- 154- Iwasaki, F.; Onomura, O. ; Mishima, K. ; Kanematsu, T.; Maki, T & Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett*. **2001**, 42, 2525.
- 155- Kadyrov, R & Riermeir, T. H. *Angew Chem , Int Ed* . **2003**, 42, 5472.
- 156- Williams, G. D.; Pike, R. A.; Wade, C. E & Wills, M. *Org Lett*. **2003**, 5, 4227.
- 157- Menche, D & Arikan, F. *Synlett*. **2006**, 841.
- 158- Shinkai, S & Bruice, T. *J Am Chem Soc*. **1972**, 94, 8258.
- 159- Dittmer, D. C & Kolyer, J. M . *J Org Chem*. **1961**, 27, 56.
- 160- Ohno, A.; Yamamoto, H & Oka, S . *Tetrahedron Lett*. **1979**, 4061.
- 161- Kurbatova, A. S .; Kurbatova, Y. V.; Otroshchenko, O. S & Sadylov, A. S. *T r Samarkand Gos Uni*. **1969**, 167, 26. *Chem Abstr*. **1971**, 74, 99820..
- 162- Zhu, X-Q.; Wang, H-Y.; Wang, J-S & Liu, Y-C. *J Org Chem*. **2001**, 66, 344.
- 163- Van Bergn, T. J.; Mulder, T.; Van der Veen, R. A & Kellog, R. A. *Tetrahedron*. **1978**, 34, 2377.
- 164- (a) Algrim, D.J.; Harrelson, A.J. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, 110, 5903. (b) McCallum, R.J.; Olmstead, W.N. *J. Org. Chem*. **1984**, 49, 1424; (c) Olmstead, W.N.; Margolin, Z . *J. Org. Chem*. **1980**, 45, 3295.

- 165- Jiang, J.; Yu, J.; Sun, X.; Rao, Q.; Gong, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2458.
- 166- Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
- 167- Rueping, M.; Ieawsunwan, W.; Antonchick, A.P.; Natchtshein, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097.
- 168- Hojatollah, K, Esmat, T. K .; Daryush, A.; Asghar, A & Arman. *J. Arabian Journal Of Chemistry.* **2012**, *5*, 167.
- 169- Javad, S.; Sayed, H. B.; Shiva, D.K. *J Molecular Catalysis A : Chem.* **2011**, *46*.
- 170- Mazaahir, K & Kavita, S. *Can J Chem.* **2007**, *85*, 400.
- 171- Sayed, M. B.; Samad, K.; Seyed, M. V.; Maryam, F & Mahmood, T. *Chem Lett.* **2010**, 563.
- 172- Kassae, M.Z.; Hassan, M & Farnaz, M. *Monatsh Chem.* **2010**, *141*, 317.
- 173- Lichitsky, B.V.; Dudinov, A.A & Krayushkin, M.M.; *AKRIVOC* . **2001**, 73.
- 174- Kaiser, N- F.K.; Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Agew Chem.* **2000**, *112*, 3742.
- 175- Sandeep, A. K & Devanand, B.S. *Uk Bioorg Acta1.* **2006**, *1*, 3 .
- 176- Mazaahir, K & Richa, M. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 427 .
- 177- Zhang, X-L , Sheng, S-R , Liu, X-L & Liu, X-L, *ARKIVOC.* **2007** ,79.
- 178- Balalaie, S.; Kowsari, E. *Monatshefte für Chemie.* **2001**, *132*, 1551.
- 179- Mason, T.J.; Peters, D. *Practical Sonochemistry, second ed., Ellis Horwood, London,* **2002**.
- 180- (a) Li, J.T.; Yang, W.Z.; Wang, S.X.; Li, S.H. *Ultrason. Sonochem.* **2002**, *9(3)*, 159 .
(b) Wang, S.X.; Li, J.T.; Yang, W.Z.; Li, T.S. *Ultrason. Sonochem.* **2002**, *9(3)*, 159. (c)
Wang, S.X.; Li, X.W.; Li, J.T. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15(1)*, 33.
- 181- Wang, S.X.; Li, Z.Y.; Zhang, J.C .; Li, J.T. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 677.
- 182- Sih, C.J. *Chen, C.S. Angew. Chem., Int. Ed. Eng l.* **1984**, *23*, 570.
- 183- Ultaka, M.; Konishi, S.; Takeda, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4737.
- 184- Lee, J.H. *Tetrahedron Letters.* **2005**, *46*, 7329.
- 185- Kumar, A.; Maurya, R.A. *Tetrahedron Letters.* **2007**, *48*, 3887.
- 186- Nakamura, I.; Kamada, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2903.
- 187- Wang, L.M.; Sheng, J.; Zhang, L.; Han, J.W.; Fan, Z.Y.; Tian, H.; Qian, C.T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 1539.

- 188-** Donelson, J.L.; Gibbs, R.A.; De, S.K. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2006**, 256, 309.
- 189-** Ko, S.; Yao, C.F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 62, 7293.
- 190-** Sabitha, G.; Reddy, G.S.K.K.; Reddy, Ch.S.; Yadav, J.S.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4129.
- 191-** Surasani, R.; Kalita, D.; Rao, A.V.D.; Yarbaji, K.; Chandrasekhar, K.B. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2012**, 135, 91.
- 192-** Mosaddegh, E.; Hassankhani, A. *Arabian Journal of Chemistry*. **2010**, 10, 1016. j.arabjc.2010.09.008.
- 193-** Ko, S.; Sastry, M.N.V.; Lin, C.; Yao, C.F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5771.
- 194-** Okuhara, T. *Chem.Rev.* **2002**, 102, 3641.
- 195-** Davoodnia, A.; Khojastehnezhad, A.; Nillofar, T.H. *Bull.Korean Chem.Soc.* **2011**, 32(7), 2243.
- 196-** Moeinpour, F.; Khojastehnezhad, A. *E-Journal of Chemistry*. **2012**, 9(2), 504.
- 197-** Agarwal, A.; Chauhan, P.M.S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1345.
- 198-** Safari, J.; Banitaba, S.H.; Khalili, S.D. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2011**, 335, 46.
- 199-** Hult, K.; Berglund, Curr, P. *Opin.Biotechnol.* **2003**, 14, 395.
- 200-** Klibanov, A.M. *Chemtech* . **1986**, 16, 354.
- 201-** Wang, J.L.; Liu, B.K.; Yin, C.; Wu, Q.; Lin, X.F. *Tetrahedron*. **2011**, 67, 2689.
- 202-** Karade, N.N.; Budhewar, V.H.; Shinde, S.V.; Jadhav, W.N. *Letters in Organic Chemistry*. **2007**, 4, 16.
- 203-** Zare, L.; Nikpassand, M. *Chinese Chemical Letters*. **2011**, 22, 531.
- 204-** Kumar, A.; Maurya, R.A. *Tetrahedron*. **2008**, 64, 3477.
- 205-** Correa, W.H.; Scot, J.L. *Green Chemistry*. **2001**, 3, 296.
- 206-** N. Tewari, N. Dwivedi, R. P. Tripathi *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9011.
- 207-** Hopes, P.A.; Parker, A.J.; Patel, I. *Organic Process Research & Development*. **2006**, 10, 808.
- 208-** Memarian, H.R.; Sabzyan, H.; Masumeh, A.S. *Journal of Molecular Structure : THEOCHEM* . **2007**, 813, 39.
- 209-** Moshtaghi, Z.A.; Raisossadat, O.M.; Sadeghi, Sh.O. *ARKIVOC* . **2006**, (xiv), 15.
- 210-** Becker, H.; Lucas, H.; W.Moul.; Pilliai, J.; Anzinger, V.N.R.; Mutter, H.; Marcromol, M. *Chem, Rapid Commun*. **1982**, 3, 217.
- 211-** Legay, J.C.; Eynde, J.J.V.; Bazureau, J.P. *Tetrehedron*. **2005**, 61, 12386.

212- Scriven, E.F.V. *Chem.Soc.Rev.* **1983**, *12*, 129.

213- Zhang, X.Y.; Li, Y.Z.; Fan, X.S.; Qu, G.R.; Hu, X.Y.; Wang, J.J. *Chinese Chemical Letters.* **2006**, *17*, 150.

214- Moeinpour, F. ; Khojastehnezhad, A. *E.Journal of Chemistry.* **2012**, *9(2)*, 504.

215- Nikpassand, M.; Mamaghni, M.; Tabatabaeian, K. *Molecules.* **2009**, *14*, 1468.

216- Devi, P.; Sahu, A .; Santosh, K. G , Vandana, V .; Shailesh, K. *An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry.* **2009**, 3406.

CHAPITRE II

Nouvelle voie d'accès aux Tétrahydrobenzo[b]pyranes

II.1. INTRODUCTION :

Le développement des réactions à composants multiples a suscité beaucoup d'attention du point de vue de la chimie combinatoire et médicinale¹. En règle générale, la stratégie des MCRs permet un gain de temps et représente des avantages significatifs par rapport aux réactions classiques avec deux composants. Avec de faibles quantités de produit de départ, de très grandes bibliothèques peuvent être développées en peu de temps et servir la recherche dans le domaine de la chimie médicinale.

Les réactions à composants multiples contribuent aux exigences d'un processus écologique en réduisant le nombre d'étapes, la consommation d'énergie et la production des déchets. Les chercheurs ont transformé cette technologie puissante en un des outils les plus efficaces et économiques pour la synthèse combinatoire².

Les 4H-pyranes représentent une classe importante de composés pharmaceutiques en médecine, en raison de leurs larges éventails d'activités biologiques, comme anticoagulant, spasmolytique, diurétique, anticancéreux³. Les 4H-pyranes peuvent être utilisés comme matériaux photo actifs. En outre les 4H-pyranes polysubstitués constituent aussi une unité structurelle d'une série de produits naturels⁴.

Le système du noyau pyranes est largement présent dans les règnes animal et végétal et possède diverses activités pharmacologiques. Le noyau pyrane est un hétérocycle à six éléments constitué de cinq atomes de carbone et un atome d'oxygène et contenant deux doubles liaisons. Sur les cinq atomes de carbone du noyau pyrane, il y a quatre carbones sp^2 et un seul sp^3 . Dans la nomenclature de ce système cyclique la position du carbone sp^3 est désigné en ajoutant le H ou en d'autres termes, l'utilisation du suffixe H localise les positions des doubles liaisons. Dans la structure 1 (**figure 2.1**) le carbone en position 2 est sp^3 et il est nommé 2H- pyranes. Dans le cas de la structure 2, le C-4 est le carbone sp^3 et il est désigné comme 4H-pyranes.

Les pyranes partiellement réduits tels que la structure 3 et 4 sont toujours nommés en utilisant le suffixe 2H. La structure 3 est nommée 3,4-dihydro-2H-pyranes. Il en va de même pour la structure 4 qui est nommée 5,6-dihydro-2H-pyranes. La même terminologie est suivie lorsque le carbone sp^3 est remplacé par la fonction carbonyle dans les structures 5 et 6. Ainsi les composés 5 et 6 sont nommés 2H-pyranes-2-one et 4H-pyranes-4-one selon la convention de l'UICPAC. Ils sont également nommés les 2-pyranones et 4-pyranones, respectivement.

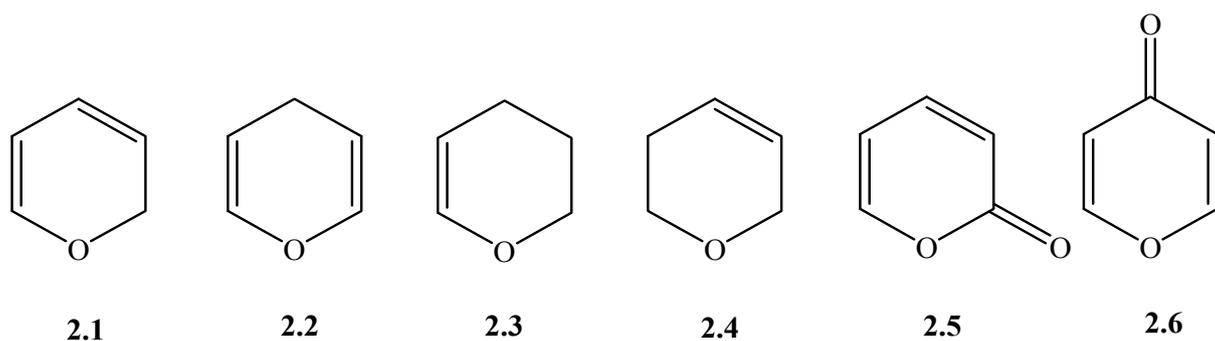


Figure 2.1

II.2. Intérêts biologiques des 2-amino-4H-pyranes :

Durant ces dernières années les 4H-pyranes et leurs dérivés ont connu un grand intérêt dans le domaine scientifique pour leur vaste éventail de propriétés biologiques et pharmaceutiques. Ils peuvent être utilisés comme agents antibactérien⁵⁻⁹, anticoagulant, spasmolytique, diurétique, anticancéreux et antianaphylactique¹⁰⁻¹⁴. Ils ont également été utilisés pour le traitement des maladies neuro-dégénératives y compris les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, la démence associée au sida, le syndrome de Down ainsi que pour le traitement de la schizophrénie et des myoclonies¹⁵⁻¹⁶.

Ces produits et leurs dérivés constituent (**figure 2.2**) une série d'unités structurales de produits naturels¹⁷⁻¹⁸ et sont souvent utilisés en cosmétologie et en pigments ainsi que dans le domaine de l'agrochimie¹⁹⁻²¹.

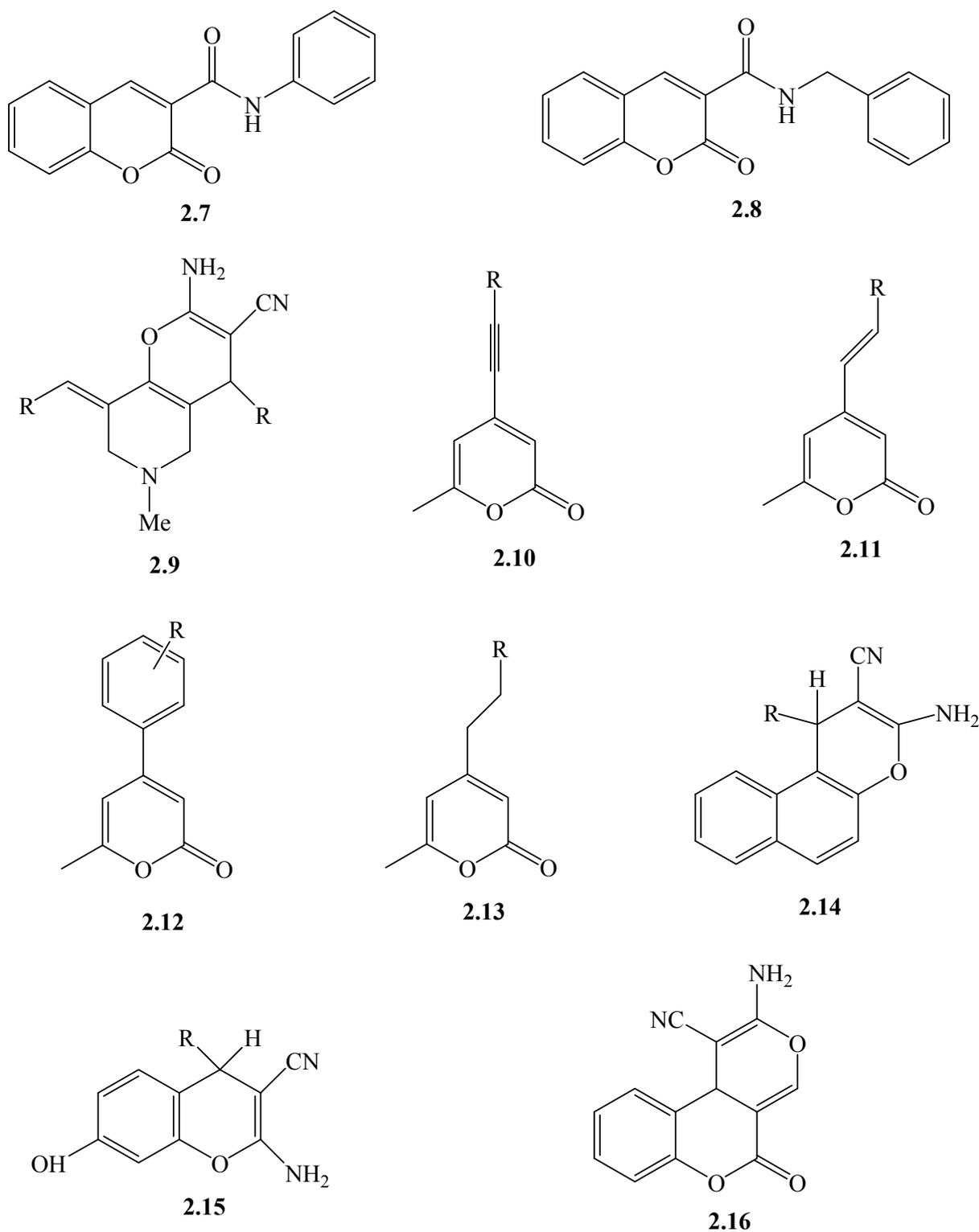


Figure 2.2

Les tétrahydrobenzo[b]pyranes sont des motifs structuraux couramment rencontrés en synthèse organique. Parmi ces composés, se trouvent les 1-oxadécàlines pour lesquelles la partie tétrahydropyrane est accolée à un autre cycle à six chaînons. Ce système hétérocyclique

est à la base de nombreux produits naturels biologiquement actifs comme les arisugacines²², les cordipyridones²³, les hongoquercines²⁴, la forskoline²⁵, les acides rhododaurichromiques²⁶, ou encore les pyripyropenes²⁷.

II.2.1. Activités préventives des cartilages :

Kemnitz et coll.²⁸ ont rapporté que les 2-amino-3-cyano-4-phényl-4*H*-naphtho[1,2-b]pyranes tels que le composé **2.17** (figure 2.3) bloque la synthèse et non pas l'activité des métalloprotéases matricielles, ce qui est très intéressant dans la prévention de la destruction du cartilage associé à plusieurs maladies dégénératives des joints articulaires comme l'arthrite rhumatoïde²⁹.

Ils ont confirmé que le groupe 2-amino est responsable de l'instabilité du composé (**2.17**) en milieu acide, ce qui a suscité sa conversion par le groupement succinimido (**2.18**) qui rend le composé plus stable. Cette découverte a engendré une nouvelle forme galénique (*voie orale*) pour les anti-tubilines.

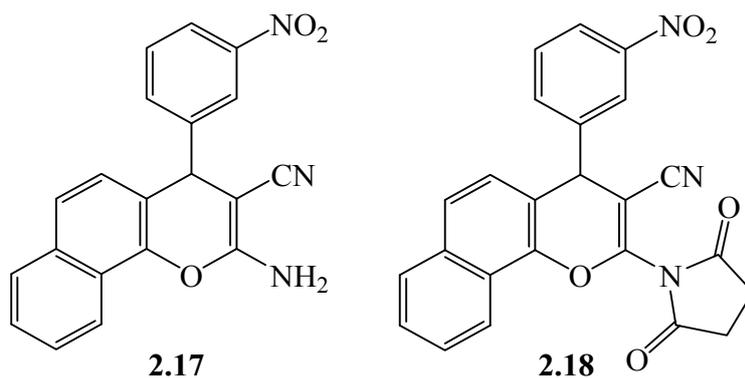


Figure 2.3

II.2.2. Activités anti-oxydantes :

La structure de base des chromènes est une caractéristique commune des tanins et des polyphénols qu'on trouve dans le thé, les fruits, les légumes et le vin rouge. Ces molécules deviennent très intéressantes après la découverte de leurs effets antioxydants. Dans le but de confirmer ce rôle vital Heravi et coll.³⁰ ont développé une nouvelle série de ce type de produits.

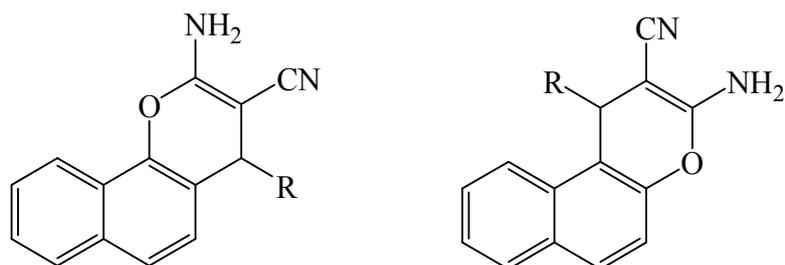


Figure 2.4

II.2.3. Activités anticancéreuses :

L'apoptose est un processus de mort cellulaire qui fonctionne comme une barrière à l'initiation du cancer, et sur lequel repose l'efficacité de nombreuses thérapies anticancéreuses^{31, 32}. Il est extrêmement régi par la famille des Bcl-2 des protéines. Le rôle de la surexpression des anti-apoptotiques des membres Bcl-2 dans les cellules cancéreuses est de promouvoir leur survie face à des oncogènes provoqués par des signaux pro-apoptotiques et leurs résistance contre la thérapie^{33,34}.

Dans ce contexte, la découverte de petites molécules qui s'opposent à la survie aberrante conférée aux cellules cancéreuses par des homologues Bcl-2 apparait comme une stratégie intéressante dans le domaine de la recherche sur le cancer. Plus d'une douzaine de molécules de Bcl-2 inhibitrices ont été rapportées dans les dix dernières années et certaines d'entre elles sont déjà dans les études précliniques et cliniques³³.

Le dérivé HA 14-1 des 4H-chromènes a été découvert en utilisant des stratégies de dépistage à l'aide de l'ordinateur³⁵. Ce composé a démontré une activité pro-apoptotique prometteuse contre les cellules cancéreuses *in vitro* et *in vivo*, en monothérapie ou en association avec la radiothérapie³⁶⁻³⁸.

Cependant, de nombreuses questions restent ouvertes concernant le mécanisme d'action de cette molécule. Ceci est dû en partie à la relation « structure-activité » disponible dans ces séries. Selon nos connaissances, seulement des analogues modifiés sur le noyau aromatique ont été rapportés³⁹. Les tests biologiques ont montré que le brome en position 6 peut être remplacé par un groupement alkyle.

Les études de Danielle Grée et ses coll.⁴⁰ dans ce domaine ont permis de développer des méthodes de synthèse permettant la préparation de nouveaux analogues HA 14-1, en particulier, les modulations de « la partie supérieure » de la molécule (le substituant cyanoester) et le groupe amino libre qui est apparu très attractif (**figure 2.5**). Le but des chercheurs étant de présenter les stratégies mises en place et de préparer quelques nouveaux analogues sélectionnés HA 14-1.

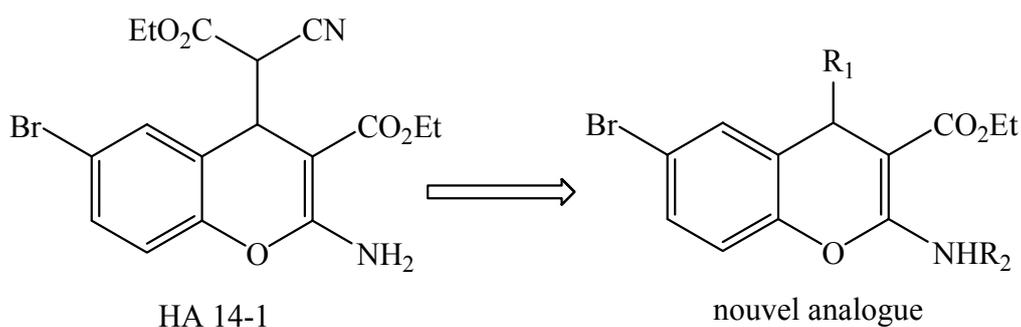


Figure 2.5

La synthèse du nouvel HA 14-1 est obtenue avec un rendement de 86% via la condensation du 5-bromosalicylaldehyde avec deux molécules de cyanoacétate en présence de tamis moléculaires. Différents types de catalyseurs et conditions ont été utilisés pour préparer les 4H-chromènes.

II.2.4. Activités neuroprotectives :

La maladie d'Alzheimer⁴¹ (MA) est la plus fréquente des démences dégénératives primaires. Cette maladie évolue de façon spectaculaire en raison de l'augmentation de la longévité de la population. Les caractéristiques de la MA sont des altérations histopathologiques différentes comme une atrophie marquée du cortex cérébrale avec perte de la corticale et neurones sous-corticaux, la formation de plaques séniles par l'accumulation de l'amyloïde β (A β) peptides et dégénérescence neuro-fibrillaire composées par des paires de filaments hélicoïdaux de protéines hyper-phosphorylée et dégénérescence neuritique. Les symptômes neuropsychiatriques associés à la MA sont liés à la diminution du nombre de neurones fonctionnelles récepteurs nicotiques (AChR)^{42,43}, ce qui correspond avec la sévérité de la maladie au moment du décès⁴⁴.

Au cours de la dernière décennie, l'inhibition de la cholinestérase est devenue l'approche la plus étudiée et la clinique la plus efficace pour le traitement de la MA⁴⁵. Les inhibiteurs de la

cholinestérase (AChEI), tels que le donepezile, la rivastigmine et la galanthamine ont été approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) et la EMEA (Europe, the Middle East and Africa) pour le traitement des symptômes de la MA⁴⁶.

La multifactorielle pathogénèse de la MA suggère que les traitements médicamenteux avec deux ou plusieurs mécanismes d'action, agissant de façon complémentaire pourrait être plus efficaces pour le patient souffrant de la maladie. En fait, la galanthamine, un médicament actuellement utilisé pour traiter la MA, est un inhibiteur doux de l' AChE⁴⁷ qui sensibilise la mort des cellules induite par le β -amyloïde (A β) thapsigargine^{48,49}.

La tacrine , un inhibiteur AChE⁵⁰ puissant et réversible était le premier médicament approuvé aux Etats-Unis pour le traitement de la MA, mais il présentait des effets secondaires comme l'hépto-toxicité⁵¹. La recherche actuelle est axée sur le développement de nouveaux inhibiteurs AChE avec une meilleure activité et une réduction des effets secondaires indésirables. La stratégie menant aux médicaments anti-Alzheimer a donné des résultats excellents et ouvert la voie à des progrès importants⁵². Dans ce contexte l'élévation durable de la concentration cytosolique de l'ion Ca^{2+} conduit à une surcharge de Ca^{2+} , ce qui représente une cause majeure de la dégénérescence neuronale et la mort⁵³. José Marco-Contelles et ses collaborateurs⁵⁴ ont entrepris un projet de recherche à long terme visant à synthétiser une série de composés conçus pour cibler le AChE et les modulations de Ca^{2+} neuronales.

En conséquence ils ont synthétisé et évalué un certain nombre de composés hybrides, tels que [2.19, 2.20] (figure 2.6) qui combinent le groupement tétrahydroaminoquinoléines présent dans la tacrine (2.21) avec une pyridine ou un 4H-pyrane.

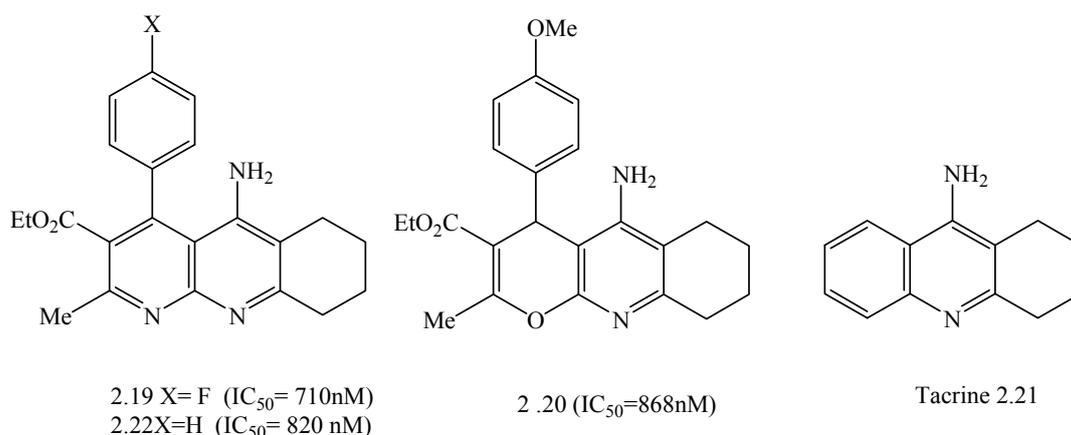


Figure 2.6

Le composé **2.20** permet de bloquer l'absorption de Ca^{2+} induite par la stimulation nicotinique (63% et 90% d'inhibition) dans les cellules chromaffines bovines, plus efficacement que la tacrine (17% d'inhibition de canaux de Ca^{2+} et une inhibition de 55% de l'absorption de Ca^{2+} induite par la stimulation nicotinique)⁵⁴.

Ces médicaments ont la capacité de lier à la fois les sites actifs et périphériques de l'AChE et pourraient empêcher l'agrégation des A β en augmentant la neurotransmission cholinergique. Tandis que la surcharge de Ca^{2+} joue un rôle crucial en causant la mort des cellules, une élévation de la concentration cytosolique du Ca^{2+} qui résulte de la dépolarisation chronique modérée a mis en évidence son efficacité dans la survie de différents types de neurones^{55,57}.

Afin d'améliorer l'efficacité de ce type de molécules, de nouveaux dérivés ont été préparés par Contelle et ses collaborateurs (**figure 2.7**).

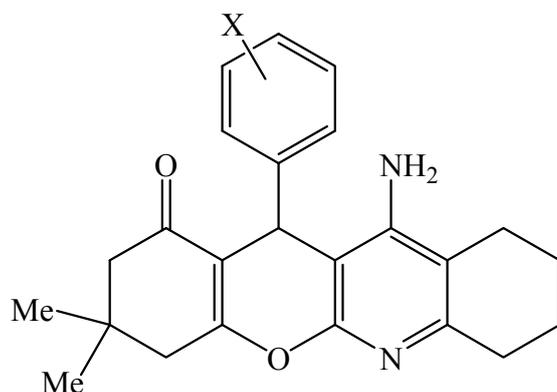


Figure 2.7

Selon la synthèse classique des tacrines¹⁴, les nouveaux dérivés tétracycliques peuvent être également préparés par le AlCl_3 via la réaction de Fridlander⁵⁸ entre les 4H-chromènes polyfonctionnalisés⁵⁹ et la cyclohexanone (**schéma 2.1**). Les 4H-chromènes sont des intermédiaires qui ont été obtenus à partir de produits commercialement disponibles.

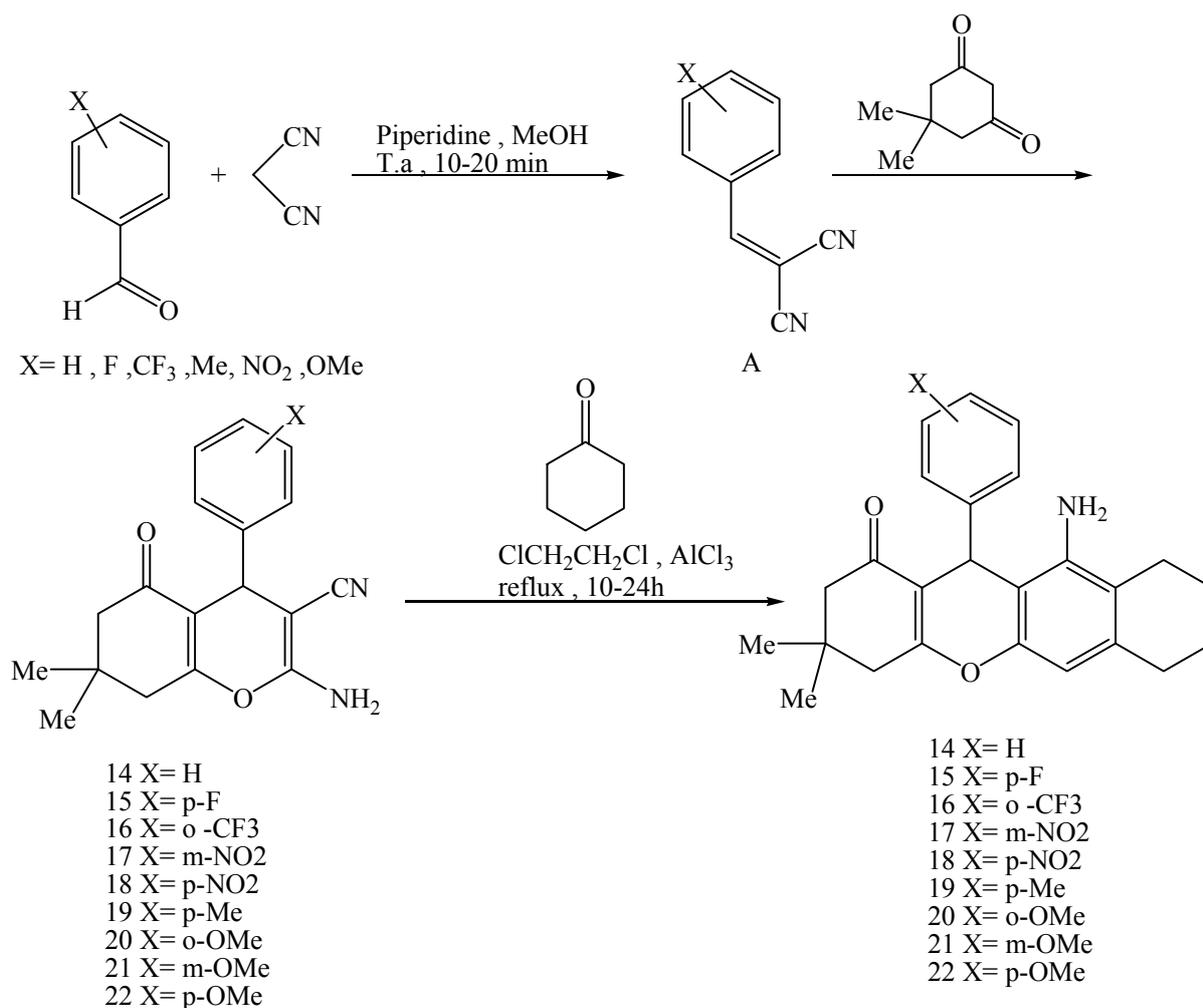


Schéma 2.1

II.2.5. Activités antibactériennes :

Nermier et ses coll.⁶⁰ ont évalué l'activité antimicrobienne des composés **2.23**, **2.24**, **2.25**, **2.26** et **2.27-2.30** et les ont testés *in vitro* par la méthode de diffusion de gélose à l'aide de milieu gélosé Mueller-Hinton de bactéries et de gélose Sabouraud pour les champignons.

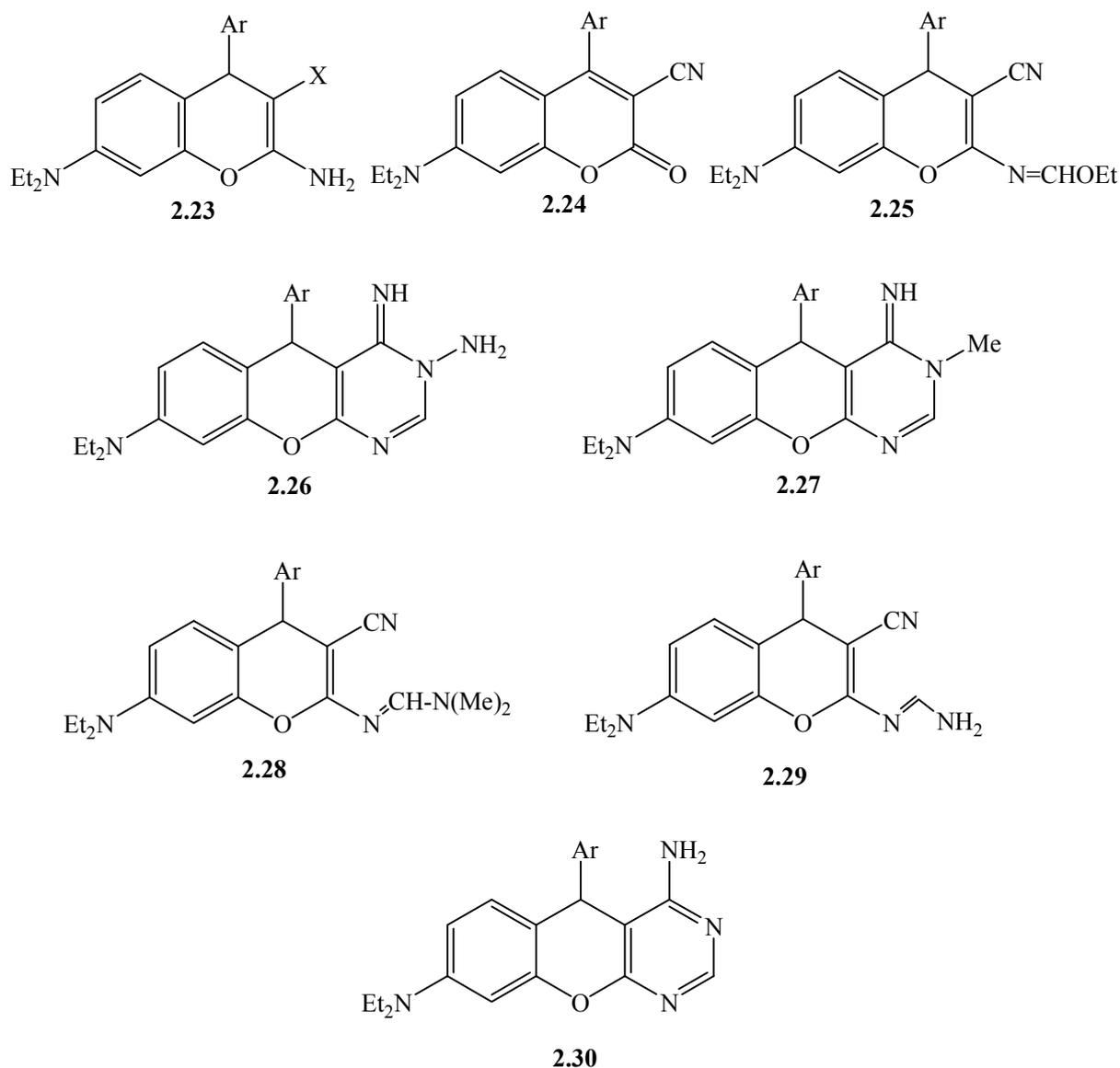


Figure 2.8

Les micro-organismes testés provenaient de la collection de culture au laboratoire de microbiologie. Il s'est avéré que les composés **2.23** et **2.24** ont montré une activité contre *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*, tandis que les autres composés **2.26**, **2.27-2.30** ont montré une forte activité contre tous les micro-organismes testés. La synthèse rapide des 2-amino-4H-pyranes et le 2-amino-5-oxo-5, 6, 7, 8-tétrahydro-4H-chromènes a été décrite par Dalip Kumar et ses coll.¹ dans des conditions sans solvant en utilisant l'oxyde de magnésium comme catalyseur, ce qui permet d'obtenir de très bons rendements. Tous les produits obtenus ont été testés pour une activité antibactérienne *in vitro*. Il s'est avéré que les composés **2.31**, **2.32**, **2.33**, **2.34**, **2.35**, **2.36**, **2.37** et **2.38** (figure 2.9) ont montré une

inhibition plus ou moins complète de la croissance bactérienne à 128 mg / ml tandis que le reste des composés présentait une inhibition incomplète.

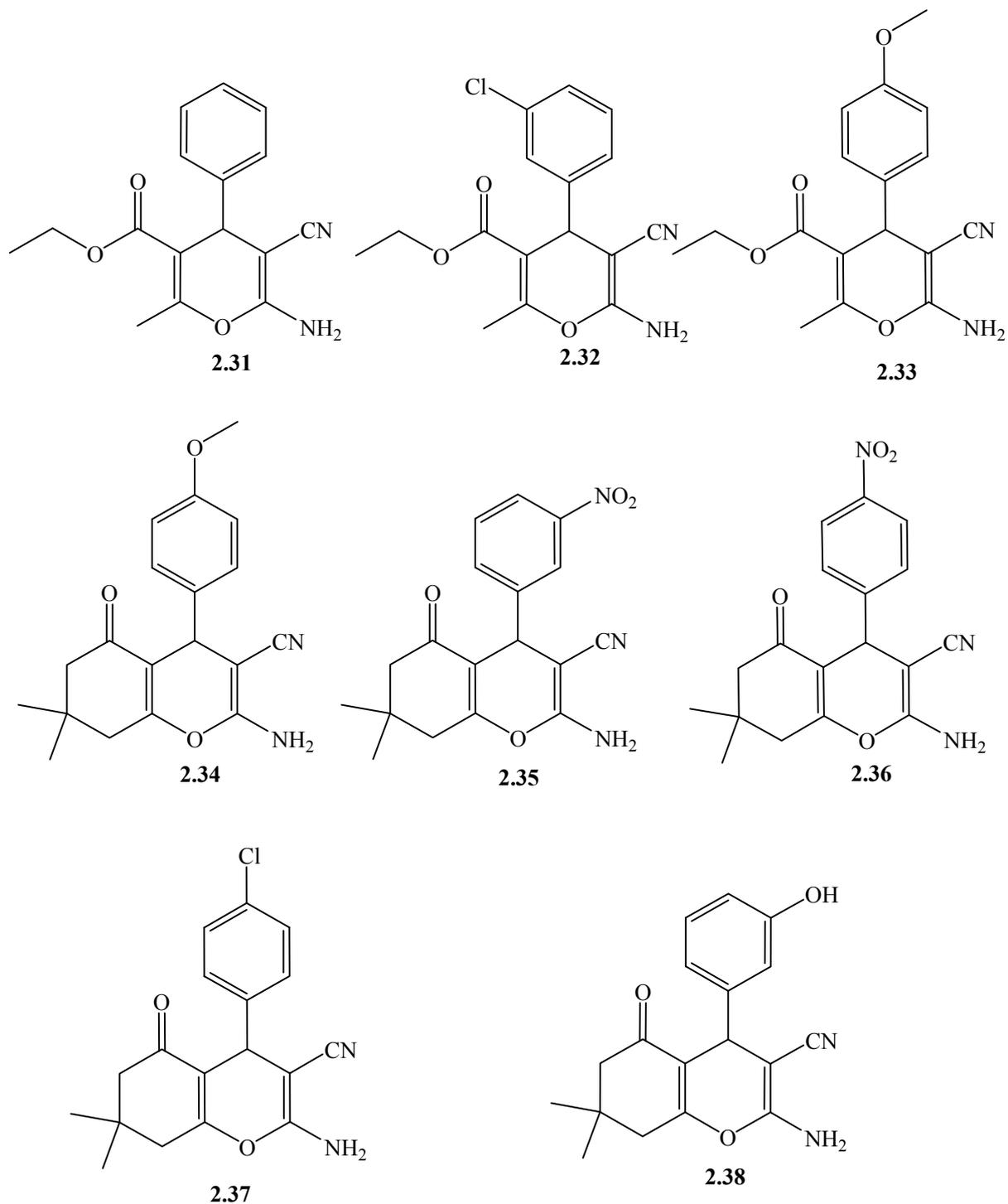


Figure 2.9

Le composé **2.36** s'est montré très actif en termes de puissance globale, le **2.38** a montré une inhibition sélective envers *P. Putida*. Des modifications peuvent être facilement

communiquées en modifiant l'un des trois composants : aldéhyde, composé α -cyano méthylène actif et la β -dicétone enolisable.

Mazaahir Kidwai et ses coll.⁶¹ ont rapporté une synthèse simple et efficace des 2-amino-chromènes en utilisant le K_2CO_3 comme catalyseur vert dans un milieu aqueux sous irradiation micro-ondes. Pour démontrer l'activité antibactérienne des composés synthétisés, ces derniers ont été testés in vitro contre les souches de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, ce qui a permis de prouver leur activité antibactérienne contre les souches standard de gram négatif et les bactéries de gram positif.

II.2.6. Activités anti-picornavirus :

Les picornavirus sont une famille de virus à ARN de polarité positif du groupe IV. Ce sont des virus de petite taille (20 à 30 nm) non enveloppés. Ils comprennent plusieurs agents pathogènes impliqués dans une vaste gamme de manifestations cliniques qui affectent les humains ainsi que les animaux. Le Rhinovirus humain (VRC) et les entérovirus (EVs) sont deux genres apparentés au sein de cette famille de virus. Les VRC représentent les principaux agents étiologiques du rhume⁶².

Plus de 100 virus sérotypes peuvent être divisés en deux groupes distincts, A et B, sur la base de leurs sensibilités aux composés de liaison de la capsid^{63, 64}. Les preuves croissantes décrivent le lien entre les infections de VRC et plusieurs complications graves supérieures et inférieures telles que l'asthme, la bronchite chronique et l'otite⁶⁵. Les entérovirus comprennent les poliovirus, echovirus et coxsackievirus. Les manifestations cliniques associées aux EVs proviennent de maladies comme la fièvre, l'éruption cutanée et des infections potentiellement graves et mortelles, telles que la méningite, l'encéphalite, la myocardite, la poliomyélite et la septicémie néonatale⁶⁶.

Après l'éradication du poliovirus provenant de pays développés, l'entérovirus EV-71 a émergé comme une cause majeure de menace neurologique dans le monde. Bien que EV-71 entraîne généralement les maladies de la main, du pied et de la bouche, une infection bénigne exanthématique survenant principalement chez les jeunes enfants, il est aussi associé avec des maladies neurologiques aiguës y compris la méningite aseptique, paralysie aiguë et même l'œdème pulmonaire neurogénique⁶⁷.

Dans les dernières décennies une augmentation significative de EV-71 a été observée et des épidémies graves ont été signalées dans diverses régions du monde, particulièrement dans la région Asie-pacifique⁶⁸⁻⁷¹.

La difficulté du développement d'un nouveau vaccin pour la majorité des picornavirus rend la recherche de médicaments efficaces une nécessité. Bien que des efforts considérables ont été consacrés à la recherche d'agents efficaces, à ce jour aucun médicament n'a été approuvé par la FDA pour une utilisation clinique et les soins appliqués aux patients demeurent symptomatique⁷².

Cinzia-Conte et Nicoletta Desideri⁷³ ont rapporté la synthèse de nouveaux dérivés de 2H-chromenes et 4H-chromene-4-one comme agents anti-picornavirus (**figure 2.10**) ils ont testé leurs cytotoxicité et leurs activité anti-VRC.

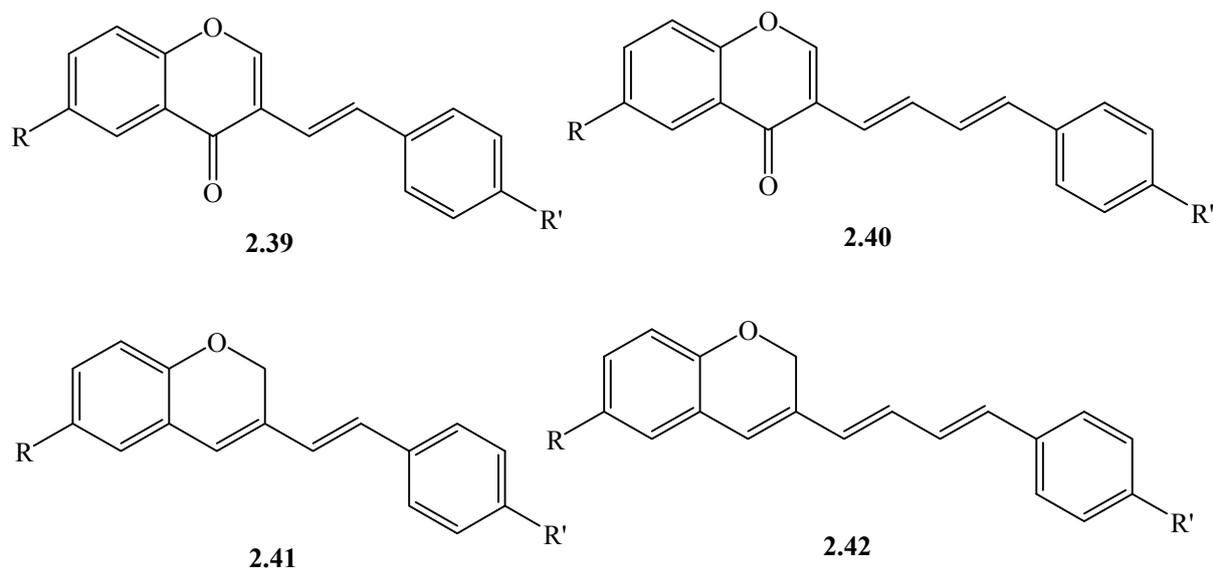


Figure 2.10

L'intérêt considérable représenté par cette classe de composés a poussé les chimistes à proposer diverses méthodes pour leur synthèse. A l'heure actuelle de nouvelles méthodologies de synthèse des 2H-amino-4H-pyran sont apparues et continuent de susciter un certain engouement auprès des chimistes organiciens, comme l'atteste le nombre de publications correspondantes parues au cours de ces dix dernières années.

II.3. Méthodes de préparation des benzopyranes :

Les benzo[b]pyranes représentent une classe importante de composés organiques à cause leurs propriétés biologiques et pharmaceutiques fort intéressantes^{74, 75}. Ils sont souvent utilisés comme agents anticoagulants, anticancéreux, diurétiques, spasmolytiques, antianaphylactiques^{76,77}, comme ils peuvent être utilisés comme enhanceurs cognitifs pour le traitement des maladies neuro-dégénératives y compris les maladies d'Alzheimer, Huntington, Parkinson et le syndrome de Down ainsi que pour le traitement de la schizophrénie et la myoclonie^{78,79}.

Les 4H-pyranes constituent une série de produits naturels^{80, 81}, par conséquent les 2-amino-4H-pyranes présentent une activité photochimique⁸². L'importance pharmacologique et biologique que représentent ces produits a poussé les chercheurs et universitaires à mettre au point de nouvelles méthodologies impliquant des conditions de réaction plus douces. L'avantage de ce type de réaction (MCRs) qui se base sur la synthèse en une seule étape est d'atteindre des molécules synthétiques avec un maximum de simplicité et de précision⁸³.

Les tétrahydrobenzo[b]pyranes sont généralement préparés par une réaction *Biginelli-like* (**Schéma 2.2**). Cette réaction se déroule en une seule étape et implique une condensation qui fait intervenir trois éléments : un aldéhyde aromatique, le malonitrile et la dimédone en présence d'un catalyseur à reflux de solvant dans un temps prolongé.

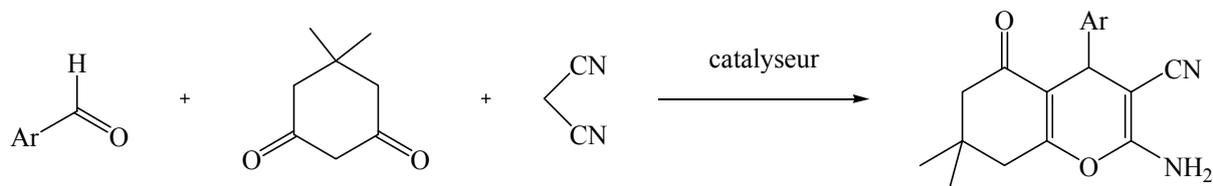


Schéma 2.2

Cette approche a les avantages de la simplicité de mise en œuvre. Cependant, les rendements des tétrahydrobenzo[b]pyranes obtenus par cette méthode sont généralement sujets à controverses. De nombreuses méthodes modifiées sous diverses conditions ont été rapportées y compris l'emploi de micro-ondes, ultra-sons, l'électrosynthèse et différents types de catalyseurs. Nous allons décrire dans ce qui suit la préparation des tétrahydrobenzo[b]pyranes et leurs dérivés en se basant sur les travaux antérieurs rapportés concernant les différentes méthodes de synthèse dont ils sont obtenus.

La condensation de l'aldéhyde, composés méthyliques actifs comme le malononitrile, le cyanoacétate d'éthyle complétés avec des composés riches en électrons tels que le phénol, le

résorcinol et le β -naphtol s'avère être la voie la plus fiable pour la synthèse des 4H-benzo[b]pyranes. Saeed et ses coll.⁸⁴ ont rapporté une méthode verte pour la synthèse des tetrahydrobenzo[b]pyranes sous des conditions neutres en utilisant la S-proline comme catalyseur. La réaction de la dimédone, l'aldéhyde et le malonitrile s'effectue dans l'eau alors que celle qui se réalise avec l'éthylcyanoacétate se produit dans l'éthanol aqueux à 50C (schéma 2.3).

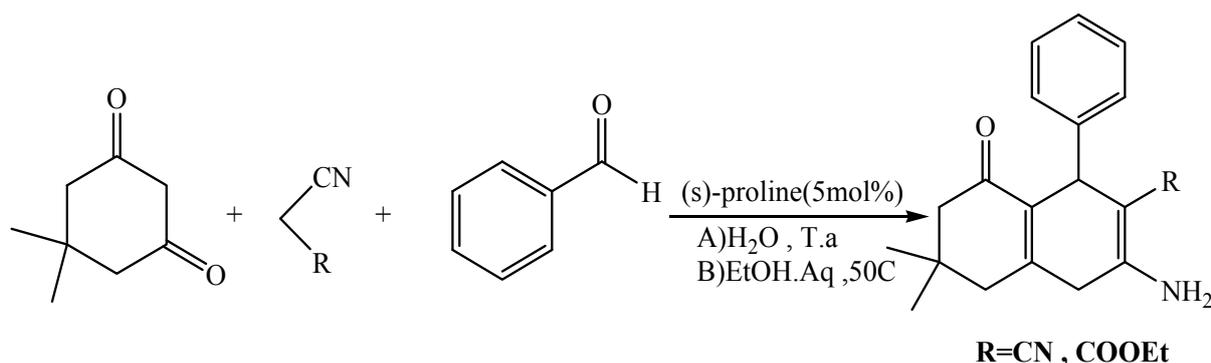


Schéma 2.3

Auparavant plusieurs transformations chimiques ont été réalisées par un catalyseur de transfert de phase⁸⁵. La réaction à trois composants dont l'aldéhyde, le malonitrile et le α,β -naphtol est catalysée de manière efficace par le bromure de tétrabutyl ammonium (TBAB), sachant que 10% de la quantité catalytique de TBAB met en avant les meilleurs rendements des pyranes (schéma 2.4)⁸⁶.

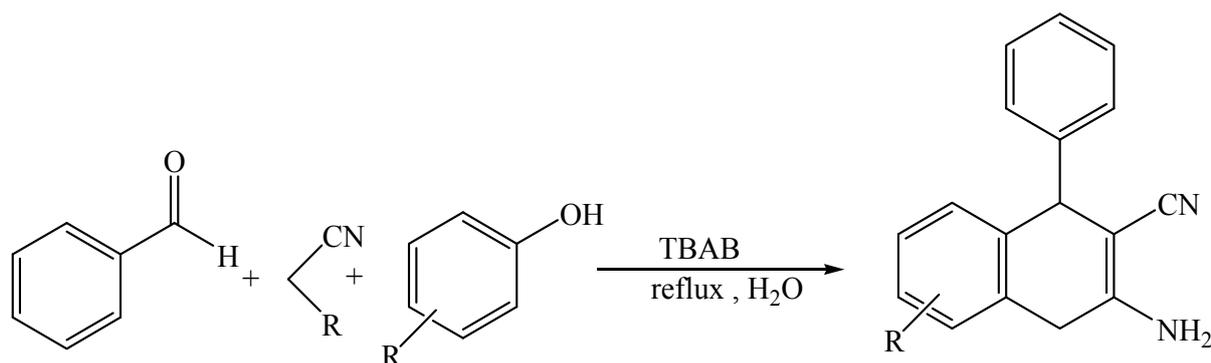


Schéma 2.4

Le potentiel catalytique du catalyseur de transfert de phase a été démontré encore une fois par Jan-Shou et ses coll⁸⁷ en utilisant le bromure d'héxadécyltriméthyl ammonium comme catalyseur pour la condensation des composants suivant : la dimédone , l'aldéhyde et le malonitrile dans l'eau à 80C-90C. La molécule du tetrahydrobenzo[b]pyrane est supposée être

le résultat des deux étapes de la condensation, impliquant en premier la condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde et le malonitrile, ce qui donne la formation de [A] qui est due à la forte acidité relative aux protons du méthylène du malonitrile par rapport à la dimédone. L'addition consécutive de Michael de la forme énolique de la dimédone sur le carbone déficient en électron de la cyanooléfine prend place et enfin la cyclisation conduit au benzopyrane [B] (**schéma2.5**).

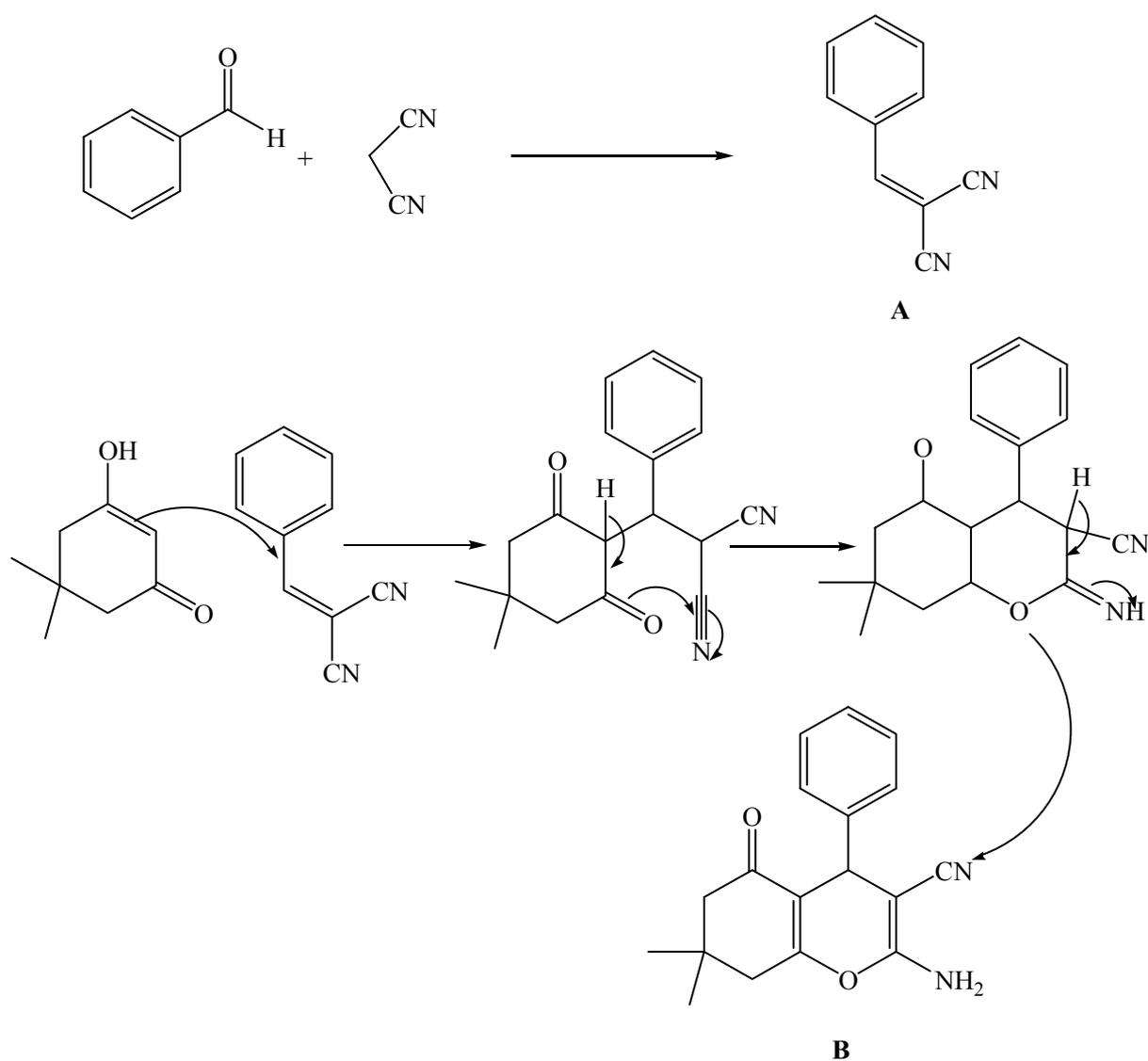


Schéma 2.5

Rahim Hekmatshoar a démontré la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes en utilisant le sel du métal sélénate de sodium⁸⁸ dans EtOH/H₂O (1 : 1). La réaction est supposée être catalysée par le HNaSeO₄ qui est formé via la réaction de Na₂SeO₄ avec l'eau.

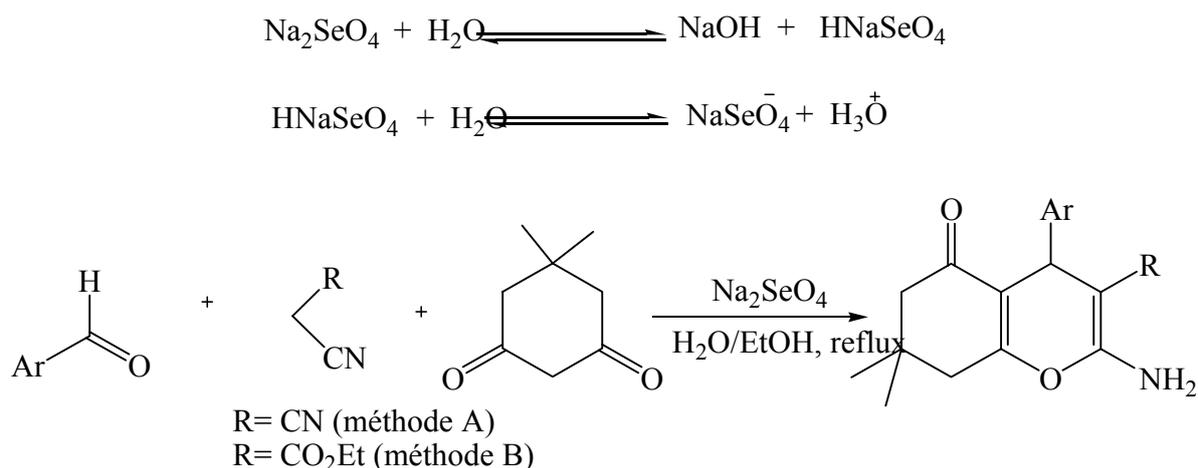


Schéma 2.6

Mohammad Sietiof et ses coll⁸⁹ ont utilisé MgO dans le cadre de nombreuses applications. N.Lingaiah et ses collaborateurs⁹⁰ ont employé le catalyseur d'oxyde mixte Al/Mg pour une synthèse efficace des pyranes polyfonctionnalisées (**schéma 2.7**).

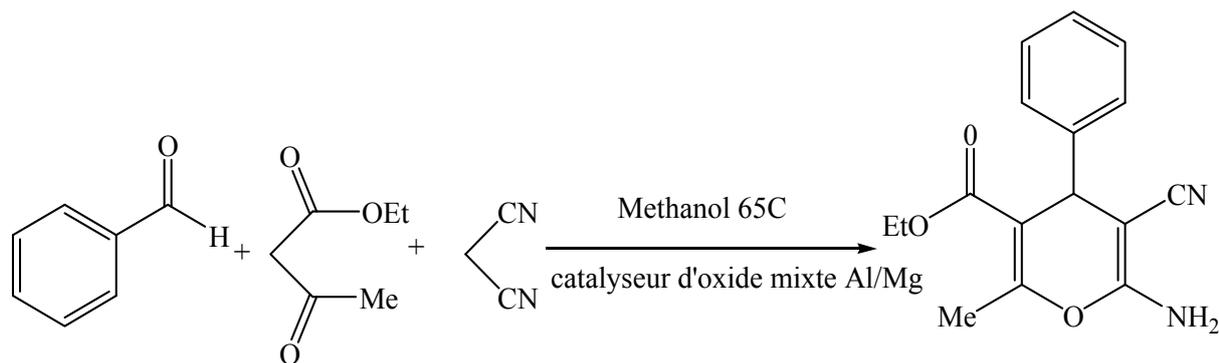


Schéma 2.7

Les réactions organiques en phase solide sont inscrites dans la littérature pour une variété de synthèse hétérocyclique. L'acide barbiturique est l'un des composants méthyléniques actifs qui subit une réaction sans solvant et sans l'utilisation d'un catalyseur externe afin de donner les dérivés des benzo[b]pyranes rapporté par Gerd Kaupp et coll⁹¹ (**schéma 2.8**)

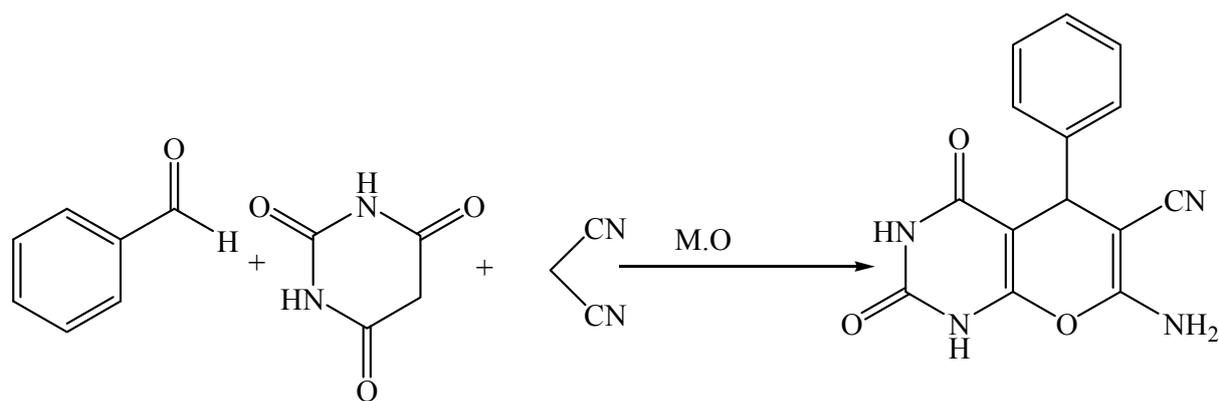


Schéma 2.8

La synthèse par méthode assistée des micro-ondes représente une méthode importante, car elle nécessite très peu de temps pour donner le produit final. Bhuyan et ses collaborateurs⁹² ont rapporté la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes en une seule étape catalysé par NaBr sous l'irradiation micro-ondes. La même technique a été appliquée par Yaun Gao et ses collaborateurs⁹³ pour synthétiser les 7-amino-6-cyano-5H-pyrano[2,3-d]pyrimidine-2,4[1H,3H]-diones et les benzo[b]pyranes en ajoutant le catalyseur.

L'utilisation des liquides ioniques réutilisables altère l'utilisation des solvants organiques⁹⁴. De manière favorable Shaabani et ses coll.⁹⁵ ont effectué la condensation à trois composants dont l'aldéhyde, le malonitrile et le 4-hydroxycoumarine dans le TMGT (trifluoroacetate de 1,1,3,3-N,N,N',N'-tétraméthylguanidinium) comme solvant. De très bons rendements ont été obtenus via cette réaction (**schéma2.9**).

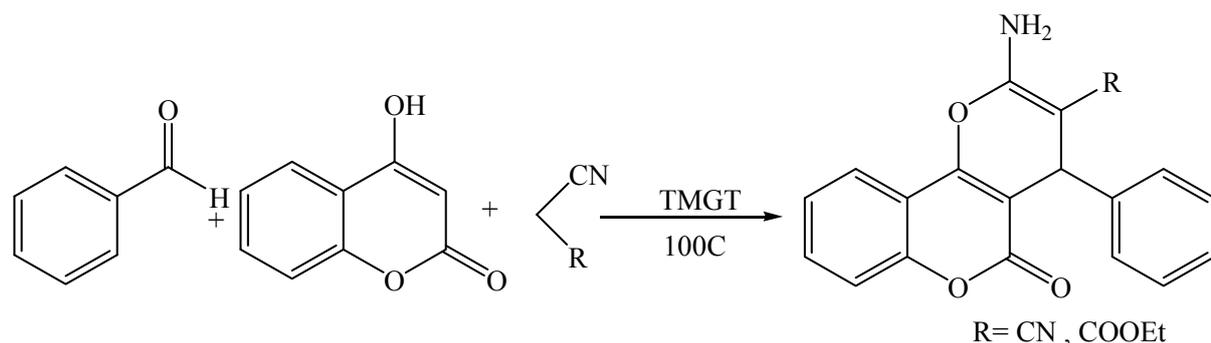


Schéma 2.9

L'hydrogénophosphate de diammonium⁹⁶ agit comme catalyseur dans l'éthanol, une variété de composés méthyliques actifs répondent à cette méthode. L'utilisation de l'iode est tout à fait courante dans la synthèse organique. Bhos ile et ses coll.⁹⁷ ont rapporté la synthèse des

tétrahydrobenzo[b]pyranes en utilisant le système catalytique I₂/DMSO. Cette méthode a des limites en raison de l'utilisation de solvants organiques, la haute température et un temps de réaction plus long (**schéma 2.10**).

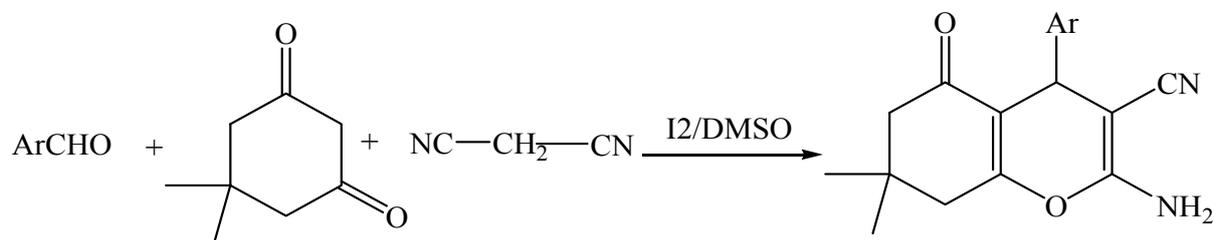


Schéma 2.10

Sastry et ses coll.⁹⁸ ont utilisé un acide le Lewis, le CeCl₃ dans un mélange de solvant EtOH/H₂O sous reflux. L'utilisation détournée de la base comme catalyseur dans la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes a été rapportée par Fotouhi et ses collaborateurs⁹⁹ dans des conditions électrochimiques et Ji-Tai et Dalip Kunlar ont employé la D,L-proline et MgO comme catalyseur pour la synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles et les dérivés des pyranes respectivement¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

Des rapports antérieurs ont relevé l'utilisation du fluorure comme catalyseur dans la synthèse des pyranes en une seule étape. Wang et Wang ont rapporté l'utilisation des sels du fluorure pour la synthèse des même molécules¹⁰²⁻¹⁰⁴. L'irradiation micro-ondes, les ondes ultrasonores sont aussi capables d'apporter cette transformation sans l'utilisation d'aucun catalyseur : Cette méthode a été rapportée par Tu et Li respectivement¹⁰⁵⁻¹⁰⁶.

Fotouhi et ses coll.¹⁰⁷ ont rapporté une méthode efficace et pratique pour la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes dans laquelle ils utilisent la base électrogénérée de l'anion du malonitrile dans une condensation entre un aldéhyde aromatique, un composé méthylénique actif et la dimédone en une seule étape. En effet cette électrolyse est effectuée à courant constant (10 mA) (vitesse d'électrolyse constante) dans une cellule non divisée contenant une électrode de platine utilisée comme cathode et une anode sacrificielle en magnésium pour éviter les réactions électrochimiques secondaires. Cette électrolyse en cellule non divisée est effectuée à température ambiante dans de l'acétonitrile comme solvant et a permis d'atteindre des rendements de l'ordre de 96%, par contre, elle est relativement lente (4-5h) (**schéma 2.11**).

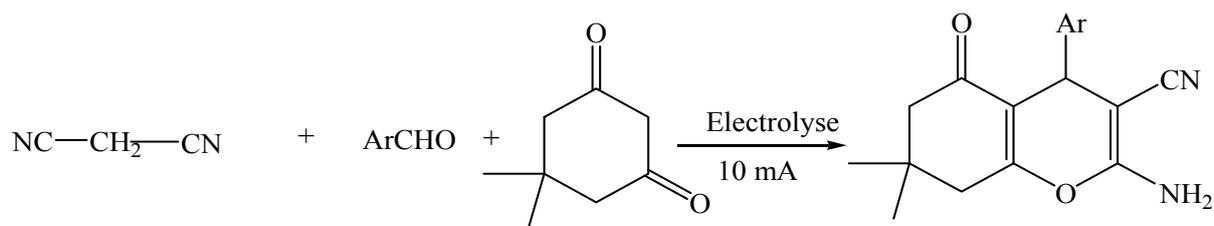


Schéma 2.11

Kaktar et ses coll.¹⁰⁸ ont effectué la synthèse des 4H-benzopyranes sous reflux dans l'éthanol via la condensation du benzaldéhyde, du malonitrile et de la dimédone avec le ZnO-beta zeolite comme catalyseur peu coûteux, efficace et facile à manipuler : les rendements des produits obtenus sont bons à excellents avec des temps de réaction courts (**schéma 2.12**).

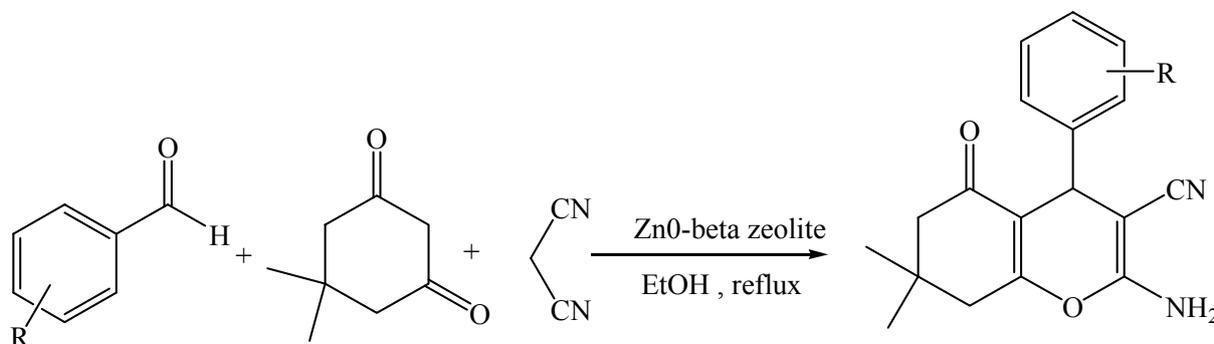


Schéma 2.12

Zheng et Li¹⁰⁹ ont rapporté l'utilisation du triéthylènetétraammonium trifluoroacetate comme catalyseur dans la condensation d'un aldéhyde, malonitrile et le composé cyclique 1,3-dioxo dans un milieu aqueux en obtenant comme résultat les 2-amino-4-aryl-3-cyanopyranes (**schéma 2.13**).

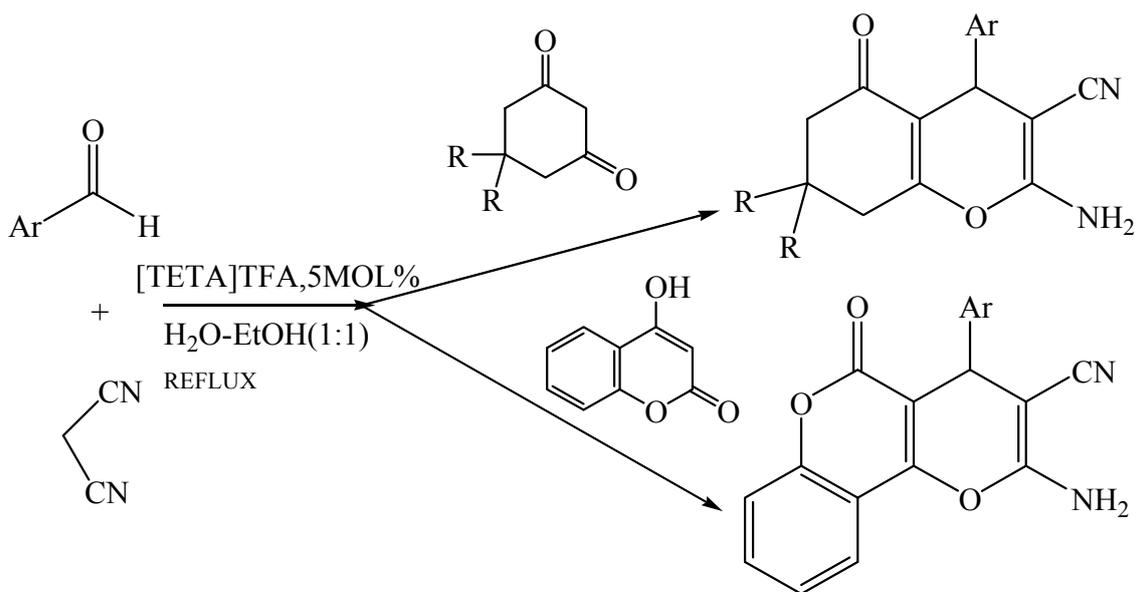


Schéma 2.13

Une méthode simple et efficace pour la synthèse des dérivés des 2-amino-4-aryl-3-cyano-5-oxo-4H-5, 6, 7, 8-tetrahydrobenzo[b]pyranes utilisant le bromure hexadecylmethylbenzyl ammonium (HDMBAB) comme catalyseur a été décrite et rapportée par Tong-Shou Jin et ses coll.¹¹⁰. Cette méthode a plusieurs avantages : la facilité dans la manipulation, des conditions douces ainsi que des rendements élevés en plus de l'utilisation de H₂O solvant vert (**schéma 2.14**).

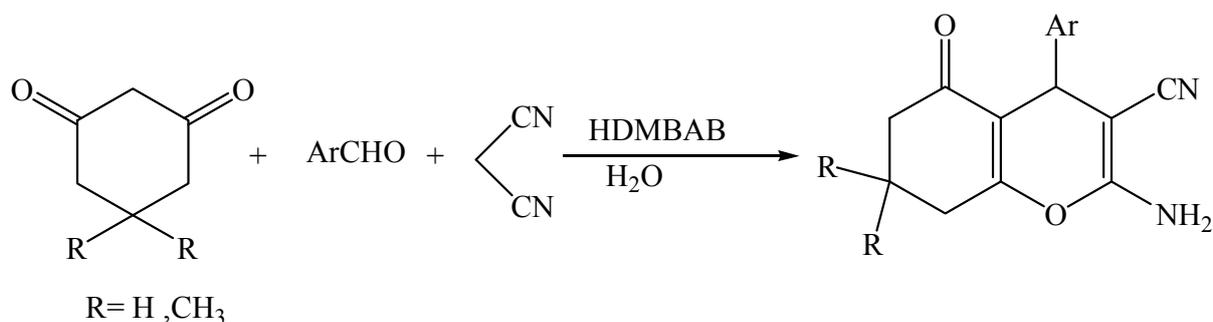


Schéma 2.14

Pore et ses coll.¹¹¹ ont rapporté une synthèse efficace et rapide en une seule étape des tétrahydrobenzo[b]pyranes via une réaction à trois composants dans 20 % d'éthanol en utilisant le phosphate de potassium anhydre comme catalyseur à température ambiante. Les principaux avantages de cette méthode sont l'obtention des rendements élevés avec des temps de réaction courts, un catalyseur peu toxique et la purification des produits est faite par simple recristallisation dans l'éthanol (**schéma 2.15**).

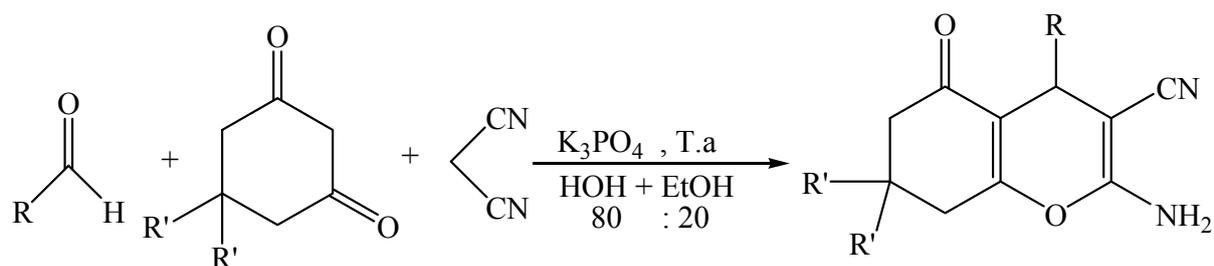


Schéma 2.15

L'hypochlorite de sodium est un catalyseur efficace pour la synthèse des dérivés de tétrahydrobenzo[b]pyranes, une méthode verte qui a été appliquée par Niralwad et ses coll.¹¹² (Schéma 2.16).

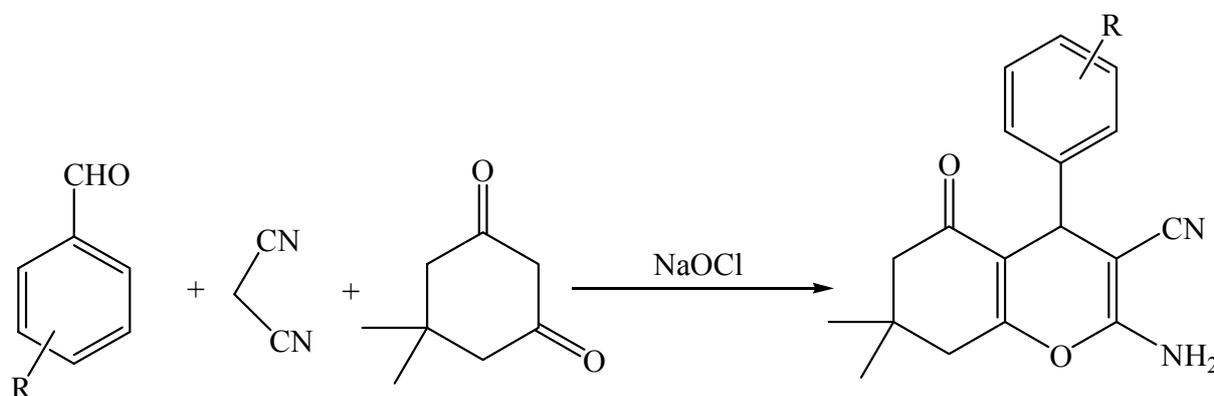


Schéma 2.16

Les réactifs sur supports solides, tel que l'acide sur gel de silice sont des catalyseurs qui se sont imposés dans la synthèse organique pour leurs propriétés fort intéressantes. Davoodnia et ses coll.¹¹³ ont rapporté une méthode simple et efficace pour la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes dans l'eau en utilisant le PPA-SiO₂ comme catalyseur (schéma 2.17).

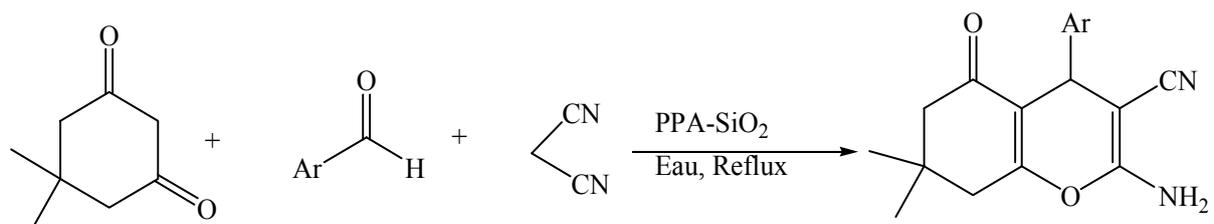


Schéma 2.17

Le bromure de sodium a été utilisé et rapporté par Devi et Pulak¹¹⁴ dans la cyclocondensation de trois composants : l'arylaldehyde, l'alkyle nitrile et la dimédone. Cette réaction a été effectuée sous l'irradiation micro-ondes afin de donner les tétrahydrobenzo[b]pyranes fonctionnalisés avec des rendements excellents. (**Schéma 2.18**)

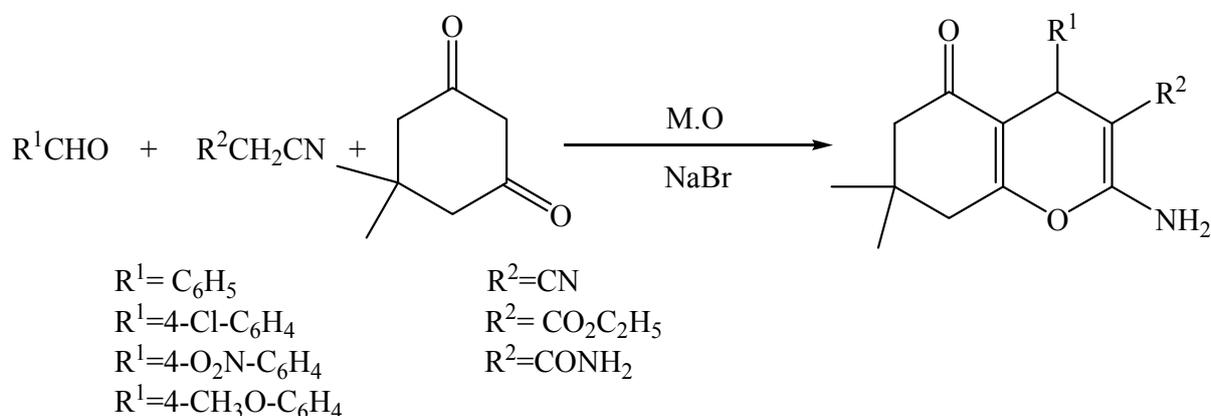
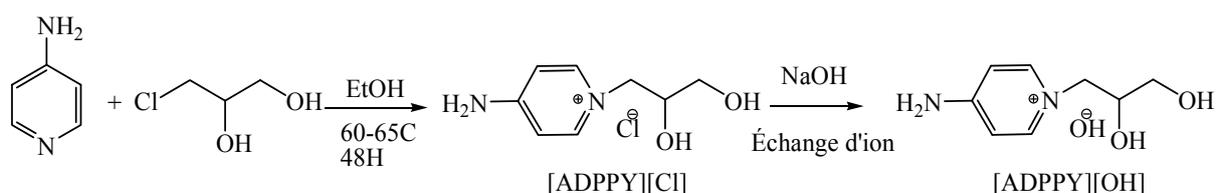


Schéma 2.18

Les liquides ioniques ont été introduits comme moyen alternatif dans les réactions vertes. Aujourd'hui leur rôle est devenu important dans l'évolution des réactions comme catalyseur. Le grand nombre de cations et d'anions peut atteindre un vaste éventail de caractéristiques physiques et chimiques.

Les perspectives d'utilisation de liquides ioniques sont vastes. Un certain nombre de liquides ioniques aux propriétés uniques ont été mis au point et appliqués pour catalyser de nombreux types de réaction. Salvi et ses coll.¹¹⁵ ont rapporté la synthèse et l'utilisation d'un liquide ionique basique fonctionnalisé 4-amino-1-(2,3-dihydroxypropyl)pyridinium hydroxide[ADPPY] comme catalyseur dans la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes sous des conditions douces. Le produit désiré peut être séparé directement à partir du mélange réactionnel avec une grande pureté. Seulement 10% du catalyseur était nécessaire avec un temps de conversion de 10 minutes. Le liquide ionique utilisé peut être régénéré et recyclé plusieurs fois sans perdre son activité (**schéma 2.19**).



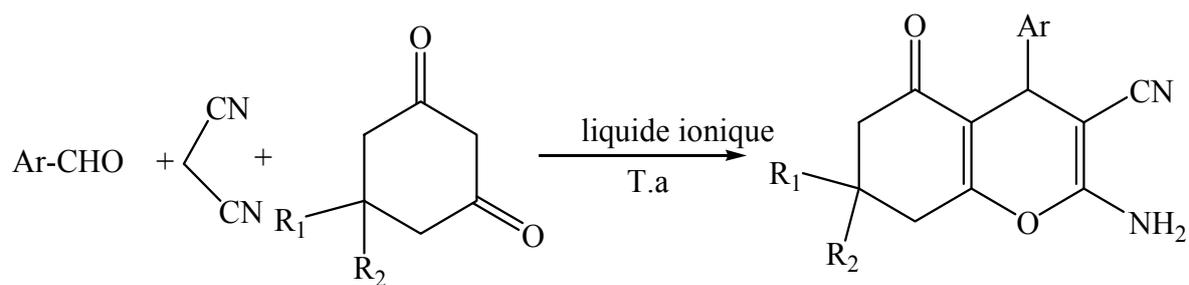


Schéma 2.19 : synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes

Bathod et ses coll.¹¹⁶ ont rapporté une série de $Ce_1Mg_xZr_{1-x}O_2$ mélangés d'oxydes métalliques avec différents rapports molaires qui ont été préparés par Co-précipitation simple et ont été caractérisés par diffraction des rayons X et ont été testés pour une activité catalytique dans la synthèse des dérivés des tétrahydrobenzo[b]pyranes à l'aide d'une réaction à trois composants dans l'éthanol. La meilleure activité catalytique a été obtenue avec le $Ce_1Mg_xZr_{1-x}O_2$.

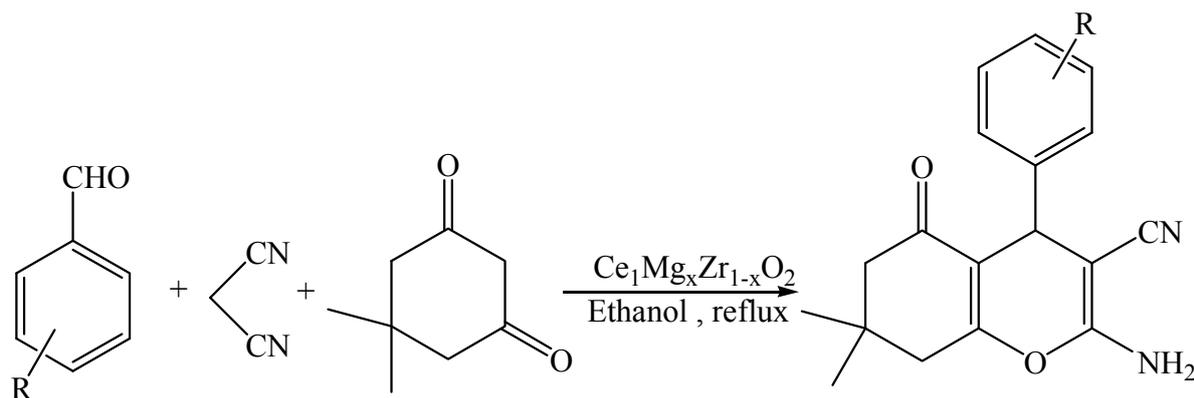


Schéma 2.20

Une nouvelle méthode de préparation des tétrahydrobenzo[b]pyranes via une réaction *one-pot* à trois composants a été proposée par Ghanem et Coll¹¹⁷. Leur méthode consiste à utiliser La triphénylphosphine comme catalyseur dans une synthèse à composants multiples en une seule étape, en faisant réagir le benzaldéhyde **1a** avec la dimédone **2**, le malonitrile **3** dans les proportions respectives 1/1/1 à reflux d'eau comme solvant, en présence de 15 mol % de triphénylphosphine. Les rendements des tétrahydrobenzo[b]pyranes (THPs) sont bons à excellents. Cette nouvelle approche a l'avantage de la simplicité de mise en œuvre, des temps de réaction courts, des rendements élevés et une pollution minimale de l'environnement (**Schéma 2.21**)

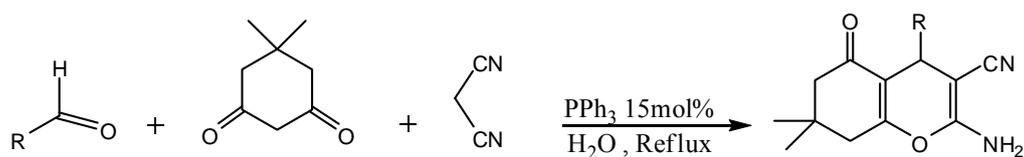


Schéma 2.21

B. Boumoud et coll.¹¹⁸ ont décrit une autre méthode en utilisant le nitrate de Nickel hexahydrate ($Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$) comme catalyseur via une réaction *one-pot* à 3 composants. La réaction est menée à reflux d'eau comme solvant et les tétrahydrobenzo[*b*]pyranes ont été obtenus avec d'excellents rendements (de l'ordre de 98% pour le furaldéhyde) en un temps approximatif de 20 min. (**Schéma 2.22**)

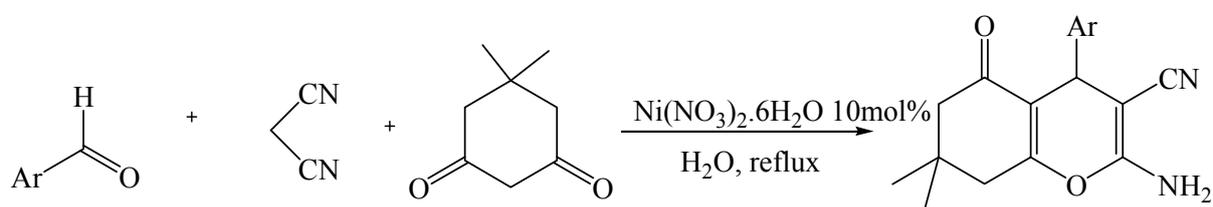


Schéma 2.22

II.4. Résultats et discussion:

II.4.1. Préparation des Tétrahydrobenzo[b]pyranes :

Les acides arylboroniques ont été utilisés comme catalyseurs dans des réactions multiples telles que la formation des éthers¹¹⁹, la 1,3-transposition des alcools allyliques¹²⁰, cycloadditions de diels alder¹²¹, la cycloaddition dipolaire¹²² et l'amidation des acides carboxyliques¹²³⁻¹²⁵. L'acide phénylboronique a été utilisé récemment par notre équipe dans la réaction de Hantzsch et Biginelli^{126,127} comme catalyseur non toxique, peu coûteux, et facile à manipuler.

Aujourd'hui nous allons rapporter son activité catalytique dans la synthèse des tétrahydrobenzo[p]pyranes **4** en une seule étape entre un aldéhyde aromatique **1**, la dimédone ou 1,3-cyclohexanedione **2** et le malonitrile (ou cyanoacétate d'éthyle) **3** sous reflux EtOH/H₂O (schéma 2.23).

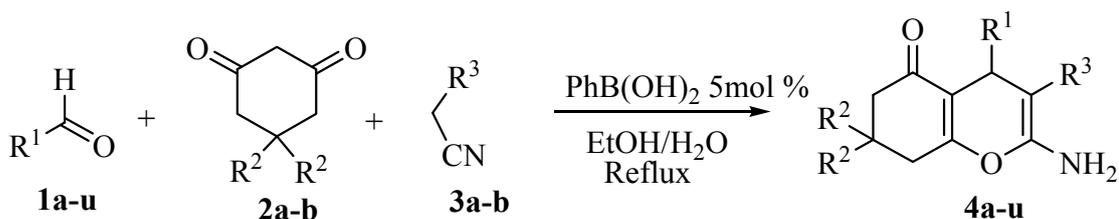


Schéma 2.23

Dans le but d'optimiser les conditions, nous avons étudié la réaction du benzaldéhyde **1a** avec la dimédone **2a**, le malonitrile **3a** et 20mole% de l'acide phénylboronique sous différentes conditions.

Dans un premier temps nous avons testé l'effet de plusieurs solvants à des températures différentes et nous avons constaté que la réaction effectuée dans un solvant aprotique polaire tels que le CH₃CN a donné les 4H-Benzopyranes **4a** correspondant après 6h sous reflux avec un rendement modeste (tableau 2.1, entrée 1). Cependant, les réactions sous reflux de solvants protiques tels que H₂O ou EtOH ont données un rendement meilleurs (entrées 2 et 3). On note par ailleurs que les réactions effectuées à température ambiante d'une durée de 3 jours (entrée 4) et sans solvant à 80C (entrée 5) ont fourni de faibles rendements.

Le mélange EtOH/H₂O à 50% s'est avéré le meilleurs solvant pour cette condensation en terme de rendement et de temps de réaction (entrée 6).

Nous avons par la suite évalué la quantité catalytique requise de l'acide phenylboronique , quand celle-ci est en décroissement de 20mol à 10 mol %, le rendement augmente de 85 à 88% (entré 7). L'utilisation de 5 mol% d'acide phenylboronique maintient le rendement à 88% , Donc cette quantité est suffisante pour favoriser la réaction . En la présence d'une quantité plus importante que celle-ci ni le temps ni le rendement sont amélioré (entrées 9 , 10). Le meilleurs résultat est celui obtenu avec 5mol% du catalyseur dans un mélange de solvant EtOH/H₂O à 50% sous reflux (entrée 8).

En comparaison avec l'acide phenylboronique, l'utilisation de Ph-CH=CH-B(OH)₂ comme catalyseur dans cette réaction a démontré un bon effet catalytique en donnant des rendements satisfaisants (entrée11) . en revanche les autres catalyseurs acides de Lewis tels que le CeCl₃.7H₂O ont donné de faible rendements (entrée 12).

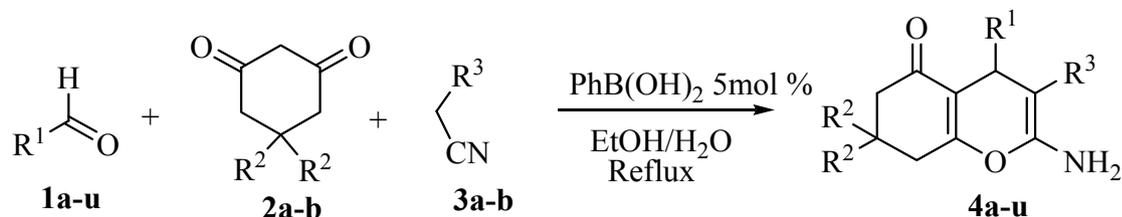
Tableau 2.1: Optimisation de la reaction sous differentes conditions.^a

Entrée	Solvant	Catalyseur	(mol %)	Temps (h)	Temp. (°C)	rendements (%)
1	CH ₃ CN	PhB(OH) ₂	20	6	Reflux	38
2	H ₂ O	PhB(OH) ₂	20	1	Reflux	75
3	EtOH	PhB(OH) ₂	20	3	Reflux	61
4	EtOH	PhB(OH) ₂	20	72	Ambiante	10
5	-	PhB(OH) ₂	20	6	80	54
6	EtOH/H ₂ O	PhB(OH) ₂	20	0.5	Reflux	85
7	EtOH/H ₂ O	PhB(OH) ₂	10	0.5	Reflux	88
8	EtOH/H ₂ O	PhB(OH) ₂	5	0.5	Reflux	88
9	EtOH/H ₂ O	PhB(OH) ₂	50	0.5	Reflux	83
10	EtOH/H ₂ O	PhB(OH) ₂	100	0.5	Reflux	83
11	EtOH/H ₂ O	Ph-CH=CH-B(OH) ₂	5	0.5	Reflux	85
12	EtOH/H ₂ O	CeCl ₃ .7H ₂ O	5	0.5	Reflux	57

^a Les réactions sont menées par la condensation du benzaldehyde **1a** (1 équiv.), la dimedone **2a** (1 équiv.), et le malonitrile **3** (1 équiv.). ^b Rendements en produits purs.

Tout les rendements des produits obtenus par cette réaction sont bons à excellents et toute une librairie d'aldéhydes aromatiques contenant des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs a été utilisée (**tableau 2.2**).

Tableau 2.2 : Synthèse des tétrahydrobenzo[*b*]pyranes **6a-u** par la condensation des aldéhydes, malonitrile ou cyanoacétate d'éthyle et la dimédone ou la 1,3-cyclohexanedione en utilisant le PhB(OH)₂ comme catalyseur à reflux du mélange H₂O:EtOH (1:1).



Entrée	R ¹	R ²	R ³	Temps (h)	Produits	rendements (%)	P _f (°C) Mesuré	P _f (°C) Rapporté
1	C ₆ H ₅	Me	CN	0.5	4a	88	236-238	234-235
2	4-Me-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4b	65	215-218	210-212
3	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4c	87	204-205	200-201
4	2-MeO-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4d	81	194-196	195-197
5	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4e	88	180-182	177-178
6	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4f	85	210-212	213-215
7	4-(OH)-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4g	84	216-218	213-214
8	4-(Br)-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4h	86	199-200	207-208
9	4-(Cl)-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4i	84	207-209	209-210
10	3-(Cl)-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4j	70	228-229	230-232
11	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4k	86	218-220	217-218
12	C ₆ H ₅ -CH=CH-	Me	CN	0.5	4l	74	208-210	205-207
13	2-Furyl	Me	CN	0.5	4m	85	222-224	226-228
14	4-MeO-C ₆ H ₄	H	CN	0.5	4n	72	198-200	190-192
15	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	H	CN	0.5	4o	76	240-241	235-237
16	4-(Cl)-C ₆ H ₄	H	CN	0.5	4p	61	229-230	225-227
17	CH ₃	Me	CN	2	4q	43	177-179	171-173
18	CH ₃ CH ₂	Me	CN	2	4r	41	193-194	190-194

19	(CH ₃) ₂ CH	Me	CN	2.5	4s	38	154-156	156-157
20	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄	Me	CO ₂ Et	1	4t	80	170-172	179-181
21	4-(Cl)-C ₆ H ₄	Me	CO ₂ Et	1	4u	65	155-157	157-159

Rendements en produits purs.

Cette réaction de condensation à trois composants a également été effectuée avec les aldéhydes hétéroaromatiques tels que le 2-furaldéhyde et a donné le produit correspondant avec un bon rendement (entrée 13). L'étude de cette réaction a été élargie en remplaçant la dimédone **2a** avec la 1,3-cyclohexanedione **2b** et différents 4H-Benzopyranes ont été obtenus avec de bons rendements (entrées 14-16).

Cependant les aldéhydes aliphatiques tels que l'acétaldéhyde, le propionaldéhyde et l'isobutyraldéhyde demande plus de temps pour aboutir aux produits attendus avec des rendements modérés (entrée 17-19). Dans tous les cas, le produit final a été refroidi et versé sur l'eau glacée, isolé par simple filtration et purifié par recristallisation dans l'EtOH.

Nous proposons le mécanisme suivant pour cette réaction, nous avons constaté que sous reflux pendant 30 minutes dans l'EtOH/H₂O (1/1) sans l'acide phenylboronique, le malonitrile réagit quantitativement avec l'aldéhyde aromatique **1** via la transformation de Knoevenagel, tandis que seulement une petite quantité de **4** a été produite dans de telle condition. Le 1,3-dicarbonyl serait donc activé en premier par l'acide phenylboronique pour donner le borone enolate **2**. L'addition de ce dernier à l'arylidemalonitrile **5** nous conduira à la formation du **6**.

Après une déborylation spontanée qui se produit généralement lorsqu'un groupe boré est en position alpha du groupement cyano ou céto, la tautomerisation et la cyclisation intramoléculaire nous donnent le produit final **4** (schéma 2.24). Avec les résultats ci-dessus on peut réaliser que l'acide phenylboronique catalyse seulement la seconde étape de cette réaction.

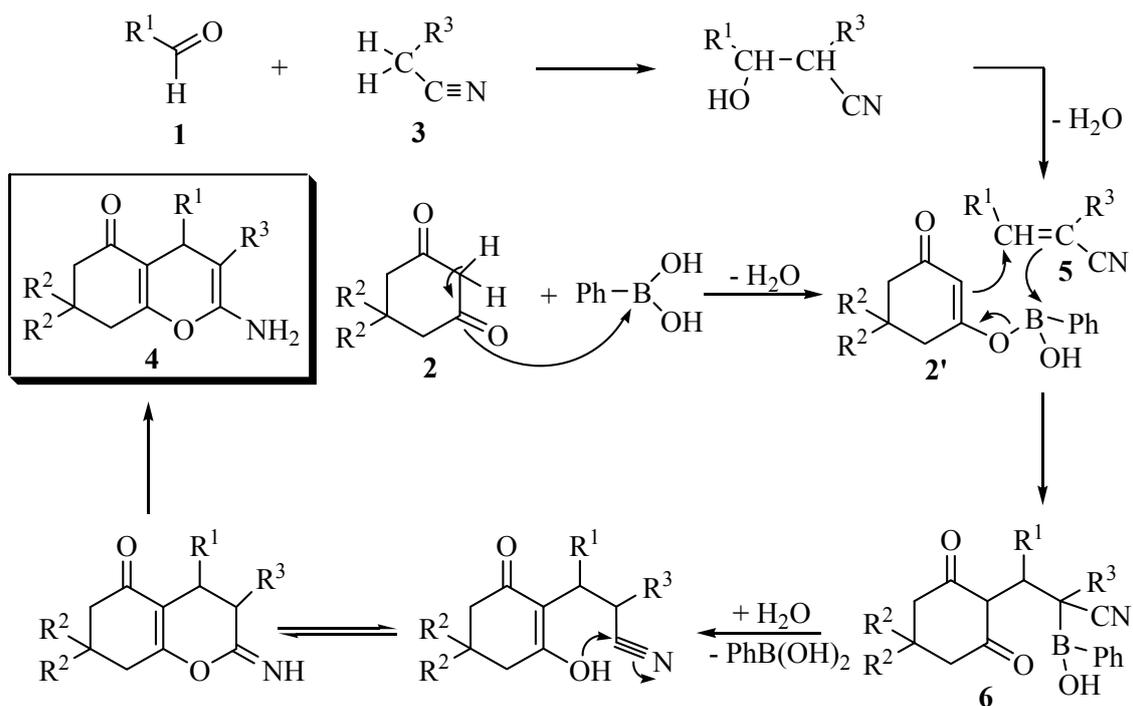


Schéma 2.24

Tous les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques IR, RMN¹H, RMN¹³C. Les résultats spectroscopiques IR ont été comparés avec ceux de la littérature et sont en parfait accord : ils représentent 5 bandes importantes qui caractérisent le produit, la première est entre 3382-3421 cm⁻¹ et indique la présence d'une fonction amine, la deuxième bande est dans l'intervalle de 2962-2981 cm⁻¹ et représente le C-H. Une autre se situe entre 2183-2194 cm⁻¹ pour le CN et les deux dernières bandes sont entre 1620-1689 cm⁻¹ et 1346-1380 cm⁻¹ indiquant respectivement la présence du groupement carbonyle conjugué et le CO cyclique.

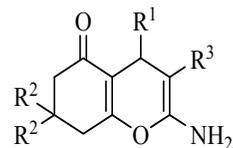
Les spectres de la RMN¹H que nous avons obtenus ont confirmé la structure des produits finaux et sont également en parfait accord avec ceux de la littérature. On constate que les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle de [6.64 -8.11] ppm, dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre et ce suivant le substituant sur le noyau aromatique. Les protons de la fonction amines apparaissent entre [6.26- 7.08] ppm sous forme d'un singulet, tandis que le proton H-C₄ résonne sous forme de singulet mais moins déblindé à environ [4.01 -4.80] ppm, l'apparition importante de ces deux pics confirme la formation du produit. Les protons de l'un des méthylènes apparaissent sous forme de singulets dans l'intervalle de [2.52-3.50] ppm suivis du signal des protons de C-6 qui est sous forme de deux

doublets situés entre [2.14 -2.84] ppm et [2.06- 2.23] ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 16.1 Hz.

On note également dans la zone des champs forts l'apparition de deux signaux sous forme de singulets correspondant au proton des méthyles et qui sont dans les environ de [1.05] ppm et [0.95] ppm.

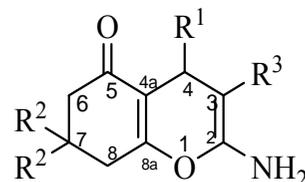
Spectroscopie **RMN** ^{13}C : L'examen des spectres RMN ^{13}C nous a permis de distinguer un pic à [195.6-196.3] ppm, celui-là ne peut correspondre qu'au groupement CO qui sort habituellement dans cette zone du champ faible. Les carbones de l'hétérocycle aromatique apparaissent entre 126.5 et 150.5 ppm, le C2 et CN sont les plus déblindés ils apparaissent vers 158.9 ppm et 120.5 ppm respectivement. Quand aux carbones des groupements méthyles ils sortent vers le champ fort à [28-29] ppm et à [26.8-27.8] ppm respectivement.

Tableau 2.3: Données de RMN¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des térahydrobenzo[b]pyranes



Produit	R ¹	NH ₂	C4-H	R ²	R ³	2 CH ₂
4a	7.37-7.24 (m,2H),7.21-7.13(m,3H)	7.03(s,2H,NH ₂)	4.18(s,1H)	1.05(s,3H), 0.96(s,3H)	-	3.37(s,2H), 2.23(d,J=16.1Hz,1H),2.13(d, J=16.1Hz,1H)
4b	7.10(d, J=8Hz, 2H), 7.03(d, J=8Hz, 2H)	6.95(s,2H,NH ₂)	4.13(s,1H)	1.03(s,3H), 0.95(s,3H)	-	2.51(s,2H), 2.24(d, J=16.1Hz,1H), 2.26(d, J=16.1, 1H)
4c	7.03(d,J=8Hz, 2H), 6.81(d, J=8Hz, 2H), 3.96(s,3H)	6.93(s,2H,NH ₂)	4.10(s,1H)	1.01(s,3H),0.93(s,3H)	-	2.48(s,2H), 2.23(d,J=16.1Hz,1H), 2.06(d,J=16.1Hz,1H)
4d	7.09-6.98 (m,1H), 6.96-6.89(m,1H),6.84-6.76(m,2H)	6.26(s,2H,NH ₂)	4.51(s,1H)	1.05(s,3H), 0.95(s,3H)	-	3.37(s,2H), 2.14(d,J=16.1Hz,1H),2.08(d, J=16.1Hz,1H)
4e	8.16(d,J=8Hz, 2H), 7.47(d,J=8Hz, 2H)	7.22(s,2H,NH ₂)	4.37(s,1H)	1.04(s,3H),0.96(s,3H)	-	3.38(s,2H),2.24(d,J=16.1Hz,1H),2.14(d,J=16.1Hz,1H)
4f	8.07-8.09 (m,1H), 7.98-7.99(m,1H), 7.66-7.68(m,1H),7.61-7.64(m,1H)	7.18(s,2H,NH ₂)	4.42(s,1H)	1.04(s,3H),0.96(s,3H)	-	2.55(s,2H),2.28(d,J=6.1Hz,1H),2.13(d,J=16.1Hz,1H)
4g	6.90(d,J=8Hz,1H),6.64(d,J=8Hz,2H)	6.41(s,2H,NH ₂)	4.09(s,1H)	1.03(s,3H), 0.95(s,3H)	-	3.50(s,2H),2.22(d,J=6.1Hz,1H),2.14(d,J=16.1Hz,1H)
4h	7.32(d,J=8Hz,2H),7.26(d,J=8Hz,2H)	7.02(s,2H,NH ₂)	4.20(s,1H)	1.02(s,3H), 0.94(s,3H)	-	3.35(s,2H),2.24(d,J=6.1Hz,1H),2.10(d,J=16.1Hz,1H)
4i	7.17(d,J=8Hz,2H),7.14(d,J=8Hz,2H)	6.49(s,2H,NH ₂)	4.21(s,1H)	1.04(s,3H), 0.95(s,3H)	-	3.32(s,2H),2.15(d,J=6.1Hz,1H),2.11(d,J=16.1Hz,1H)
4j	7.11-7.37(m,4H)	7.07(s,2H,NH ₂)	4.20(s,1H)	1.02(s,3H), 0.94(s,3H)	-	2.51(s,2H),2.24(d,J=6.1Hz,1H),2.10(d,J=16.1Hz,1H)
4k	6.93(d,J=8Hz,2H),6.74(d,J=8Hz,2H), 2.84(s, 6H)	6.74(s,2H,NH ₂)	4.05(s,1H)	1.04(s,3H), 0.96(s,3H)	-	2.49(s,2H),2.84(d,J=6.1Hz,1H),2.18(d,J=16.1Hz,1H)
4l	7.37-7.39(d,J=8.7Hz,2H),7.29-7.31(m,2H),7.20-7.23(m,1H),6.10(m,CH=CH)	7.06(s,2H,NH ₂)	4.01(s,1H)	1.03(s,3H), 0.96(s,3H)	-	2.51(s,2H),2.29(d,J=6.1Hz,1H),2.23(d,J=16.1Hz,1H)
4m	7.48(s,1H),6.32-6.33(dd,1H),6.05(d,1H)	7.08(s,2H,NH ₂)	4.33(s,1H)	1.04(s,3H), 0.99(s,3H)	-	2.50(s,2H),2.30(d,J=6.1Hz,1H),2.15(d,J=16.1Hz,1H)
4n	6.93(d,J=8Hz, 2H), 6.61(d, J=8Hz, 2H), 3.86(s,3H)	6.74(s,2H,NH ₂)	4.05(s,1H)	2.63-2.52(m,1H),2.28-2.25(m,1H)	-	3.49(s,2H),2.04-1.83(m,2H)
4o	8.10(d,J=8Hz,2H),7.37(d,J=8Hz,2H)	6.63(s,2H,NH ₂)	4.37(s,1H)	2.60-2.51(m,1H),2.27-2.24(m,1H)	-	3.28(s,2H),2.05-1.85(m,2H)
4p	7.22(d,J=8Hz,2H),7.12(d,J=8Hz,2H)	6.20(s,2H,NH ₂)	4.65(s,1H)	2.65-2.53(m,1H), 2.30-2.26(m,1H)	-	3.39(s,2H),2.09-1.88(m,2H)
4q	1.09(s,3H)	5.83(s,2H,NH ₂)	3.27-3.16(m,1H)	1.02(s,3H), 1.01(s,3H)	-	2.29(s,2H),2.18(s,2H)
4r	1.53-1.40(m,2H),0.66(t,J=7.2Hz,3H)	6.16(s,2H,NH ₂)	3.26-3.21(m,1H)	1.08(s,3H), 1.06(s,3H)	-	2.31(s,2H),2.18(s,2H)
4s	3.11(d,J=3.1Hz,1H),0.90(d,J=6.8Hz,3H),0.64(d,J=6.8 Hz,3H)	6.37(s,2H,NH ₂)	1.77-1.70(m,1H)	1.07(s,3H), 1.04(s,3H)	-	2.35(s,2H), 2.18(s,2H)
4t	8.11(m,1H), 7.97(d,J=8Hz,1H),7.62(d,J=8Hz,1H),7.38(t,J=8Hz,1H)	6.31(s,2H,NH ₂)	4.80(m,1H)	1.10(s,3H), 0.98(s,3H)	4.03(q,J=7Hz,2H), 1.15(t,J=7Hz, 3H)	2.48(s,2H),2.27(d,J=16.1Hz,1H),2.15(d,J=16.1Hz,1H)
4u	7.22(d,J=8Hz,1H),7.12(d,J=8Hz,2H)	6.20(s,2H,NH ₂)	4.65(m,1H)	1.08(s,3H), 0.95(s,3H)	4.02(q,J=7Hz,2H), 1.14(t,J=7Hz, 3H)	2.40(s,2H),2.23(d,J=16.1Hz,1H),2.13(d,J=16.1Hz,1H)

Tableau 2.4: Données de RMN¹³C (déplacements chimiques et constantes de couplage) des tétrahydrobenzo[b]pyranes.



THP	CO	C ₂	C _{arom.}	C ₃	C ₄	C ₇	CN	2 CH ₃	2 CH ₂	C _{8a}	C _{4a}	Ar
4a	195.6	158.5	144.7-126.5	58.2	38.7	31.4	119.7	28.4 26.8	50.0 35.6	162.5	112.7	-
4b	196.1	158.9	142.2-127.5	58.9	39.4	32.1	120.2	28.8 27.2	50.4 40.5	162.7	113.3	21
4c	196.3	159.1	158.6-114.3	59.3	35.4	32.4	120.4	29.1 27.5	50.7 40.3	162.8	113.7	55.7
4d	195.9	159.2	157.5-111.3	58.6	32.1	30.7	120.2	29.1 27.2	50.6 40.2	163.1	112.5	55.7
4e	196.2	159.0	152.7-124.1	57.4	36.1	32.3	119.8	28.7 27.4	50.2 40.0	163.6	112.1	-
4f	196.2	159.1	148.2-122.2	57.6	39.4	32.2	119.8	28.7 27.2	50.3 40.4	163.6	112.2	-
4g	196.0	158.6	156.2-115.3	59.9	35.0	32.1	120.2	29.0 27.4	50.6 40.2	162.0	113.9	-
4h	196.2	158.8	141.4-115.3	58.6	35.6	32.3	120.1	28.7 27.3	50.5 35.0	163.0	113.2	-
4i	195.9	158.8	143.3-128.4	58.9	35.1	32.1	119.8	28.3 27.5	50.5 40.0	162.4	113.1	-
4j	196.3	159.2	147.7-126.6	58.3	36.0	32.5	120.1	28.9 27.5	50.6 40.3	163.8	112.8	-
4k	196.0	158.1	149.5-128.2	59.5	39.5	32.2	120.3	29.0 27.3	50.6 40.2	162.1	112.6	-
4l	196.0	159.1	149.5-128.2	55.5	39.5	32.2	120.3	28.0 27.3	50.6 40.2	162.1	112.6	-
4m	195.9	159.7	155.7-105.0	55.4	39.4	32.2	120.5	28.8 27.6	50.3 40.4	163.7	110.5	-
4n	196.4	158.1	149.5-128.7	59.5	34.9	32.2	120.2	29.0 27.3	50.6 40.2	162.7	114.8	55.6
4o	196.0	158.9	152.0-123.6	57.8	39.6	35.9	119.5	27.1 20.1	36.6 35.9	164.8	113.6	-
4p	196.3	158.3	143.3-128.4	58.9	33.1	32.1	119.8	28.3 27.5	50.5 40.0	168.9	113.1	-
4q	201.5	163.6	-	64.8	33.5	32.7	124.8	32.2 29.5	55.5 36.7	166.7	119.7	27.4
4r	201.3	164.9	-	61.3	35.1	33.9	125.1	32.1 32.0	55.5 36.7	168.1	117.6	31.8-13.6
4s	201.1	166.1	-	58.1	34.1	32.7	126.2	30.6 25.1	55.5 40.2	168.4	118.8	21.7
4t	196.5	158.6	148.7-123.5	59.2	34.6	32.4	119.7	26.8 14.2	50.0 40.7	162.3	112.7	-
4u	195.9	158.8	143.3-128.4	58.9	35.1	32.1	119.8	28.3 27.5	50.5 40.0	162.4	113.1	-

II.5. Conclusion:

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes. L'intérêt de ces molécules est qu'elles possèdent des propriétés pharmacologiques et biologiques remarquables.

La démarche adoptée a consisté à

- présenter le noyau pyrane ;
- développer les propriétés pharmacologiques et biologiques de ces produits.
- examiner leurs différentes méthodes de préparation.

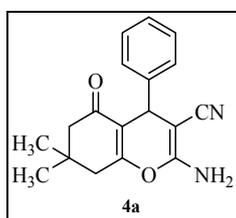
Notre recherche a consisté à mettre au point une nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b]pyranes en utilisant comme nouveau catalyseur l'acide de Lewis qui est l'acide phénylboronique. Ce dernier est un catalyseur qui a la particularité d'être non toxique, peu coûteux et facile à manipuler. Les rendements des produits obtenus à l'aide de cette méthode sont bons à excellents.

II.6. Partie expérimentale:

Un mélange d'aldéhyde (1mmol), de cyclohexane-1,3-dione ou de dimédone (1mmol), de malonitrile ou de cyanoacetate d'éthyle (1mmol) et l'acide phenylboronique (5mmol%) est chauffé à reflux dans 6 ml EtOH/H₂O (1/1) pendant 30 minutes (la réaction est suivie par CCM). Après l'achèvement de la réaction, le mélange est refroidi à température ambiante et ensuite versé sur de l'eau glacée tout en maintenant l'agitation pendant 10 minutes. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacée et purifié par recristallisation dans EtOH 95%.

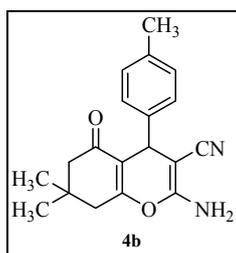
Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopique IR, RMN¹H, RMN¹³C ainsi que leurs points de fusion.

(4a): 2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-phényl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



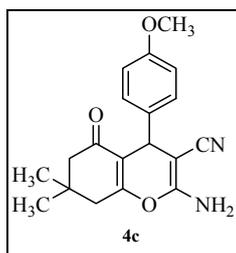
IR (KBr, cm⁻¹) ν : 3402, 2966, 2195, 1651, 1369; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.37-7.24 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 4.18 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.23 (d, *J*=16.1Hz, 1H), 2.13 (d, *J*=16.1Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ¹³C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 195.6, 162.5, 158.5, 144.7, 128.3, 127.1, 126.5, 119.7, 112.7, 58.2, 50.0, 38.7, 35.6, 31.4, 28.4, 26.8.

(4b): 2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(4-méthylphényl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



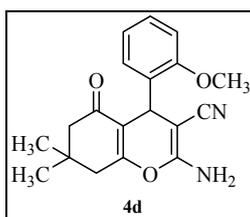
IR (KBr, cm⁻¹) ν : 3425, 2956, 2191, 1675, 1367; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.10 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H, NH₂), 4.13 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.26 (d, *J*=16.1Hz, 1H), 2.10 (d, *J*=16.1Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95(s, 3H); ¹³C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 196.1, 162.7, 158.9, 142.2, 136.1, 129.3, 127.5, 120.2, 113.3, 58.9, 50.4, 40.5, 39.4, 32.1, 28.8, 27.2, 21.0.

(4c): 2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(4-méthoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



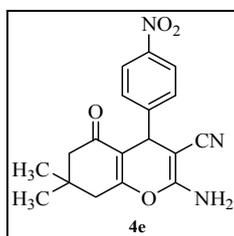
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3175, 2968, 2187, 1681, 1367; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.03 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.93 (s, 2H, NH_2), 6.81 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 2.48 (s, 2H), 2.23 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 2.06 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.3, 162.8, 159.1, 158.6, 137.5, 128.8, 120.4, 114.3, 113.7, 59.3, 55.7, 50.7, 40.3, 35.4, 32.4, 29.1, 27.5.

(4d): 2-Amino-4-(2-méthoxyphenyl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile



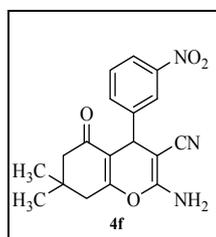
IR (KBr, cm^{-1}) 3390, 2962, 2191, 1620, 1369; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.09-6.98 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.26 (s, 2H, NH_2), 4.51 (s, 1H), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (s, 2H), 2.14 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 2.08 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.9, 163.1, 159.2, 157.2, 132.1, 129.0, 128.0, 120.6, 120.2, 112.5, 111.3, 58.6, 55.7, 50.6, 40.2, 32.1, 30.7, 29.1, 27.2.

(4e): 2-Amino-7,7-diméthyl-4-(4-nitrophényl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



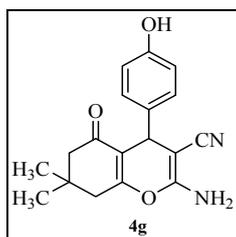
IR(KBr, cm^{-1}) v: 3410, 2978, 2183, 1678, 1354; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.16 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.22 (s, 2H, NH_2), 4.37 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.24 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 2.14 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.2, 163.6, 159.0, 152.7, 146.7, 129.1, 124.1, 119.8, 112.1, 57.4, 50.3, 40.0, 36.1, 32.3, 28.7, 27.4.

(4f): 2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(3-nitroyphényl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



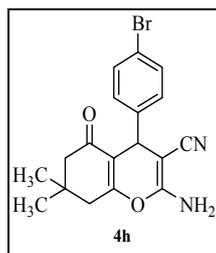
IR (KBr, cm^{-1}) v: 3430, 2957, 2187, 1657, 1347; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.07-8.09- (m, 1H), 7.98-7.99 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.18(s, 2H, NH_2), 4.42(s, 1H), 2.55(s, 2H), 2.28 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 2.13 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.2, 163.6, 159.1, 148.2, 134.6, 130.4, 122.2, 119.8, 112.2, 57.6, 50.3, 40.4, 39.4, 32.2, 28.7, 27.2.

(4g): 2-Amino-7,7-diméthyl-4-(4-hydroxyphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



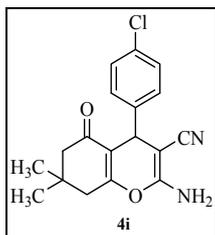
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3653, 3418, 2974, 2191, 1647, 1369; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.90 (d, $J=8.47\text{Hz}$, 2H), 6.64 (d, $J=8.47\text{Hz}$, 2H), 6.41 (s, 2H, NH_2), 4.09 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.22 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 2.14 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.0, 162.0, 158.6, 156.2, 135.3, 128.5, 120.2, 115.3, 113.9, 59.9, 50.6, 40.2, 35.0, 32.1, 29.0, 27.4.

(4h): 2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(4-bromophényl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



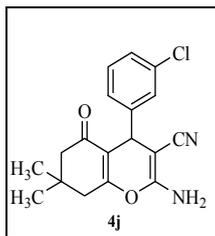
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3274, 3058, 2954, 1647, 1365; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.32 (d, $J=8.6$, 2H), 7.26 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.02 (s, 2H, NH_2), 4.20 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.24 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.2, 162.6, 158.8, 141.4, 129.5, 129.9, 120.1, 115.3, 113.2, 58.6, 50.5, 35.6, 35.0, 32.3, 28.7, 27.3.

(4i): 2-Amino-7,7-diméthyl-4-(4-chlorophényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



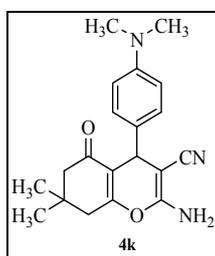
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3410, 2966, 2187, 1682, 1366; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.17 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.49 (s, 2H, NH_2), 4.21 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.15 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.9, 162.4, 158.8, 143.3, 132.0, 129.2, 128.4, 119.8, 113.1, 58.9, 50.5, 40.0, 35.1, 32.1, 28.3, 27.5.

(4j): 2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(3-chloroypényl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



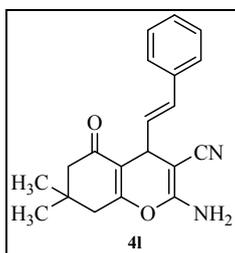
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3304, 2965, 2189, 1650, 1366; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.11-7.37 (m, 4H), 7.07 (s, 2H, NH_2), 4.20 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.24 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.3, 163.8, 159.2, 147.9, 133.5, 130.9, 128.3, 127.3, 126.6, 120.1, 112.8, 58.3, 50.6, 40.3, 36.0, 32.5, 28.9, 27.5.

(4k): 2-Amino-4-(4-(diméthylamino)phényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



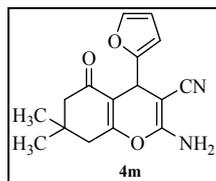
IR (KBr, cm^{-1}) 3391, 2966, 2191, 1655, 1369; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.93 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.74 (s, 2H, NH_2), 6.61 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.18 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 2.09 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.0, 162.1, 158.1, 149.5, 132.9, 128.2, 120.3, 112.6, 59.5, 50.6, 40.2, 39.5, 32.2, 29.0, 27.3.

(4l): 2-Amino-4-styryl-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



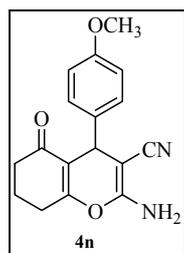
IR (KBr, cm^{-1}) 3386, 2962, 2186, 1648, 1369; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.37-7.39 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.06 (s, NH_2), 6.10 (s, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.83 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.29 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 2.23 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.0, 162.1, 159.1, 149.5, 132.9, 128.2, 120.3, 112.6, 55.5, 50.6, 40.2, 39.5, 32.2, 28.0, 27.3.

(4m): 2-Amino-4-(2-furyl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



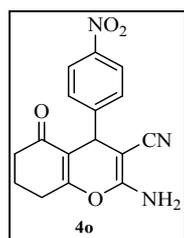
IR (KBr, cm^{-1}) 3396, 2966, 2196, 1660, 1362; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.48 (s, 1H), 6.32-6.33(dd, 1H), 6.05 (d, 1H), 7.08 (s, 2H, NH_2), 4.33 (s, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.30 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.9, 163.7, 159.7, 155.7, 141.7, 120.5, 110.4, 110.5, 105.04, 55.44, 50.3, 40.4, 39.4, 32.2, 28.8, 27.6.

(4n): 2-Amino-4-(4-méthoxyphenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



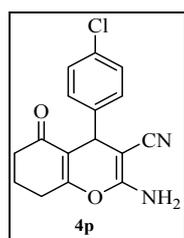
IR (KBr, cm^{-1}) 3391, 2966, 2191, 1655, 1369; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.93 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.74 (s, 2H, NH_2), 6.61 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.04-1.83 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.4, 162.7, 158.1, 149.5, 137.9, 128.7, 120.2, 114.8, 59.5, 55.6, 50.6, 40.2, 34.9, 32.2, 29.0, 27.3.

(4o): 2-Amino-4-(4-nitrophényl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



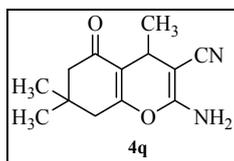
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3384, 2982, 2195, 1690, 1516, 1346; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.10 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.63 (s, 2H, NH_2), 4.37 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 2H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.0, 164.8, 158.9, 152.0, 146.6, 128.7, 123.6, 119.54, 113.6, 57.8, 39.6, 36.6, 35.9, 27.1, 20.1.

(4p): 2-Amino-7,7-diméthyl-4-(4-chlorophényl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



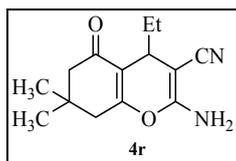
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3476, 2976, 2187, 1686, 1359; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.22 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.20 (s, 2H, NH_2), 4.65 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 2H) ; ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.3,168.9,158.3,143.3,132.0, 129.2,128.4, 119.8, 113.1, 58.9, 50.5, 40.0, 33.1, 32.1, 28.3, 27.5.

(4q): 2-Amino-7,7-diméthyl-4-méthyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



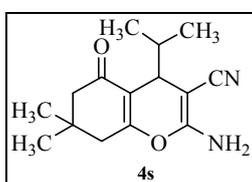
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3379,2970, 2191, 1651, 1377 ; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 5.83 (s, 2H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 201.5, 166.7, 163.6, 124.8, 119.7, 64.8, 55.5, 36.7, 33.5, 32.7, 32.2, 29.5, 27.4.

(4r): 2-Amino-7,7-diméthyl-4-éthyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



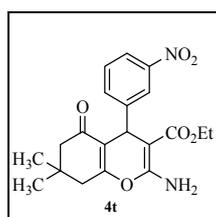
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3418, 2962, 2191, 1655, 1380; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.16 (s, 2H, NH_2), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.66 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 201.3, 168.1, 164.9, 125.1, 117.6, 61.3, 55.5, 36.7, 35.1, 33.9, 32.1, 31.8, 13.6.

(4s): 2-Amino-7,7-diméthyl-4-isobutyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile.



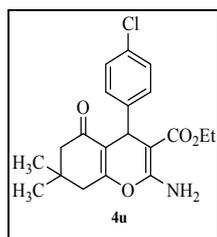
IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3422, 2966, 2368, 1655, 1381; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.37 (s, 2H), 3.11 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.64 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 201.1, 168.4, 166.1, 126.2, 118.8, 58.1, 55.5, 40.2, 38.3, 36.7, 36.7, 36.2, 34.1, 32.7, 31.9, 30.6, 25.1, 21.7.

(4t): 2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(3-nitrophényl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carboxylate d'éthyle.



IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3402, 2966, 2195, 1651, 1369; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.11 (m, 1H), 7.99 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.38 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.31 (s, 2H, NH_2), 4.80 (s, 1H), 4.03 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.27 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 2.15 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 1.15 (t, $J=7$, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 196.5, 168.8, 162.3, 158.6, 148.7, 134.3, 128.1, 123.5, 119.7, 112.7, 59.2, 50.0, 40.7, 34.6, 32.4, 28.4, 26.8, 14.21.

(4u): 2-Amino-7,7-diméthyl-4-(4-chlorophényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carboxylate d'éthyle.



IR (KBr, cm^{-1}) ν : 3476, 2976, 2187, 1686, 1359; ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.20 (s, 2H, NH_2), 4.65 (s, 1H), 4.02 (q, $J=7$, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.23 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 2.13 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 1.14 (t, $J=7$, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 195.9, 162.4, 158.8, 143.3, 132.0, 129.2, 128.4, 119.8, 113.1, 58.9, 50.5, 40.0, 35.1, 32.1, 28.3, 27.5.

Bibliographie:

- 1- (a) Domling, A.; Ugi, I. *Angew Chem. Ed.* **2000**, 39, 3168. (b) Brase, S.; Gif. Knepper, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2415. (c) Orra, R. V. A. *synthesis* **2003**, 1471. (d) Blame, G.; Monteiro, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101.
- 2- Beck, B.; Hess, S.; Domling. *A. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1701.
- 3- (a) Andreani, L. L. *E. Boll. Chim. Farm.* **1960**, 99, 583.
- 4- Hatakeyama, S.; Ochi, N.; Numata, H.; Takano, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1202.
- 5 - El-Saghier, A. M. M.; Naili, M. B.; Rammash, B. K.; Saleh, N. A.; Kredan, K. M. *Arkivoc*, **2007**, 16, 83.
- 6- Kumar, R. R.; Rerumal, S.; Senthilkumar, P.; Yoreshwari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6459.
- 7- Failamb, I. J. S.; Marrison, I. R.; Dickinson, J. M.; Lu, f. J.; Schmidt, J. P. *Bioorg Med. Chem.* **2004**, 12, 4285.
- 8- Aytemir, M. D.; Erol, D. D.; Hider, R. C.; Turk, O. M. J. *Org. Chem.* **2003**, 27, 757.
- 9- Kidwal, M.; Saxena, S.; Khan, M. K. R.; Thukral, S. S. *Bioorg. Med Chem Lett.* **2005**, 15, 4295.
- 10- Foye, W. O. *Principidi Chimica Farmaceutica Piccin; Padova; Italy*. **1991**, 4, 416.
- 11- Andreni, L. L.; Lapi E. E. *Ball. Chim. Farm.* **1990**, 1999, 583.
- 12- Zhang, Y. L.; Chen, B. Z.; Zhang, K. Q.; Xu, M. L.; Lei, X. H.; Yao, X.; Due, B. *Chem. Abstract.* **1982**, 96, 135.
- 13- Bonsibrone, L.; Loy, G.; Secci, D.; Calignano, A. *Eur. J. of Med. Chem.* **1993**, 28, 517.
- 14- Witte, E. C.; Neubert, P.; Roesch, A.; Ger., D. E. *Chem Abstract.* **1986**, 104, 224.
- 15- Arnesto, D.; Horspool, W. M.; Martin, D.; Ramos, A.; Seane, C. *J. Org Chem.* **1989**, 54, 1202.
- 16- Konkoy, C. S.; Fick, D. B.; Cai, S. X.; Lan, N. C.; Keana, J. F. W. *PCT Int. Appl.* **2000**, WO 0075123.
- 17- Konkoy, C. S.; Fick, D. B.; Cai, S. X.; Lan, N. C.; Keana, J. F. W. *Chem. Abstract* **2000**, 134, 29313.
- 18- Hatakeyama, S.; Ochi, N.; Numata, H.; Takano, S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1988**, 1202.
- 19- Cingolant, G. M.; Pignini, M. *J. Med. Chem.* **1977**, 12, 531.
- 20- Morinaka, Y.; Takahashi, K. *JPN Patent JP.* **1977**, 52017498.
- 21- Write, E. C.; Neubert, P.; Roesch, A. *Ger. Offen. DE.* **1986**. 34277985.

- 22- S. Ōmura, F.; Kuno, K.; Otaguro, T.; Sunazuka, K.; Shiomi, R.; Masuma, Y.; Iwai, J. *Antibiot.* **1995**, *48*, 745.
- 23- Isaka, M.; Tanticharoen, M.; Kongsaree, P.; Thebtaranonth, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4803.
- 24- Roll, D.M.; Manning, J.K.; Carter, G.T. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 635.
- 25- Bhat, S.V. ; Bajwa, B.S. ; Dornauer, H. ; Souza, N.J. ; Fehlhaver, H-W. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1669.
- 26- Kashiwada, Y. ; Yamzaki, K. ; Ikeshiro, Y. ; Yamagishi, T. ; Fujioko, T. ; Mihashi, K. ; Mizuki, K. ; Cosentino, L.M. ; Fowke, K. ; Morris-Natschke, S.L. ; Lee, K-H. *Tetrahedron.* **2001**, *57*,1559.
- 27- Tomoda, H.; Tabata, N.; Yang, D.J.; Namatame, I.; Tanaka, H.; Ōmura, S.; Kaneko, T. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 292.
- 28- Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Zhao, J.; Crogan-Grundy, C.; Xu, L.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Denis, R.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. X. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2858.
- 29- Chandrasekhar, S.; Harvey, A. K.; Dell, C. P.; Ambler, S. J.; Smith, C. W. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *273*, 1519.
- 30- Heravi, M. M.; Derikvand, F.; Haghighi, M.; Bakhtiari, Kh. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 297.
- 31- Schmitt, C. A.; Lowe, S. W. *J. Pathol.* **1999**, *187*,127.
- 32- Lowe, S. W.; Cepero, E.; Ewan, G. *Nature.* **2004**, *432*, 307.
- 33- Juin, P.; Geneste, O.; Raimbaud, E.; Hickman. *J. A. Biochim. Biophys. Acta.* **2004**, *1644*, 251.
- 34- Letai, A. *Trends Mol. Med.* **2005**, *11*, 442.
- 35- (a) Wang, J.-L.; Liu, D.; Zhang, Z.-J.; Shan, S.; Han, X.; Srinivasula, S. M.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Huang, Z. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97*, 7124. (b) Huang, Z.; Hui, D.; Han, X.; Zhang, Z.; Wang, J. *PCT Int. Appl. Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 117566.
- 36- (a) Manero, F.; Gautier, F.; Gallenne, T.; Cauquil, N.; Gré'e, D.; Cartron, P.-F.; Geneste, O.; Gré'e, R.; Vallette, F. M.; Juin, P. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 2757. (b) Fesik, S. W. *Nature Rev Cancer .* **2005**, *5*, 876.
- 37- Oliver, L.; Mahe, B.; Gré'e, R.; Vallette, F. M.; Juin, P. *Leukemia Res.* **2007**, *31*, 859.
- 38- Doshi, J. M.; Tian, D.; Xing, C. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 919 .
- 39- Doshi, J. M.; Tian, D.; Xing, C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7731.

- 40- Danielle, G. ; Samuel, V. ; Vijay, L. ; Manthathi . ; Frédéric, C. ; Guillaume, V. ; Florence, M. ; Philippe, J. ; René, G. *Tetrahedron Letters*. **2008**, *49*, 3276.
- 41- Guttman, R.; Altman, R. D.; Nielsen, N. H. *Arch. Fam. Med.* **1999**, *8*, 347.
- 42- Schroder, H.; Giacobini, E.; Struble, R. G.; Zilles, K.; Maelicke, A. *Neurobiol. Aging*. **1991**, *12*, 259.
- 43- Perry, E. K.; Morris, C. M.; Court, J. A.; Cheng, A.; Fairbairn, A. F.; McKeith, I. G.; Irving, D.; Brown, A.; Perry, R. H. *Neuroscience* . **1995**, *64*, 385.
- 44- Wilcock, G. K.; Lilienfeld, S. *Gaens, E. BMJ*. **2000**, *321*, 1445.
- 45- Lahiri, D. K.; Rogers, J. T.; Greig, N. H.; Sambamurti, K. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 3111.
- 46- (a) Bryson, H. M.; Benfield, P. *Drugs Aging*. **1997**, *10*, 234. (b) Scout, L. J.; Goa, K. L. *Drugs*. **2000**, *60*, 1095. (c) Enz, A.; Amstutz, R.; Boddeke, H.; Gmelin, G.; Malanowski. *J. Prog. Brain Res.* **1993**, *98*, 431.
- 47- Maelicke, A.; Schrattenholz, A.; Samochocki, M.; Radina, M.; Albuquerque. *E. Behav. Brain Res.* **2000**, *113*, 199.
- 48- Arias, E.; Ale's, E.; Gabila'n, N. H.; Cano-Abad, M. F.; Villarroya, M.; Garcia, A. G.; Lo'pez, M. G. *Neuropharmacology* . **2004**, *46*, 103.
- 49- Arias, E.; Gallego-Sandi'n, S.; Villarroya, M.; Garcia, A. G.; Lo'pez, M. G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *315*, 1346.
- 50- (a) Summers, W. K.; Majovski, L. V.; Marsh, G. M.; Tachiki, K.; Kling, A. N. *Eng. J. Med.* **1986**, *315*, 1241. (b) Sahakian, B. J.; Owen, A. M.; Morant, N. J.; Eagger, S. A.; Boddington, S.; Crayton, L. *Psychopharmacology* . **1993**, *110*, 395.
- 51- Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. *W. JAMA* .**1994**, *271*, 992.
- 52- Rosini, M.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Bolognesi, M. L.; Hrelia, P.; Minarini, A.; Tarozzi, A.; Melchiorre. *C. J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 360.
- 53- Choi, D. W. *Trends Neurosci.* **1988**, *11*, 465.
- 54- (a) Marco, J. L.; Marti'nez-Grau. *A. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3165. (b) Marco, J. L.; de los Rios, C.; Carreiras, M. C.; Banos, J. E.; Badia, A.; Vivas, N. *M. Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 727. (c) de los Rios, C.; Marco, J. L.; Carreiras, M. C.; Chinchon, P. M.; Garcia, A. G.; Villarroya. *M. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2077. (d) Marco, J. L.; de los Rios, C.; Carreiras, M. C.; Banos, J. E.; Badia, A.; Vivas. *N. M. Arch. Pharm.* **2002**, *7*, 347. (e) Marco, J. L.; de los Rios, C.; Garcia, A. G.; Villarroya, M.; Carreiras, M. C.; Martins, C.; Eléuterio, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, *F. J. Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2199. (f) de los Rios, C.; Arias, E.; Leon, R.; Garcia, A. G.; Marco, J. L.; Villarroya, M.; Lopez, M.

G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *310*, 987. (g) Leon, R.; Marco-Contelles, J.; Garcia, A. G.; Villarroya. *M. Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1167. (h) Leon, R.; Garcia Lopez, M.; Garcia, A. G.; Villarroya, M.; Marco-Contelles, J. unpublished results.

55- Gallo, V.; Kingsbury, A.; Balazs, R.; Jorgensen, O. *S. J. Neurosci.* **1987**, *7*, 2203.

56- Collins, F.; Lile. *J. D. Brain Res.* **1989**, *502*, 99.

57- Collins, F.; Schmidt, M. F.; Guthrie, P. B.; Kater, S. B. *J. Neurosci.* **1991**, *11*, 2582.

58- Cheng, C. C.; Yan, S. *J. Org. React.* **1982**, *28*, 37.

59- Kuthan, J. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1995**, *62*, 20.

60 - Sabry N.M.; Mohamed, H.N.; Khattabe.E.S.; Motlaq.S.; El-Agrody. A.M. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2011**, *46*, 765.

61- Kidwai. M.; Shilpi. S.; Khalilur.M.R.K.; Rahman. K & Sharanjit. S. *Thukralb.Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2005**, *15*, 4295.

62- Couch, R. B.; Fields, B. N., Knipe, D. M. Eds., *4th ed.*; Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, PA. **2001**, 777.

63- Andries, K.; Dewindt, B.; Snoeks, J.; Wouters, L.; Moereels, H.; Lewi, P. J.; Janssen, P. A. *J. J. Virol.* **1990**, *64*, 1117.

64- Andries, K.; Dewindt, B.; Snoeks, J.; Willebrords, R.; Stokbroekx, R.; Lewi, P. J. *Antiviral Res.* **1991**, *16*, 213.

65- Rotbart, H. A. *Antiviral Res.* **2002**, *53*, 83.

66- Pallansch, M. A.; Roos, R. P. In *Virology*; Fields, B. N., Knipe, D. M. Eds., *4th ed.*; Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, PA. **2001**, 723.

67- McMinn, P. C. *FEMS Microbiol. Rev.* **2002**, *26*, 91.

68- Ho, M.; Chen, E. R.; Hsu, K. H.; Twu, S. J.; Chen, K. T.; Tsai, S. F.; Wang, J. R.; Shih, S. *R. N. Eng. J. Med.* **1999**, *341*, 929.

69- AbuBakar, S.; Chee, H. Y.; Al-Kobaisi, M. F.; Xiaoshan, J.; Chua, K. B.; Lam, S. K. *Virus Res.* **1999**, *61*, 1.

70- McMinn, P. C.; Lindsay, K.; Perera, D.; Chan, H. M.; Chan, K. P.; Cardoso, M. J. *J. Virol.* **2001**, *75*, 7732.

71- McMinn, P. C.; Stratov, I.; Nagarajan, L.; Davis, S. *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *32*, 236.

72- De Palma, A. M.; Vliegen, I.; De Clercq, E.; Neyts. *J. Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 823.

73- Cinzia, C.; Nicoletta, D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2010**, *18*, 6480.

- 74- Green, G.R.; Evans, J.M.; Vong, A.K.; Ktritsky, A.R.; Rees, C.W. *E.F.V. Scriven (Eds.), Comprehensive heterocyclic chemistry II, 5, Pergamon Press, Oxford. 1995*, 469.
- 75- W.O. Foye. *Principi di Chemico Farmaceutica, Piccunm Italy. 1991*, 416.
- 76- Bonsignore, L.; Loy, G.; Secci, D.; Calignano, A. *J. Org. Chem. 1993*, 28, 517.
- 77- Andreani, L.L.; Lepi, E. *Bull. Chim. Farm. 1960*, 99, 583.
- 78- Konkoy, C.S.; Fick, D.B.; Cai, S.X.; N.C. Lan, J.F.W. Keana, *Chem. Abstr. 2000*, 134, 29313.
- 79- Konkoy, C.S.; Fick, D.B.; Cai, S.X.; Lan, N.C.; Keana, J.F.W. *PCT Int. Appl. 2000*, 75, 123.
- 80- Hatakeyama, S.; Ochi, N.; Numata, H.; Takano, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1988*, 1202.
- 81- Wang, X.S.; Tu, S.T.; Yao, C.S. *Synth. Commun. 2003*, 33, 119.
- 82- Arnesto, D.; Horspool, W.M.; Martin, N.; Ramos, A.; Seaone, C. *J. Org. Chem. 1989*, 54, 3069.
- 83- Hudlicky, T. *Chem. Rev. 1996*, 3, 96.
- 84- Saeed, B.; T. Amani, B.; Mohammad, A.; Barahman, M. *Synlett. 2006*, 2, 263.
- 85- Ochiai, M.; Oshima, K.; Masaki, Y. *Tet. Lett. 1991*, 32, 7711.
- 86- Jin, T. S.; Jin, C. X.; Wang, A-Q.; Wang, X.; Jiang, Z.; Li, T-S. *Synlett. 2004*, 5, 871.
- 87- Jin, T. S.; Jin, C. X.; Wang, S.J.; Li., T. S.; Song, X. R. *Synlett. 2003*, 13, 2001.
- 88- Hekmatshoar, R.; Majedi, S.; Bakhtiari, K. *Catalysis Comm. 2008*, 9, 307.
- 89- Seifi, M.; Sheibani, H. *Catal. Lett. 2008*, 126, 275.
- 90- Babu, N. S.; Pasha, N.; Venkateswara Rao, K. T.; SaiPrasad, P.S.; Lingaiah, N. *Tet. Lett. 2008*, 49, 2730.
- 91- Kaupp, G.; Naimi-Jamal, M.; Schmeyers. *J. Tertrahedron. 2003*, 59, 3753.
- 92- Bhyyan, P. J.; Devi, I. *Lett. 2004*, 5, 8625.
- 93- Yuan, G.; Shujang, T.; Tuanjie, L.; Xiaojing, Z.; Songlei, Z.; Fang, F.; Daqing, S. *Syn.Comm. 2007*, 37, 3961.
- 94- Rahman, A.E.; Naglaa, M.; Kateb, E.; Ahmed, A.; Mady, M.F. *Syn.Comm. 2007*, 37, 1097.

- 95- Shabaani. A. ; Sima, S. ; Zahra. B. ; Abb, R. *Catal Lett.* **2005**, *104*, 39.
- 96- Balalaie, S. ; Bararjanian. M. ; Sheikh, A. ; Masoumeh, H.; Shohreh, S.P.*Syn. Comm*, **2007**, *37*, 1097.
- 97- Bhosale, R. S.; Magar, C.V.; Olanke, K.S.; Mane, S. B.; Choudhary, S.S.; Pawar, P.P. *Syn. Comm.* **2007**, *37*, 4353.
- 98- Sastry, B.S;Sabitha, G.; Arundhathi, K.; Sudhakar, K.; Yadav,J. S.*Syn. Commu.* **2009**, *39*, 433.
- 99- Fotouhi, L. ; Heravi, M .M.; Fatehi, A. ; Bakhtiari, K . *Tet. Lett.* **2004**, *48*, 5379.
- 100- Li, J. T .; Guo , s. b.; Wang, S.X.*Syn. Comm.* **2007**, *37*, 2111.
- 101- Kumar, D.; Reddy, B. V.; Shashwat, S.; Dube, U.; Kapur, S. *Eur. J. of Med. Chem.* **2009**, *44*, 3805.
- 102- Wang, L. M. ; Shao, J. H .; Tian, H.; Wang, Y. H.; Liu, B . *S. J. of Fluo. Chem.* **2006**, *97*, 127.
- 103- Wang , L. M .; Hu.; Hu-Liang Shao, J-H.; Yu, J.; Zhang, L. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *29*, 1139.
- 104- Gao, S.; Tsai, C. H .; Tseng, C.; Yao. C. F. *Tetrahedron* . **2008**, *64*, 9143.
- 105- Tu, S. J.; Jiang, Q. C. ; Miao, C.B. ; Shi, D. Q. ; Wang, X. S.; Gao, Y. *Chin. Org.Chem.* **2003**, *23*, 488.
- 106- Li, J. T.; Xu, W. Z.; Yang, L. C. ;Li, T. S. *Syn.Comm.* **2004**, *34*, 4565.
- 107- Ftouhi, L. ; Hevari, M.M. ; Fatehi, A. ; Bakhtiari, K. *Tetrahedron Letters* . **2007**, *48*, 5379.
- 108- Katkar, S. ; Shriram. ; Lande. ; Karbhari, M. ; Arbad.; Ramao, B. ; Gaikwad.; Tukaram, S. *Chin. J.Chem* . **2011**, *29*, 199.
- 109- Zheng, J. ; Li, Y. *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 280.
- 110- Jin, T.; Wang, A.; Shi, F.; Han, L.; Liu, L.; Li, T. *AKRIVOC.* **2006**, 78.
- 111- D.M.Pore.K.A.Undale.b.b.Dongare.U.V.Desai. *Catal Lett* . **2009**, *132*, 104.
- 112- Niralwad, K.S.; Shelke, K.F.; Sadaphal, S.S.; Shingate, B.B.; Shingare, M.S. *An efficient and Green...y K S Niralwad et al.,Bulletin of the Catalysis Society of India.* **2009**, *8*, 188.
- 113- Davoodnia, A.; Allameh, S.; Fazli, S.; Hoseini, N.T. *Chemical Papers.* **2011**, *65*, 714.

- 114- Devi, I.; Bhuyan, P.J. *Tetrahedron Letters*. **2004**, *45*, 8625.
- 115- Salvi, P.P.; Mandhare, A.M.; Sartrape, A.S.; Pawar, D.K.; Han, S.H.; S.S.Kolekar, S.S. *C.R.Chimie*. **2011**, *14*, 378.
- 116- Rathod, S.; Arbad, B.; Lande, M. *Catalysis*. **2010**, *31*, 631.
- 117- Ghalem, W.; Hilal Sedrati, R.; Benloucif, N.; Berree, F.; Boumoud, B.; Debache, A. *Letters in Organic Chemistry*. **2013**, *10*, 150.
- 118- B. Boumoud.; A. A. Yahiaoui. ; T. Boumoud. ; A. Debache. *J. Chem. Pharm. Res*. **2012**, *4*, 795.
- 119- R.L. Letsinger.; D.B. MacLean. *J. Am. Chem. Soc*. **1963**, *85*, 2230.
- 120- H. Zheng, M. Lejkowski, D.G. Hall *Chem. Sci*. **2011**, *2*, 1305.
- 121- H. Zheng.; D.G. Hall. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 3561.
- 122 - H. Zheng.; R. MacDonald.; D.G. Hall. *Chem. Eur. J*. **2010**, *16*, 5454.
- 123- R. Al-Zoubi.; O. Marion. ; D.G. Hall. *Angew Chem. Int Ed*. **2008**, *47*, 2876.
- 124- K. Arnold.; B. Davies.; D. He' rault.; A. Whiting. *Angew Chem*. **2008**, *47*, 2673.
- 125- For a review on boron-catalysed direct amide formation reactions, see: H. Charville.; D. Jackson.; G. Hodges.; A. Whiting. *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 1813.
- 126- A. Debache.; B. Boumoud.; M. Amimour.; A. Belfaitah.; S. Rhouati.; B. Carboni.; *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 5697.
- 127- A. Debache.; R. Boulcina.; A. Belfaitah.; S. Rhouati.; B. Carboni. *Synlett*. **2008**, 509.
- 128- Gao, S. ; Tsai, C.H. ; Tseng, C. ; Yao, C.F. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 9143.
- 129- Balalaie, S. ; Shiekh-Ahmadi, M. ; Barazjanian, M. *Cat. Commun*. **2007**, *8*, 1724.
- 130- Katkar, S.S.; Lande, M.K.; Arbad, B.R.; Gaikwad, S.T. *Chin. J. Chem*. **2011**, *29*, 199.
- 131- Abdel-Latif, F.F.; Mashaly, M.M.; El-Gawish, E.H. *J. Chem. Res. Synsp*. **1995**, 178.
- 132- Seifi, M. ; Sheibani, H. *Catal. Lett*. **2008**, 275.
- 133- Gurumurthi, S.; Sundari, V.; , Valliappan, R. *E-J. Chem*. **2009**, *6(S)*, S466.
- 134- Klokol, G.V.; Krivokolysko, S.G.; Dyachenko, S.G.; Litvinov, V.P. *E-J. Chem*. **1999**, *35*, 1183.

II.7. Conclusion générale:

L'objectif du présent travail était d'apporter notre contribution au développement des réactions à composants multiples par l'étude du pouvoir catalytiques de nouveaux catalyseurs sur certaines d'entre elles : il s'agit en particulier de la réaction de Hantzsch et de la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes.

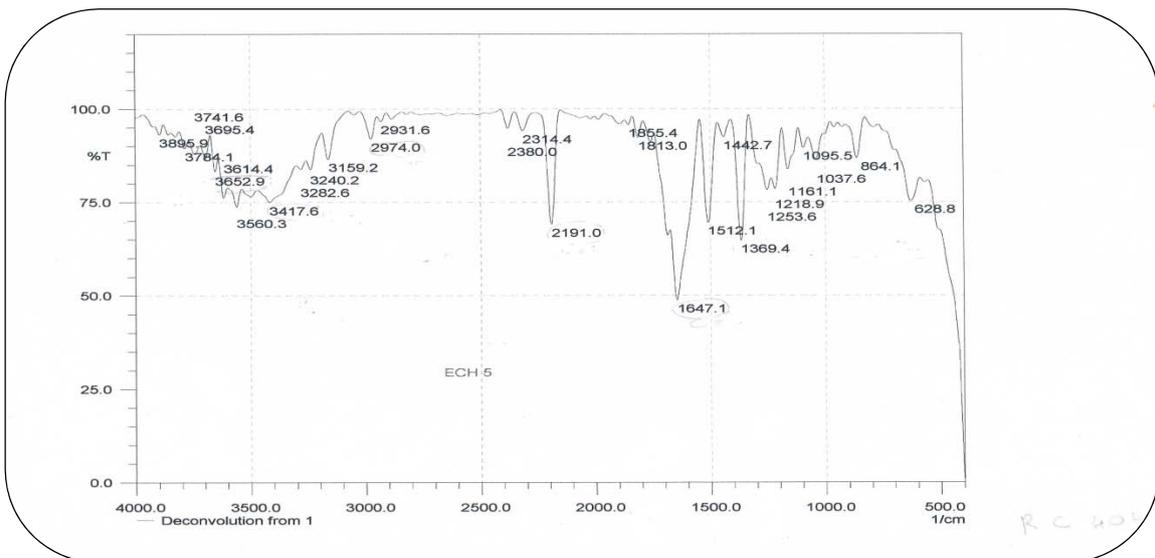
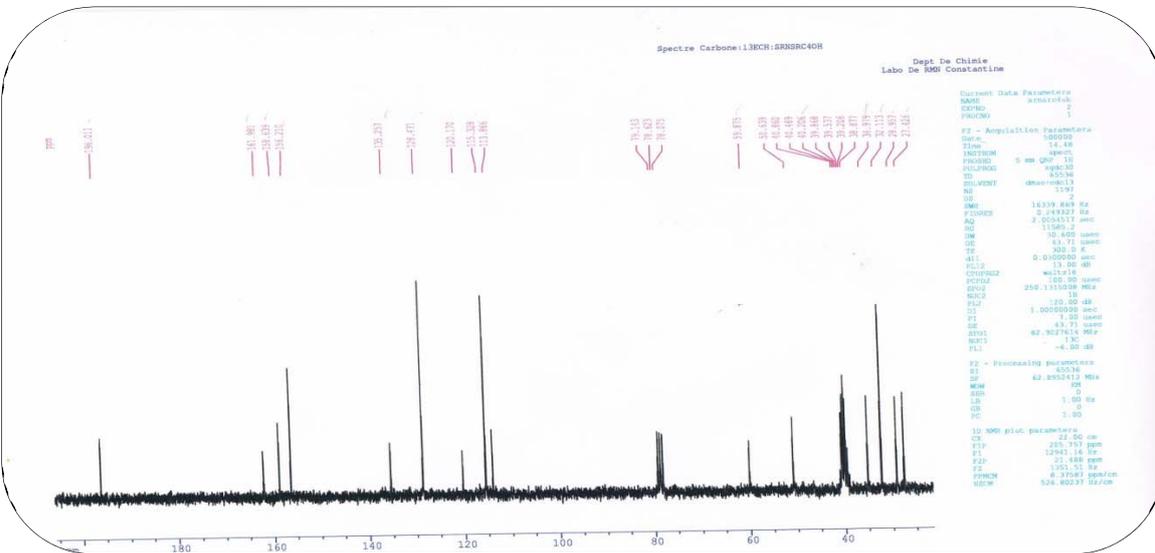
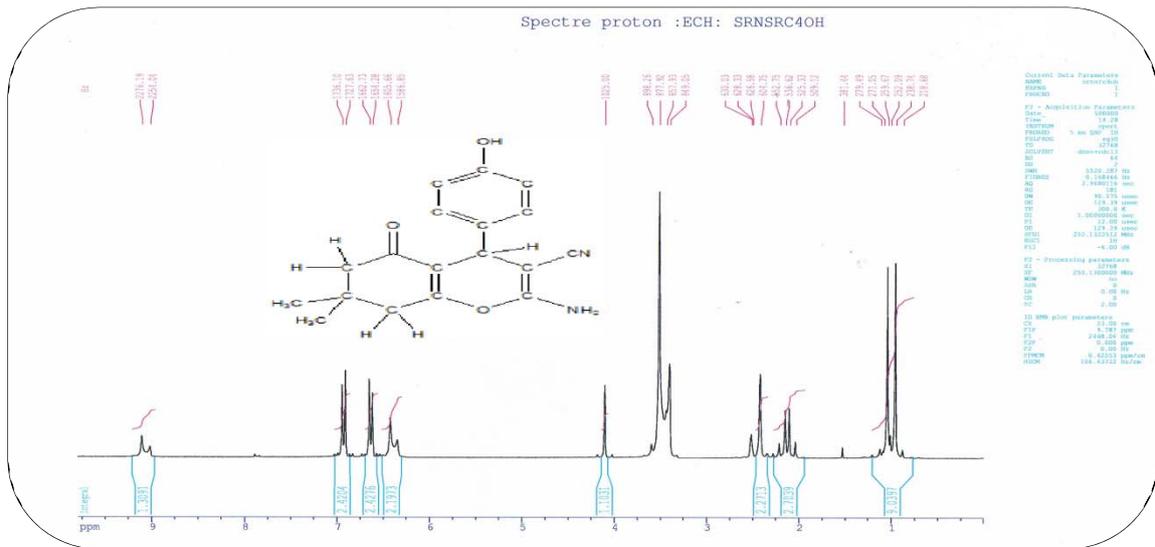
Ainsi dans la première partie de nos travaux, après avoir présenté les intérêts biologiques et médicaux des dérivés de Hantzsch, leurs réactivités et les méthodes significatives de leurs synthèses décrites dans la littérature, nous avons étudié l'effet de trois catalyseurs, qui sont le bismuth triflate, la 2,6-diaminopyridine et la pipérazine, sur cette réaction de polycondensation entre un aldéhyde, un dérivé 1,3-dicarbonylé et l'acétate d'ammonium.

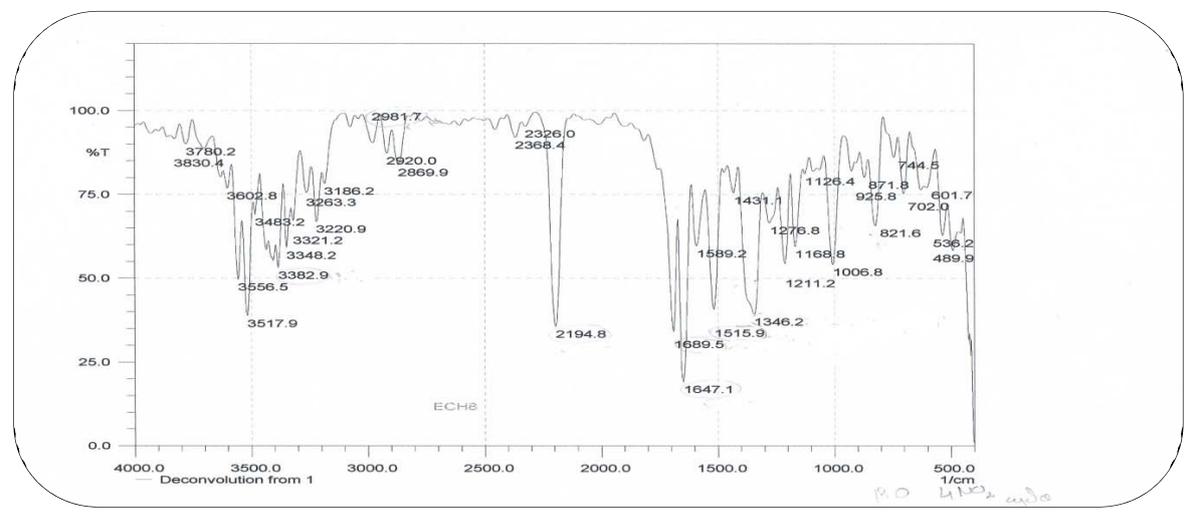
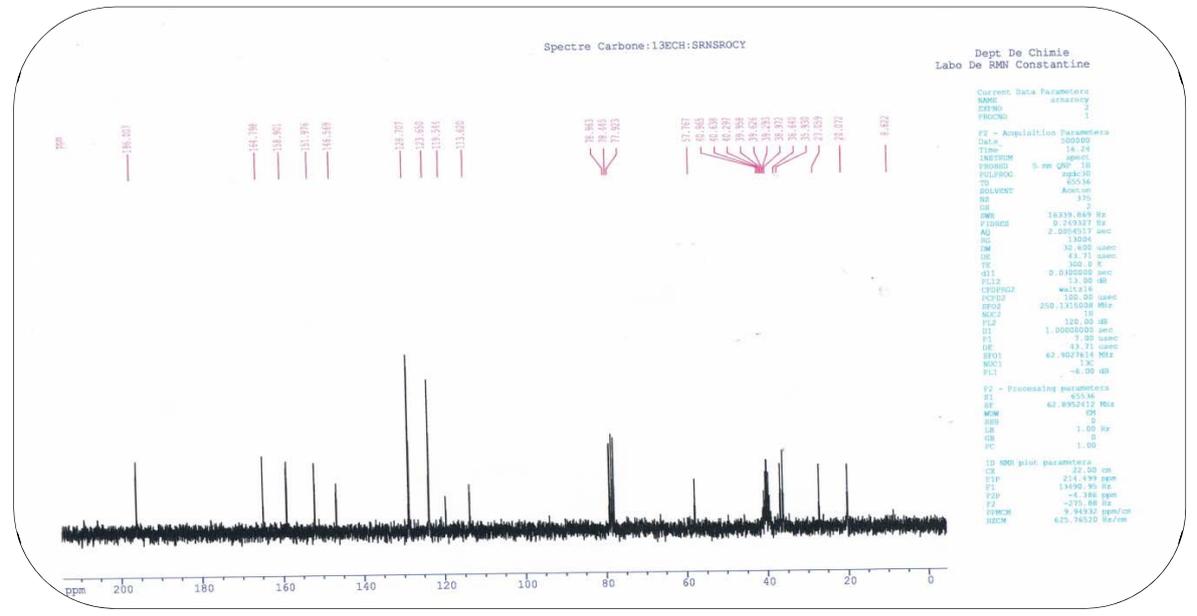
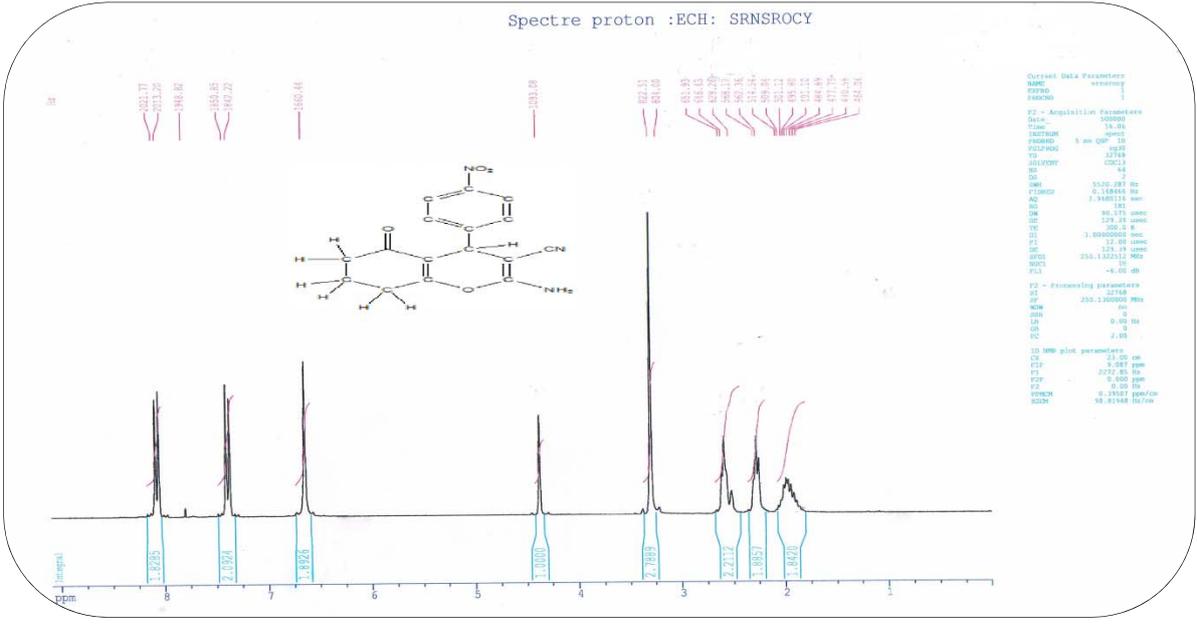
Aussi bien l'acide de Lewis que les deux bases se sont avérés être d'excellents catalyseurs pour ce type de réaction car nous avons obtenu les molécules ciblées avec de bons rendements et des temps de réaction relativement courts. De plus ce sont des réactifs très courants, très peu coûteux et de manipulation aisée.

Dans le deuxième chapitre notre recherche a permis de mettre au point une nouvelle voie d'accès aux tétrahydro[b]benzopyranes, une autre classe d'hétérocycles dotés de propriétés biologiques et médicinales fort intéressantes, en utilisant un catalyseur de type acide de Lewis qui est l'acide phénylboronique qui a l'avantage d'être un catalyseur non toxique, peu coûteux et aisément manipulable. Les rendements obtenus sont bons à excellents.

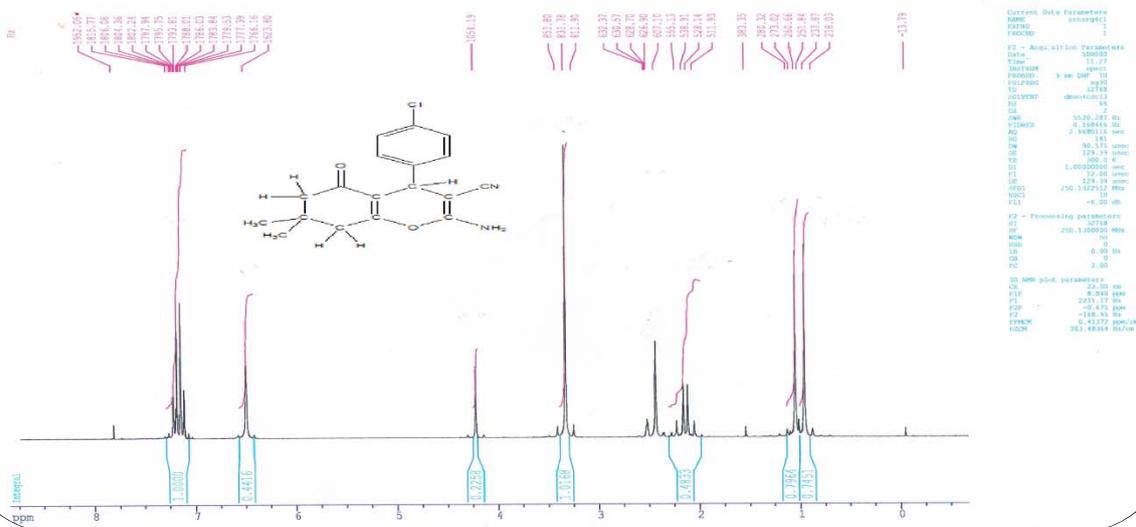
Au terme de nos travaux nous avons enrichi la bibliothèque de trois nouveaux catalyseurs pour la réaction de Hantzsch et nous avons, en particulier, apporté un plus dans la catalyse basique de cette réaction. En effet l'immense majorité des catalyseurs de la réaction de Hantzsch sont de nature acide et donc de nouvelles perspectives dans la catalyse basique sont ouvertes. Par ailleurs, l'utilisation de l'acide phénylboronique dans la synthèse des tétrahydro[b]benzopyranes ouvre la voie à la synthèse asymétrique de ce type de composés car des dérivés asymétriques de l'acide phénylboronique peuvent être utilisés et il est raisonnable d'espérer une induction asymétrique.

ANNEXES

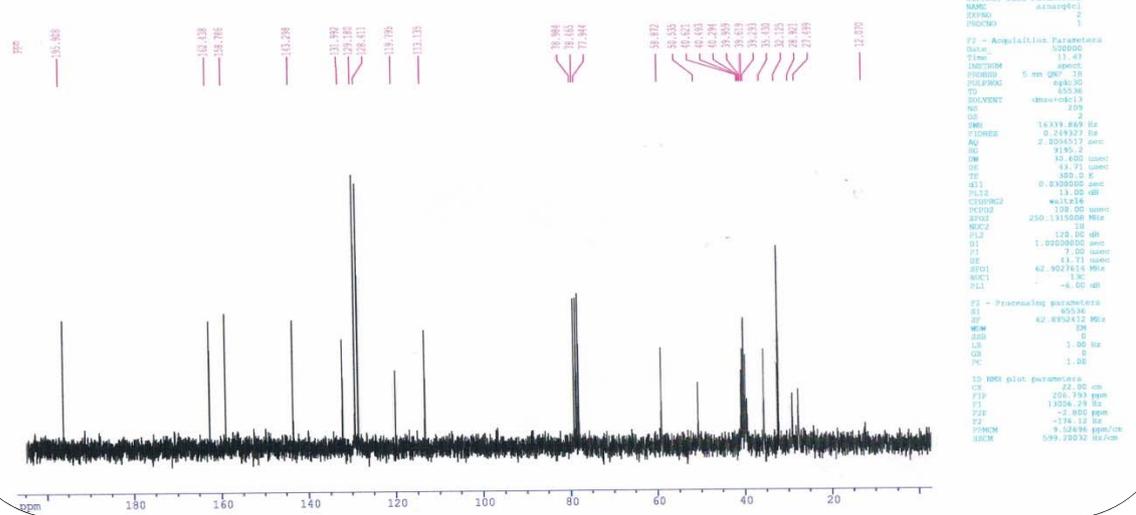




Spectre proton :ECH:SRNSRG4CL



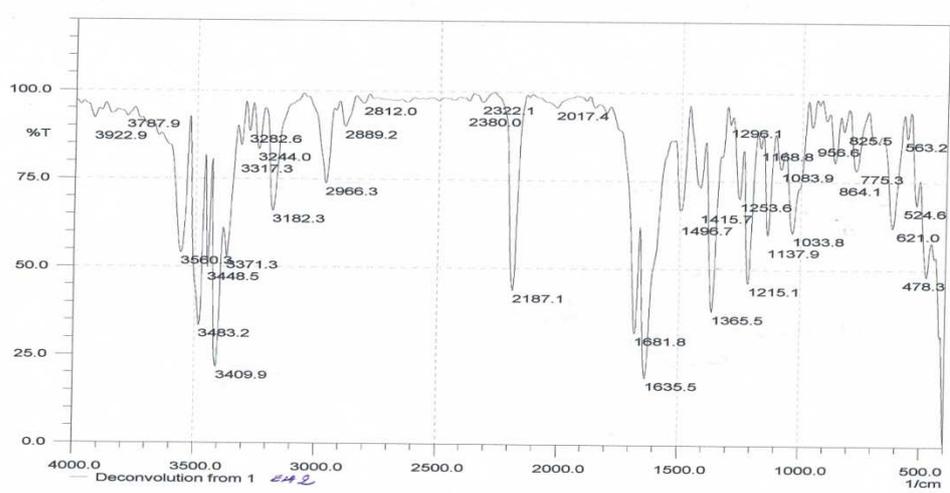
Spectre Carbone:13ECH:SRNSRG4CL

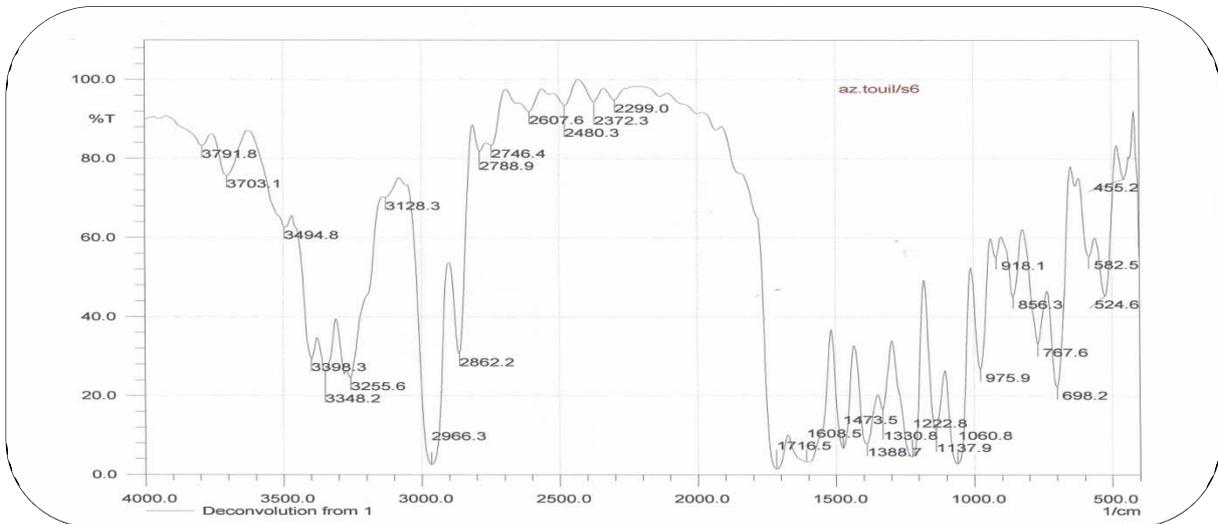
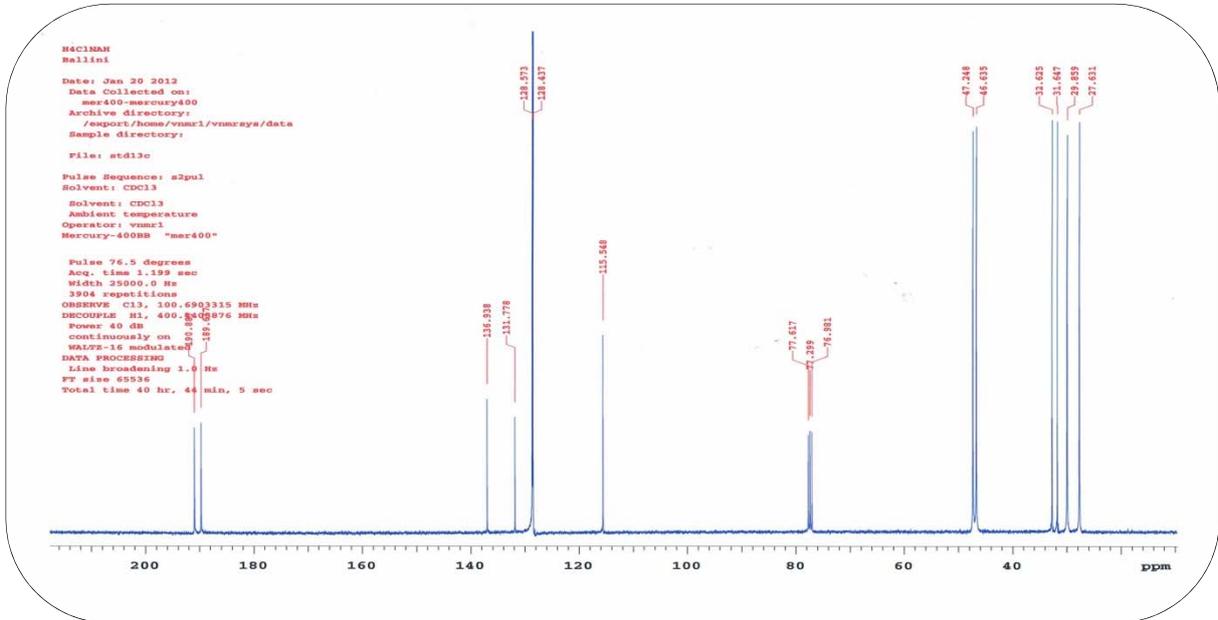
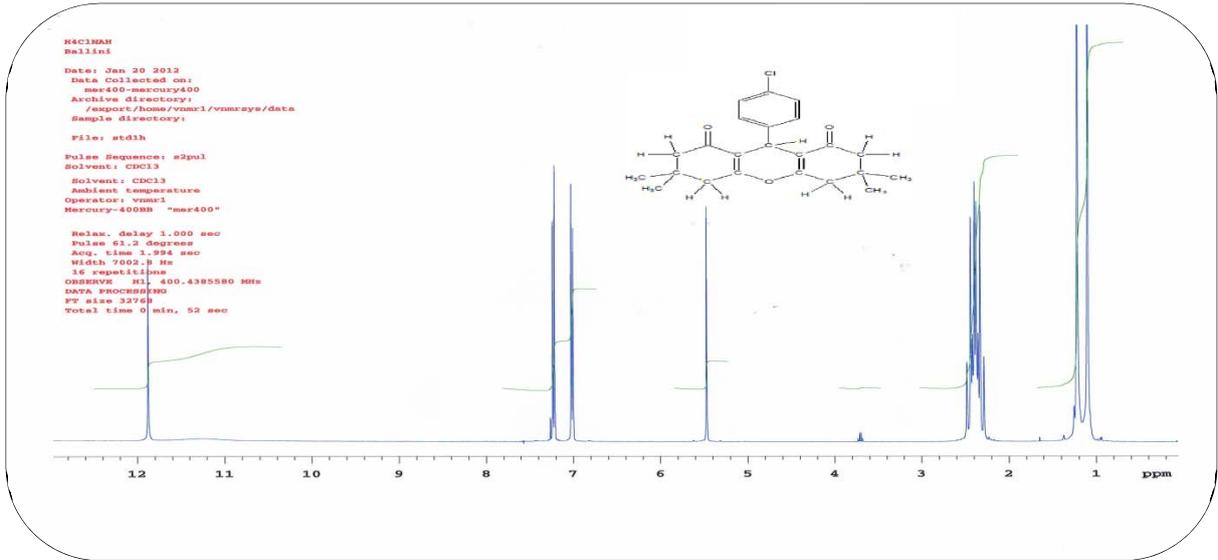


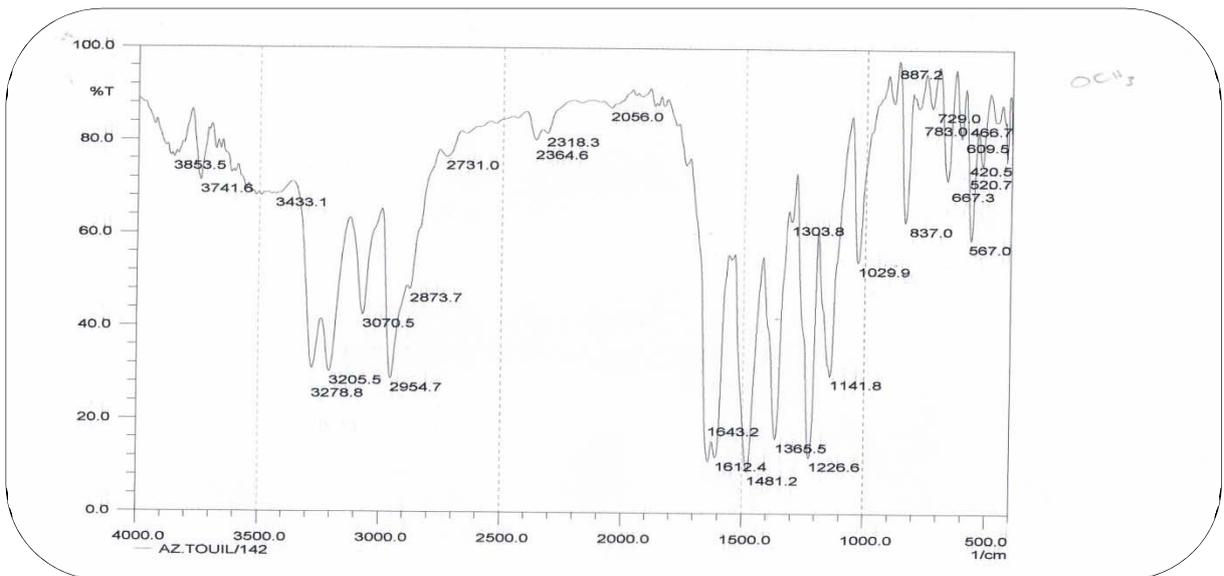
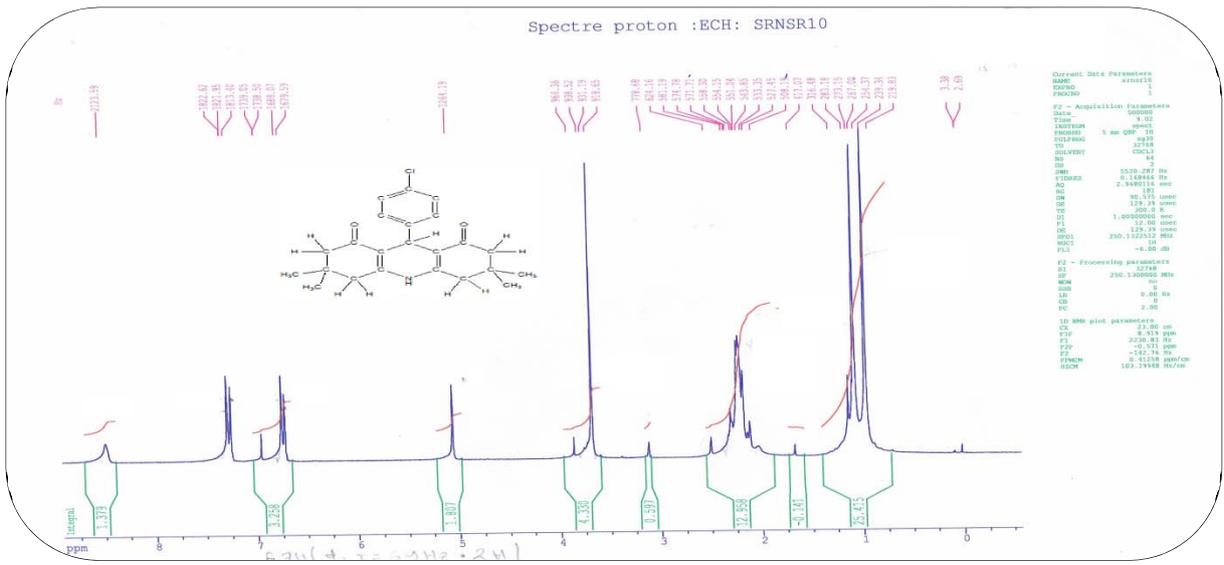
Dept De Chimie
Labo De RMN Constantine

```

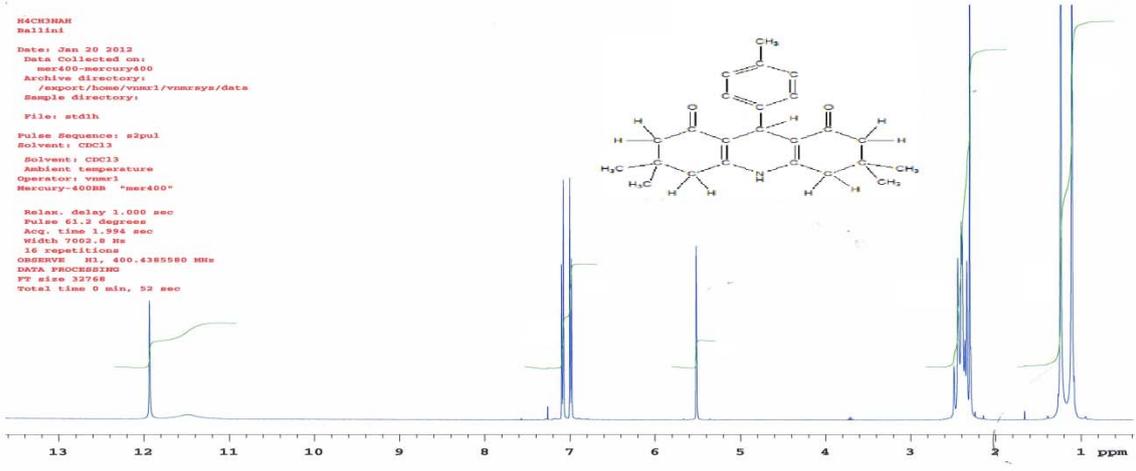
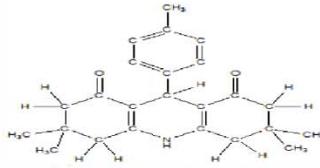
Current Data Parameters
NAME: 13ECH:SRNSRG4CL
EXPNO: 2
PROCNO: 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20080511
Time: 13.27
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm QNP 1H
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: dmso-d6
NS: 2
DS: 2
SWH: 16339.869 Hz
FIDRES: 0.249323 Hz
AQ: 2.0204517 sec
RG: 9195.2
WM: 32.620 uumt
DE: 43.71 uumt
TE: 300.2 K
D1: 0.030000 sec
d12: 13.00 uumt
CSTPRG2: waltz16
NUC1: 13C
NUC2: 1H
P1: 120.00 uumt
PI2: 7.00 uumt
DE: 43.71 uumt
SFO1: 62.897416 MHz
WALTZ: 13C
TE1: -4.00 uumt
F2 - Processing parameters
SI: 65536
SF: 62.897416 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 3.00 Hz
GB: 0
PC: 1.00
ID RMS pt parameters
CP: 22.00 cm
F1P: 200.793 ppm
F1: 13026.29 Hz
PCP: -2.000 ppm
F2: -176.12 Hz
PCPM: 6.41312 ppm/cm
MCM: 599.20032 Hz/cm
    
```



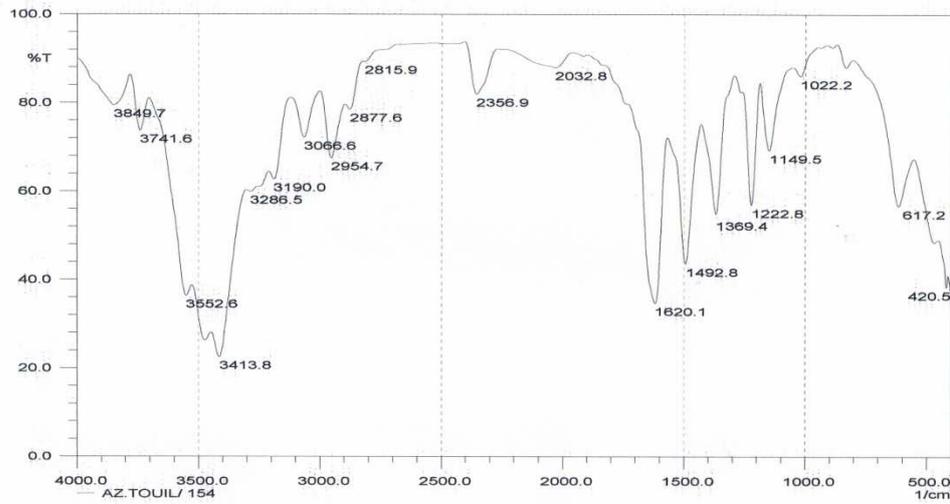
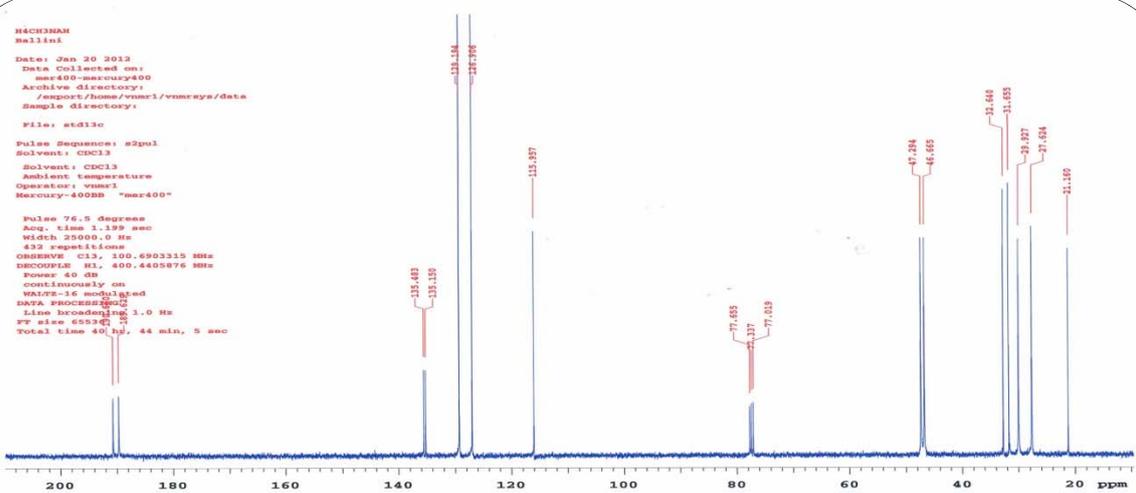




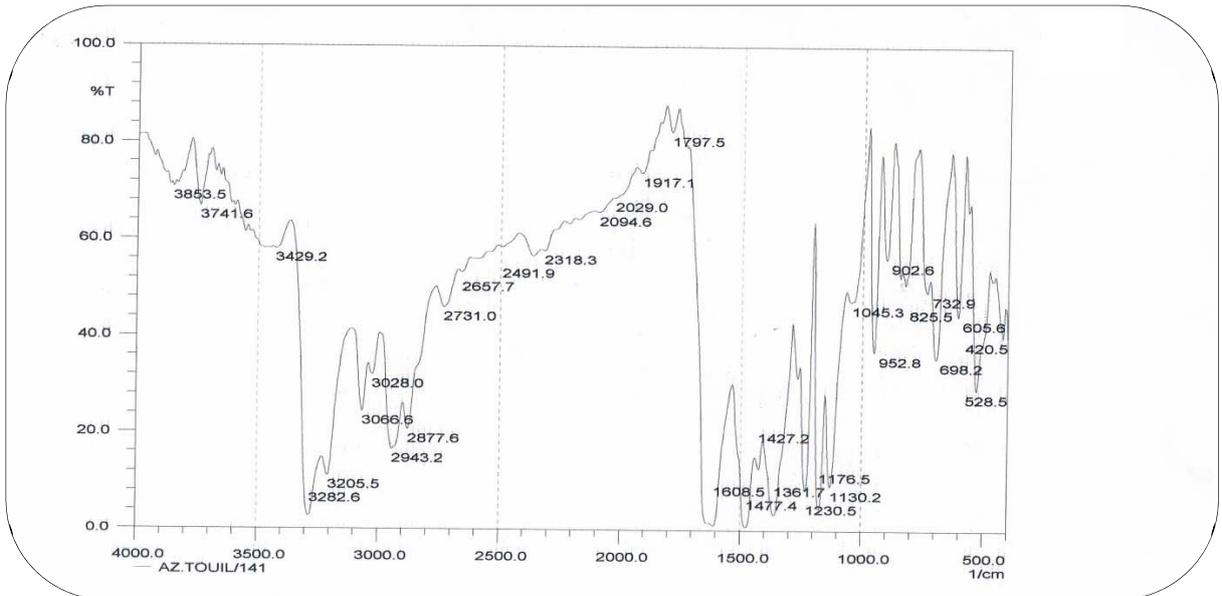
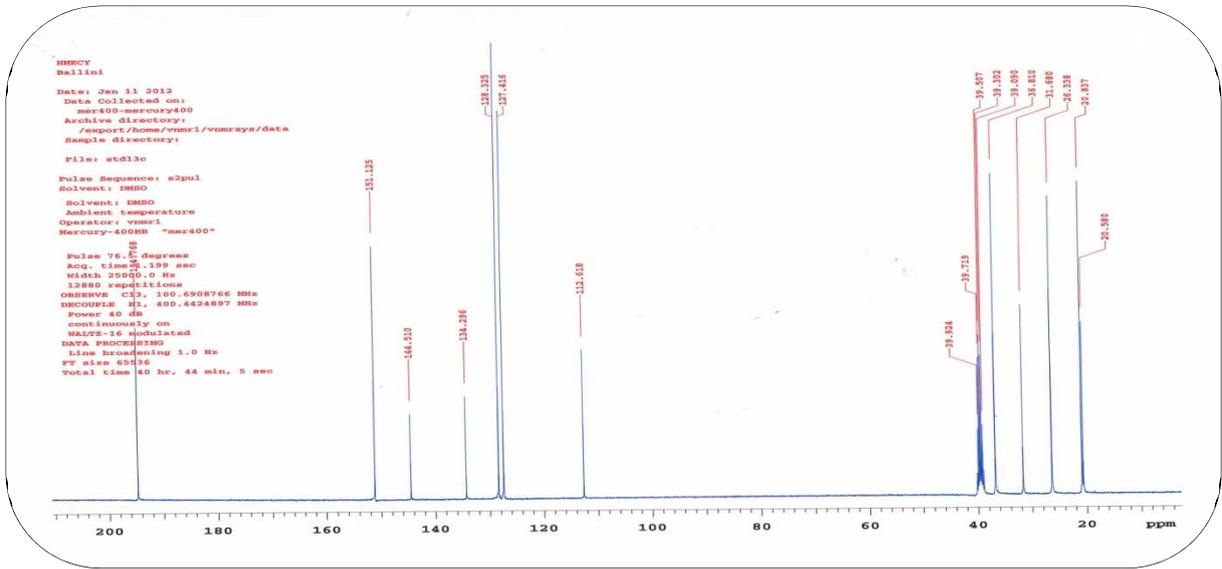
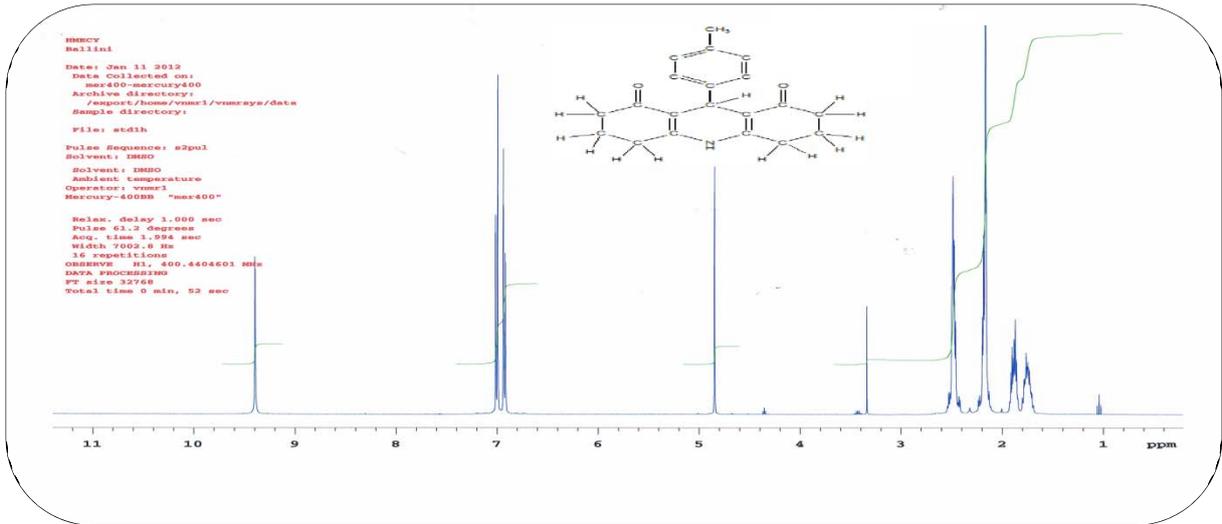
H4C8H8N4
 Mallini
 Date: Jan 20 2013
 Data collected on: mer400-mercury400
 Archive directory: /export/home/vmm1/vmmrays/data
 Sample directory:
 File: std1h
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Operator: vmm1
 Mercury-400BB "mer400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 61.2 Degree
 Acq. time 1.894 sec
 Width 7002.8 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 400.4365580 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 53 sec

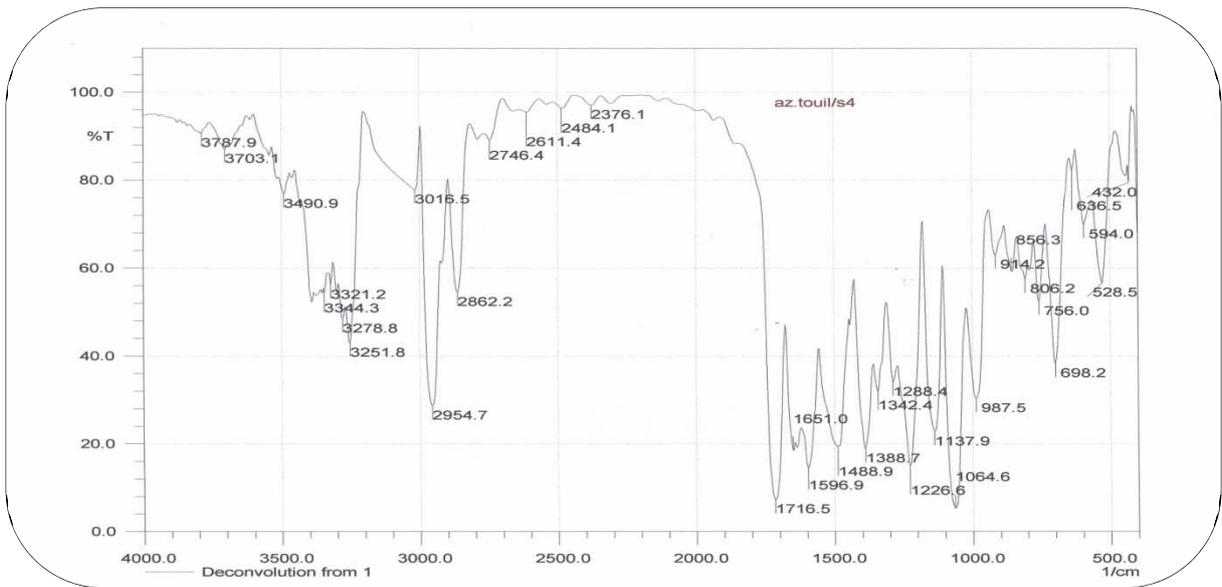
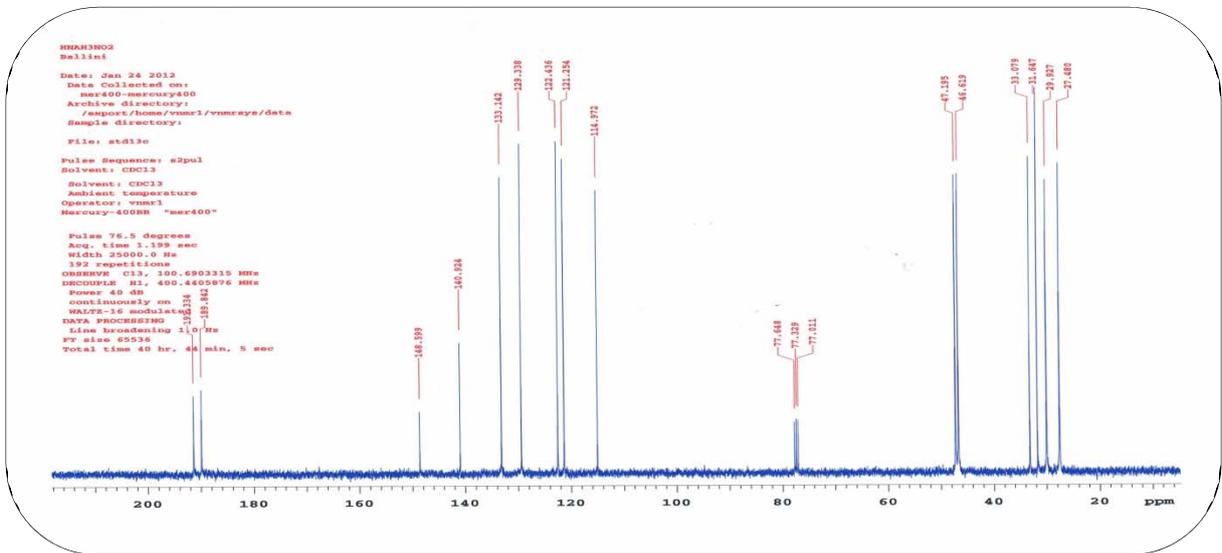
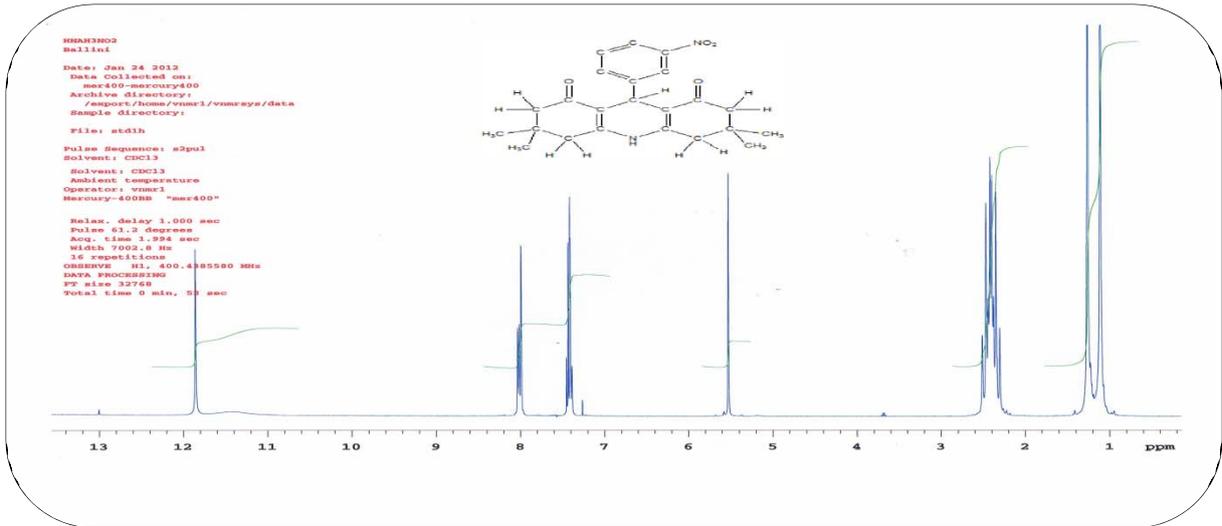


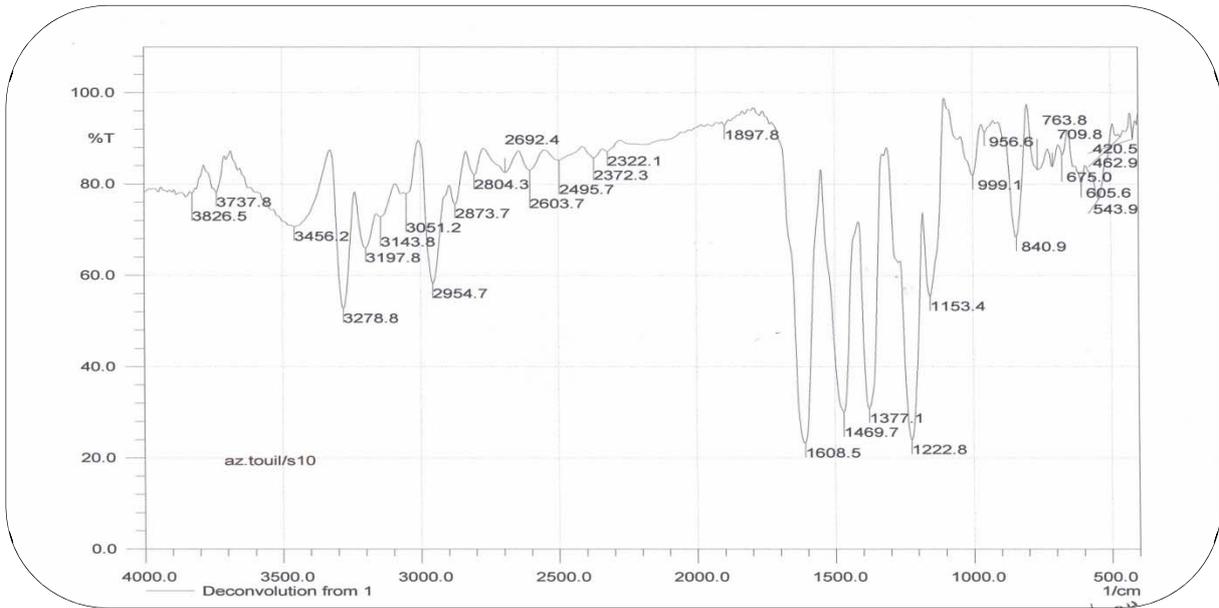
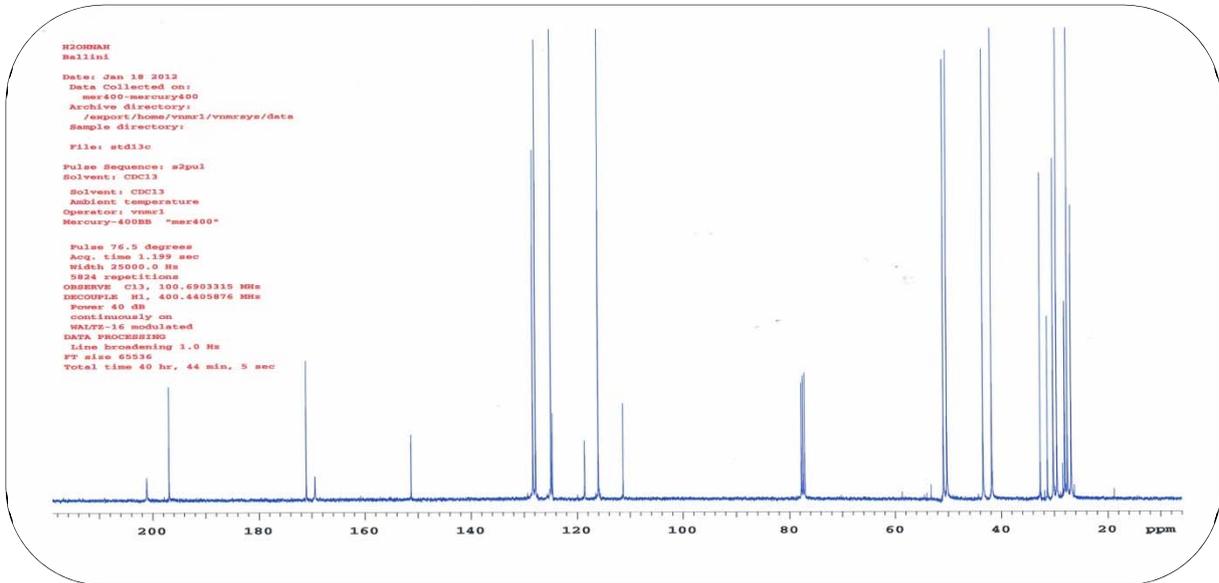
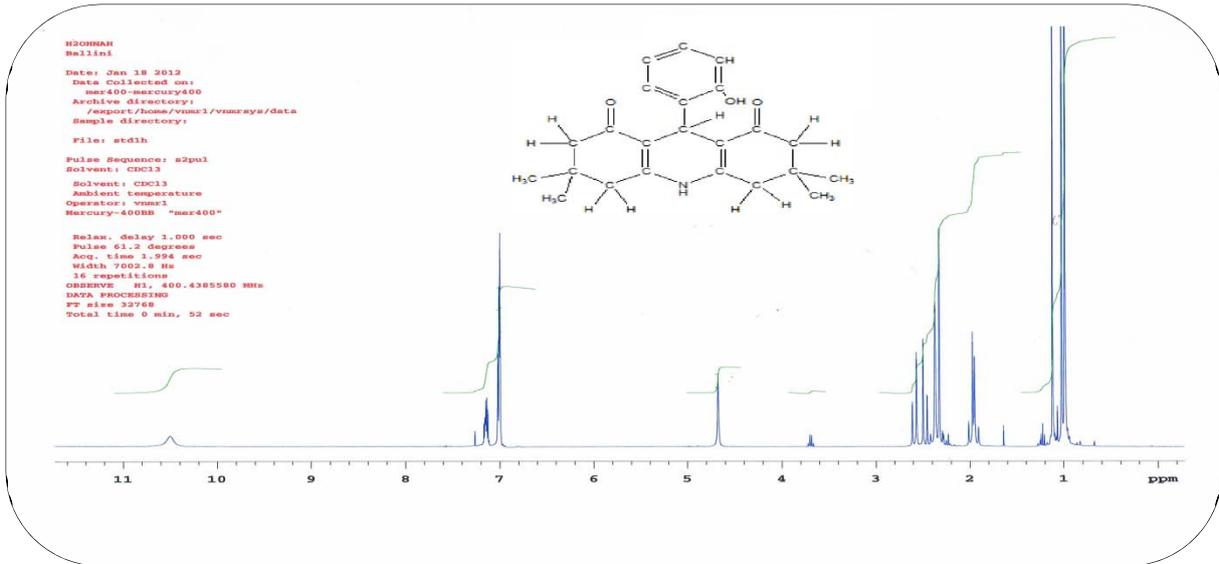
H4C8H8N4
 Mallini
 Date: Jan 20 2013
 Data collected on: mer400-mercury400
 Archive directory: /export/home/vmm1/vmmrays/data
 Sample directory:
 File: std13e
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Operator: vmm1
 Mercury-400BB "mer400"
 Pulse 76.5 Degree
 Acq. time 1.139 sec
 Width 25000.0 Hz
 432 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6203315 MHz
 DECOUPLE H1, 400.4405876 MHz
 Power 40 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modified
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 40 hr, 44 min, 5 sec



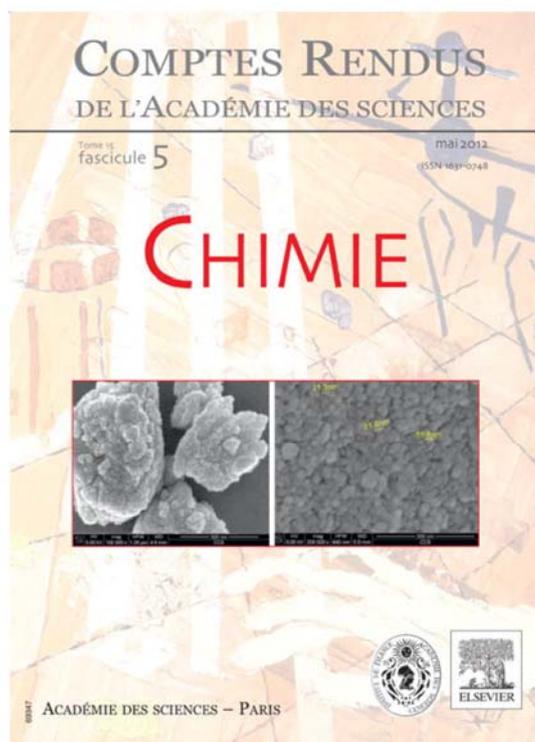
4 C₁₃







Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Preliminary communication/Communication

Phenylboronic acid as an efficient and convenient catalyst for a three-component synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyransSara Nemouchi ^a, Raouf Boulcina ^a, Bertrand Carboni ^b, Abdelmadjid Debache ^{a,*}^a Laboratoire des produits naturels d'origine végétale et de synthèse organique, département de chimie, faculté des sciences exactes, 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 30 October 2011

Accepted after revision 5 January 2012

Available online 5 February 2012

Keywords:

Multi-component reaction

One-pot synthesis

Tetrahydrobenzo[*b*]pyrans

Phenylboronic acid

Mots clés :

Réaction multicomposants

Synthèse en une seule étape

Tetrahydrobenzo[*b*]pyrans

Acide phénylboronique

ABSTRACT

Phenylboronic acid, a non-toxic compound, is used as catalyst for an efficient, rapid, and one-pot three-component synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyrans in good to excellent yields. This new procedure has the advantages of operational simplicity, shorter reaction time, higher yields and minimum pollution of the environment.

© 2012 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

R É S U M É

L'acide phénylboronique, composé non-toxique, est utilisé comme catalyseur dans une synthèse à composants multiples efficace, rapide et en une seule étape de tétrahydrobenzo[*b*]pyranes avec des rendements bons à excellents. Cette nouvelle approche a les avantages de la simplicité de mise en œuvre, des temps de réaction courts, des rendements élevés et une pollution minimum de l'environnement.

© 2012 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

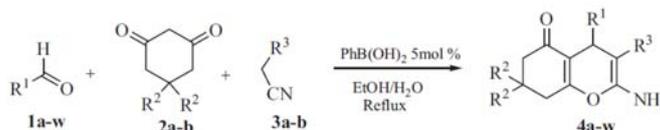
Benzo[*b*]pyrans and their derivatives constitute an important class of organic compounds due to their attractive pharmacological and biological properties [1,2]. They are widely used as anticoagulant, anticancer, diuretic, spasmolytic and antianaphylactin agents [3,4] and can be used as cognitive enhancers for the treatment of neurodegenerative disease, including Alzheimer's disease, Huntington's disease, Parkinson's disease and Down's syndrome as well as for the treatment of schizophrenia and myoclonus [5,6]. 4*H*-pyrans occur in a series of natural products [7,8] and

some of 2-amino-4*H*-pyrans have photochemical activities [9]. Consequently, many methods for the synthesis of these compounds have been reported, including the use of microwave [10], ultrasonic irradiations [11] and a variety of reagents like sodium bromide [10], hexadecyldimethyl benzyl ammonium bromide [12], tetramethyl ammonium hydroxide [13], diammonium hydrogen phosphate [14], fluoride ion [15], magnesium oxide [16], sodium selenate [17], iodine [18], H₆P₂W₁₂O₆₂·H₂O [19], tetrabutylammonium bromide [20], cerium(III) chloride [21], lithium bromide [22], Amberlite IRA-40 (OH⁻) [23], acidic ionic liquids [24], L-proline [25], ZnO-beta Zeolite [26], trisodium citrate [27], and basic ionic liquids [28].

Arylboronic acids have been used as catalysts in several reactions such as formation of ethers [29], 1,3-transposition of allylic alcohols [30], Diels Alder cycloadditions

* Corresponding author.

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



Scheme 1.

[31], [3+2] dipolar cycloaddition [32] and amidation of carboxylic acids [33–35].

Phenylboronic acid, a commercially available material, has been exploited previously by us in Biginelli and Hantzsch three-component reactions [36,37] as a nontoxic, inexpensive, easy handling and mild catalyst. Now we wish to report here the catalytic activity of PhB(OH)₂ in the one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyrans **4** between aromatic aldehydes **1**, dione or 1,3-cyclohexanedione **2** and malonitrile (or ethyl cyanoacetate) **3** in refluxing H₂O/EtOH (Scheme 1).

2. Results and discussion

In order to optimize the conditions, we studied the reaction of benzaldehyde **1a** with dione **2a**, malonitrile **3**, and 20 mol % of phenylboronic acid as a simple model substrate in various conditions. First, we tested the effect of various solvents at different temperatures. When using aprotic polar solvent such as CH₃CN, the reaction afforded the corresponding 4*H*-benzopyran **4a** with a modest yield of after 6 h at reflux (Table 1, entry 1). However, the reactions in refluxing protic solvents such as H₂O or EtOH gave better yields (entries 2 and 3); nevertheless, it was not completed even after 3 days at ambient temperature (entry 4). Similarly, the reaction without any solvent at 80 °C was not very successful (entry 5). The 50% aqueous ethanol is proven to be the most suitable solvent for this condensation in terms of yield and reaction time (entry 6).

We also evaluated the amount of phenylboronic acid required for the reaction. It was found that when decreasing the amount of the catalyst from 20 to 10 mol %, the yield increased from 85 to 88% (entry 7). The use of 5 mol % of PhB(OH)₂ maintaining the yield at 88%, so this amount is sufficient to promote the reaction. In the presence of more than this amount of the catalyst, neither the yield nor the reaction time were improved (entries 9 and 10). Thus, the best result was obtained with 5 mol % of catalyst in 50% aqueous ethanol at reflux (entry 8).

In comparison with PhB(OH)₂, the use of Ph-CH=CH-B(OH)₂ as catalyst in the model reaction under refluxing condition showed good catalytic effects and afforded comparable yield of the desired product (entry 11).

In contrast, other Lewis acid catalysts such as CeCl₃·7H₂O gave lower yield (entry 12).

All reactions delivered good to excellent products yields and accommodated a wide range of aromatic aldehydes containing electron-donating and electron-withdrawing groups (entries 1–12) without any significant substituent effect. This three-component condensation reaction also proceeded with heteroaromatic aldehyde, such as

2-furaldehyde and give the corresponding product in high yield (entry 13). The scope of this one-pot reaction was further extended by replacing dione **2a** with cyclohexane-1,3-dione **2b** and various highly functionalized 4*H*-benzo[*b*]pyrans were produced in good yields (entries 14–16). However, aliphatic aldehydes such as acetaldehyde, propionaldehyde and isobutyraldehyde needed longer reaction times to provide moderate yields of the corresponding products (entries 17–19).

To assess the generality and versatility of the catalyst, the same reaction conditions as described above were applied for the synthesis of ethyl 2-amino-4*H*-benzo[*b*]pyrans-3-carboxylate by replacing malonitrile **3a** with ethyl cyanoacetate **3b**. The expected compounds were then obtained in good yields (entries 20–21).

In all cases, the final products were isolated by simple filtration, washed with cold water and purified by recrystallization from ethanol¹.

We propose the following mechanism to account for the reaction. We checked that, at reflux for 30 min in EtOH/H₂O (1/1) without phenylboronic acid, malonitrile reacts quite quantitatively with aromatic aldehyde **1** in a Knoevenagel transformation, while only small amounts of **4** was produced in such conditions. 1,3-Dicarbonyl compound would be therefore first activated by phenylboronic acid to give a boron enolate **2'**. Addition to

¹ General procedure to synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyran derivatives **4** using PhB(OH)₂ as catalyst: a mixture of aldehyde (1 mmol), cyclohexane-1,3-dione or dione (1 mmol), malonitrile or ethyl cyanoacetate (1 mmol) and phenylboronic acid (5 mol%) in 6 ml of EtOH/H₂O (v:v:1:1) was refluxed for 30 min (the reaction was monitored by TLC). After completion of the reaction, the mixture was cooled to room temperature and cold water was added and stirring was continued for 10 min. The crude products were filtered, washed with water and recrystallized from ethanol (95%) to afford pure products which were identified by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and melting points. Spectral data for:

2-Amino-7,7-dimethyl-5-oxo-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile (4a). IR (KBr, cm⁻¹): 3402, 2966, 2195, 1651, 1369; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): 7.37–7.24 (m, 2H), 7.21–7.13 (m, 3H), 7.03 (s, 2H, NH₂), 4.18 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.23 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); ¹³C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*₆): 195.6, 162.5, 158.5, 144.7, 128.3, 127.1, 126.5, 119.7, 112.7, 58.2, 50.0, 38.7, 35.6, 31.4, 28.4, 26.8. **2-Amino-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile (4o)**. IR (KBr, cm⁻¹): 3384, 2982, 2195, 1690, 1516, 1346; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): 8.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.63 (s, 2H, NH₂), 4.37 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 2.60–2.51 (m, 2H), 2.27–2.24 (m, 2H), 2.05–1.85 (m, 2H); ¹³C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*₆): 196.0, 164.8, 158.9, 152.0, 146.6, 128.7, 123.6, 119.54, 113.6, 57.8, 39.6, 36.6, 35.9, 27.1, 20.1.

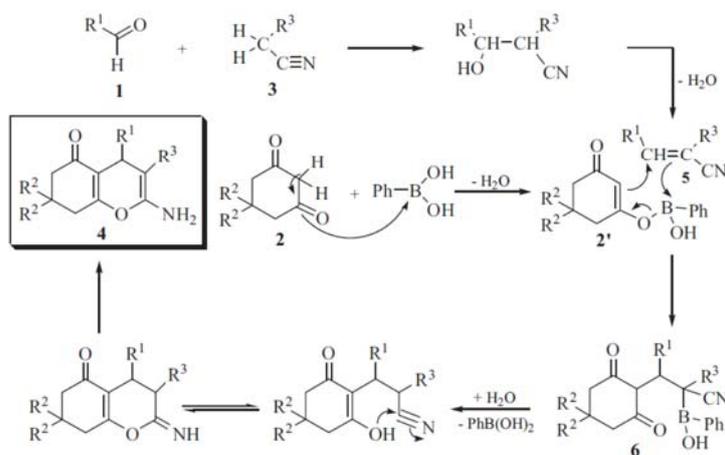
2-Amino-7,7-dimethyl-4-ethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-benzopyran-3-carbonitrile (4s). IR (KBr, cm⁻¹): 3417, 2191, 1654, 1380; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): 6.16 (s, 2H), 3.20 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.53–1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (62.9 MHz, DMSO-*d*₆): 201.30, 168.06, 164.90, 125.05, 117.63, 61.31, 55.50, 36.70, 35.08, 33.87, 32.71, 32.09, 31.77.

Table 1
Optimization of the reaction using different conditions.^a

Entry	Solvent	Catalyst (mol %)	Time (h)	Temperature (°C)	Yield ^b (%)
1	CH ₃ CN	PhB(OH) ₂ 20	6	Reflux	38
2	H ₂ O	PhB(OH) ₂ 20	1	Reflux	75
3	EtOH	PhB(OH) ₂ 20	3	Reflux	61
4	EtOH	PhB(OH) ₂ 20	72	Ambient	10
5	None	PhB(OH) ₂ 20	6	80	54
6	EtOH/H ₂ O	PhB(OH) ₂ 20	0.5	Reflux	85
7	EtOH/H ₂ O	PhB(OH) ₂ 10	0.5	Reflux	88
8	EtOH/H ₂ O	PhB(OH) ₂ 5	0.5	Reflux	88
9	EtOH/H ₂ O	PhB(OH) ₂ 50	0.5	Reflux	83
10	EtOH/H ₂ O	PhB(OH) ₂ 100	0.5	Reflux	83
11	EtOH/H ₂ O	Ph-CH=CH-B(OH) ₂ 5	0.5	Reflux	85
12	EtOH/H ₂ O	CeCl ₃ ·7H ₂ O 5	0.5	Reflux	57

^a The reactions were conducted by condensation of benzaldehyde **1a** (1 equiv.), dimedone **2a** (1 equiv.), and malonitrile **3** (1 equiv.).

^b Isolated yields.



Scheme 2.

Table 2
Synthesis of tetrahydrobenzo[*b*]pyrans **4a–w** by condensation of aldehydes, malonitrile or ethyl cyanoacetate and dimedone or 1,3-cyclohexanedione using PhB(OH)₂ as catalyst in refluxing H₂O:EtOH (1:1).

Entry	R ¹	R ²	R ³	Time (h)	Product	Yield (%) ^a	Mp (°C) Measured	Mp (°C) Reported
1	C ₆ H ₅	Me	CN	0.5	4a	88	236–238	234–235 [15]
2	4-Me-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4b	65	215–218	210–212 [13]
3	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4c	87	204–205	200–201 [26]
4	2-MeO-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4d	81	194–196	195–197 [38]
5	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4e	88	180–182	177–178 [26]
6	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4f	85	210–212	213–215 [16]
7	4-(OH)-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4g	84	216–218	213–214 [26]
8	4-(Br)-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4h	86	199–200	207–208 [26]
9	4-(Cl)-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4i	84	207–209	209–210 [26]
10	3-(Cl)-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4j	70	228–229	230–232 [13]
11	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	Me	CN	0.5	4k	86	218–220	217–218 [15]
12	C ₆ H ₅ -CH=CH-	Me	CN	0.5	4l	74	208–210	205–207 [39]
13	2-Furyl	Me	CN	0.5	4m	85	222–224	226–228 [15]
14	4-MeO-C ₆ H ₄	H	CN	0.5	4n	72	198–200	190–192 [16]
15	4-(NO ₂)-C ₆ H ₄	H	CN	0.5	4o	76	240–241	235–237 [16]
16	4-(Cl)-C ₆ H ₄	H	CN	0.5	4p	61	229–230	225–227 [16]
17	CH ₃	Me	CN	2	4q	43	177–179	171–173 [40]
18	CH ₂ CH ₂	Me	CN	2	4r	41	193–194	190–194 [17]
19	(CH ₂) ₂ CH	Me	CN	2.5	4s	38	154–156	156–157 [40]
20	3-(NO ₂)-C ₆ H ₄	Me	CO ₂ Et	1	4t	80	170–172	179–181 [13]
21	4-(Cl)-C ₆ H ₄	Me	CO ₂ Et	1	4u	65	155–157	157–159 [13]

^a The reaction was conducted in a non-toxic conditions.

arylidene malonitrile **5** would lead to the formation of **6**. After a spontaneous deborylation that usually occurs when a boronated group is in an α -position to a cyano or keto group, tautomerism and intramolecular cyclization afforded the final product **4** (Scheme 2).

With the above results, we can realize that the phenylboronic acid catalyses only the second step of the reaction (Table 2).

3. Conclusion

In conclusion, we have reported an easy, convenient, inexpensive and friendly environmental synthetic approach for the preparation of tetrahydrobenzo[*b*]pyrans catalyzed by PhB(OH)_2 using a three-component condensation in aqueous ethanol. This procedure offers advantages like high yields, operational simplicity, non-toxic catalyst and solvents, short reaction time and minimum pollution of the environment, which makes it a useful and attractive process for the preparation of these compounds.

References

- [1] G.R. Green, J.M. Evans, A.K. Vong, in: A.R. Ktritsky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven (Eds.), *Comprehensive heterocyclic chemistry II*, 5, Pergamon Press, Oxford, 1995, p. 469.
- [2] W.O. Foye, *Principi di Chemicom Farmaceutica*, Piccunm Italy (1991) 416.
- [3] L. Bonsignore, G. Loy, D. Secci, A. Calignano, *J. Org. Chem.* 28 (1993) 517.
- [4] L.L. Andreani, E. Lepi, *Bull. Chim. Farm.* 99 (1960) 583.
- [5] C.S. Konkoy, D.B. Fick, S.X. Cai, N.C. Lan, J.F.W. Keana, *Chem. Abstr.* (2000) 134, 29313a.
- [6] C.S. Konkoy, D.B. Fick, S.X. Cai, N.C. Lan, J.F.W. Keana, *PCT Int. Appl.* (2000) WO 00 75 123.
- [7] S. Hatakeyama, N. Ochi, H. Numata, S. Takano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1988) 1202.
- [8] X.S. Wang, S.T. Tu, C.S. Yao, *Synth. Commun.* 33 (2003) 119.
- [9] D. Arnesio, W.M. Horspool, N. Martin, A. Ramos, C. Seaone, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 3069.
- [10] I. Devi, P.J. Bhuyan, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 8625.
- [11] S.J. Tu, H. Jiang, Q.Y. Zhung, C.B. Miu, D.Q. Shi, X.S. Wang, Y. Gao, *Chin. J. Org. Chem.* 23 (2003) 488.
- [12] T.S. Jin, A.Q. Wang, F. Shi, L.S. Han, L.B. Liu, T.S. Li, *ARKIVOC* xiv (2006) 78.
- [13] S. Balalaie, M. Shiekh-Ahmadi, M. Barazjanian, *Cat. Commun.* 8 (2007) 1724.
- [14] S. Abdolmohammadi, S. Balalaie, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 3299.
- [15] S. Gao, C.H. Tsai, C. Tseng, C.F. Yao, *Tetrahedron* 64 (2008) 9143.
- [16] M. Seifi, H. Sheibani, *Catal. Lett.* (2008) 275.
- [17] R. Hekmatshor, S. Majedi, K. Bakhtiari, *Cat. Commun.* 9 (2008) 307.
- [18] Y.M. Ren, C. Cai, *Cat. Commun.* 9 (2008) 1017.
- [19] M.M. Heravi, B.A. Jani, F. Derikvand, F.F. Bamoharram, H.A. Oskooie, *Cat. Commun.* 10 (2008) 272.
- [20] J.M. Khurana, S. Kumar, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 4125.
- [21] G. Shabitha, K. Harundhathi, K. Sudhakar, B.S. Sarthy, J.S. Yadav, *Synth. Commun.* 39 (2009) 433.
- [22] W.O. Sun, P. Zhang, J. Fan, S.H. Chen, Z.H. Zhang, *Synth. Commun.* 40 (2010) 587.
- [23] M.M. Khodaei, K. Bahrami, A. Farrokhi, *Synth. Commun.* 40 (2010) 1492.
- [24] D. Fang, H.B. Zhang, Z.L. Liu, *J. Heterocycl. Chem.* 47 (2010) 63.
- [25] Y. Li, H. Chen, C. Shi, S. Ji, *J. Comb. Chem.* 12 (2010) 231.
- [26] S.S. Katkar, M.K. Lande, B.R. Arbad, S.T. Gaikwad, *Chin. J. Chem.* 29 (2011) 199.
- [27] J. Zheng, Y.Q. Li, *Scholar Research Library* 3 (2011) 381.
- [28] P.P. Salvi, A.M. Mandhare, A.S. Sartape, D.K. Pawar, S.H. Han, S.S. Kolekar, *C. R. Chimie* 14 (2011) 878.
- [29] R.L. Letsinger, D.B. MacLean, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 2230.
- [30] H. Zheng, M. Lejkowski, D.G. Hall, *Chem. Sci.* 2 (2011) 1305.
- [31] H. Zheng, D.G. Hall, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010) 3561.
- [32] H. Zheng, R. MacDonald, D.G. Hall, *Chem. Eur. J.* 16 (2010) 5454.
- [33] R. Al-Zoubi, O. Marion, D.G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47 (2008) 2876.
- [34] K. Arnold, B. Davies, D. Héroult, A. Whiting, *Angew. Chem.* 47 (2008) 2673.
- [35] For a review on boron-catalysed direct amide formation reactions, see: H. Charville, D. Jackson, G. Hodges, A. Whiting *Chem. Commun.* 46 (2010) 1813.
- [36] A. Debache, B. Boumoud, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 5697.
- [37] A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Synlett* (2008) 509.
- [38] F.F. Abdel-Latif, M.M. Mashaly, E.H. El-Gawish, *J. Chem. Res. Synsp.* (1995) 178.
- [39] S. Gurumurthi, V. Sundari, R. Valliappan, E.-J. Chem. 6 (S1) (2009) S466.
- [40] G.V. Klokol, S.G. Krivokolysko, V.D. Dyachenko, V.P. Litvinov, E.-J. Chem. 35 (1999) 1183.

Résumé

Dans ce manuscrit nous nous sommes intéressés au développement des réactions à composants multiples par l'étude du pouvoir catalytique de nouveaux catalyseurs sur certaines d'entre elles : il s'agit en particulier de la réaction de Hantzsch et de la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes.

Dans la première partie nous avons étudié l'effet de trois catalyseurs, qui sont le bismuth triflate, la 2,6-diaminopyridine et la pipérazine sur la réaction de Hantzsch pour accéder aux dérivés polyhydroquinoléiques avec de bons rendements, en général.

Dans la deuxième partie notre recherche a permis de mettre au point une nouvelle voie d'accès aux tétrahydro[b]benzopyranes, une autre classe d'hétérocycles dotés de propriétés biologiques et médicinales fort intéressantes, en utilisant un catalyseur de type acide de Lewis qui est l'acide phénylboronique qui a l'avantage d'être un catalyseur non toxique, peu coûteux et aisément manipulable. Les rendements obtenus sont bons à excellents.

Mots clés : acide phénylboronique, réactions multicomposants, synthèse en une seule étape, Tétrahydrobenzo[b]pyranes, réaction de Hantzsch.

Abstract

In this manuscript we are interested in the development of multi-component reactions by studying the catalytic power of new catalysts on some of them: the Hantzsch reaction and synthesis of tetrahydrobenzo [b] pyrans.

In the first part we studied the effect of three catalysts, which are bismuth triflate, 2,6-diaminopyridine and piperazine on the Hantzsch reaction to access to the polyhydroquinolein derivatives with good yields.

In the second part our research helped to develop a new path to the tetrahydro[b]benzopyrans, another class of heterocycles with very interesting biological and medicinal properties, using a Lewis acid as catalyst which is phenylboronic acid which has the advantage of being non-toxic, low-cost and easily work-up. The obtained yields are good to excellent.

Key words: phenylboronicacid, multicomponent reactions, one-pot synthesis, Tetrahydrobenzo [b] pyrans, Hantzsch reaction.

ملخص

في هذا المخطوط نحن مهتمون بتطوير التفاعلات المتعددة المركبات من خلال دراسة القوة التحفيزية للمحفزات الجديدة على بعض منها: وخاصة على تفاعل هانتشش وعلى اصطناع تيتراهدروبنزو[ب] بيران.

في الجزء الأول درسنا تأثير ثلاثة محفزات، والتي هي بيسموت تريفلات، 6،2-ديأمينوبيريدين وبيرازين على تفاعل هانتشش للوصول لمشتقات البوليهدروكينوليين مع مردود جيد بشكل عام.

في الجزء الثاني، أبحاثنا سمحت بوضع طريق جديد لتكوين تيتراهدروبنزو[ب] بيران، فئة أخرى من المركبات الحلقية غير المتجانسة، المتميزة بخصائص بيولوجية وطبية مثيرة جدا للاهتمام، وذلك باستخدام محفز من نوع حمض لويس ألو هو: حمض الفينيل بورونيك والذي يتميز بكونه محفز غير سام، غير مكلف، وسهل الاستخدام. المرذودات المتحصل عليها جيدة إلى ممتازة.

مفاتيح اللفظ: حمض الفينيل بورونيك، التفاعلات المتعددة المركبات، الاصطناع في خطوة واحدة، تيتراهدروبنزو[ب] بيران. تفاعل هانتشش