

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

UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE  
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES  
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

*N° d'ordre*.....

*Série*.....

## THÈSE

**Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3<sup>ème</sup> Cycle**

Spécialité: **Chimie Organique**

Par:

**Imène AMINE KHODJA**

**ETUDE DES EFFETS DE QUELQUES CATALYSEURS SUR LA  
PREPARATION DES 3,4-DIHYDROPYRIMIDINONES, DES 1,4-  
DIHYDROPYRIDINES ET DES PYRANO[2,3-c]PYRAZOLES**

Soutenue le 17/12/2015 devant le jury composé de :

Pr. S. RHOUATI	Président	Université Frères Mentouri Constantine
Pr. A. DEBACHE	Rapporteur	Université Frères Mentouri Constantine
Pr. A. BELFAITAH	Examineur	Université Frères Mentouri Constantine
Pr. N. BEGHIDJA	Examineur	Université Frères Mentouri Constantine
Pr. M. BENKHALED	Examineur	Université Hadj Lakhdar Batna
Dr. H. HARKAT	Examinatrice	Université Hadj Lakhdar Batna

**2015**



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

UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE  
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES  
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

*N° d'ordre*.....

*Série*.....

## THÈSE

**Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3<sup>ème</sup> Cycle**

Spécialité: **Chimie Organique**

Par:

**Imène AMINE KHODJA**

**ETUDE DES EFFETS DE QUELQUES CATALYSEURS SUR LA  
PREPARATION DES 3,4-DIHYDROPYRIMIDINONES, DES 1,4-  
DIHYDROPYRIDINES ET DES PYRANO[2,3-c]PYRAZOLES**

Soutenue le 17/12/2015 devant le jury composé de :

Pr. S. RHOUATI	Président	Université Frères Mentouri Constantine
Pr. A. DEBACHE	Rapporteur	Université Frères Mentouri Constantine
Pr. A. BELFAITAH	Examineur	Université Frères Mentouri Constantine
Pr. N. BEGHIDJA	Examineur	Université Frères Mentouri Constantine
Pr. M. BENKHALED	Examineur	Université Hadj Lakhdar Batna
Dr. H. HARKAT	Examinatrice	Université Hadj Lakhdar Batna

**2015**

## Remerciements

Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit ont été réalisés au sein du laboratoire de synthèse de molécules d'intérêts biologiques.

Mes vifs remerciements vont aux personnes qui ont contribué au bon déroulement et à l'aboutissement de cette thèse.

En premier lieu, je tiens à remercier sincèrement mon encadreur Monsieur A. DEBACHE de m'avoir accueillie avec une grande confiance au sein de son équipe. Je me permets aussi de lui exprimer ma profonde reconnaissance quant à l'intérêt qu'il a attribué à mon travail ainsi que pour sa passion de la synthèse organique qu'il m'a fait partager. En outre, je lui adresse toute ma gratitude pour tous ses conseils, ses orientations et ses encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer tout au long de la réalisation de ce travail.

Je tiens également à adresser tous mes remerciements à Monsieur S. RHOUATI, Professeur à l'Université des Frères Mentouri d'avoir accepté de présider le jury de soutenance. Ma grande reconnaissance s'adresse à Monsieur A. BELFAITAH, Professeur à l'Université des Frères Mentouri, à Monsieur M. BENKHALED, Professeur à l'Université de Batna Hadj Lakhdar, à Madame H. HARKAT, Maître de conférence à l'Université de Batna Hadj Lakhdar, à Monsieur N. BEGHIDJA, Professeur à l'Université des Frères Mentouri, membres de ce jury d'avoir accepté de juger ce travail.

Ma profonde gratitude va également à Monsieur B. CARBONI, Directeur de recherche C.N.R.S à l'Université de Rennes 1 de m'avoir accueillie avec un grand dévouement au sein de son laboratoire, dans le cadre d'un stage de formation de courte durée.

Mes remerciements s'adressent aussi aux responsables de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire Nacer et Lamri ainsi qu'à Azzedine Touil chargé de la spectroscopie infra-rouge pour leur disponibilité.

Un grand merci à tous les membres enseignants du laboratoire particulièrement à R. Boulcina, B. Boumoud et T. Boumoud et à mes collègues Chaima Bouregghda, Sara Mahdjoub Faiza Boukkazzoula, Louisa Chouguiat, Imene Sahout, Amina Debache, Besma Saoudi Chamseddine Derabli et Ziadi Chibane Adil.

Je rajoute mes remerciements à tous mes amis et collègues du laboratoire de synthèse de molécules à objectif thérapeutique. Parmi eux, je souhaite remercier tout particulièrement Housseem Boulebd et Sana Zama.

Je remercie également du fond du cœur mes amies Ines Mili, Zineb Dehimat et Selma Salhi.

Pour finir, Je dédie ce travail qui couronne mes études à ma chère mère, à mon cher père en guise de reconnaissance pour leur amour et pour tous leurs sacrifices à mon égard.

A ma sœur et confidente Soumeya avec qui j'ai partagé des moments de joie et qui m'a aidée à surmonter mes peurs sans oublier son époux Cherif qui m'encourage régulièrement à bien continuer mon chemin universitaire.

A mon frère Samy ainsi qu'à son épouse Farah qui m'ont toujours soutenue moralement, je leur en suis reconnaissante.

Je souhaite une longue vie pleine de bonheur et de succès à mes adorables petits neveux Mohamed Mazen, Melissa et Yara qui ont offert beaucoup de joie à notre famille.

## Abréviations

### A

<b>AChE</b>	Acétylcholinestérase
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>Ar</b>	Aryle
<b>CMI</b>	Concentration minimale d'inhibition

### C

<b>°C</b>	Degré Celsius
<b>CAN</b>	Nitrate de cérium et d'ammonium
<b>Cat</b>	Catalyseur
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>CMUI</b>	Combinaison de l'irradiation micro-ondes et ultrasons
<b>CS-MCNTs</b>	Chitosan-modified magnetic carbon nanotubes

### D

<b>DCE</b>	1,2-dichloroéthane
<b>DHPM</b>	Dihydropyrimidine
<b>DHP</b>	Dihydropyridine
<b>DMAP</b>	Diméthylaminopyridine

### E

<b>ee</b>	Excès énantiomérique
-----------	----------------------

### G

<b>GAP</b>	Groupe-Assistant-Purification
------------	-------------------------------

### H

<b>h</b>	Heure
----------	-------

### I

<b>IR</b>	Infra-rouge
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentration inhibitrice médiane

## M

<b>MWCNTs</b>	Nanoparticules de carbone multi-parois
<b>MDR</b>	Multirésistance
<b>% mol</b>	Pourcentage molaire
<b>MCRs</b>	Réactions à composants multiples
<b>Min</b>	Minute

## N

<b>NAD</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
<b>NADH</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide réduit

## P

<b><i>p</i>-TSA</b>	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
<b>ppm</b>	Partie par million
<b>PTS</b>	Pyridinium <i>p</i> -toluènesulfonate

## R

<b>R</b>	Radical
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>SSTA</b>	Silice acide tungstique sulfaté
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>SSC</b>	carbonate de sodium silice

## T

<b>T.fus</b>	Point de fusion
<b>THP</b>	Groupe tétrahydropyranyle
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>T.A</b>	Température ambiante
<b>TGFβ</b>	Transforming Growth Factor-β (Facteur de croissance transformant β)
<b>TBAHS</b>	Hydrogénosulfate de tétrabutylammonium

## Notes techniques

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

### **Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN**

Les spectres RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier DP 250 (250.13 MHz pour le  $^1\text{H}$ , 62.9 MHz pour le  $^{13}\text{C}$ ) du département de Chimie de l'Université Frères Mentouri Constantine.

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

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

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

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

### **Spectrométrie Infra-Rouge:**

Les spectres IR sont enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier Shimadzu FTIR-8201 PC du département de Chimie de l'Université Frères Mentouri Constantine. Les composés solides sont greffés sur des pastilles de KBr. Les fréquences d'absorption ( $\nu$ ) sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Point de fusion:**

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler.

### **Chromatographie:**

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

## Sommaire

Introduction générale.....	1
<b>Chapitre I : Etude des effets de deux nouveaux catalyseurs dans la synthèse de 3,4-dihydropyrimidinones.</b>	
I.1.1.Introduction.....	6
I.1.2.Historique de la réaction de Biginelli.....	8
I.1.3.Etude du mécanisme de la réaction.....	9
I.2.Intérêt biologique des DHPMs.....	13
I.3.Développement de la réaction et champ d'application.....	23
I.3.1.Evolution des variantes structurales.....	23
I.3.1.1.Les aldéhydes.....	23
I.3.1.2.L'urée et ses dérivés.....	24
I.3.1.3.Les composés à méthylène activé.....	24
I.3.1.4.Utilisation de l'alcool à la place de l'aldéhyde.....	26
I.3.2.Variation de la catalyse.....	26
I.3.2.1.Catalyse en présence d'acides de Lewis.....	26
I.3.2.2.Catalyse en présence d'acides de Brønsted.....	28
I.3.2.3.Catalyse sur supports solides.....	28
I.3.2.4.Catalyse en présence de liquides ioniques.....	30
I.3.2.5.Catalyse en présence de nanoparticules.....	33
I.3.2.6.Synthèse des DHPMs sous irradiation ultrasons.....	34
I.3.2.7.Synthèse des DHPMs sous irradiation micro-ondes.....	35
I.3.2.8.Synthèse asymétrique de Biginelli.....	36
I.3.2.9.Synthèse des DHPMs réalisée dans notre laboratoire.....	41
I.4.Résultats et discussion.....	43
I.5.Conclusion.....	66
I.6.Partie expérimentale.....	67

## **Chapitre II : Etude des effets de deux nouveaux catalyseurs dans la synthèse de 1,4-dihydropyridines.**

II.1.Introduction.....	85
II.2.Historique de la réaction de Hantzsch.....	87
II.3.Champ d'application des 1,4-dihydropyridines.....	87
II.3.1.Propriétés réductrices des 1,4-dihydropyridines.....	87
II.3.2.Intérêt biologique des 1,4-dihydropyridines.....	91
II.4.Développement de la réaction de Hantzsch.....	96
II.4.1.Variation des réactifs.....	96
II.4.1.1.Les aldéhydes.....	96
II.4.1.2.Les composés à méthylène activé.....	97
II.4.1.3.L'ammoniac et ses dérivés.....	98
II.4.2.Variation de la catalyse.....	98
II.4.2.1.Catalyse en présence d'acides de Lewis.....	99
II.4.2.2.Catalyse en présence d'acides de Brønsted.....	101
II.4.2.3.Catalyse en présence de dérivés iodés.....	103
II.4.2.4.Catalyse en présence de liquides ioniques.....	104
II.4.2.5.Catalyse en présence de nanoparticules.....	106
II.4.2.6.Synthèse des DHPs sous irradiation ultrasons.....	107
II.4.2.7.Synthèse des DHPs sous irradiation micro-ondes.....	108
II.4.2.8.Synthèse des DHPs réalisée dans notre laboratoire.....	109
II.5.Résultats et discussion.....	110
II.6.Conclusion.....	130
II.7.Partie expérimentale.....	131

## **Chapitre III : Etude des effets de deux catalyseurs dans la synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles**

III.1.Introduction.....	147
III.2.Intérêt biologique des pyrano[2,3-c]pyrazoles.....	147
III.2.1.Activités analgésique et anti-inflammatoire.....	147
III.2.2.Activité antimicrobienne.....	149
III.2.3.Activité anticancéreuse.....	153
III.2.4.Activité antiplaquettaire.....	154
III.2.5.Activité vasodilatatrice.....	155
III.2.6.Activité inhibitrice de l'acetylcholinesterase (AChE).....	155

III.3.Méthodes de synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles.....	156
III.3.1.Synthèse à deux composants des pyrano[2,3-c]pyrazoles.....	156
III.3.2.Synthèse à trois composants des pyrano[2,3-c]pyrazoles.....	158
III.3.3.Synthèse à quatre composants des pyrano[2,3-c]pyrazoles.....	159
III.3.3.1.Catalyse en présence d'acides de Brønsted.....	159
III.3.3.2.Catalyse en présence d'une base de Lewis.....	160
III.3.3.3.Catalyse en présence d'une base de Brønsted.....	161
III.3.3.4.Catalyse en présence de nanoparticules.....	162
III.3.3.5.Synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles sous irradiation ultrasons.....	163
III.3.3.6.Synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles sous irradiation micro-ondes.....	163
III.3.3.7.Biocatalyse.....	164
III.3.4.Synthèse asymétrique des pyrano[2,3-c]pyrazoles.....	165
III.4.Résultats et discussion.....	167
III.5.Conclusion.....	184
III.6.Partie expérimentale.....	185
Conclusion générale.....	197

---

# **INTRODUCTION GENERALE**

---

Depuis ces dernières décennies, grâce à la synthèse de nouvelles molécules, la chimie organique est devenue un outil très puissant. Aujourd'hui, elle fait partie intégrante de notre quotidien où elle a trouvé place dans l'alimentation, dans les matériaux ainsi que dans les domaines de la santé et des cosmétiques. Malgré que la chimie soit indispensable au développement des sociétés modernes, la synthèse de molécules organiques complexes, produisant de nombreux déchets, permet à la majeure partie de la population de lui attribuer une désagréable image d'une industrie polluante et dangereuse. A titre d'exemple, dans l'industrie pharmaceutique, pour 1 kg de produit synthétisé, 25 à 100 kg de déchets sont produits en moyenne.

Pour pallier à cette problématique, divers programmes de recherches, visant à réduire la pollution, ont été mis en place. En 1991, P. T. Anastas, responsable de la Direction Générale de la Chimie Industrielle à l'Agence pour la Protection de l'Environnement des Etats-Unis, a énoncé le concept de « Green Chemistry ». L'objectif de la chimie verte, également nommée « chimie en faveur du développement durable » ou encore « chimie éco-compatible », est de prévenir la pollution en concevant des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer, à la source, l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses.<sup>1</sup>

De nombreuses thématiques ont alors été proposées afin de regrouper les nouveaux outils permettant de respecter les 12 principes de la chimie verte en particulier l'économie de temps, d'énergie, d'atomes et d'étapes ou encore l'utilisation de catalyseurs et de matières premières renouvelables.

Les réactions à composants multiples (MCRs)<sup>2</sup> occupent une place de choix dans cette réflexion car elles permettent en une seule étape et dans un seul réacteur de former des composés polyfonctionnalisés à partir de trois réactifs ou plus, en incorporant la majeure partie des squelettes carbonés des molécules mises en présence. Des structures hétérocycliques complexes sont alors rapidement accessibles tout en minimisant la production de sous-produits indésirables et en maximisant l'efficacité synthétique et la diversité structurale des produits obtenus. Ainsi, ces différents atouts en ont fait une cible privilégiée du chimiste organicien et de la recherche pharmaceutique qui a multiplié depuis plusieurs années les criblages à haut débit en biologie moléculaire pour la recherche de nouveaux candidats au développement.

---

<sup>1</sup> P. T. Anastas, M. M. Kirchoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.

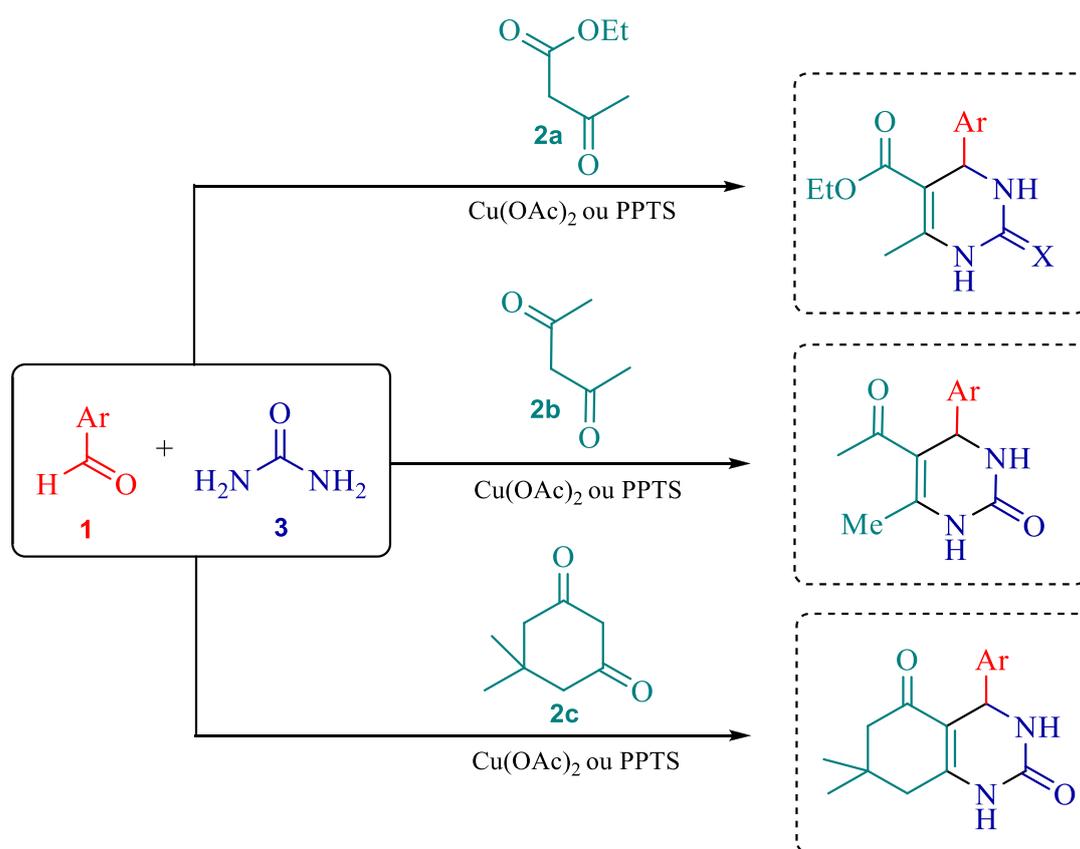
<sup>2</sup> J Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent reactions*; eds.; Wiley-VCH; Weinheim. **2005**.

De même, la catalyse justifie largement sa classe dans les 12 principes de la chimie verte.<sup>3</sup> Elle occupe une place stratégique dans la chimie moderne notamment dans la recherche de procédés de synthèse plus écologiques et plus économiques en atomes et en énergie. De ce fait, de nombreux catalyseurs ont été développés ces dernières décennies permettant d'améliorer les performances d'une grande variété de réactions organiques.

C'est dans ce concept que s'inscrit la thématique de notre recherche basée sur l'étude catalytique de trois grandes réactions : la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones, des 1,4-dihydropyridines et des pyrano[2,3-c]pyrazoles ayant pour but d'améliorer les stratégies de synthèse par des procédures expérimentales simples, peu coûteuses et respectueuses de l'environnement.

Ainsi, les travaux menés au cours de cette thèse s'articulent autour de trois parties.

La première partie sera d'abord consacrée à une étude bibliographique des 3,4-dihydropyrimidinones ensuite, nous présenterons nos résultats concernant l'étude de deux nouveaux catalyseurs dans la réaction de Biginelli (**Schéma 1**).



**Schéma 1**

<sup>3</sup> (a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30. (b) P. Anastas, I. P. Horvath. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2169. (c) R. A. Sheldon, *Chem. Commun.*, **2008**, *29*, 3352.

L'objectif du deuxième chapitre sera tout d'abord d'illustrer les différentes propriétés et les particularités conférées aux 1,4-dihydropyridines, nous aborderons ensuite les différents types de catalyseurs employés dans la réaction de Hantzsch et enfin nous discuterons nos résultats concernant l'étude de deux nouveaux catalyseurs dans cette réaction (**Schéma 2**).

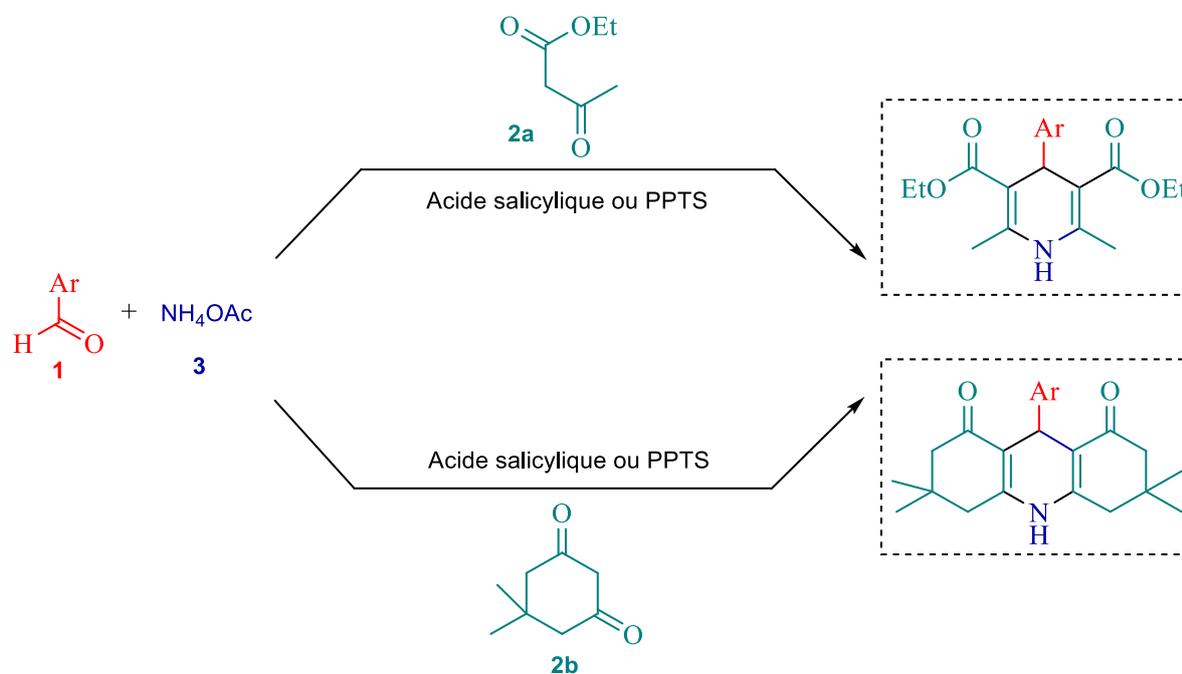


Schéma 2

Dans la troisième partie, nous citerons les différentes méthodes de synthèse de pyranopyrazoles ensuite, nous présenterons nos travaux portant sur la synthèse des pyrano[2.3-c]pyrazoles en utilisant deux types de catalyseur (**Schéma 3**).

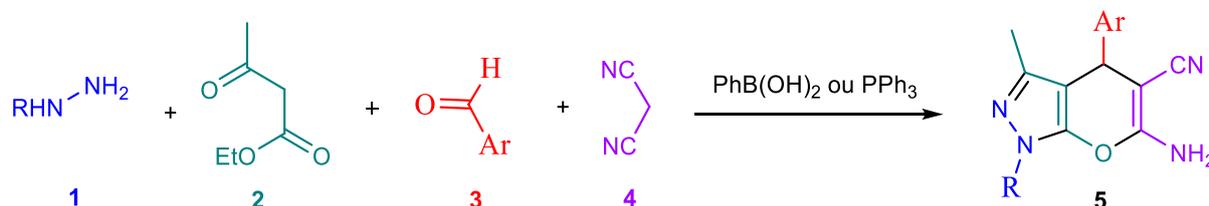


Schéma 3

---

## **CHAPITRE I :**

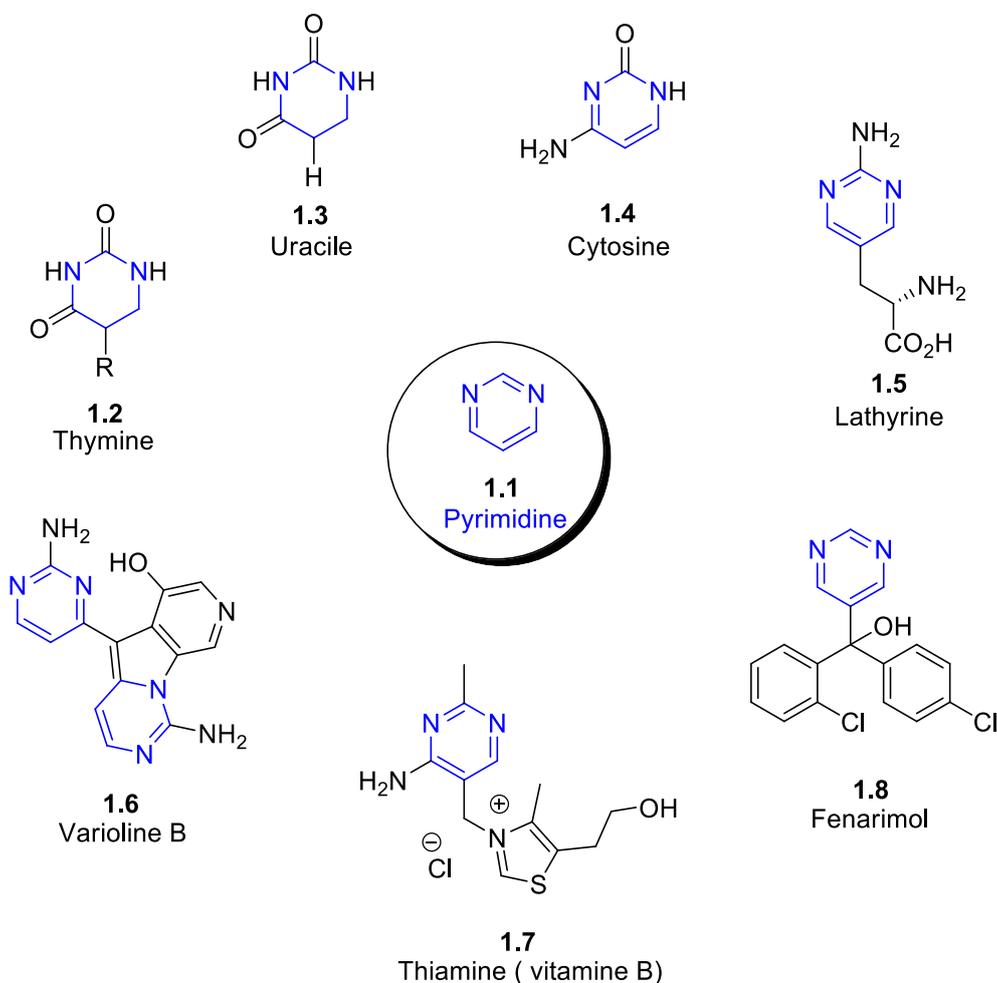
*Etude des effets de deux nouveaux catalyseurs dans la synthèse de 3,4-dihydropyrimidinones*

---

### I.1.1 INTRODUCTION

Les réactions à composants multiples sont d'une importance croissante dans le domaine de la chimie organique et médicinale. Au cours de la dernière décennie, les chercheurs industriels et universitaires ont émis plusieurs stratégies dans l'un des outils les plus efficaces et les plus rentables pour la synthèse combinatoire et parallèle notamment dans la synthèse d'hétérocycles azotés. Ces derniers sont considérés comme une classe importante de composés du point de vue biologique ainsi que du point de vue industriel.

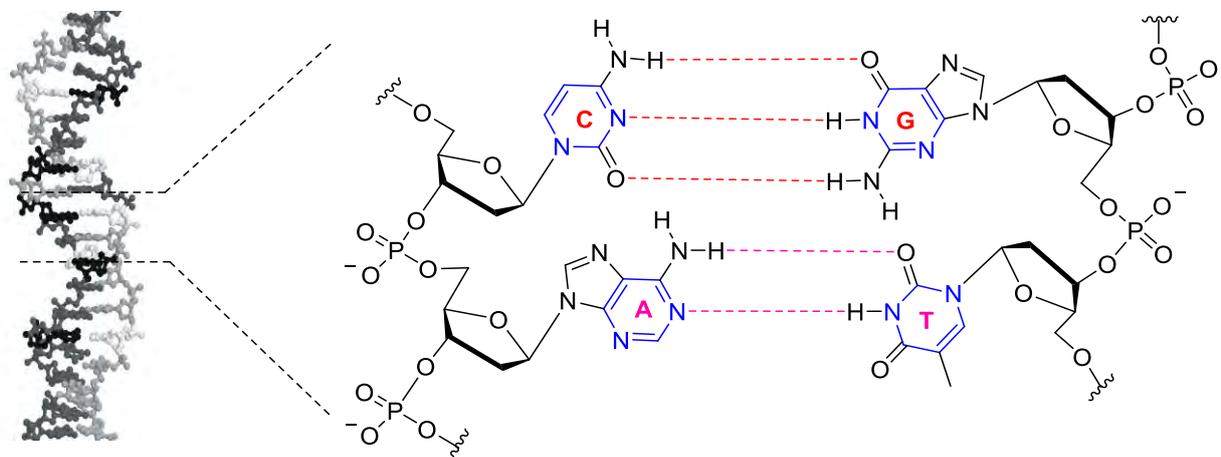
Parmi les hétérocycles contenant de l'azote les pyrimidines **1.1** appartenant à la famille des diazines, cette classe de composés est la plus présente dans la nature en raison de sa participation à la structure des bases pyrimidiques comme la thymine **1.2** l'uracile **1.3** et la cytosine<sup>4</sup> **1.4** (**Figure 1.1**).



**Figure 1.1**

<sup>4</sup> I. T. Phucho, A. Nongpiur, S. Tumtin, R. Nongrum, R. L. Nongkhlaw. *Rasayan. J.Chem.* **2009**, 2, 662.

Lorsque ces molécules sont associées à un sucre, elles forment les nucléosides et les nucléotides pyrimidiques constitutifs de l'acide désoxyribonucléique (ADN). La cytosine (C) s'associe spécifiquement à la guanine (G) en formant trois liaisons hydrogène tandis que la thymine (T) et l'adénine (A) s'apparient en formant deux liaisons hydrogène<sup>5</sup> (**Figure 1.2**).



**Figure 1.2**

Les pyrimidines sont également intégrées dans la structure de nombreux produits naturels qu'ils soient d'origine végétale, animale ou marine.<sup>6</sup> C'est le cas de la lathyrine **1.5**, un acide  $\alpha$ -aminé non protéique isolé des graines de *Lathyrus tingitanus*.<sup>7</sup> C'est également le cas de la varioline B **1.6**, un alcaloïde provenant de l'éponge *Kirkpatrickia variolosa* présente en Antarctique et qui possède des activités antivirales et cytostatiques intéressantes.<sup>8</sup> On rencontre également le noyau pyrimidine dans la vitamine B1 (ou thiamine **1.7**), structure impliquée dans de nombreux processus cellulaires. Enfin, les pyrimidines sont contenues dans la structure de plusieurs médicaments et produits phyto-sanitaires. Par exemple, le fenarimol **1.8** est un fongicide systémique qui agit comme inhibiteur de la biosynthèse de l'ergostérol (**Figure 1.1**).<sup>9</sup>

Diverses méthodes pour accéder aux pyrimidines ont été exploitées.<sup>10</sup> Parmi celles-ci la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one via la réaction de Biginelli<sup>11</sup> est la méthode la plus couramment employée. C'est une réaction à composants multiples entre une  $\beta$ -dicétone

<sup>5</sup> J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature*, **1953**, 171, 737.

<sup>6</sup> I. M. Lagoja, *Chem. Biodivers*, **2005**, 2, 1.

<sup>7</sup> R. M. Adlington, J. E. Baldwin, D. Catterick, G. J. Pritchard, *Chem. Commun*, **1997**, 18, 1757.

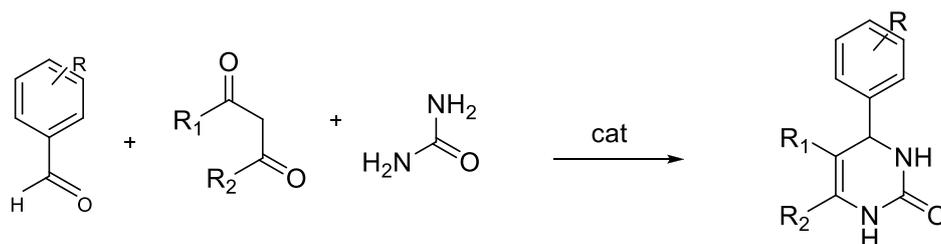
<sup>8</sup> N. B. Perry, L. Ettouati, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, S. Parkin, H. Hope, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 3987.

<sup>9</sup> The Pesticide Manual, **1997**, British Crop Protection Council.

<sup>10</sup> J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith, *Heterocyclic chemistry*, Chapman & Hall, **1995**, 216.

<sup>11</sup> P. Biginelli, *Gazz. Chem. Ital.* **1893**, 23, 360.

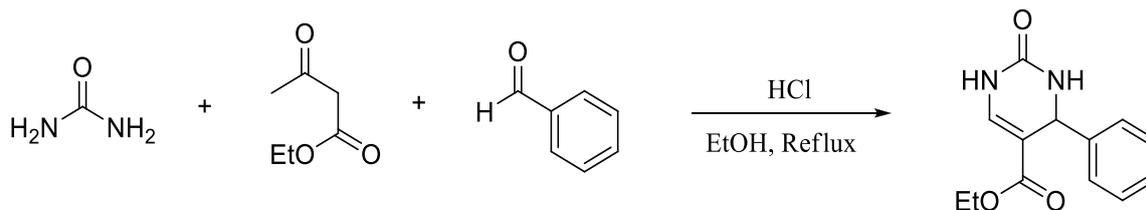
(ou un  $\beta$ -cétoester), l'urée (ou la thiourée) et un aldéhyde souvent aromatique (**Schéma 1.1**). Elle a beaucoup été étudiée soit pour son mécanisme soit pour l'importance biologique des produits obtenus. Ces produits ont, en effet, une activité antibactérienne, antifongique,<sup>12</sup> antivirale<sup>13</sup> ainsi que des propriétés anti-inflammatoires<sup>14</sup> et antioxydantes.<sup>15</sup> En plus, étant de puissants modulateurs des canaux calciques, ils possèdent des effets antihypertensifs et dilatateurs des coronaires.<sup>16-17</sup> De ce fait, le nombre croissant de publications et de brevets témoigne de la grande reconnaissance attribuée à ces composés.



**Schéma 1.1**

### I.1.2 HISTORIQUE DE LA REACTION DE BIGINELLI

Découverte par le chimiste italien Pietro Biginelli en 1893 à l'Université de Florence, cette réaction plus que centenaire impliquait la synthèse d'une 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one par condensation acido-catalysée de l'urée, d'un aldéhyde et de l'acétoacétate d'éthyle dissous dans l'éthanol (**Schéma 1.2**).<sup>7</sup>



**Schéma 1.2**

<sup>12</sup> M. Ashok, B. S. Holla, N. S. Kumari, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 380.

<sup>13</sup> H. E. Hull, *J. Med. Pharm. Chem.*, **1961**, *3*, 215.

<sup>14</sup> S. S. Bahekar, D. B. Shinde, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 1733.

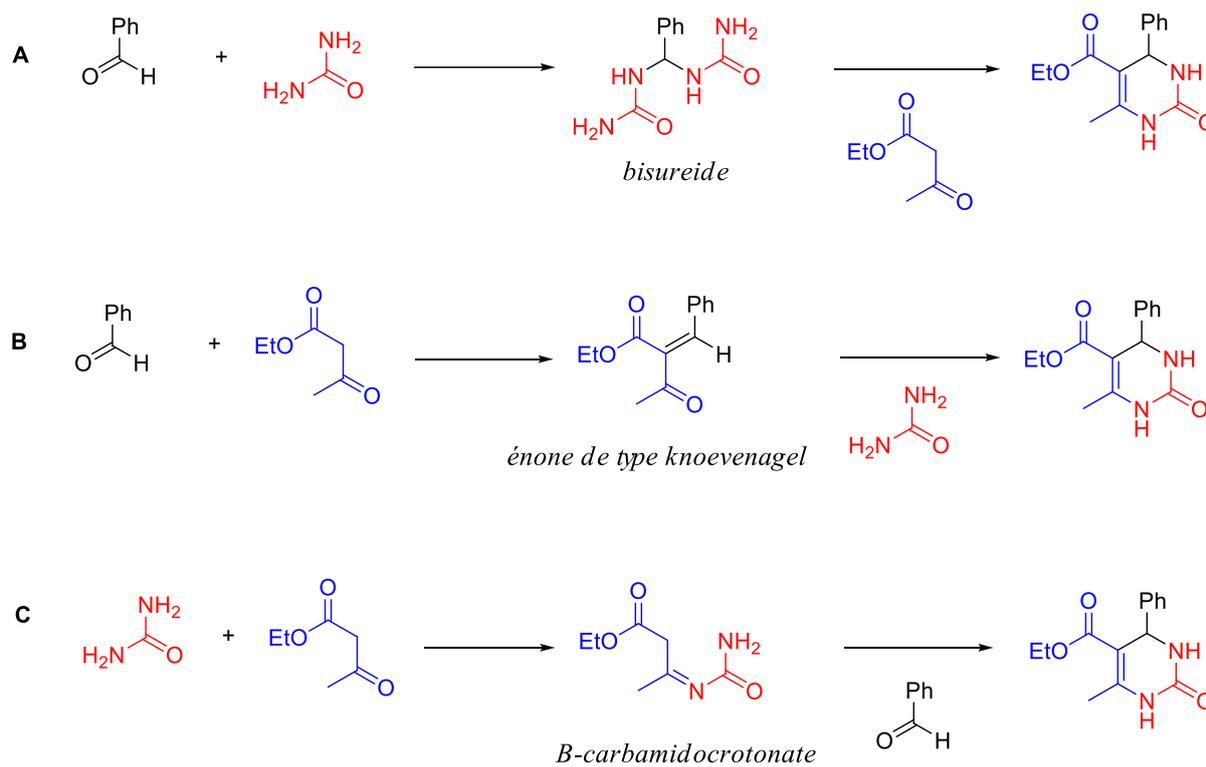
<sup>15</sup> A. M. Magerromov, M. M. Kurbanova, R. T. Abdinbekova, I. A. Rzaeva, V. M. Farzaliev, M. A. Allakhverdiev, *Russ. J. Appl. Chem.*, **2006**, *79*, 787.

<sup>16</sup> G. J. Grover, S. Dzwonczyk, D. McMullen, C. S. Nomadinam, P. G. Sleph, S. Moreland, *J. Cardiovasc Pharmacol.*, **1995**, *26*, 289.

<sup>17</sup> K. S. Atwal, B. N. Swanson, S. E. Unger, D. M. Floyd, S. Moreland, A. Hedberg, B. C. O'Reilly, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 806.

### I.1.3 ETUDE DU MECANISME DE LA REACTION

La sollicitude, suite à la découverte de la réaction de Biginelli, a incité les chimistes à accomplir des études afin de trouver la voie réactionnelle plausible pour cette réaction. De ce fait, divers mécanismes expliquant la formation des adduits ternaires de type DHPM ont été proposés. En effet, une réaction biomoléculaire entre deux des trois réactifs, suivie de l'addition du troisième, permet en théorie d'obtenir le produit attendu dans tous les cas (**Schéma 1.3**).



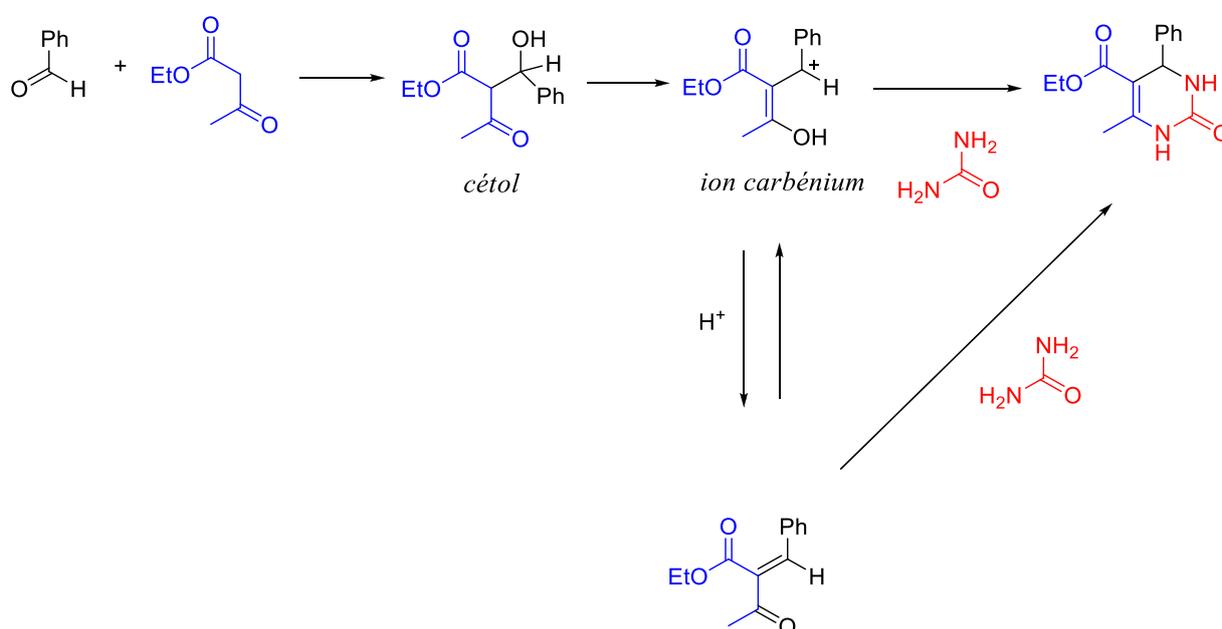
**Schéma 1.3**

Depuis la publication de Biginelli, les principales avancées dans l'élucidation du mécanisme ont été les suivantes :

- En 1933, Folkers et Johnson forment séparément les trois adduits biomoléculaires puis additionnent le dernier réactif en présence de différentes concentrations d'acide sulfurique.<sup>18</sup> La voie B est éliminée car elle ne conduit pas à la formation du produit attendu. En revanche, les voies A et C contribuent significativement à la réaction, même si l'intermédiaire β-carbamidocrotonate de la voie C est hydrolysé aux fortes concentrations d'acide.

<sup>18</sup> K. Folkers, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 3784.

- En 1973, Sweet et Fissekis reprennent des expériences similaires en utilisant l'acide chlorhydrique comme catalyseur et déclarent invalide le modèle de Folkers et Johnson; ils proposent comme première étape une condensation aldolique pour former un ion carbénium comme intermédiaire-clé (**Schéma 1.4**).<sup>19</sup> Ce dernier peut alors être piégé par l'urée pour former directement le produit attendu ou perdre un proton pour donner le produit de condensation de type Knoevenagel. L'énone ainsi obtenue ne réagissait pas avec l'urée dans les conditions de Folkers et Johnson. Dans les conditions de Sweet et Fissekis, la réaction a lieu mais s'avère difficile (36 % de produit isolé après 2 semaines de réaction à reflux).



**Schéma 1.4**

La voie C est par ailleurs éliminée car elle ne permet pas d'expliquer la régiosélectivité observée avec les urées monofonctionnalisées. L'utilisation de la *N*-méthylurée ne conduit en effet qu'à l'obtention d'un régioisomère en N1 qui n'est pas compatible avec la formation du β-carbamidocrotonate majoritaire (**Schéma 1.5**).

<sup>19</sup> F. Sweet, J. D. Fissekis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 8741.

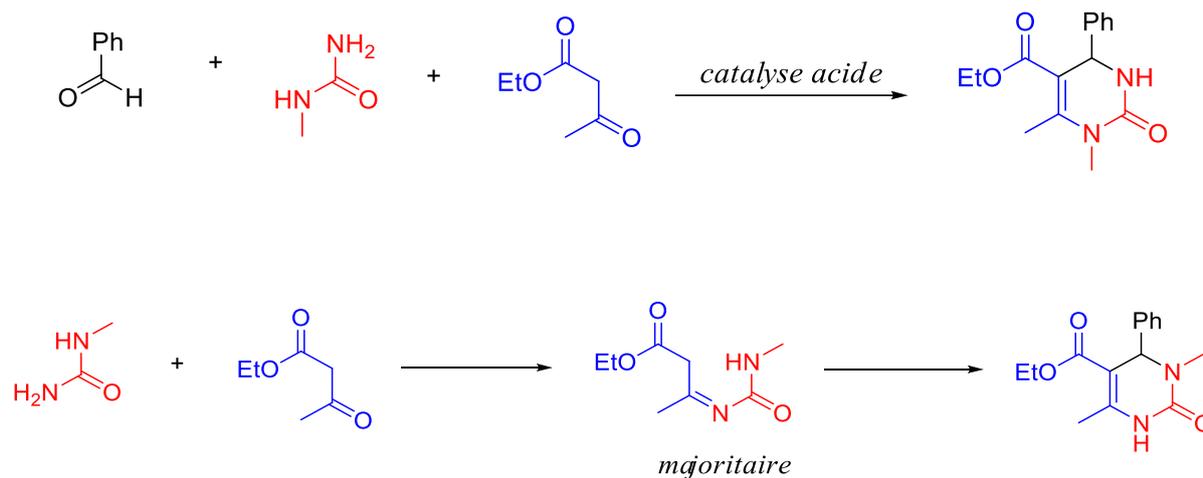


Schéma 1.5

- En 1997, Kappe démontre grâce à des expériences de spectroscopie RMN que la formation d'un ion acyliminium à partir de l'urée et de l'aldéhyde constitue la première étape de la réaction. Ce dernier est ensuite intercepté par le cétoester pour former la DHPM.<sup>20</sup> Le mécanisme de Sweet et Fissekis est à son tour invalidé par les suivis RMN <sup>1</sup>H et par l'utilisation de thiourée : dans l'hypothèse où l'intermédiaire de type Knoevenagel est formé, la condensation subséquente avec la thiourée forme uniquement une isothiazine et non la dihydropyrimidinethione usuellement observée (Schéma 1.6).

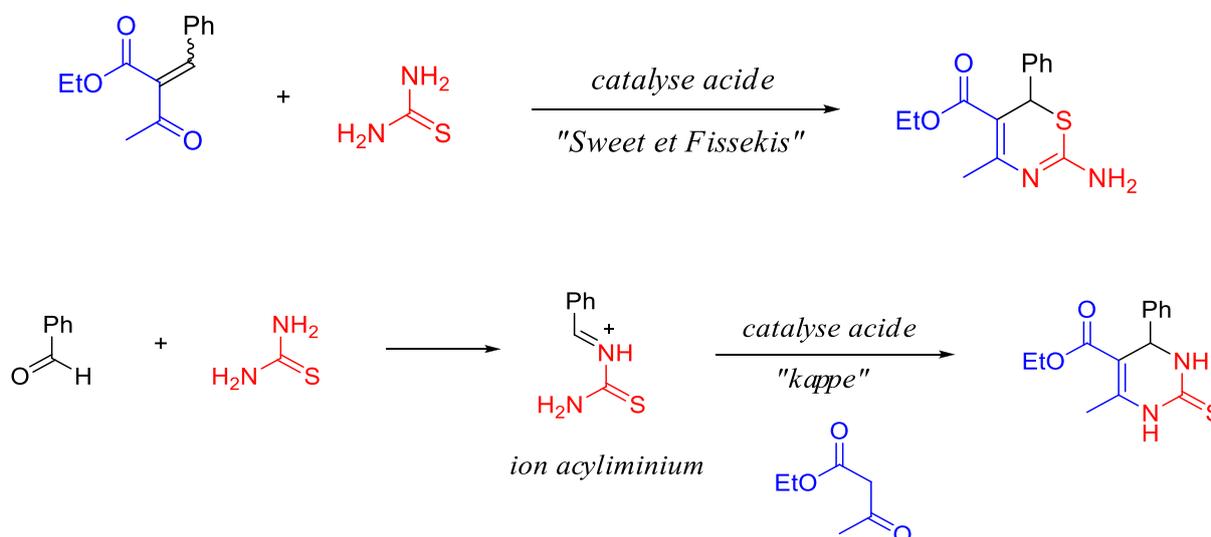
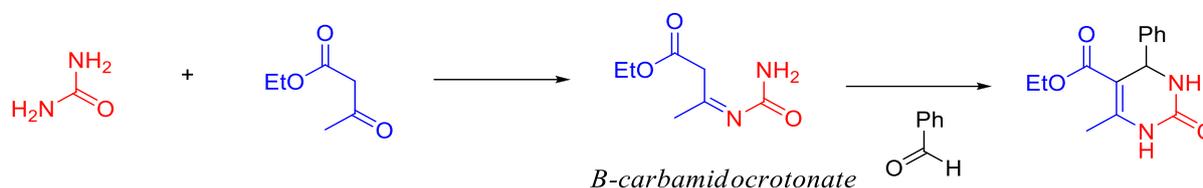


Schéma 1.6

<sup>20</sup> C. O. Kappe, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7201.

-En 2007, en étudiant un nouveau catalyseur ( $\text{SbCl}_3$ ), Ivica et coll.<sup>21</sup> démontrent que la réaction de Biginelli évolue par l'intermédiaire  $\beta$ -carbamidocronate qui réagit facilement avec le benzaldéhyde pour former la DHPM correspondante (**Schéma 1.7**).

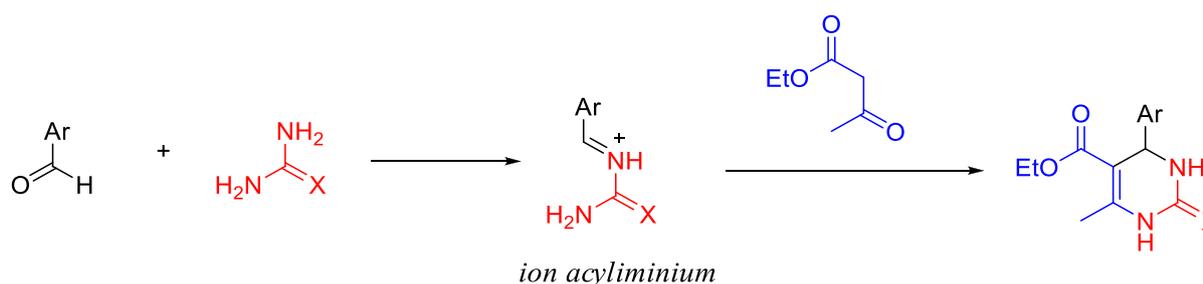


**Schéma 1.7**

-De nos jours, les méthodes de chimie quantique sont de plus en plus utilisées pour l'élucidation des mécanismes. En 2008, Une étude utilisant une méthode théorique de densité fonctionnelle a permis de confirmer le mécanisme de Kappe.<sup>22</sup>

-En 2011, Raj et Coll.<sup>23</sup> confirment l'évolution de la réaction par l'intermédiaire  $\beta$ -carbamidocronate, en utilisant  $\text{K}_2\text{CO}_3$  comme catalyseur et en suivant le déroulement de la réaction par spectrométrie de Masse (**Schéma 1.7**).

-En 2013, P. S. Harikrishnan et son équipe<sup>24</sup> ont prouvé que la réaction de Biginelli peut être réalisée dans des conditions sans solvant, par irradiation micro-ondes et sans catalyseur. L'absence de ce dernier prouve que la première étape n'est pas l'ionisation du  $\beta$ -cétoester et que c'est plutôt l'intermédiaire résultant de la condensation entre l'aldéhyde et l'urée (et ses dérivés) qui provoque l'énolisation du  $\beta$ -cétoester (**Schéma 1.8**).



**Schéma : 1.8**

<sup>21</sup> M. Ivica Capanec, M. Litvic, I. Filipan-Litvic, Gringold, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11822.

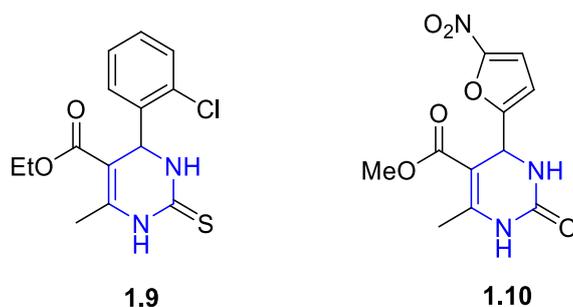
<sup>22</sup> J. G. Ma, J. M. Zhang, H. H. Jiang, W.Y. Ma, J. H. Zhou, *Chin. Chem. Lett.*, **2008**, *19*, 375.

<sup>23</sup> M. K. Raj, H. S. P. Rao, S. G. Manjunatha, R. Sridharan, S. Nambiar, J. Keshwan, Rappai, S. Bhagat, B. S. Shwetha, D. Hegde, U. Santthosh, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *28*, 3605.

<sup>24</sup> P. S. Harikrishnan, S. M. Rajeh, S. Perumal, A. I. Al Mansour, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 1076.

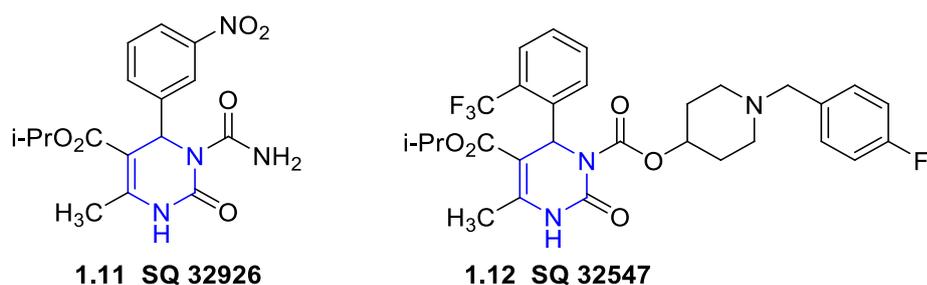
## I.2 INTERET BIOLOGIQUE DES DHPMs

En 1930, un brevet a révélé l'efficacité des DHPMs tels que le composé **1.9** en tant qu'agents de la protection de la laine contre les mites<sup>25</sup> (**Figure 1.3**). Plus tard, l'intérêt a été canalisé sur l'activité antivirale des composés de Biginelli,<sup>26</sup> ce qui a mené éventuellement au développement de la Nittractin **1.10** pourvue d'une activité antibactérienne modérée.<sup>27</sup>



**Figure 1.3**

Par la suite, un intérêt accru pour ces composés est apparu, en raison de la similitude structurale avec les dihydropyridines du type Nifedipine et leurs profils biologiques semblables. Ainsi les composés SQ32926 **1.11** et le SQ32547 **1.12** se sont révélés dotés de propriétés biologiques qui bloquent l'échange de calcium à travers les canaux cellulaires (**Figure 1.4**). Ils sont très utilisés dans le traitement par voie orale des affections cardiaques et contre l'hypertension.<sup>16</sup>



**Figure 1.4**

<sup>25</sup> W. Hentrich, W. Schepss, (*I.G. Farbenind.*) D. R. P., **1930**, 547, 057 [*Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige (Friedländer, E. Ed.)* **1932**, 25, 2590].

<sup>26</sup> D. W. McKinstry, E. H. Reading, *J. Franklin Inst.*, **1944**, 237, 422.

<sup>27</sup> T. Matsuda, I. Hirao, *Nippon Kag. Zass.* **1965**, 86, 1195.

D'autres dérivés des DHPMs sont également pourvus d'activité de blocage des canaux calciques tels que les composés **1.13-1.17** (Figure 1.5).<sup>28</sup>

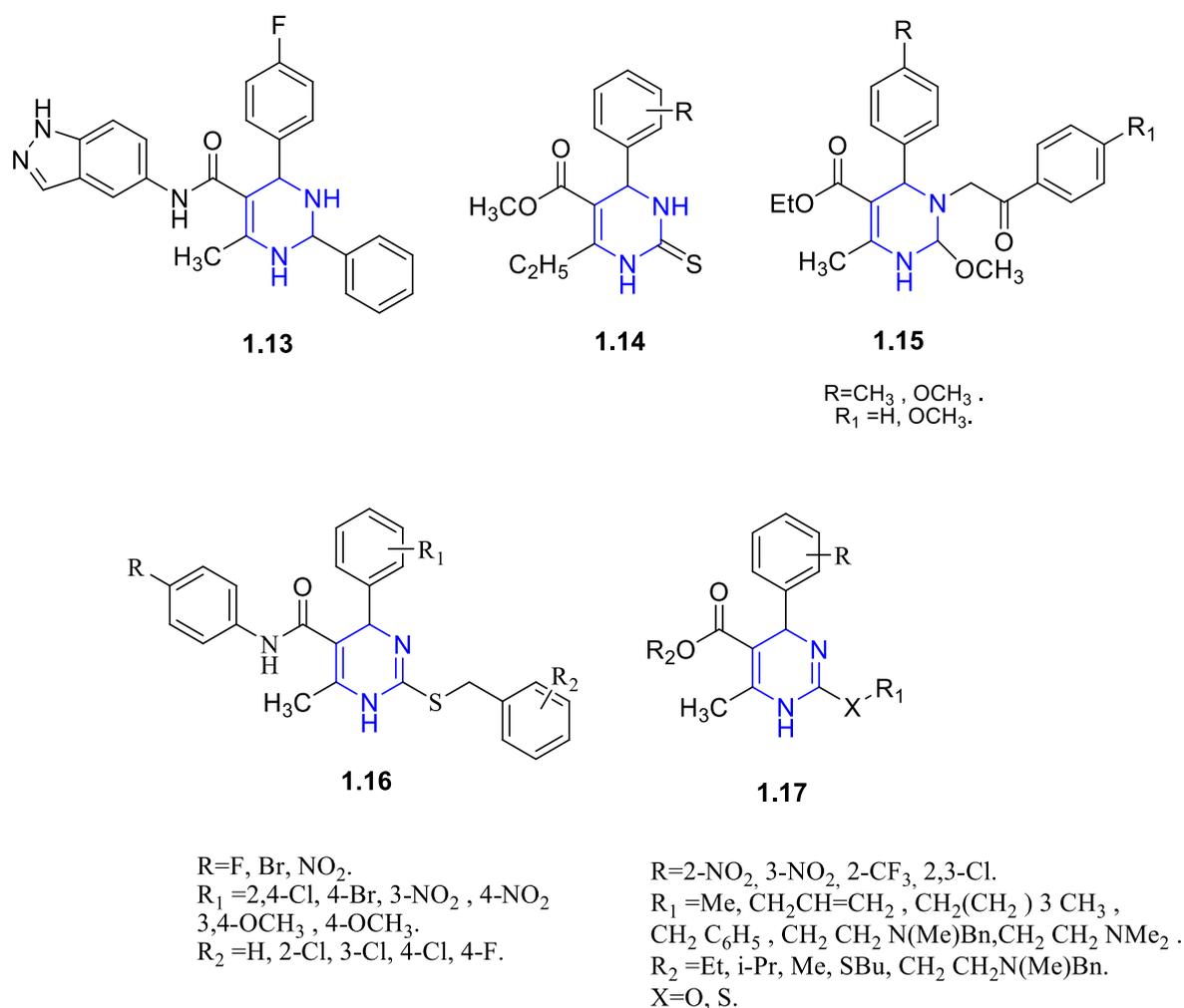


Figure 1.5

Depuis la découverte de ces premières activités biologiques, une grande diversité de réactifs a permis d'accéder à une importante variété de substituants autour du squelette principal. De nombreuses séries des dihydropyrimidinones figurent à présent dans les bibliothèques de composés. Nous développons à travers les exemples qui suivent plusieurs études intéressantes associant les structures des DHPMs et leurs activités biologiques.

<sup>28</sup> (a) K. S. Atwal, G. C. Rovnyak, J. Schwartz, S. Moreland, A. Hedberg, J. Z. Gougoutas, M. F. Malley, D. M. Floyd, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1510. (b) I. S. Zorkun, S. Sarac, S. Celebib, K. Erolb, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 8582. (c) R. V. Chikhale, R. P. Bhole, P. B. Khedekar, K. P. Bhusari, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 3645. (d) O. Alam, S. A. Khan, N. Siddiqui, W. Ahsan, S. P. Verma, S. J. Gilani, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 5113. (e) C. A. Sehon, G. Z. Wang, A. Q. Viet, K. B. Goodman, S. E. Dowdell, P. A. Elkins, S. F. Semus, C. Evans, L. J. Jolivet, R. B. Kirkpatrick, E. Dul, S. S. Khandekar, L. L. Wright, G. K. Smith, D. J. Behm, R. Bentley, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 6631.

- Les dérivés de la dihydropyrimidine **1.18-1.21** ont été décrits comme des antagonistes du canal de potassium (**Figure 1.6**).<sup>29</sup>

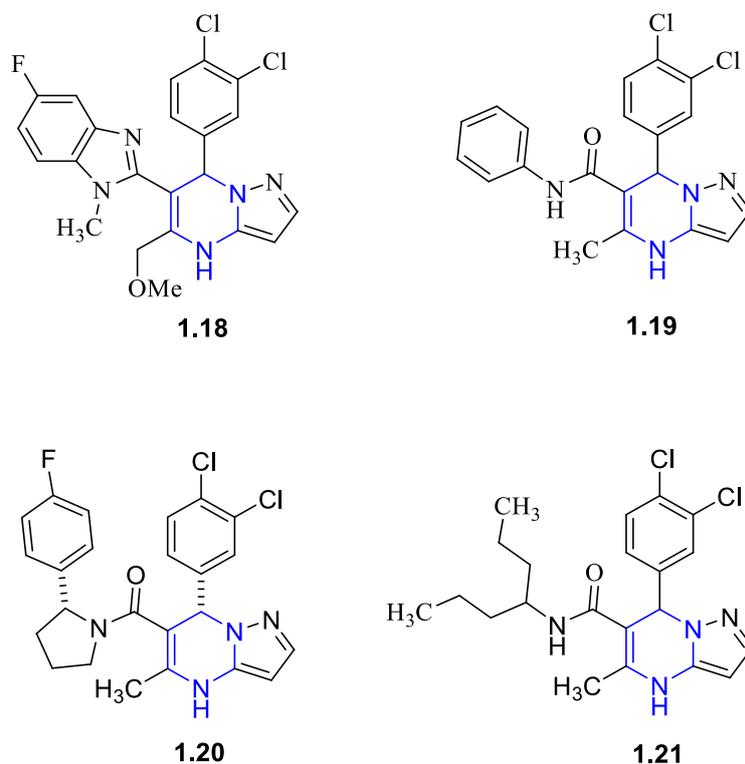
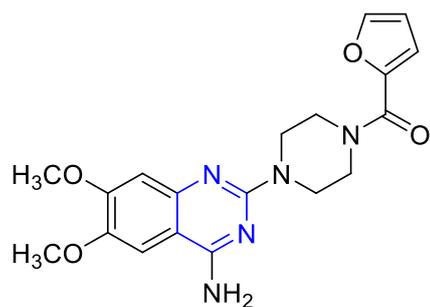


Figure 1.6

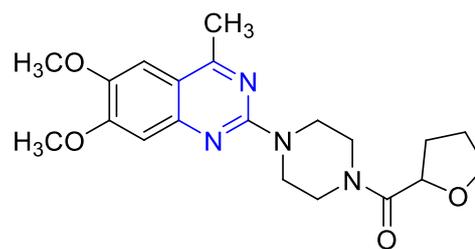
- De plus, les DHPMs **1.22-1.24** (**Figure 1.7**) ont émergé comme des antagonistes des récepteurs adrénergiques  $\alpha_{1A}$ .<sup>30</sup> La terazosine **1.23**, actuellement employée dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate et la Prazosine **1.22**, est un médicament vasodilatateur de référence qui est prescrit dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et des maladies de Raynaud qui se manifestent par une vasoconstriction au niveau des extrémités des membres.

<sup>29</sup> (a) J. Lloyd, H. J. Finlay, K. Atwal, K. A. over J. Prol, L. Yan, R. Bhandaru, W. Vaccaro, T. Huynh, C. S. Huang, M. Conder, T. Jenkins-West, H. Sun, D. Li, P. Levesque, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 5469. (b) W. Vacarro, T. Huynh, J. Lloyd, K. S. Atwal, H. J. Finlay, P. C. Levesque, M. L. Conder, T. Jenkins-West, H. Shi, L. Sun, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *118*, 6381. (c) J. Lloyd, H. J. Finlay, W. Vacarro, Hyunh, T. Kover, A. Bhandaru, R. Yan, L. Atwal, K. Conder, M. Jenkins-West, T. Shi, C. Huang, D. Li, H. Sun, P. Levesque, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 1436.

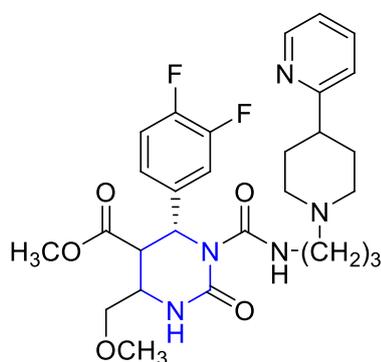
<sup>30</sup> J. C. Barrow, P. G. Nantermet, H. G. Selnick, K. L. Glass, K. E. Rittle, K. F. Gilbert, T. G. Steele, C. F. Homnick, R. M. Freidinger, R. W. Ransom, P. Kling, D. Reiss, T. P. Broten, T. W. Schorn, R. S. Chang, S. S. O'Malley, T. V. Olah, J. D. Ellis, A. Barrish, K. Kassahun, P. Leppert, D. Nagarathnam, C. Forray, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2703.



**1.22 Prazosine**



**1.23 Terazosine**



**1.24**

**Figure 1.7**

- De même, une bonne activité inhibitrice de l'hépatite B a été détectée par l'emploi des composés **1.25-1.28** (Figure 1.8).<sup>31</sup> Le composé **1.26**, dénommé sous le code Bay 41-4109 est le chef de file de cette série présentant des propriétés inhibitrices non nucléotidiques de la réplication du virus de l'hépatite. Il a aussi été démontré que cette activité est liée exclusivement à l'énantiomère (*S*) de ce composé.

<sup>31</sup> X. Zhu, G. Zhao, X. Zhou, X. Xu, G. Xia, Z. Zheng, L. Wang, X. Yang, S. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 299.

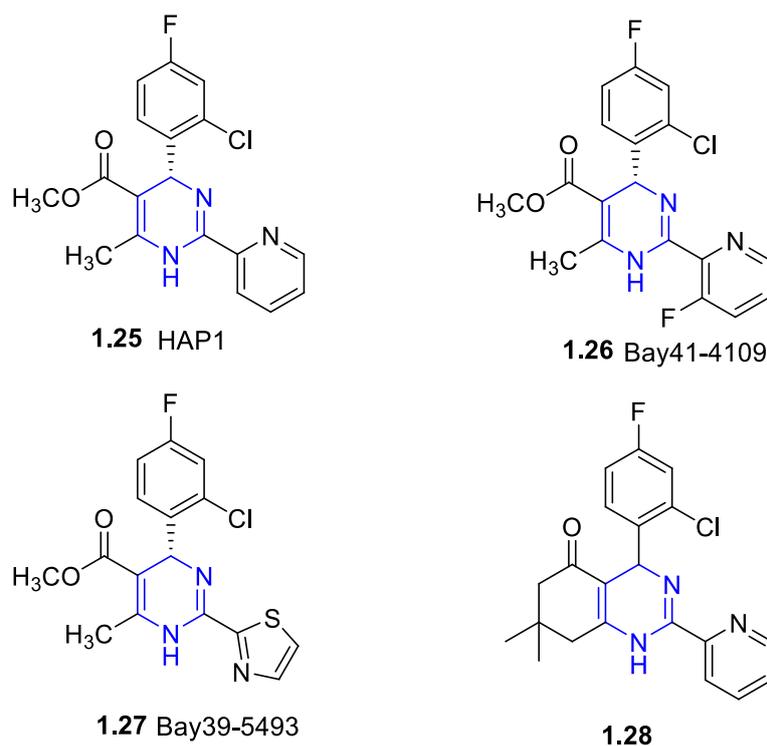


Figure 1.8

- Les DHPMs sont également dotées d'une activité antioxydante telles que les composés **1.29-1.31** (Figure 1.9).<sup>32</sup>

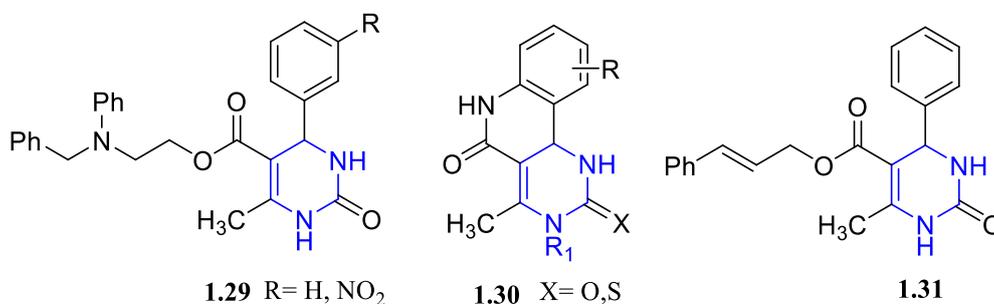


Figure 1.9

- Le Phénobarbital **1.32** est un médicament bien connu dans le traitement de l'épilepsie (Figure 1.10). Possédant un cadre structural semblable, les composés du type **1.33** ont également montré une activité antiépileptique prometteuse.<sup>33</sup>

<sup>32</sup> (a) H. A. Stefani, C. B. Oliveira, R. B. Almeida, C. M. P. Pereira, R. C. Braga, R. Cella, V. C. Borges, L. Savegnago, C. W. Nogueira, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 513. (b) L. Ismaili, A. Nadaradjane, L. Nicod, C. Guyon, A. Xicluna, J. F. Robert, B. Refouvelet, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 1270.

<sup>33</sup> R. W. Lewis, J. Mabry, J. G. Polisar, K. P. Eagen, B. Ganem, G. P. Hess, *Biochemistry*, **2010**, *49*, 4841.

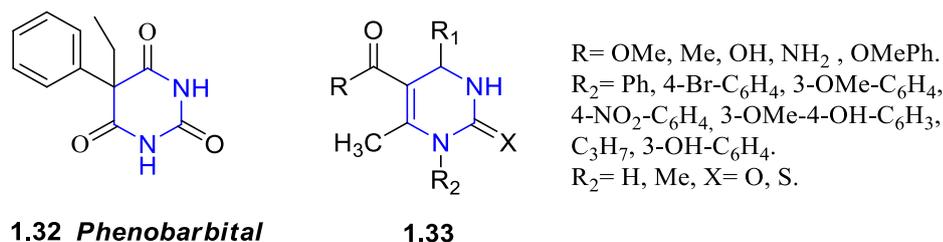


Figure 1.10

- Certains dérivés de la dihydropyrimidine sont pourvus d'activité antituberculeuse. Une série de 30 produits a été évaluée pour son activité contre le *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (bacille de Koch). Les deux composés « le 4-[3-(4-fluorophényl)-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl]-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle » et « le 4-[3-(4-nitrophényl)-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl]-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle **1.34** » ont été décrits comme étant les plus actifs, possédant une activité plus puissante que celle de l'Isoniazide (un médicament qui fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'organisation mondiale de la santé). Les composés **1.35** et **1.36** (Figure 1.11) ayant comme substituants le 2,3-diméthylphényl et le 3,4-diméthyl carbamoyl ont montré une inhibition contre le *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv de 65% et de 63% respectivement.<sup>34</sup>

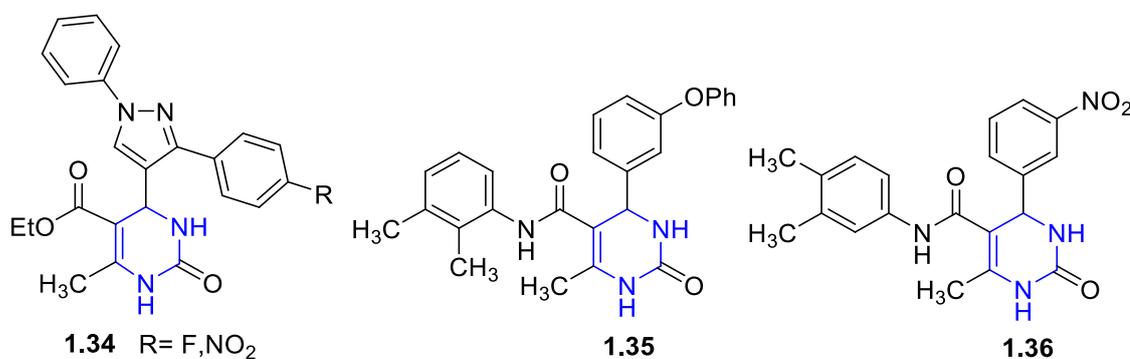
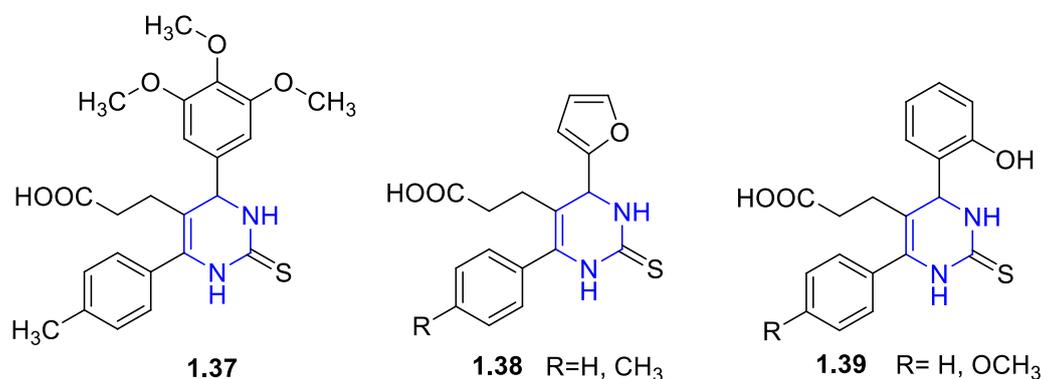


Figure 1.11

- Des séries de composés «acide 3-(2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl-4,6-disubstitué) propénoïque» **1.37-1.39** ont été examinées pour leur activité anti-

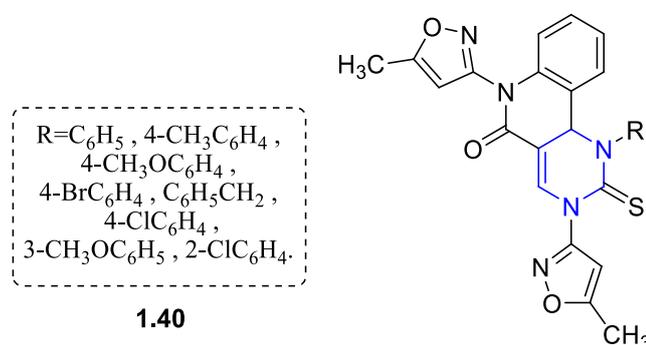
<sup>34</sup> (a) A. R. Trivedi, V. R. Bhuva, B. H. Dholariya, D. K. Dodiya, V. B. Kataria, V. H. Shah, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 6100. (b) V. Virsodia, R. R. S. Pissurlenkar, D. Manvar, C. Dholakia, P. Adlakha, A. Shah, E. C Coutinho, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 2103.

inflammatoire. La plupart des composés ont montré une activité anti-inflammatoire significative.<sup>35</sup>



**Figure 1.12**

- Les composés de Biginelli multi-fonctionnalisés avec des amines isoxazoles « 1-aryl-4-méthyl-3,6-bis-(5-méthylisoxazol-3-yl)-2-thioxo-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-pyrimido[5,4-c]quinolin-5-ones » ont montré un pouvoir antimicrobien en plus des activités antibactériennes, antimycosiques et antipaludiques.<sup>36</sup>



**Figure 1.13**

- Les dihydropyrimidines sont également des agents anticancéreux. Parmi ces derniers, le Monastrol<sup>37</sup> possède une excellente activité anticancéreuse. Il est connu pour inhiber l'activité mitotique de la kinase *Eg5* qui est une protéine motrice nécessaire pour la

<sup>35</sup> (a) S. N. Mokale, S. S. Shinde, R. D. Elgire, J. N. Sangshetti, D. B. Shinde, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 4424. (b) S. S. Bahekar, D. B. Shinde, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 1733. (c) S. S. Bahekar, D. B. Shinde, *Acta Pharm.*, **2003**, *53*, 223.

<sup>36</sup> E. Rajanarendar, M. N. Reddy, K. R. Murthy, K. G. Reddy, S. Raju, M. Srinivas, B. Praveen, M. S. Rao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 6052.

<sup>37</sup> T. U. Meyer, T.M. Kappoor, S. J. Haggarty, R.W. King, S. L. Schreiber, T. Mitchison, *J. Science*, **1999**, *286*, 971.

bipolarité spinale. Le Monastrol se fixe sur les branches bipolaires s'opposant à la division cellulaire et empêchant ainsi le développement anarchique de la cellule maligne. Il peut donc être considéré comme un bloqueur de la mitose utile pour le développement de médicaments anticancéreux.

Le dérivé furyle **1.42** a été comparé au Monastrol et s'est avéré être cinq fois plus puissant. Les nouveaux composés rapportés: mon-97 **1.43**, fluorastrol<sup>34b</sup> **1.43** diméthylenastron **1.44** et enastron **1.44** sont de puissants inhibiteurs dus à un meilleur ajustement du ligand au site de liaison allostérique et à l'addition d'atomes de fluor.<sup>38</sup>

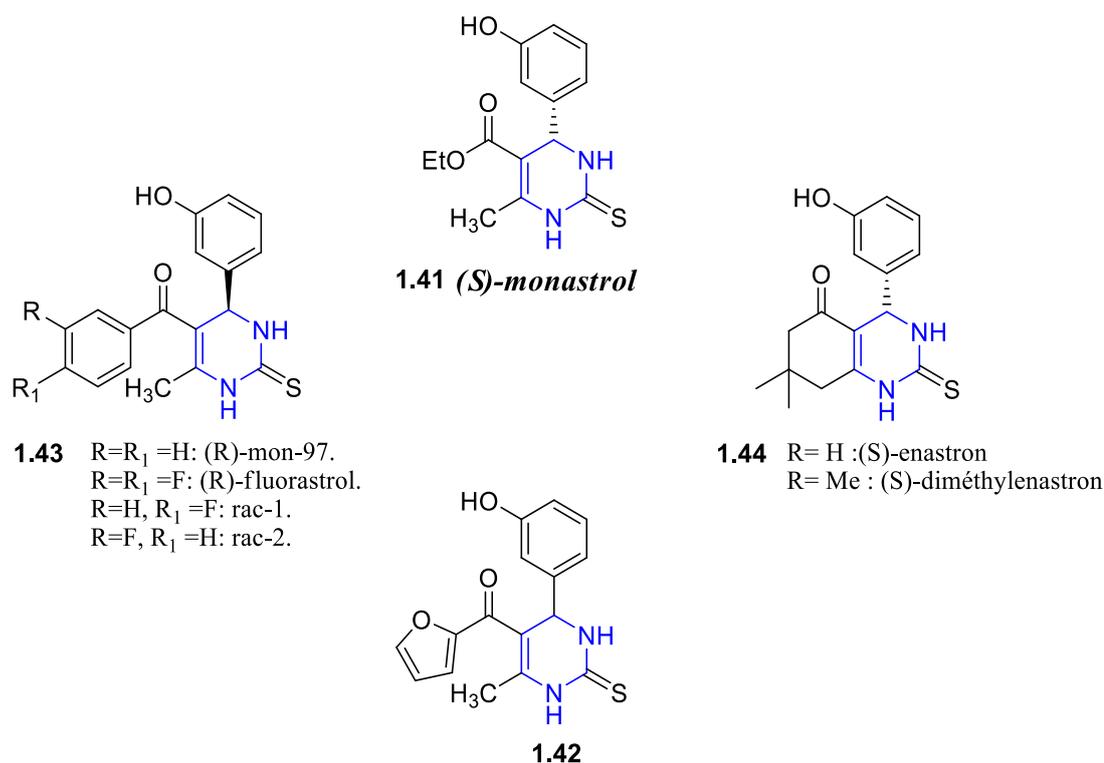
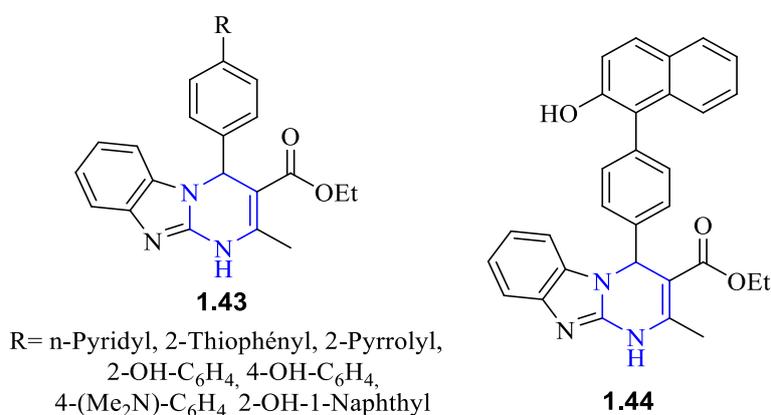


Figure 1.14

Récemment, une série de dérivés de dihydropyrimidines tricycliques **1.43** (Figure 1.15) a été synthétisée et évaluée *in vitro* pour son activité anticancéreuse contre trois lignées différentes de cellules de cancer de la prostate telles que des cellules cancéreuses (PC3), des

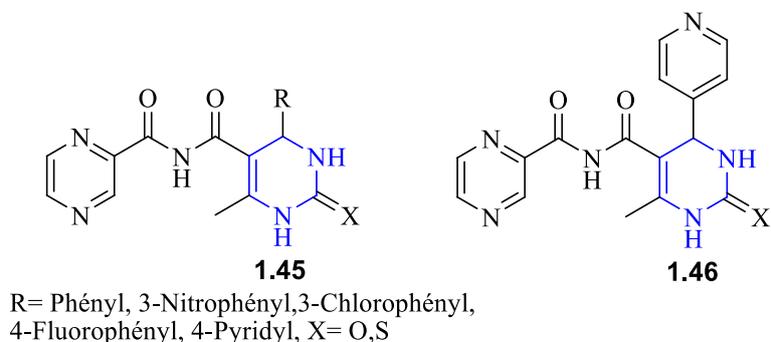
<sup>38</sup> (a) E. Klein, S. DeBonis, B. Thiede, D. A. Skoufias, F. Kozielskib, L. Lebeaua, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 6474. (b) H. Y. K. Kaan, V. Ulaganathan, O. Rath, H. Prokopcov, D. Dallinger, C. O. Kappe, F. Kozielski, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5676. (c) C. M. Wright, R. J. Chovatiya, N. E. Jameson, D. M. Turner, G. Zhu, S. Werner, D. Huryn, M. Pipas, J. M. Billy, W. Day, P. Wip, J. L. Brodskya, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 3291. (d) O. C. Agbaje, O. O. Fadeyi, S. A. Fadeyi, L. E. Myles, C. O. Okoro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 989. (e) B. R. P. Kumar, G. Sankar, R. B. N. Baig, S. Chandrashekarana, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 4192. (f) D. A. Ibrahim, A. M. El-Metwally. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 1158.

cellules de cancer du poumon (NCI-H1299) et des cellules de cancer du côlon (HCT116). Le composé **1.44** est le plus actif contre les cellules cancéreuses PC3 ( $IC_{50} = 37 \mu M$ ).<sup>39</sup>



**Figure 1.15**

- Une série de nouveaux 1,2,3,4-tétrahydropyrimidines **1.45** a été synthétisée et analysée pour son activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE). Le composé **1.46** a révélé une activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase plus puissante que le Donepezil, un médicament utilisé dans le traitement des formes légères ou modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.<sup>40</sup>



**Figure 1.16**

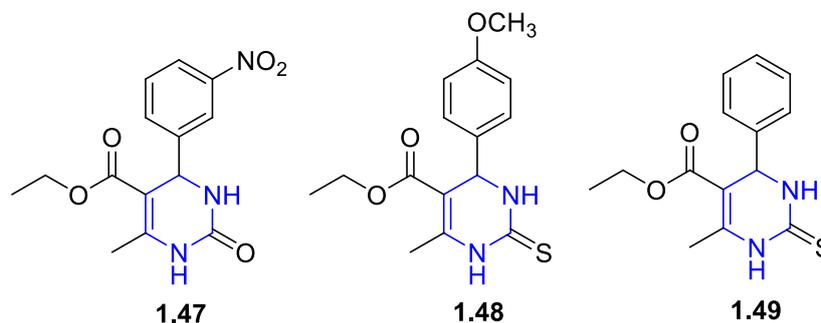
- Une étude récente<sup>41</sup> a permis d'évaluer le potentiel thérapeutique des dihydropyrimidinones et dihydropyrimidinthiones d'inhiber l'activité de l' $\alpha$ -amylase, une enzyme clé dans le métabolisme des glucides qui est généralement ciblée pour le traitement du diabète de type 2. Les composés **1.47** et **1.48** ont affiché une inhibition

<sup>39</sup> N. Kaur, K. Kaur, T. Raj, G. Kaur, A. Singh, T. Aree, S. Park, T. Kim, N. Singh, D. Ok Jang, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 332.

<sup>40</sup> K. Elumalai, M. Ashraf Ali, M. Elumalai, K. Eluri, S. Srinivasan, *Biotechnology Reports*, **2015**, *5*, 1.

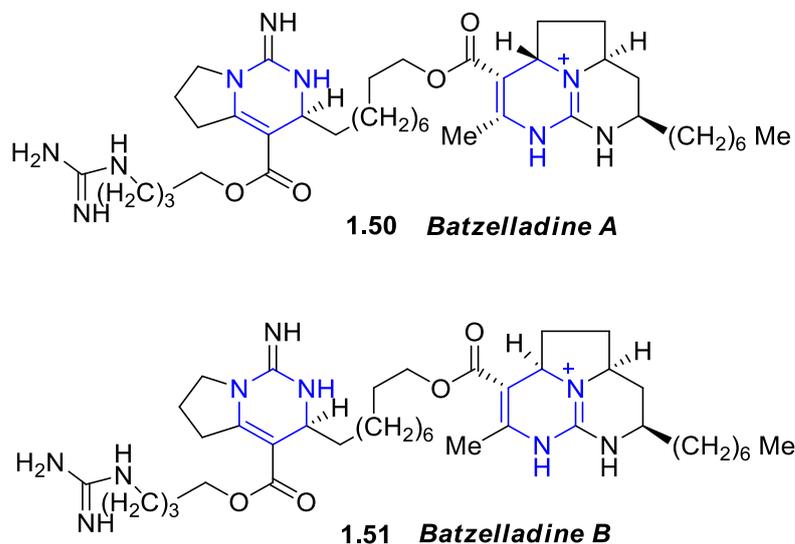
<sup>41</sup> K. L. Dhumaskar, Surya. N. Meena, S. C. Ghadi, S. G. Tilve, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 2897.

de 26.5% et 66.5% respectivement (**Figure 1.17**). Le composé **1.49** a démontré une inhibition dépendante de la dose avec une activité maximale de 97.2%.



**Figure 1.17**

- En dehors des DHPMs synthétiques, l'unité de base dihydropyrimidine-5-carboxylate a été trouvée dans certains alcaloïdes marins qui ont été isolés de plusieurs espèces d'éponges. Il faut observer que certains de ces composés naturels, nommés Batzelladines A et B, se sont avérés les premiers produits naturels de faible poids moléculaire rapportés pour inhiber la liaison du *VIHgp-120* aux cellules *CD4* (**Figure 1.18**).<sup>42</sup> Par conséquent, ils ont été considérés comme de nouvelles pistes pour le développement de médicaments concernant le traitement du SIDA.



**Figure 1.18**

<sup>42</sup> A. D. Patil, N. V. Kumar, W. C. Kokke, M. F. Bean, A. J. Freyer, C. De Brosse, S. Mai, A. Trunch, D. J. Faulkner, B. Carte, A. L. Breen, R. P. Hertzberg, R. K. Johnson, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1182.

### I.3 DEVELOPPEMENT DE LA REACTION ET CHAMP D'APPLICATION

Malgré le fort potentiel de la réaction de Biginelli, celle-ci est restée inexploitée pendant des années. Ce n'est que dans les années 80 que l'intérêt des dihydropyrimidinones grandit. De ce fait, l'utilité de la réactivité de Biginelli s'accroît. Des variations différentes ont été réalisées en modifiant les trois composés et les conditions de la réaction. Ceci a permis l'accès à un large nombre de dihydropyrimidinones fonctionnalisées.

#### I.3.1 EVOLUTION DES VARIANTES STRUCTURELLES

Entre 1970 et 1980, l'intérêt de la réaction de Biginelli grandit progressivement. La réaction d'origine évolue en faisant varier l'un des trois réactifs de départ. Ainsi, apparaît un grand nombre de DHPMs fonctionnalisées.

##### I.3.1.1 LES ALDEHYDES

Une variété de différents aldéhydes a été testée dont quelques exemples d'aldéhydes aromatiques, d'aldéhydes aliphatiques et d'aldéhydes hétérocycliques (**Figure 1.19**).

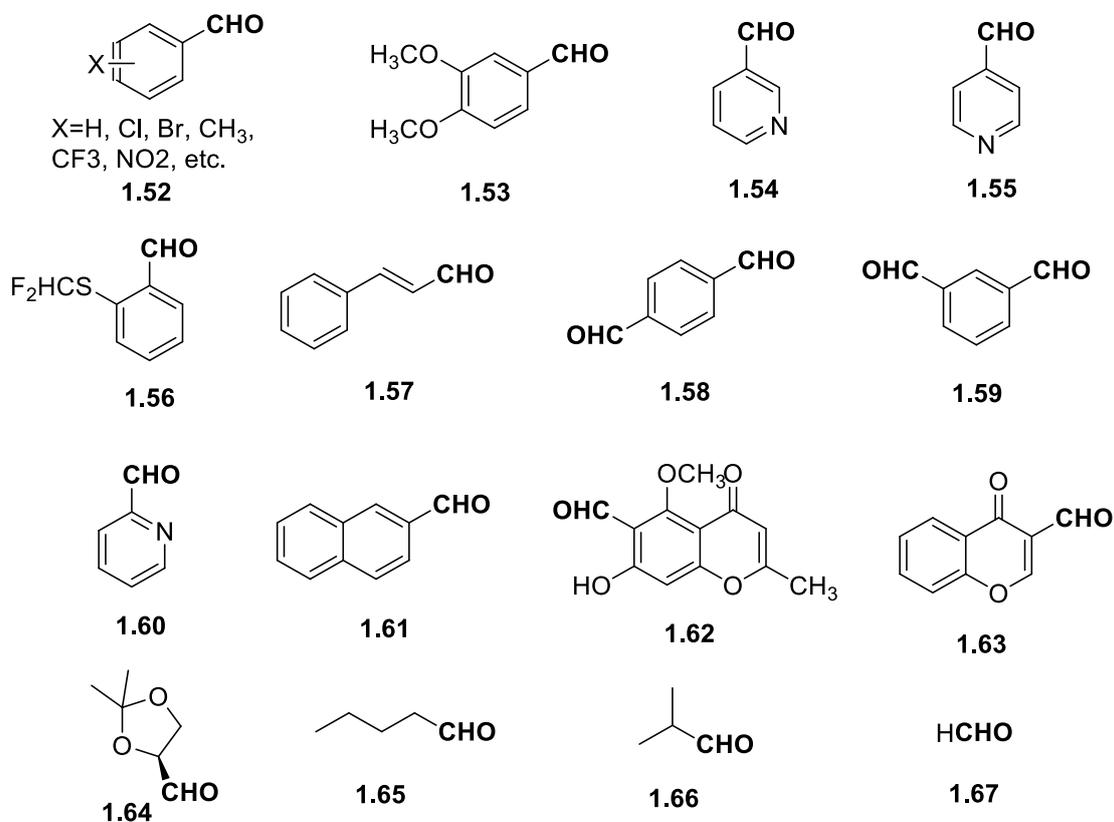


Figure 1.19

### I.3.1.2 L'UREE ET SES DERIVES

Des urées substituées ou des thiourées peuvent remplacer l'urée.

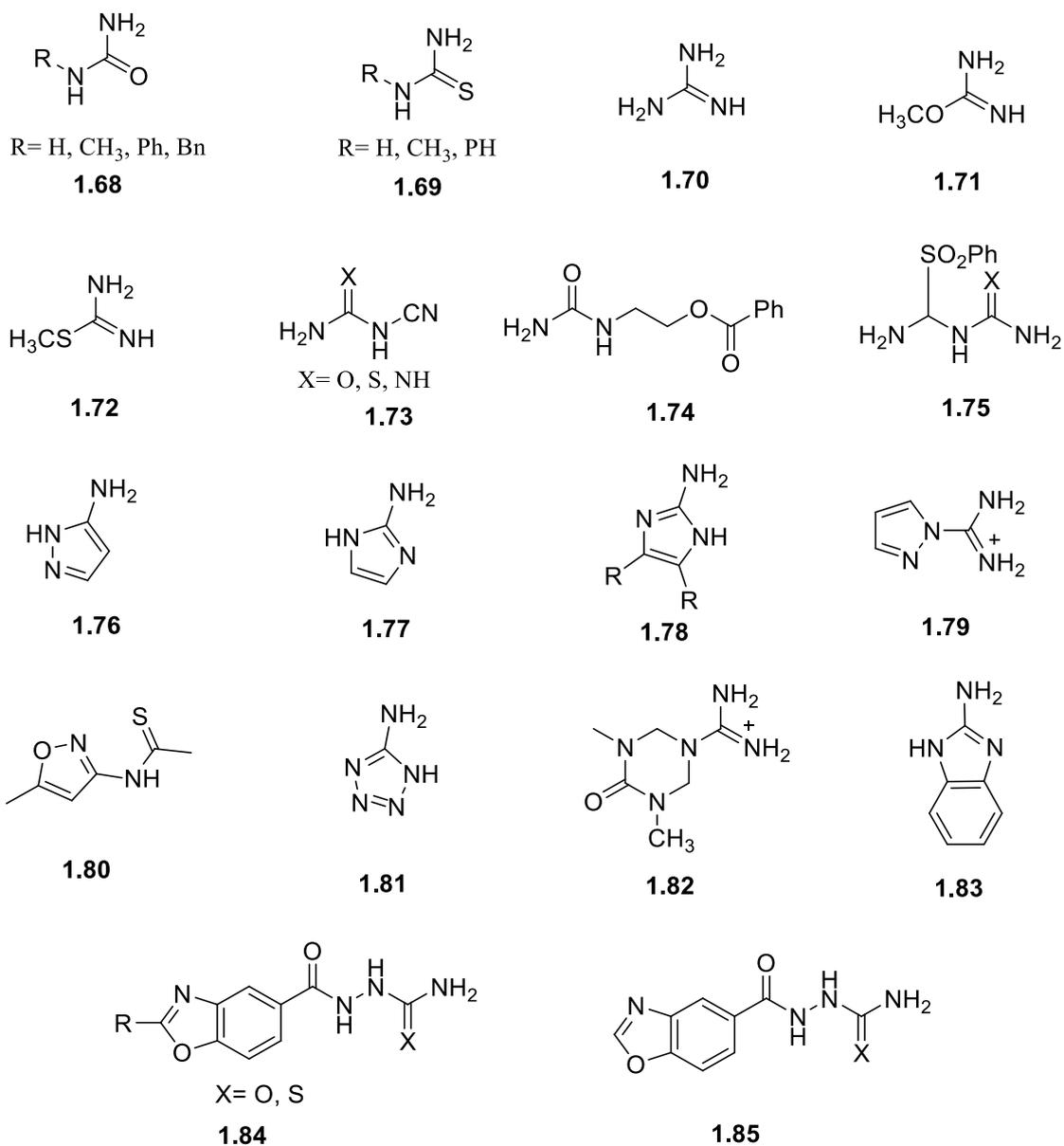


Figure 1.20

### I.3.1.3 LES COMPOSES A METHYLENE ACTIVE

L'application de la réaction de Biginelli utilise fréquemment des  $\beta$ -cétoesters de type acétate, cependant d'autres composés peuvent être utilisés comme les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées.

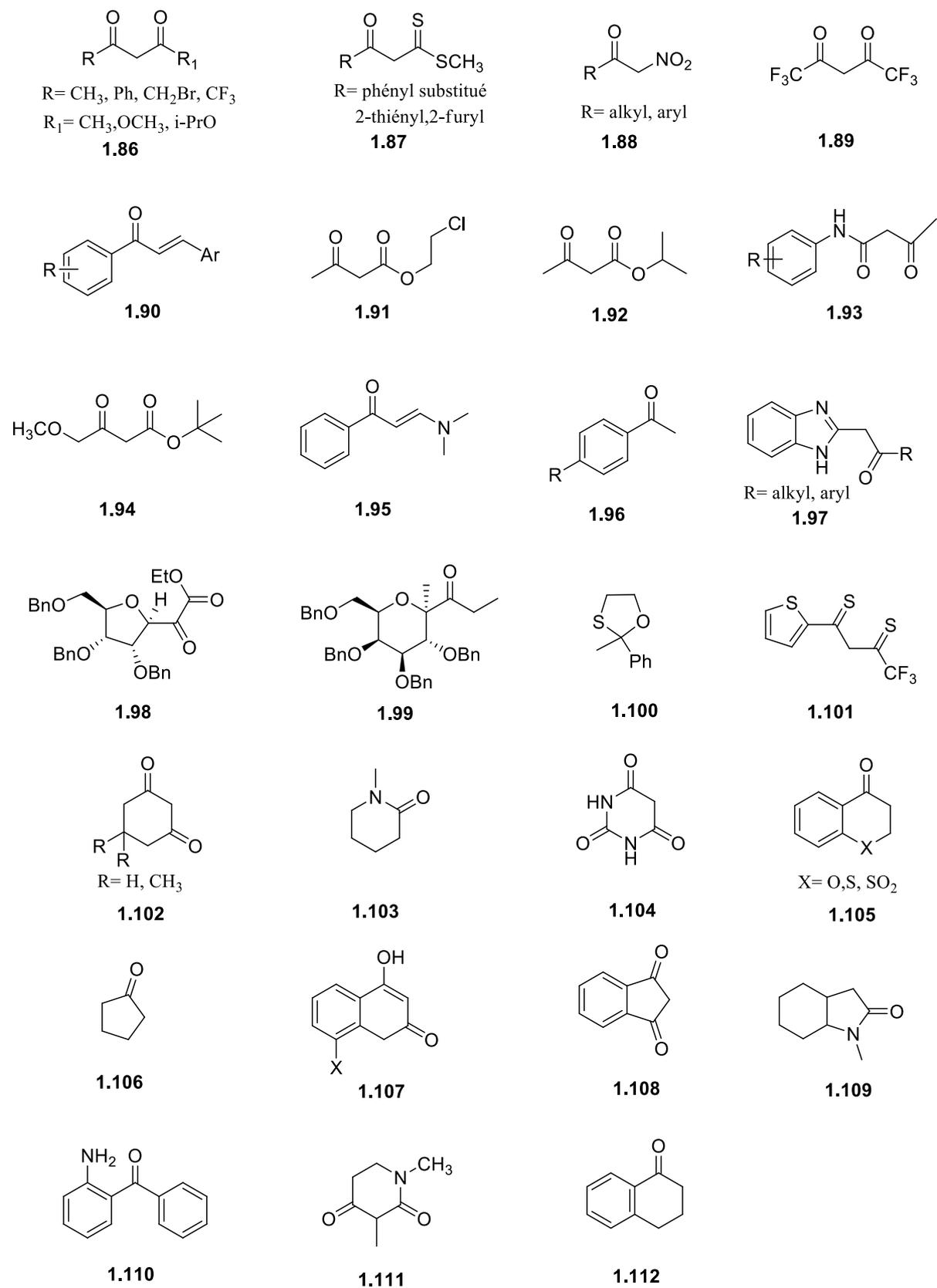
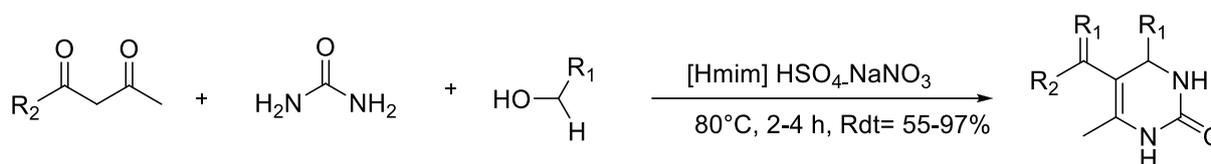


Figure 1.21

### I.3.1.4 UTILISATION DE L'ALCOOL A LA PLACE DE L'ALDEHYDE

Récemment, comme alternative à la synthèse classique de Biginelli, l'utilisation d'alcools aromatiques a été rapportée, en utilisant un liquide ionique (1-méthylimidazolium sulfate hydrogène [Hmim] HSO<sub>4</sub>). Dans cette méthode, des aldéhydes aromatiques sont formés in situ via l'oxydation d'alcools aromatiques avec le NaNO<sub>3</sub> (**Schéma 1.9**).<sup>43</sup>



**Schéma 1.9**

### I.3.2 VARIATION DE LA CATALYSE

La préparation rapide et efficace des dihydropyrimidinones est devenue un défi majeur en synthèse organique. La réaction originelle de Biginelli souffrait de lenteur car elle durait 18h, et avait un rendement assez bas. Aussi, l'utilisation d'un solvant et d'un acide fort (HCl), l'éloignait du concept de la chimie verte.

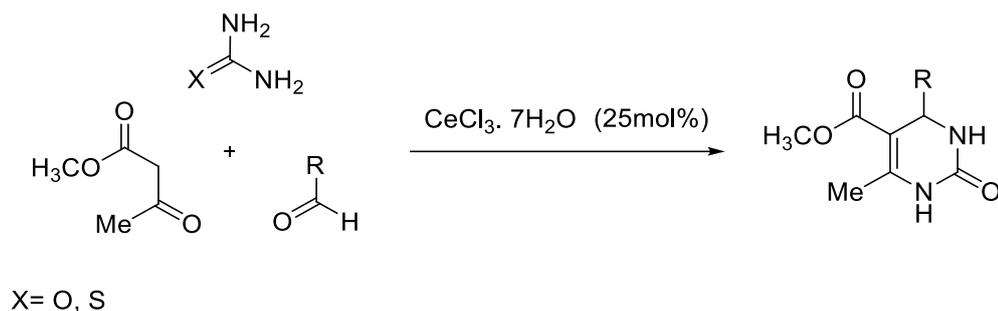
Ceci a incité les chercheurs à développer diverses modifications dans le but d'améliorer les rendements, les temps de réactions et l'extension de la réaction à plusieurs types de réactifs et ceci en proposant de nouveaux catalyseurs, de nouvelles techniques de chauffage et de nouveaux solvants. Dans ce contexte l'emploi des catalyseurs est l'une des variantes les plus investiguées et les plus utiles qui ont apporté d'énormes progrès à cette réaction.

#### I.3.2.1 CATALYSE EN PRESENCE D'ACIDES DE LEWIS

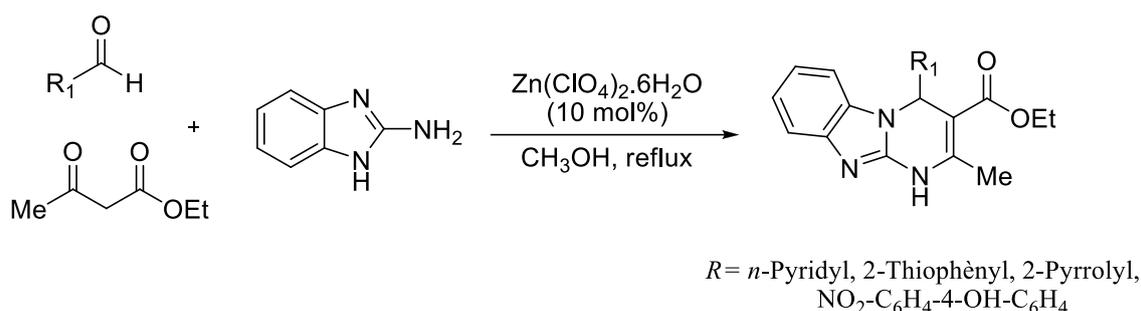
Bose et coll.<sup>44</sup> ont utilisé le chlorure de Cérium CeCl<sub>3</sub> en tant que catalyseur dans la synthèse de Biginelli. La réaction effectuée sans solvant fournit les 3,4-dihydropyrimidinones avec un rendement de 70% et un temps de réaction d'environ 10 heures. En plus, l'utilisation de l'éthanol fait accroître le rendement jusqu'à 90% (**Schéma 1.10**).

<sup>43</sup> (a) Garima, V. P. Srivastava, L. D. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 6436. (b) A. R. Khosropour, M. M. Khodaei, M. Beygzadeh, M. Jokar, *Heterocycles.*, **2005**, *65*, 767.

<sup>44</sup> D. S. Bose, F. Liyakat, H. B. Mereyala, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 587.


**Schéma 1.10**

Très récemment, une série de dérivés de benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidines a été synthétisée par N. Kaur et coll.<sup>45</sup> La réaction consiste en la condensation d'un aldéhyde, de l'acétoacétate d'éthyle, et du 2-aminobenzimidazole en présence du Zinc perchlorate hydraté  $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6 H_2O$  en tant que catalyseur (**Schéma 1.11**). Les DHPMs tricycliques ont été obtenues avec des rendements satisfaisants compris entre 64 % et 74 %.


**Schéma 1.11**

La première synthèse d'analogues d'acides gras de dihydropyrimidinones (acides gras DHPMs) a été décrite par Treptow et coll.<sup>46</sup> en faisant intervenir le chlorure d'indium  $InCl_3$  comme catalyseur. La réaction implique une condensation d'un aldéhyde aromatique, d'un β-dicarbonyl et de l'urée (ou la thiourée), dans l'acétonitrile à 90°C, conduisant ainsi aux produits désirés avec un rendement d'une valeur de 70% à 92% (**Schéma 1.12**). Ces DHPMs offrent une approche prometteuse pour surmonter la résistance à la chimiothérapie et peuvent jouer un rôle important dans le développement de nouveaux médicaments antitumoraux.

<sup>45</sup> N. Kaur, K. Kaur, T. Raj, G. Kaur, A. Singh, T. Aree, S-J Park, T- Kim, N. Singh, D. Jang, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 332.

<sup>46</sup> T. G. M. Treptow, F. Figueir, E. H. F. Jandrey, A. M. O. Battastini, C. G. Salbego, J. B. Hoppe, P. S. Taborda, S. B. Rosa, L. A. Piovesan, C. D. R. Montes D'Oca, D. Russowsky, M. G. Montes D'Oca, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *95*, 552.

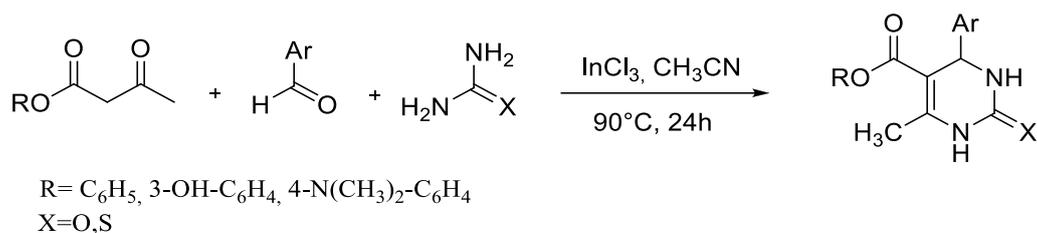


Schéma 1.12

### I.3.2.2 CATALYSE EN PRESENCE D'ACIDES DE BRÖNSTED

Une synthèse de Biginelli a été rapportée par Z. Hassani et coll.<sup>47</sup> en employant l'acide sulfurique en tant que catalyseur. Le groupe a réalisé une réaction modèle qui consiste en une condensation du benzaldéhyde, de la dimédone et de la thiourée aboutissant à la dihydropyrimidinone correspondante avec un rendement de 98% (Schéma 1.13).

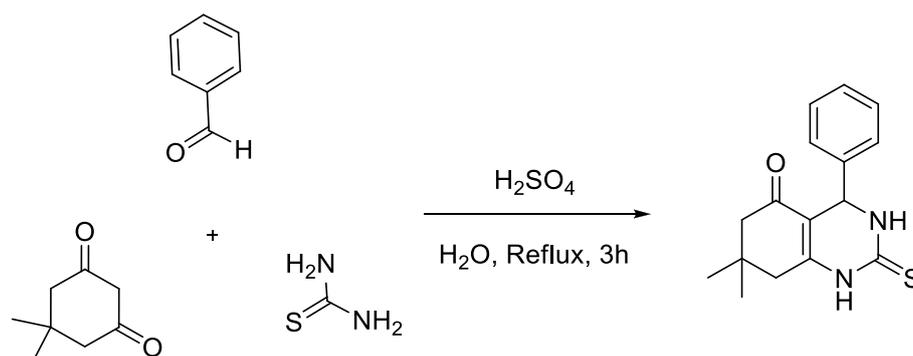


Schéma 1.13

### I.3.2.3 CATALYSE SUR SUPPORTS SOLIDES

Au cours de ces dernières années, divers procédés ont été rapportés pour la synthèse du DHPMs sur support solide. Li et Lam<sup>48</sup> ont décrit la synthèse de 18 dérivés de la 3,4-dihydropyrimidine-2-one en employant l'acide benzène sulfonique greffé sur support solide en tant que catalyseur (Schéma 1.14).

<sup>47</sup> Z. Hassani, M.R. Islami, M. Kalantari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 4479.

<sup>48</sup> W. Li, Y. Lam, *J. Comb. Chem.*, **2005**, 7, 72.

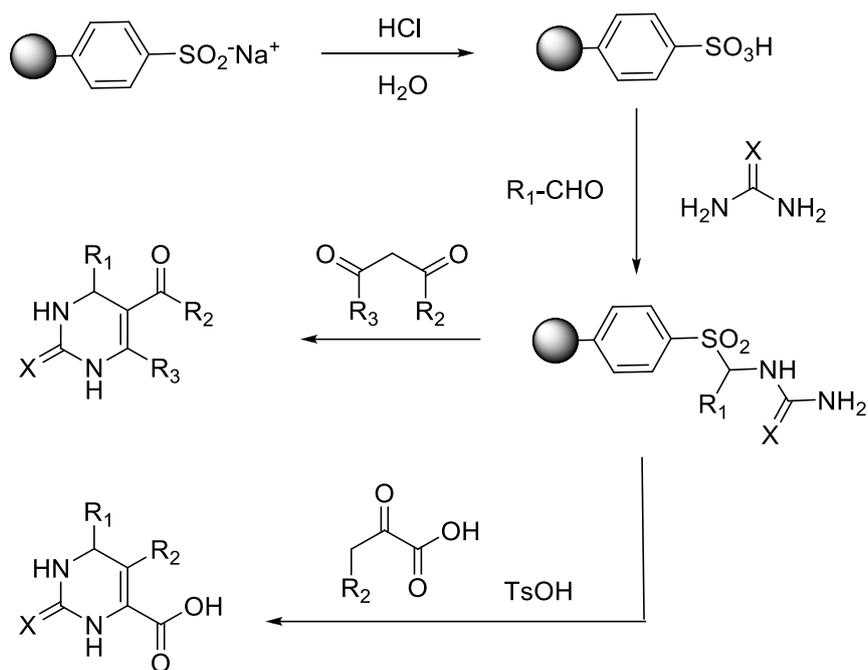


Schéma 1.14

Récemment, N. Ahmed et coll.<sup>49</sup> ont rapporté la première synthèse de silice acide tungstique sulfaté (SSTA) utilisé en tant que catalyseur acide. L'emploi de ce dernier dans la condensation de différents hétéro-aldéhydes, du cyanoacétate d'éthyle (ou l'acide phénylacétique) et de l'urée, dans des conditions sans solvant, a permis l'obtention de nouvelles tétrahydropyrimidinones avec des rendements élevés.

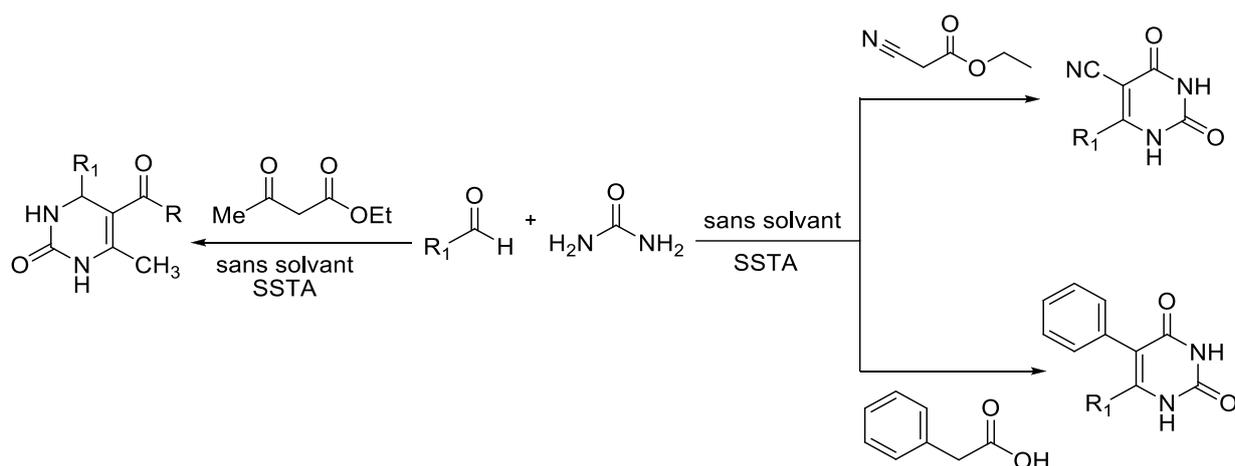
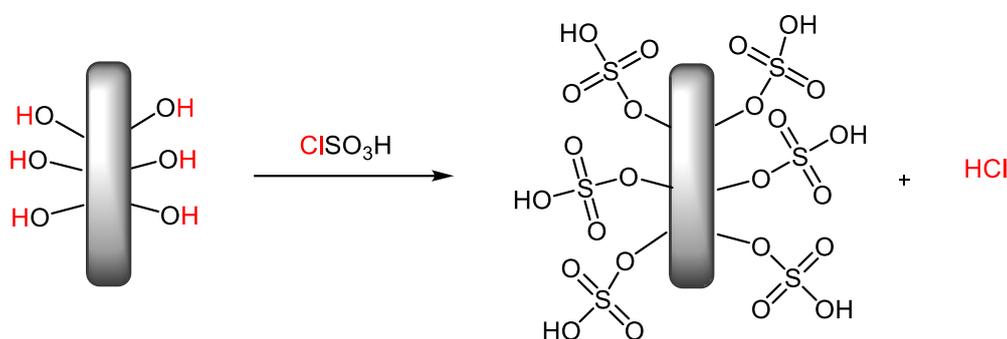


Schéma 1.15

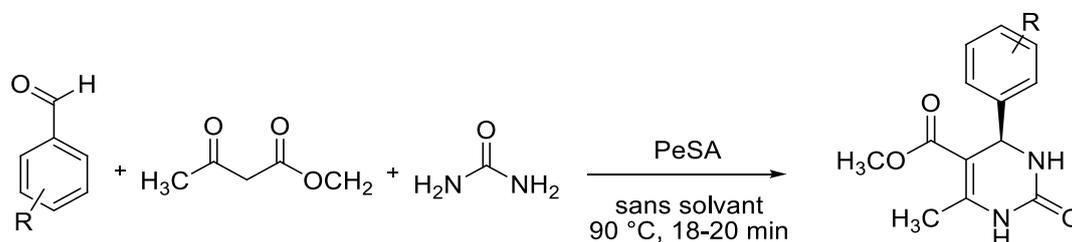
<sup>49</sup> N. Ahmed, Z. N. Siddiqui, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2014**, 387, 45.

Le groupe de Kolvari<sup>50</sup> a rapporté la synthèse du Perlite acide sulfonique (Perlite-SO<sub>3</sub>H (PeSA)) par greffage des groupes sulfoniques sur la surface de la perlite (**Schéma 1.16**).



**Schéma 1.16**

Ce catalyseur hétérogène recyclable est introduit avec succès dans la synthèse des hétérocycles tels que les imidazoles 2,4,5-trisubstitués, les coumarines et les bis(indolyl)méthanes. De même, le PeSA est employé comme catalyseur dans la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones dans des conditions sans solvant à 90°C et dans un temps de réaction variant entre 18 min à 20 min (**Schéma 1.17**).



**Schéma 1.17**

### 1.3.2.4 CATALYSE EN PRESENCE DE LIQUIDES IONIQUES

Au début des années 2000, les liquides ioniques ont connu un engouement sans précédent dans de nombreux domaines de la chimie. L'un des avantages majeur réside dans leurs propriétés physicochimiques uniques.<sup>51</sup> Grâce à leur pression de vapeur très basse, les espèces ioniques ont le privilège de ne pas contribuer à l'émission provoquée par les solvants

<sup>50</sup> E. Kolvari, N. Koukabi, M. M. Hosseini, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2015**, 397, 68.

<sup>51</sup> (a) T. Walton, *Chem. Ber.*, **1999**, 99, 2071. (b) P. Wassercheid, W. Keim, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 3772.

organiques volatiles. Ils ont été testés dans la réaction de Biginelli en tant que solvant et catalyseur.

En 2001, Peng et coll.<sup>52</sup> ont rapporté une méthodologie simple et efficace pour la réaction de Biginelli, par l'emploi de deux liquides ioniques comme catalyseurs (le 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate (BMImBF<sub>4</sub>) ou le 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium hexafluoroborate (BMImBF<sub>6</sub>)). La réaction se déroule sans solvant à 100°C et offre les DHPMs désirées avec des rendements élevés compris entre 85% et 98%, même dans le cas des aldéhydes aliphatiques.

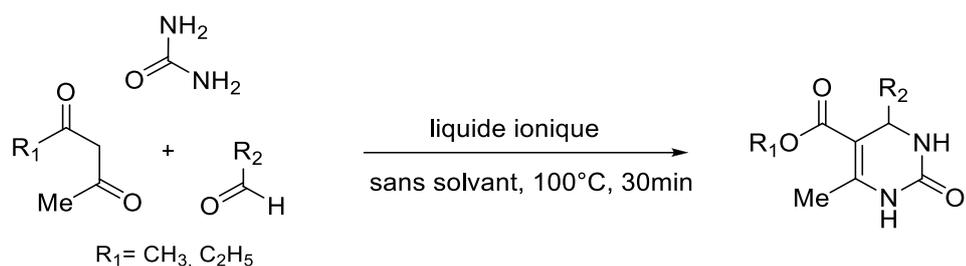


Schéma 1.18

M. Rahman et coll.<sup>53</sup> ont démontré l'activité catalytique d'un nouveau liquide ionique [1-méthyl-3-(4-sulfobutyl)imidazolium-4-méthylbenzenesulfonate] pour la synthèse des dérivés benzoquinazolinones à travers la condensation d'un aldéhyde aromatique, de l' $\alpha$ -tétralone et de l'urée (Schéma 1.19). Le catalyseur se révèle efficace à seulement 1 mol% et peut être réutilisé quatre fois sans aucune perte significative de son activité catalytique. La réaction mène aux benzoquinazolinones désirées avec des rendements variant entre 68% et 85%.

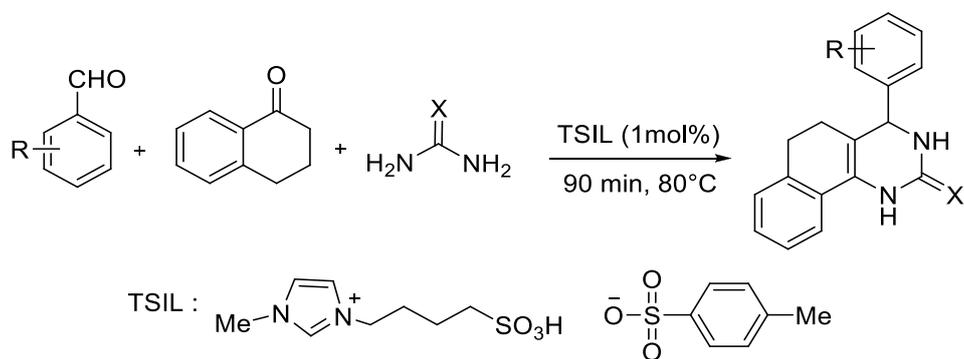
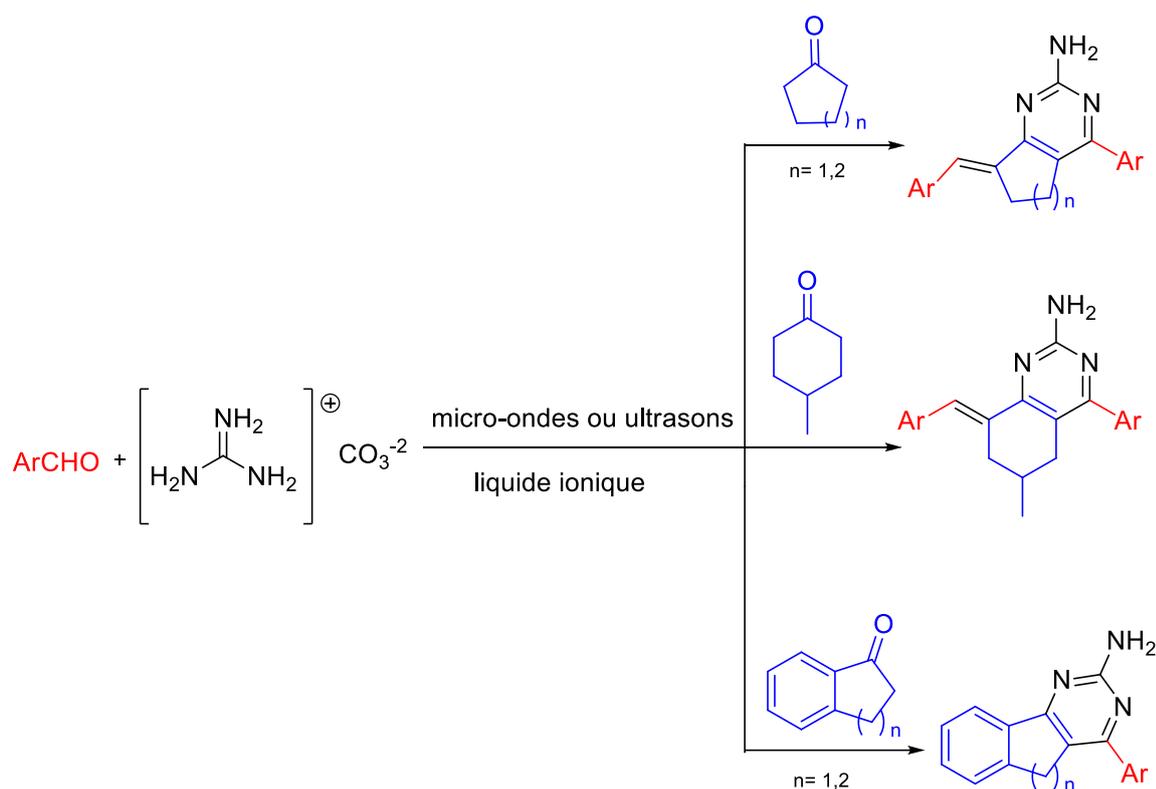


Schéma 1.19

<sup>52</sup> J. Peng, Y. Deng, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5917.

<sup>53</sup> M. Rahman, A. Sarkar, M. Ghosh, A. Majee, A. Hajra, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 235.

M. Zakeri et coll.<sup>54</sup> ont élaboré une nouvelle méthodologie incluant la combinaison de liquides ioniques et de l'irradiation micro-ondes ou de l'irradiation ultrasons. La réaction consiste en la condensation d'aldéhydes aromatiques, de cétones et de carbonates de guanidine aboutissant aux dérivés de la quinazoline et de la 2-amino-pyrimidine avec des rendements variant entre 65% et 80% et des temps de réactions compris entre 40 min et 55 min (**Schéma 1.20**).



**Schéma 1.20**

Dans cette étude, une série de liquides ioniques **cat1-cat9** (**Figure 1.21**) a été examinée. L'équipe a démontré que la réactivité des liquides ioniques dépend non seulement de l'acidité mais aussi de la nature des ions et de leur interaction avec les composés organiques. De même, le [BSO<sub>3</sub> HPy]HSO<sub>4</sub> s'avère être le catalyseur le plus efficace dans cette réaction.

<sup>54</sup> M. Zakeri, M. M. Nasef, E. Abouzari-Lotf, *J. Mol. Liq.*, **2014**, *199*, 267.

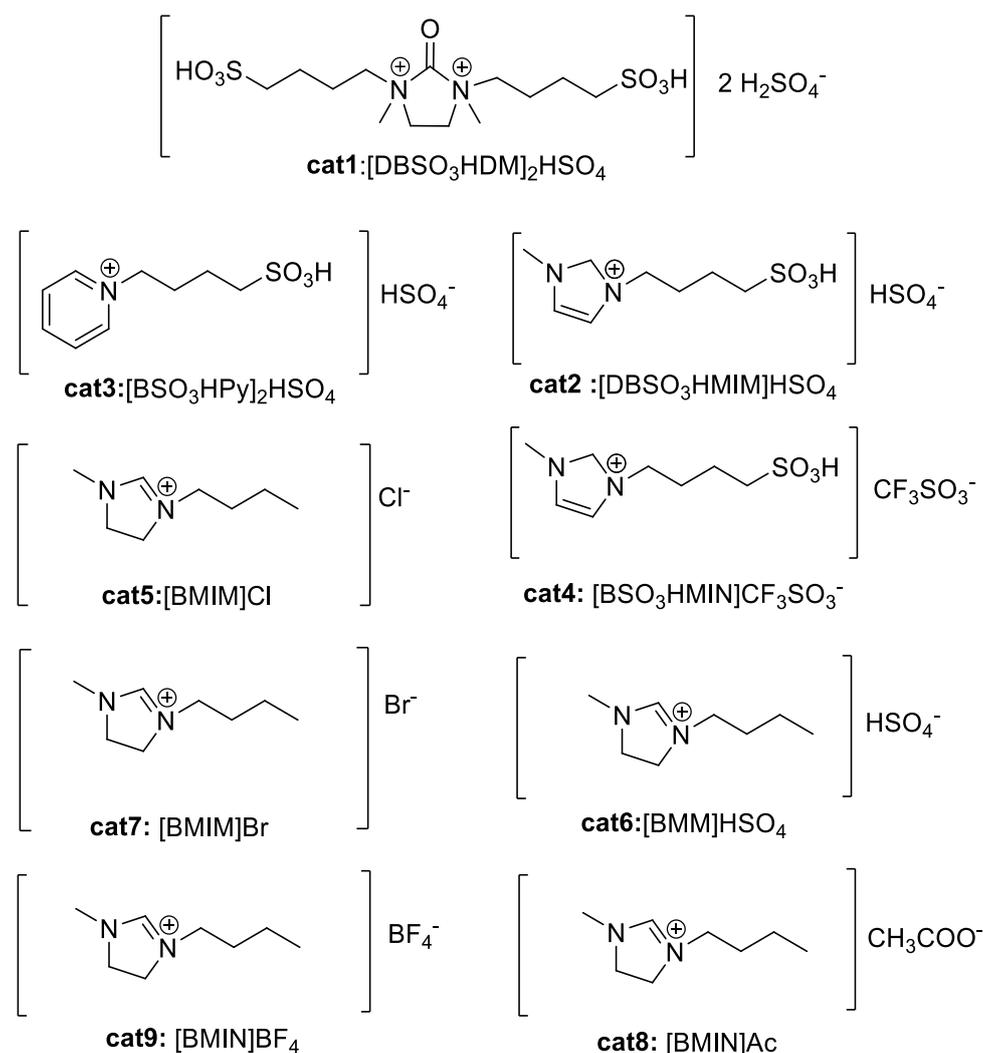


Figure 1.21

### I.3.2.5 CATALYSE EN PRESENCE DE NANOPARTICULES

La nanotechnologie est un domaine en pleine effervescence dont de nouveaux produits contenant des nanoparticules sont mis sur le marché chaque semaine. On en compte déjà plus de 800 qui sont commercialement disponibles. De nos jours les chercheurs perçoivent cette nouvelle technologie comme étant porteuse d'immenses promesses de développement et de retombées économiques. De ce fait, les nanoparticules, décrites comme étant des particules unitaires à 100 nm de diamètre, sont utilisées en tant que catalyseur dans la réaction de Biginelli.

Dans une étude récente, outre la préparation de nanocomposites basée sur les nanoparticules de carbone multi-parois (MWCNTs), J. Safari et coll.<sup>55</sup> ont axé leurs recherches

<sup>55</sup> J. Safari, S. Gandomi-Ravandi, *J. Mol. Struct.*, **2014**, 1074, 71.

sur l'efficacité catalytique des oxydes de métaux-MWCNTs composites. Ces derniers ont été employés comme catalyseurs dans la synthèse des 4,6-diaryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones par la cyclocondensation d'un aldéhyde aromatique substitué, de l'acétophénone et de l'urée dans des conditions sans solvant (**Schéma 1.22**). Parmi les catalyseurs testés le TiO<sub>2</sub>-MWCNTs s'est révélé être le meilleur avec un rendement atteignant jusqu'à 98% dans un temps de réaction court (10-35 min).

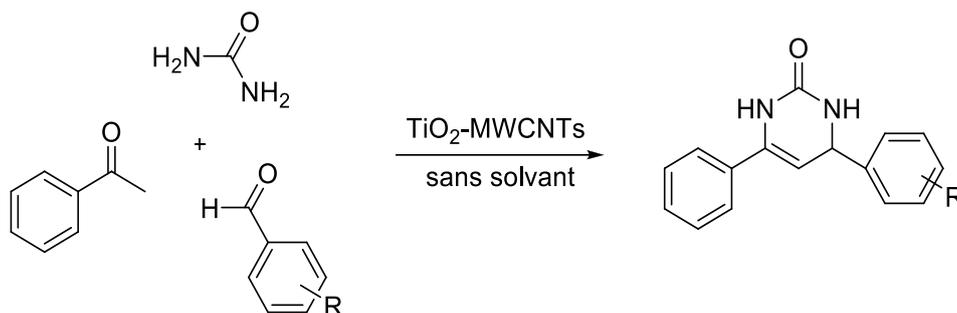


Schéma 1.22

### I.3.2.6 SYNTHÈSE DES DHPMs SOUS IRRADIATION ULTRASONS

R. Pagadala et coll.<sup>56</sup> ont exploré une nouvelle approche écologique pour la synthèse de dihydropyrimidinones hautement fonctionnalisées avec d'excellents rendements variant entre 88% et 98%. La réaction implique la condensation d'acétoacétanilide, de la thiourée et d'un aldéhyde aromatique, en milieu aqueux, sous irradiation ultrasons et en présence de l'hydroxyde de sodium NaOH comme catalyseur (**Schéma 1.23**).

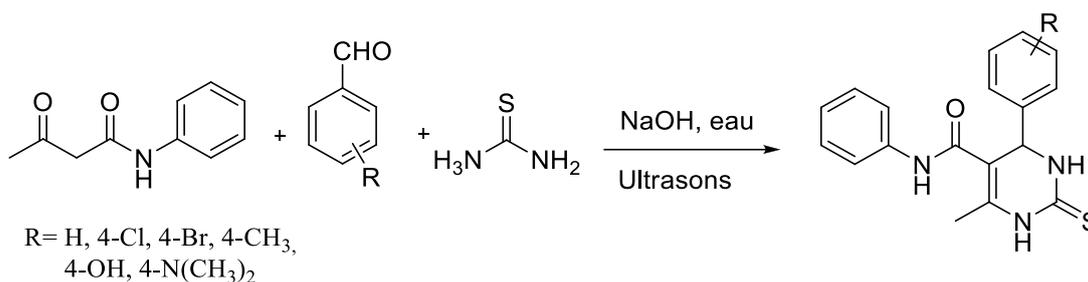


Schéma 1.23

La même année, M. A. Pasha et coll.<sup>57</sup> ont également développé une synthèse efficace des 4,6-diarylpyrimidinones sous irradiation ultrasons. La réaction consiste en une

<sup>56</sup> R. Pagadala, S. Maddila, S. B. Jonnalagadda, *Ultrason. Sonochem.*, **2014**, *21*, 472.

<sup>57</sup> M. A. Pasha, N. Shrivatsa, *Ultrason. Sonochem.*, **2014**, *21*, 1279.

cyclocondensation « one pot » de trois composants: un aldéhyde, un  $\beta$ -dicarbonyle et l'urée, dissous dans le THF en présence du sodium atomisé, pendant 10 à 20 min (**Schéma 1.24**). Les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements compris entre 86% et 90%. Cette méthode a l'avantage d'être économique et non néfaste pour l'environnement.

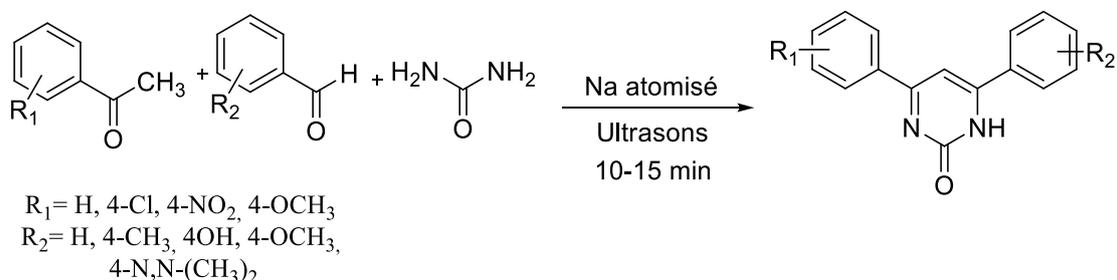


Schéma 1.24

### I.3.2.7 SYNTHÈSE DES DHPMs SOUS IRRADIATION MICRO-ONDES

Pendant ces dernières années, l'irradiation micro-ondes est devenue l'une des techniques les plus utilisées en synthèse organique. En général, cette méthode inclue la formation de produits purs avec des rendements élevés, dans des temps de réactions courts et des conditions douces.

L'équipe de Kappe<sup>58</sup> a décrit la condensation d'un aldéhyde aromatique, d'un  $\beta$ -dicarbonyle, de l'urée en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis ( $\text{FeCl}_3$ ) (**Schéma 1.25**). La réaction est effectuée sous irradiation micro-ondes pendant 10 à 20 min dans un mélange d'acide acétique et d'éthanol avec des proportions 3:1 conduisant ainsi aux dihydropyrimidines correspondantes avec un rendement qui atteint 88%.

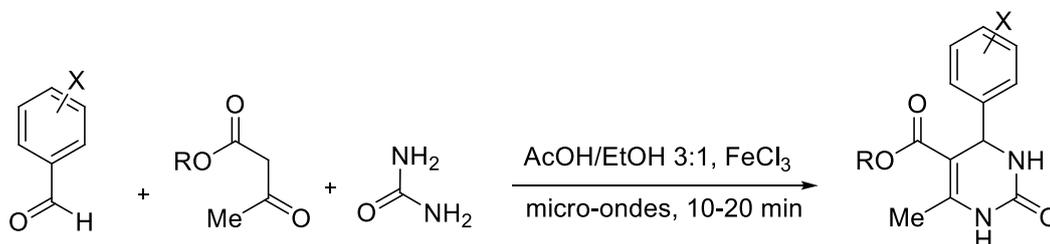


Schéma 1.25

<sup>58</sup> A. Stadler, B. H. Yousefi, D. Dallinger, P. Walla, E. Van der Eycken, N. Kaval, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.*, **2003**, 7, 707.

En 2004, R. S. Bhosale et coll.<sup>59</sup> ont synthétisé des dérivés de la dihydropyrimidinone avec des rendements variant entre 69% et 95%. Au reflux du toluène, la réaction est achevée au bout de 4h à 6h. Plus récemment, le même catalyseur a été repris en améliorant les conditions de la réaction. Une variété de dihydropyrimidine-thiones substituées dont le Monastrol a été synthétisée avec des rendements compris entre 77% et 95% (**Schéma 1.26**).<sup>60</sup> La réaction réalisée sans solvant et sous activation micro-ondes, a permis de réduire le temps de la réaction jusqu'à 30 min.

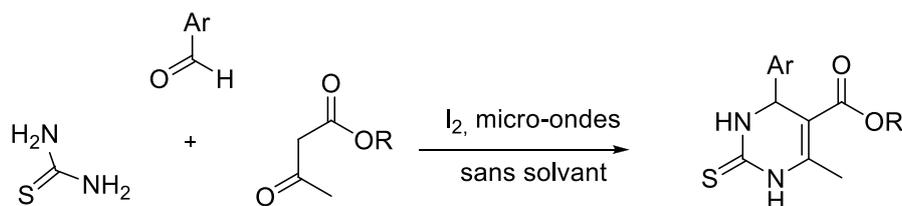


Schéma 1.26

Jetti et coll.<sup>61</sup> ont synthétisé une gamme de DHPMs pourvue de propriétés anti-hypertensives avec des rendements atteignant 95%. La réaction est réalisée sous irradiation micro-ondes à 900W, en présence de l'acide sulfonique supporté sur de la silice comme catalyseur.

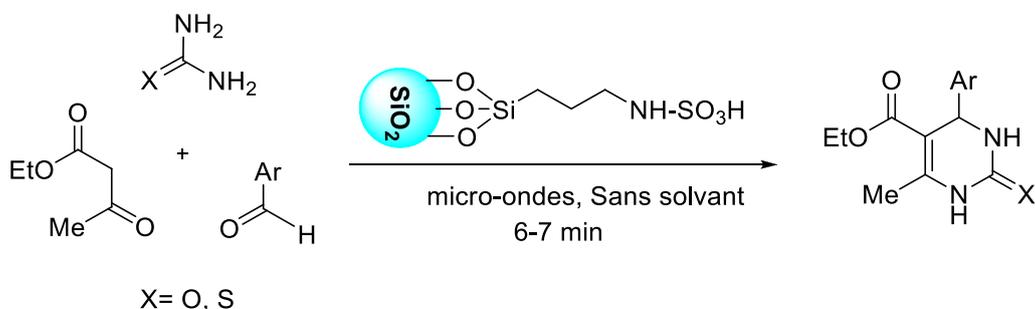


Schéma 1.27

### I.3.2.8 SYNTHÈSE ASYMETRIQUE DE BIGINELLI

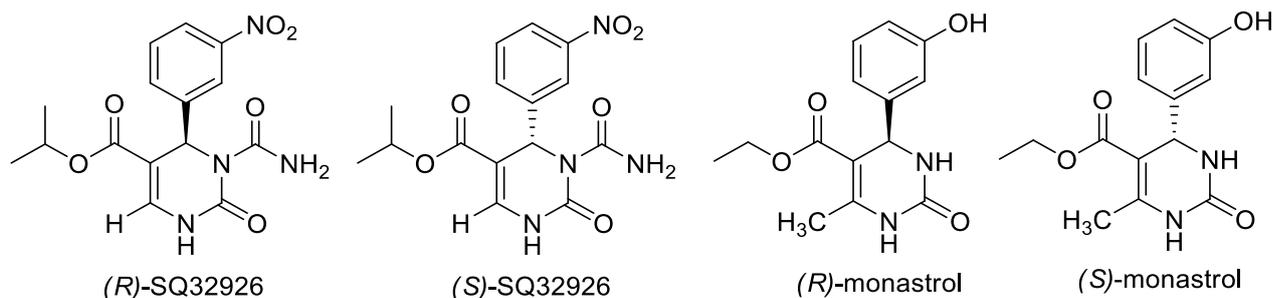
Ces dernières décennies, la demande croissante en médicaments n'a cessé d'augmenter, orientant ainsi les recherches vers le domaine de la synthèse asymétrique. L'étude de l'influence

<sup>59</sup> R. S. Bhosale, Sidhanath V. Bhosale, Sheshanath V. Bhosale, T. Wang, P. K. Zubaidhaa, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9111.

<sup>60</sup> Q. Liu, N. Pan, J. Xu, W. Zhan, F. Kong, *Synt. Comm.*, **2013**, *1*, 4356.

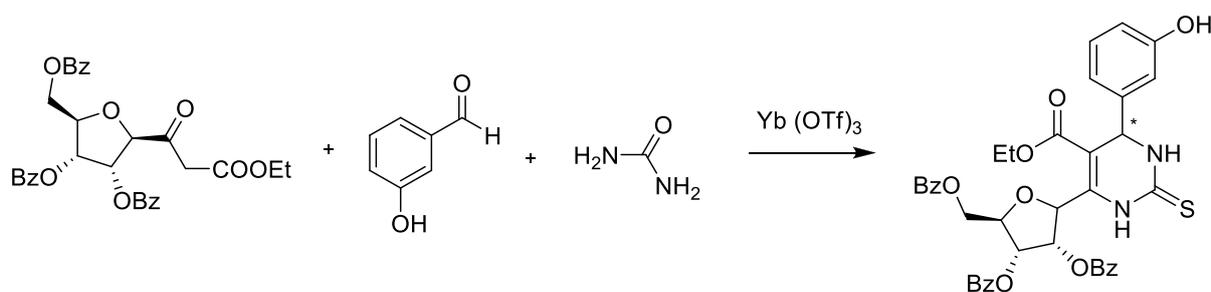
<sup>61</sup> S. R. Jetti, A. Upadhyaya, S. Jain, *Med. Chem. Res.*, **2014**, *23*, 4356.

de la configuration absolue sur l'activité biologique du composé (SQ32926), a démontré que l'énantiomère (*R*) possède une activité anti-hypertensive 400 fois plus puissante que l'énantiomère (*S*).<sup>62</sup> Une autre étude a prouvé que le (*S*) monastrol possède une activité anticancéreuse 15 fois plus puissante que le (*R*) monastrol.<sup>63</sup> Depuis, plusieurs études ont été rapportées employant des catalyseurs chiraux, des complexes métalliques chiraux, des substrats chiraux ainsi que la résolution enzymatique de mélanges racémiques.



**Figure 1.23**

Des DHPMS optiquement actives ont été synthétisées par Dondoni et coll.<sup>64</sup> en faisant intervenir des substrats chiraux tels que les substrats **114** et **115** (Figure 1.24). Dans cette étude, la synthèse de deux diastéréoisomères analogues du Monastrol portant le fragment ribofuranosyle a été réalisée avec succès (Schéma 1.28).



**Schéma 1.28**

<sup>62</sup> K. S. Atwal, B. N. Swanson, S. E. Unger, D. M. Floyd, S. Moreland, A. Hedberg, B. C. O'Reilly, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 806.

<sup>63</sup> (a) Z. Maliga, T. M. Kapoor, T. J. Mitchison, *Chem. Biol.*, **2002**, *9*, 989.

(b) S. DeBonis, J. P. Simorre, I. Crevel, L. Lebeau, D. A. Skoufias, A. Blangy, C. Ebel, P. Gans, R. Cross, D. D. Hackney, R. H. Wade, F. Kozielski, *Biochemistry*, **2003**, *42*, 338.

<sup>64</sup> (a) A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, V. Bertolasi, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6979. (b) A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5913.

Plus récemment, M. A. Blasco et coll.<sup>65</sup> ont rapporté une synthèse biocatalytique hautement énantiosélective du (*S*) monastrol. L'utilisation de la résolution enzymatique en employant des enzymes lipase de *Candida antarctica* B et des enzymes lipase de *Candida rugosa*, a permis d'obtenir l'énantiomère (*R*) avec un rendement de 48% et un excès énantiomérique de 66% ainsi que l'énantiomère (*S*) avec un rendement de 31% et un excès énantiomérique de 97% (**Schéma 1.29**).

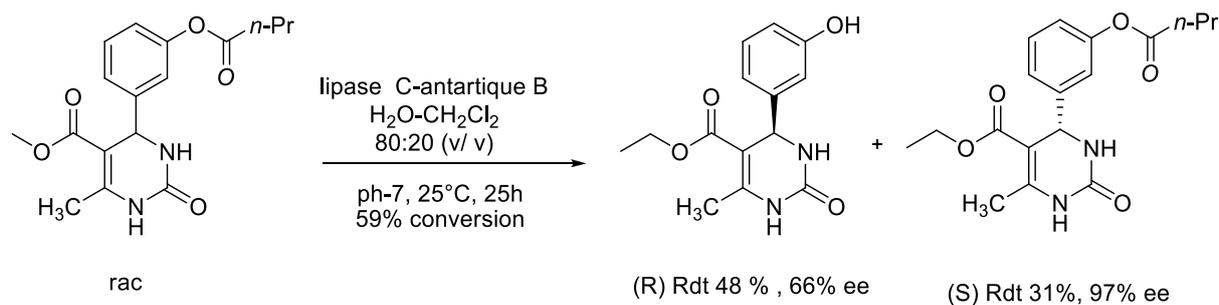


Schéma 1.29

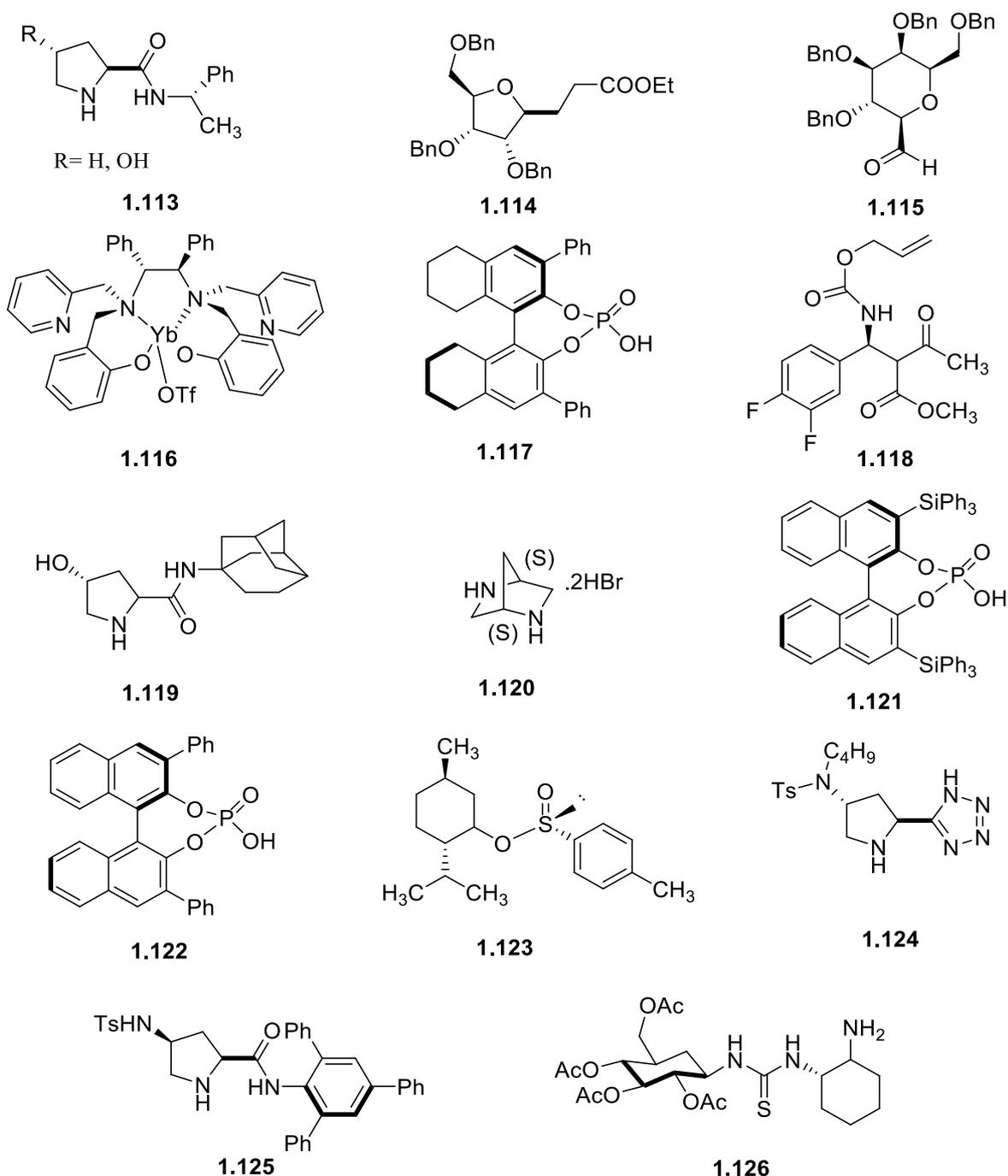
Zhu et coll.<sup>66</sup> ont également rapporté la synthèse énantiosélective des DHPMs en employant un catalyseur métallique chiral synthétisé à partir du triflate d'ytterbium et d'un ligand hexadenté **116**. La réaction conduit au (*R*)-monastrol avec un rendement de 80% et un excès énantiomérique de 99%. De même, les organocatalyseurs chiraux dérivés du Binaphthol et de l'acide phosphorique **117**, **121**, **122** (**Figure 1.24**) mènent aux dihydropyrimidines avec un excès énantiomérique.<sup>67</sup> En combinaison avec un acide de Brønsted achiral, les réactions asymétriques organocatalytiques polyvalentes, utilisant les dérivés chiraux tels que le 5-(pyrrolidin-2-yl)-tétraazole, le trans-4-hydroxyproline et le (*2S,4R*)-4-tosylamido-N-(2,4,6-triphénylbenzène)pyrrolidine-2-carboxamide **113**, **118-120**, **124-126** (**Figure 1.24**) fournissent les DHPMS avec de bons rendements et une excellente énantiosélectivité (Jusqu'à 98%).<sup>68</sup>

<sup>65</sup> M. A. Blasco, S. Thumann, J. Wittmann, A. Giannis, H. Groger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 4679.

<sup>66</sup> Y. Huang, F. Yang, C. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16386.

<sup>67</sup> (a) X. H. Chen, X. Y. Xu, H. Liu, L. F. Cun, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 14802. (b) N. Li, X. H. Chen, J. Song, S. W. Luo, W. Fan, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 15301.

<sup>68</sup> (a) Y-Y. Wu, Z. Chai, X-Y. Liu, G. Zhao, S-W. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 6, 904. (b) C. O. Kappe, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 879. (c) S. Saha, J. N. Moorthy, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 396. (d) J. Xin, L. Chang, Z. Hou, D. Shang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 3177. (e) Y. Wang, J. Yu, Z. Miao, R. Chen, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 3050. (f) R. D. Olvera, P. Demare, I. Regla, E. Juaristi, *Arkivoc.*, **2008**, 6, 61. (g) K. Singh, S. Singh, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4106. (h) J. M. Goss, S. E. Schaus, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7651.



**Figure 1.24**

Très récemment, Yulia Titova et coll.<sup>69</sup> ont rapporté l'utilisation de molécules chirales (les dérivés du menthol et de la proline) liées par covalence à la surface du nanoxyde  $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$  en tant que catalyseur dans la réaction de Biginelli (**Schéma 1.30**).

<sup>69</sup> Y. Titova, O. Fedorova, G. Rusinov, A. Vigorov, V. Krasnov, A. Murashkevich, V. Charushin, *Catal. Today.*, **2015**, *241*, 270.

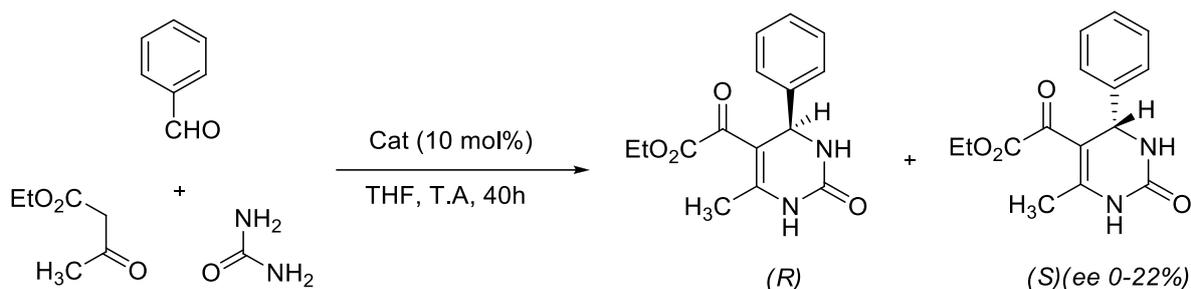


Schéma 1.30

En employant seulement les molécules chirales **2**, **4**, **8**, l'énantioselectivité de cette réaction s'avère nulle (**Schéma 1.31**). Toutefois l'immobilisation de ces molécules chirales inactives sur la surface du nanooxide  $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$  permet d'acquérir les propriétés d'un inducteur chiral dans la réaction Biginelli, donnant les DHPMs avec un excès énantiomérique compris entre 8% et 22%.

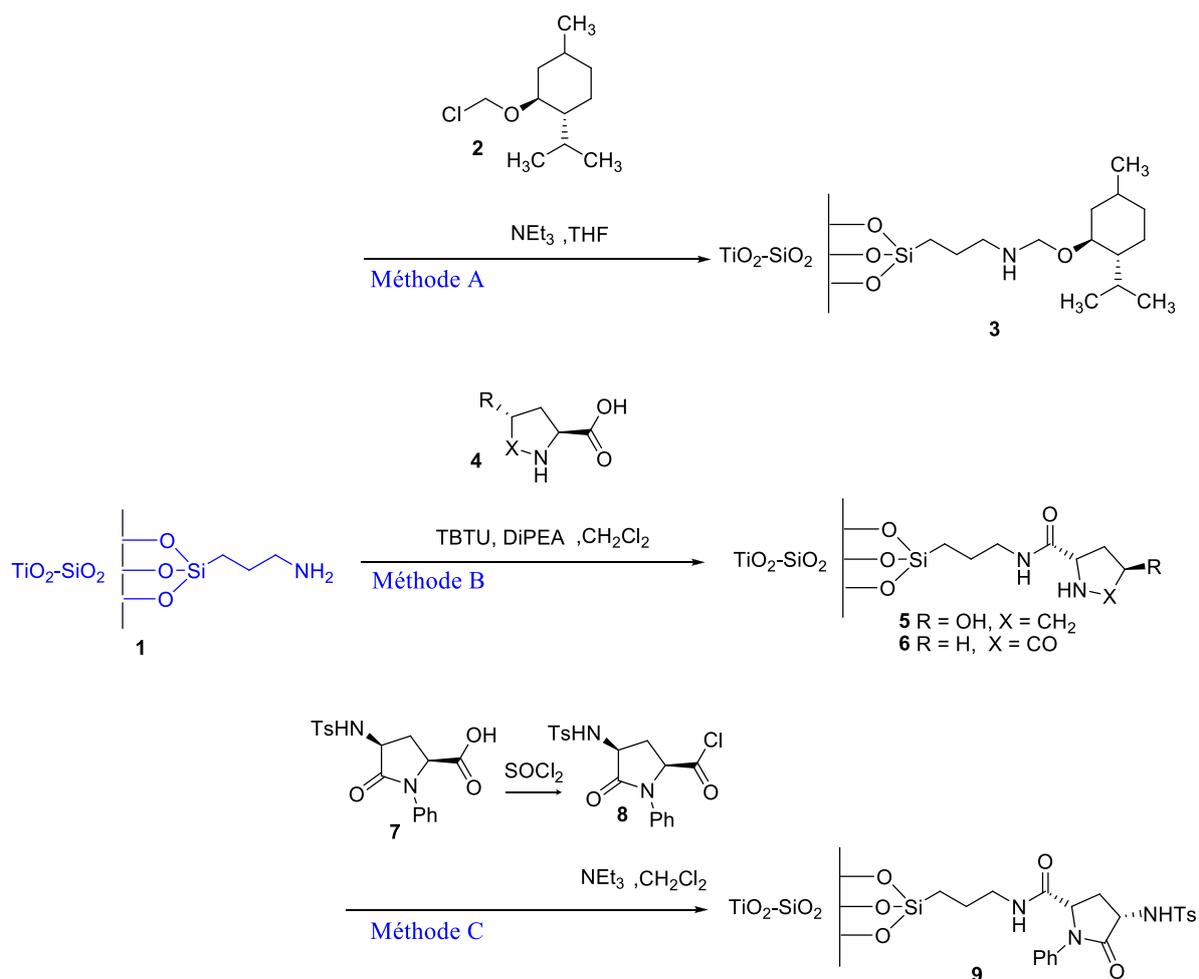
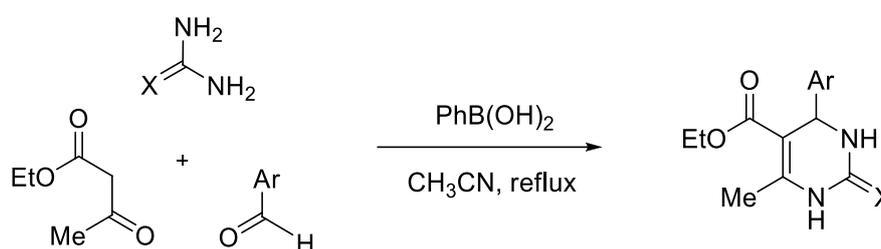


Schéma 1.31

### I.3.2.9 SYNTHÈSES DES DHPMs RÉALISÉES DANS NOTRE LABORATOIRE

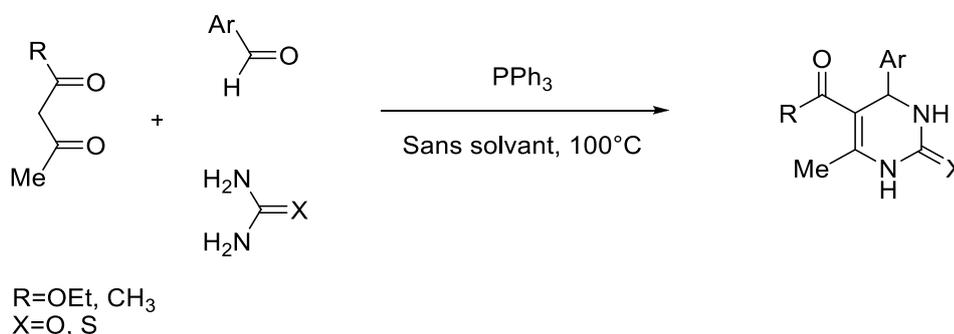
Dans notre laboratoire, un axe de recherche consacré au développement de l'étude du pouvoir catalytique de divers types de catalyseurs, dans la réaction de Biginelli, a été développé.

Notre équipe<sup>70</sup> a décrit la synthèse de quelques dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone par la condensation d'un aldéhyde aromatique, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'urée (ou la thiourée) au reflux de l'acétonitrile pendant 18h (**Schéma 1.32**). La réaction a été effectuée en présence de l'acide phénylboronique  $\text{PhB(OH)}_2$  comme catalyseur et a abouti aux produits désirés avec de bons rendements variant entre 60% et 97%.



**Schéma 1.32**

A. Debache et coll.<sup>71</sup> ont également rapporté l'utilisation d'une base dans la synthèse de Biginelli aboutissant aux dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone par la condensation d'un aldéhyde aromatique, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'urée (ou la thiourée) à l'aide de la triphénylphosphine (base de Lewis) comme catalyseur (**Schéma 1.33**). Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C, sans solvant, pendant 10 h, donnant ainsi des rendements modérés variant entre 38% et 70%.

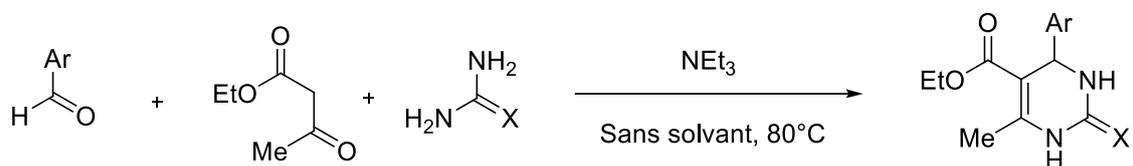


**Schéma 1.33**

<sup>70</sup> A. Debache, B. Boumoud, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5697.

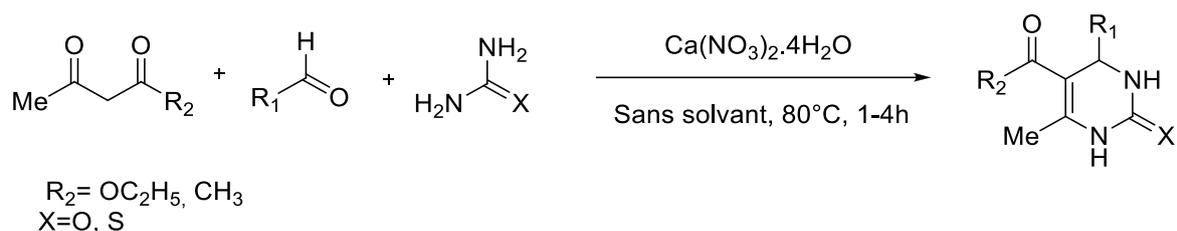
<sup>71</sup> A. Debache, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 6119.

Dans la continuité de ces études, la triéthylamine<sup>72</sup>  $\text{NEt}_3$  a été utilisée en tant que base de Brønsted donnant les produits de Biginelli avec de bons rendements variant entre 52% et 89% et des temps de réactions compris entre 1h30 et 5h (**Schéma 1.34**).



**Schéma 1.34**

Une autre procédure simple et efficace aboutissant aux 1,2,3,4-tétrahydro-pyrimidin-2-ones et aux pyrimidine-2-thiones a été développée, en présence d'une quantité catalytique du nitrate de calcium  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  sous des conditions sans solvants, à 80°C (**Schéma 1.35**). La réaction s'achève au bout de 1-4h, donnant ainsi une gamme de dérivés de 3,4-dihydropyridiminone/thione avec de bons rendements compris entre 57% et 96%.<sup>73</sup>



**Schéma 1.35**

<sup>72</sup> A. Debache, W. Ghalem, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Lett. Org. Chem.*, **2010**, 7, 272.

<sup>73</sup> A. Debache, R. Boulcina, R. Tafer, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Chin. J. Chem.*, **2008**, 26, 2112.

## I.4 RESULTATS ET DISCUSSION

Au cours de ces dernières années, la hausse d'intérêt pour la réaction de Biginelli a conduit à un net élargissement des conditions réactionnelles par rapport aux travaux antérieurs.

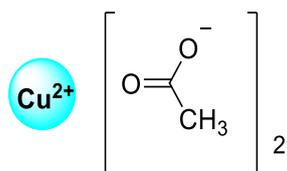
De notre part, nous avons entrepris la démarche de modifier les conditions opératoires de cette réaction dans le but d'améliorer davantage les résultats obtenus précédemment.

Ainsi, nous avons étudié l'effet catalytique de deux nouveaux catalyseurs « l'acétate de cuivre (acide le Lewis) et le Pyridinium-*p*-toluènesulfonate (complexe ionique) » dans la synthèse des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone/thione.

Afin de pratiquer d'évaluation l'efficacité de chaque catalyseur, les réactifs de départ de cette réaction ont été amplement diversifiés :

- 1) L'aldéhyde reste le réactif comportant la plus grande diversité; nous avons notamment utilisé divers aldéhydes aliphatiques, aromatiques ainsi que hétérocycliques.
- 2) Le  $\beta$ -cétoester a été étendu à méthylènes activé, tels que l'acétoacétate d'éthyle, la 1,4-pentanedione et la dimédone.
- 3) L'urée étant généralement le réactif le moins variable, nous avons tenté de la remplacer par la thiourée.

### I.4.1 ETUDE DE LA CATALYSE PAR L'ACETATE DE CUIVRE



#### *Propriétés*

L'Acétate de Cuivre II, de formule brute  $\text{C}_4\text{H}_6\text{CuO}_4$ , est un solide cristallin de couleur vert foncé aussi dénommé acétate cuivrique ou plus anciennement verdet. Il est soluble dans l'eau à 20°C et peu soluble dans l'alcool.

#### *Principes de production*

L'acétate de cuivre est obtenu par action de l'acide acétique sur l'oxyde  $\text{CuO}$  ou sur le carbonate  $\text{CuCO}_3$ .

### *Utilisation*

L'acétate de cuivre est employé depuis l'Antiquité comme fongicide, insecticide et pigment vert. Il est également le principal composant du vert de gris.

Aujourd'hui, il est utilisé comme source de cuivre en synthèse inorganique et comme catalyseur ou agent oxydant en synthèse organique notamment dans la fabrication du caoutchouc.

L'utilisation de catalyseurs type acide de Lewis a fait l'objet de multiples études dans notre laboratoire. Dans le but d'élargir cette librairie, nous rapportons notre étude concernant l'utilisation de l'acétate de cuivre comme un nouveau catalyseur dans la réaction de Biginelli. A titre de premier essai, après avoir soumis le benzaldéhyde (1 mmol) à une condensation *one-pot* avec l'acétoacétate d'éthyle (1 mmol) et l'urée (1.5 mmol), nous avons constaté que le catalyseur fournit le produit correspondant avec un bon rendement.

Afin d'optimiser les conditions réactionnelles de la réaction de Biginelli, nous avons établi plusieurs tentatives afin d'obtenir les DHPMs désirés en variant les solvants, les quantités du catalyseur et la température.

En reproduisant la même réaction dans différents solvants, il s'est avéré que la condition la plus favorable est celle obtenue avec 10 mol% d'acétate de cuivre sans solvant (tableau 1.1, entrée 7).

La réaction effectuée dans l'éthanol ou l'acétonitrile a donné également des rendements satisfaisants de 66% et 49% respectivement (tableau 1.1, entrées 5 et 6). En outre, l'utilisation d'un mélange de solvant protique polaire ou du toluène a fourni les rendements les plus faibles de 32% et 28% respectivement (tableau 1.1, entrées 4 et 3). On note par ailleurs que la réaction sous reflux de l'eau ou du THF n'a donné que des traces du produit désiré (tableau 1.1, entrées 1 et 2). Aussi, nous avons remarqué que la réaction était plus lente dans tous ces solvants.

En nous référant à ces résultats, nous avons choisi des conditions sans solvant vu le rendement, le temps de la réaction et autres considérations environnementales.

**Tableau 1.1** : *Optimisation de la réaction : Effet du solvant*

Entrée	Solvant	Catalyseur (mol%)	Temps (h)	Température (°C)	Rdt%
1	Eau	10	18	Reflux	trace
2	THF	10	18	Reflux	trace
3	toluene	10	18	Reflux	28
4	EtOH/Eau	10	18	Reflux	32
5	EtOH	10	18	Reflux	66
6	CH <sub>3</sub> CN	10	18	Reflux	49
7	Sans solvant	10	8	80°C	<b>75</b>

Benzaldéhyde / acétoacétate d'éthyle / urée / Cu(OAc)<sub>2</sub> : 1/1/1.5/0.1.

Ensuite, la quantité du catalyseur a été évaluée (tableau 1.2). En termes de rendement, nous avons constaté que 10 mol% du catalyseur donne le meilleur résultat (tableau 1.2, entrée 2), quant à celle de 5 mol%, elle a entraîné une légère diminution du rendement (tableau 1.2, entrée 1), alors qu'augmenter la concentration du catalyseur de 20 mol% ou 30 mol% conduit à une baisse du rendement (entrée 3 et 4).

**Tableau 1.2** : *Optimisation de la réaction : Effet du catalyseur*

Entrée	Catalyseur (mol%)	Température (°C)	Temps (h)	Rdt%
1	5	80°C	8	62
2	10	80°C	8	<b>75</b>
3	20	80°C	8	60
4	30	80°C	8	45

Benzaldéhyde / acétoacétate d'éthyle / urée / Cu(OAc)<sub>2</sub> : 1/1/1.5, Sans solvant

Le meilleur résultat a été observé lorsque le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle, l'urée et le catalyseur ont été utilisés dans un rapport molaire de 1: 1: 1,5: 0.1, comme illustré dans le schéma 1.36.

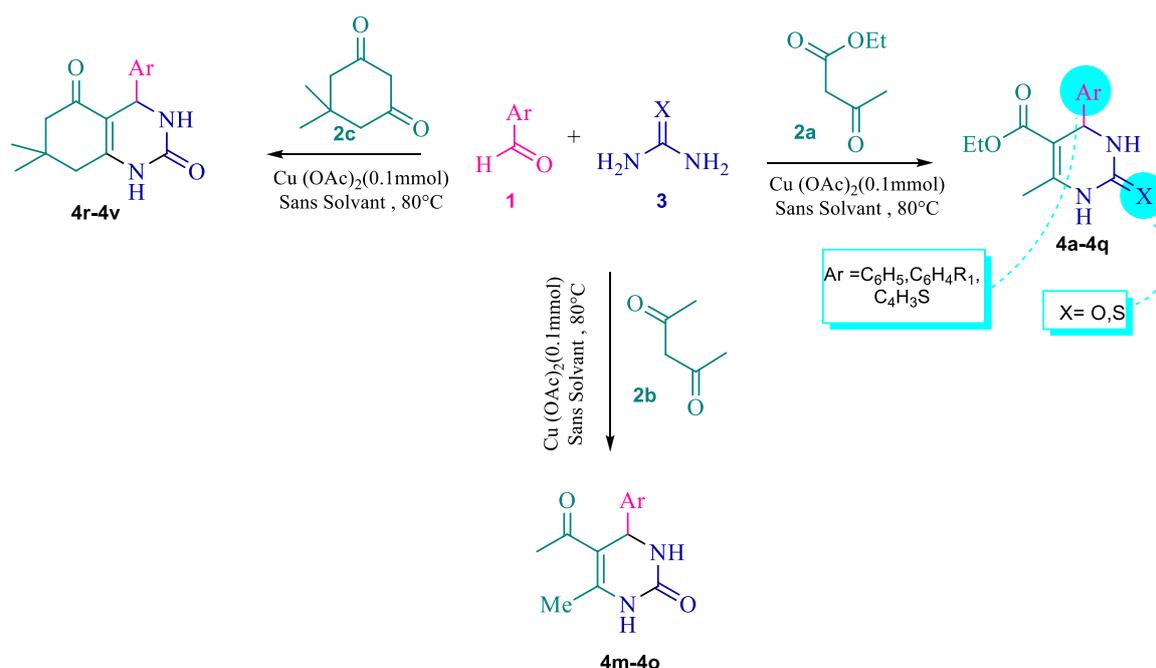


Schéma 1.36

Après l'achèvement de la réaction, le mélange est versé sur de l'eau glacée sous agitation magnétique pendant quelques minutes puis filtré et recristallisé dans l'éthanol.

Afin d'examiner la généralisation de la méthode, nous avons utilisé un large éventail d'aldéhydes. De manière significative, la réaction de Biginelli permet d'obtenir des rendements bons à excellents qui varient entre 64% et 96%. La présence de groupes électro-donneurs sur le benzaldéhyde a donné de très bons résultats dont un rendement de 96% avec le 4-N,N-diméthylaminobenzaldéhyde et le 4-hydroxybenzaldéhyde. Aussi, les substituants électro-attracteurs fournissent les produits de Biginelli avec de bons rendements entre 81% et 83%. De plus, la position des substituants sur le cycle aromatique a peu d'effet sur les rendements comme nous l'avons démontré par des réactions impliquant les méthylbenzaldéhydes (tableau 1.3, entrées 5 et 6) les chlorobenzaldéhydes (tableau 1.3, entrées 10 et 11) ainsi que les nitrobenzaldéhydes (tableau 1.3, entrées 8 et 9). Cependant, les aldéhydes aliphatiques ont montré une faible réactivité dans les mêmes conditions. L'utilisation de l'isobutyraldéhyde n'a eu aucun effet sur la réaction et a abouti au produit correspondant avec un rendement de 28%.

Nous avons ensuite étudié l'influence de  $\beta$ -dicétonne dans la réaction de Biginelli (tableau 1.3, entrées 13-15), nous avons remarqué que la 1,4-pentanedione était un aussi bon partenaire de la réaction donnant de très bons rendements de 71% et 87%.

**Tableau 1.3 :** Synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones/thiones **4a-q** par la condensation des aldéhydes, de l'acétoacétate d'éthyle (ou 1,4 pentanedione) et l'urée (ou la thiourée) catalysée par  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.1mol), sans solvant.

Entrée	Produit	Ar	X/R	Temps (h)	Rdt (%)	T.fus (C°)
1	<b>4a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O/OEt	8	75	204-206
2	<b>4b</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	6	96	254-256
3	<b>4c</b>	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	6	96	234-236
4	<b>4d</b>	4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	10	77	204-205
5	<b>4e</b>	2-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	6	67	186-188
6	<b>4f</b>	4-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	6	78	215-217
7	<b>4g</b>	4-(Br)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	10	94	231-233
8	<b>4h</b>	4-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	7	83	211-213
9	<b>4i</b>	3-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	12	81	229-231
10	<b>4j</b>	4-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	7	74	214-216
11	<b>4k</b>	3-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	7	66	194-196
12	<b>4l</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	O/OEt	12	28	172-174
13	<b>4m</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O/Me	3	83	236-238
14	<b>4n</b>	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/Me	4	87	264-266
15	<b>4o</b>	4-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/Me	4	71	184-186
16	<b>4p</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S/OEt	2	73	204-206
17	<b>4q</b>	4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S/OEt	2	64	154-156

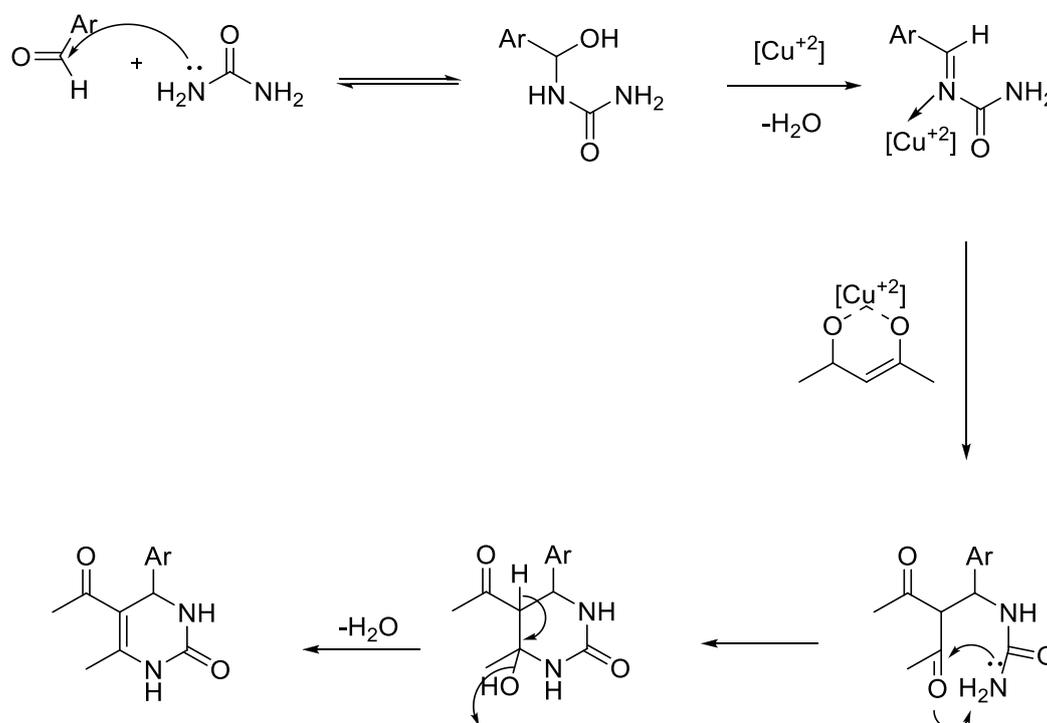
Nous avons étendu notre étude à une  $\beta$ -dicétone cyclique, la dimédone (tableau 1.4) et nous avons constaté que les DHPMs ont été obtenues avec de très bons rendements. L'utilisation du 2-méthylbenzaldéhyde donne un rendement de 91% (tableau 1.4, entrée 5).

L'étude de cette réaction a été également élargie en remplaçant l'urée par la thiourée et ainsi, nous avons obtenu les produits désirés avec de bons rendements et dans un temps de réaction réduit à 2h (tableau 1.3, entrées 16 et 17).

**Tableau 1.4** : Synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones **4r-v** par la condensation des aldéhydes, de la dimédone et de l'urée catalysée par  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (0.1mmol), sans solvant.

Entrée	Produit	Ar	Temps (h)	Rdt (%)	T.fus (C°)
1	<b>4r</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12	69	216-218
2	<b>4s</b>	4-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	9	74	229-231
3	<b>4t</b>	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8	81	262-264
4	<b>4u</b>	4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8	85	278-280
5	<b>4v</b>	2-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7	91	179-181

Nous proposons un mécanisme plausible dans lequel l'intermédiaire généré à partir de l'aldéhyde et l'urée, est activé par coordination avec le cuivre, suivi par l'addition sur l'énolate de cuivre. Après la cyclisation de l'intermédiaire résultant et la déshydratation, nous obtenons les DHPMs désirées (**Schéma 1.37**).



**Schéma 1.37**

Ci-dessous le tableau comparatif des catalyseurs permet d'évaluer l'efficacité de notre méthode.

**Tableau 1.5 :** Comparaison du  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  avec quelques catalyseurs de types acide de Lewis

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps	Rdt (%)
1	$\text{Al}(\text{HSO}_4)_3$ (6 mol%) <sup>74</sup>	-	120°C	12-20h	75-94
2	$\text{In}(\text{OTf})_3$ (2 mol%) <sup>75</sup>	EtOH	reflux	4-24h	82-97
3	$\text{FeCl}_3$ (10 mol%) <sup>76</sup>	$\text{CH}_3\text{CN}$	Reflux	12h	75-89
4	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (1 mol%) <sup>77</sup>	$\text{CH}_3\text{CN}$	T.A	6-12h	60-95
5	$\text{LiClO}_4$ (20 mol%) <sup>78</sup>	$\text{CH}_3\text{CN}$	reflux	6-12h	81-90
6	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10 mol%)	-	80°C	2-12h	64-96
7	$\text{BiCl}_3$ (3 mol%) <sup>79</sup>	$\text{CH}_3\text{CN}$	reflux	5-9h	50-95
8	$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (10 mol%) <sup>80</sup>	EtOH	reflux	4-8 h	57-92
9	$\text{Co}(\text{HSO}_4)_2$ (3 mol%) <sup>81</sup>	EtOH	Reflux	0.75-8.5h	43-95
10	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ / Ascrobate de sodium (10/20 mol%) <sup>82</sup>	AcOH	90°C	6h	64-93
11	$\text{ZrCl}_4$ (5 mol%) <sup>83</sup>	EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$	reflux	4-6 h	80-98
12	$\text{Sr}(\text{OTf})_2$ (1 mol%) <sup>84</sup>	-	70°C	4h	85-97
13	$\text{VCl}_3$ (10 mol%) <sup>85</sup>	MeCN	reflux	2 h	65-96
14	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$ <sup>86</sup>	MeCN	T.A	1-4h	58-95
16	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%) <sup>87</sup>	-	100°C	60-112min	80-97
17	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%) <sup>89</sup>	-	100°C	60-110min	80-97
18	TMSCl/NaI (80 mol%) <sup>88</sup>	MeCN	T.A	30-60 min	83-98
19	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (5 mol%) <sup>89</sup>	-	100°C	20-40 min	81-98

<sup>74</sup> M. M. khodaei, P. Salehi, M. A. Zolfigol, S. Sirouszadeh, *Polish J. Chem.*, **2004**, 78, 385.

<sup>75</sup> P. Shanmugam, G. Anni, P.T. Perumal, *J. Heterocycl. Chem.*, **2003**, 40, 879.

<sup>76</sup> Z-T. Wang, L-W. Xu, C-G. Xia, H-Q. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 7951

<sup>77</sup> A. S. Paraskar, G. K. Dewkar, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 3305.

<sup>78</sup> J. S. Yadav, B.V.S. Reddy, R. Srinivas, C. Venugopal, T. Ramalingam, *Synthesis*. **2001**, 9, 1341.

<sup>79</sup> K. Ramalinga, P. Vijayalakshmi, T. N. B. Kaimal, *Synlett*, **2001**, 6, 863.

<sup>80</sup> X. Zhang, Y. Li, C. Liu, J. Wang, *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2006**, 253, 207.

<sup>81</sup> H. R. Memarian, M. Ranjbar, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2011**, 58, 522.

<sup>82</sup> P. Saheli, M. Dabiri, M. Koohshari, S. K. Movahed, M. Bararjanian, *Mol Divers.*, **2011**, 15, 833.

<sup>83</sup> C. V. Reddy, M. Mahesh, P. V. K. Raju, T. R. Babu, V. V. N. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2657.

<sup>84</sup> W. Su, J. Li, Z. Z. Zheng, Y. Shen, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6037.

<sup>85</sup> G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, K. B. Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6497.

<sup>86</sup> R. Varala, M. M. Alam, S. R. Adapa, *Synlett.*, **2003**, 67.

<sup>87</sup> M. Gohain, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Synlett.*, **2004**, 2, 235.

<sup>88</sup> G. Sabitha, G. S. K. Kumar Reddy, C.S. Reddy, J. S. Yadav, *Synlett.*, **2003**, 2003, 858.

<sup>89</sup> Y. Ma, C. Qian, L. M. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3864.

L'examen du tableau 1.5 montre clairement que la méthode que nous proposons est performante car :

- Les rendements sont élevés.
- Les temps de réaction restent dans une moyenne relativement basse.
- L'absence de solvant est un avantage certain.
- Le catalyseur utilisé reste un produit courant, peu coûteux et ne présente aucun danger particulier quant à sa manipulation.

#### **I.4.2 ETUDE DE LA CATALYSE PAR UN COMPLEXE IONIQUE: LE PYRIDINIUM *P*-TOLUENESUFONATE**

Les liquides ioniques sont des sels d'onium dont la température de fusion est inférieure à 100°C. Les sels d'onium sont des composés formés par l'association d'un anion et d'un cation dont l'un des deux au moins, est organique. D'après Boon et coll.<sup>90</sup>, les sels d'onium, à l'état liquide à température ambiante, sont des liquides ioniques à température ambiante (ou Room Temperature Ionic Liquid, RTIL).

Le premier liquide ionique, le nitrate d'éthylammonium, a été décrit en 1914 par Walden et coll. Il a été simplement préparé en faisant réagir l'acide nitrique et l'éthylamine et son point de fusion est de 12°C.<sup>91</sup>

Ensuite en 1951, Hurley et coll.<sup>92</sup> ont mis au point la première synthèse des liquides ioniques à base d'anions chloraluminatés dans le développement d'électrodépôt de l'aluminium à basse température. Durant les années 1970 et 1980, ces composés ont été utilisés principalement dans le domaine de l'électrochimie et comme solvant organique.

Depuis 1990 et jusqu'à présent, de nombreux chercheurs ont porté un intérêt croissant à ce nouveau type de composés dans les domaines de l'électrochimie, de la synthèse organique et de la catalyse et plus récemment, dans le domaine des sciences séparatives : l'extraction liquide-liquide, la chromatographie en phase gazeuse et en phase liquide et l'électrophorèse capillaire. Seddon et coll. ont estimé que le nombre total de ces composés pourrait atteindre un million.<sup>93</sup>

---

<sup>90</sup> M. Badri, J-J. Brunet, R. Perron, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33(31), 4435.

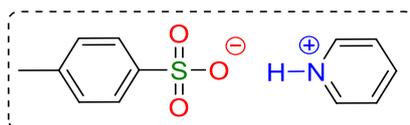
<sup>91</sup> P. Walden, *Bull. Acad. Imper. Sci. (St. Petersburg)*, **1914**, 405.

<sup>92</sup> F. H. Hurley, T. P. Wier, *J. Electrochem. Soc.*, **1951**, 98, 203.

<sup>93</sup> K. R. Seddon, A. Stark, A-J. Torres, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 2275.

Grâce à leurs nombreux avantages qui résident dans la vitesse de la réaction, la sélectivité, le rendement, la stabilité chimique et thermique ainsi que sa faible toxicité, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'influence d'un complexe ionique dans la réaction de Biginelli, exploitée pour la première fois, dans notre laboratoire.

#### *Structure du Pyridinium *p*-toluènesulfonate*



Le pyridinium *p*-toluènesulfonate est un sel formé par la pyridine et l'acide *p*-toluènesulfonique, de formule brute  $C_{12}H_{13}NO_3S$  qui possède un  $pK_a$  de 5.21. Il est souvent appelé PPTS et apparaît sous forme de solide incolore.

#### *Utilisations*

En synthèse organique, le *p*-toluènesulfonate est utilisé comme catalyseur faiblement acide, à titre d'exemple, l'étude de la déprotection des groupes tétrahydropyranyles (THP) par Masaki Miyashita.<sup>94</sup>

Dans ce contexte, nous avons travaillé sur la mise au point d'une nouvelle procédure catalytique pour la synthèse des 1,4-dihydropyrimidinones en introduisant le Pyridinium-*p*-toluènesulfonate.

De ce fait, Nous avons entrepris la démarche d'optimiser les conditions de la réaction. Nous avons, initialement, réalisé la condensation entre le benzaldéhyde **1**, l'acétoacétate d'éthyle **2a** et l'urée **3**, en présence de 10 mol% du pyridinium *p*-toluènesulfonate dans différents solvants, pour la synthèse du composé **4'a**. De faibles rendements ont été observés dans l'eau ainsi que dans une solution aqueuse d'éthanol (tableau 1.6, entrées 6 et 5). Dans le THF nous avons obtenu un modeste rendement de 46 % (tableau 1.6, entrées 4). Cependant, des résultats modérés ont été obtenus dans l'éthanol et en l'absence de solvant (tableau 1.6, entrée 3 et 2). Nous avons observé que l'acétonitrile accroît efficacement le rendement du produit désiré à 70% (tableau 1.6, entrée 1).

<sup>94</sup> M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3772.

D'après ces résultats, nous avons pu déduire que l'acétonitrile est le solvant adapté à cette réaction.

**Tableau 1.6** : Optimisation de la réaction : Effet du solvant

Entrée	Solvant	Catalyseur (mol %)	Temps (h)	Température (°C)	Rdt%
1	CH <sub>3</sub> CN	10	18	Reflux	<b>70</b>
2	Sans solvant	10	18	80°C	67
3	EtOH	10	18	Reflux	59
4	THF	10	18	Reflux	46
5	EtOH/Eau	10	18	Reflux	23
6	Eau	10	18	Reflux	16

Benzaldéhyde / acétoacétate d'éthyle / urée / PPTS: 1/1/1.5/0.1.

Après avoir déterminé le choix du solvant, nous avons étudié l'effet de la concentration du catalyseur dans la synthèse du produit **4a**, en variant la quantité du catalyseur de 5 à 30 mol% (tableau 1.7).

Lorsque nous avons utilisé 5 mol% du pyridinium *p*-toluènesulfonate, nous avons obtenu un rendement médiocre et la réaction a été achevée au bout de 4h (tableau 1.7, entrée 1). En augmentant la quantité catalytique à 10 mol%, nous avons constaté que le rendement s'est amélioré et a atteint 70 %. En revanche, l'augmentation de la quantité du catalyseur à 20 et 30mol % a engendré une baisse du rendement (tableau 1.7, entrées 3 et 4).

**Tableau 1.7** : Optimisation de la réaction : Effet du catalyseur

Entrée	Catalyseur (mol %)	Température (°C)	Temps (h)	Rdt%
1	5	reflux	4	39
2	10	reflux	4	<b>70</b>
3	20	reflux	4	60
4	30	reflux	4	58

Benzaldéhyde / acétoacétate d'éthyle / urée / PPTS: 1/1/1.5, CH<sub>3</sub>CN

Ainsi, les conditions optimales se sont révélées être de 10 mol% du catalyseur dans l'acétonitrile à reflux (**Schéma 1.38**).

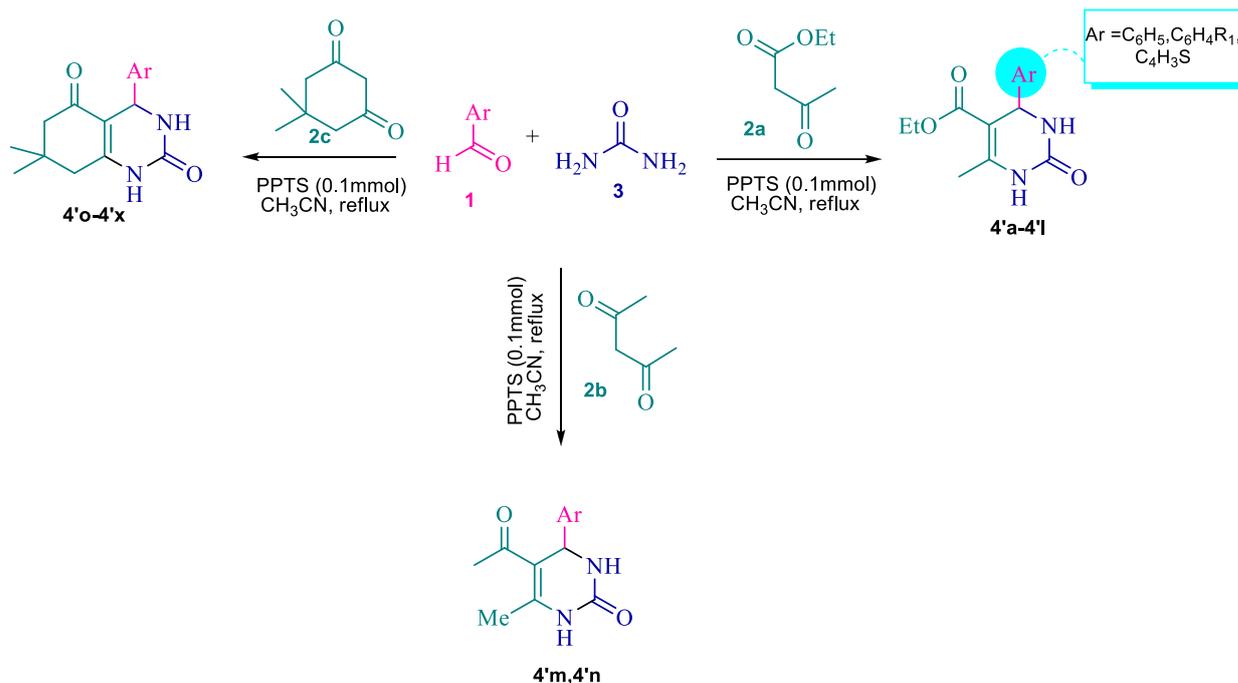


Schéma 1.38

Une fois que ces conditions optimisées ont été mises au point, l'étude des conditions optimales de la réaction a été étendue à la synthèse de plusieurs dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone, en faisant usage d'une large gamme d'aldéhydes aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques portant des substituants électro-attracteurs ainsi que des substituants électro-donneurs.

En ce qui concerne les rendements des produits obtenus quel que soit le substituant du cycle aromatique de l'aldéhyde, les rendements restent très satisfaisants. Nous pouvons noter que les meilleurs rendements ont été obtenus avec le 2-hydroxy-4-méthoxybenzaldéhyde (tableau 1.8, entrée 10), le thiophène-2-carbaldéhyde (tableau 1.9, entrée 10) avec un taux de 92% , le 4-aminobenzaldéhyde avec un rendement de 89% (tableau 1.8, entrée 2) et le 2-hydroxybenzaldéhyde avec un rendement de 86% (tableau 1.9, entrée 3), tandis que, l'isobutyraldéhyde n'a pas réagi aussi activement sous ces conditions réactionnelles et a donné un rendement de 39% (tableau 1.8, entrée 12).

**Tableau 1.8 :** Synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones **4'a-n** par la condensation des aldéhydes, de l'acétoacétate d'éthyle (ou 1,4-pentanedione) et de l'urée catalysée par le PPTS (0.1mmol), dans l'acétonitrile à reflux.

Entrée	Produit	Ar	R	Temps (h)	Rdt (%)	T.fus (C°)
1	<b>4'a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OEt	4	70	204-206
2	<b>4'b</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	2	89	254-256
3	<b>4'c</b>	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	2	80	234-236
4	<b>4'd</b>	4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	3	72	204-206
5	<b>4'e</b>	2-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	2	81	186-188
6	<b>4'f</b>	4-(CH <sub>3</sub> )- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	3	85	215-217
7	<b>4'g</b>	4-(Br)- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	2	84	231-233
8	<b>4'h</b>	biphényl	OEt	2	77	250-252
9	<b>4'i</b>	2-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	4	68	210-212
10	<b>4'j</b>	2-(OH)-4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	2	92	240-242
11	<b>4'k</b>	2-(OH)-3-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	2	69	264-266
12	<b>4l</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	OEt	4	39	172-174
13	<b>4'm</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me	4	85	204-206
14	<b>4'n</b>	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	4	75	154-156

Nous avons constaté que la 1,4-pentanedione (tableau 1.8, entrées 13 et 14) et la dimédone (tableau 1.9) peuvent également être utilisées avec succès pour fournir les produits correspondants. Il semble que la nature électronique de la fonction ainsi que sa position sur le cycle de l'aldéhyde ont exercé une légère influence sur le temps de la réaction.

**Tableau 1.9 :** Synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones **4'o-x** par la condensation des aldéhydes, de la dimédone et de l'urée catalysée par le PPTS (0.1mmol), dans l'acétonirile à reflux.

Entrée	Produit	R <sub>1</sub>	Temps (h)	Rdt (%)	T.fus (C°)
1	<b>4'o</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	61	212-214
2	<b>4'p</b>	4-(Br)- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	70	170-172
3	<b>4'q</b>	2-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	86	222-224
4	<b>4'r</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	80	239-241
5	<b>4's</b>	4-(Cl)- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	76	229-231
6	<b>4't</b>	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	63	262-264
7	<b>4'u</b>	4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	85	278-280
8	<b>4'v</b>	3-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	74	196-198
9	<b>4'w</b>	3-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	79	207-209
10	<b>4'x</b>	2-thiényl	2	92	216-218

Nous proposons un mécanisme réactionnel pour la formation de la 3,4-dihydropyrimidinone (**Schéma 1.39**) dans lequel l'énolisation du β-dicarbonyle conduit à l'intermédiaire **1**. En outre, la réaction entre l'aldéhyde et l'urée conduit à l'imine **2** qui est protonée en iminium **3**. La réaction entre **1** et **3** fournit l'intermédiaire **4** qui, après cyclisation intramoléculaire et déshydratation, conduit au produit attendu **6**.

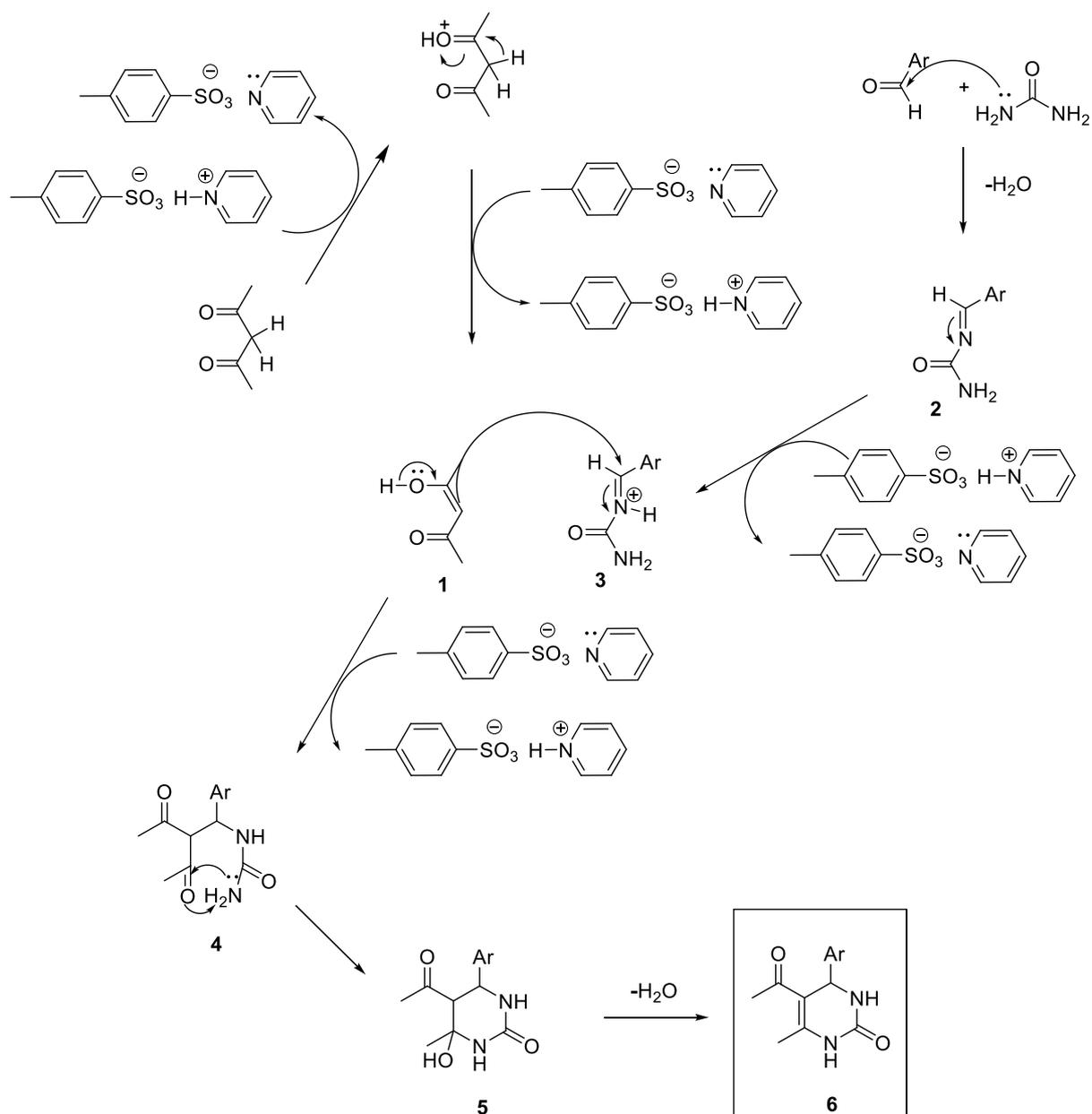


Schéma 1.39

En nous référant à ces constatations expérimentales, nous concluons que l'utilisation des deux catalyseurs s'est révélée très avantageuse. Ces derniers permettent l'obtention des dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone/thione avec d'excellents rendements.

Nous constatons également que les temps de réactions faisant intervenir le Pyridinium *p*-toluènesulfonate sont relativement plus courts (1-4h) que ceux de l'acétate de cuivre qui varient de 2-12h selon la diversité des dérivés utilisés.

Afin de situer l'efficacité et l'utilité du catalyseur, nous l'avons comparé avec quelques-uns utilisés dans le même type de réaction.

**Tableau 1.10 :** Comparaison du PPTS avec quelques catalyseurs de type liquide ionique.

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps	Rdt (%)
1	[Gmim]Cl-Cu(II) <sup>95</sup>	-	T.A	12-18h	82-96
2	[tbmim]Cl <sub>2</sub> /AlCl <sub>3</sub> (6 mol%) <sup>96</sup>	-	ultrasons T.A	30-120 min	83-94
		-	chauffage	8h	50
		-	T.A	12h	30
3	PPTS (10 mol%)	CH <sub>3</sub> CN	reflux	1-4h	61-92
4	[Et <sub>3</sub> NH] [HSO <sub>4</sub> ] (3 mol%) <sup>97</sup>	-	100°C	55-120 min	75-87
5	TSLIs (2 mol%) <sup>98</sup>	-	90°C	10-15 min	72-94

La méthode que nous décrivons dans cette partie de notre travail reste avantageuse par rapport à celles rapportées dans la littérature. En effet :

-Les rendements restent en général élevés.

-Les temps de réaction sont relativement courts.

-Le complexe ionique utilisé est commercialement accessible et peut également être facilement préparé au laboratoire. Il est aussi facilement manipulable car aucune condition particulière n'est requise : il est stable à l'air et dans l'eau.

### I.4.3 ETUDE SPECTRALE

Tous les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles qui sont IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C. Les résultats spectroscopiques des produits connus ont été comparés avec ceux de la littérature et sont en parfait accord.

<sup>95</sup> P. Karthikeya, S. Arunrao, P. N. Muskawar, P. R. Bhagat, S. S. Kumar, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 723, 154.

<sup>96</sup> K. S. Niralwad, B. B. Shingate, M. Shingare, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2010**, 57, 89.

<sup>97</sup> H. Khabazzadeh, E. T. Kermani, T. Jazinizadeh, *Arab. J. Chem.* **2012**, 5, 485.

<sup>98</sup> F. Dong Jun, L. Jun, Z. Xinli, Y. Zhiwen, L. Zuliang, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 274, 208.

Les résultats sont réunis dans les tableaux 1.11 et 1.12 pour la RMN  $^1\text{H}$  et les tableaux 1.13 et 1.14 pour la RMN  $^{13}\text{C}$ .

#### I.4.3.1 INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES INFRAROUGE

Les spectres Infrarouge des dihydropyrimidinones sont caractérisés par la présence de deux bandes successives attribuées à l'élongation de deux liaisons N-H du noyau DHPM qui apparaissent respectivement vers  $3228\text{-}3290\text{ cm}^{-1}$  et  $3101\text{-}3163\text{ cm}^{-1}$ . La bande qui sort vers  $1700\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$  est attribuée au groupement carbonyle (C=O) et une bande à  $1508$  et  $1510\text{ cm}^{-1}$  qui est attribuée au groupement C=S pour les composés **4p** et **4q**.

#### I.4.3.2 INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES RMN $^1\text{H}$

Les dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone obtenus sont principalement caractérisés en RMN  $^1\text{H}$  par la disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition des protons du noyau DHPM formé.

##### ❖ *Interprétation des signaux communs*

- Le proton C4-H sort généralement dans la zone ( $4.5\text{-}5.41\text{ ppm}$ ) sous forme d'un singulet.
- Les protons portés par les groupements azote résonnent sous forme de singulet, N1-H sort dans la zone ( $9.28\text{-}9.14\text{ ppm}$ ) et N3-H sort dans la zone ( $7.29\text{-}7.79\text{ ppm}$ ).
- Les protons du noyau aromatique résonnent dans la zone caractéristique ( $6.70\text{-}7.56\text{ ppm}$ ), le déplacement varie d'un composé à un autre en fonction du substituant porté par le noyau benzénique.
- Le groupe méthyle porté par C6 apparait dans la zone ( $1.75\text{-}2.28\text{ ppm}$ ) sous forme d'un singulet.

##### ❖ *Les 5-(Ethyoxycarbonyl)-4-(aryl)-6-méthyl-3,4dihydropyrimidin-2(1H)-ones*

- Les protons des groupements méthylène et méthyle de la fonction ester résonnent l'un sous forme de quadruplet entre ( $3.91\text{-}3.99\text{ ppm}$ ) et l'autre sous forme de triplet entre  $1.14\text{-}1.02\text{ ppm}$  avec la même constante de couplage ( $J=7.0$  ou  $7.1\text{ Hz}$ ).

❖ *Les 5-(Méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones*

- Le groupement méthylique de la fonction cétone portée par C5 de la dihydropyrimidinone sort dans la zone (0.9-1.24 ppm) sous forme d'un singulet.

❖ *Les 4-aryl -7,7-dimethyl-3,4,7,8-tetrahydroquinazoline-2,5-diones*

- les protons des méthylènes apparaissent sous forme de doublets ou de multiplets dans l'intervalle de (2.00-2.54 ppm).
- les protons des deux méthyles apparaissent sous forme de singulets dans la zone (0.88-1.28 ppm).

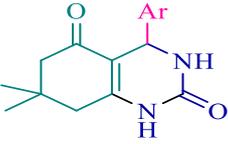
**Tableau 1.11** : Données de RMN <sup>1</sup>H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3,4-dihydropyrimidinones/thiones.

DHPMs	NH	Ar	C4-H	R	CH <sub>3</sub>
<b>4a</b>	9.10 (s, 1H, NH) 7.61 (s, 1H, NH)	7.36-7.26 (m, 5H)	5.18 (s, 1H)	3.99 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.10 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.26 (s, 3H)
<b>4b</b>	9.14 (s, 1H, NH) 7.64 (s, 1H, NH)	7.14 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H) 6.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H) 2.52 (s, 6H)	5.05 (s, 1H)	3.98 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H) 1.08 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H).	2.23 (s, 3H)
<b>4c</b>	9.08 (s, 1H, NH) 7.56 (s, 1H, NH)	9.21 (s, 1H, OH) 7.05 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H) 6.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H)	5.04 (s, 1H)	3.96 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.02 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.24 (s,3H)
<b>4d</b>	9.15 (s, 1H, NH) 7.72 (s, 1H, NH)	7.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H) 6.86 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H) 3.74 (s, 3H)	5.10 (s, 1H)	3.97 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.12 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.25 (s, 3H)
<b>4e</b>	9.20 (s, 1H, NH) 7.68 (s, 1H, NH)	7.18-7.13(m,4H) 2.43 (s, 3H.C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> .CH <sub>3</sub> )	5.41 (s, 1H)	3.91 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 0.99 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.34 (s, 3H)
<b>4f</b>	9.21 (s, 1H, NH) 7.74 (s, 1H, NH)	7.11-7.15 (m, 4H) 2.26 (s, 3H.C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> . CH <sub>3</sub> )	5.11 (s, 1H)	3.99 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.10 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.24 (s, 3H)
<b>4g</b>	9.28 (s, 1H, NH) 7.82 (s, 1H, NH)	7.56 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H) 7.21 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H)	5.15 (s, 1H)	3.98 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H) 1.09 (t, <i>J</i> = 7.0,3H)	2.26 (s, 3H)
<b>4h</b>	9.33 (s, 1H, NH) 7.92 (s, 1H, NH)	7.24 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H) 7.21 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H)	5.17 (s,1H)	3.96 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 0.9 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.25 (s, 3H)
<b>4i</b>	9.41 (s, 1H, NH) 7.94 (s, 1H, NH)	7.73-8.15 (m, 4H)	5.31 (s, 1H)	3.98(q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H) 1.12 (t, <i>J</i> = 7.0,3H)	2.26 (s, 3H)
<b>4j</b>	9.28 (s, 1H, NH) 7.79 (s, 1H, NH)	7.24-7.41 (m, 4H)	5.16 (s, 1H)	3.99 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.08 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.26 (s, 3H)
<b>4k</b>	9.29 (s, 1H, NH) 7.82 (s, 1H, NH)	7.19-7.41 (m, 4H)	5.16 (s,1H)	3.99 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.10 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.26 (s, 3H)

**Tableau 1.11** : (suite) Données de RMN <sup>1</sup>H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3,4-dihydropyrimidinones/thiones.

					
DHPMs	NH	Ar	C4-H	R	CH <sub>3</sub>
<b>4l</b>	9.15 (s, 1H, NH) 7.40 (s, 1H, NH)	1.66 (m, 1H) 0.74 (t, <i>J</i> = 7.5, 3H) 0.82 (t, <i>J</i> = 7.5, 3H)	4.5 (s, 1H)	3.99 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.14 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.16 (t, 3H)
<b>4m</b>	9.15 (s, 1H, NH) 7.75 (s, 1H, NH)	7.34-7.23 (m, 5H)	5.27 (s, 1H)	1.98 (s, 3H)	2.28 (s, 3H)
<b>4n</b>	9.1 (s, 1H, NH) 7.75 (s, 1H, NH)	9.35 (s, 1H, OH) 7.08 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H) 6.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H)	5.17 (s, 1H)	2.07 (s, 3H)	2.27 (s, 3H)
<b>4o</b>	9.19 (s, 1H, NH) 9.15 (s, 1H, NH)	7.13-7.22 (m, 4H) 2.29 (s, 3H)	5.24 (s, 1H)	2.09 (s, 3H)	2.26 (s, 3H)
<b>4p</b>	9.80 (s, 1H, NH) 9.20 (s, 1H, NH)	7.31-7.22 (m, 5H)	5.24 (s, 1H)	3.97 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.12 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.24 (s, 3H)
<b>4q</b>	9.79 (s, 1H, NH) 9.26 (s, 1H, NH)	7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H) 6.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H) 3.70 (s, 3H)	5.21 (s, 1H)	3.98 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.13 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.25 (s, 3H)
<b>4'h</b>	9.20 (s, 1H, NH) 7.92 (s, 1H, NH)	8.02-7.45 (m, 9H)	5.18 (s, 1H)	3.99 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.17 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.50 (s, 3H)
<b>4'i</b>	7.72 (s, 1H, NH) 7.29 (s, 1H, NH)	7.23 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H) 7.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H) 6.92 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H) 6.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H) 3.27 (s, 1H, OH)	4.48 (s, 1H)	4.18 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.24 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	1.75 (s, 3H)
<b>4'j</b>	9.08 (s, 1H, NH) 8.72 (s, 1H, NH)	6.85 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H) 6.69 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H) 6.62 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H) 3.82 (s, 1H, OH) 2.50 (s, 3H)	5.52 (s, 1H)	3.95 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.06 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	2.26 (s, 3H)
<b>4'k</b>	7.58 (s, 1H, NH) 7.16 (s, 1H, NH)	7.09 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H) 6.05 (dd, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H) 6.35 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H) 3.20 (s, 1H, OH) 2.50 (s, 3H)	4.42 (s, 1H)	4.18 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H) 1.06 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)	1.73 (s, 3H)

**Tableau 1.12** : Données de RMN<sup>1</sup>H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 3,4-dihydropyrimidinones.

					
DHPM	NH	Ar	C4-H	2 (CH <sub>2</sub> )	2 (CH <sub>3</sub> )
<b>4'o</b>	9.43 (s, 1H, NH) 7.76 (s, 1H, NH)	7.80-7.12 (m, 4H)	4.99 (s, 1H)	2.02-2.20 (m, 4H)	1.05 (s, 3H) 0.97 (s, 3H)
<b>4'p</b>	9.43 (s, 1H, NH) 8.52 (s, 1H, NH)	7.11 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H, Ar-H) 6.76 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H, Ar-H)	5.10 (s, 1H)	2.51-2.16 (m, 4H)	1.09 (s, 3H) 1.01 (s, 3H)
<b>4'q</b>	8.54 (s, 1H, NH) 7.82 (s, 1H, NH)	7.80-6.42 (m, 4H) 5.17 (s, OH)	5.71 (s, 1H),	2.34 (m, 4H),	1.01 (s, 6H).
<b>4r</b>	9.25 (s, 1H, NH) 8.58 (s, 1H, NH)	7.02 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, Ar-H) 6.65 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H, Ar-H)	4.69 (s, 1H)	2.49 (d, <i>J</i> =17 Hz, 1H) 2.24 (d, <i>J</i> =17 Hz, 1H) 2.15 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1H) 2.00 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1H)	1.03 (s, 3H) 0.88 (s, 3H)
<b>4s</b>	9.41 (s, 1H, NH) 7.82 (s, 1H, NH)	7.37 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H, Ar-H) 7.2 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H, Ar-H)	5.01 (s, 1H)	2.54 (d, <i>J</i> =17.2 Hz, 1H) 2.42 (d, <i>J</i> =17.2 Hz, 1H) 2.23 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H) 2.08 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H)	1.03 (s, 3H) 0.89 (s, 3H)
<b>4t</b>	9.39 (s, 1H, NH) 7.63 (s, 1H, NH) 5.01 (s, 1H)	7.07 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H, Ar-H) 6.71 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H, Ar-H) 5.07 (s, OH)	5.01 (s, 1H)	2.51 (d, <i>J</i> =17 Hz, 1H) 2.34 (d, <i>J</i> =17 Hz, 1H) 2.21 (d, <i>J</i> =16.3 Hz, 1H) 2.01 (d, <i>J</i> =16.1 Hz, 1H)	1.05 (s, 3H) 0.97 (s, 3H)
<b>4u</b>	9.41 (s, 1H, NH) 7.55 (s, 1H, NH)	7.24 (d, <i>J</i> =7 Hz, 2H, Ar-H) 6.78 (d, <i>J</i> =7 Hz, 2H, Ar-H) 3.8 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	4.88 (s, 1H)	2.42 (d, <i>J</i> =17 Hz, 1H) 2.30 (d, <i>J</i> =17 Hz, 1H) 2.18 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1H) 2.06 (d, <i>J</i> =16.5 Hz, 1H)	1.06 (s, 3H) 0.96 (s, 3H)
<b>4v</b>	9.46 (s, 1H, NH) 7.68 (s, 1H, NH)	7.15 (d, <i>J</i> =7 Hz, 2H, Ar-H) 7.12 (d, <i>J</i> =7 Hz, 2H, Ar-H) 2.63 (s, 3H)	5.37 (s, 1H)	2.47 (d, <i>J</i> =17 Hz, 1H) 2.36 (d, <i>J</i> =17.2 Hz, 1H) 2.22 (d, <i>J</i> =16.2 Hz, 1H) 2.01 (d, <i>J</i> =16.1 Hz, 1H)	1.05 (s, 3H) 0.97 (s, 3H)
<b>4'v</b>	8.54 (s, 1H, NH) 7.52 (s, 1H, NH)	7.04-6.59 (m, 4H) 3.68 (s, 3H)	5.36 (s, 1H)	2.52-2.13 (m, 4H)	1.11 (s, 6H)
<b>4'w</b>	9.52 (s, 1H, NH) 7.72 (s, 1H, NH)	7.88-7.50 (m, 4H)	4.92 (s, 1H)	2.24-2.02 (m, 4H)	1.08 (s, 3H) 0.85 (s, 3H).
<b>4'x</b>	8.08 (s, 1H, NH) 5.98 (s, 1H, NH)	7.28 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H) 6.99 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H) 6.73 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H)	4.49 (s, 1H)	2.51-2.34 (m, 4H)	1.28 (s, 6H)

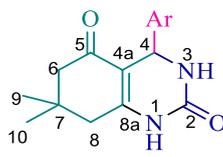
### I.4.3.3 INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES RMN <sup>13</sup>C

- Le groupement carbonyle du cycle pyrimidine (C2) résonne dans la zone (151.8-165.3), le carbone C=S résonne à 165.3 et 158.3 ppm.
- Le carbone (C4) résonne dans la zone des carbones tertiaires (53.7-56.6 ppm) déblindés à cause du cycle et de la double liaison en  $\alpha$ .
- Le carbone (C5) sort dans la zone des carbones quaternaires (83.1-109.8 ppm) déblindés par le cycle, la double liaison et le groupe carboxylate substituant.
- Le carbone (C6) apparait entre (153.1-144.4 ppm).
- Les carbones du noyau aromatique résonnent dans la zone caractéristique (111.5-149.3 ppm), dans laquelle le déplacement varie en fonction du substituant porté par le noyau benzénique.
  - Les carbones du groupement ester résonnent entre:
    - (164.7-195.1 ppm) pour le carbone du groupement carbonyle de la fonction ester.
    - (59.2-61.0 ppm) pour le groupement méthylène lié à l'oxygène.
    - (13.3- 15.2 ppm) pour le groupement méthyle.
  - Le carbone de la fonction cétone résonne à environ 165.5 ppm.
  - Le carbone du groupement méthyle lié au carbone (C6) sort dans la zone des carbones primaires (16.9-19.3 ppm).
  - les carbones des méthylènes issus de la dimédone apparaissent dans l'intervalle de (32.3-40.5 ppm) et (45.3-51.6 ppm)
  - les carbones des deux méthyles issus de la dimédone apparaissent dans la zone (26.5-29.9 ppm).

Tableau 1.13 : Données de RMN<sup>13</sup>C des 3,4-dihydropyrimidinones.

entrée	C7	C2	C6	Ar	C5	C8	C4	C10	C9	Substituants sur Ar
4a	165.8	152.8	148.4	145.3-126.7	99.8	59.5	54.6	18.3	14.4	-
4b	165.5	152.4	149.9	147.6-126.9	99.9	59.2	53.3	17.8	14.2	40.5
4c	165.7	156.8	152.7	147.8-115.2	100.2	59.3	53.9	18.1	14.4	-
4d	166.2	159.2	152.9	148.8-114.5	100.3	59.9	54.1	18.5	14.9	55.8
4e	165.4	151.8	148.6	143.4-127.7	99.4	59.3	55.2	17.8	14.1	18.8
4f	165.8	152.6	148.6	142.4-126.6	99.8	59.6	54.1	18.2	14.5	21.1
4g	166.6	153.1	149.9	145.3-121.5	99.9	60.5	54.6	18.9	15.2	-
4h	166.6	153.3	153.1	150.6-125.1	99.7	61.0	54.9	19.1	15.2	-
4i	165.6	152.3	149.9	147.4-121.5	98.8	59.9	54.0	19.0	14.5	-
4j	166.4	153.1	149.9	144.9-129.4	99.9	60.5	54.8	18.9	15.2	-
4k	165.4	152.1	149.1	147.4-125.1	98.8	59.5	53.7	17.9	14.2	-
4l	166.2	153.6	148.7	34.9, 18.0, 16.2	98.7	59.5	55.8	18.7	14.5	-
4m	194.3	152.5	147.9	143.9-126.4	109.8	-	54.2	18.9	-	-
4n	195.1	157.1	152.6	148.8-119.8	110.1	-	56.6	19.3	-	21.4
4o	194.6	152.9	148.8	142.0-127.2	110.4	-	54.3	19.7	-	-
4p	174.2	165.3	144.4	143.3-126.5	101.3	59.5	54.6	17.4	13.8	-
4q	164.7	158.3	144.8	134.8-112.9	101.3	59.9	54.4	16.9	13.3	54.1
4'h	165.1	157.8	148.0	146.0-126.5	99.8	59.5	54.6	18.3	14.4	-
4i'	168.5	154.6	150.7	129.4-116.6	83.1	60.6	54.0	24.0	14.1	-
4'j	165.7	155.6	149.7	142.4-126.6	88.1	63.6	54.0	21.0	14.1	55.2
4'k	168.5	154.7	151.7	129.3-101.3	83.2	60.5	55.2	23.9	14.1	55.8

Tableau 1.14 : Données de RMN  $^{13}\text{C}$  des 3,4-dihydropyrimidinones.

Entrée											Substituants sur Ar
	C2	C5	C8a	Carom	C4a	C4	C6	C8	C7	C9, C10	
4'o	193.8	152.8	149.8	144.6-127.1	107.2	51.9	49.8	32.4	32.2	28.7, 26.8	-
4'p	195.1	157.4	149.2	147.9-115.4	111.9	51.9	51.9	40.5	33.4	28.2, 27.01	-
4'q	187.8	166.7	148.7	129.2-127.5	115	46.9	39.1	33.9	32.6	28.3, 27.1	-
4r	195.0	150.2	147.8	135.7-127.5	111.9	51.6	50.4	40.5	32.2	27.0, 26.5	40.3
4s	195.1	152.8	143.6	131.8-127.6	107.1	51.6	40.5	32.5	32.4	26.9, 26.5	-
4t	195.1	156.6	152.1	147.6-111.9	107.2	51.6	40.5	32.5	32.3	29.0, 27.1	-
4u	194.8	158.4	149.1	139.6-112.8	107.5	54.9	40.2	32.3	32.2	29.7, 29.3	50.5
4v	193.3	152.6	151.6	143.5-126.6	107.9	49.9	40.5	32.5	32.3	29.0, 27.1	19.1
4'v	189.1	158.9	139.9	128.6-110.6	114.9	46.3	40.5	32.0	30.9	27.9, 27.2	54.4
4'w	194.7	150.2	149.3	134.6-120.8	110.6	50.1	40.5	33.6	32.6	29.1, 26.4	-

## I.5 CONCLUSION

Depuis des années, la synthèse organique et la catalyse sont deux domaines en expansion dans la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones/thiones issues de la condensation de Biginelli.

Grâce à leur large spectre d'intérêts biologiques, les DHPMs ont attiré l'attention des chercheurs et un grand nombre de publications leur est attribué chaque année.

Cette classe de composés a créé un intérêt considérable guidant clairement nos efforts en les axant vers l'évaluation des performances requises de deux catalyseurs appartenant à deux classes différentes, dans la réaction de Biginelli.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence de l'acétate de cuivre qui est un acide de Lewis. Ensuite, nous avons étudié l'efficacité du Pyridinium-*p*-toluènesulfonate qui est un complexe ionique.

En choisissant judicieusement les conditions opératoires optimales, nous avons conclu que les deux catalyseurs se sont avérés très performants en termes de rendement. Le gain de temps, l'économie de solvant (pour le premier catalyseur) et le recyclage (pour le second catalyseur) ont accentué leur valeur.

Finalement, nous avons pu développer et démontrer deux procédures viables, nouvelles, respectueuses de l'environnement et très efficaces pour la synthèse de dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone par une réaction simple de Biginelli sous des conditions modérées. Les mérites remarquables de ces deux protocoles sont la simplicité de l'utilisation, les conditions réactionnelles douces et la procédure facile, à un court temps de réaction et des rendements élevés. Donc, nous pouvons déduire que ceci est un complément utile aux méthodes existantes.

## I.6 PARTIE EXPERIMENTALE

### *Procédures générales de la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones*

#### **Procédure 1**

Dans un ballon de 50 mL, un mélange de l'aldéhyde (1.0 mmol), d'un  $\beta$ -cétoester (1.0 mmol), de l'urée/ thiourée (1.5 mmol) et d'une quantité catalytique d'acétate de cuivre  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (10 mol %), est chauffé à 80°C, sans solvant, sous agitation magnétique pendant le temps approprié indiqué dans les tableaux 3 et 4 ( l'évolution de la réaction est suivie par CCM).

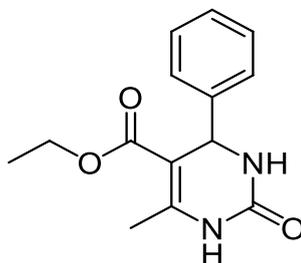
Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée tout en maintenant l'agitation pendant 5 à 10 minutes. Le solide obtenu est filtré et purifié par recristallisation dans l'éthanol.

#### **Procédure 2**

Dans un ballon de 50 mL, un mélange d'aldéhyde (1.0 mmol), d'un  $\beta$ -cétoester (1.0 mmol), de l'urée (1.5 mmol) et d'une quantité catalytique du *Pyridinium-p-toluènesulfonate* (10 mol %), est chauffé à reflux dans 5 mL d'acétonirile sous agitation magnétique pendant 2-4 h. Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée tout en maintenant l'agitation pendant 5-10 minutes. Le solide obtenu est filtré et purifié par recristallisation dans l'éthanol.

❖ DHPMs préparées à partir de l'aldéhyde, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'urée

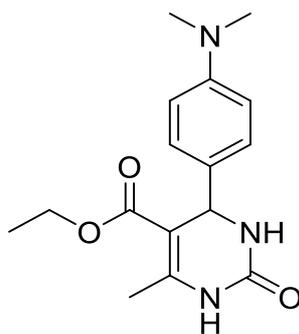
**4a, 4a' : 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 1** : Rdt = 75 %, **Procédure 2** : Rdt = 70 %.

**T.fus** = 204-206 °C, **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3244, 3117, 1720, 1647, 1462, 1423, 1381, 1299, 1223, 1092, 783; **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ)**: 9.10 (s, 1H, NH); 7.61 (s, 1H, NH); 7.36-7.26 (m, 5H); 5.18 (s, 1H); 3.99 (q,  $J=7.1$ , 2H); 2.26 (s, 3H); 1.10 (t,  $J=7.1$ , 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)**: 165.8, 152.8, 148.4, 145.3, 128.5, 127.5, 126.7, 99.8, 59.5, 54.6, 18.3, 14.4.

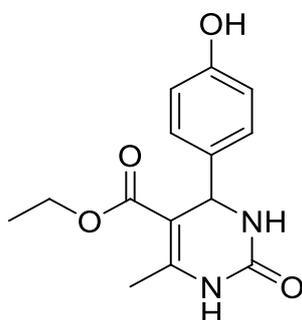
**4b, 4b' : 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-(diméthylamino)phényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 1** : Rdt= 96 % **Procédure 2** : Rdt= 89 % .

**T.fus** = 254-256 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3240, 3113, 2935, 1705, 1647, 1527, 1462, 1227, 1092, 787. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ)**: 9.14 (s, 1H, NH), 7.64 (s, 1H, NH), 7.14 (d,  $J=8.6$ , 2H), 6.86 (d,  $J=8.6$ , 2H); 5.05 (s, 1H), 3.98 (q,  $J=7.1$ , 2H), 2.52 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.08 (t,  $J=7.1$ , 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm)**: 166.2, 153.6, 148.7, 98.7, 59.5, 55.8, 34.9, 18.7, 18.0, 16.2, 14.5.

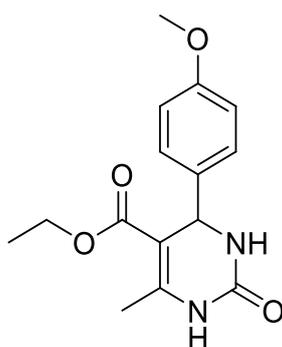
**4c, 4c' : 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-hydroxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2  
(1H)-one**



**Procédure 1** : Rdt = 96 %, **Procédure 2** : Rdt = 80 %.

**T.fus** = 234-236 °C **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3240, 3120, 1685, 1643, 1465, 1377, 1290, 1234, 1091, 759. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.21 (s, 1H, OH); 9.08 (s, 1H, NH); 7.56 (s, 1H, NH); 7.05 (d,  $J$ = 8.1, 2H); 6.70 (d,  $J$ = 8.1, 2H); 5.04 (s, 1H); 3.96 (q,  $J$ = 7.1, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.02 (t,  $J$ = 7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 165.7, 156.8, 152.7, 147.8, 135.8, 127.7, 115.2, 115.2, 100.2, 59.3, 53.9, 18.1, 14.4.

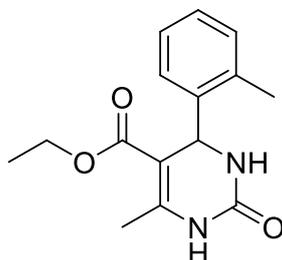
**4d, 4d' : 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-méthoxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-  
2(1H)-one**



**Procédure 1** : Rdt = 77 %, **Procédure 2** : Rdt = 72 %.

**T.fus** = 204-206 °C, **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3232, 3163, 2920, 2868, 1739, 1651, 1501, 1257, 1022, 748. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.15 (s, 1H, NH); 7.72 (s, 1H, NH); 7.18 (d,  $J$ = 8.1, 2H); 6.86 (d,  $J$ =8.1, 2H); 5.10 (s, 1H); 3.97 (q,  $J$ = 7.1, 2H); 3.74 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 1.12 (t,  $J$ = 7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 166.2, 159.2, 152.9, 148.8, 137.8, 128.1, 114.5, 100.3, 59.9, 55.8, 54.1, 18.5, 14.9.

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

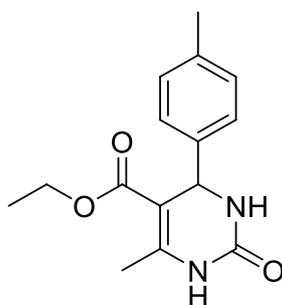


**Procédure 1** : Rdt= 67 %, **Procédure 2** : Rdt= 81 %.

**T.fus** = 186-188 °C, **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3236, 3105, 2931, 1705, 1643, 1532, 1461, 1022, 756.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.20 (s, 1H, NH); 7.68 (s, 1H, NH); 7.18-7.13 (m, 4H); 5.41 (s, 1H); 3.91 (q,  $J$ = 7.1, 2H); 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.34 (s, 3H); 0.99 (t,  $J$ = 7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 165.4, 151.8, 148.6, 143.4, 134.8, 130.3, 127.7, 99.4, 59.3, 50.5, 18.8, 17.8, 14.1.

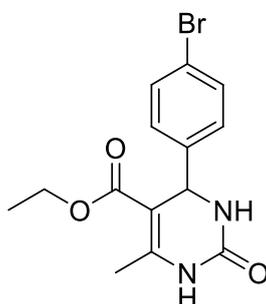
**4f, 4f': 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-méthylphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 1** : Rdt = 78 %, **Procédure 2** : Rdt = 85 %.

**T.fus** = 215-217 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3244, 3116, 2950, 1708, 1647, 1462, 1288, 1223, 1092, 783. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.21 (s, 1H, NH); 7.74 (s, 1H, NH); 7.11-7.15 (m, 4H); 5.11 (s, 1H); 3.99 (q,  $J$ = 7.1, 2H); 2.26 (s, 3H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- CH<sub>3</sub>); 2.24 (s, 3H); 1.10 (t,  $J$ = 7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 165.8, 152.6, 148.6, 142.4, 136.8, 129.4, 126.6, 99.8, 59.6, 54.1, 21.1, 18.2, 14.5.

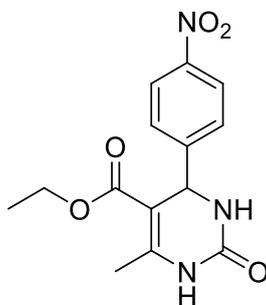
**4g, 4g': 5-(éthoxycarbonyl)-4-(4-Bromophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 1** : Rdt= 94 %, **Procédure 2** : Rdt= 84 %.

**T.fus** = 231-233°C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3241, 3117, 1708, 1647, 1481, 1462, 1427, 1292, 1223, 1092, 783. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.28 (s, 1H, NH); 7.82 (s, 1H, NH); 7.56 (d,  $J$ = 8.2, 2H); 7.21 (d,  $J$ = 8.2, 2H); 5.15 (s, 1H); 3.98 (q,  $J$ = 7.0, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.09 (t,  $J$ = 7.0, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 166.6, 153.1, 149.9, 145.3, 132.7, 129.7, 121.5, 99.9, 60.5, 54.6, 18.9, 15.2.

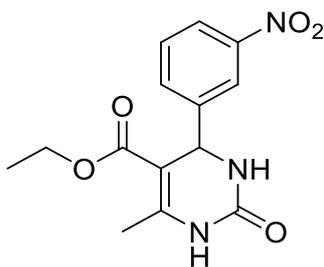
**4h: 5-(éthoxycarbonyl)-4-(4-nitrophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 1** : Rdt = 83 %

**T.fus** = 211-213 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3236, 3117, 1705, 1643, 1461, 1429, 1218, 1091, 783. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.33 (s, 1H, NH); 7.92 (s, 1H, NH) 7.24 (d,  $J$ = 8.2, 2H); 7.21 (d,  $J$ = 8.2, 2H); 5.17 (s, 1H); 3.96 (q,  $J$ = 7.1, 2H); 2.25 (s, 3H); 0.9 (t,  $J$ = 7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 166.6, 153.3, 153.1, 150.6, 148.0, 129.0, 125.1, 99.7, 61.0, 54.9, 19.1, 15.2.

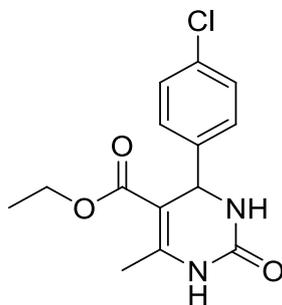
**4i: 5-(éthoxycarbonyl)-4-(3-nitrophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 1** : Rdt = 81 %.

**T.fus** = 229-231 °C **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3328, 3101, 2966, 1708, 1628, 1527, 1458, , 1223, 1087, 810. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.41 (s, 1H, NH); 7.94 (s, 1H, NH); 7.73-8.15 (m, 4H); 5.31 (s, 1H); 3.98 (q,  $J=7.0$ , 2H); 2.26 (s, 3H); 1.12 (t,  $J=7.0$ , 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 60 MHz,  $\delta$  ppm)** :165.6 ; 152.3 ; 149.9; 147.4 ; 133.5; 130.7 ;122.9, 121.5, 98.8, 59.9, 54.0, 19.0, 14.5.

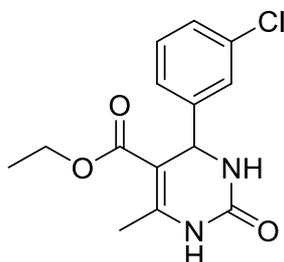
**4j: 5-(éthoxycarbonyl)-4-(4-Chlorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 1** : Rdt = 74 %.

**T.fus** = 214-216 °C . **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3244, 3117, 2978, 1712, 1647, 1462, 1423, 1319, 1292, 1223, 1092, 783. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.28 (s, 1H, NH); 7.79 (s, 1H, NH); 7.24-7.41 (m, 4H); 5.16 (s, 1H); 3.99 (q,  $J=7.1$ , 2H); 2.26 (s, 3H); 1.08 (t,  $J=7.1$ , 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 166.4, 153.1, 149.9, 144.9, 132.9, 129.6, 129.4, 99.9, 60.5, 54.8, 18.9, 15.2.

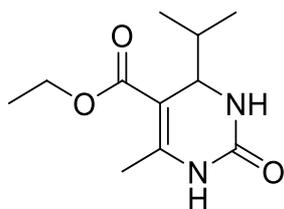
**4k: 5-(éthoxycarbonyl-4-(3-Chlorophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 1** : Rdt = 66 %.

**T.fus** = 194-196 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 33741, 3224, 3109, 2931, 1705, 1651, 1477, 1226, 1080, 871. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.29 (s, 1H, NH); 7.82 (s, 1H, NH); 7.19-7.41 (m, 4H); 5.16 (s, 1H); 3.99 (q,  $J$ = 7.1, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.10 (t,  $J$ = 7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 165.4, 152.1, 149.1, 147.4, 133.1, 130.7, 127.5, 126.4, 125.1, 98.8, 59.5, 53.7, 17.9, 14.2.

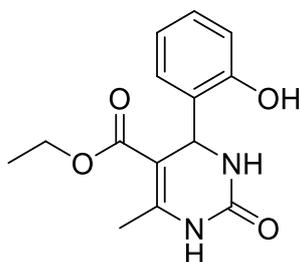
**4l, 4'l: 5-(éthoxycarbonyl)-éthyl-4-isopropyl-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 1** : Rdt = 28%, **Procédure 2** : Rdt = 39 %

**T.fus** = 172-174 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3232, 3105, 1701, 1647, 1465, 1230, 1083, 817. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.15 (s, 1H, NH); 7.40 (s, 1H, NH); 4.5 (s, 1H); 3.99 (q,  $J$ = 7.1, 2H); 2.16 (t, 3H), 1.66 (m, 1H); 1.14 (t,  $J$ = 7.1, 3H); 0.74 (t,  $J$ = 7.5, 3H); 0.82 (t,  $J$ = 7.5, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 165.4, 152.1, 149.1, 147.4, 133.1, 130.7, 127.5, 126.4, 125.1, 98.8, 59.5, 53.7, 17.9, 14.2.

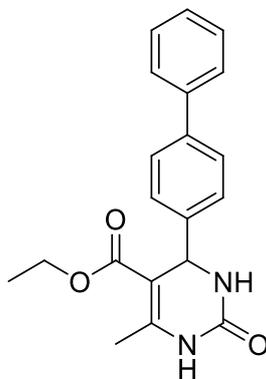
**4'e: 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(2-hydroxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 2** : Rdt = 68 %.

**T.fus** = 210-212 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3233, 3128, 1666, 1423, 1323, 1289, 1234, 1072, 767. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 7.72 (s, 1H, NH), 7.29 (s, 1H, NH), 7.23(t,  $J$ = 7.5, 1H), 7.17 (d,  $J$ = 8.5,1H), 6.92 (t,  $J$ = 7.5, 1H), 6.78 (d,  $J$ = 8.5,1H); 4.48 (s, 1H), 4.18 (q,  $J$ = 7.1, 2H), 3.27 (s, 1H, OH), 1.75 (s,3H), 1.24 (t,  $J$ = 7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 168.5, 154.6, 150.7, 129.4, 128.7, 125.5, 120.6, 116.6, 83.1, 60.6, 54.0, 24.0, 14.1.

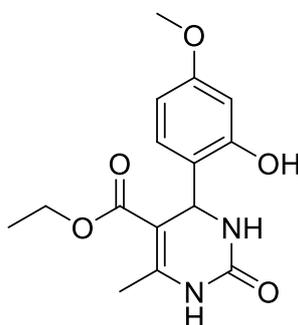
**4'h: 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(biphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 2:** Rdt = 77 %.

**T.fus** = 250-252 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3242, 3175, 1740, 1647, 1456, 1392, 1299, 1225, 1075, 783. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.20 (s, 1H, NH); 7.92 (s, 1H, NH); 8.02-7.45 (m, 9H); 5.18(s, 1H); 5.1 (q,  $J$ = 7.1, 2H); 2.50 (s, 3H); 1.17 (t,  $J$ = 7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 165.1, 157.8, 148.0, 146.0-126.5, 99.8, 59.5, 54.6, 18.3, 14.4.

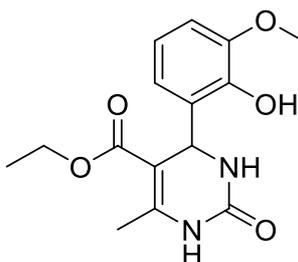
**4j: 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(2-hydroxy-4-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 2** : Rdt = 92 %.

**T.fus** = 240-242 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3245, 3185, 1721, 1452, 1425, 1221, 1245, 1077, 761. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 7.58 (s, 1H, NH); 7.16 (s, 1H, NH), 7.09 (d,  $J$ = 8.2, 1H), 6.05 (dd,  $J$ = 7.0, 1H), 6.35 (d,  $J$ = 8.2, 1H), 4.42 (s, 1H); 4.18 (q,  $J$ = 7.1, 2H); 3.20 (s, 1H, OH); 2.50 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.06 (t,  $J$ = 7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 168.5, 154.7, 151.7, 129.3-101.3, 83.2, 60.5, 55.2, 23.9, 14.1.

**4'k: 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(2-hydroxy-3-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**

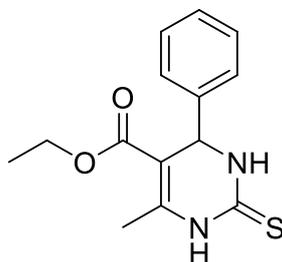


**Procédure 2** : Rdt = 69 %.

**T.fus** = 264-266 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3245, 3185, 1721, 1452, 1425, 1221, 1245, 1077, 761. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.08 (s, 1H, NH); 8.72 (s, 1H, NH); 6.85 (d,  $J$ = 8.2, 1H), 6.69 (t,  $J$ = 7.1, 1H), 6.62 (d,  $J$ = 8.2, 1H); 5.52 (s, 1H); 3.95 (q,  $J$ = 7.1, 2H); 3.82 (s, 1H, OH); 2.50 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.06 (t,  $J$ = 7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 165.7, 155.6, 149.7, 142.4-126.6, 88.1, 63.6, 55.8, 55.2, 54.0, 21.0, 14.1.

❖ DHPMs préparées à partir de l'aldéhyde, de l'acétoacétate d'éthyle et de la thiourée

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

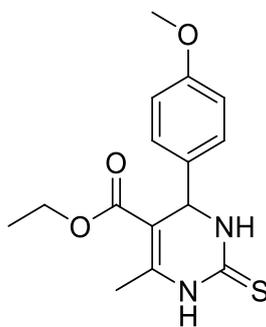


**Procédure 1** : Rdt = 73 %.

**T.fus** = 204-206 °C **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3325, 3105, 1670, 1465, 1377, 1280, 1223, 1026, 759.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.80 (s, 1H, NH); 9.20 (s, 1H, NH); 7.31-7.22 (m, 5H); 5.24 (s, 1H); 3.97 (q,  $J$ = 7.1, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.12 (t,  $J$ = 7.1, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 174.2, 165.3, 144.4, 143.3, 128.2, 127.3, 126.5, 101.3, 59.5, 54.6, 17.4, 13.8.

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



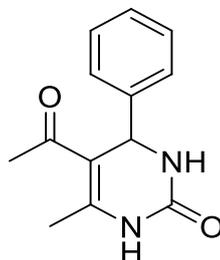
**Procédure 1** : Rdt = 64 %.

**T.fus** = 154-156 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3197, 2927, 2868, 1701, 1508, 1249, 1029, 756.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.79 (s, 1H, NH); 9.26 (s, 1H, NH); 7.16 (d,  $J$ = 8.5, 2H); 6.77 (d,  $J$ =8.5, 2H); 5.21 (s, 1H); 3.98 (q,  $J$ = 7.1, 2H); 3.70 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 1.13 (t,  $J$ = 7.1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 164.7, 158.3, 144.8, 134.8, 131.1, 127.2, 113.6, 112.9, 101.3, 59.9, 54.4, 54.1, 16.9, 13.3.

❖ DHPMs préparées à partir de l'aldéhyde, de la 2,4-pentanedione et de l'urée

**4m, 4'm: 5-Acétyl-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**

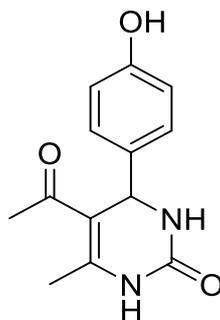


**Procédure 1** : Rdt = 83 %, **Procédure 2** : Rdt = 85 %.

**T.fus** = 236-238°C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3255, 3124, 2927, 1705, 1678, 1423, 1377, 767.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.15 (s, 1H, 7.75 (s, 1H, NH); 7.34-7.23 (m, 5H); 5.27 (s, 1H); 2.28 (s, 3H); 1.98 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 194.3, 152.2, 147.9, 143.9, 128.3, 127.2, 126.4, 109.4, 54.2, 18.9.

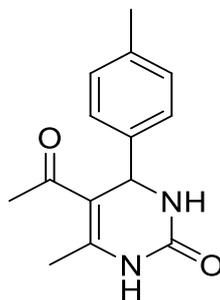
**4n, 4'n: 5-Acétyl-6-méthyl-4-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



**Procédure 1** : Rdt = 87 %, **Procédure 2** : Rdt = 75 %.

**T.fus** = 264-266 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3822, 3741, 3267, 1701, 1562, 1454, 1245, 1037, 945, 786. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.35 (s, 1H, OH); 9.15 (s, 1H, NH); 7.75 (s, 1H, NH); 7.08 (d,  $J$ = 8.1, 2H); 6.73 (d,  $J$ = 8.1, 2H); 5.17 (s, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.07 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 195.1, 157.1, 152.6, 148.8, 135.2, 128.2, 119.8, 110.1, 56.6, 19.3.

**4o: 5-Acétyl-6-méthyl-4-(4-méthylphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one**



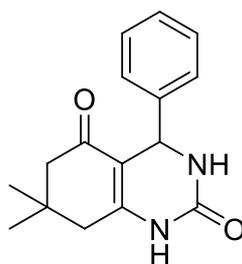
**Procédure 1:** Rdt = 71 %.

**T.fus** = 184-186 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>); 3872, 3290, 2923, 1701, 1423, 1326, 999, 794, 563.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.19 (s, 1H, NH), 9.15 (s, 1H, NH), 7.13-7.22 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 195.3, 152.9, 148.8, 142.0, 137.4, 129.9, 127.2, 110.4, 54.3, 21.4, 19.7.

❖ DHPMs préparées à partir de l'aldéhyde, de la dimédone et de l'urée

**4'o : 4-(phényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5-dione**

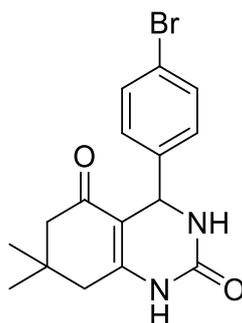


**Procédure 2:** Rdt = 61 %.

**T.fus** = 212-214 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>); 3256, 3125, 1706, 1658, 1302, 1254, 1025, 760.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.43 (s, 1H, NH), 7.76 (s, 1H, NH), 7.80-7.12 (m, 4H), 4.99 (s, 1H), 2.02-2.20 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 193.8, 152.5, 149.8, 144.6, 128.2, 127.1, 107.2, 51.9, 49.8, 21.2, 28.7, 26.8.

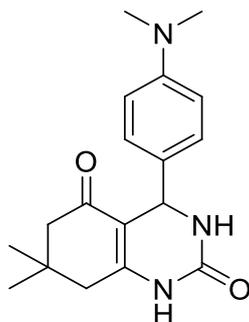
**4'p: 4-(4-bromophényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5-dione**



**Procédure 2** : Rdt= 70 %.

**T.fus** = 170-172 °C, **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3868, 3247, 3070, 2727, 1862, 1612, 1230, 1033, 759. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ)**: 9.43 (s, 1H, NH), 8.52 (s, 1H, NH), 7.11 (d,  $J=8.2$ , 2H, Ar-H), 6.76 (d,  $J=8.2$ , 2H, Ar-H), 5.10 (s, 1H), 2.51-2.16 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm)**: 195.1, 157.4, 149.2, 147.9, 133.1, 128.8, 128.2, 117.9, 115.4, 111.9, 51.9, 50.1, 40.5, 33.4, 28.2, 27.01.

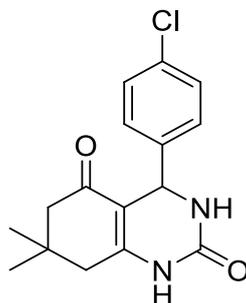
**4r, 4'r: 4-(4-(diméthylaminophényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5-dione**



**Procédure 1** : Rdt = 69 %, **Procédure 2** : Rdt = 80 %.

**T.fus** = 239-241°C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3853, 3274, 1720, 1616, 1485, 1365, 1222, 1134, 1049, 763. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ)**: 9.25 (s, 1H, NH), 8.58 (s, 1H, NH), 7.02 (d,  $J=8.6$ , 2H, Ar-H), 6.65 (d,  $J=8.6$ , 2H, Ar-H), 4.69 (s, 1H), 2.49 (d,  $J=17$ , 1H), 2.24 (d,  $J=17$ , 1H), 2.15 (d,  $J=16$ , 1H), 2.00 (d,  $J=16$ , 1H), 1.03 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm)**: 195.0, 150.2, 147.8, 135.7, 129.8, 128.25, 127.5, 112.3, 111.9, 51.6, 50.4, 40.5, 40.3, 32.2, 27.0, 26.5.

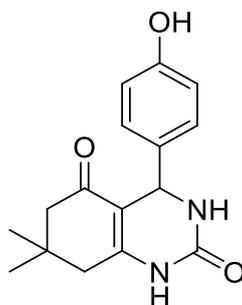
**4s, 4's: 4-(4-chlorophényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5-dione**



**Procédure 1** : Rdt = 74 %, **Procédure 2** : Rdt = 76 %.

**T.fus** = 229-231°C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3853, 3278, 3025, 2985, 2885, 1716, 1612, 1222, 1045, 756. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ)**: 9.41 (s, 1H, NH), 7.82 (s, 1H, NH), 7.37 (d,  $J=8.2$ , 2H, Ar-H), 7.2 (d,  $J=8.2$ , 2H, Ar-H), 5.01 (s, 1H), 2.54 (d,  $J=17.2$ , 1H), 2.42 (d,  $J=17.2$ , 1H), 2.23 (d,  $J=16.6$ , 1H), 2.08 (d,  $J=16.6$ , 1H), 1.03 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm)**: 195.1, 152.8, 143.6, 131.8, 130.1, 129.6, 128.3, 127.6, 107.1, 51.6, 40.5, 32.5, 32.4, 26.9, 26.5.

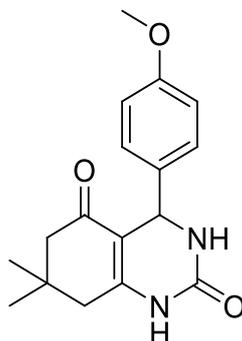
**4t, 4't: 4-(4-hydroxyphényl) -7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5-dione**



**Procédure 1** : Rdt = 81 %, **Procédure 2** : Rdt = 63 %.

**T.fus** = 262-264 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)**: 3853, 3749, 3278, 3062, 2885, 1716, 1612, 1465, 1373, 1222, 1045, 756. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ)**: 9.39 (s, 1H, NH), 7.63 (s, 1H, NH), 7.07 (d,  $J=8.5$ , 2H, Ar-H), 6.71 (d,  $J=8.5$ , 2H, Ar-H), 5.07 (s, OH), 5.01 (s, 1H), 2.51 (d,  $J=17$ , 1H), 2.34 (d,  $J=17$ , 1H), 2.21 (d,  $J=16.3$ , 1H), 2.01 (d,  $J=16.1$ , 1H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm)**: 195.1, 156.6, 152.1, 147.6, 128.1, 127.6, 115.4, 115.1, 111.9, 107.2, 51.6, 40.5, 32.5, 32.3, 29.0, 27.1.

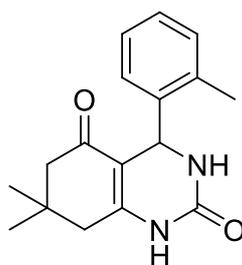
**4u, 4'u: 4-(4-méthoxyphényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5-dione**



**Procédure 1** : Rdt = 85 %, **Procédure 2** : Rdt = 85 %

**T.fus** = 278-280 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3834, 3749, 3251, 2954, 3066, 2727, 1612, 1373, 1230, 1033, 759. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.41 (s, 1H, NH), 7.55 (s, 1H, NH), 7.24 (d,  $J=7$ , 2H, Ar-H), 6.78 (d,  $J=7$ , 2H, Ar-H), 4.88 (s, 1H), 3.8 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.42 (d,  $J=17$ , 1H), 2.30 (d,  $J=17.2$ , 1H), 2.18 (d,  $J=16.2$ , 1H), 2.06 (d,  $J=16.5$ , 1H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 194.8, 158.4, 149.1, 139.6, 128.7, 113.7, 112.8, 107.2, 54.9, 50.5, 40.2, 32.3, 32.2, 29.3, 26.7.

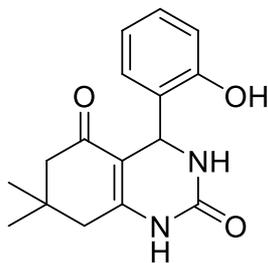
**4v: 4-(2-méthylphényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5-dione**



**Procédure 1** : Rdt = 91 %.

**T.fus** = 179-181 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** 3749, 3556, 3263, 1662, 1458, 1373, 1238, 1161, 729. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ):** 9.46 (s, 1H, NH), 7.68 (s, 1H, NH), 7.15 (d,  $J=7$ , 2H, Ar-H), 7.12 (d,  $J=7, 2$ , Ar-H), 5.37 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.47 (d,  $J=17.0$ , 1H), 2.36 (d,  $J=17.2$ , 1H), 2.22 (d,  $J=16.2$ , 1H), 2.01 (d,  $J=16.1$ , 1H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm):** 193.3, 152.6, 151.6, 143.5, 130.3, 127.3, 126.8, 126.6, 107.9, 49.9, 40.5, 32.5, 32.3, 29.0, 27.1, 19.1.

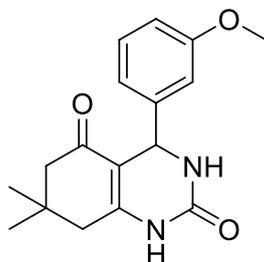
**4'q:4-(2-hydroxyphényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5-dione**



**Procédure 2:** Rdt = 86 %.

**T.fus** = 222-224 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3854, 3210, 3145, 2739, 1882, 1665, 1273, 1015, 788. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ)**: 8.54 (s, 1H, NH), 7.82 (s, 1H, NH), 7.80-6.42 (m, 4H), 5.71 (s, 1H), 5.17(s, OH), 2.51-2.34 (m, 4H), 1.01 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm)**: 189.1, 158.9, 139.9, 128.6-110.6, 114.9, 54.4, 46.3, 32.0, 30.9, 27.9, 27.2.

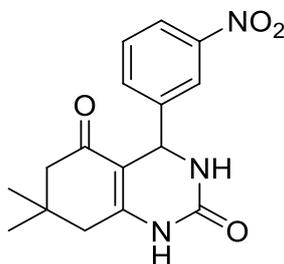
**4'v: 4-(3-méthoxyphényl) -7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5-dione**



**Procédure 2:** Rdt = 74 %.

**T.fus** = 196-198 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3812, 3141, 3025, 2787, 1847, 1601, 1200, 1015, 729. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ)**: 8.54 (s, 1H, NH), 7.52 (s, 1H, NH), 7.04-6.59 (m, 4H), 5.36 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.52-2.13 (m, 4H), 1.11 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm)**: 195.1, 157.4, 149.2, 147.9, 133.1, 128.8, 128.2, 117.9, 115.4, 111.9, 51.9, 50.1, 40.5, 33.4, 28.2, 27.01.

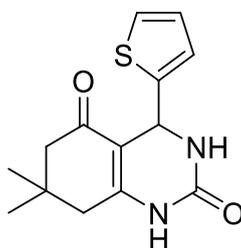
**4'w: 4-(3-nitrophényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5-dione**



**Procédure 2** : Rdt = 79 %.

**T.fus** = 207-209 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3812, 3141, 3025, 2787, 1847, 1601, 1200, 1015, 729. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ)**: 9.52 (s, 1H, NH), 7.72 (s, 1H, NH), 7.88-7.50 (m, 4H), 4.92 (s, 1H), 2.24-2.02 (m, 4H), 1.08 (s, 3H). 0.85 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm)**: 194.7, 150.2, 149.3, 134.6-120.8, 110.6, 50.1, 40.5, 33.6, 32.6, 29.1, 26.4.

**4'x: 4-(thiophèn-2-yl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tétrahydroquinazoline-2,5-dione**



**Procédure 2** : Rdt = 92 %.

**T.fus** = 216-218 °C (Procédure 2), **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)**: 3340, 3240, 3120, 1700, 1650, 1630. **RMN <sup>1</sup>H (DMSO- d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ)**: 8.08 (s, 1H, NH), 5.98 (s, 1H, NH), 7.28 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.5 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.28 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm)**: 187.2, 156.3, 143.8, 124.9, 122.5, 121.8, 114.1, 45.3, 39.5, 37.5, 29.9, 27.9, 26.8.

---

## ***Chapitre II :***

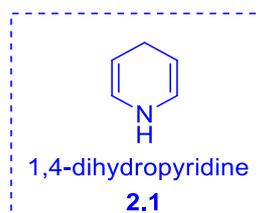
*Etude des effets de deux nouveaux catalyseurs dans la synthèse de 1,4-dihydropyridines*

---

## II.1 INTRODUCTION

Les exigences pointues de la médecine pour combattre les nouvelles maladies, pour améliorer les traitements actuels et pour diminuer les effets indésirables des médicaments, exercent autant de pressions sur le chimiste organicien afin qu'il puisse proposer des solutions fiables. La réaction de Hantzsch se présente comme étant un des moyens pour y parvenir car elle permet de synthétiser des molécules complexes biologiquement actives dans des conditions très avantageuses à plus d'un titre.

Cette réaction consiste en une polycondensation, en une étape, entre un aldéhyde, un dérivé dicarboxylé et l'ammoniac (ou un générateur d'ammoniac) et conduit aux dérivés 1,4-dihydropyridines (DHPs). Ces derniers sont considérés comme une classe importante de composés hétérocycliques biologiquement actifs, dérivés d'une structure de pyridine.



L'intérêt accru pour cette classe de molécules a été stimulé par deux découvertes majeures dont l'une est l'isolement du NADH (nicotinamide adénine dinucléotide réduit) qui possède un rôle important dans les réactions biologiques d'oxydo-réduction<sup>99</sup> et l'autre concerne la découverte de molécules d'intérêt thérapeutique ayant comme chef de file la nifédipine (ADALATE), une dihydropyridine symétrique possédant deux esters méthyliques en position C-3 et C-5 ainsi qu'un groupement *O*-nitrophényle en position C-4 (**Figure 2.1**). Elle fut synthétisée pour la première fois par Arthur Hantzsch et fut introduite en thérapie une centaine d'années plus tard par la firme pharmaceutique Bayer.<sup>100</sup> Diverses modifications structurales de la Nifédipine ont donné naissance à un nombre important de 1,4-dihydropyridines, utilisées actuellement comme antihypertenseurs.<sup>101,102</sup> La figure 2.1 montre un ensemble de médicaments commercialisés avec un noyau 1,4-dihydropyridine.

<sup>99</sup> M. Schramm, G. Thomas, G. Franckowiak. *Nature*. **1983**, 303, 535.

<sup>100</sup> A. Fleckenstein, *Circ. Res.*, **1983**, 52, 13.

<sup>101</sup> a) R. A. Janis, D. J. Triggle *Chem. Rev.*, **1982**, 82, 223. b) U. Rose, *Pharm. Acta Helv.*, **1990**, 65, 178. c) U. Rose, *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 237. d) U. Rose, *Arzn, Forsch. Drug Res.*, **1991**, 41, 199.

<sup>102</sup> a) C. Safak, R. Simsek, Y. Altas, S. Boydag, K. Erol, *Boll. Chim. Farm.*, **1997**, 136, 665. b) R. Simsek U. B. Ismailoglu, C. Safak, I. S. Erdemli, *Il Farmaco*, **2000**, 55, 665. c) R. Simsek, C. Safak, K. Erol, B. Sirmagül,

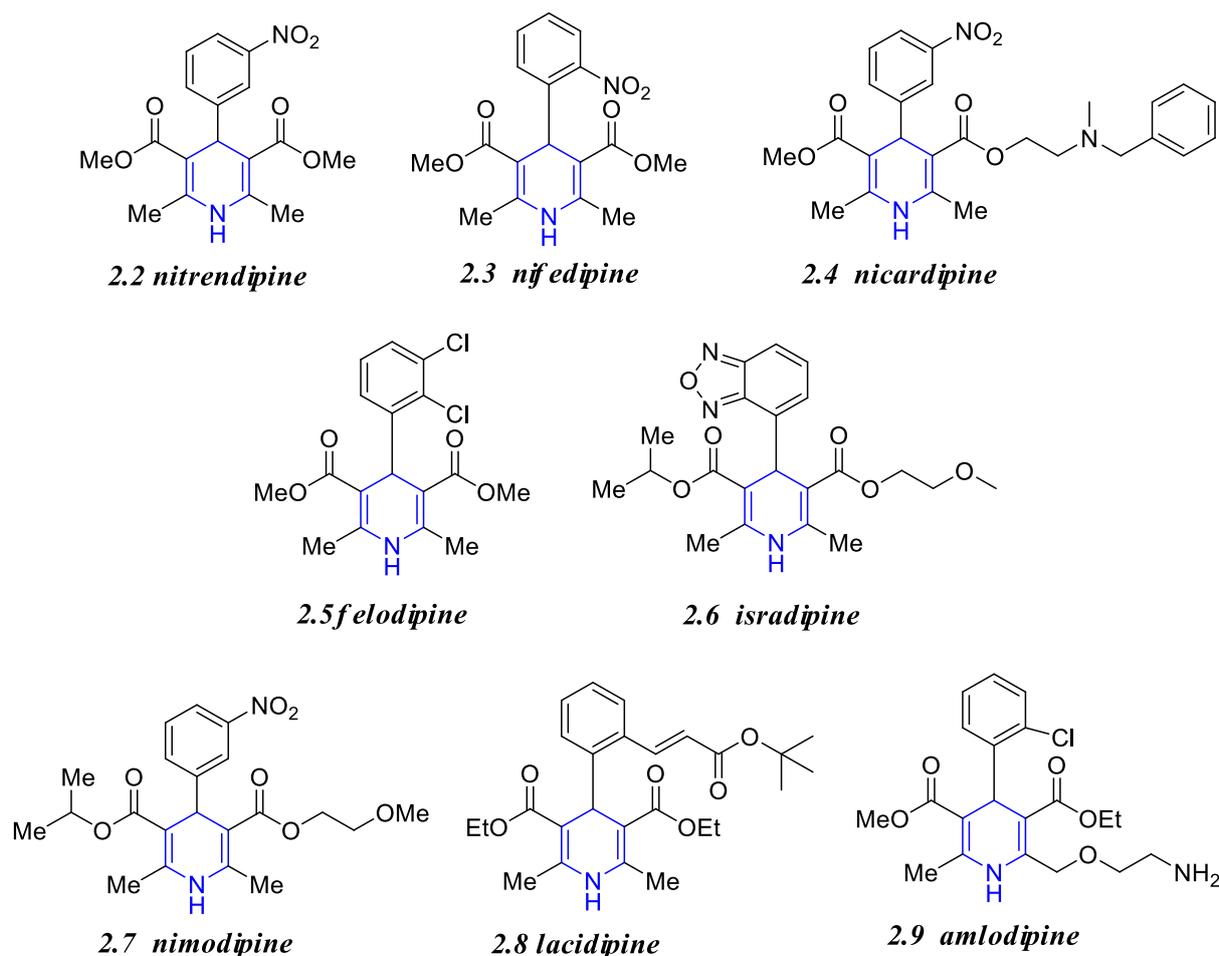


Figure 2.1

Jusqu'à présent, de nombreuses citations de la littérature décrivent diverses tentatives pour améliorer la réaction classique de Hantzsch par l'utilisation catalyseurs et des protocoles écologiques.<sup>103</sup> Cependant, quelques inconvénients demeurent encore tels que l'utilisation de catalyseurs coûteux ou toxiques, des températures de réaction élevées, des temps de réaction

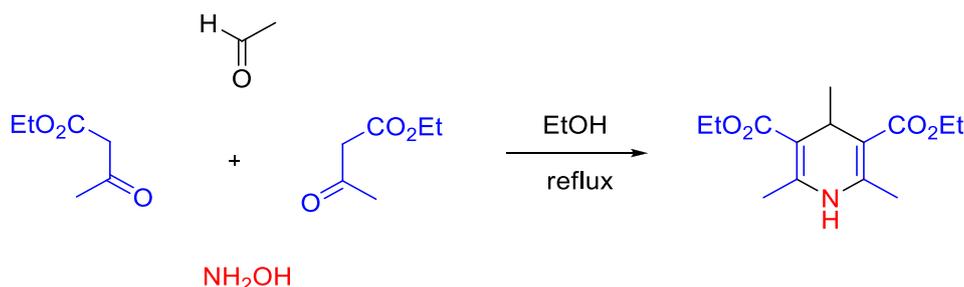
*Pharmazie*, **2001**, *56*, 665. d) R. Simşek, C. Safak, K. Erol, B. Sirmagül, *Arzneim Forsch. Drug Res.*, **2001**, *51*, 959. e) R. Simsek, C. Safak, K. Erol, S. Ataman, M. Ülgen, A. Linden *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **2003**, *53*, 159. <sup>103</sup> (a) W. H. Correa, J. L. Scott, *Green Chem.*, **2001**, *3*, 296; (b) S. B. Sapkal, K. F. Shelke, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1754; (c) K. L. Bridgwood, G. E. Veitch, S. V. Ley, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3627; (d) A. Kumar, R. A. Maurya, *Synlett*, **2008**, 883; (e) M. F. Gordeev, D. V. Patel, E. M. Gordon, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 924; (f) G. Sabitha, G. S. Reddy, C. S. Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4129; (g) J. G. Breitenbucher, G. Figliozzi, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 4311; (h) A. Dondoni, A. Massi, E. Minghini, V. Bertolasi, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2311; (i) L. Liu, R. Sarkisian, Y. Deng, H. Wang, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 5751; (j) J. P. Wan, R. Zhou, Y. Liu, M. Cai, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 2477; (k) S. Wang, H. Chen, H. Zhao, H. Cao, Y. Li, Q. Liu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, *2013*, 7300; (l) J. Safari, Z. Zarnegar, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 26094; (m) W. Gati, M. M. Rammah, M. B. Rammah, G. Evano, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, *8*, 2212; (n) J. P. Wan, S.F. Gan, G. L. Sun, Y. J. Pan, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2862; (o) C. G. Evans, J. E. Gestwicki, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2957; (p) J. Sun, Y. Sun, H. Gao, C. G. Yan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *2011*, 6952; (q) T. Chen, X. P. Xu, H. F. Liu, S. J. Ji, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 5469.

longs, l'emploi de solvants organiques volatils, de faibles rendements et des conditions de réaction sévères.<sup>104</sup>

Dans l'objectif d'apporter notre propre contribution pour améliorer la méthode de préparation des DHPs, nous décrivons, dans ce deuxième chapitre, la synthèse efficace et simple d'un large éventail de dérivés 1,4-dihydropyridines par l'introduction de deux nouveaux catalyseurs.

## II.2 HISTORIQUE DE LA REACTION DE HANTZSCH

La première 1,4-dihydropyridine a été synthétisée en 1882 par l'allemand Arthur Rudolf Hantzsch, par cyclocondensation de deux équivalents d'acétoacétate d'éthyle, d'un équivalent d'acétaldéhyde et d'un équivalent d'ammoniaque, au reflux de l'éthanol (**Schéma 2.1**).



**Schéma 2.1**

## II.3 CHAMP D'APPLICATION DES 1,4-DIHYDROPYRIDINES

Les 1,4-dihydropyridines sont des composés particulièrement intéressants jouant un rôle important en synthèse organique résidant dans leur faculté réductrice, ainsi qu'un autre rôle thérapeutique et bioorganique.

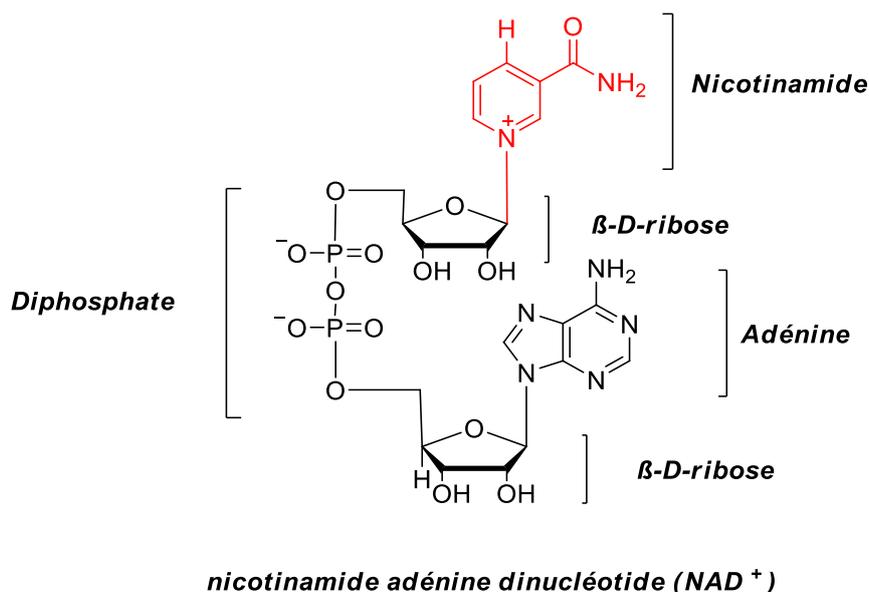
### II.3.1 PROPRIETES REDUCTRICES DES 1,4-DIHYDROPYRIDINES

Grâce à leur fort caractère oxydable, les 1,4-dihydropyridines sont parfois utilisées comme agents de réduction. L'exemple concret de ce processus souvent cité est celui du

<sup>104</sup> A. Kumar, R. A. Maurya, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1946.

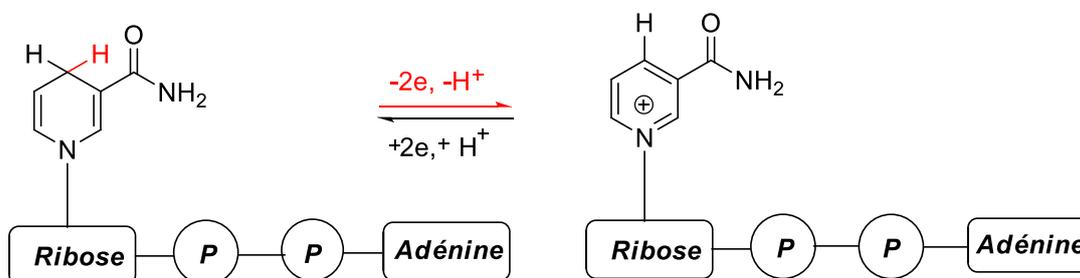
Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD), un coenzyme d'oxydoréduction présent dans toutes les cellules vivantes.

Ce coenzyme est constitué de deux nucléotides, le nicotinamide d'une part et l'adénine d'autre part, tous deux reliés par un groupement pyrophosphate (**Figure 2.2**). Dans le métabolisme, il est impliqué dans diverses réactions redox et peut donc être associé à de nombreuses déshydrogénases.



**Figure 2.2**

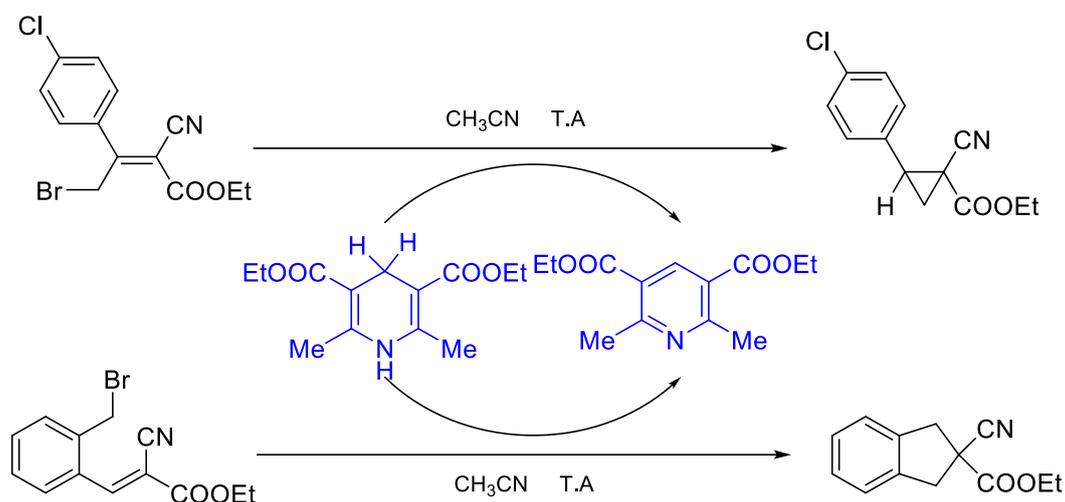
La forme réduite du coenzyme (NADH) est en effet capable de réduire un substrat dans le milieu biologique par transfert de deux électrons et d'un proton. Il conduit alors à la forme pyridinium correspondante (NAD<sup>+</sup>). Cette réaction revient formellement à transférer un ion hydrure vers un substrat choisi (**Schéma 2.2**).



**Schéma 2.2**

De ce fait, un bond en avant a été réalisé lors de la synthèse de la dihydropyridine de Hantzsch dont l'intérêt a principalement résidé dans la conception de nouveaux mimes de NADH et comme précurseurs de produits naturels.

En synthèse organique, cette propriété particulière a été utilisée lors de divers processus de réduction. Plusieurs applications favorables ont été adaptées, parmi celles-ci, l'utilisation des 1,4-dihydropyridines pour la cyclisation réductrice des bromures d'allyles ou de benzyles (**Schéma 2.3**). La réduction de la double liaison s'effectue par l'échange redox monoélectronique entre le substrat et la dihydropyridine afin de conduire à un radical anion qui se cyclise pour former respectivement le cyclopropane et l'indane. La réaction se termine ensuite par l'addition d'un second électron et d'un proton. Les rendements obtenus atteignent 90%.<sup>105</sup>



**Schéma 2.3**

Plus récemment, le groupe de C. Chen a montré que les 1,4-dihydropyridines pouvaient réduire une variété de 3-hydroxyalkyl indoles.<sup>106</sup> Le système mis en jeu fait intervenir un processus qui passe par l'intermédiaire iminium formé *in situ* en présence d'acides de Brønsted (**Schéma 2.4**). La réduction fonctionne extrêmement bien avec le substituant benzylique ainsi que les substituants aliphatiques avec des rendements dépassant 90% dans presque tous les cas.

<sup>105</sup> (a) X-Q. Zhu, Y-C. Liu, J-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8980.

(b) X-Q. Zhu, H-Y. Wang, J-S. Wang, Y-C. Liu, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 344.

<sup>106</sup> C. Chen, H. Feng, Z. Li, P. Cai, Y-K. Liu, L-H. Shan, X-L. Zhou, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 3774.

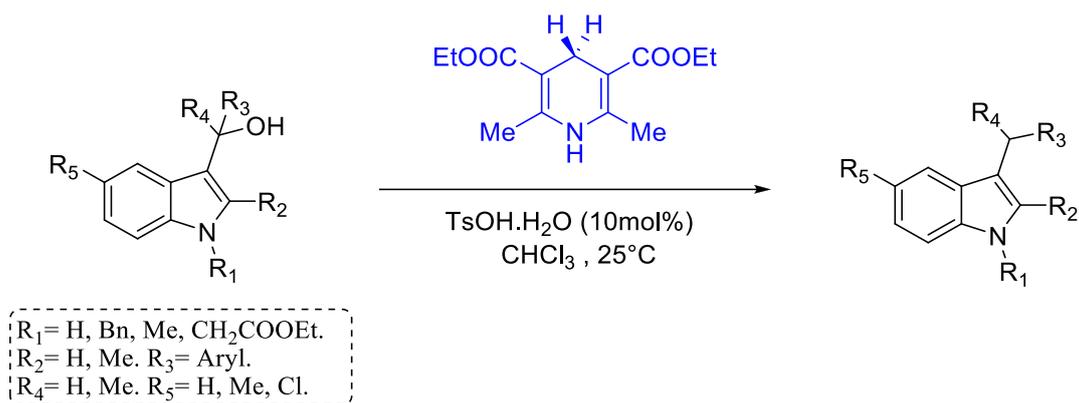


Schéma 2.4

Une version énantiosélective de cette réaction a également été décrite, elle fait intervenir les 1,4-dihydropyridines en présence de catalyseurs chiraux (**Schéma 2.5**).<sup>107</sup> La réduction s'effectue en présence du catalyseur borox polyborate, généré à partir du  $\text{B(OPh)}_3$  comme source de bore, et conduit aux tétrahydroquinoléines substituées avec des rendements compris entre 88% et 99%.

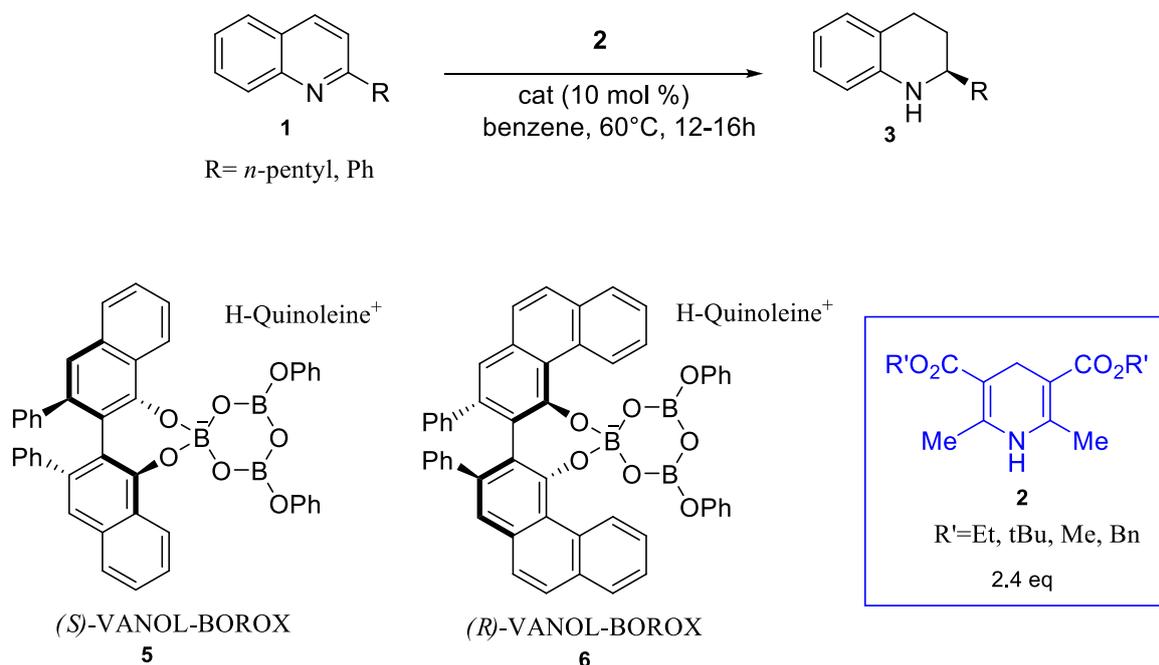


Schéma 2.5

<sup>107</sup> A. A. Desai, Y. Guan, A. L. Odom, S. Majumder, W. D. Wulff, M. J. Veticatt, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 3481.

### II.3.2 INTERET BIOLOGIQUE DES 1,4-DIHYDROPYRIDINES

Une grande reconnaissance a été attribuée aux 1,4-dihydropyridines grâce à la découverte de leurs premières activités analgésiques et myorelaxantes.<sup>108</sup> De même, l'intérêt de la réaction de Hantzsch a considérablement augmenté depuis que ces composés se sont avérés dotés d'autres activités intéressantes.

Au début des années 1970, les 1,4-dihydropyridines ont été décelées comme étant des inhibiteurs calciques ou antagonistes du calcium, car ils permettent d'inhiber le transfert membranaire du calcium dans les cellules musculaires cardiaques et les cellules musculaires vasculaires. Grâce à leur capacité de diminuer les résistances périphériques vasculaires et à leur consommation en oxygène du myocarde, ces composés sont considérés comme étant des médicaments efficaces dans le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine (**Figure 2.1**) que nous pouvons citer :

- Nitrendipine **2.2**        NITRENDIPINE MYLAN
- Nifédipine **2.3**        ADALATE
- Nicardipine **2.4**        LOXEN
- Félodipin **2.5**        FELODIL
- Isradipine **2.6**        ICAZ
- Nimodipine **2.7**        NIMOTOP
- Lacidipine **2.8**        CALDINE
- Amlodipine **2.9**        AMLOR

Les énantiomères de ces molécules possèdent des effets opposés, l'un étant un agoniste et l'autre un antagoniste.<sup>109</sup> Dans le cas de l'utilisation de mélanges racémiques, un énantiomère devrait être plus actif que l'autre.

J. Marco-Contelles et son équipe<sup>110</sup> ont développé une nouvelle approche pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Une maladie caractérisée par une perte neuronale prédominante dans le cortex temporal et dans l'hippocampe (zone mémoire du cerveau) entraînant des troubles de la mémoire, du langage, de la reconnaissance et des activités

---

<sup>108</sup> A. P. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 4003.

<sup>109</sup> (a) A. I. Meyers, T. Oppenlaender, *J. Chem. Soc.*, **1986**, *12*, 920 (b) Z. Dai, C. U. Pittman, T. Li, *Chirality*, **2013**, *25*, 238, (c) R. Shan, C. Velazquez, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 254.

<sup>110</sup> J. Marco-Contelles, R. Leon, C. de los Ríos, A. Guglietta, J. Terencio, M. G. López, A. G. García, M. Villarroya, *J. Med. Chem.*, **2004**, *9*, 7607.

gestuelles. L'un des moyens de traiter cette maladie est d'augmenter l'activité du système cholinergique en évitant la dégradation de l'acétylcholine et en bloquant l'acétylcholinestérase (AChE).

Cette équipe a réalisé la synthèse et l'étude pharmacologique des molécules hybrides à potentiel multiple, composées de la combinaison de la Nimodipine **2.7** (un bloquant sélectif des canaux calciques à voltage dépendant (VDCC)) et de la Tacrine (un médicament utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer). Ces molécules hybrides (Tacripynes **2.11**) montrent un excellent profil neuroprotecteur et un effet modéré de bloqueur des canaux de calciques. De ce fait, elles sont considérées comme de nouveaux médicaments potentiels dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

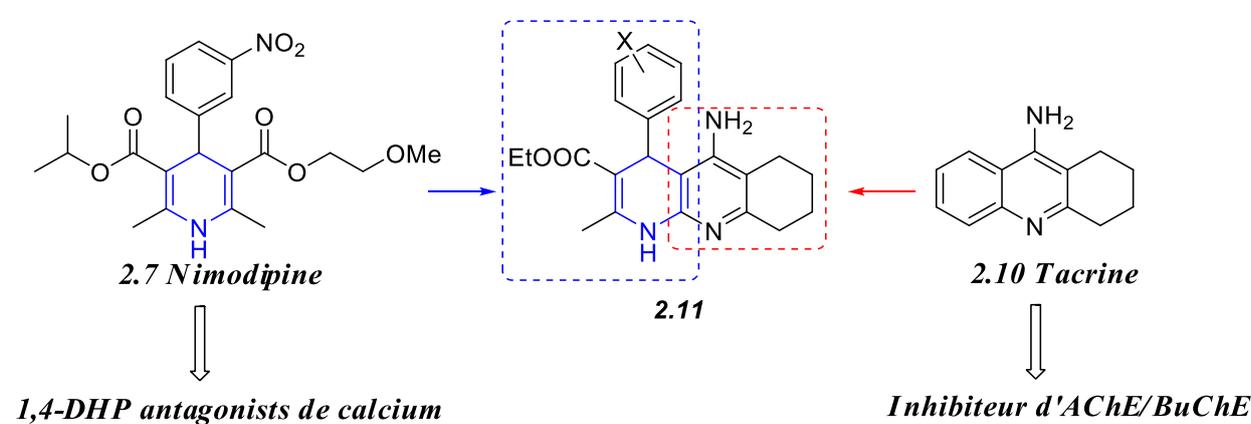


Figure 2.3

L'équipe de Andreani<sup>111</sup> a mis en évidence la possibilité d'aboutir des agents inotropes en insérant un motif dihydropyridine sur un système bicyclique imidazole-thiazole (**Figure 2.4**). En mimant la structure de la nifédipine, l'équipe a pu obtenir quelques composés à activité anti-arythmique.

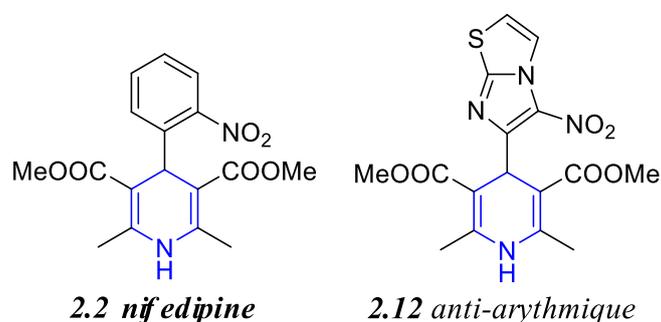
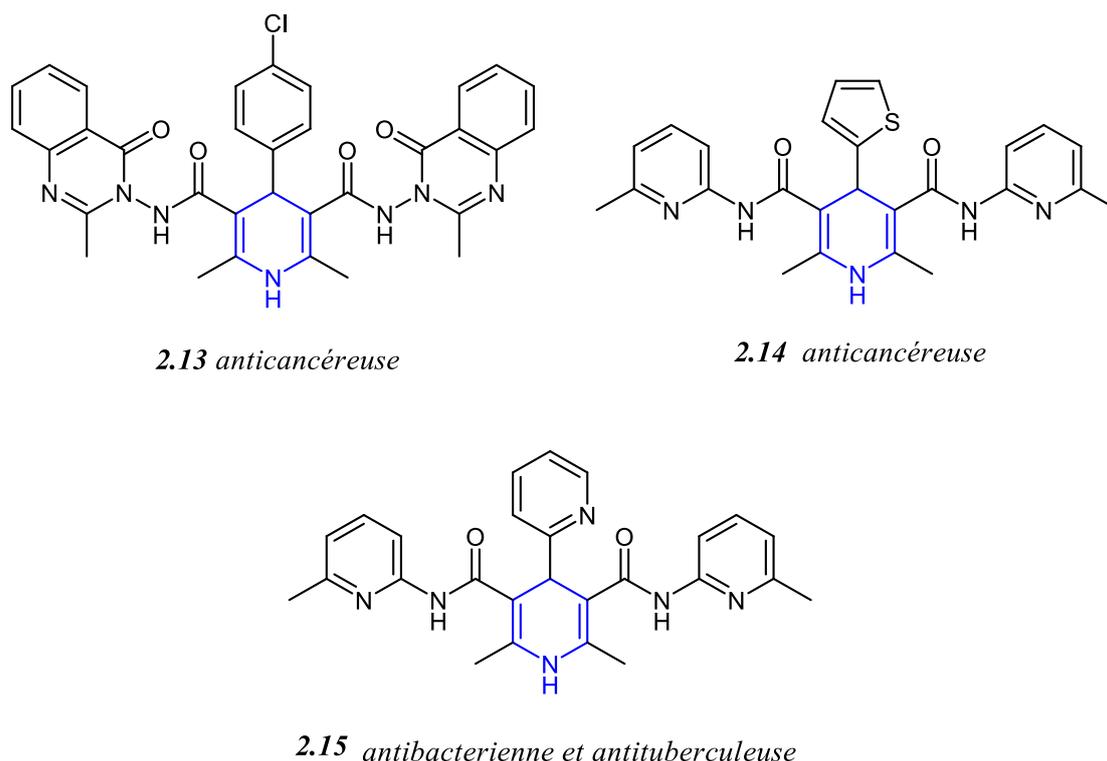


Figure 2.4

<sup>111</sup> A. Andreani, A. Leoni, M. Rambaldi, A. Locatelli, R. Bossa, I. Galatulas, M. Chiericozzi, M. Bissoli, *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 151.

Sirisha et coll.<sup>112</sup> ont préparé des dérivés de la 1,4-dihydropyridine qui présentent *in vitro* des activités anticancéreuses, antibactériennes et antituberculeuses (**Figure 2.5**). L'activité anti-cancéreuse des composés les plus actifs (**2.13** et **2.14**) est égale à celle du méthotrexate, un agent de la classe des antimétabolites, utilisé dans le traitement de certains cancers et dans les maladies auto-immunes. Pour le composé **2.15**, l'activité antituberculeuse a été signalée à 12,5 µg/ml. Des zones d'inhibition à la fois contre les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif, ont également été signalées pour ce composé.

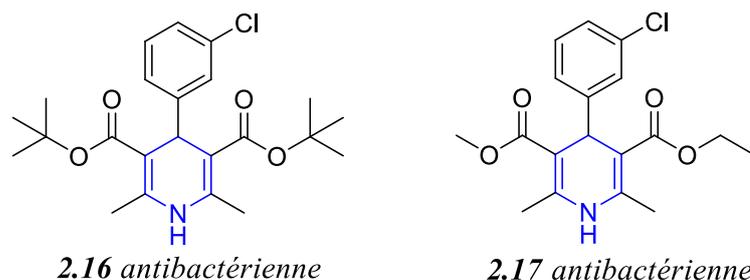


**Figure 2.5**

Mehta et coll.<sup>113</sup> ont également rapporté des dérivés de la 1,4-dihydropyridine à la fois contre les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif (**Figure 2.6**).

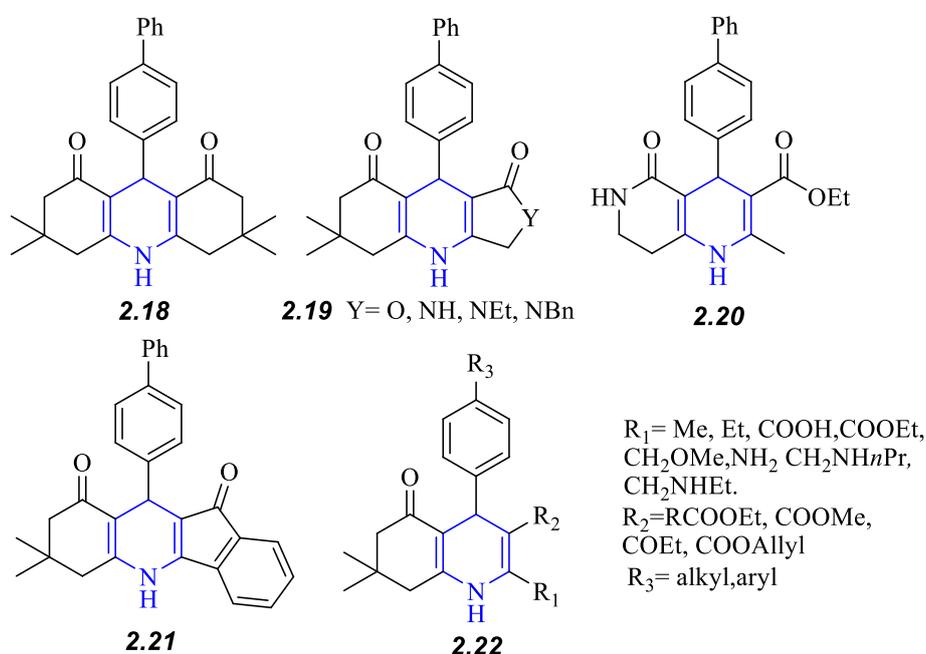
<sup>112</sup> K. Sirisha, G. Achaiah, V. M Reddy, *Archiv der Pharmazie*, **2010**, 343, 342.

<sup>113</sup> P. Mehta, P. Verma, *J. Chem.*, **2013**, 4, 2013.

**Figure 2.6**

Cibler la voie pharmacologique de l'inhibiteur TGF $\beta$  est une stratégie attrayante pour plusieurs applications thérapeutiques étant donné son rôle clé dans de nombreuses pathologies dont le cancer, les maladies auto-immunes et la fibrose. Le TGF $\beta$  appartient à une large famille de facteurs de croissance polypeptidiques qui régulent le programme de développement, la croissance, la différenciation et l'homéostasie de la plupart des types cellulaires et tissulaires. Il agit comme un suppresseur tumoral en régulant la prolifération et en évitant la mort cellulaire.

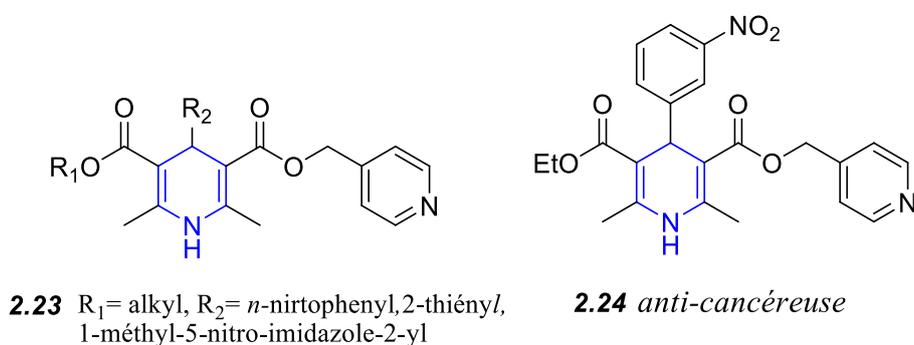
Ce concept a été récemment adopté par D. Langle et coll.<sup>114</sup> en rapportant une nouvelle classe de 1,4-dihydropyridines qui interfère avec cette voie d'une façon nouvelle, par l'induction TGF $\beta$  récepteur de type II (T $\beta$ RII).

**Figure 2.7**

<sup>114</sup> D. Langle, V. Marquardt, E. Heider, B. Vigante, G. Duburs, I. Luntena, D. Flotgen, C. Golz, C. Strohmann, O. Koch, D. Schade, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 95, 249.

La multirésistance (MDR) causée par la glycoprotéine P (P-gp, ABCB1, MDR-1), (transporteur dans les cellules cancéreuses) limite considérablement l'efficacité de la chimiothérapie.

Le groupe de F. Shekari<sup>115</sup> a évalué l'activité inhibitrice P-gp de 18 nouveaux dérivés de la dihydropyridine asymétriques portant des substituants 3-pyridyle carboxylate de méthyle en position C3 et des groupements carboxylates alkyle en C5 (**Figure 2.8**). Le composé **2.20** s'est avéré être le plus puissant inhibiteur P-gp, il possède une haute activité anticancéreuse contre quatre cellules cancéreuses ( $IC_{50} = 3,77-15,60 \mu M$ ) et possède également une activité cardiovasculaire plus faible par rapport à Nifedipine.



**Figure 2.8**

Très récemment, H. Niaz et coll.<sup>116</sup> ont mis en évidence l'activité inhibitrice de l' $\alpha$ -glucosidase de quelques dérivés 1,4-dihydropyridines (**Figure 2.9**). Ces molécules ont révélé une potentielle activité inhibitrice avec une valeur  $IC_{50}$  de l'ordre de 35.0-273.7  $\mu M$  en comparaison avec l'Acarbose, un médicament standard préconisé dans le traitement du diabète de type-2 ( $IC_{50} = 937 \pm 1.60 \mu M$ ).

<sup>115</sup> F. Shekari, H. Sadeghpour, K. Javidnia, L. Saso, F. Nazari, O. Firuzi, R. Miri, *Eur. J. Pharmacol.*, **2015**, 746, 233.

<sup>116</sup> H. Niaz, H. Kashtoh, J. A. J. Khan, A. Khan, A. Wahab, M. T. Alam, K. Mohammed Khan, S. Perveen, M. I. Choudhary, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 95, 199.

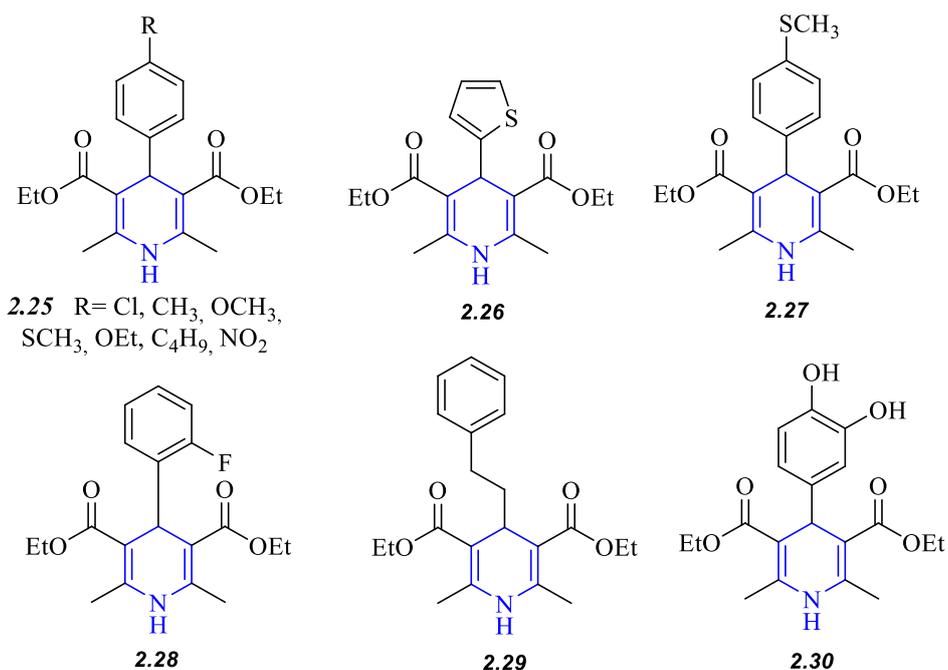


Figure 2.9

## II.4 DEVELOPPEMENT DE LA REACTION DE HANTZSCH

La première synthèse à composants multiples de Arthur Hantzsch a connu des limites à cause des rendements relativement faibles et du temps de réaction relativement long résultant des conditions opératoires utilisées. Depuis, la recherche concernant la synthèse des 1,4-dihydropyridines a considérablement évolué d'une part, en développant plusieurs stratégies et méthodologies de synthèse plus efficaces et beaucoup plus douces, d'autre part, la réaction a été élargie en permettant l'accès à une grande variété de substrats organiques offrant ainsi un large éventail de molécules.

### II.4.1 VARIATION DES REACTIFS

#### II.4.1.1 LES ALDEHYDES

Tous les types d'aldéhydes aliphatiques,<sup>117</sup> aromatiques,<sup>118</sup> spiroaldéhydes<sup>119</sup> et hétérocycliques<sup>120</sup> ont été utilisés dans cette réaction à la place de l'acétaldéhyde qui a été utilisé à l'origine. La variété d'aldéhydes a aussi été étendue à l'utilisation des Aldo-sucres<sup>121</sup> (**Figure 2.10**).

<sup>117</sup> S. Ko, M. N. V. Sastry, C. Lin, C. F. Yao, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5771.

<sup>118</sup> M. F. Gordeev, D.V. Patel, B. P England, Supriya, *J. Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 883.

<sup>119</sup> J. Foos, F. Steel, S. Rizvi, G. Fraenkel, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2422.

<sup>120</sup> A. P. Phillips, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 2248.

<sup>121</sup> A. Dondoni, A. Massi, *Acc. Chem. Res.*, **2006**, 39, 451.

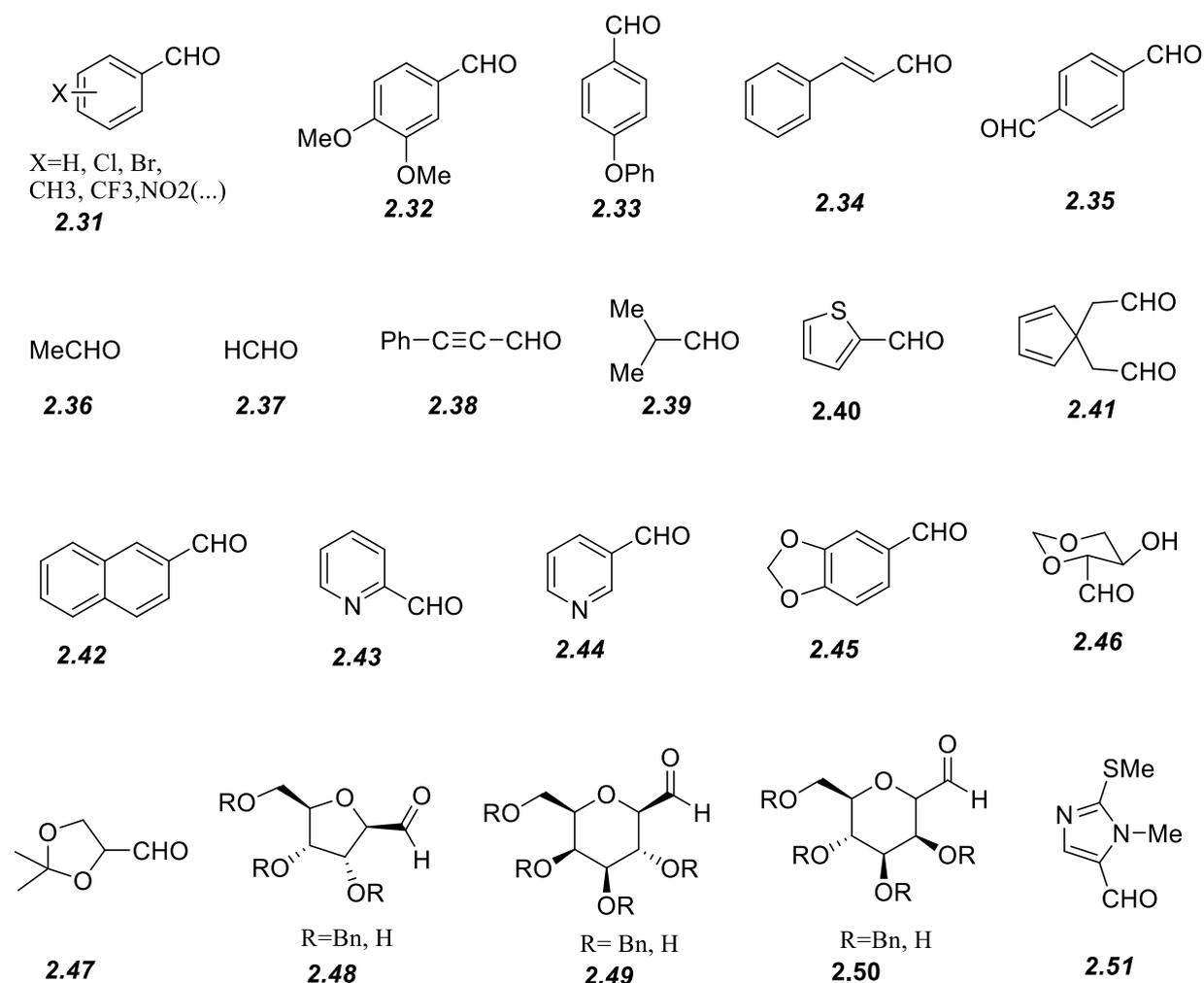


Figure 2.10

#### II.4.1.2 LES COMPOSES A METHYLENE ACTIVE

Les 1,3-dicétones,<sup>122</sup> les oméga-cyanoacétophénones et les oméga-phénylthioacétophénones<sup>123</sup> peuvent remplacer l'acétoacétate d'éthyle et donnent les bases symétriques de Hantzsch tandis que l'utilisation de l'amino-crotonate,<sup>124</sup> de l'énamino cétone<sup>125</sup> et de l'indane-1,3-dione<sup>126</sup> conduit à la préparation d'une variété de DHPs dissymétriques (Figure 2.11).

<sup>122</sup> R. Gupta, R. Gupta, S. Paul, A. Loupy, *Synthesis*, **2007**, 2007, 2835.

<sup>123</sup> W. Zecher, F. Krohnke, *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 707.

<sup>124</sup> J. N. Collie, *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **1884**, 226, 294.

<sup>125</sup> P. J. Bhuyan, R. C. Borah, J. S. Sandhu, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 568.

<sup>126</sup> E. I. Stankevich, G. Vanags, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.*, **1961**, 140, 607. *Chem. Abstr.*, **1962**, 56, 4728.

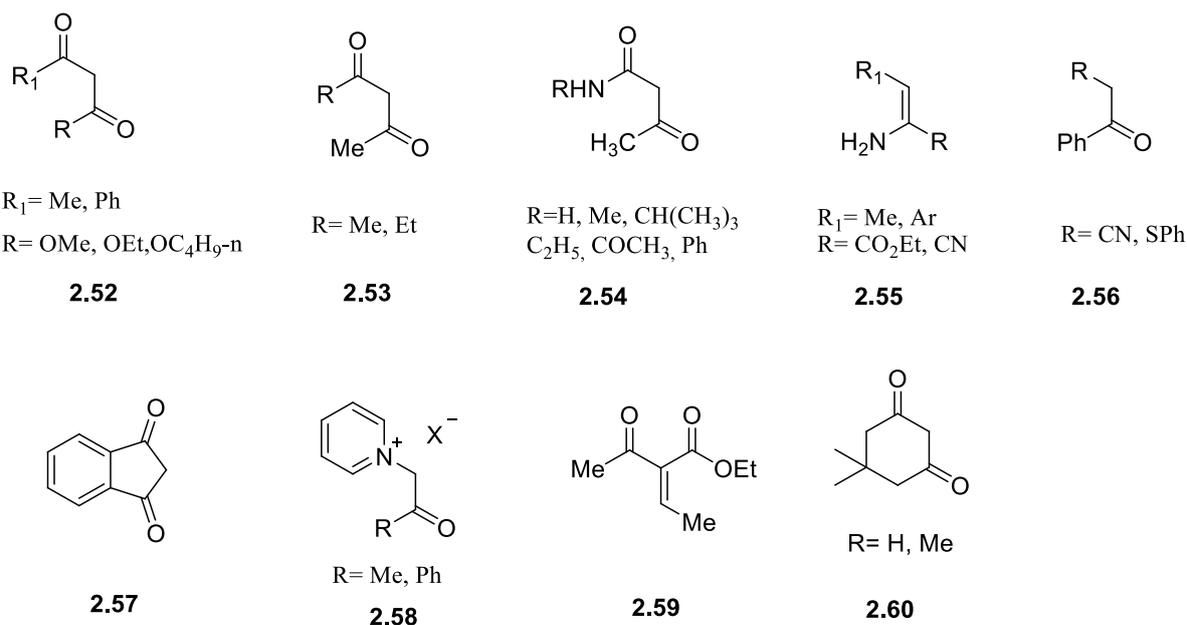


Figure 2.11

#### II.4.1.3 L'AMMONIAC ET SES DERIVES

L'ammoniac et l'acétate d'ammonium sont les plus utilisés dans la synthèse de Hantzsch des DHPs néanmoins, d'autres composés ont aussi été utilisés tels que l'urée,<sup>127</sup> le nitrate d'ammonium,<sup>128</sup> le formamide,<sup>129</sup> l'hexaméthylénetétramine,<sup>130</sup> l'hydroxylamine,<sup>131</sup> le formiate d'ammonium,<sup>132</sup> les amines primaires,<sup>133</sup> les amines secondaires<sup>134</sup> et les hydrazines.<sup>135</sup>

#### II.4.2 VARIATION DE LA CATALYSE

Nous détaillerons dans cette partie les plus importantes et les plus récentes avancées réalisées dans le domaine de la synthèse des 1,4-dihydropyridines en présence de différents types de catalyseurs.

<sup>127</sup> J. S. Yadav, D. V. S. Reddy, P. T Reddy, *Synth Commun.*, **2001**, 31, 425.

<sup>128</sup> G. Penieres, O. Garcia, K. Franco, O. Hernandez, C. Alvarez, *Heterocyclic Commun.*, **1996**, 2, 359.

<sup>129</sup> N. Sugimoto, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1944**, 64, 192.

<sup>130</sup> G. Dubur, Z. Ogle, R. Uldrikis, *Chem. Heterocycl. Compds.*, **1974**, 10, 1443.

<sup>131</sup> E. Klingsberg, *Interscience New York*, **1960**, 307.

<sup>132</sup> F. Chubb, A. S. Hay, R.B. Sandin, *J. Am. Soc.*, **1953**, 75, 6042.

<sup>133</sup> M. Furdik, A. Gvozdkjalkova, *Acta Fac. Rerum. Natur. Univ. Comenianae Chim.*, **1964**, 8, 581.

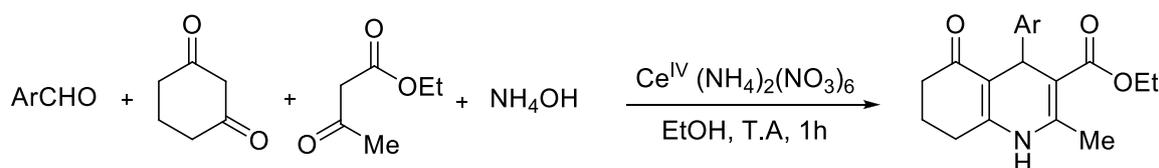
<sup>134</sup> E. Mohr, W. Schneider, *J Prakt Chem.*, **1904**, 69, 245.

<sup>135</sup> A. Bayer, J. Piccard, W. Gruber, *Justus. Liebig. Ann. Chem.*, **1915**, 407, 332.

### II.4.2.1 CATALYSE EN PRESENCE D'ACIDES DE LEWIS

Le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) est un catalyseur très efficace pour la préparation de divers systèmes hétérocycliques. S. Ko et coll.<sup>136</sup> ont ainsi décrit une réaction modèle faisant intervenir le benzaldéhyde, la 1,3-cyclohexanedione et l'acétoacétate d'éthyle en présence d'acétate d'ammonium. La réaction a été effectuée en présence de 5 mol% de CAN et a conduit à la polyhydroquinoléine attendue avec un rendement de 98% (**Schéma 2.6**). L'optimisation des conditions réactionnelles a montré que l'augmentation de la quantité catalytique a permis la diminution du temps de la réaction tout en conduisant à une chute considérable du rendement (35%). Ceci s'explique probablement par la formation de sels de pyridinium due à l'oxydation progressive de la 1,4-dihydropyridine par le CAN en excès.

Cette méthode a été étendue avec succès à différents aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques tels que le 4-méthoxybenzaldéhyde et le 4-chlorobenzaldéhyde ainsi que d'autres β-dicarbonylés y compris la 2,4-pentanedione et le 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione.



**Schéma 2.6**

L'étude effectuée par le groupe de Sambri a démontré que certains perchlorates métalliques pouvaient constituer des catalyseurs efficaces pour la synthèse des 1,4-dihydropyridines<sup>137</sup>. Différents dérivés comme Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, LiClO<sub>4</sub>, ou Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ont ainsi permis la condensation d'un β-énaminoester tert-butylique avec le (*E*)-4-méthyl-2-pentenal conduisant à la 1,4-dihydropyridine correspondante avec des rendements atteignant 95% (**Schéma 2.7**). Cependant, la formation d'une quantité plus ou moins variable de sel de pyridinium a également été observée avec un rendement variant entre 5% et 25%. Suite à l'optimisation des conditions opératoires et à la réduction de la quantité catalytique, la formation du sel a pu être limitée à 5%.

<sup>136</sup> S. Ko, C. F. Yao, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 7293.

<sup>137</sup> G. Bartoli, K. Babbiuch, M. Bosco, A. Carlone, P. Galzerano, P. Melchiorre, L. Sambri, *Synlett*, **2007**, 2897.

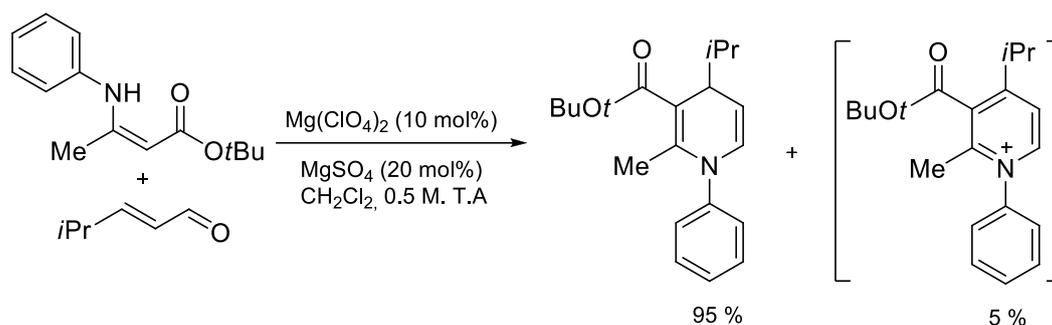
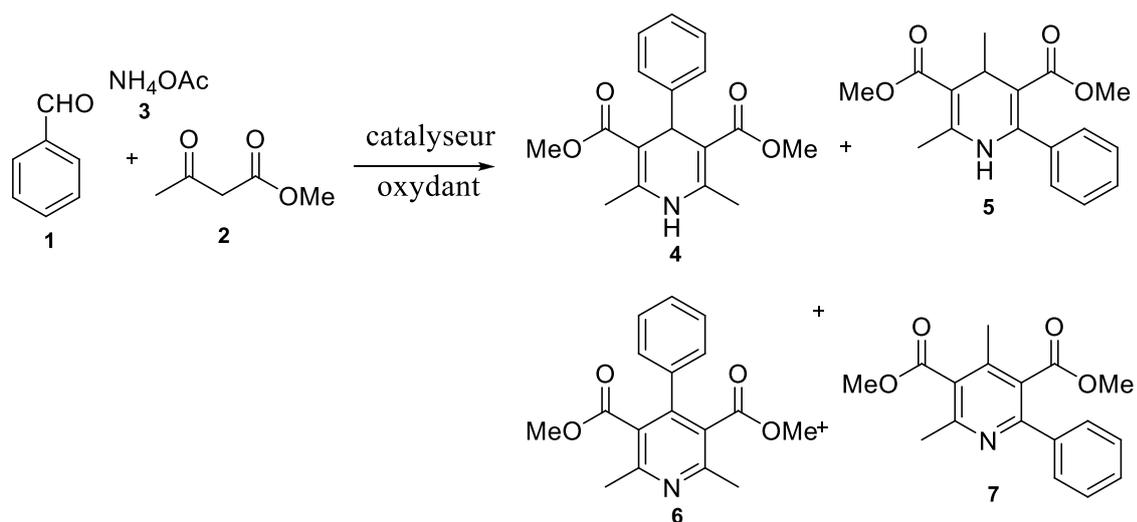


Schéma 2.7

Dans une étude récente rapportée par Oriana D'Alessandro et son équipe,<sup>138</sup> quatre catalyseurs recyclables (CeO<sub>2</sub>, CeO<sub>2</sub> (Cu), MnO<sub>x</sub> et MnO<sub>x</sub>(Cu)) ont été préparés, testés et caractérisés dans la synthèse de Hantzsch, par condensation entre le benzaldéhyde, l'acétoacétate de méthyle et l'acétate d'ammonium. Une étude détaillée de la température a montré que le dioxyde de cérium CeO<sub>2</sub> est le catalyseur le plus sélectif pour la synthèse des dihydropyridines. Dans des conditions sans solvant et en chauffant à 80°C, en présence du CeO<sub>2</sub>, la 1,4-dihydropyridine **4** a été obtenue majoritairement avec un rendement de 76%. En revanche, réduire la température à 25°C a permis l'obtention du 2-phénylpyridine **7** majoritairement avec un rendement de 91% (Schéma 2.8). Ce rapport montre que non seulement la température mais aussi la nature du catalyseur peuvent modifier la sélectivité des produits de Hantzsch.



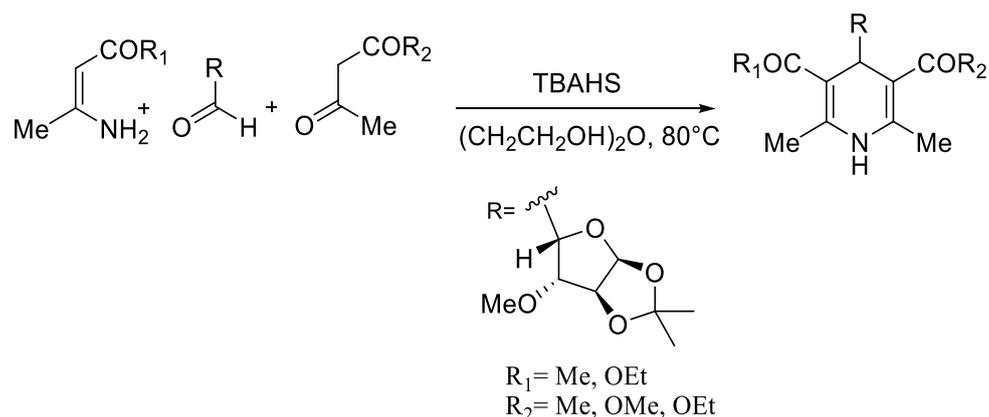
catalyseur : CeO<sub>2</sub>, CeO<sub>2</sub> (Cu), MnO<sub>x</sub>, MnO<sub>x</sub> (Cu). Oxydant

Schéma 2.8

<sup>138</sup> O. D'Alessandro, A. G. Sathicq, J. E. Sambeth, H. J. Thomas, G. P. Romanelli, *Catal. Commun.*, **2015**, 60, 65.

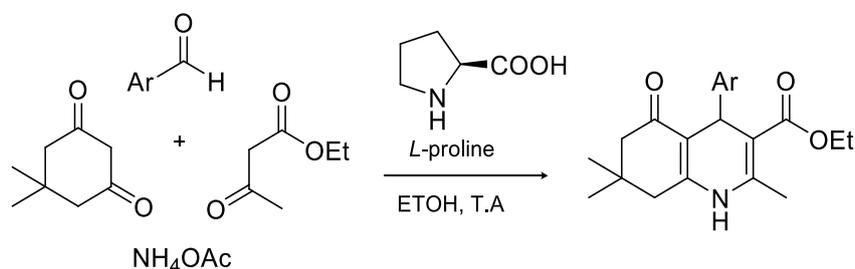
### II.4.2.2 CATALYSE EN PRESENCE D'ACIDES DE BRÖNSTED

En 2004, Tewari et son équipe<sup>139</sup> ont rapporté la première méthode permettant la synthèse des 1,4-dihydropyridines substituées en position 4 par différents groupements glycosyles. La réaction est réalisée dans le diéthylène glycol en présence d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (TBAHS), en chauffant à 80°C. Les rendements des produits obtenus varient entre 90% et 98% (**Schéma 2.9**).



**Schéma 2.9**

Très récemment, Farahnaz K. Behbahani<sup>140</sup> a rapporté la synthèse des 1,4-dihydropyridines via un couplage à quatre composants impliquant un aldéhyde aromatique, la dimédone, l'acétoacétate d'éthyle ainsi que l'acétate d'ammonium (**Schéma 2.10**). Dans les conditions optimales, cette réaction s'effectue dans l'éthanol à température ambiante en présence de 10 mol% de la *L*-proline et permet d'obtenir les polyhydroquinoléines attendues avec des rendements pouvant s'élever à 96%.

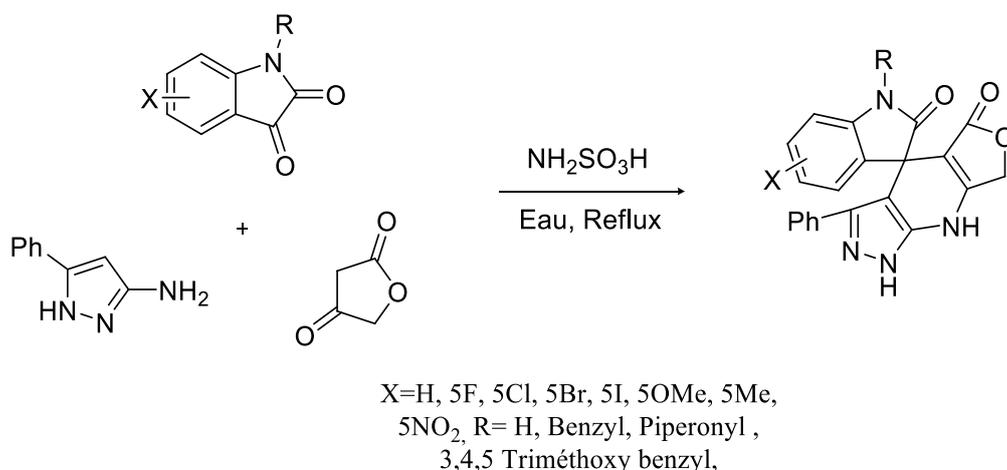


**Schéma 2.10**

<sup>139</sup> N. Tewari, N. Dwivedi, R. P. Tripathi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9011.

<sup>140</sup> F. K. Behbahani, M. Mohammadloo, *Eur. Chem. Bull.*, **2013**, 2, 916.

Kamal et coll.<sup>141</sup> ont développé une nouvelle méthode simple et efficace pour la synthèse des spirooxindoles à base de pyrazolopyridine en utilisant l'acide sulfamique ( $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ) en tant que catalyseur vert. Ce dernier est facilement disponible et peut être récupéré et réutilisé jusqu'à quatre cycles avec la même efficacité catalytique. La réaction est effectuée dans l'eau et fournit les produits désirés avec d'excellents rendements variant entre 77% et 98% (**schéma 2.11**). L'emploi de cette méthode a permis l'obtention d'une bibliothèque de 34 composés qui ont été étudiés pour leur cytotoxicité contre un panel de trois lignées de cellules cancéreuses humaines.

**Schéma 2.11**

J. Wan et coll.<sup>142</sup> ont réalisé la synthèse sélective des 1,4-dihydropyridines et des 1,2-dihydropyridines par la condensation entre des alcynes déficients en électrons, des aldéhydes (enals) et des amines primaires en présence de la pipérazine et de l'acide *p*-toluènesulfonique (*p*-TSA) dissous dans le 1,2-dichloroéthane (DCE), à température ambiante pendant 12h. Dans cette réaction l'amine secondaire (la pipérazine) est utilisée pour activer l'alcyne par une réaction d'addition sur la triple liaison.

<sup>141</sup> A. Kamal, K. S. Babu, M. V. P. S. V. Vardhan, S. M. A. Hussaini, R. Mahesh, S. P. Shaik, A. Alarifi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, 25, 2199.

<sup>142</sup> J. P. Wan, Y. Lin, Y. Jing, M. Xu, Y. Liu, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 7874.

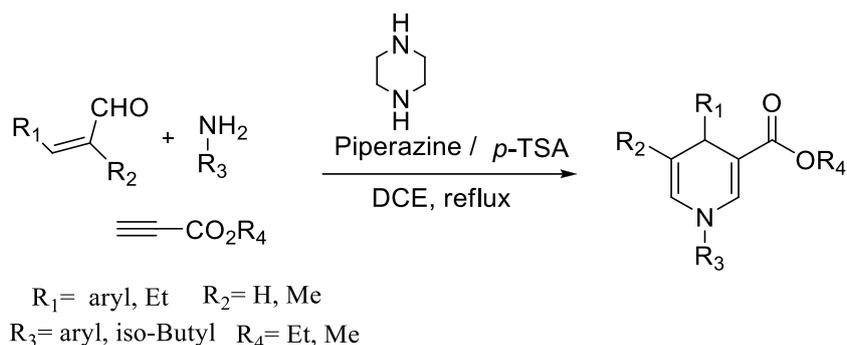


Schéma 2.12

Fu-Chao Yu et coll.<sup>143</sup> ont rapporté la première condensation oxydative entre les N, N-diméthylénaminones et des amines en présence de l'oxone et de l'acide trifluoroacétique TFA dans le polyéthylène glycol 400 à 120°C (Schéma 2.13). Cette réaction est achevée au bout de 20 min conduisant aux 1,4-dihydropyridines dont les rendements varient entre 50% et 72%.

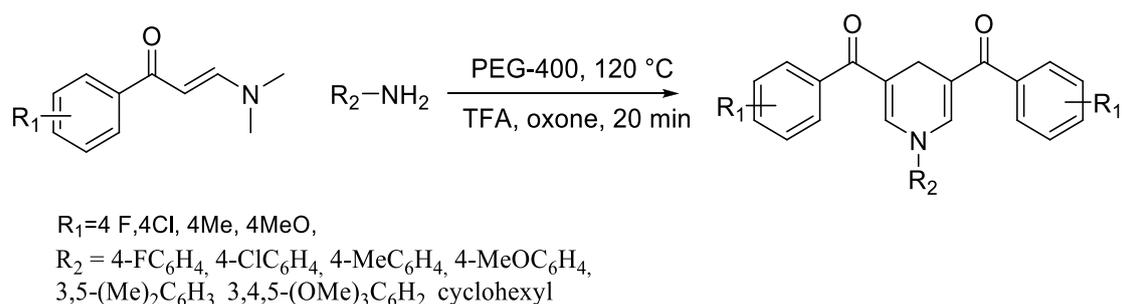


Schéma 2.13

### II.4.2.3 CATALYSE EN PRESENCE DE DERIVES IODES

La condensation du benzaldéhyde sur la dimédone et l'acétoacétate d'éthyle en présence d'iode moléculaire a été rapportée par Yao.<sup>144</sup> La réaction est effectuée dans l'éthanol, en présence d'iode à une concentration de 15 mol% conduisant à la polyhydroquinoléine attendue avec un rendement de 93% (Schéma 2.14).

<sup>143</sup> F. Yu, B. Zhou, H. Xu, K. Chang, Y. Shen, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 837.

<sup>144</sup> S. Ko, M. N. V. Sastry, C. Lin, C. F. Yao, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5771.

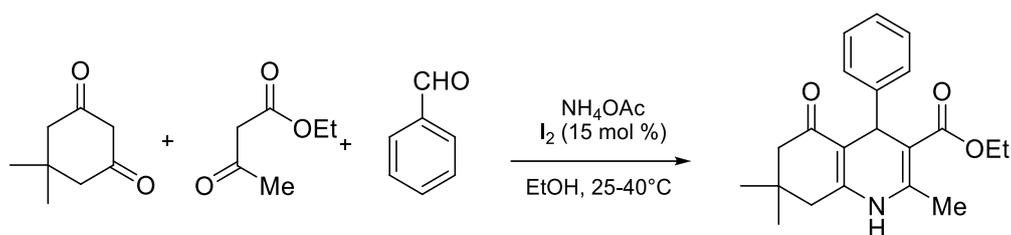


Schéma 2.14

#### II.4.2.4 CATALYSE EN PRESENCE DE LIQUIDES IONIQUES

Selon la méthode de Hantzsch, L. Ming et son équipe<sup>145</sup> ont rapporté l'emploi des liquides ioniques dans la synthèse des 1,4-dihydropyridines. Dans la condensation entre des aldéhydes, des composés dicarbonylés et l'urée à 100°C, la présence de 5 mol% du 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium saccharinate (BMImSac) permet de catalyser à la fois la formation des DHPs et celle des 3,4-DHPMs correspondantes (**Schéma 2.15**).

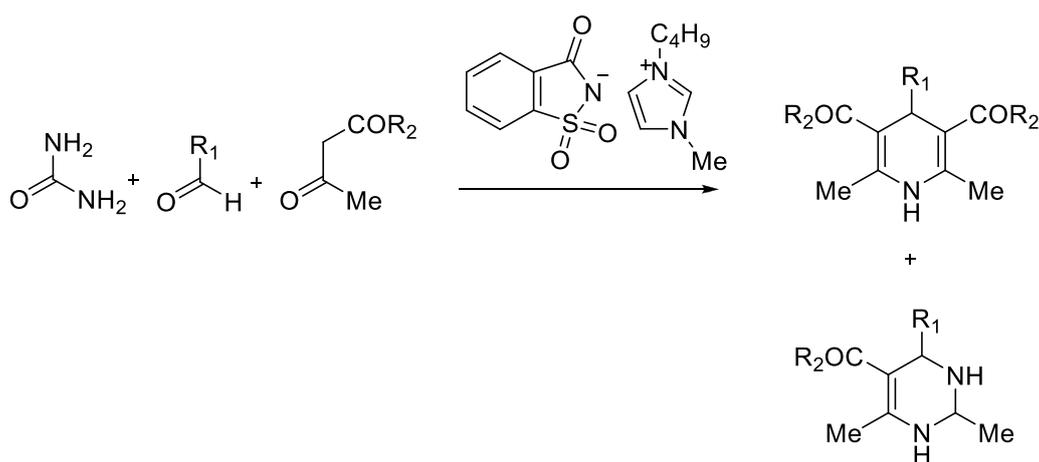


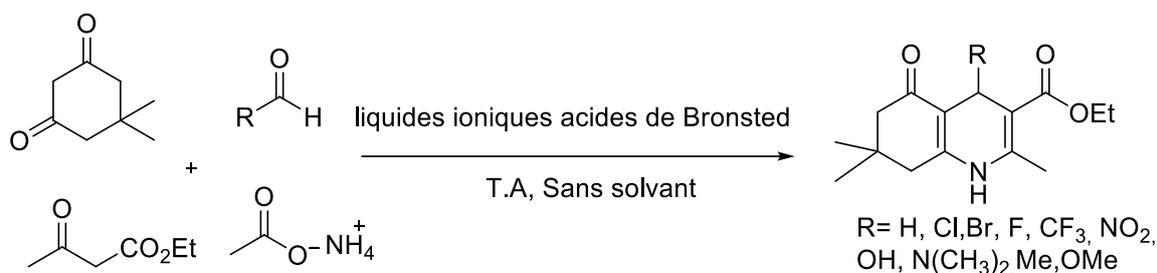
Schéma 2.15

Le groupe de M. Ghorbani<sup>146</sup> a récemment démontré l'efficacité catalytique de cinq liquides ioniques « le N-méthyl-2-pyrrolidonium dihydrogène phosphate [NMP][H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>], le N-méthyl-2-pyrrolidonium hydrogène sulfate [NMP][HSO<sub>4</sub>], la Triéthylamine hydrogène sulfate [Et<sub>3</sub>N-H][HSO<sub>4</sub>], le *L*-prolinium sulfate [L-Pro<sub>2</sub>][SO<sub>4</sub>] et le *L*-prolinium nitrate [L-Pro][NO<sub>3</sub>] » dans la réaction de condensation « one-pot » d'aldéhydes aromatiques, de la dimédone, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'acétate d'ammonium (**Schéma 2.16**). Les dérivés de l'éthyl-4-

<sup>145</sup> L. Ming, G. Wei-Si, W. Li-Rong, L. Ya-Feng, Y. Hua-Zheng, *J. Mol. Catalysis A: Chemical*, **2006**, 258, 133.

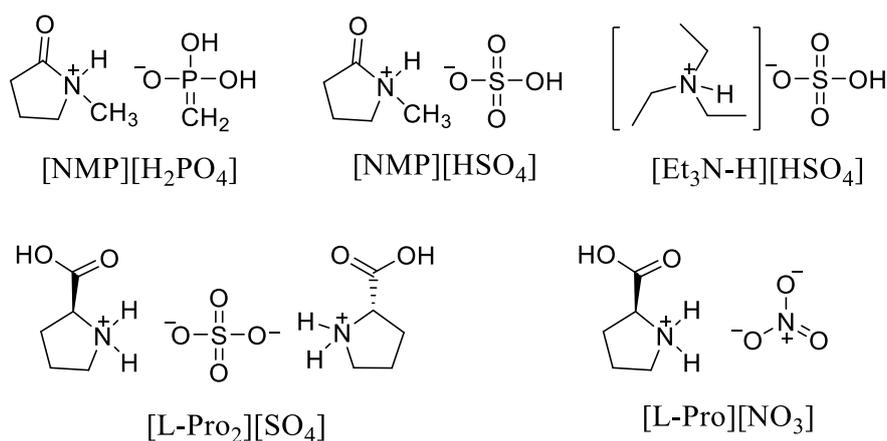
<sup>146</sup> M. Ghorbani, H. R. Shaterian, S. Noura, F. Khammar, K. Behbodi, B. Reisi, M. Oftadeh, *J. Mol. Liq.*, **2015**, 204, 15.

(aryl)-2,7,7-triméthyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoléine-3-carboxylate ont été obtenus dans des conditions sans solvant, à température ambiante avec d'excellents rendements et des temps de réaction courts compris entre 7 min et 15 min. En revanche, dans le cas des aldéhydes aliphatiques tels le *n*-heptanal et le *n*-octanal la réaction ne présente aucune évolution après 120 min.



liquides ioniques acides de Bronsted

[NMP][H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>], [NMP][HSO<sub>4</sub>], [Et<sub>3</sub>N-H][HSO<sub>4</sub>], [L-Pro<sub>2</sub>][SO<sub>4</sub>] et [L-Pro][NO<sub>3</sub>].



**Schéma 2.16**

J. Wang et coll.<sup>147</sup> ont démontré une méthode polyvalente pour la synthèse de composés hétérocycliques azotés tels que les benzimidazoles, les benzodiazépines, les dihydropyrimidinones et les dihydropyridines en utilisant le bis(zirconocène de perfluorobutanesulfonate) [Cp<sub>2</sub>Zr(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> [OSO<sub>2</sub>C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>]<sub>2</sub><sup>-</sup> en tant que catalyseur. La condensation des aldéhydes aromatiques, des composés 1,3-dicarbonylés et de l'acétate d'ammonium en présence de 5 mol % du catalyseur dans des conditions sans solvant, à 80°C, conduit aux dérivés de la 1,4-dihydropyridine avec d'excellents rendements compris entre 88%

<sup>147</sup> J. Wang, N. Li, R. Qiu, X. Zhang, X. Xu, S-F. Yin, *J. Organomet. Chem.*, **2015**, 785, 61.

et 96% (**Schéma 2.17**). Le bis(zirconocène de perfluorobutanesulfonate) a prouvé son efficacité et peut être recyclé cinq fois sans perte significative de son activité.

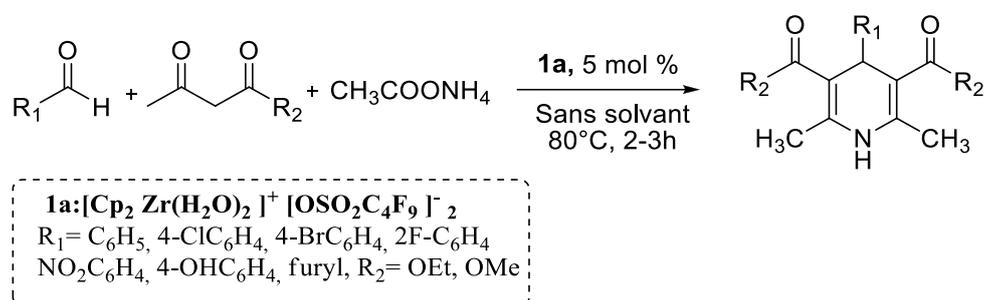


Schéma 2.17

#### II.4.2.5 CATALYSE EN PRESENCE DE NANOPARTICULES

Le groupe de Z. Zarnegar<sup>148</sup> a très récemment rapporté l'utilisation des nanoparticules de type CS-MCNTs (Chitosan-modified magnetic carbon nanotubes, CNTs-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) comme catalyseur hétérogène pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines (**Schéma 2.18**). Ce catalyseur a été facilement séparé par un aimant externe et a ainsi été récupéré et réutilisé plusieurs fois sans perte significative de son activité. La combinaison des avantages de CNTs, du chitosane et des nanoparticules magnétiques fournit une méthodologie importante pour la catalyse.

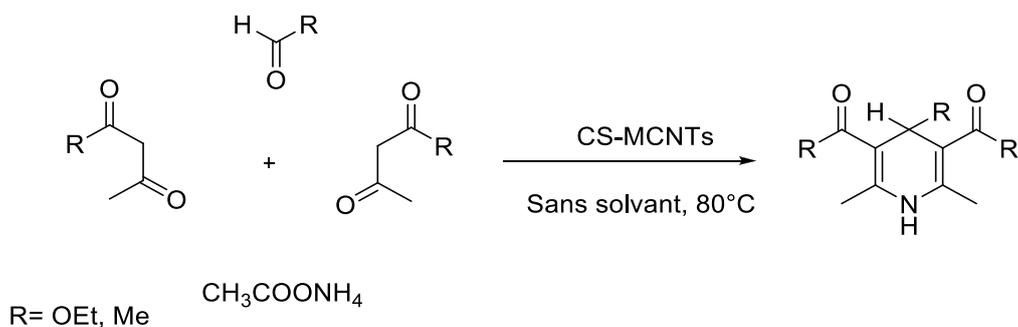


Schéma 2.18

B. Dam et coll.<sup>149</sup> ont décrit la synthèse de divers dérivés 1,4-dihydropyridines par la condensation one pot de divers aldéhydes, de la dimédone (ou du 4-hydroxycoumarine) et de l'acétate d'ammonium à l'aide des nanoparticules Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> en tant que catalyseur hétérogène

<sup>148</sup> Z. Zarnegar, J. Safari, *Int. J. Biol. Macromol.*, **2015**, 75, 21.

<sup>149</sup> B. Dam, S. Nandi, A. Kumar Pal, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 5236.

recyclable et qui peut être facilement récupéré magnétiquement (**Schéma 2.19**). La réaction est réalisée au reflux de l'eau donnant les produits désirés avec d'excellents rendements compris entre 82% et 95% et des temps de réaction courts compris entre 10 min et 30 min.

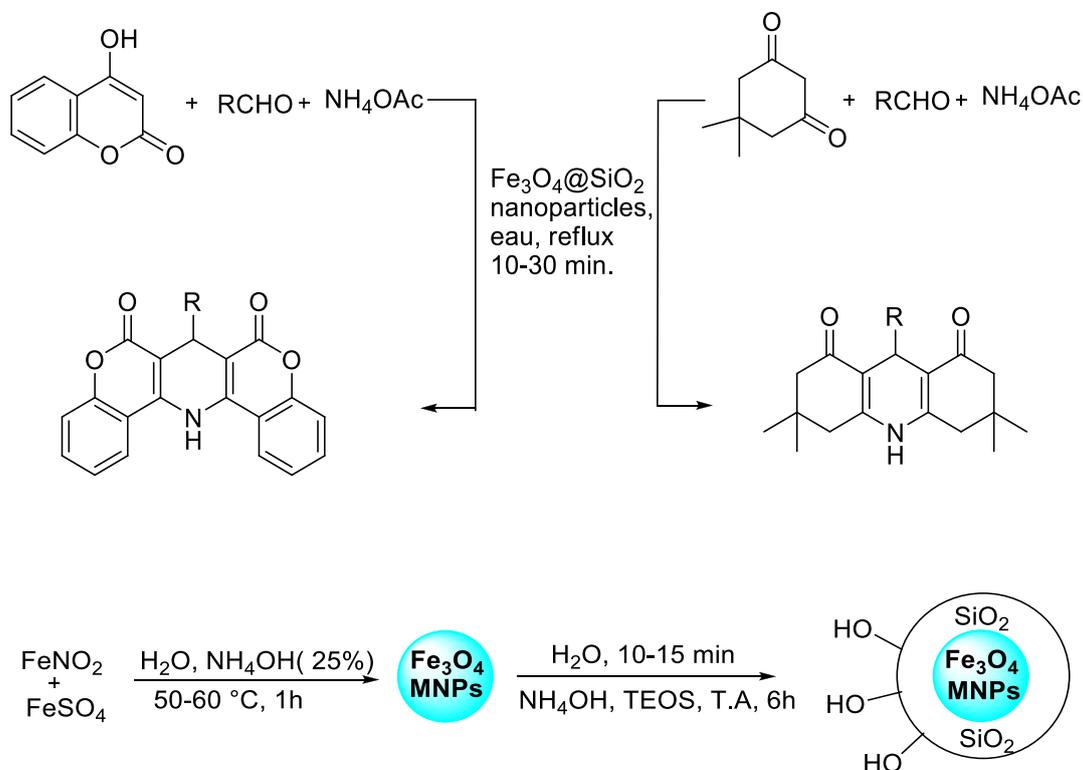


Schéma 2.19

#### II.4.2.6 SYNTHÈSE DES DHPs SOUS IRRADIATION ULTRASONS

B. Palakshi Reddy et coll.<sup>150</sup> ont proposé la synthèse des dihydropyridines issue de la condensation du benzaldéhyde, de l'acétoacétate d'éthyle (ou la 1,4-pentanedione) et de l'acétate d'ammonium en utilisant un liquide ionique « le 3,3'-thio-nyl-*bis*-1,1'-méthylimidazolium chloroaluminate ([*t*bmim]Cl<sub>2</sub> / AlCl<sub>3</sub>) », sous irradiation ultrasons, à température ambiante (**Schéma 2.20**). L'utilisation de la combinaison liquide ionique-ultrasons a permis l'obtention des 1,4-dihydropyridines avec des rendements bons à excellents et des temps de réactions compris entre 30 min et 60 min.

<sup>150</sup> B. Palakshi Reddy, K. Rajesh, V. Vijayakumar, *Arabian. J. Chem.*, **2015**, 8, 138.

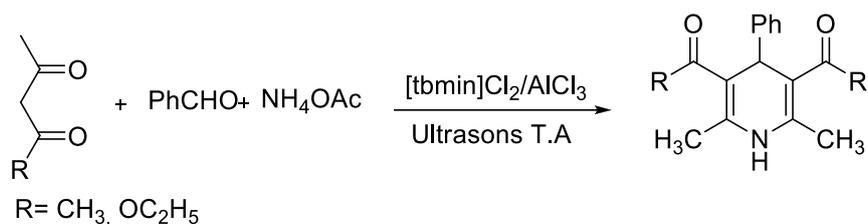
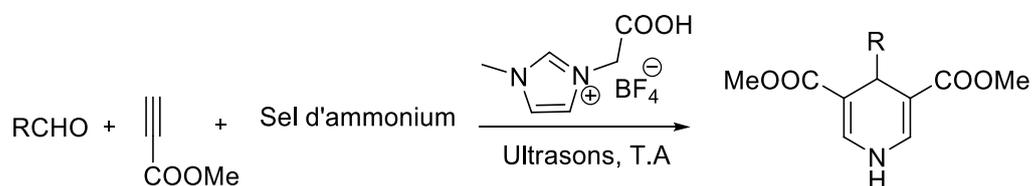


Schéma 2.20

La synthèse des 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates a également été réalisée par Jing-Yu He et coll.<sup>151</sup> en utilisant une quantité catalytique du 1-carboxy-méthyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate [CMMIM] BF<sub>4</sub> sous irradiation ultrasons avec de très bons rendements variant entre 76% et 95%. La réaction s'achève au bout de 2 à 10 minutes.



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, n-Hexyl

Schéma 2.21

#### II.4.2.7 SYNTHÈSE DES DHPs SOUS IRRADIATION MICRO-ONDES

Très récemment, B. Vijayakumar et coll.<sup>152</sup> ont décrit la synthèse de dérivés de la 1,4-dihydropyridine par la condensation d'un aldéhyde, de l'acétoacétate d'éthyle et du bicarbonate d'ammonium sous irradiation micro-ondes à 150 W, en chauffant à 120°C pendant 25 min (**Schéma 2.22**). La réaction s'effectue sans l'emploi de catalyseur et fournit les dérivés de la 1,4-dihydropyridine avec des rendements qui varient entre 47% et 90%.

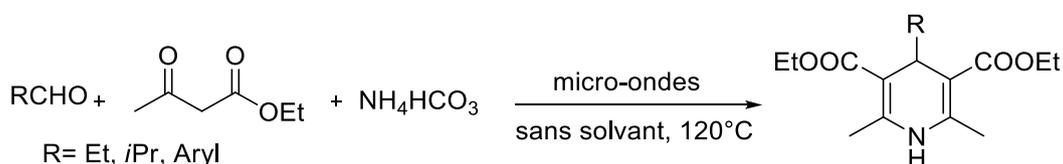


Schéma 2.22

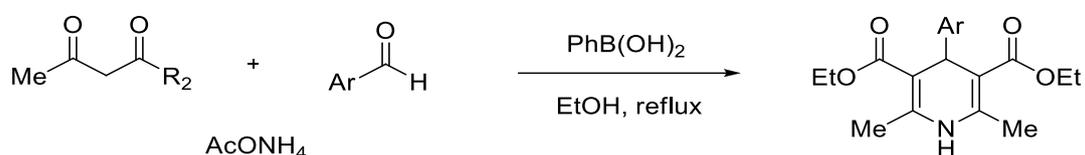
<sup>151</sup> J. Y. He, H. Z. Jia, Q. G. Yao, S. J. Liu, H. K. Yue, H. W. Yu, R. S. Hu, *Ultrason. Sonochem.*, **2015**, *22*, 144.

<sup>152</sup> B. Vijayakumar, *IJACS*, **2015**, *2*, 77.

### II.4.2.8 SYNTHÈSES DES DHPs RÉALISÉES DANS NOTRE LABORATOIRE

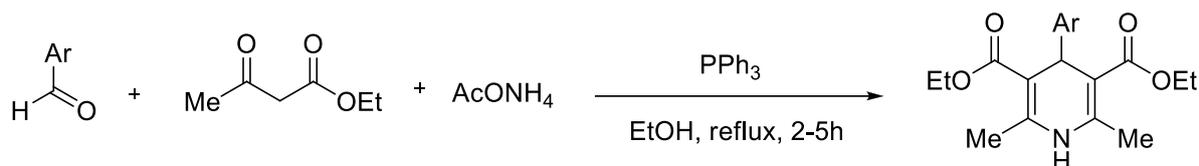
Divers travaux portant sur la synthèse des 1,4-dihydropyridines ont été réalisés dans notre laboratoire, en utilisant différents types de catalyseurs. Dans ce qui suit, nous rapportons l'effet de quelques catalyseurs étudiés par notre équipe.

A. Debache et coll.<sup>153</sup> ont effectué la synthèse des 1,4-dihydropyridines issues de la condensation d'un aldéhyde aromatique, d'un  $\beta$ -cétoester et de l'acétate d'ammonium au reflux de l'éthanol, en employant l'acide phénylboronique en tant que catalyseur (**Schéma 2.23**). Les produits désirés sont obtenus avec des rendements très bons à excellents qui varient entre 81% et 95% et avec un temps de réactions compris entre 4 et 5h.



**Schéma 2.23**

Notre équipe a également rapporté l'emploi de la triphénylphosphine en tant que catalyseur basique dans la condensation de Hantzsch (**Schéma 2.24**). La réaction est portée au reflux de l'éthanol pendant 2 à 5h et fournit les 1,4-dihydropyridines avec des rendements compris entre 72 % et 95 %.<sup>154</sup>



**Schéma 2.24**

Dans ce contexte, l'étude de l'effet catalytique d'une autre base (la triéthylamine  $\text{NEt}_3$ ) dans la réaction de Hantzsch par la condensation « one pot » d'un aldéhyde aromatique, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'acétate d'ammonium, en l'absence de solvant et en chauffant à  $80^\circ\text{C}$ , a été également réalisée (**Schéma 2.25**). La réaction aboutit aux dérivés de la 1,4-

<sup>153</sup> A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Synlett.*, **2008**, 4, 509.

<sup>154</sup> A. Debache, W. Ghalem, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 5248.

dihydropyridine avec des rendements modérés variant entre 45% et 90% et des temps de réactions compris entre 1h30 et 4h.<sup>155</sup>

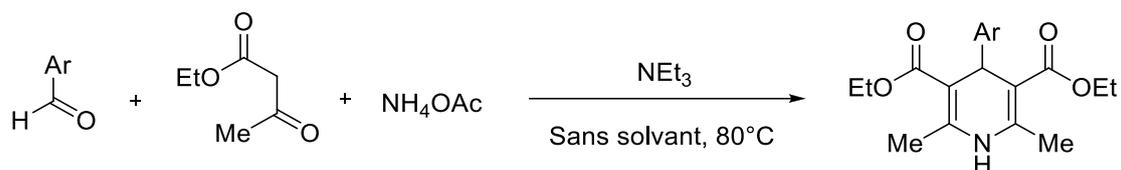


Schéma 2.25

Une autre procédure simple et peu coûteuse a été réalisée en employant le nitrate de cadmium<sup>156</sup>  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  dans la synthèse de dérivés de la 1,4-dihydropyridine par la condensation d'un aldéhyde aromatique, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'acétate d'ammonium, dans des conditions sans solvant, en chauffant à 80°C (Schéma 2.26). La réaction s'achève au bout de 2 à 4h, donnant les produits désirés avec de bons rendements qui varient entre 72% et 92%.

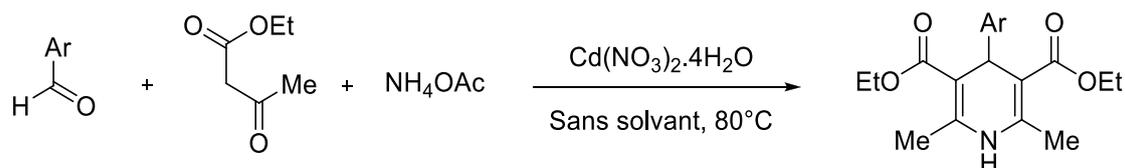


Schéma 2.26

## II.5 RESULTATS ET DISCUSSION

Dans le prolongement de nos études sur les réactions à composants multiples et vu le succès engendré par la réaction de Hantzsch, nous nous sommes vivement intéressés à la synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine, organo-catalysée.

Notre but primordial était de trouver des conditions respectueuses de la chimie verte tout en obtenant des produits purs avec de bons rendements. Parallèlement, afin d'enrichir la bibliothèque des 1,4-dihydropyridines, nous nous sommes investis dans la préparation de nouveaux dérivés potentiellement actifs.

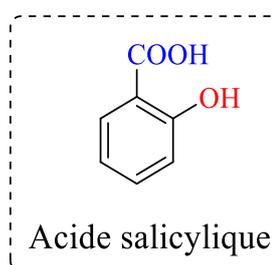
<sup>155</sup> W. Ghalem, R. Boulcina, A. Debache, *Chin. J. Chem.*, **2012**, 30, 733.

<sup>156</sup> R. Tafer, R. Boulcina, B. Carboni, A. Debache, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2012**, 59, 1555.

De ce fait, nous avons choisi d'étudier l'effet catalytique de deux nouveaux catalyseurs « l'acide salicylique (acide carboxylique) et le Pyridinium *p*-toluènesulfonate (complexe ionique) » dans la synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine.

### II.5.1 ETUDE DE LA CATALYSE PAR L'ACIDE SALICYLIQUE

L'acide salicylique ou l'acide 2-hydroxybenzoïque est un composé organique aromatique, l'un des trois isomères de l'acide hydroxybenzoïque, constitué d'un noyau benzénique substitué par un groupe carboxyle (acide benzoïque) et un groupe hydroxyle (phénol) en position ortho.



L'acide salicylique est naturellement synthétisé par certains végétaux (comme la Reine-des-prés ou le Saule blanc dont cette molécule tire son nom). On le trouve notamment dans des fruits, sous forme estérifiée de salicylate de méthyle. L'isomère ortho de l'acide salicylique est le seul composant pharmacologiquement actif. Cette molécule n'est pas naturellement présente dans le corps humain mais ses propriétés médicinales sont connues depuis longtemps surtout pour ses actions contre la fièvre et la douleur. Cependant, il est désormais supplanté par d'autres médicaments plus efficaces comme l'aspirine (l'acide acétylsalicylique), qui en un dérivé, ou le paracétamol. En de moindres quantités il est utilisé comme conservateur alimentaire et antiseptique, on le retrouve également dans de nombreux produits en dermatologie en complément d'un autre principe actif. Il est par exemple utilisé dans le traitement de l'acné, des verrues ou de l'hyperhidrose.

Afin d'acquérir l'acide salicylique en grandes quantités avec une garantie de pureté optimale, son mode d'obtention par synthèse chimique est aujourd'hui le plus courant. Industriellement, il est synthétisé par la réaction de Kolbe (**Schéma 2.27**).

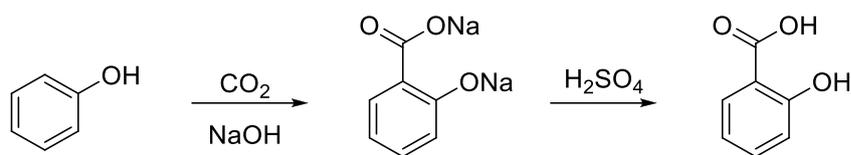


Schéma 2.27

A travers les caractéristiques de l'acide salicylique ainsi que son utilisation dans le domaine médical et dans différentes réactions, nous avons ciblé l'emploi inédit de ce catalyseur dans la réaction de Hantzsch.

Dans l'objectif d'atteindre les meilleurs résultats réalisables, nous avons cherché à définir les paramètres optimaux pour cette réaction notamment la température, la quantité du catalyseur et le solvant.

Dans une première expérience, l'utilisation des conditions classiques « le benzaldéhyde **1** (1 mmol), l'acétoacétate d'éthyle **2a** (2 mmol) et l'acétate d'ammonium **3** (4 mmol) » en présence de 20 mol % du catalyseur, a donné lieu à la formation de la 1,4-dihydropyridine **5a**. La réaction a été effectuée dans l'éthanol à reflux et le produit a été isolé par traitement habituel, avec un rendement de 45% seulement (tableau 2.1, entrée 1).

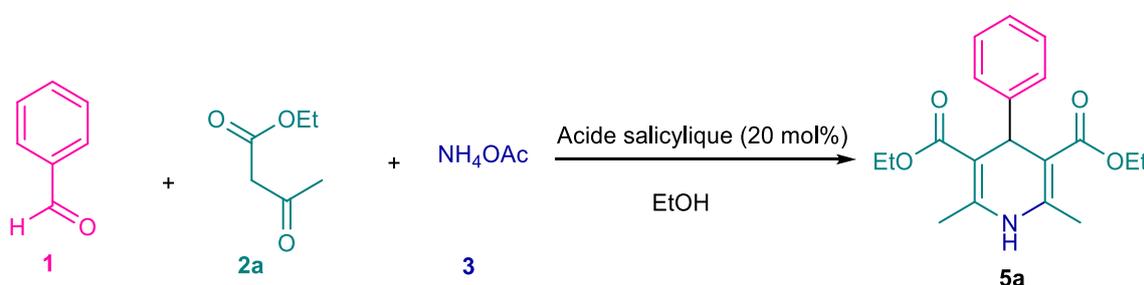


Schéma 2.28

Nous avons ensuite pris l'initiative de tester l'effet de plusieurs solvants et l'influence d'un milieu sec, tout en fixant les autres facteurs. Nous avons constaté que la réaction effectuée dans l'acétonitrile (tableau 2.1, entrée 2) donne un rendement modéré dans un temps de réaction prolongé, probablement en raison de la faible solubilité du catalyseur. La réaction dans l'éthanol (tableau 2.1, entrée 1) donne un résultat similaire. En revanche, dans le THF (tableau 2.1, entrée 3), le rendement a augmenté jusqu'à 84%. Néanmoins, les réactions effectuées sans solvant (tableau 2.1, entrée 4) fournissent les DHPs désirés avec de bons rendements et en seulement 2h de temps.

**Tableau 2.1** : Optimisation de la réaction sous différentes conditions

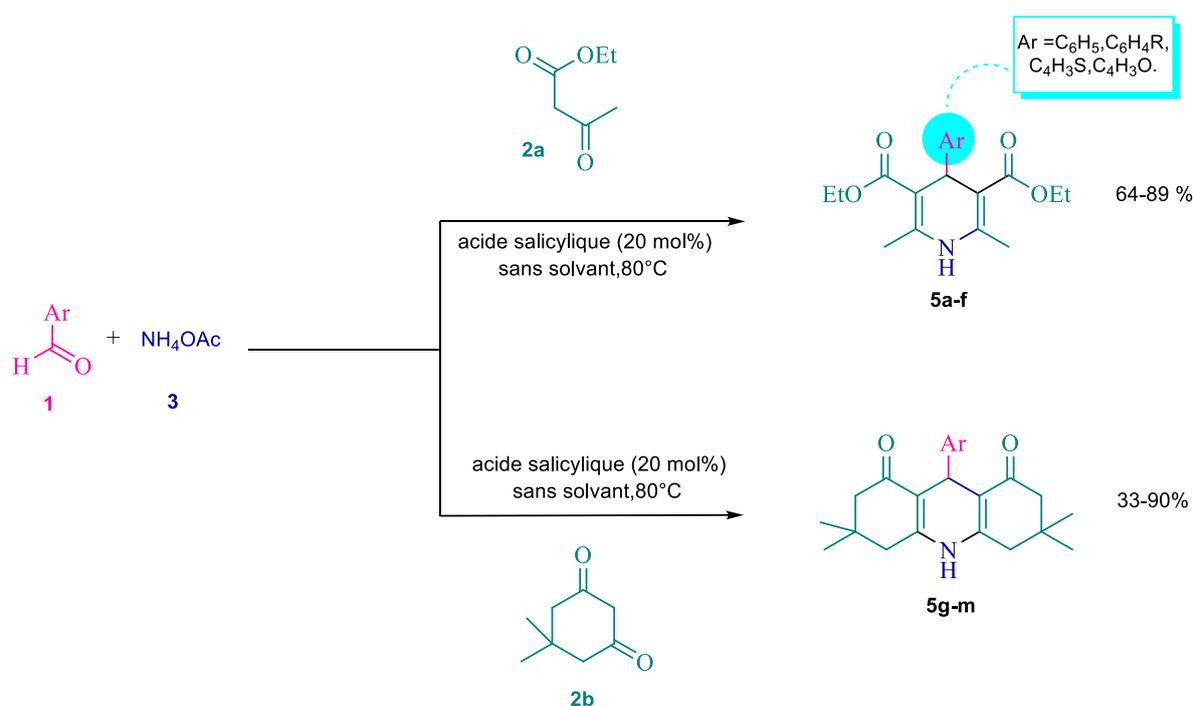
Entrée	Solvant	Catalyseur (mol %)	Température (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	EtOH	20	Reflux	18	45
2	CH <sub>3</sub> CN	20	Reflux	18	54
3	THF	20	Reflux	18	84
4	-	20	80	2	89
5	-	10	80	2	85
6	-	5	80	2	75

Benzaldéhyde / acétoacétate d'éthyle / NH<sub>4</sub>OAc : 1/2/4.

Afin d'améliorer davantage les conditions de la réaction, nous avons pris en compte l'effet de la quantité du catalyseur. En l'absence de solvant, les meilleurs résultats ont été obtenus avec 20 mol% d'acide salicylique (tableau 2.1, entrées 4-6).

Par conséquent, les conditions réactionnelles optimales pour cette condensation ont été déterminées à 20 mol% du catalyseur dans des conditions sans solvant à 80°C.

Compte tenu de ces résultats, il nous a semblé intéressant de réaliser une étude plus poussée de façon à rendre cette réaction applicable à une plus grande variété de substrats (**Schéma 2.29**).

**Schéma 2.29**

Nous avons constaté que tous les aldéhydes examinés fournissent les hétérocycles attendus avec des rendements bons à excellents variant entre 64% et 89% (tableau 2.2). La modification apportée aux substituants ne semble pas avoir d'effet significatif sur les valeurs des rendements.

**Tableau 2.2 :** Synthèse des 1,4-dihydropyridines **5a-f** par la condensation des aldéhydes, de l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium catalysée par l'acide salicylique (0.2 mol), sans solvant 80°C

Entrée	1,4-DHP	Ar	Temps (h)	Rdt (%)	T.fus (°C)
1	<b>5a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	89	156-158
2	<b>5b</b>	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	65	236-238
3	<b>5c</b>	4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	68	159-161
4	<b>5d</b>	4-(Br)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	71	163-165
5	<b>5e</b>	Styryl	2	64	143-145
6	<b>5f</b>	2-Furyl	2	88	163-165

Du point de vue mécanisme, la première étape de cette réaction peut être visualisée par la formation du produit de Knoevenagel **6a** catalysée par l'acide salicylique. Cet intermédiaire est formé par la condensation entre l'acétoacétate d'éthyle **2** et l'aldéhyde aromatique **2**. Le second intermédiaire clé est l'ester énamine **7a** qui est issu de la condensation du deuxième équivalent de l'acétoacétate d'éthyle **2** avec l'ammoniaque. Une condensation supplémentaire entre les deux fragments **6a** et **7a** donne une chaîne ouverte **8a**, qui est par la suite cyclisée en 1,4-dihydropyridine **5** (Schéma 2.30).

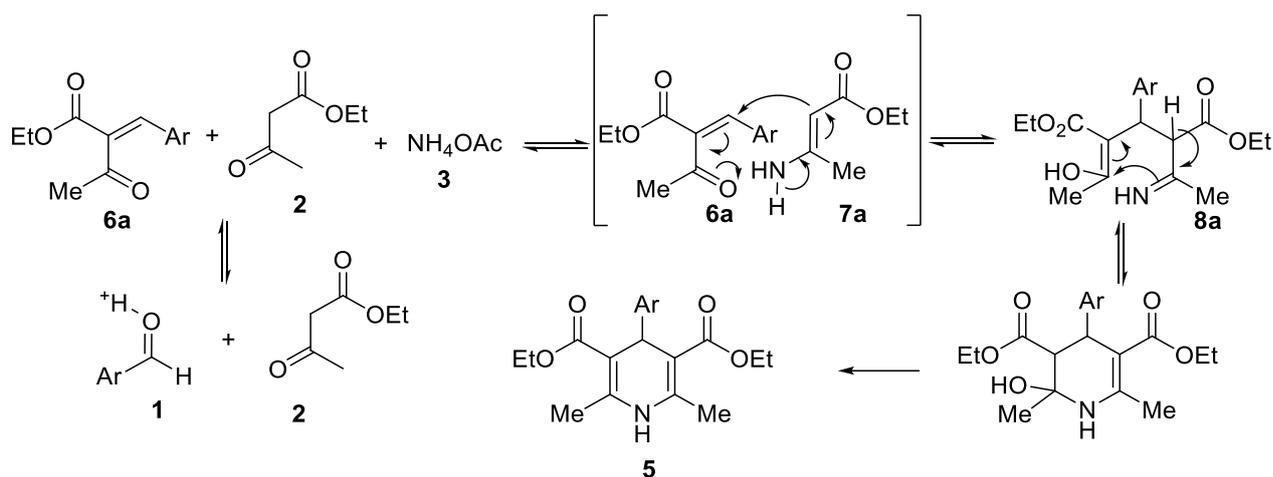


Schéma 2.30

Afin de généraliser notre méthodologie à d'autres composés 1,3-dicarbonylés, la synthèse de 9-aryl-3,3,6,6-tétraméthyl-hexahydroacridine-1,8-diones **5g-m** a également été explorée. Les réactions ont été réalisées dans les conditions optimales déterminées précédemment pour donner une série d'acridinediones (**Schéma 2.29**).

Les résultats résumés dans le tableau 2.3 montrent la grande efficacité d'emploi de l'acide salicylique dans la réaction de Hantzsch. En faisant varier les aldéhydes, nous avons obtenu les produits désirés avec de très bons rendements variant entre 67% et 90%, excepté dans le cas d'utilisation du 2-furaldéhyde où nous avons obtenu un rendement médiocre dans un temps de réaction relativement court (3h-5h).

**Tableau 2.3** : Synthèse des acridinediones **5g-m** par la condensation des aldéhydes, de la dimédone et l'acétate d'ammonium catalysée par l'acide salicylique (0.2 mol), sans solvant 80°C.

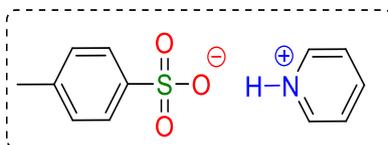
Entrée	produit	Ar	Temps (h)	rendement (%)	T.fus (°C)
1	<b>5g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3	82	286-288
2	<b>5h</b>	2-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	67	> 300
3	<b>5i</b>	4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	73	270-272
4	<b>5j</b>	4-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	85	> 300
5	<b>5k</b>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	88	264-266
6	<b>5l</b>	2-Thiényl	3	90	> 300
7	<b>5m</b>	2-Furyl	3	33	160-162

**Tableau 2.4** : Comparaison de l'acide salicylique avec quelques catalyseurs de type acide de Brönsted.

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps	Rdt (%)
1	acide trisulfonique Mélatamine (5 mol%) <sup>157</sup>	-	60 °C	3-5h	86-94
2	acide sulfurique alumine <sup>158</sup>	MeOH	70 °C	2-5h	82-95
3	Acide salicylique (20 mol%)	-	80 °C	2-5h	33-90
4	SBA-15-Pr-SO <sub>3</sub> H <sup>159</sup>	-	140 °C	30-40 min	87-92
5	acide <i>p</i> -toluenesulfonique (20mol%) <sup>160</sup>	-	-	5-20 min	80-96

Tout en restant dans les mêmes ordres concernant les temps et les températures de réaction, le catalyseur que nous proposons a le mérite d'être peu toxique, disponible, bon marché et facile à manipuler.

## II.5.2 ETUDE DE LA CATALYSE PAR LE PYRIDINIUM *P*-TOLUENESUFONATE



La grande performance du pyridinium *p*-toluènesulfonate décelée dans la synthèse de Biginelli, nous a exhortés à tester son efficacité dans la réaction de Hantzsch.

A titre de premier essai, nous avons choisi le benzaldéhyde pour la simplicité de sa structure, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium. La condensation de ces trois composés en présence de 10 mol% du catalyseur, au reflux de l'éthanol, a fourni le dérivé 1,4-dihydropyridine attendu avec un rendement de 76%, en seulement 4h de temps.

Le premier test étant concluant, nous avons estimé nécessaire d'étudier l'optimisation des conditions opératoires. Dans un premier temps, nous avons effectué la réaction, sous les mêmes conditions, dans différents solvants. Nous avons alors remarqué que la vitesse de la

<sup>157</sup> S. Sheik Mansoor, K. Aswin, K. Logaiya, S.P.N. Sudhan, *J. King. Saud. Univ. Sci.*, **2013**, 25, 191.

<sup>158</sup> M. Arslan, C. Faydal, M. Zengin, M. Kucukislamoglu, H. Demirhan, *Turk. J. Chem.*, **2009**, 33, 769.

<sup>159</sup> G. M. Ziarani, S. Mousavi, N. Lashgari, A. Badii, *J. Chem. Sci.*, **2013**, 125, 1359.

<sup>160</sup> M. Nasr-Esfahani, M. Montazerzohori, R. Raeatikia, *Maejo Int. J. Sci. Technol.*, **2014**, 8, 32.

réaction demeure stable. Néanmoins, les rendements varient selon la nature du solvant et nous avons remarqué que la réaction effectuée dans l'eau ou l'acétonitrile aboutit au produit **5'a** avec des rendements moyens (tableau 2.5, entrée 5 et 4). En revanche, lorsque la réaction est réalisée dans l'éthanol ainsi que dans le mélange eau / éthanol, nous obtenons des rendements de 76% et 87% respectivement (tableau 2.5, entrée 3 et 2). Par ailleurs, l'absence de solvant fait accroître considérablement le rendement jusqu'à 95% (tableau 2.5, entrée 1).

**Tableau 2.5** : *Optimisation de la réaction: Effet du solvant*

Entrée	Solvant	Catalyseur (mol %)	Temps (h)	Température	Rdt%
1	Sans solvant	10	4	100°C	<b>95</b>
2	EtOH/Eau	10	4	Reflux	87
3	EtOH	10	4	Reflux	76
4	CH <sub>3</sub> CN	10	4	Reflux	59
5	Eau	10	4	Reflux	33

Ensuite, nous avons voulu tester l'influence de la concentration du catalyseur sur les rendements ainsi que sur le temps de la réaction. En utilisant une quantité catalytique de 5 mol%, nous avons obtenu un rendement de 90% (tableau 2.6, entrée 1) et en augmentant la quantité catalytique à 10 mol %, nous avons constaté une légère amélioration du rendement (95%) (tableau 2.6, entrée 2). Par contre, avec l'augmentation de la concentration du catalyseur à 20mol%, le rendement a chuté à 73%.

**Tableau 2.6** : *Optimisation de la réaction : Effet du catalyseur*

Entrée	Catalyseur (mol %)	Température	Temps (h)	Rdt%
1	5	100°C	4	90
2	10	100°C	4	<b>95</b>
3	20	100°C	4	73

A la lumière de ces résultats, nous déduisons que les meilleures conditions sont obtenues sans solvant en présence de 10 mol % du pyridinium *p*-toluènesulfonate (**Schéma 2.31**).

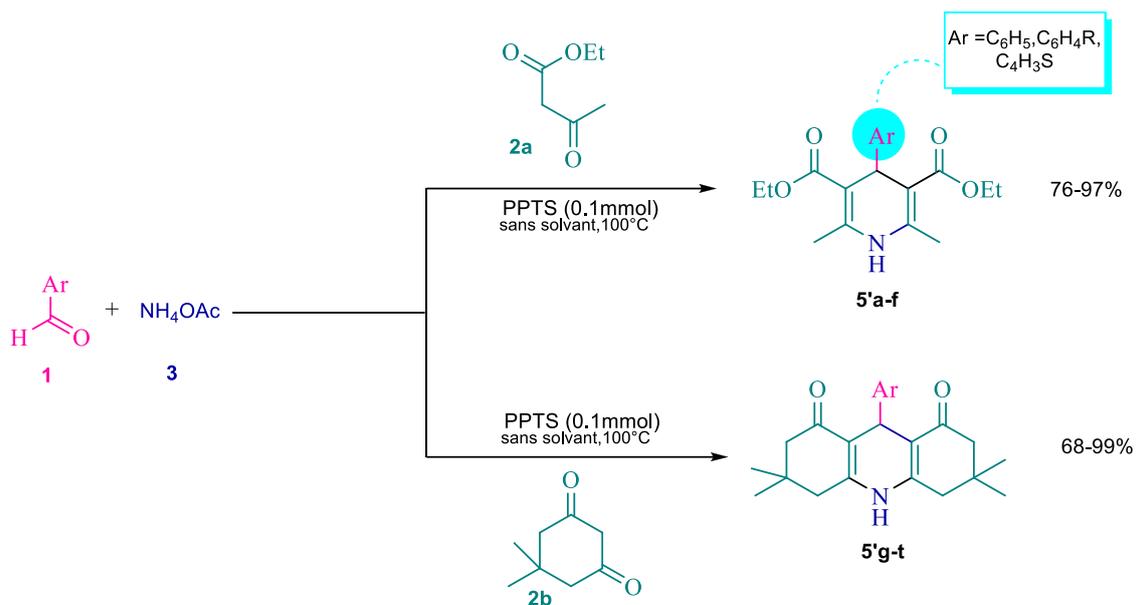


Schéma 2.31

Dans la continuité de notre étude, nous avons exploité une variété d'aldéhydes aromatiques différemment substitués par des groupements électro-donneurs et électro-attracteurs donnant d'excellents rendements allant de 76% à 91% (tableau 2.7, entrées 2-4). Egalement, en introduisant un aldéhyde quinoléique, nous constatons un très bon rendement de 89% (tableau 2.7, entrée 6).

Dans les mêmes conditions opératoires, le meilleur rendement a été observé avec un aldéhyde hétérocyclique le thiophène-2-carbaldéhyde atteignant 97% (tableau 2.7, entrée 5).

**Tableau 2.7 :** Synthèse des 1,4-dihydropyridines **5'a-f** par la condensation des aldéhydes, de l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium catalysée par le PPTS (0.1mol), à 100°C.

Entrée	Produit	Ar	Temps (h)	Rdt (%)	T.fus (°C)
1	<b>5'a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4	95	156-158
2	<b>5'b</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	76	260-262
3	<b>5'c</b>	4-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	83	146-148
4	<b>5'd</b>	3-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	91	164-166
5	<b>5'e</b>	2-thiényl	3	97	172-174
6	<b>5'f</b>	2-(Cl)-6-(CH <sub>3</sub> O)-quinoléinyl	3	89	233-235

L'étude de cette réaction a été étendue en remplaçant l'acétoacétate d'éthyle par la dimédone. D'une manière générale, nous avons pu obtenir les acridinediones avec d'excellents rendements. Le benzaldéhyde a donné un rendement de 82% (tableau 2.8, entrée 1), le 4-chlorobenzaldéhyde et le 4-bromobenzaldéhyde donnent des rendements similaires de 74% et 79% respectivement (tableau 2.8, entrées 4 et 3). Le 3-nitrobenzaldéhyde a fourni le produit **5'n** avec un excellent rendement de 99% (tableau 2.8, entrée 8). Notons également que les produits correspondant à ces aldéhydes ont été obtenus dans un temps de réaction court variant entre 2h à 4h.

Afin d'élargir la librairie des acridinediones et de synthétiser des produits potentiellement actifs, les mêmes conditions opératoires ont été reproduites en introduisant des aldéhydes borylés utilisés pour la première fois dans cette réaction. Ces derniers fournissent les acridinediones correspondantes avec d'excellents rendements variant entre 87% et 96% et un temps de réaction réduit à seulement 1h (tableau 2.8, entrée 11-14). De même, nous avons voulu tester la réaction d'un aldéhyde quinoléique. De ce fait, nous avons remplacé le benzaldéhyde et ses dérivés par 2-chloro-6-méthoxy-quinoléine carboxaldéhyde, la réaction est achevée au bout de 2h, offrant ainsi l'acridinedione désirée avec un rendement de 71% (tableau 2.8, entrée 10).

**Tableau 2.8 :** Synthèse des acridinediones **5'g-t** par la condensation des aldéhydes, de la dimédone et de l'acétate d'ammonium catalysée par le PPTS (0.1mol), sans solvant à 100°C.

Entrée	Produit	Ar	Temps (h)	Rdt (%)	T.fus (°C)
1	<b>5'g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	82	286-288
2	<b>5'h</b>	2-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	74	>300
3	<b>5'i</b>	4-(Br)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	79	240-242
4	<b>5'j</b>	4-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	74	>300
5	<b>5'k</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	68	264-268
6	<b>5'l</b>	2-thiényl	3	70	>300
7	<b>5'm</b>	4-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	93	282-284
8	<b>5'n</b>	3-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	99	272-274
9	<b>5'o</b>	2-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	86	>300
10	<b>5'p</b>	2-(Cl)-6-(CH <sub>3</sub> O)- quinoléinyl	2	71	>300
11	<b>5'q</b>	4-B(OH) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	96	>300
12	<b>5'r</b>	3-B(OH) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	87	>300
13	<b>5's</b>	2-thiényl-3-B(OH) <sub>2</sub>	1	92	>300
14	<b>5't</b>	2-furyl-5-B(OH) <sub>2</sub>	1	94	>300

Nous proposons un mécanisme plausible pour la formation de la 1,4-dihydropyridine (Schéma 2.32).

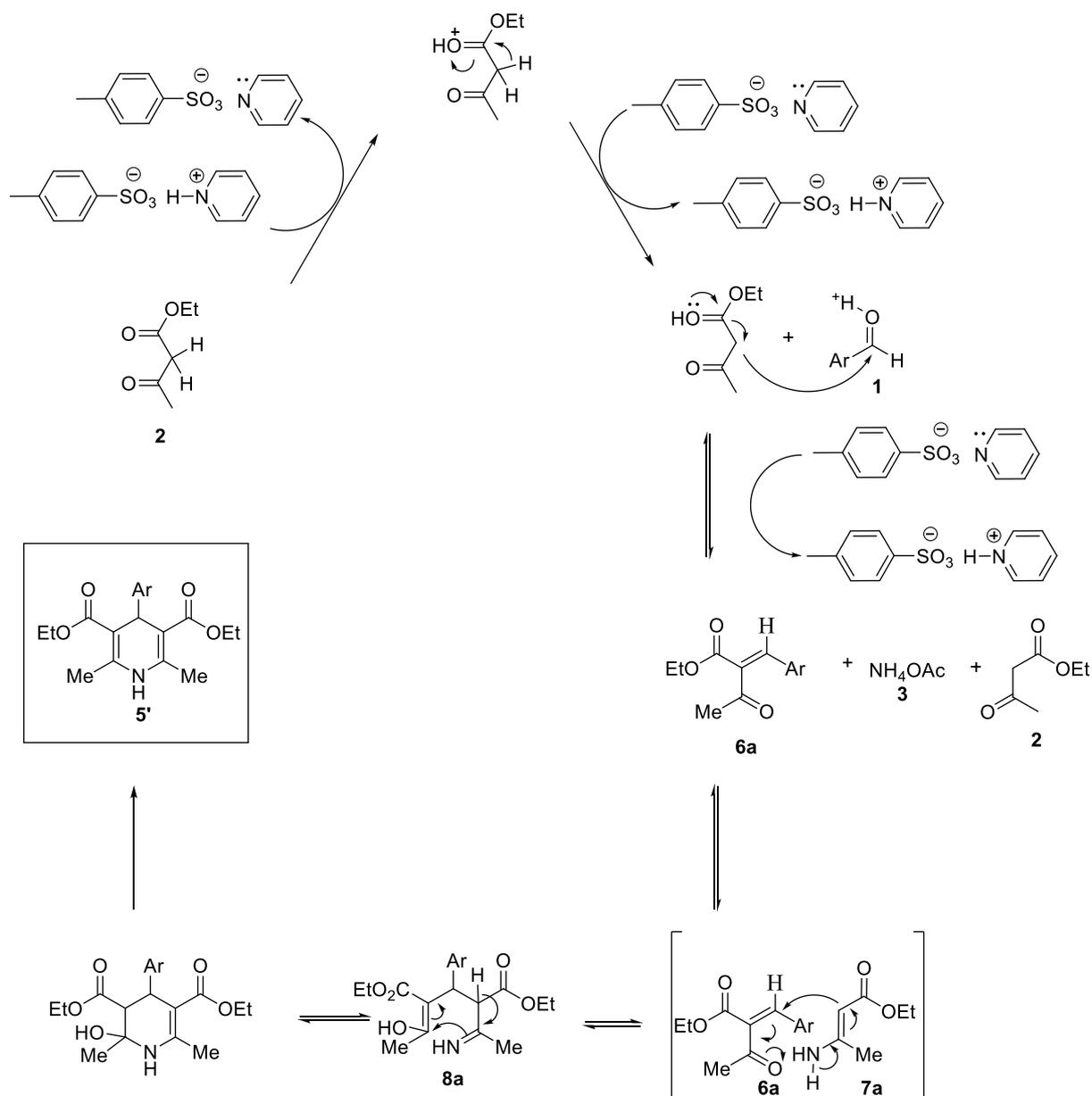


Schéma 2.32

**Tableau 2.9** : Comparaison du PPTS avec quelques catalyseurs de type liquide ionique

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps	Rdt (%)
1	BMImSac <sup>148</sup>	-	100°C	2-4	15-30
2	[Cp <sub>2</sub> Zr(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> [OSO <sub>2</sub> C <sub>4</sub> F <sub>9</sub> ] <sub>2</sub> <sup>150</sup>	-	80°C	2-3	88-96
3	PPTS (mol%)	-	100°C	1-4h	68-99
4	ILS groupes Multi SO <sub>3</sub> H (1mol%) <sup>161</sup>	H <sub>2</sub> O	T.A	5-21min	93-98
5	[2-MPyH]OTf (1 mol%) <sup>162</sup>	H <sub>2</sub> O	T.A	2-15 min	92-98
6	[2-MPyH]OTf (1 mol%) <sup>163</sup>	H <sub>2</sub> O	T.A	3-20 min	91-98

La synthèse des 1,4-dihydropyridines catalysée par le pyridinium *p*-toluènesulfonate reste une alternative privilégiée par ses temps de réaction courts, ses conditions opératoires exemptes de solvant, ses rendements ainsi que la disponibilité et la simplicité de mise en œuvre de ce catalyseur.

Notre étude nous a permis de conclure que l'acide salicylique et le pyridinium *p*-toluènesulfonate s'avèrent être deux catalyseurs très utiles et très efficaces pour la synthèse des dihydropyridines et des acridinediones et ceci par la condensation « one pot » de trois composants « un aldéhyde, un composé 1,3-dicarbonyle, et l'acétate d'ammonium ». Cette méthode est applicable à une large gamme de substrats y compris les aldéhydes  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés, les aldéhydes aromatiques, les aldéhydes hétérocycliques et les aldéhydes borylés fournissant, par ce fait, une variété de composés d'intérêt biologique avec des rendements élevés dans des conditions sans solvant. La douceur de la conversion, la simplicité expérimentale, la compatibilité avec de divers groupes fonctionnels, les rendements élevés, le temps de la réaction réduit, la procédure et le traitement facile, rendent notre étude attrayante pour synthétiser une variété de ces dérivés.

<sup>161</sup> S. M. Vahdat, M. Akbari, *Orient. J. Chem.*, **2011**, 27, 1573.

<sup>162</sup> M. Tajbakhsh, H. Alinezhad, M. Norouzi, S. Baghery, M. akbari, *J. Mol. Liq.*, **2013**, 177, 44.

<sup>163</sup> H. Alinezhad, M. Tajbakhsh, M. Norouzi, S. Baghery, J. Rakhtshah, *J. Chem. Sci.*, **2013**, 125, 1517.

### II.5.3 ETUDE SPECTRALE

Tous les dérivés 1,4-dihydropyridines et les acricirinediones obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles qui sont IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ . Les résultats spectroscopiques des produits connus ont été comparés avec ceux de la littérature et sont en parfait accord. Les résultats sont réunis dans les tableaux 2.10 et 2.11 pour la RMN  $^1\text{H}$  et le tableau 2.12 et 2.13 pour la RMN  $^{13}\text{C}$ .

#### II.5.3.1 INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES IR

Les spectres Infrarouge IR présentent une forte absorption entre 1699-1624  $\text{cm}^{-1}$  et 1313-1382  $\text{cm}^{-1}$  qui indique la présence d'un groupement carbonyle conjugué avec une double liaison et le CO cyclique ainsi qu'une absorption importante dans l'intervalle 3853-3176  $\text{cm}^{-1}$  correspondant à la présence de la fonction NH.

#### II.5.3.2 INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES RMN $^1\text{H}$

Les dérivés 1,4-dihydropyridines et les acridinediones obtenus sont caractérisés en RMN  $^1\text{H}$  par la disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition de nouveaux protons caractéristiques au noyau 1,4-dihydropyridine.

##### ❖ *Interprétation des signaux communs*

- L'hydrogène le plus déblindé du noyau DHP est le proton de la fonction amine qui apparaît sous forme d'un singulet, dans l'intervalle [5.77- 11.40] ppm.
- Le pic du proton H<sub>4</sub> résonne sous forme d'un singulet et est moins déblindé dans la zone [3.94-5.33] ppm sauf celui du produit **5e** qui résonne sous forme d'un doublet à 4.95 ppm avec une constante de couplage de 5.9 Hz car il s'est couplé avec un proton du groupement styryle en position 4.
- Les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle [5.86-8.52] ppm) sous forme de doublets et de multiplets, dépendant de la position ortho, méta ou para des substituants.

##### ❖ *4-(aryl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle*

- On notera l'apparition de deux pics correspondant aux groupements méthyle et méthylène de la fonction ester.
- Le pic du méthylène (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) sort dans la zone [3.92-4.17 ppm], sous forme d'un quadruplet avec une constante de couplage de 7.1 Hz.

- Le pic du méthyle (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) sort dans la zone [1.12-1.30 ppm], sous forme d'un triplet avec une constante de couplage (7.1 Hz).
  - Le pic d'intégration 6H correspondant aux deux groupements méthyle équivalents portés par les sommets C2 et C5 qui sortent dans la zone [2.26-3.76] ppm sous forme d'un singulet.
- ❖ *9-(4-aryl)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione*
- Les protons des méthylènes sont observés sous forme de multiplets ou de doublets dans l'intervalle de [2.01-2.52] ppm.
  - On note également dans la zone des champs forts l'apparition de deux signaux sous forme de singulets correspondant aux protons des méthyles dans l'intervalle [0.87-1.22] ppm.

### II.5.3.3 INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES RMN <sup>13</sup>C

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13, l'analyse spectrale confirme la structure des produits préparés et permet de distinguer les signaux suivants :

- ❖ *4-(aryl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle*
- Un signal à champ magnétique faible apparaît entre [166.1-168.1] ppm correspondant au carbone du groupement carbonyle de la fonction ester.
  - Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone [105.4-158.7] ppm.
  - Les deux carbones quaternaires équivalents C<sub>3</sub> et C<sub>5</sub> résonnent dans l'intervalle [101.5-107.5] ppm.
  - Le signal situé, à champs fort, est celui du groupement méthoxyle lié au noyau aromatique entre [18.3- 20.1] ppm.
  - Le signal observé entre [55.8 et 60.5] ppm est celui du groupement méthylène de la fonction ester tandis que le méthyle résonne entre [14.1 et 14.3] ppm.
- ❖ *9-(4-aryl)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione*
- les groupements carbonyles résonnent entre [190.2-196.9] ppm.
  - Les carbones de l'hétérocycle aromatique apparaissent entre [104.0-149.3] ppm
  - Quant aux carbones des groupements méthyles, ils sortent vers le champ fort à [25.5-29.7] ppm.

**Tableau 2.10** : Données de RMN<sup>1</sup>H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des 1,4-dihydropyridines

DHPs	NH	Ar	C4-H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>
				CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	
<b>5a</b>	5.97 (s, 1H)	7.11-7.32 (m, 5H)	5.01 (s, 1H)	4.11 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 4H)	1.25 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 6H)	2.32 (s, 6H)
<b>5b</b>	5.77 (s, 1H)	7.24-7.41 (m, 4H)	5.32 (s, 1H),	4.12 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 4H)	1.25 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 6H)	2.34 (s, 6H)
<b>5c</b>	6.13 (s, 1H)	6.76 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H) 7.23 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H)	4.95 (s, 1H)	4.12 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 4H)	1.25 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 6H)	3.76 (s, 3H)
<b>5d</b>	5.96 (s, 1H)	7.19 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H) 7.35 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H)	4.98 (s, 1H)	4.12 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 4H)	1.23 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 6H)	2.33 (s, 6H)
<b>5e</b>	6.13 (s, 1H)	6.76 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H) 7.23 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H)	4.95 (d, 1H)	4.12 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 4H)	1.25 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 6H)	3.76 (s, 3H)
<b>5f</b>	6.50 (s, 1H)	5.86-7.23 (m, 3H)	5.20 (s, 1H)	4.17 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 4H)	1.26 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 6H)	2.31 (s, 6H)
<b>5'b</b>	9.06 (s,1H)	5.86 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H) 6.46 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H)	5.04 (s, 1H)	4.06 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 4H)	1.21 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 6H)	2.27 (s, 6H)
<b>5'c</b>	8.88 (s,1H)	7.25 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H) 7.31 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H)	4.84 (s, 1H)	4.03 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 4H)	1.13 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 6H)	2.26 (s, 6H)
<b>5'd</b>	9.04 (s,1H)	7.51-8.02 (m, 4H)	4.97 (s, 1H)	3.98 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 4H)	1.12 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 6H)	2.29 (s, 6H)
<b>5'e</b>	9.10 (s,1H)	6.80-6.93 (m, 2H.) 7.06-7.12 (m, 1H)	4.97 (s, 1H)	4.12 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 4H)	1.15 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 6H)	2.32 (s, 6H)

**Tableau 2.11** : Données de RMN<sup>1</sup>H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des acridinediones.

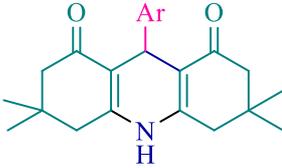
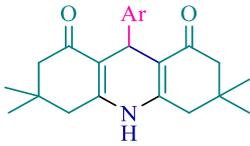
					
produit	NH	Ar	C4-H	4 CH <sub>2</sub>	2 CH <sub>3</sub>
<b>5g</b>	9.37 (s, 1H)	7.15-7.23 (m, 5H)	4.81 (s, 1H)	2.18 (d, $J=16.2$ Hz, 2H) 2.28 (d, $J=16.2$ Hz, 2H) 2.39 (d, $J=16.2$ Hz, 2H) 2.42 (d, $J=16.2$ Hz, 2H)	0.96 (s, 6H) 1.01 (s, 6H)
<b>5h</b>	9.37 (s, 1H)	2.32 (s, 3H) 7.15-7.23 (m, 5H)	3.94 (s, 1H)	2.38 (d, $J=16.2$ Hz, 2H) 2.44 (d, $J=16.2$ Hz, 2H) 2.51 (d, $J=16.2$ Hz, 2H) 2.60 (d, $J=16.2$ Hz, 2H)	1.20 (s, 6H) 1.34 (s, 6H)
<b>5i</b>	8.58 (s, 1H)	6.74 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) 7.28 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) 3.74 (s, 3H)	5.05 (s, 1H)	2.15 (d, $J=16.5$ Hz, 2H) 2.20 (d, $J=16.5$ Hz, 2H) 2.23 (d, $J=16.5$ Hz, 2H) 2.28 (d, $J=16.5$ Hz, 2H)	0.95 (s, 6H) 1.07 (s, 6H)
<b>5i'</b>	9.10 (s, 1H)	6.88 (d, $J=8.6$ Hz, 2H) 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)	5.06 (s, 1H)	2.13 (d, $J=16.4$ Hz, 2H) 2.32 (d, $J=16.4$ Hz, 2H) 2.41 (d, $J=16.4$ Hz, 2H) 2.52 (d, $J=16.4$ Hz, 2H)	0.96 (s, 6H) 1.09 (s, 6H)
<b>5j</b>	8.5 (s, 1H).	6.79 (d, $J=8.6$ Hz, 2H) 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)	5.05 (s, 1H)	2.15 (d, $J=16.4$ Hz, 2H) 2.22 (d, $J=16.4$ Hz, 2H) 2.24 (d, $J=16.4$ Hz, 2H) 2.35 (d, $J=16.4$ Hz, 2H)	0.96 (s, 6H) 1.01 (s, 6H)
<b>5k</b>	8.3 (s, 1H)	6.59 (d, $J=8.2$ Hz, 2H) 7.21 (d, $J=8.2$ Hz, 2H) 2.83 (s, 6H)	5.01 (s, 1H)	2.21 (m, 8H)	0.96 (s, 6H) 1.06 (s, 6H)
<b>5l</b>	8.6 (s, 1H)	6.84-7.02 (m, 3H)	5.33 (s, 1H)	2.19 (d, $J=16.4$ Hz, 2H) 2.24 (d, $J=16.4$ Hz, 2H) 2.29 (d, $J=16.4$ Hz, 2H) 2.38 (d, $J=16.4$ Hz, 2H)	1.07 (s, 6H) 1.12 (s, 6H)

Tableau 2.11 (suite) : Données de RMN<sup>1</sup>H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des acredinediones.

					
produit	NH	Ar	C4-H	4 CH <sub>2</sub>	2 CH <sub>3</sub>
<b>5m</b>	8.6 (s, 1H)	7.29-5.99 (m, 3H)	5.23 (s, 1H)	2.03 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.18 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.24 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.35 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H)	0.98 (s, 6H) 1.04 (s, 6H)
<b>5'm</b>	9.15 (s, 1H)	6.88 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H) 7.43 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H)	5.08 (s, 1H)	2.11 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.34 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.46 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.56 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H)	0.99 (s, 6H) 1.06 (s, 6H)
<b>5n'</b>	9.12 (s, 1H)	7.89-8.01(m,4H)	5.42 (s, 1H)	2.38-2.46 (m,4H)	1.16 (s, 6H) 1.22 (s, 6H)
<b>5'p</b>	11.40 (s, 1H)	7.04-7.80 (m,5H)	4.52 (s, 1H)	2.07 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.29 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.35 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.58 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H)	0.92 (s, 6H), 1.03 (s, 6H)
<b>5'q</b>	9.00 (s, 1H)	7.18 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H) 7.58 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H)	4.85 (s, 1H)	2.01 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.16 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.31 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.51 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H)	0.87 (s, 6H) 1.02 (s, 6H)
<b>5'r</b>	9.29 (s, 1H)	7.11-7.18 (m, 4H)	4.93 (s, 1H)	2.02 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.15 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.36 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.51 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H)	0.86 (s, 6H) 1.01 (s, 6H)
<b>5's</b>	9.31 (s, 1H)	6.86 (d, 1H) 7.21(d, 1H)	4.95 (s, 1H)	2.21 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.31 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.44 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.50 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H)	0.91 (s, 6H) 1.02 (s, 6H)
<b>5't</b>	9.40 (s, 1H)	5.82 (d, 1H) 6.26 (d, 1H)	4.99 (s, 1H)	2.03 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.24 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.41 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H) 2.50 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 2H)	0.92 (s, 6H) 1.02 (s, 6H)

**Tableau 2.12** : Données de RMN<sup>13</sup>C des 1,4-dihydropyridines.

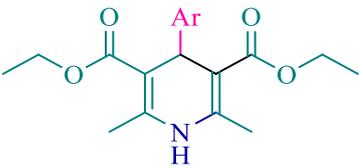
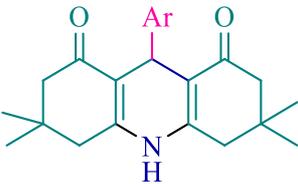
								
DHPs	CO	Carom	C3 et C5	C4	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Substituants sur Ar
5a	167.8	127.5- 145.9	104.1	39.4	59.3	14.1	19.5	-
5b	167.8	127.9-148.5	103.9	39.4	59.8	14.1	19.3	-
5c	167.8	113.1-157.8	104.2	38.7	59.7	14.2	19.4	55.1
5d	168.1	120.4-147.5	104.3	39.9	60.5	14.9	20.1	-
5e	167.8	113.1-157.8	104.2	38.7	59.7	14.2	19.4	-
5f	167.5	110.0-158.7	104.4	33.3	59.9	14.3	19.4	-
5'b	166.7	120.5-146.8	107.5	39.2	59.25	14.4	18.3	40.5
5'c	166.8	127.9-147.2	101.5	39.2	59.1	14.2	18.3	-
5'd	166.6	121.2-150.4	101.2	39.2	59.4	14.2	18.4	-
5'e	167.8	123.1-151.5	103.3	34.9	59.6	14.2	19.5	-
5'f	166.1	105.4-157.4	101.5	37.4	57.8	14.2	18.3	55.7

Tableau 2.13 : Données de RMN<sup>13</sup>C des acridinediones

										
produit	CO	Carom	C(NH)	C(CO)	<u>CH</u> <sub>2</sub> CO	CH <sub>2</sub>	CH	<u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Sub. sur Ar
5g	190.2	119.6-127.8	147.3	111.7	50.4	40.6	33.1	32.3	26.6, 29.3	-
5h	195.6	125-135	148.7	114.3	50.7	40.2	39.3	32.3	26.7, 29.4	18.3
5i	196.4	128.9-139.4	149.7	113.2	50.9	40.8	32.8	31.1	27.1, 29.4	55.9
5'i	196.9	129.2-146.4	150.5	113.7	50.8	40.1	33.5	32.8	27.0, 29.5	-
5j	196.3	128.2-145.4	150.0	112.7	50.9	40.5	33.5	32.7	27.1, 29.7	-
5k	196.4	128.7-148.6	149.4	113.5	51.0	40.5	33.7	32.7	27.3, 29.7	40.8
5l	194.1	121.6-148.6	150.2	114.5	56.2	49.9	33.5	31.5	26.9, 29.7	-
5m	196.3	104.0-150.7	157.9	110.0	50.9	40.7	32.7	31.1	26.9, 29.7	-
5'm	196.9	129.2-146.4	150.5	113.7	50.8	40.1	33.5	32.8	27.0, 29.5	-
5'n	196.1	129.5-145.2	150.0	111.7	50.6	40.3	33.9	32.2	27.3, 29.1	-
5'o	196.9	127.8-146.4	150.5	114.7	50.8	40.6	33.5	32.6	27.8, 29.6	-
5'q	193.4	125.8-147.7	147.8	110.8	55.4	39.5	32.1	30.9	25.5, 28.2	-
5'r	194.5	125.6-149.3	149.4	111.5	50.3	39.5	32.9	32.2	26.5, 29.2	-
5's	194.4	119.6-147.4	149.6	110.8	50.2	39.9	32.1	28.9	26.6, 27.4	-
5't	194.4	108.5-150.2	158.1	104.1	50.3	39.9	32.2	29.2	26.2, 26.3	-

## II.6 Conclusion

Dans ce deuxième chapitre, nous avons d'abord cité quelques exemples qui justifient l'importance biologique et thérapeutique des dérivés de la 1,4-dihydropyridine. Ensuite, nous avons énoncé quelques méthodes de synthèse des 1,4-dihydropyridines par l'utilisation de différents types de catalyseurs.

Enfin, nous avons présenté nos résultats concernant l'étude catalytique de deux nouveaux catalyseurs « l'acide salicylique (acide carboxylique) et le Pyridinium-*p*-toluènesulfonate (complexe ionique) » dans la synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine en l'absence de solvant. Ainsi, nous avons pu développer deux nouvelles méthodes simples, efficaces et écologiques faisant intervenir deux catalyseurs recyclables et très prometteurs. Encouragés par ces résultats très satisfaisants, nous avons synthétisé une gamme de produits avec d'excellents rendements, nous avons également élargi notre étude par la synthèse de quelques nouvelles molécules avec une grande pureté et un excellent rendement.

## II.7 PARTIE EXPERIMENTALE

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

#### **Procédure 1**

Un mélange d'aldéhyde **1** (1 mmol), d'un  $\beta$ -cétoester **2** (2 mmol), de l'acétate d'ammonium **3** (4 mmol) et d'une quantité catalytique de l'acide salicylique (20 mol %), est chauffé à 80°C, sans solvant, sous agitation magnétique pendant 2-5h (l'évolution de la réaction est suivie par CCM).

Après l'achèvement de la réaction, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée et filtré dans le cas d'obtention d'un solide ou extrait par l'acétate d'éthyle dans le cas d'obtention d'une huile. Les produits bruts sont purifiés par recristallisation dans éthanol.

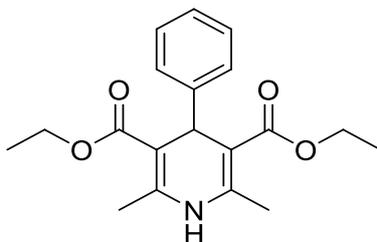
#### **Procédure 2**

Un mélange d'aldéhyde **1** (1 mmol), d'un  $\beta$ -cétoester **2** (2 mmol), de l'acétate d'ammonium **3** (4 mmol) et d'une quantité catalytique du pyridinium-*p*-toluènesulfonate (10 mol%), est chauffé à 100°C, sans solvant, sous agitation magnétique pendant 1-4h (l'évolution de la réaction est suivie par CCM).

Le mélange réactionnel est ensuite versé sur de l'eau glacée tout en maintenant l'agitation pendant 5-10 minutes. Le solide obtenu est filtré et purifié par recristallisation dans l'éthanol. Tous les dérivés des 3,4-dihydropyridines obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C ainsi que par leurs points de fusion.

❖ DHPs préparées à partir de l'aldéhyde, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'acétate d'ammonium

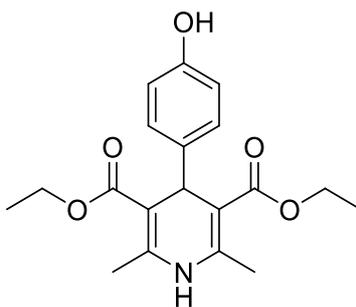
**5a, 5'a: 4-(phényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**



**Procédure 1** : Rdt = 89 %, **Procédure 2** : Rdt = 95 %.

**T.fus** = 156-158°C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3334, 1690, 1654, 1494, 1243, 1127, 721. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *J* Hz):  $\delta$** : 1.25 (t, *J* = 7.1, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 4.11 (q, *J*=7.1, 4H), 5.01 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.11-7.32 (m, 5H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$** : 14.1, 19.5, 39.4, 59.3, 104.1, 127.5, 128.8, 135.7, 144.1, 145.9, 167.8.

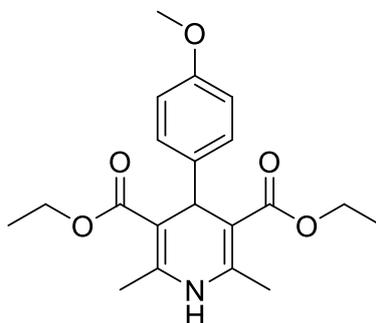
**5b: 4-(4-hydroxyphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**



**Procédure 1**: Rdt = 65 %.

**T.fus** = 236-238 °C, **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3331, 1689, 1656, 1490, 1244, 1126, 720  
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *J* Hz):  $\delta$** : 1.25 (t, *J*=7.1, 6H), 2.34 (s, 6H), 4.12 (q, *J*=7.1, 4H), 5.32 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 7.24-7.41 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$** : 14.1, 19.3, 39.4, 59.8, 103.9, 127.9, 130.9, 130.4, 142.3, 148.5, 167.8.

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

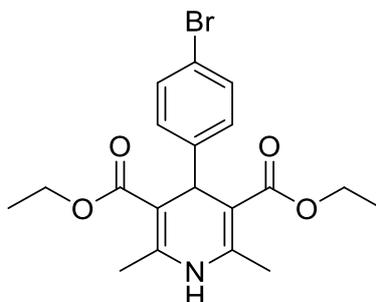


**Procédure 1:** Rdt = 68 %.

**T.fus** = 159-161 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3342, 1690, 1651, 1491, 1211, 1124, 750

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 1.25 (t, *J*=7.2, 6H), 2.31 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 4.12 (q, *J*=7.2, 4H), 4.95 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.76 (d, *J*=8.6, 2H), 7.23 (d, *J*=8.6, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 14.2, 19.4, 38.7, 55.1, 59.7, 104.2, 113.1, 128.9, 140.4, 143.9, 157.8, 167.8.

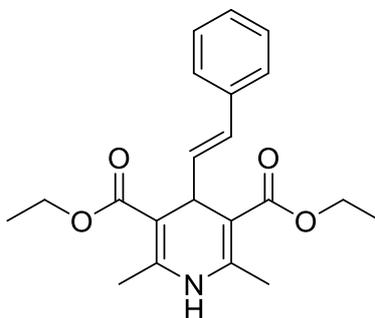
**5d: 4-(4-bromophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**



**Procédure 1:** Rdt = 71 %.

**T.fus** = 163-165 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3359, 1697, 1651, 1485, 1251, 1103, 783. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 1.23 (t, *J*=7.1, 6H), 2.33 (s, 6H), 4.12 (q, *J*=7.1, 4H), 4.98 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=8.4, 2H), 7.35 (d, *J*=8.4, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 14.9, 20.1, 39.9, 60.5, 104.3, 120.4, 130.4, 131.5, 144.8, 147.5, 168.1.

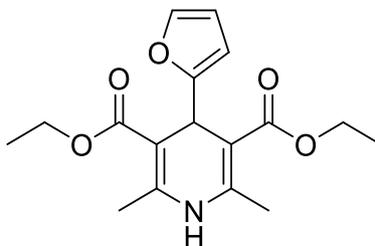
**5e: 4-(styryl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**



**Procédure 1:** Rdt = 64 %

**T.fus** = 143-145 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3342, 1690, 1651, 1491, 1211, 1124, 750. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 1.25 (t,  $J=7.2$ , 6H), 2.31 (s, 6H), 4.12 (q,  $J=7.2$ , 4H), 4.95 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.76 (d,  $J=8.6$ , 2H), 7.23 (d,  $J=8.6$ , 2H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 14.2, 19.4, 38.7, 55.1, 59.7, 104.2, 113.1, 128.9, 140.4, 143.9, 157.8, 167.8.

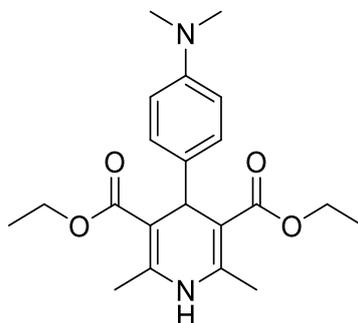
**5f: 4-(2-furyl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**



**Procédure 1:** Rdt = 88 %.

**T.fus** = 163-165 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3342, 1697, 1648, 1480, 1361, 1211, 1132, 750. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 1.26 (t,  $J=7.1$ , 6H), 2.31 (s, 6H), 4.17 (q,  $J=7.1$ , 4H), 5.20 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.86-7.23 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 14.3, 19.4, 33.3, 59.9, 100.4, 104.4, 110.0, 140.8, 145.6, 158.7, 167.5.

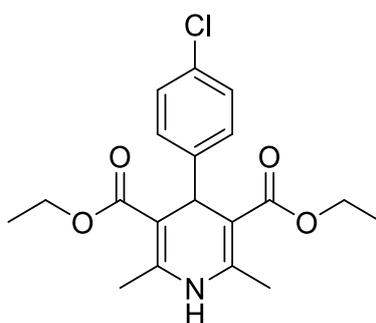
**5'b: 4-(4-Diméthylaminophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**



**Procédure 2:** Rdt = 76 %

**T.fus** = 260-262 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3359, 1699, 1671, 1495, 1262, 1109, 773. **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Hz):**  $\delta$ : 1.21 (t,  $J=7.1$ , 6H), 2.27 (s, 6H), 4.06 (q,  $J=7.1$ , 4H), 5.04 (s, 1H), 5.86 (d,  $J=8.6$ , 2H), 6.46 (d,  $J=8.6$ , 2H), 9.06 (s, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 14.4, 18.30, 39.2, 40.5, 59.25, 107.5, 120.5, 146.8, 166.7.

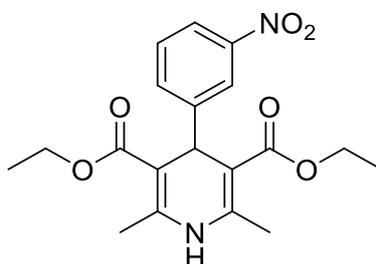
**5'c: 4-(4-Chlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**



**Procédure 2:** Rdt = 83 %.

**T.fus** = 146-148 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3362, 1689, 1673, 1445, 1222, 1101, 786. **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Hz):**  $\delta$ : 1.13 (t,  $J=7.1$ , 6H), 2.26 (s, 6H), 4.03 (q,  $J=7.1$ , 4H), 4.84 (s, 1H), 7.25 (d,  $J=8.4$ , 2H), 7.31 (d,  $J=8.4$ , 2H), 8.88 (s, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 14.2, 18.3, 39.2, 59.1, 101.5, 127.9, 129.3, 130.5, 145.7, 147.2, 166.8.

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

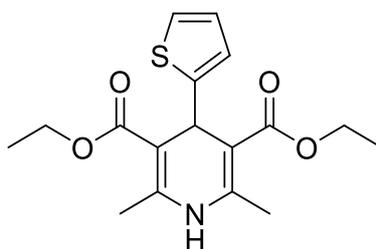


**Procédure 2:** Rdt = 91 %.

**T.fus** = 164-166 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3354, 1703, 1645, 1527, 1487, 1215, 1123, 714.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *J* Hz):  $\delta$ :** 1.12 (t, *J*=7.1, 6H), 2.29 (s, 6H), 3.98 (q, *J*=7.1, 4H), 4.97 (s, 1H), 7.51-8.02 (m, 4H), 9.04 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ :** 14.2, 18.4, 39.2, 59.4, 101.2, 121.2, 122.1, 129.7, 134.4, 146.5, 147.5, 150.4, 166.6.

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

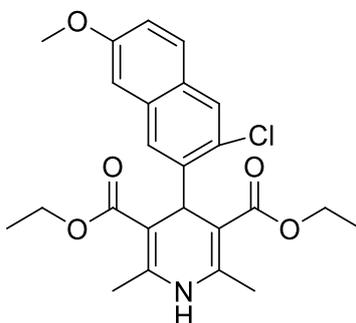


**Procédure 2:** Rdt = 97 %

**T.fus** = 172-174°C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3344, 1686, 1652, 1487, 1367, 1211, 1122, 758. **RMN**

**<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *J* Hz):  $\delta$ :** 1.15 (t, *J*=7.1, 6H), 2.32 (s, 6H), 4.12 (q, *J*=7.1, 4H), 4.97 (s, 1H), 6.80-6.93 (m, 2H.), 7.06-7.12 (m, 1H.), 9.10 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ :** 14.2, 19.5, 34.9, 59.6, 103.3, 123.1, 126.3, 143.5, 144.8, 151.5, 167.8.

**5'f: 4-(2-(Cl)-6-(CH<sub>3</sub>O)-quinoléine)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle**

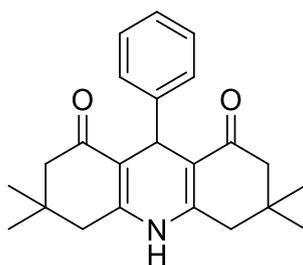


**Procédure 2** : Rdt = 89 %.

**T.fus** = 223-225 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3345, 1666, 1654, 1445, 1313, 1211, 1162, 758. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *J* Hz):  $\delta$ :** 1.30 (t, *J*=7.1, 6H), 2.27 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.92 (q, *J*=7.1, 4H), 5.30 (s, 1H), 7.65-8.52 (m, 5H), 8.88 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ :** 14.2, 18.3, 37.4, 55.7, 57.8, 91.0, 101.5, 105.4, 122.4, 123.4, 127.3, 128.9, 131.1, 136.3, 141.2, 148.5, 157.4, 166.1.

❖ DHPs préparées à partir de l'aldéhyde, de la dimédone et de l'acétate d'ammonium

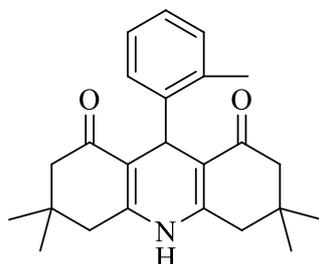
**5g, 5'g: 3,3,6,6-Tétraméthyl-9-phényl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2*H*,5*H*)-acridinedione**



**Procédure 1:** Rdt = 82 %, **Procédure 2:** Rdt = 74 %.

**T.fus** = 286-288 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3435, 3275, 2951, 2885.3, 1624, 1474, 1366, 1227, 1150. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *J* Hz):  $\delta$ :** 0.96 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 2.18 (d, *J*= 16.2, 2H), 2.28 (d, *J*=16.2, 2H), 2.39 (d, *J*=16.2, 2H), 2.42 (d, *J*= 16.2, 2H), 4.81 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 5H), 9.37 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ :** 26.6, 29.3, 32.3, 33.1, 40.6, 50.4, 111.7, 119.6, 127.8, 147.3, 190.2.

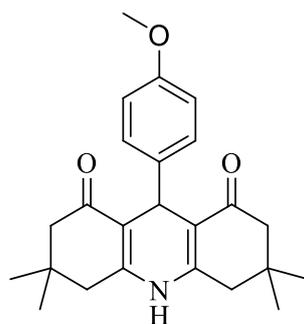
**5h, 5'h: 9-(2-Méthylphényl)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione**



**Procédure 1:** Rdt = 67 %, **Procédure 2:** Rdt = 74 %

**T.fus** > 300°C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3371, 3317, 3193, 2958, 1654, 1608, 1461, 1369, 1211, 1157. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 1.20 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.38 (m, 5H), 2.60, 3.94 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 5H), 9.37 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 18.3, 26.7, 29.4, 32.3, 39.3, 40.2, 40.4, 50.7, 51.4, 114.3, 125.4, 128.0, 129.4, 135.9, 146.5, 148.7, 195.6.

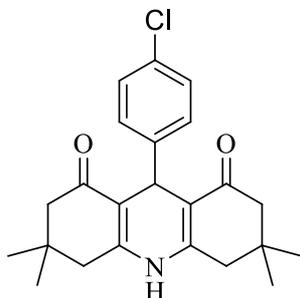
**5i: 9-(4-Méthoxyphényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione**



**Procédure 1:** Rdt =73%.

**T.fus** = 270-272°C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3434, 3275, 3205, 2954, 1648, 1608, 1482, 1365, 1226, 1145. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 0.95 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (d,  $J$  = 16.5, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.20 (d,  $J$  = 16.5, 2H), 2.23 (d,  $J$  = 16.5, 2H), 2.28 (d,  $J$  = 16.5, 2H), 3.74 (s, 3H), 5.05 (s, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 8.7, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 8.7, 2H, ArH), 8.58 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 27.1, 29.4, 31.1, 32.8, 40.8, 50.9, 55.9, 113.2, 113.5, 128.9, 139.4, 149.7, 196.4.

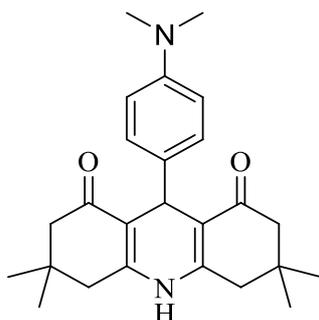
**5j, 5'j: 9-(4-Chlorophényl)-3,3,6,6-tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione**



**Procédure 1:** Rdt = 83 %, **Procédure 2:** Rdt = 74 %.

**T.fus** > 300°C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3394, 3321, 3205, 3175, 3024, 2198, 1670, 1604, 1469, 1369, 1211, 1149. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 0.96 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 2.15 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.22 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.24 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.35 (d,  $J=16.4$ , 2H), 5.05 (s, 1H), 6.79 (d,  $J=8.6$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.6$ , 2H), 8.5 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 27.1, 29.7, 32.7, 33.5, 40.5, 50.9, 112.7, 128.2, 129.6, 131.6, 145.4, 150.0, 196.3.

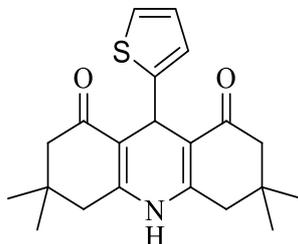
**5k, 5'k: 9-(4-diméthylaminophényl)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione**



**Procédure 1 :** Rdt = 88 %, **Procédure 2 :** Rdt = 68 %.

**T.fus** = 264-266 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) : 3433, 3275, 3182, 2954, 1604, 1488, 1361, 1218, 1149. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 0.96 (s, 6H), 1.06 (s, 6H), 2.21 (m, 8H), 2.83 (s, 6H), 5.01 (s, 1H), 6.59 (d,  $J=8.2$ , 2H), 7.21 (d,  $J=8.2$ , 2H), 8.3 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 27.3, 29.7, 32.7, 33.7, 40.5, 40.8, 51.0, 112.5, 113.5, 128.7, 148.6, 149.4, 196.4.

**5l, 5'l: 9-(2-Thiényl)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-  
acridinedione**

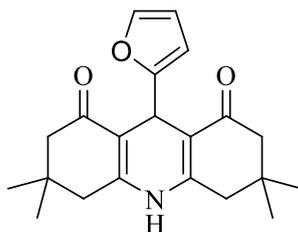


**Procédure 1:** Rdt = 90 %, **Procédure 2:** Rdt = 70%

**T.fus** > 300°C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3413, 3274, 3206, 2954, 1635, 1477, 1366, 1218, 1137

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 1.07 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 2.19 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.24 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.29 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.38 (d,  $J=16.4$ , 2H), 5.33 (s, 1H), 6.84-7.02 (m, 3H), 8.6 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 26.9, 29.7, 31.5, 33.5, 49.9, 56.2, 114.5, 121.6, 122.4, 125.4, 148.6, 150.2, 194.1.

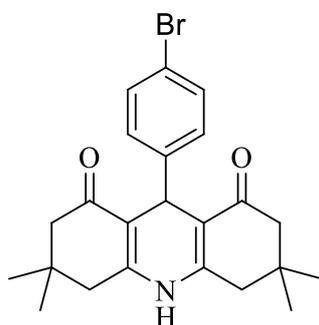
**5m: 9-(2-Furyl)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-  
acridinedione**



**Procédure 1:** Rdt = 33 %.

**T.fus** = 160-162°C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3868, 3274, 3205, 2646, 1612, 1477, 1365, 1226, 1153. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 0.98 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 2.03 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.18 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.24 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.35 (d,  $J=16.4$ , 2H), 5.23 (s, 1H), 7.29-5.99 (m, 3H) 8.6 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 26.9, 29.7, 31.1, 32.7, 40.7, 50.9, 104, 110, 140, 150.7, 157.9, 196.3.

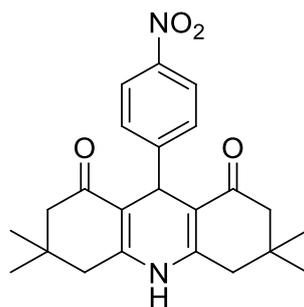
**5'i: 9-(4-bromophényl)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione**



**Procédure 2:** Rdt = 79 %.

**T.fus** = 240-242°C. **IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3284, 3055, 2825, 1667, 1617, 1497, 1365, 1223, 1154. **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Hz):**  $\delta$ : 0.96 (s, 6H), 1.09 (s, 6H), 2.13 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.32 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.41 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.52 (d,  $J=16.4$ , 2H), 5.06 (s, 1H), 6.88 (d,  $J=8.6$ , 2H), 7.47 (d,  $J=8.6$ , 2H), 9.10 (s, 1H, NH). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 27.0, 29.5, 32.8, 33.5, 40.1, 50.8, 113.7, 129.2, 131.4, 146.4, 150.5, 196.9.

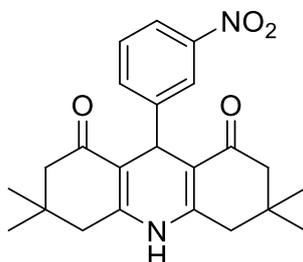
**5'm: 9-(4-nitrophényl)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione**



**Procédure 2:** Rdt = 94 %.

**T.fus** = 282-284°C, **IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3853, 3382, 3186, 2954, 2634, 2364, 1593, 1461, 1249, 1157, 1053. **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Hz):**  $\delta$ : 0.99 (s, 6H), 1.06 (s, 6H), 2.11 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.34 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.46 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.56 (d,  $J=16.4$ , 2H), 5.08 (s, 1H), 6.88 (d,  $J=8.6$ , 2H), 7.43 (d,  $J=8.6$ , 2H), 9.15 (s, 1H, NH). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 27.8, 29.6, 32.6, 33.5, 40.6, 50.8, 114.7, 127.8, 129.1, 131.4, 146.4, 150.5, 196.9.

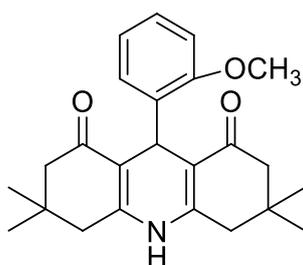
**5'n: 9-(3-nitrophényl)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-  
acridinedione**



**Procédure 2:** Rdt = 99 %.

**T.fus** = 272-274°C. **IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3277, 3018, 2866, 1661, 1586, 1489, 1343, 1227, 1137. **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Hz):**  $\delta$ : 1.16 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 2.38-2.46 (m, 4H), 5.42 (s, 1H), -7.89-8.01 (m, 4H), 9.12 (s, 1H, NH). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 27.3, 29.1, 32.2, 33.9, 40.3, 50.6, 111.7, 129.5, 132.6, 145.2, 150.0, 196.1.

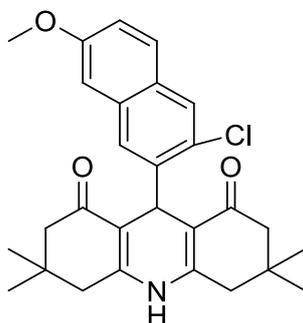
**5'o: 9-(2-Méthoxyphényl)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-  
acridinedione**



**Procédure 1:** Rdt = 67 %, **Procédure 2:** Rdt = 74 %.

**T.fus** > 300 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 3275, 2951, 2885.3, 1624, 1474, 1366, 1227, 1150. **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Hz):**  $\delta$ : 0.96 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 2.18-2.42 (m, 5H), 4.81 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 5H), 9.37 (s, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$ : 26.6, 29.3, 32.3, 33.1, 40.6, 50.4, 111.7, 119.6, 127.8, 147.3, 190.5.

**5'p: 9-(2-(Cl)-6-(CH<sub>3</sub>O)-quinoléine)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione**

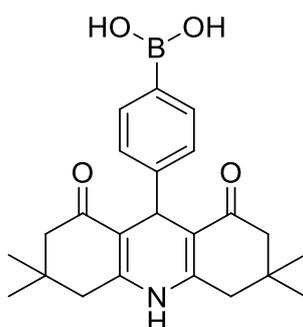


**Procédure 2:** Rdt = 71 %.

**T.fus** > 300°C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3288, 3067, 2823, 1679, 1602, 1499, 1324, 1221, 1143.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 0.92 (s, 6H), 1.03 (s, 6H), 2.07 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.29 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.35 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.58 (d,  $J=16.4$ , 2H), 4.52 (s, 1H), 7.04-7.80 (m, 5H), 11.40 (s, 1H, NH).

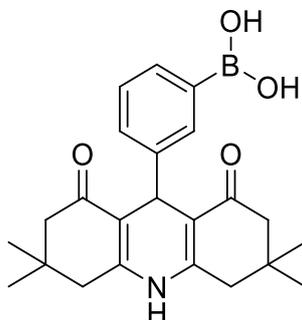
**5'q: 9-(4-phénylboronique acide)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione**



**Procédure 2:** Rdt = 96 %.

**T.fus** > 300 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3062, 2877, 1612, 1326, 1222, 1130. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 0.87 (s, 6H), 1.02 (s, 6H), 2.01 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.16 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.31 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.51 (d,  $J=16.4$ , 2H), 4.85 (s, 1H), 7.18 (d,  $J=8.6$ , 2H), 7.58 (d,  $J=8.6$ , 2H), 9.00 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 25.5, 28.2, 30.9, 32.1, 39.5, 55.4, 110.8, 125.8, 132.1, 132.3, 147.7, 147.8, 193.4.

**5'r: 9-(3-phénylboronique acide)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione**

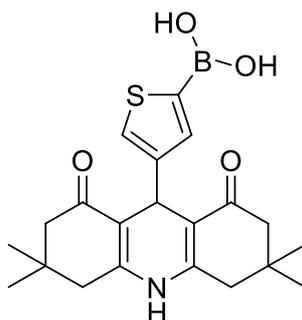


**Procédure 2:** Rdt = 87 %.

**T.fus** > 300 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3448, 3282, 2877, 1631, 1481, 1369, 1222, 1141, 1014.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 0.86 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 2.02 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.15 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.36 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.51 (d,  $J=16.4$ , 2H), 4.93 (s, 1H), 7.11-7.18 (m, 4H), 9.29 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 26.5, 29.2, 32.2, 32.9, 50.3, 111.5, 125.6, 127.6, 127.7, 147.2, 149.3, 149.43, 194.5.

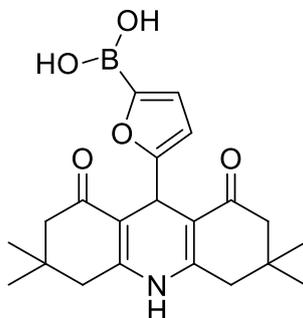
**5's: 9-(thiophèn-2-ylboronique acide)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione**



**Procédure 2:** Rdt = 92 %

**T.fus** > 300 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3444, 3274, 2873, 1627, 1474, 1357, 1218, 1137. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 0.91 (s, 6H), 1.02 (s, 6H), 2.21 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.31 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.44 (d,  $J=16.4$ , 2H), 2.50 (d,  $J=16.4$ , 2H), 4.95 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 9.31 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 26.6, 27.4, 28.9, 32.1, 39.9, 50.2, 110.8, 119.6, 127.5, 147.4, 149.58, 194.4.

**5't: 9-(2-furyl-5-formylboronique acide)-3,3,6,6-Tétraméthyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione**



**Procédure 2:** Rdt = 94 %

**T.fus** > 300 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3176, 3062, 2877, 1600, 1488, 1365, 1215, 1137. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz):**  $\delta$ : 0.92 (s, 6H), 1.02 (s, 6H), 2.03 (d, *J*=16.4, 2H), 2.24 (d, *J*=16.4, 2H), 2.41 (d, *J*= 16.4, 2H), 2.50 (d, *J*=16.4, 2H), 4.99 (s, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 9.40 (s, 1H, NH). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ : 26.2, 26.3, 29.2, 32.2, 39.9, 50.3, 104.1, 108.5, 110.2, 140.5, 150.2, 158.1, 194.4.

---

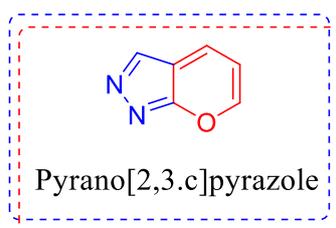
## **CHAPITRE III :**

*Etude des effets de deux nouveaux catalyseurs dans la synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles*

---

### III.1 INTRODUCTION

Durant ces dernières années, la synthèse de composés hétérocycliques fusionnés a fait l'objet de plusieurs intenses recherches scientifiques. Parmi ces hétérocycles, les pyranopyrazoles sont considérés comme une source polyvalente de molécules biologiquement actives. Ils sont constitués d'un noyau à cinq chaînons (pyrazole) et d'un noyau à six chaînons (pyrane). Parmi les quatre isomères possibles (les pyrano[2,3-c]pyrazoles, les pyrano[4,3-c]pyrazoles, les pyrano[3,2-c]pyrazoles et les pyrano[3,4-c]pyrazoles), les Pyrano [2,3-c]pyrazoles sont les plus explorés possédant un rôle important dans le domaine de la chimie pharmacologique et médicinale. Ils sont connus pour leur large éventail d'activités biologiques telles que l'activité antimicrobienne, l'activité anti-inflammatoire, l'activité anticancéreuse et l'activité antifongique. Ceci a suscité l'intérêt des chimistes organiciens pour la mise au point de nouvelles voies d'accès à cette classe de composés.



### III.2 INTERET BIOLOGIQUE DES PYRANO[2,3-C]PYRAZOLES

#### III.2.1 ACTIVITES ANALGESIQUE ET ANTI-INFLAMMATOIRE

Les Pyrazolopyridines étant connus comme des agents analgésiques et anti-inflammatoires,<sup>164</sup> Ueda et coll.<sup>165</sup> ont supposé que le remplacement du noyau pyridine par le noyau pyrane pourrait donner de meilleurs composés actifs du point de vue pharmacologique. Ainsi, les pyrano[2,3-c]pyrazoles ont été synthétisés et testés pour l'activité analgésique chez les souris. L'activité analgésique des composés **3.1**, **3.2**, **3.3** et **3.4** a été examinée en comparaison avec l'aminopyrine par administration orale (**Figure 3.1**). Le résultat pharmacologique des composés **3.1** et **3.2** était comparable à celui de l'aminopyrine avec une inhibition de 70%. De même, les composés **3.3** et **3.4** ont montré une inhibition de 50%.

<sup>164</sup> T. Denzel, H. Hoehn, US. Patent 3903096 *Chem. Abst.* **1975**, 83, 2026257.

<sup>165</sup> T. Ueda, H. Mase, N. Oda, I. Ito, *Chem.Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 3522.

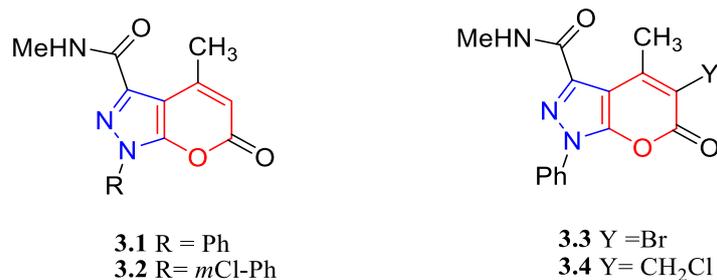


Figure 3.1

Kuo et coll.<sup>166</sup> ont synthétisé une série de 3,4-diméthylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-6-ones et de 1,6-dihydro-4-méthyl-6-oxopyrano[2,3-*c*]pyrazole-3-acides acétiques. Ces composés ont été testés pour leurs activités analgésique et anti-inflammatoire. La plupart d'entre eux a montré une activité analgésique plus préminente que l'activité anti-inflammatoire et le résultat était semblable à celui de l'aminopyrine. Parmi ces composés, le 1,3,4-triméthyl-pyrano[2,3-*c*]pyrazol-6(1*H*)-one **3.5** et le 2,3,4-triméthylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-6(2*H*)-one **3.6** ont montré une activité analgésique plus puissante (Figure 3.2).

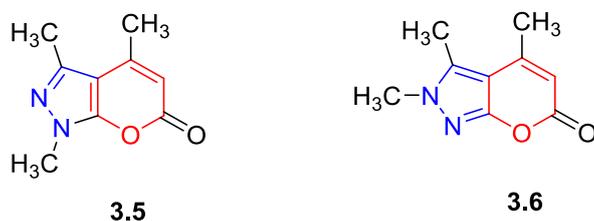


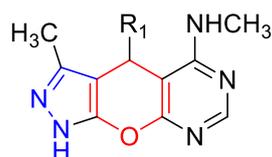
Figure 3.2

Zaki et coll.<sup>167,168</sup> ont préparé une série de dérivés de pyrano[2,3-*c*]pyrazoles. Une étude pharmacologique, évaluant les effets anti-inflammatoires des composés nouvellement synthétisés, a été faite. Le composé **3.7** n'a montré aucune activité anti-inflammatoire avec un effet inhibiteur plus faible que le Diclofenac. Le composé **3.9** réduit l'œdème plus efficacement que le composé **5a** avec un pourcentage d'inhibition de 50.40 % (Figure 3.3). Le composé **3.8** réduit l'œdème plus efficacement que les composés **5a** et **5c** avec un pourcentage d'inhibition de 60.10 %, indiquant un puissant effet anti-inflammatoire.

<sup>166</sup> S-C. Kuo, L-J. Huang, H. Nakamura, *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 539.

<sup>167</sup> M. E. A. Zaki, E. M. Morsy, F. M. Abdel-Motti, F. M. E. Ab-del-Megeid, *Heterocycl. Comm.*, **2004**, 10, 97.

<sup>168</sup> M. E. A. Zaki, H. A. Soliman, O. A. Hiekal, A. E. Z. Rashad, *Naturforsch. C*, **2006**, 61, 1.



**3.7:** R<sub>1</sub>= 3,4-dichlorophényl

**3.8:** R<sub>1</sub>= naphthyl

**3.9:** R<sub>1</sub>=thiényl

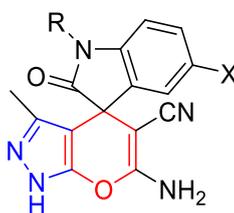
**Figure 3.3**

Mandha et coll.<sup>169</sup> ont décrit la synthèse d'une série de pyranopyrazoles par une réaction à composants multiples dans l'éthanol aqueux et sans l'emploi de catalyseur. Les composés synthétisés ont été évalués quant à leurs activités antibactérienne, anti-inflammatoire et leur cytotoxicité.

Kumar *et coll.*<sup>170</sup> ont synthétisé une série de dérivés pyrano[4.3-c]pyrazoles qui ont été qualifiés comme d'excellents agents inflammatoires et anti-analgésiques.

### III.2.2 ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

Une série de spiro-pyranopyrazoles a été synthétisée par Ahdi et coll.<sup>171</sup> en faisant une réaction à quatre composants: un β-cétoester, l'hydrate d'hydrazine, le malononitrile et l'isatine dans l'eau, en présence de la pipéridine comme catalyseur. La réaction a été faite à température ambiante et les spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazole]-5'-carbonitriles **3.10 (Figure 3.4)** ont été obtenus avec de remarquables rendements et avec une grande pureté. L'activité antibactérienne *in vitro* de ces composés a aussi été examinée.



**3.10**

Ar= H, Me, Et, X = H, Br, NO<sub>2</sub>

**Figure 3.4**

<sup>169</sup> S. R. Mandha, S. Siliveri, M. Alla, V. R. Bommena, M. R. Bommineni, S. Balasubramanian, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 5272.

<sup>170</sup> A. Kumar, P. Lohan, D. K. Aneja, G. K. Gupta, D. Kaushik, O. Prakash, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 50, 81.

<sup>171</sup> S. Ahadi, Z. Yasaei, A. Bazgir, *J. Heterocyclic Chem.*, **2010**, 47, 1090.

La résistance des bactéries aux médicaments, résultant de l'utilisation abusive d'agents antimicrobiens classiques,<sup>172</sup> est un problème stimulant du développement de nouveaux agents à activité antibactérienne. La recherche récente révèle que les pyrano[2,3-c]pyrazoles, possèdent une place unique dans la chimie médicinale en raison de leurs fortes activités antimicrobiennes.

El-Tamany et coll.<sup>173</sup> ont rapporté la synthèse de dérivés de pyrano[2,3-c]pyrazoles par la réaction de Michael entre les 4-arylidène-3-méthyl-1-phényl-2-pyrazolinones et quelques composés à méthylènes activés. Tous les composés nouvellement synthétisés ont été testés contre quelques bactéries et certains se révèlent être biologiquement actifs.

S. Abdullah El-Assiery et coll.<sup>174</sup> ont testé l'activité antimicrobienne d'une série de dérivés des pyranopyrazoles par la méthode de diffusion des disques.<sup>175</sup> Dans le but de tester l'activité antimicrobienne de ces composés, plusieurs souches microbiennes ont été utilisées dont le *Staphylococcus aureus*, le *Bacille cereus* (souches à Gram positif), *Serratia marcescens* et *Proteus mirabilis* (souches à Gram négatif) et *Aspergillus fumigatus* (champignons). De ce fait, une activité antimicrobienne modérée à importante a été observée. Les composés **3.11** ont montré une activité modérée contre les bactéries à Gram négatif et une faible activité contre les champignons (**Figure 3.5**).

Harshad et coll.<sup>176</sup> ont préparé une série de dérivés pyrano[2,3-c]pyrazoles d'indole par des réactions multi-composants utilisant l'approche conventionnelle ainsi que l'irradiation à micro-ondes. Le dépistage antimicrobien des dérivés synthétisés a été examiné pour huit agents pathogènes humains, à savoir le *Bacillus subtilis*, *Clostridium tetani*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Aspergillus fumigatus* et *Candida albicans*. Les composés **3.12**, **3.13** et **3.17** possèdent les meilleures activités contre le *Candida albicans* pathogène fongique ( $MIC\ 250\ \mu g\ mL^{-1}$ ) en comparaison avec la griséofulvine ( $MIC\ 500\ \mu g\ mL^{-1}$ ). Le composé **3.17** a montré une activité remarquable ( $CMI\ 62.5\ \mu g\ mL^{-1}$ ) contre les bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*) en comparaison avec l'ampicilline ( $CMI\ 100\ \mu g\ mL^{-1}$ ). De même, le composé **3.16** a affiché une excellente activité ( $CMI\ 125\ \mu g\ mL^{-1}$ ) contre les bactéries à Gram positif le *Bacillus subtilis*, en comparaison avec l'ampicilline ( $CMI$

---

<sup>172</sup> J. F. Fisher, S. O. Meroueh, S. Mobashery, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 395.

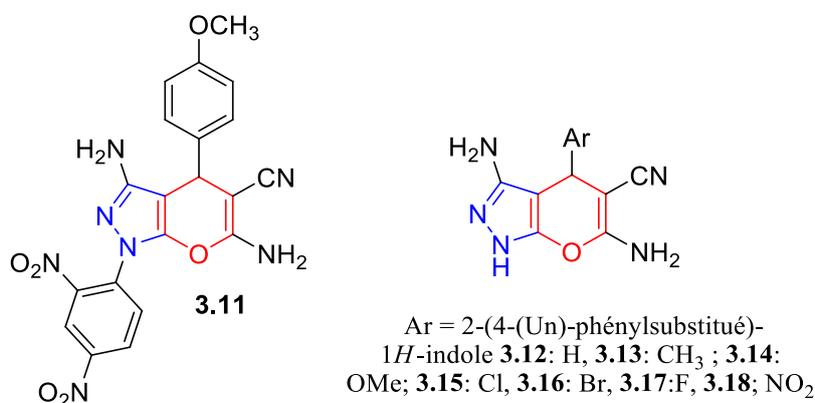
<sup>173</sup> E. S. El-Tamany, F. A. El-Shahed, B. H. Mohamed, *J. Serb. Chem. Soc.* **1999**, *64*, 9.

<sup>174</sup> S. A. El-Assiery, G. H. Sayed, A. Fouda, *Acta Pharma*, **2004**, *54*, 143.

<sup>175</sup> A. L. Mndzhoyan, G. L. Papayan, L. D. Zhuruli, S. G. Karagezyan, L. S. Galstyan, V. G. Sarafyan, *Arm. Khim. Zh(USSR)*, **1969**, *22*, 707.

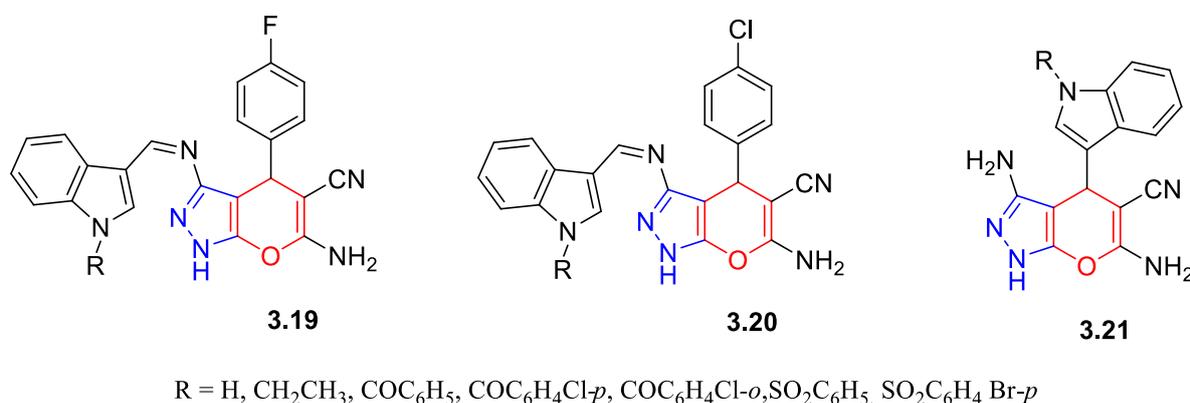
<sup>176</sup> G. Harshad, R. Kathrotiya, R. Patel, M. P. Patel, *J. Serb. Chem. Soc.* **2012**, *77*, 983.

250  $\mu\text{g ml}^{-1}$ ). Les composés **3.13**, **3.15** et **3.17** ont montré une activité contre *B. subtilis* (CMI 200  $\mu\text{gml}^{-1}$ ) et les composés **3.14**, **3.17** et **3.18** ont révélé une activité plus puissante que l'ampicilline (CMI 250  $\mu\text{g ml}^{-1}$ ) contre *Clostridium tetani* (CMI 200  $\mu\text{g ml}^{-1}$ ).



**Figure 3.5**

Mandour et coll.<sup>177</sup> ont étudié trois séries de composés, **3.19**, **3.20** et **3.21** possédant des activités anti-inflammatoire, analgésique et antispasmodique significatives (**Figure 3.6**). L'activité antispasmodique de certains composés testés était plus prononcée que leurs activités anti-inflammatoire et analgésique. De plus, la majorité des composés synthétisés possède une activité antimicrobienne potentielle contre *Escherichia coli* et le *Pseudomonas aeruginosa*.



**Figure 3.6**

Mistry et coll.<sup>178</sup> ont préparé une série de dérivés pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-5-ones à partir des dérivés de 6-amino-4-(phénylsubstitué)-5-cyano-3-méthyl-1-phényl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles par une réaction de cyclisation en utilisant l'acide formique et

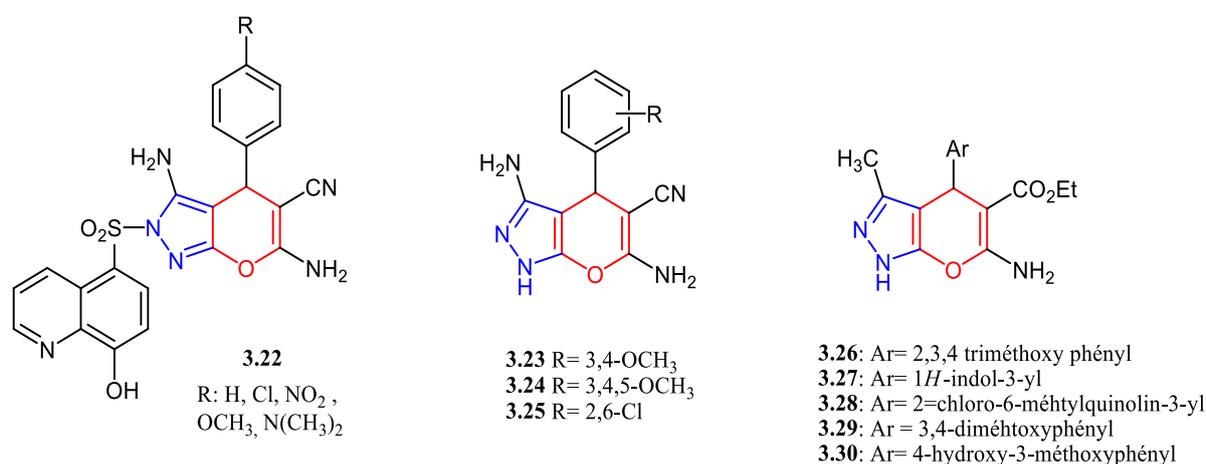
<sup>177</sup> A. H. Mandour, E. R. El-Sawy, S. M. Ebaid, *Acta Pharm.* **2012**, 62, 15.

<sup>178</sup> P. T. Mistry, N. R. Kamdar, D. D. Haveliwala, S. K. Patel, *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, 49, 349.

l'acide acétique. L'activité antibactérienne, antimycosique et antituberculeuse de tous les composés synthétisés a été examinée.

Kassem et coll.<sup>179</sup> ont synthétisé des dérivés de pyranopyrazoles. Les composés **3.22** possèdent une activité antimicrobienne contre une variété de micro-organismes pathogènes, *E. coli*, *P. aeruginosa* (bactérie à Gram négatif), *S. aureus*, *B. cereus* (bactérie à Gram positif) (**Figure 3.7**).

Katariya et coll.<sup>180</sup> ont préparé une série de pyrano[2,3-c]pyrazoles en utilisant diverses bases comme catalyseurs. Tous les composés synthétisés **3.23**, **3.24**, **3.25** ont été testés pour leur activité antibactérienne et antimycosique (**Figure 3.7**). Une très bonne activité antibactérienne a été observée pour le composé **3.23**.



**Figure 3.7**

B. N. Amin et coll.<sup>181</sup> ont synthétisé une série de nouveaux dérivés 6-amino-4-(aryl/hétéroaryl) phényl-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carboxylate **3.26-3.30** et ont examiné leur activité antibactérienne et antimycosique (**Figure 3.7**). Le composé **3.26** a montré une zone d'inhibition modérée contre *E. coli* et *A. niger* et une faible zone d'inhibition contre *S. aureus*. Les composés **3.27** et **3.28** ont montré une zone d'inhibition modérée contre *S. aureus* et *E. coli*. Le composé **3.28** a montré une activité antimycosique significative contre *A. niger* à 40µ g/mL. Le composé **3.29** a montré une bonne zone d'inhibition contre *S. aureus* et *E. coli* en prenant la gentamycine comme standard. Le composé **3.30** n'a montré aucune zone

<sup>179</sup> E. M. Kassem, E. R. El-Sawy, H. I. Abd-Alla; A. H. Mandour, D. Abdel-Mogeed, M. M. El-Safty *Egypt. Pharm. J.* **2012**, *11*, 116.

<sup>180</sup> L. K. Katariya, G. J. Kharadi, *Int. J. Pharma. Res. Scholars*, **2014**, *3*, 627.

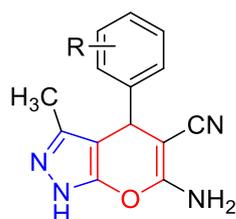
<sup>181</sup> B. N. Amin, A. R. Parikh, H. Parikh, V. Gudaparthi, *J. Pharm. Res.* **2014**, *3*, 51.

d'inhibition contre *S. aureus* et *E.coli*. Néanmoins une bonne zone d'inhibition contre *A. niger* a été détectée.

### III.2.3 ACTIVITE ANTICANCEREUSE

Mohamed et coll.<sup>182</sup> ont mis au point la synthèse de dérivés de pyranopyrazoles et de pyranopyridines afin de tester leur cytotoxicité envers les cellules Carcinome (HEPG2) du foie. Les résultats ont indiqué que les composés de pyranopyrazoles sont potentiellement non toxiques envers les cellules du foie.

Une série de dérivés 6-amino-4-aryl-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-carbonitriles a été synthétisée par Abidi et coll.<sup>183</sup> en utilisant le borax comme catalyseur (**Figure 3.8**). La cytotoxicité *in vitro* des composés synthétisés a été examinée envers des cellules cancéreuses (SW48, A549, le KO, HepG2) en comparaison avec le doxorubicine, un médicament anticancéreux célèbre. Les composés **3.31**, **3.32** et **1.34** dans la lignée cellulaire KB ( $IC_{50} = 8 \pm 2.217 \mu M$ ,  $7 \pm 2.77 \mu M$ ,  $7.5 \pm 1.49 \mu M$ ), le composé **3.36** dans la lignée cellulaire A549 ( $IC_{50} = 31.5 \pm 2.02 \mu M$ ), le composé **3.35** dans la lignée cellulaire HepG2 ( $IC_{50} = 22.5 \pm 3.09 \mu M$ ) et les composés **1.33**, **3.36** dans la lignée cellulaire SW48 ( $IC_{50} = 23 \pm 0.772 \mu M$ ,  $23 \pm 4.97$  respectivement), ont montré les meilleurs résultats proches du médicament de contrôle ( $IC_{50} = 6.8 \pm 0.78 \mu M$ ,  $6.3 \pm 0.65 \mu M$ ,  $5.4 \pm 0.5 \mu M$ ,  $4.3 \pm 0.12 \mu M$  dans A549, HepG2, KB et des lignées cellulaires SW48 respectivement).



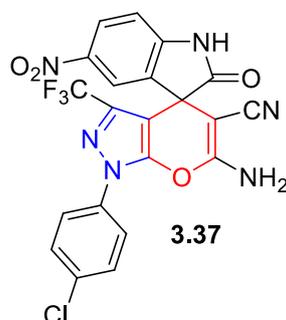
- 3.31:** R= 2,4-diméthoxy  
**3.32:** R = 3,4,5-triméthoxy  
**3.33:** R= 2-chloro  
**3.34:** R = 4-chloro  
**3.35 :** R = 3-chloro  
**3.36:** R = 4-nitro

**Figure 3.8**

<sup>182</sup> N. R. Mohamed, N. Y. Khaireldin, A. F. Fahmyb, A. A. F. El-Sayeda, *Der. Pharma. Chem.* **2010**, 2, 400.

<sup>183</sup> H. Adibi, L. Hosseinzadeh, S. Farhadi, F. Ahmadi, *J. Reports Pharma. Sci.* **2013**, 2, 116.

Erugu et coll.<sup>184</sup> ont préparé des dérivés 6-amino-5-cyano-3-trifluorométhylpyranopyrazole-4-spiro-oxindoles et ont évalué leur cytotoxicité. La puissance du composé **3.37** est meilleure quand le groupe nitro est présent dans le fragment spirooxindole, et lorsqu'un atome de chlore est présent dans le fragment pyrazole (**Figure 3.9**).



**Figure 3.9**

### III.2.4 ACTIVITE ANTIPLAQUETTAIRE

Un médicament antiplaquettaire<sup>185</sup> est un terme générique décrivant les agents qui diminuent l'accumulation plaquettaire et inhibent la formation du thrombus qui est le produit final de la coagulation sanguine.

Une série de dérivés de 1 et 2-arylméthyl-3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6-ones a été préparée par Huang et coll.<sup>186</sup> En examinant leur activité antiplaquettaire, certains de ces composés ont montré des activités inhibitrices significatives. Les composés 1-phénylméthyl-3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6(1*H*)-one **3.38** et le 2-(2'-méthoxyphényl)méthyl-3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6(2*H*)-one **3.39** se sont révélés être les inhibiteurs les plus efficaces (**Figure 3.10**).



**Figure 3.10**

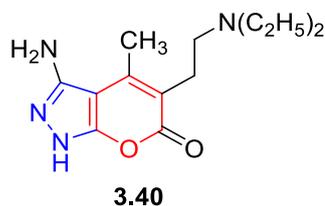
<sup>184</sup> Y. Erugu, B. Sangepu, K. Varre, R. Pamanji, Y. Bomma, V. R. Janapala, V. Srinivasarao, P. Tigulla, V. R. Jetti, *World J. Pharm Pharm Sci.* **2014**, *3*, 1895.

<sup>185</sup> D. Capodanno, J. L. Ferreira, D. J. Angiolillo, *J. Thrombosis Haemostasis*, **2013**, *11*, 316.

<sup>186</sup> L. J. Huang, M. J. Hour, C. M. Teng, S. C. Kuo, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. **1992**, *40*, 2547.

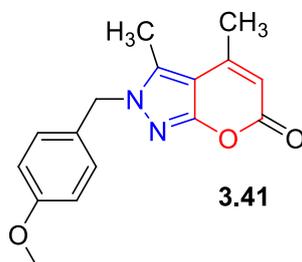
### III.2.5 ACTIVITE VASODILATATRICE

Quelques dérivés de 5-aminoéthylpyrano[2,3-c]pyrazoles ont été préparé par Sato et coll.<sup>187</sup> Le composé **3.40** s'avère être un agent hypotensif, vasodilatateur et hypoglycémiant (**Figure 3.11**).



**Figure 3.11**

Yu et coll.<sup>188</sup> ont démontré les effets pharmacologiques du 2-(4'méthoxyphénylméthyl)-3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6(2H)-one **3.40** et du 2-(2'-thiénylméthyl)-3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6(2H)-one **3.41** sur l'aorte thoracique d'un rat. Les deux composés ont détendu l'aorte en supprimant l'afflux du  $Ca^{2+}$  à travers les canaux calciques (**Figure 3.12**).



**Figure 3.12**

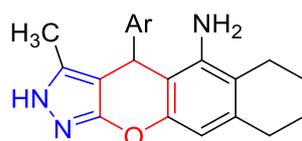
### III.2.6 ACTIVITE INHIBITRICE DE L'ACETYLCHOLINESTERASE (AChE)

Khoobi et coll.<sup>189</sup> ont synthétisé une nouvelle série de molécules hybrides **3.42** inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE), en remplaçant le noyau benzénique de la Tacrine par un aryl-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole (**Figure 3.13**). La plupart des composés cibles a montré une activité puissante.

<sup>187</sup> Y. Sato, Y. Shimoji, S. Kamakura, H. Takagi, *Japan. Kokai*, **1975**, 75151896, *Chem. Abstr*, **1976**, *84*, 164771.

<sup>188</sup> S. M. Yu, S-C. Kuo, L-J. Huang, S. M. Sun, T-F. Huang, C-M. Teng, *J. Pharm.Pharmacol.*, **1992**, *44*, 667.

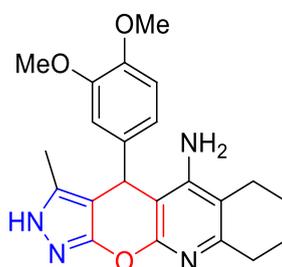
<sup>189</sup> M. Khoobi, F. Ghanoni, H. Nadri, A. Moradi, M. P. Hamedani, F. H. Moghadam, S. Emami, M. Vosooghi, R. Zadmand, A. Foroumadi, A. Shafiee, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *89*, 296.



3.42

Figure 3.13

M. Khoobi et coll.<sup>190</sup> ont également synthétisé de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. L'étude a montré que le composé **3.43** ( $IC_{50} = 0.19 \pm 0.01 \mu M$ ) étant un inhibiteur plus actif que le médicament de référence la Tacrine ( $IC_{50} = 0.28 \pm 0.02 \mu M$ ), possède un effet neuroprotecteur significatif (Figure 3.14).



3.43

Figure 3.14

### III.3 METHODES DE SYNTHESE DES PYRANO[2,3-C]PYRAZOLES

Grâce à l'intérêt suscité par cette grande classe de composés, une grande variété de conditions réactionnelles a été mise au point. La littérature révèle l'utilisation de trois stratégies de synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles.

#### III.3.1 SYNTHESE A DEUX COMPOSANTS DES PYRANO [2,3-C] PYRAZOLES

La première synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles a été effectuée par une réaction entre le 3-méthyl-1-phénylpyrazolin-5-one et le tétracyanoéthylène.<sup>191</sup> H. Otto et ses collaborateurs ont rapporté une réaction à deux composants de type Michael entre le 4-aryliène-1-phényl-1H-pyrazol-5-one et le malononitrile aboutissant à divers 4-aryl-4H-

<sup>190</sup> M. Khoobi, F. Ghanoni, H. Nadri, A. Moradi, M. P. Hamedani, F. H. Moghadam, S. Emami, M. Vosooghi, R. Zadmard, A. Foroumadi, A. Shafiee, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *89*, 296.

<sup>191</sup> H. Junek, H. Aigner, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 914.

pyrano[2,3-c]pyrazoles en présence d'une base comme catalyseur (**Schéma 3.1**).<sup>192</sup> Aussi, plusieurs groupes ont montré que des bases faibles peuvent également être utilisées pour ce type de cyclisation.

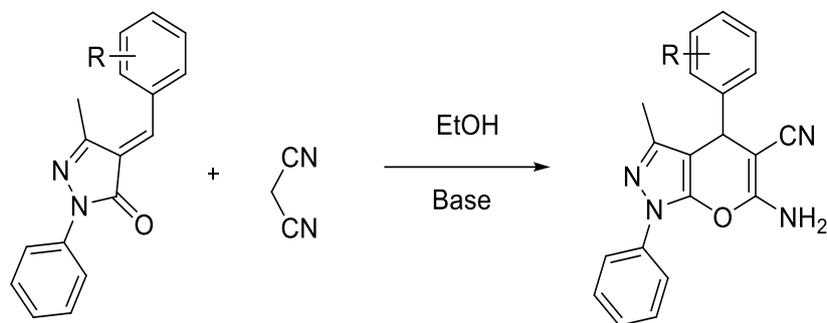


Schéma 3.1

Par la suite, les dérivés des pyranopyrazoles 4-alkyl et 4-aryl ont été synthétisés par la réaction du 3-méthyl-1H-pyrazol-5-one et de 18 dérivés arylidènemalononitriles (**Schéma 3.2**).<sup>193</sup>

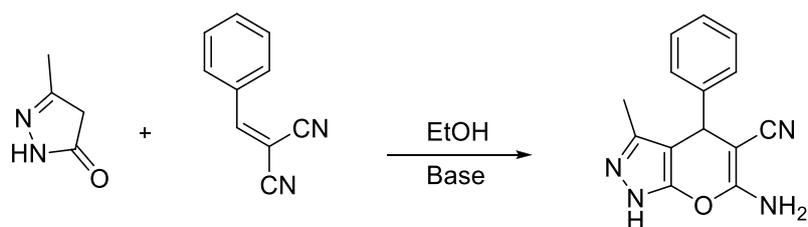


Schéma 3.2

Y. Peng et coll.<sup>194</sup> ont mis au point une réaction à deux composants comportant la condensation de dérivés pyranes et d'hydrate d'hydrazine afin d'obtenir les pyranopyrazoles désirés. La réaction est favorisée par une combinaison irradiations micro-ondes et ultrasons (CMUI).

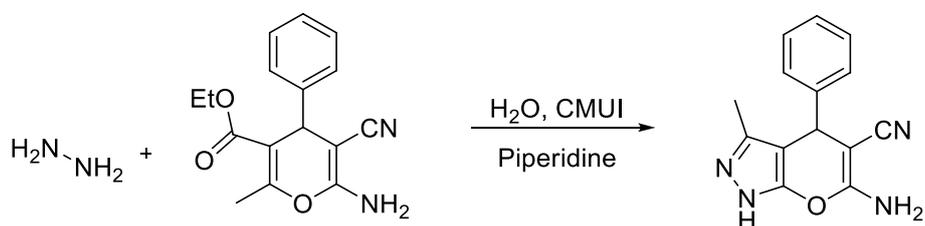


Schéma 3.3

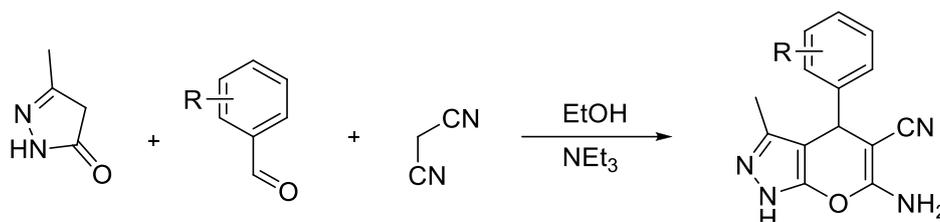
<sup>192</sup> a) H. H. Otto, *Arch. Pharm.* **1974**, *307*, 444; b) H. H. Otto, H. Schmelz, *Arch. Pharm.* **1979**, *312*, 478; c) F. F. Abdel-Latif, *Z. Naturforsch. B*, **1990**, *45*, 1675. d) V. D. Dyachenko, E. B. Rusanov, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **2004**, *40*, 231.

<sup>193</sup> a) L. G. Sharanina, V. P. Marstupa, Yu. A. Sharanin, *Khim. Geterosykl. Soedin.* **1980**, *10*, 1420. b) G. Tacconi, G. Gatti, G. Desimoni, *J. Prakt. Chem.* **1980**, *322*, 831; c) L. A. Rodinovskaya, A. V. Gromova, A. M. Shestopalov, V. N. Nesterov, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed. (Engl. Transl.)* **2003**, *52*, 2207.

<sup>194</sup> Y. Peng, G. Song, R. Dou, *Green Chem.* **2006**, *8*, 573.

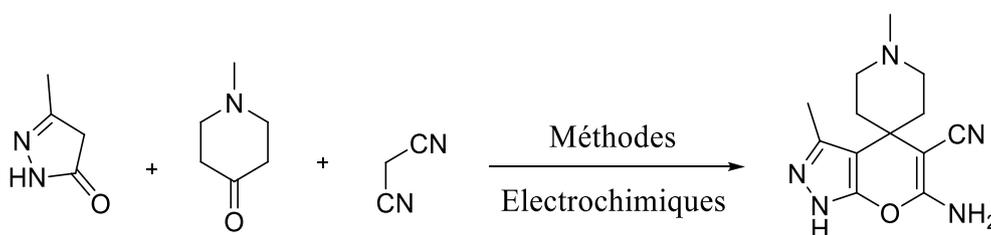
### III.3.2 SYNTHÈSE A TROIS COMPOSANTS DES PYRANO[2,3-C]PYRAZOLES

L'approche la plus commune et la plus pratique d'obtention de divers pyranopyrazoles est la réaction à trois composants (3CR)<sup>195</sup> entre l'aldéhyde, le malononitrile et le pyrazole-5-one catalysée par une base. Ce protocole a d'abord été développé par Yu. A. Sharanin et coll.<sup>161a</sup> en utilisant la triéthylamine comme catalyseur dans l'éthanol (**Schéma 3.4**). Ensuite, S. Laufer et coll. ont modifié ce protocole afin d'aboutir à une large bibliothèque de pyranopyrazoles.<sup>161e</sup>



**Schéma 3.4**

A. M. Shestopalov et coll.<sup>196</sup> ont rapporté la synthèse des spiro-pyrazolopyranes via une condensation à trois composants entre le pyrazol-5-one, la N-méthylpipéridone et le malononitrile dissous dans l'éthanol absolu (**Schéma 3.5**). Cette réaction a lieu par des procédés électrochimiques sous une atmosphère inerte.



**Schéma 3.5**

<sup>195</sup> a) Yu. A. Sharanin, L. G. Sharanina, V. V. Puzanova, *J. Org. Chem. USSR. (Engl. Transl.)* **1983**, 2291; b) G. V. Klokol, S. G. Krivokolysko, V. D. Dyachenko, V. P. Litvinov, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1999**, 35, 1183; c) A. M. Shestopalov, A. P. Yakubov, D. V. Tsyganov, Yu. M. Emel'yanova, V. N. Nesterov, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **2002**, 38, 1180; d) V. D. Dyachenko, A. N. Chernega, *Russ. J. Gen. Chem. (Engl. Transl.)* **2005**, 75, 952. e) F. Lehmann, M. Holm, S. Laufer, *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 364.

<sup>196</sup> a) A. M. Shestopalov, Yu. M. Emeliyanova, A. A. Shestopalov, L. A. Rodinovskaya, Z. I. Niazimbetova, D. H. Evans, *Org. Lett.* **2002**, 4, 423; b) A. M. Shestopalov, Yu. M. Emeliyanova, A. A. Shestopalov, L. A. Rodinovskaya, Z. I. Niazimbetova, D. H. Evans, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7491.

Une série de spiro-pyranopyrazoles a été synthétisée par la réaction à trois composants du pyrazol-5-one, du malononitrile et des cétones cycliques catalysée par une base en utilisant des méthodes électrochimiques (**Schéma 3.6**).<sup>197</sup>

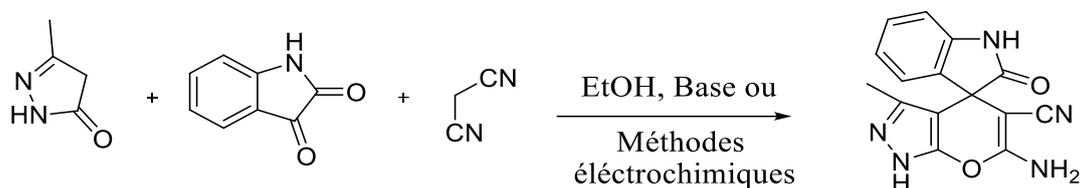


Schéma 3.6

Nouvellement, k. Eskandari et coll.<sup>198</sup> ont rapporté la synthèse d'une série de nouveaux dérivés de dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles en employant le carbonate de sodium silice (SSC) comme catalyseur (**Schéma 3.7**). Les composés désirés ont été obtenus avec de bons à excellents rendements variant entre 86% et 94% au bout de 25-30 min.

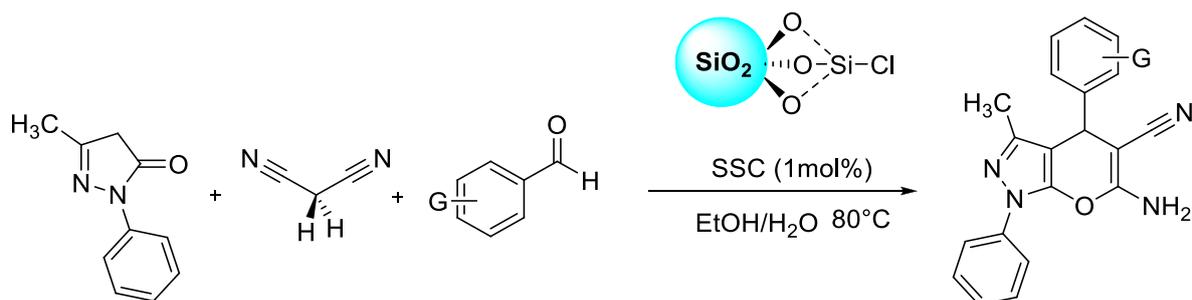


Schéma 3.7

### III.3.3 SYNTHÈSE A QUATRE COMPOSANTS DES PYRANO[2,3-C]PYRAZOLES

#### III.3.3.1 CATALYSE EN PRESENCE D'ACIDES DE BRÖNSTED

P. Prasanna et coll.<sup>199</sup> ont préparé une bibliothèque de 4*H*-pyrano[2,3-*c*]pyrazole-6-amines avec un excellent rendement en utilisant la *L*-proline comme catalyseur. La condensation des quatre composants : l'hydrazine, les composés β-dicarbonylés, les nitriles et

<sup>197</sup> a) E. A. A. Hafez, F. M. A. Galil, S. M. Sherif, M. H. J. Elnagdi, *Het. Chem.* **1986**, *23*, 1375. b) R. Gr.Redkin, L. A. Shemchuk, V. P. Chernykh, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11444; c) Y. M. Litvinov, V. Yu. Mortikov, A. M. J. Shestopalov, *Comb. Chem.* **2008**, *10*, 741; d) M. N. Elinson, A. S. Dorofeev, F. M. Miloserdov, G. I. Nikishin, *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 47.

<sup>198</sup> K. Eskandari, B. Karami, S. Khodabakhshi, *Catal. Commun.*, **2014**, *54*, 124.

<sup>199</sup> P. Prasanna, S. Perumal, J. C. Menéndez, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 1292.

les dialkyl acétylènedicarboxylates, effectuée au reflux de l'eau, génère la formation des deux noyaux (**Schéma 3.8**).

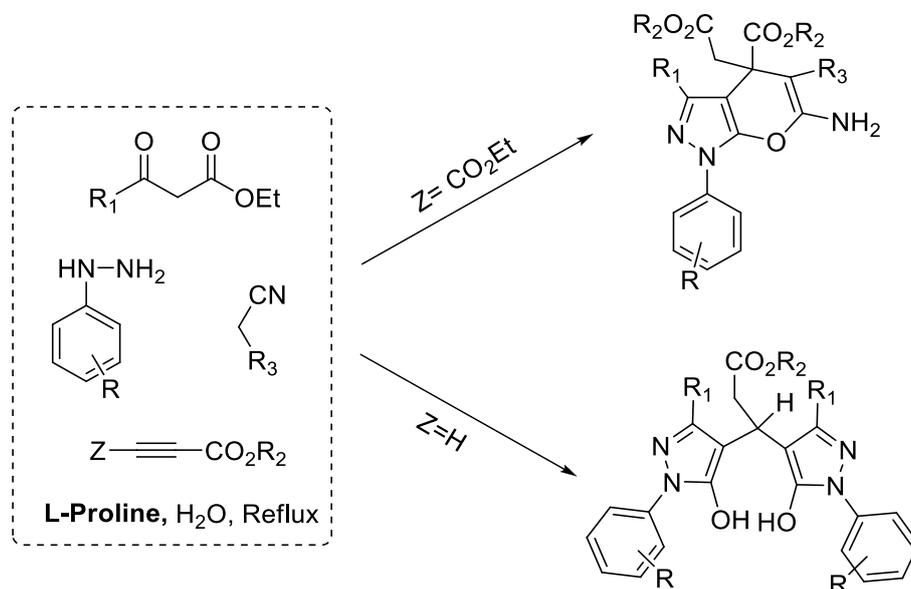


Schéma 3.8

### III.3.3.2 CATALYSE EN PRESENCE D'UNE BASE DE LEWIS

Litvinov et coll.<sup>200</sup> ont décrit une nouvelle synthèse à quatre composants de spiro-6-amino-2*H*, 4*H*-pyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitriles à partir d'aldéhydes aromatiques (ou de cétones hétérocycliques), du malononitrile, du β-cétoesters, et d'hydrate d'hydrazine (**Figure 3.9**). La réaction est réalisée au reflux de l'eau en présence de la triéthylamine et fournit les 2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles en une seule étape avec de bons rendements.

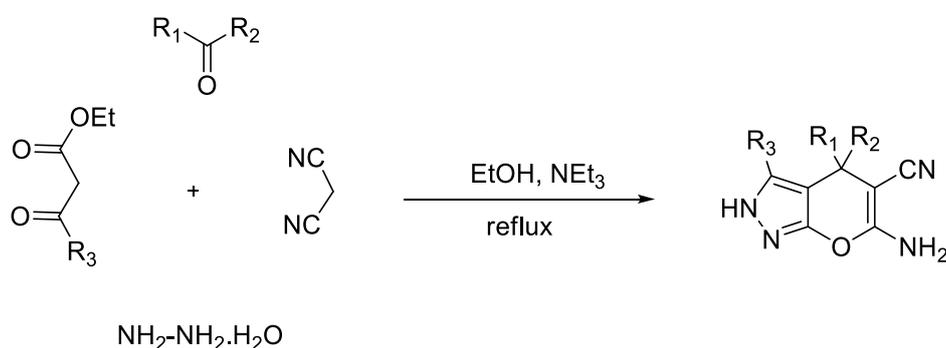


Figure 3.9

<sup>200</sup> Y. M. Litvinov, A. A. Shestopalov, L. A. Rodinovskaya, A. M. Shestopalov, *J. Comb. Chem.*, **2009**, *11*, 914.

J. Feng et coll.<sup>201</sup> ont rapporté une procédure simple et efficace pour la synthèse des dérivés spiro[indoline-3,4-pyrano[2,3-c]pyrazole] par la réaction *one pot* de l'isatine, du malononitrile (ou du cyanoacétate d'éthyle), d'hydrate d'hydrazine (ou Phénylhydrazine) et des composés 1,3-dicarbonylés à 60°C dans l'EtOH en utilisant la 4-diméthylaminopyridine (4-DMAP) en tant que catalyseur (**Schéma 3.10**). Cette méthode offre plusieurs avantages, notamment de bons rendements compris entre 75% et 87%.

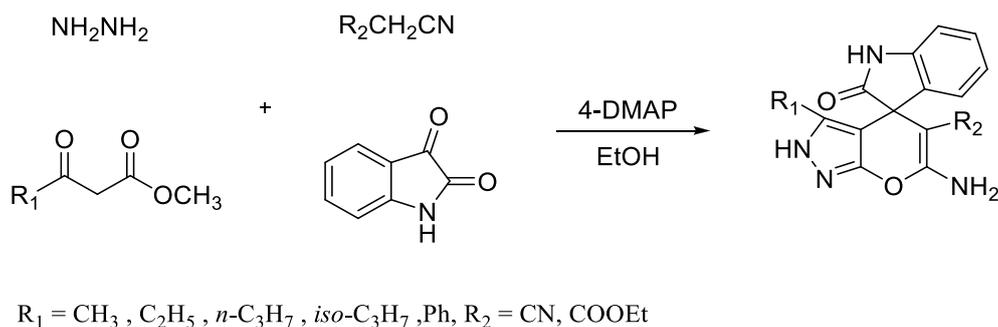


Schéma 3.10

### III.3.3.3 CATALYSE EN PRESENCE D'UNE BASE DE BRÖNSTED

L'exemple rapporté par H. Kiyani et coll.<sup>202</sup> met en jeu la synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles à quatre composants faisant intervenir un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle, le malononitrile et l'hydrate d'hydrazine (ou la phénylhydrazine) en présence du benzoate de sodium en tant que catalyseur basique (**Schéma 3.11**). La réaction est réalisée dans l'eau à température ambiante pendant 30 à 60 min et aboutit aux produits désirés avec de très bons rendements variant entre 78% et 94%.

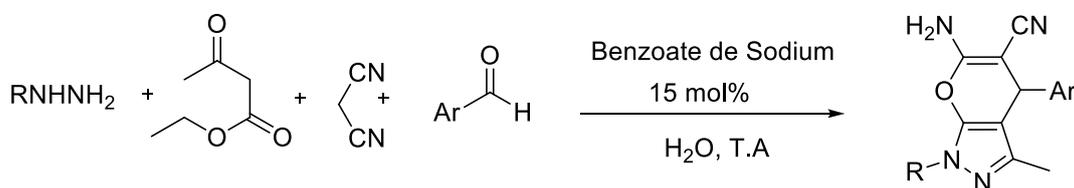


Schéma 3.11

<sup>201</sup> J. Feng, K. Ablajan, A. Sali, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 484.

<sup>202</sup> H. Kiyani, H. A. Samimi, F. Ghorbani, S. Esmaili, *Curr. Chem. Lett.*, **2013**, 2, 197.

### III.3.3.4 CATALYSE EN PRESENCE DE NANOPARTICULES

Une nouvelle approche de la synthèse des pyranopyrazoles à quatre composants a été réalisée utilisant les nanoparticules de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  en tant que catalyseur hétérogène.<sup>203</sup> La réaction implique la condensation de l'acétoacétate d'éthyle, d'hydrate d'hydrazine, d'aldéhydes (ou de cétones) et du malononitrile dans l'eau à température ambiante, pour conduire aux pyranopyrazoles correspondants avec des rendements variant entre 88% et 97% et des temps de réaction compris entre 1 min et 5 min. Notons que la réaction reprise dans les mêmes conditions, sans l'emploi de catalyseur, a abouti aux mêmes composés dans un temps de réaction de 8h.

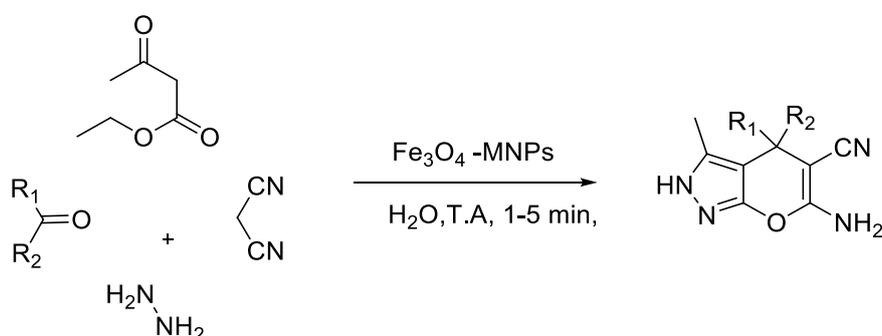


Schéma 3.12

Saha et coll.<sup>204</sup> ont développé une procédure facile et efficace pour la synthèse des dérivés des pyrano[2,3-c]pyrazoles et des dérivés de la benzylpyrazolyl coumarine en utilisant des nanoparticules de  $\text{ZrO}_2$  comme catalyseur à température ambiante (Schéma 3.13). Les réactions sont très rapides et à haut rendement. L'activité catalytique des nanoparticules de  $\text{ZrO}_2$  reste constante même après le dixième cycle.

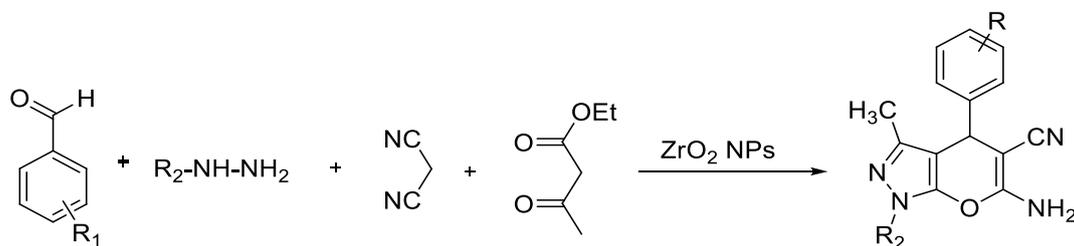


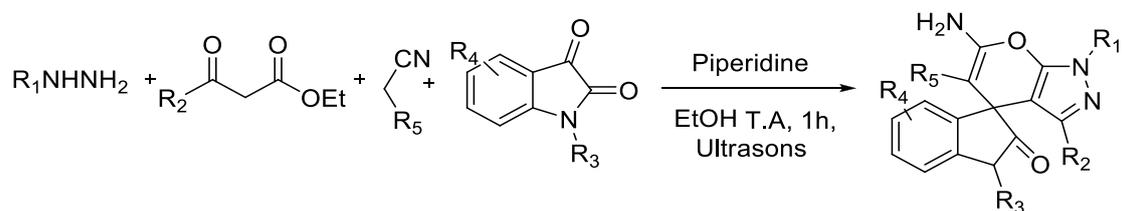
Schéma 3.13

<sup>203</sup> M. Abd El Aleem, Ali. El-Remaily, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 2971.

<sup>204</sup> A. Saha, S. Payra, S. Banerjee, *Green Chem.*, **2015**, 17, 2859.

### III.3.3.5 SYNTHÈSE DES PYRANO[2,3-C]PYRAZOLES SOUS IRRADIATION ULTRASONS

Yi Zou et coll.<sup>205</sup> ont proposé la synthèse des dérivés de spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazoles] par la réaction à quatre composants d'hydrazine, d'un  $\beta$ -cétoester, de l'isatine et du malononitrile (ou du cyanoacétate d'éthyle) catalysée par la pipéridine, sous irradiation ultrasons, avec des rendements variant entre 68% et 93% (**Schéma 3.14**). Cette synthèse a été établie par le processus de chimie GAP (Groupe-Adjoint-Purification) évitant ainsi les méthodes de purifications traditionnelles par chromatographie ou par recristallisation.



**Schéma 3.14**

### III.3.3.6 SYNTHÈSE DES PYRANO[2,3-C]PYRAZOLES SOUS IRRADIATION MICRO-ONDES

X. Yang et coll.<sup>206</sup> ont décrit la synthèse d'une nouvelle série de dérivés *2H,4H*-dihydro-pyrano[2,3-c]pyrazoles et *1H,4H*-dihydro-pyrano[2,3-c]pyrazoles avec des rendements compris entre 48% et 95% (**Schéma 3.15**). La réaction est effectuée sans l'emploi de catalyseur sous irradiation micro-ondes.

<sup>205</sup> Y. Zou, Y. Hu, H. Liu, D. Shi, *ACS Comb. Sci.*, **2012**, *14*, 38.

<sup>206</sup> X-H. Yang, P-H. Zhang, Z-M. Wang, F. Jing, Y-H. Zhou, L-H. Hu, *Ind. Crop. Prod.*, **2014**, *52*, 413.

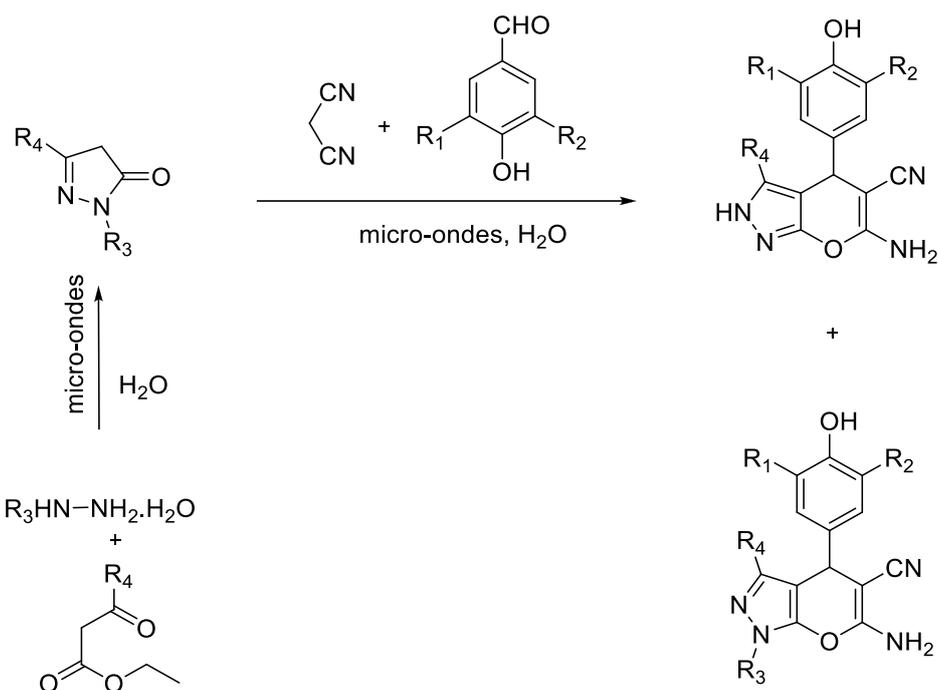


Schéma 3.15

### III.3.3.7 BIOCATALYSE

Récemment, Pranjal P. Bora et coll.<sup>207</sup> ont rapporté la première réaction à quatre composants biocatalytique en synthèse organique. La lipase d'*Aspergillus Niger* a été employée avec succès comme catalyseur (**Schéma 3.16**). La réaction fournit les dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles correspondants avec des rendements variant entre 73% et 98% et des temps de réactions compris en 1h et 3h30 dans le cas de l'utilisation des aldéhydes. En outre, l'utilisation des cétones prolonge le temps de la réaction jusqu'à 50h.

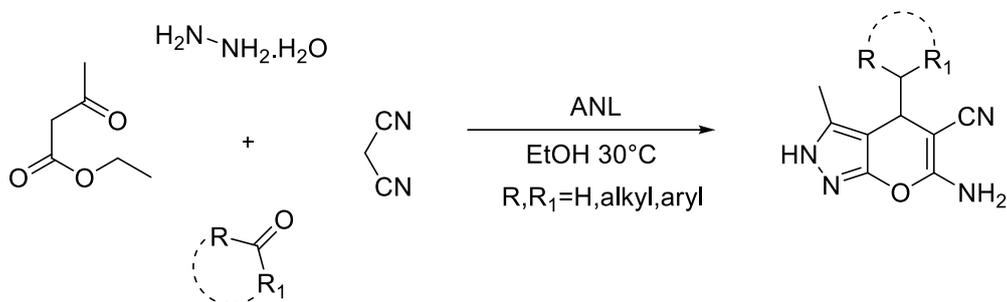
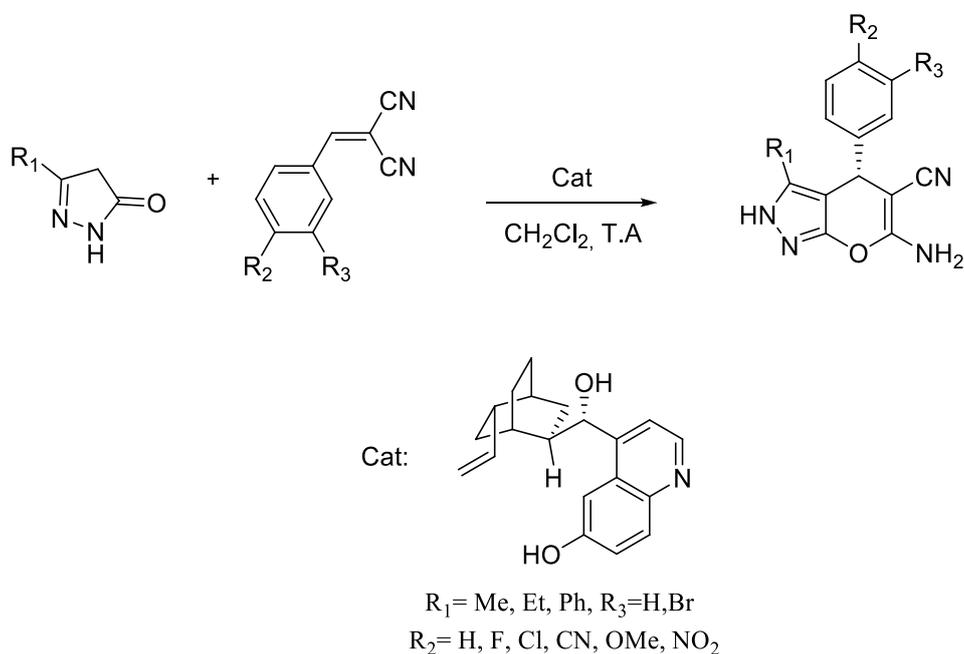


Schéma 3.16

<sup>207</sup> P. P. Bora, M. Bihani, G. Bez, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **2013**, 92, 24.

### III.3.4 SYNTHÈSE ASYMETRIQUE DES PYRANO[2,3-C]PYRAZOLES

Sanjib Gogoi et coll.<sup>208</sup> ont mis au point le premier procédé énantiosélectif pour la synthèse des dérivés 6-amino-5-cyanodihydropyrano[2,3-c]pyrazoles par la réaction du 2-pyrazoline-5-one et du benzylidènemalononitrile, catalysée par l'alcaloïde du quinquina (**Schéma 3.17**). La réaction peut également être effectuée dans un mode à trois composants ou à quatre composants via la formation *in situ* de ces deux composants à partir de produits de départ simples et facilement disponibles. Les produits désirés ont été obtenus avec d'excellents rendements et une énantiosélectivité de médiocre à excellente (allant jusqu'à ee > 99%).



**Schéma 3.17**

Très récemment, Yetra et coll.<sup>209</sup> ont proposé la synthèse énantiosélective des pyranopyrazoles qui consiste en une réaction entre des pyrazolones et des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés en passant par l'intermédiaire chiral acyl azolium dans des conditions oxydantes (**Schéma 3.18**). Les produits désirés sont obtenus avec des rendements modérés à bons variant entre 49% et 82% et une excellente énantiosélectivité (avec un excès énantiomérique compris entre 88% et 98%).

<sup>208</sup> S. Gogoi, C-G. Zhao, *tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2252.

<sup>209</sup> S. R. Yetra, S. Mondal, E. Suresh, A. T. Biju, *Org.Lett.*, **2015**, 17, 1417.

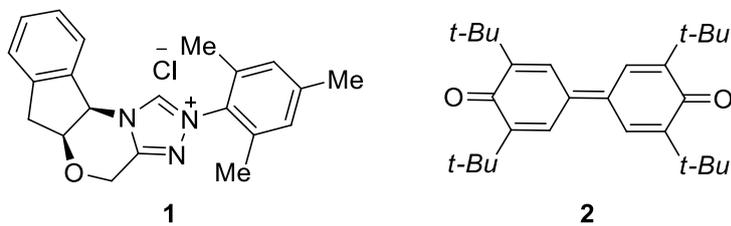
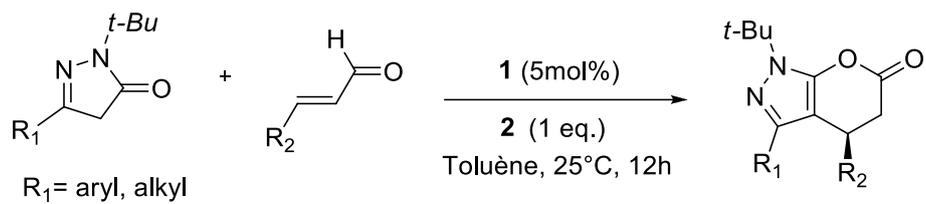
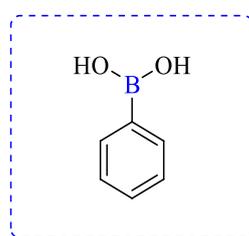


Schéma 3.18

### III.4 RESULTATS ET DISCUSSION

Dans la continuité de nos efforts fournis dans le souci de développer de nouvelles procédures pour la synthèse de composés hétérocycliques biologiquement actifs, nous avons procédé à la synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles en faisant réagir en « one-pot » quatre composants l'hydrate d'hydrazine, l'acétoacétate d'éthyle, un aldéhyde aromatique et le malononitrile en présence de deux nouveaux catalyseurs facilement disponibles, peu coûteux et peu toxiques, l'acide phénylboronique et la triphénylphosphine. Ces derniers ont fait l'objet d'une étude qui permet de déterminer leur influence sur cette réaction.

#### III.4.1 ETUDE DE LA CATALYSE PAR L'ACIDE PHENYLBORONIQUE



ACIDE  
PHENYLBORONIQUE

De nos jours, la chimie du bore est très répandue notamment dans la synthèse de nouveaux médicaments. Parmi les composés où le bore est incorporé, l'acide phénylboronique, grâce à ses propriétés d'acide de Lewis faible ( $pK_a=8.9$ ), à sa réactivité douce, ajoutées à sa stabilité et à sa manipulation facile, à sa basse toxicité et à sa biodégradabilité favorable à l'environnement, représente un outil efficace dans les procédures de synthèse acido-catalysée.

Les organoboranes en général et l'acide phénylboronique en particulier ont été utilisés comme catalyseurs dans plusieurs processus synthétiques tels que la condensation aldolique de Mukayama et l'amidation des acides carboxyliques. Ils ont également été employés dans la cycloaddition asymétrique de Diels-Alder et dans les réactions d'allylation énantiosélectives.<sup>210</sup>

Plus récemment, l'acide phénylboronique a été utilisé par notre équipe dans la réaction de Hantzsch<sup>156</sup> et dans celle de Biginelli<sup>211</sup> comme un catalyseur accessible et facile à manipuler.

<sup>156</sup> A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Synlett.*, **2008**, 4, 509.

<sup>210</sup> K. Ishiara, D. G. Hall, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, 377.

<sup>211</sup> A. Debache, B. Boumoud, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5697.

Pour notre part, nous avons intégré l'acide phénylboronique comme un nouveau catalyseur dans la synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles qui consiste en la condensation de l'hydrate d'hydrazine **1a**, l'acétoacétate d'éthyle **2**, un aldéhyde aromatique **3** et le malononitrile **4** (Schéma 3.19).

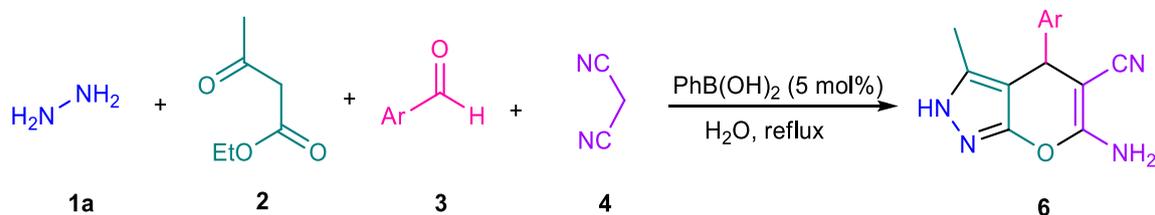


Schéma 3.19

Comme les essais préliminaires dans H<sub>2</sub>O étaient concluants, nous avons d'emblée choisi de travailler dans ce solvant universel qui correspond à notre approche respectueuse de l'environnement dans la synthèse des hétérocycles.

Afin de déterminer l'efficacité catalytique de l'acide phénylboronique, nous avons étendu notre étude en faisant varier sa concentration. Nous avons constaté que l'utilisation de 5 mol% de l'acide phénylboronique offre le produit désiré avec un très bon rendement (82%). Par ailleurs, l'augmentation de la quantité du catalyseur décroît légèrement le rendement. En présence d'une quantité catalytique de 10 mol%, nous avons obtenu un rendement de 79% et l'utilisation de 20 mol% et de 30 mol% du catalyseur donne respectivement un rendement de 72% et 76% (tableau 3.1).

Tableau 3.1 : Optimisation de la réaction : Effet du catalyseur

Entrée	Catalyseur (mol %)	Température	Temps (h)	Rdt%
1	5	reflux	3	<b>82</b>
2	10	reflux	3	79
3	20	reflux	3	72
4	30	reflux	3	76

Benzaldéhyde / acétoacétate d'éthyle / malononitrile/ hydrazine/PhB(OH)<sub>2</sub>: 1/1/1/1

En nous basant sur les résultats cités ci-dessus, nous déduisons que les conditions réactionnelles optimales pour cette synthèse ont été déterminées à 5 mol% de l'acide phénylboronique au reflux de l'eau.

**Tableau 3.2 :** Synthèse des dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles **6a-q** par la condensation des aldéhydes, de l'acétoacetate d'éthyle le malononitrile et l'hydrazine catalysée par  $PhB(OH)_2$  (0.05 mol).

Entrée	Produit	Ar	Temps (h)	Rdt (%)	T.fus (C°)
1	<b>6a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3	82	242-244
2	<b>6b</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	72	166-168
3	<b>6c</b>	2-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	84	228-230
4	<b>6d</b>	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	88	224-226
5	<b>6e</b>	2-thiényl	2	74	252-254
6	<b>6f</b>	2-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	81	240-242
7	<b>6g</b>	3-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	84	188-190
8	<b>6h</b>	4-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	96	244-246
9	<b>6i</b>	4-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	94	206-208
10	<b>6j</b>	2-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	85	262-264
11	<b>6k</b>	4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	75	226-228
12	<b>6l</b>	4-(Br)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	93	258-260
13	<b>6m</b>	4-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	77	232-234
14	<b>6n</b>	2-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	75	238-240
15	<b>6o</b>	4-B(OH) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1.5	83	+300
16	<b>6p</b>	4-(CH <sub>3</sub> O)-3-B(OH) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1.5	80	+300
17	<b>6q</b>	2-thiényl-5-B(OH) <sub>2</sub>	2	89	+300

Compte tenu de ces résultats, il nous a semblé intéressant de réaliser une étude plus poussée de façon à rendre cette réaction applicable à une plus grande variété de substrats.

En effet, toute une librairie d'aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques substitués a été employée. D'après les essais qui ont été entrepris avec les aldéhydes portant des groupements électro-donneurs et des groupements électro-attracteurs, nous avons constaté que quelle que soit la nature des substituants portés par le noyau aromatique, nous avons obtenu de très bons rendements (72 -96%) et des temps de réactions relativement courts (1-3h). Aussi, nous avons remarqué que l'introduction d'un substituant en position ortho, méta ou para sur le cycle aromatique semble affecter les rendements de la réaction. L'utilisation du 4-nitrobenzaldéhyde donne un rendement supérieur (96%) à celui du 3-nitrobenzaldéhyde et du 2-nitrobenzaldéhyde qui est estimé à 84% et 81% respectivement. Avec ces résultats encourageants, nous avons

extrapolé la méthode au cas des aldéhydes borylés et nous avons obtenu de très bons rendements (tableau 3.2, entrées 15-17).

Le mécanisme plausible que nous proposons ci-dessous est caractérisé par la formation de deux intermédiaires importants **1** et **2**. L'intermédiaire **1** est le résultat de la réaction de Knoevenagel entre l'aldéhyde aromatique et le malononitrile. L'intermédiaire **2** résulte de la condensation de l'hydrazine et de l'acétoacétate d'éthyle. Une condensation entre l'intermédiaire **2** et l'intermédiaire **1** conduit au produit attendu **6**.

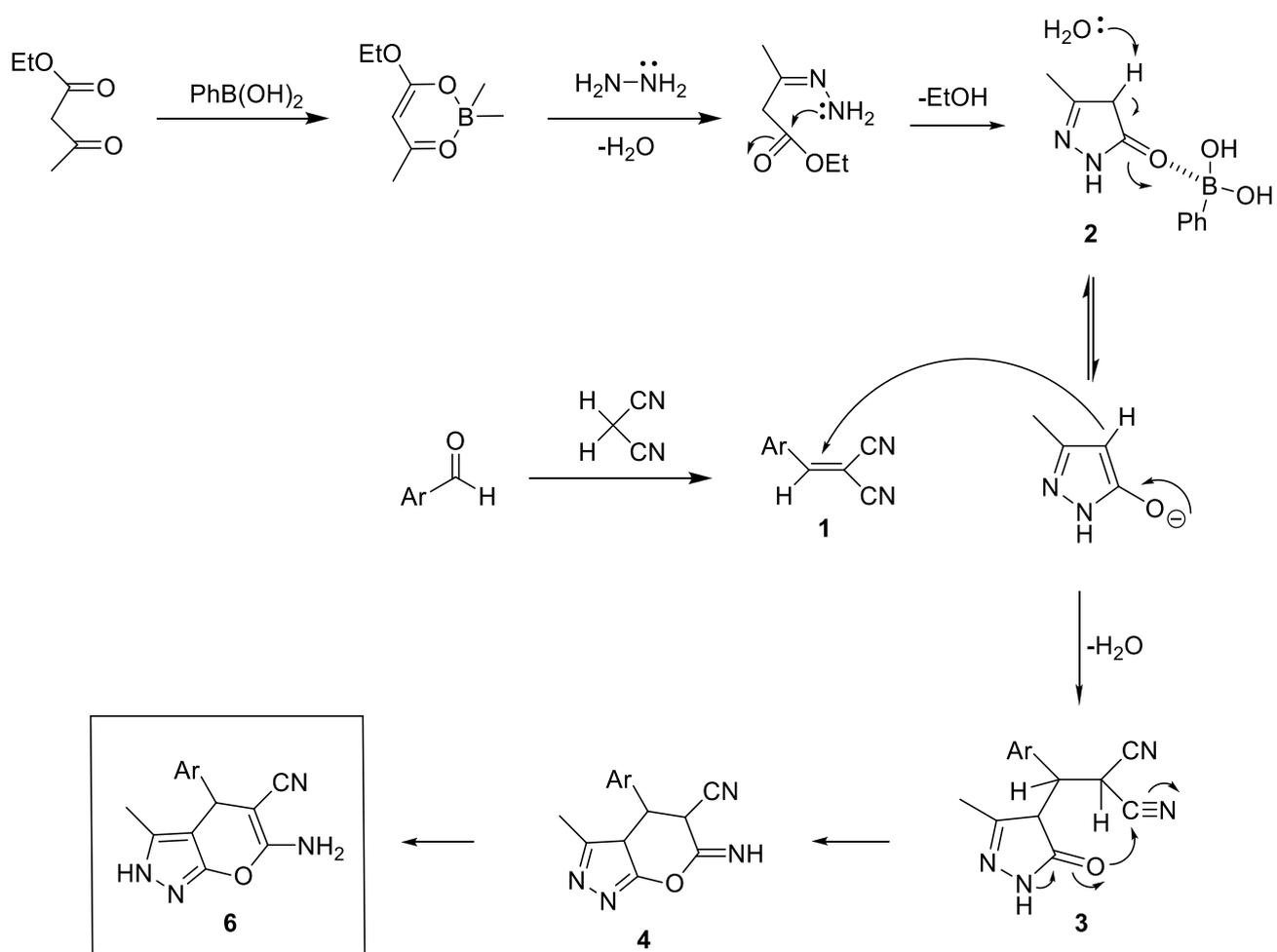


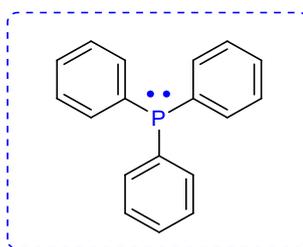
Schéma 3.20

**Tableau 3.3** : Comparaison de  $PhB(OH)_2$  avec quelques catalyseurs de type acide de Lewis.

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps	Rdt (%)
1	Sans cat. <sup>212</sup>	CH <sub>3</sub> CN	T.A	12h	58-79
2	CsF (5 mol%) <sup>213</sup>	EtOH	reflux	1-10h	58-80
3	$PhB(OH)_2$ (5 mol%)	H <sub>2</sub> O	reflux	1-3h	72-96
4	H <sub>4</sub> [SiW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> ] (2 mol%) <sup>214</sup>	-	60°C	10 min	58-96
5	I <sub>2</sub> (5 mol%) <sup>215</sup>	H <sub>2</sub> O	T.A	5-10 min	80-90

### III.4.2 ETUDE DE LA CATALYSE PAR LA TRIPHENYLPHOSPHINE

La triphénylphosphine (ou triphénylphosphane) est un composé organophosphoré de formule  $P(C_6H_5)_3$ , largement utilisé dans la synthèse des composés organiques et organométalliques. C'est un composé relativement stable qui existe sous la forme d'un solide cristallin à température ambiante et qui se dissout dans les solvants non polaires comme le benzène.

Triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>)

La Triphénylphosphine a été utilisée comme catalyseur dans plusieurs réactions.<sup>216</sup> Dans notre laboratoire, ce catalyseur a été appliqué avec succès dans les réactions à composants multiples « Biginelli<sup>72</sup> et Hantzsch<sup>157</sup> » et aussi dans la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes.

<sup>212</sup> A. Shaabani, A. Sarvary, A. H. Rezayan, S. Keshipour, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3492.

<sup>213</sup> V. N. Bhosale, J. A. Angulwar, G. S. Khansole, G. S. Waghmare, *Journal of Chemical and pharmaceutical Research*, **2001**, *6*, 733.

<sup>214</sup> H. V. Chavan, S. B. Bahar, R. U. Hoval, B. P. Bandgar, *Bull. Korean Chem.Soc.*, **2001**, *32*, 363.

<sup>215</sup> M. B. M. Reddy, M. A. Pasha, *Indian. J. Chem.*, **2012**, *51*, 537.

<sup>216</sup> (a) C. Gimbert, M. Lumbierres, C. Marchi, M. Moreno-Manas, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8598. (b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, A. D. Krishna, C. Surech Reddy, A. V. Narsaiah, *J. Mol. Catal.*, **2007**, *261*, 93. (c) L. Nicolas, P. Angibaud, I. Stansfield, L. Meerpoel, S. Reymond, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 849. (d) L. Bai, L. Zhang, Y. Liu, X. Pan, Z. Cheng, X. Zhu, *Polym. Chem.*, **2013**, *4*, 3069.

Dans le prolongement de notre recherche des procédures nouvelles, efficaces, peu coûteuses et respectueuses de l'environnement, nous rapportons l'utilisation de la triphénylphosphine comme un catalyseur efficace dans la préparation des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles en milieu aqueux.

Pour réaliser notre étude, nous avons utilisé comme modèle la réaction de condensation de l'hydrate d'hydrazine **1a**, l'acétoacétate d'éthyle **2**, le benzaldéhyde **3a** et malononitrile **4** dans les proportions respectives de 1/1/1/1 et en présence de 10 mol% du catalyseur (**Schéma 3.21**).

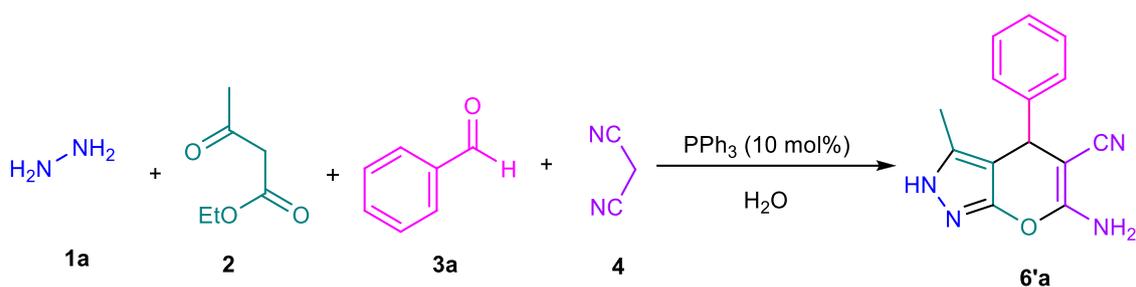


Schéma 3.21

Tout d'abord, nous avons examiné la réaction dans divers solvants tels que H<sub>2</sub>O, EtOH, EtOH / H<sub>2</sub>O (1/1), CH<sub>3</sub>CN et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à différentes températures: ambiante, 50°C et à reflux. Nous avons également effectué la réaction sans solvant à 80°C. Les résultats rapportés dans le tableau 3.4 montrent que le produit désiré **6'a** est obtenu avec des rendements variant entre 8% et 82%, la réaction au reflux de l'eau a donné le meilleur résultat avec un rendement de 82%.

Tableau 3.4 : Optimisation de la réaction : Effet du catalyseur et de la température

Entrée	Solvant	Catalyseur (mol %)	Temps (h)	Temperature (°C)	Rdt(%)
1	H <sub>2</sub> O	10	5	Ambiante	48
2	H <sub>2</sub> O	10	2	50	61
3	H <sub>2</sub> O	10	1	Reflux	<b>82</b>
4	EtOH	10	1	Reflux	76
5	EtOH/H <sub>2</sub> O	10	1	Reflux	67
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	1	Reflux	8
7	CH <sub>3</sub> CN	10	1	Reflux	27
8	-	10	1	80°C	79

Benzaldéhyde / acétoacétate d'éthyle / malononitrile/ hydrazine/PPh<sub>3</sub>: 1/1/1/0.1

Dans la deuxième étape, nous avons réalisé plusieurs manipulations dans le but de déterminer l'effet du catalyseur et sa quantité optimale. Nous avons effectué la condensation de l'hydrate d'hydrazine **1a**, l'acétoacétate d'éthyle **2**, le benzaldéhyde **3a** et malononitrile **4** en utilisant successivement 5 mol%, 20 mol%, 30 mol% puis 50 mol%. Les résultats résumés dans le tableau 3.5 montrent que les condensations à 5 mol%, 20 mol%, 30 mol% et 50 mol% de la triphénylphosphine offrent des rendements de 69%, 76%, 71% et 67% respectivement. Cependant, la condensation effectuée précédemment avec une quantité de 10 mol% a donné un rendement significativement plus élevé de 82%.

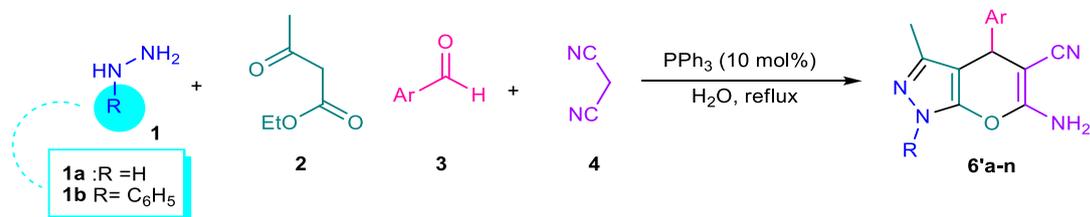
**Tableau 3.5** : Optimisation de la réaction : Effet du catalyseur

Entrée	Solvant	Catalyseur (mol%)	Temps (h)	Température (°C)	Rdt (%)
1	H <sub>2</sub> O	0	1	Reflux	59
2	H <sub>2</sub> O	5	1	Reflux	69
3	H <sub>2</sub> O	10	1	Reflux	<b>82</b>
4	H <sub>2</sub> O	20	1	Reflux	76
5	H <sub>2</sub> O	30	1	Reflux	71
6	H <sub>2</sub> O	50	1	Reflux	67

Benzaldéhyde / acétoacétate d'éthyle / malononitrile/ hydrazine/PPh<sub>3</sub>: 1/1/1/1 dans 5 ml H<sub>2</sub>O

Par conséquent, les conditions optimales pour cette réaction sont 10 mol % de la triphénylphosphine au reflux de l'eau.

Compte tenu de ces résultats, nous avons appliqué les conditions opératoires préalablement optimisées pour la synthèse de divers dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles parmi une gamme d'aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques substitués (**Schéma 3.22**).



**Schéma 3.22**

Dans le but d'accéder à une gamme des dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles plus étendue, nous avons appliqué ces mêmes conditions en changeant l'hydrazine par la phénylhydrazine. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 3.6.

**Tableau 3.6 :** Synthèse des dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles **6'a-v** par la condensation des aldéhydes, de l'acétoacetate d'éthyle le malononitrile et l'hydrazine ou la phénylhydrazine catalysée par PPh<sub>3</sub> (0.1 mol).

Entrée	produit	Ar	R	Temps (h)	Rdt (%)	T.fus (C°)
1	<b>6'a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1	82	242-244
2	<b>6'b</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0.5	67	168-170
3	<b>6'c</b>	2-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	1	78	228-230
4	<b>6'd</b>	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	1	73	222-224
5	<b>6'e</b>	2-SC <sub>4</sub> H <sub>3</sub>	H	0.5	79	236-238
6	<b>6'f</b>	2-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0.5	87	244-246
7	<b>6'g</b>	3-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0.5	84	188-190
8	<b>6'h</b>	4-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0.5	82	244-246
9	<b>6'i</b>	4-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	1	88	206-210
10	<b>6'r</b>	4-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2	63	220-222
11	<b>6's</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	87	168-170
12	<b>6't</b>	4-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	86	198-200
13	<b>6'u</b>	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	92	210-212
14	<b>6'v</b>	4-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	89	182-184
15	<b>6'w</b>	2-OH-3MeO-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	96	218-220

D'après les résultats obtenus, nous déduisons que les aldéhydes portant des groupements donneurs d'électrons et attracteurs d'électrons ont fourni les produits désirés avec de très bons rendements (tableau 3.6, entrées 1-10). Notons également que le meilleur rendement a été observé avec le 2-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde 96 % (tableau 3.6, entrée 15). Aussi, en faisant varier la nature des aldéhydes mis en jeu, nous constatons clairement que la position des substituants n'influe pas sur les rendements. A titre d'exemple, avec le 4-nitrobenzaldéhyde, le 3-nitrobenzaldéhyde et le 2-nitrobenzaldéhyde la réaction est achevée au bout de 30 min et donne des rendements similaires de 82%, 84% et 87% respectivement (tableau 3.6, entrées 8, 7 et 6). De même, un bon rendement est observé avec l'aldéhyde hétéroaromatique (tableau 3.6,

entrée 5). En outre, les réactions avec la phénylhydrazine donnent d'excellents rendements mais avec des temps de réactions plus longs (tableau 3.6, entrées 11-15).

Dans le schéma 3.23, nous proposons un mécanisme pour la formation des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles sur la base du caractère nucléophile de la  $\text{PPh}_3$  qui est capable d'attaquer les atomes de carbone électrophiles et de faciliter ainsi la réaction dans ses différentes étapes. Ce mécanisme se caractérise par la formation de deux intermédiaires clé **1** et **2**. L'intermédiaire **1** est le résultat de la réaction de Knoevenagel entre un aldéhyde aromatique et le malononitrile. La formation du benzylidène **1** est facilitée par le caractère nucléophile de la  $\text{PPh}_3$  qui permet la création d'entités capables d'arracher des protons et de créer ainsi les conditions idéales pour la réaction de Knoevenagel. L'intermédiaire **2** provient de la réaction classique de l'hydrazine (ou ses dérivés) avec des composés carbonylés qui est facilitée par la  $\text{PPh}_3$  pour les mêmes raisons qui ont été évoquées dans la formation de l'intermédiaire **1**. Après énolisation favorisée par le milieu, l'intermédiaire **2** réagit avec l'intermédiaire **1**, par une réaction de type Michaël. Suite à une cyclisation intramoléculaire et tautomérisation, l'intermédiaire **3** conduit au produit attendu **6'**.

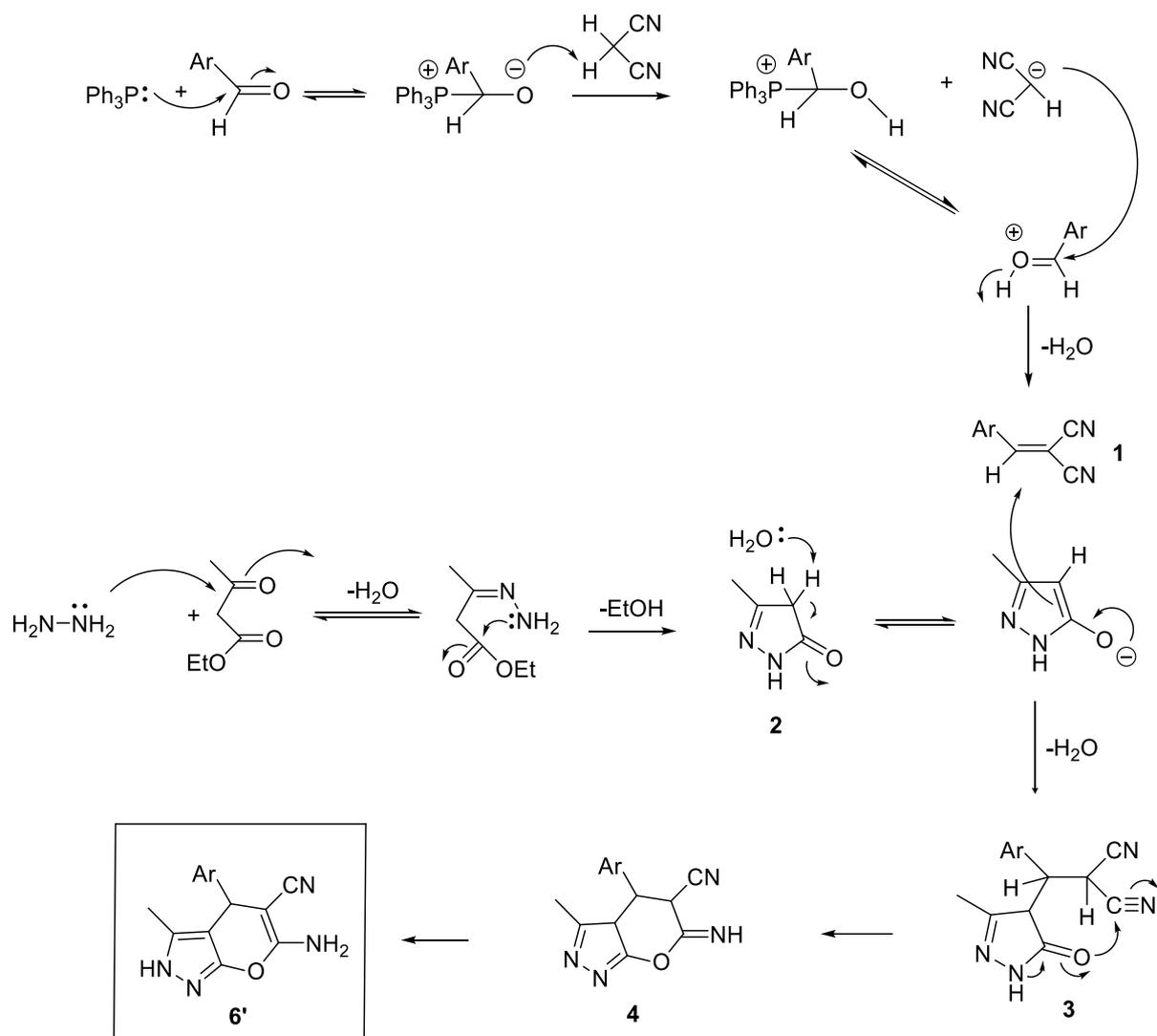


Schéma 3.23

 Tableau 3.7 : Comparaison de  $PPh_3$  avec quelques catalyseurs de type base de Lewis.

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps	Rdt (%)
1	Sans cat. <sup>217</sup>	CH <sub>3</sub> CN	T.A	12h	58-79
2	Piperidine (10 mol%) <sup>218</sup>	MeOH,	reflux	10-12h	67-85
3	<b>PPh<sub>3</sub> (10 mol%)</b>	<b>H<sub>2</sub>O</b>	<b>reflux</b>	<b>0.5-2h</b>	<b>63-96</b>
5	4-DMAP (20 mol%) <sup>219</sup>	EtOH	60°C	60 min	75-86
4	NEt <sub>3</sub> (1 ml) <sup>220</sup>	H <sub>2</sub> O	T.A	20 min	73-96

<sup>217</sup> A. Shaabani, A. Sarvary, A. H. Rezayan, S. Keshipour, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3492.

<sup>218</sup> R. A. Varu, K. S. Pancholi, D. C. Karia, *Der Pharmacia Sinica*, **2013**, 4, 1.

<sup>219</sup> J. Feng, K. Ablajan, A. Sali, *Tetrahedron*, **2014**, 72, 484.

<sup>220</sup> S. A. El-Assaly, *Der Pharma Chemica*, **2011**, 3, 81.

La comparaison de la méthode que nous proposons par rapport à quelques unes rapportées dans la littérature nous permet de conclure que cette dernière a une place de choix car :

-Les rendements sont très bons.

-Les temps de réaction sont relativement courts.

-L'utilisation de l'eau comme solvant est un avantage pour le respect de l'environnement.

-Le catalyseur utilisé est peu toxique, courant, disponible.

Au terme de cette partie de notre travail, nous avons prouvé que nous pouvons réaliser aisément la synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles dans des conditions relativement douces qui contribuent à diminuer les déchets, le coût et l'énergie par l'utilisation d'un solvant vert (H<sub>2</sub>O) et de deux catalyseurs peu toxiques et facilement disponibles. Nous nous inscrivons ainsi dans une démarche respectueuse de la chimie verte.

### III.4.3 ETUDE SPECTRALE

Tous les dérivés des dihydropyrano[2,3-c]pyrazole ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles dont l'infrarouge et les spectroscopies RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C.

#### III.4.3.1 SPECTROSCOPIE IR

Les spectres IR des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles sont caractérisés par la présence de deux bandes successives correspondant aux deux liaisons (N-H) et (-NH<sub>2</sub>) qui apparaissent respectivement vers 3390-3500 cm<sup>-1</sup> et 3100-3350 cm<sup>-1</sup>. La bande qui sort vers 2190-2260 cm<sup>-1</sup> est caractéristique au groupement nitrile (C≡N). Une autre bande caractéristique au groupement (C=N) a été observée à 1640-1690 cm<sup>-1</sup>.

#### III.4.3.2 INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES RMN <sup>1</sup>H

Les pyrano[2,3-c]pyrazoles obtenus ont été caractérisés en RMN <sup>1</sup>H par les signaux suivants :

- Le proton C4-H du cycle pyrane sort sous forme de singulet à environ [4.50-5.40] ppm.
- Les protons de la fonction amine apparaissent entre [6.35- 7.49] ppm sous forme d'un singulet.

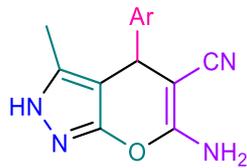
- Les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle de [6.70 -8.40] ppm.
- Un pic sous forme d'un singulet entre [9.00 et 12.15] ppm correspondant au proton N-H.
- un signal sous forme de singulet d'intégration 3H caractéristique au groupement méthyle qui apparait dans l'intervalle [1.68-2.30] ppm.

#### **III.4.3.3 INTERPRETATION GENERALE DES SPECTRES RMN <sup>13</sup>C**

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN <sup>13</sup>C) détermine l'apparition des signaux suivants :

- Un signal à champ magnétique faible entre [142.79 et 161.5] ppm caractéristique du carbone portant la fonction NH<sub>2</sub>.
- Le carbone du groupement CN apparait dans la zone [115.29-121.24] ppm.
- le carbone C5 (C-CN) résonne vers [40.3- 58.81] ppm.
- Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre [120.00 et 158.90] ppm.

**Tableau 3.8** : Données de RMN<sup>1</sup>H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles à partir de l'hydrate d'hydrazine.

					
Produit	NH	Ar	NH <sub>2</sub>	H-4	CH <sub>3</sub>
<b>6a</b>	12.09 (s, 1H)	7.10-7.30 (m, 5H)	6.80 (s, 2H)	4.6 (s, 1H)	1,8 (s, 3H)
<b>6b</b>	9.8 (s,1H)	8.2-7.8 (m, 4H)	6,7(s, 2H)	4,6(s, 1H)	2,30 (s, 3H)
<b>6c</b>	11.18 (s, 1H)	8.90 (s, 1H) 7.20-7.30 (m, 4H)	6.42 (s, 2H)	4.64 (s, 1H)	1.77 (s, 3H)
<b>6d</b>	12.00 (s, 1H)	6.9 (d, 2H, <i>J</i> =8.4 Hz) 6.7 (d, 2H, <i>J</i> =8.4 Hz) 9.30 (s, 1H)	6,8 (s, 2H)	4,4 (s, 1H)	1,8 (s, 3H)
<b>6e</b>	12.11 (s, 1H)	6.86-6.96 (m, 3H)	6.42 (s, 2H)	4.91 (s, 1H)	1.92 (s, 3H)
<b>6f</b>	12.13 (s, 1H)	7.76 (d, 1H, <i>J</i> =8.6 Hz) 7.59 (t, 1H, <i>J</i> =7.5 Hz) 7.41 (t, 1H, <i>J</i> =7.6 Hz) 7.27 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz)	6.79 (s, 2H)	5.15 (s, 1H)	1.77 (s, 3H)
<b>6g</b>	9.00 (s,1H)	8.4-7.8 (m, 4H)	6,35 (s, 2H)	4.9 (s, 1H)	1.90 (s, 3H)
<b>6h</b>	12,2 (s,1H)	8.2 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H) 7.4 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H)	6,9 (s,2H)	4,9 (s, 1H)	1,80 (s, 3H)
<b>6i</b>	12.11 (s, 1H)	7.12 (d, 2H) 7.05 (d, 2H) 2.27(s, 3H)	6.89 (s, 2H)	4.55 (s, 1H)	1.79 (s, 3H)

**Tableau 3.8 (suite):** Données de RMN<sup>1</sup>H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles à partir de l'hydrate d'hydrazine

Produit	NH	Ar	NH <sub>2</sub>	H-4	CH <sub>3</sub>
<b>6j</b>	11.93 (s, 1H)	6.97-7.15 (m, 4H) 2.30 (s, 3H)	6.47 (s, 2H)	4.80 (s, 1H)	1.68 (s, 3H)
<b>6k</b>	12.11 (s, 1H)	7.03 (d, 2H, <i>J</i> =8.2 Hz) 6.78 (d, 2H, <i>J</i> =8.2 Hz) 3.68 (s, 3H)	6.60 (s, 2H)	4.45 (s, 1H)	1.75 (s, 3H)
<b>6l</b>	12.15 (s, 1H)	7.41 (d, 2H, <i>J</i> =7.2 Hz) 7.11 (d, 2H, <i>J</i> =7.2 Hz)	6.82 (s, 2H)	4.57 (s, 1H)	1.78 (s, 3H)
<b>6m</b>	9,8 (s,1H)	8,4 (d, 2H, <i>J</i> = 8,3 HZ) 8.2 (d, 2H, <i>J</i> =8,3 HZ)	7,3 (s,2H)	5,7 (s, 1H)	2,90 (s, 3H)
<b>6n</b>	11.93 (s, 1H)	7.10-7.46 (m, 4H)	6.59 (s, 2H)	5.03 (s, 1H)	1.76 (s, 3H)
<b>6o</b>	12.13 (s, 1H).	7.13 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H) 7.75 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H) 8.13 (s,2H)	7.00 (s, 2H)	4.61 (s, 1H)	1.79 (s, 3H)
<b>6p</b>	12.13 (s, 1H)	7.66 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H) 7.70 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H) 3.82 (s,3H)	7.49 (s, 2H)	4.99 (s, 1H)	1.78 (s, 3H)
<b>6q</b>	11.86 (s, 1H)	6.91 (d,1H) 7.13 (d,1H)	6.18 (s, 2H)	4.87 (s, 1H)	1.90 (s, 3H)
<b>6'r</b>	12.17 (s, 1H)	7.09 (d, 2H, <i>J</i> =8), 7.15 (d, 2H, <i>J</i> =8), 1.30 (t, 3H, <i>J</i> =7.4) 2.57 (q, 2H, <i>J</i> =7.4)	6.90 (s, 2H),	4.6 (s, 1H)	1,80 (s, 3H)

**Tableau 3.9:** Données de RMN<sup>1</sup>H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles à partir de la phénylhydrazine.

Produit	N-Ph	R <sub>1</sub>	NH <sub>2</sub>	H-4	CH <sub>3</sub>
<b>6's</b>	7.3-7.9 (m, 10H)		6.7 (m, 2H)	4.7 (s, 1H)	1.8 (s, 3H)
<b>6't</b>	7.10 (m, 1H) 7.51 (m, 2H) 9.4 (s, 1H)	6.80 (d, 2H, <i>J</i> =8.3) 7.59 (d, <i>J</i> =8.3)	6.7 (s, 2H)	4.5 (s, 1H)	1.8 (s, 3H)
<b>6'u</b>	7.33 (t, 1H, <i>J</i> =6.9) 7.50 (t, 2H, <i>J</i> =8.90) 9.4 (s, 1H)	6.70 (d, 2H, <i>J</i> =8.4) 7.00 (d, 2H, <i>J</i> =8.4)	7.2 (s, 2H)	4.5 (s, 1H)	1.8 (s, 3H)
<b>6'v</b>	8.10-8.40 (m, 5H)	1.2 (t, 3H, <i>J</i> =7.4) 2.6 (q, 2H, <i>J</i> =7.4) 7.39 (d, 2H, <i>J</i> =8.4) 7.80 (d, 2H, <i>J</i> =8.4)	7.2 (s, 2H)	4.6 (s, 1H)	1.75 (s, 3H)
<b>6'w</b>	6.8- 7.72 (m, 8H) 3.90 (s, 3H)		6.5 (s, 2H)	5.4 (s, 1H)	2.2 (s, 3H)

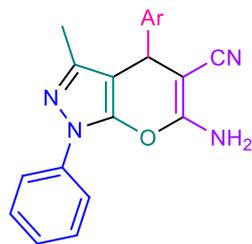
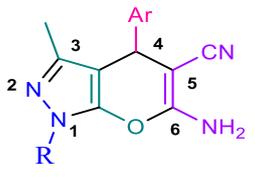
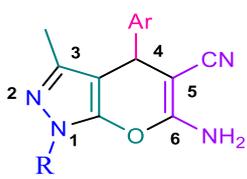


Tableau 3.10 : Données de RMN<sup>13</sup>C des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles.

								
produit	C6	C3	Ar	R	CN	C5	C4	CH <sub>3</sub>
<b>6a</b>	161.3	144.89	136.03-127.19	-	121.24	57.64	36.67	10.17
<b>6b</b>	160.9	152.2	133.9-125.1	-	116.1	40.3	31.1	11.8
<b>6c</b>	163.6	148.3	158.9-123.9	-	119.3	56.3	28.5	9.8
<b>6d</b>	161.07	155.19	156.45 -121.35	-	115.55	58.22	35.91	10.2
<b>6e</b>	159.2	152.9	148.0-123.1	-	119.2	56.4	30.2	8.4
<b>6f</b>	159.7	153.5	136.6-121.9	-	118.8	54.9	29.6	8.1
<b>6g</b>	161.5	147.7	135.3-122.8	-	117.2	55.9	37.3	10.1
<b>6h</b>	159.6	150.4	144.9-122.2	-	118.9	54.7	34.7	8.2
<b>6i</b>	160.8	154.8	141.6-120.0, 20.8	-	119.4	57.4	35.9	9.9
<b>6j</b>	159.4	153.7	140.2-124.7	-	119.3	55.7	31.7	8.1
<b>6k</b>	160.7	154.8	158.0-128.5, 54.9	-	120.9	57.9	35.7	9.80
<b>6l</b>	161.17	143.87	136.16-120.98	-	120.17	57.11	36.06	10.04
<b>6m</b>	160.0	154.2	142.0-128.9	-	120.0	57.4	35.3	9.2
<b>6n</b>	159.9	153.6	139.6-125.8	-	119.2	55.1	31.7	8.33

**Tableau 3.10 (suite):** Données de RMN<sup>13</sup>C des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles.

								
produit	C6	C3	Ar	R	CN	C5	C4	CH <sub>3</sub>
<b>6o</b>	160.9	154.3	146.3-126.7	-	120.9	57.1	38.5	9.6
<b>6p</b>	161.5	155.2	158.1-130.9	-	121.2	56.6	38.5	9.6
<b>6q</b>	160.7	154.4	149.9-124.5	-	119.5	57.6	36.3	9.8
<b>6r'</b>	161.03	154.98	15.59 27.94 127.54- 142.22	-	121.10	57.57	36.04	9.92
<b>6's</b>	159.51	145.36	143.94-127.15		120.03	58.21	36.81	12.65
<b>6't</b>	159.79	151.24	145.24-120.15		119.84	56.91	36.46	12.63
<b>6'u</b>	159.27	156.35	145.46-120.25		115.29	58.81	36.07	12.68
<b>6'v</b>	159.49	145.42	142.49-126.25, 15.56, 27.87		120.22	58.41	36.90	12.70
<b>6'w</b>	142.79	146.51	142.79-120.93		118.31	55.81	36.01	11.94

### III.5 CONCLUSION

Durant ces dernières années, une grande attention s'est focalisée sur la synthèse des pyranopyrazoles due à leurs différentes applications en chimie médicinale . De ce fait, un grand nombre de synthèses des pyranopyrazoles par voie catalytique a été rapporté.

Dans ce cadre, nous avons souhaité établir la mise en œuvre d'une méthode simple et efficace pour la synthèse d'un grand nombre de substrats en utilisant différents aldéhydes aromatiques, l'hydrazine (ou la phénylhydrazine), l'acétoacétate d'éthyle et le malononitrile en présence de deux catalyseurs l'acide phénylboronique et la triphénylphosphine.

La présente méthodologie offre des avantages très intéressants notamment l'utilisation de catalyseurs disponibles, peu onéreux et peu toxiques, l'absence de solvants organiques, des rendements élevés, des temps de réaction relativement courts et des procédures expérimentales très simples sous des conditions relativement douces.

## III.6 PARTIE EXPERIMENTALE

### *Procédures générales de la synthèse des pyrano[3,2-c]pyrazoles*

#### **Procédure 1**

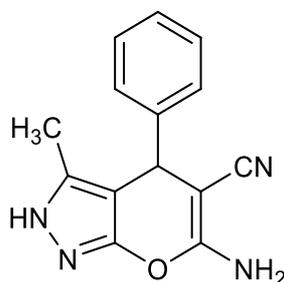
Dans un ballon de 50 ml, un mélange de l'aldéhyde (1 mmol), de l'acétoacétate d'éthyle (1 mmol), de l'hydrazine hydrate (1 mmol), du manolonitrile (1 mmol) et d'une quantité catalytique d'acide phénylboronique (5 mol %) , est chauffé à reflux dans 5 ml d'eau sous agitation magnétique pendant 1-3 h. ( l'évolution de la réaction est suivie par CCM).

Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée. Le solide obtenu est filtré et purifié par recristallisation dans l'éthanol.

#### **Procédure 2**

Un mélange de l'aldéhyde (1 mmol), de l'acétoacétate d'éthyle (1 mmol), de l'hydrazine hydrate ou la phénylhydrazine (1 mmol), du manolonitrile (1 mmol) et d'une quantité catalytique de la triphénylphosphine (10 mol %), est chauffé à reflux dans 5 ml d'eau sous agitation magnétique pendant 30 min à 2 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée. Le solide obtenu est filtré et purifié par recristallisation dans l'éthanol. Tous les pyrano[3,2-c]pyrazoles obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C ainsi que par leurs points de fusion.

**6a, 6'a: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-phényl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole**

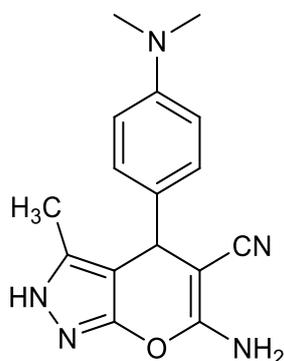


**Procédure 1** : Rdt = 82%, **Procédure 2** : Rdt = 82%.

**T.fus** = 242-244 °C **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3373, 3310, 3172, 2172, 2192, 1648, 1489, 1401.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 12.09 (s, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H), 6.80 (s, 2H), 4.6 (s, 1H), 1.8 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 10.17, 36.67, 57.64, 98.09, 121.24, 127.19, 127.91, 128.89, 136.03, 144.89, 155.21, 161.31.

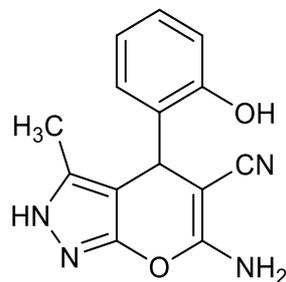
**6b, 6'b: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-(4-diméthylaminophényl)-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole**



**Procédure 1** : Rdt = 72 %, **Procédure 2** : Rdt = 67 %

**T.fus** = 166-168 °C. **IR (KBr):**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3390, 2930, 1620, 1523, 1477, 1392. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 9.8 (s, 1H), 8.2-7.8 (m, 4H), 6.7 (s, 2H), 4.6 (s, 1H), 3.1 (s, 6H), 2.3 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 160.9, 152.2, 133.9, 129.9, 125.1, 116.1, 115.1, 40.3, 31.1, 11.8.

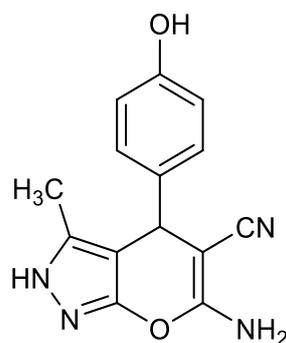
**6c, 6'c: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-(2-hydroxyphényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole**



**Procédure 1** : Rdt = 84 %, **Procédure 2** : Rdt = 78 %.

**T.fus** = 228-230 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 1049, 1400, 1483, 1527, 1658, 2187, 3217, 3352, 3749. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)**: 11.18 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 6.42 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 1.77 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)**: 163.6, 159.9, 158.9, 148.3, 132.9, 131.5, 127.2, 123.9, 119.3, 116.4, 104.7, 56.3, 28.5, 9.8.

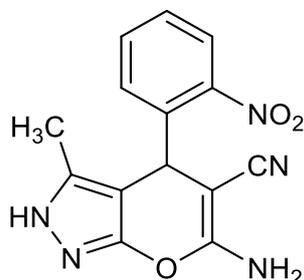
**6d, 6'd: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-(2-hydroxyphényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole**



**Procédure 1** : Rdt = 88 %, **Procédure 2** : Rdt = 73 %.

**T.fus** = 224-226 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)**: 3390, 3300, 3140, 2176, 1646, 1599, 1408, 55. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)**: 12 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.9 (d, 2H, *J*=8.4), 6.7 (d, 2H, *J*=8.4), 4.4 (s, 1H), 1.8 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)**: 161.07, 156.45, 155.19, 135.97, 135.20, 128.88, 121.35, 115.55, 98.5, 58.22, 35.91, 10.2.

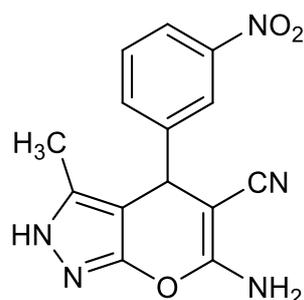
**6f, 6’f: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-(2-nitrophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole**



**Procédure 1** : Rdt = 81 %, **Procédure 2** : Rdt = 87 %

**T.fus** = 240-242 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 3413, 2187, 1654, 1600, 1527, 1411, 1153. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)**: 12.13 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, *J*=8), 7.59 (t, 1H, *J*=7.5), 7.41 (t, 1H, *J*=7.6), 7.27 (d, 1H, *J*= 8.3), 6.79 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 1.77 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)**: 159.7, 153.5, 136.6, 134.2, 129.8, 126.4, 121.9, 118.8, 94.9, 54.9, 29.6, 8.1.

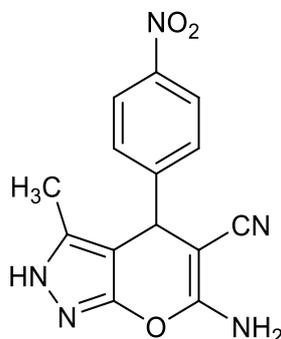
**6g, 6’g: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-(3-nitrophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole**



**Procédure 1** : Rdt = 84 %, **Procédure 2** : Rdt = 84 %

**T.fus** = 188-190 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)**: 3471, 3116, 2970, 2285, 2194, 1651, 1600, 1527, 1404, 1350. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)**: 9 (s, 1H), 8.4-7.8 (m, 4H), 6.35 (s, 2H), 4.9 (s, 1H), 1.9 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)**: 161.5, 147.7, 135.3, 135.1, 130.8, 123.1, 122.8, 117.2, 98.0, 55.9, 37.3, 10.1.

**6h, 6'h: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-(4-nitrophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole**

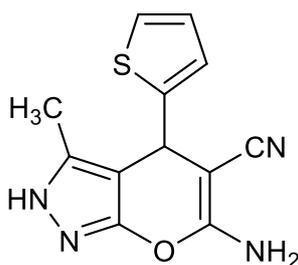


**Procédure 1** : Rdt = 96 %, **Procédure 2** : Rdt = 82 %.

**T.fus** = 244-246 °C **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3475, 3228, 3112, 2194, 1651, 1596, 1404, 1350.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):**  $\delta$ = 12.2 (s, 1H), 8.2 (d, *J*=8.6, 2H), 7.4 (d, *J*=8.6, 2H), 6.9 (s, 2H), 4.9 (s, 1H), 1.8 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 159.6, 153.3, 150.4, 144.9, 134.4, 127.2, 122.2, 118.9, 94.9, 54.7, 34.7, 8.2.

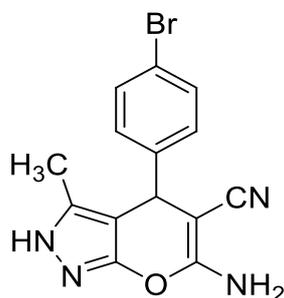
**6i, 6'i: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-(4-méthylphényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole**



**Procédure 1** : Rdt = 74 %, **Procédure 2** : Rdt = 79 %.

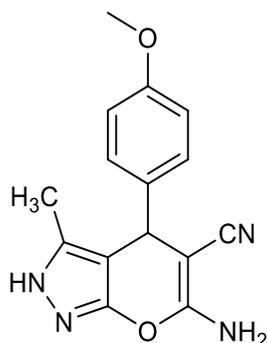
**T.fus** = 236-238 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 1041, 1400, 1488, 1600, 1647, 2191, 3359. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 12.11 (s, 1H), 6.86-6.96 (m, 3H), 6.42 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 1.92 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 159.2, 152.9, 148.0, 134.5, 124.8, 123.1, 119.2, 95.9, 56.4, 30.2, 8.4.

**6l: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-(4-bromophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole**



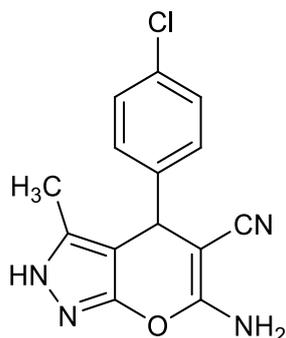
**Rdt** = 93 %. **T.fus** = 258-260 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 1056, 1260, 1488, 1502, 1600, 2187, 3394. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)** : 12.15 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, *J*=7.2), 7.11 (d, 2H, *J*=7.2), 6.82 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 1.78 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)**: 161.17, 154.95, 143.87, 136.16, 131.57, 129.92, 120.98, 120.17 ; 97.26, 57.11, 36.06, 10.04.

**6k: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-(4-méthoxyphényl)-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole**



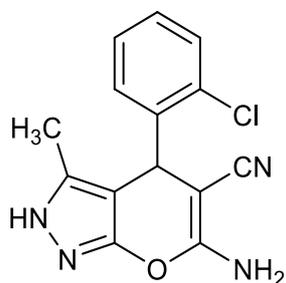
**Rdt** = 75 %. **T.fus** = 226-228 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)**: 1257, 1392, 1504, 1600, 1639, 2191.3359. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)**: 12.11 (s, 1H), 7.03 (d, 2H, *J*=8.2), 6.78 (d, 2H, *J*=8.2), 6.60 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)**: 160.7, 158.0, 154.8, 136.3, 135.6, 128.5, 120.9, 113.6, 97.7, 57.9, 54.9, 35.7, 9.8.

**6m: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-(4-chlorophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole**



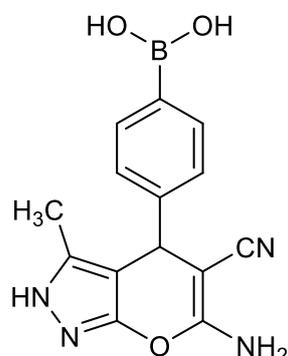
**Rdt** = 77 %. **T.fus** = 232-234 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3475, 3232, 3112, 2191, 1600, 1492, 1400. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 9.8 (s, 1H), 8.4 (d, 2H, *J*= 8.3), 8.2 (d, 2H, *J*=8.3), 7.3 (s, 2H), 5.7 (s, 1H), 2.9 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 160.0, 154.2, 142.0, 135.3, 131.2, 128.9, 128.3, 120.0, 99.2, 57.4, 35.3, 9.2.

**6n: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-(2-chlorophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole**



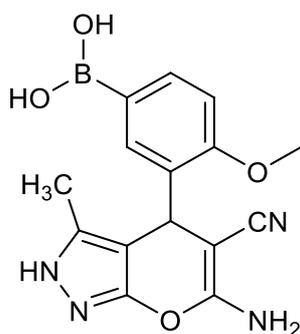
**Rdt** = 75 %. **T.fus** = 238-240 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 1045, 1407, 1604, 1651, 2187, 3355. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 11.93 (s, 1H), 7.10-7.46 (m, 4H), 6.59 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 1.76 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 159.9, 153.6, 139.6, 134.1, 131.2, 129.4, 128.6, 126.8, 125.8, 119.2, 95.6, 55.1, 31.7, 8.33.

**6o: 4-(6-amino-5-cyano-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl)phénylboronique acide**



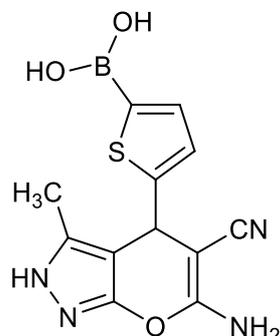
**Rdt** = 83 %. **T.fus** = +300°C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 1045,1168, 1504, 1604, 2194, 2360, 3182, 3483. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 1.79 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.6, 2H), 7.75 (d, *J* = 8, 2H), 8.13 (s, 2H), 12.13 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 9.6, 18.6, 57.1, 97.6, 120.9, 126.7, 134,4, 135.7, 146.3, 154.3, 160.9.

**6p: 3-(6-amino-5-cyano-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl)-4-méthoxyphénylboronique acide**



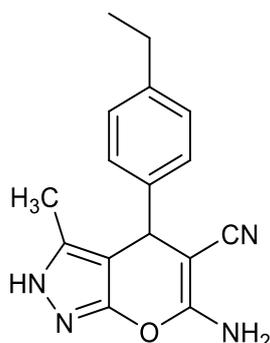
**Rdt** = 80 %. **T.fus** = +300 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 1029, 1253, 1525, 1604, 1652, 2198, 2356, 3274, 3741. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz) :** 1.78 (s, 3H), 3.82 (s,3H), 4.99 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.6, 2H), 7.70 (d, *J* = 8, 2H), 7.88 (s, 2H), 12.13 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 9.6, 56.6, 98.1, 11.1, 121.2, 130.9, 134.5, 135.1, 155.2, 158.1, 161.5.

**6q: 5-(6-amino-5-cyano-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl) thiophène-2-ylboronique acide**



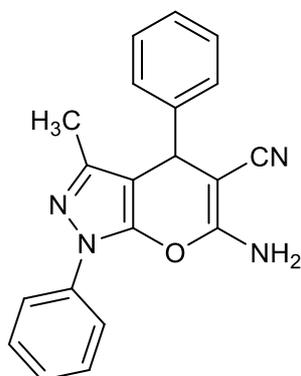
**Rdt** = 89 %. **T.fus** = +300°C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)** : 1041, 1265, 1601, 1647, 2187, 2353, 3170, 3757. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)** : 1.90 (s, 3H), 4.87 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 11.86 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)**: 9.8, 18.6, 57.6, 97.6, 119.5, 120.8, 124.5, 125.1, 126.6, 136.2, 149.9, 154.4, 160.7.

**6'r: 6-amino-5-cyano-3-méthyl-4-(4-éthylphényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole**



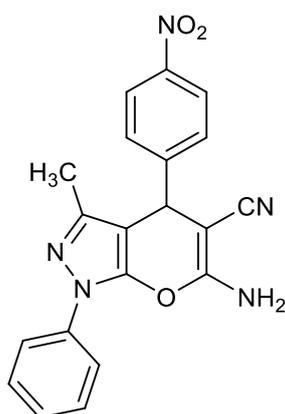
**Rdt** = 63 %. **T.fus** = 220-222 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)**: 3463, 2191, 1651, 1600, 1400, 3128, 1049, 2966, 2927. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz)**: 1.30 (t, 3H, *J*=7.4), 1.80 (s, 3H), 2.57 (q, 2H, *J*=7.4), 4.6 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.09 (d, 2H, *J*=8), 7.15 (d, 2H, *J*=8), 12.17 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)**: 9.92, 15.59, 27.94, 36.04, 57.57, 97.95, 121.10, 127.54, 127.95, 135.79, 141.66, 142.22, 154.98, 161.03.

**6's: 6-amino-3-méthyl-2,4-diphényl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile**



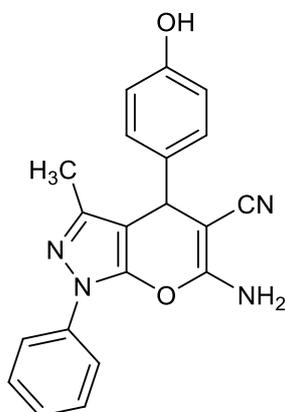
**Rdt** = 87 %. **T.fus** =168-170°C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3467, 3321, 2194, 1969, 1648, 1589, 1446. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 1.80 (s, 3H), 4.70 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 7.3-7.9 (m, 10H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 12.65, 36.81, 58.21, 98.72, 120.03, 126.26, 127.15, 127.87, 128.62, 137.60, 143.69, 143.94, 145.36, 159.51.

**6't: 6-amino-3-méthyl-4-(4-nitrophényl)-2-phényl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile**



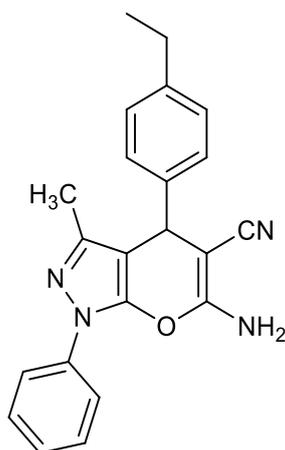
**Rdt** = 86 %. **T.fus** = 198-200 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3467, 2194, 1648, 1589, 1446, 3321. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 1.8 (s, 3H), 4.9 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 9H), 8.25 (d, 2H, *J*=8.64), 7.85 (d, 2H, *J*=7.96). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 12.63, 36.46, 56.91, 97.65, 119.84, 120.15, 123.98, 126.40, 129.28, 129.34, 137.48, 137.64, 144.06, 145.24, 151.24, 159.79.

**6'u: 6-amino-3-méthyl-4-(4-hydroxyphényl)-2-phényl-2,4-dihydropyrano  
[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile**



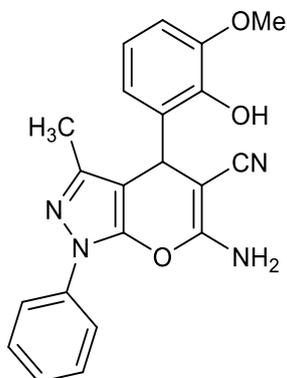
**Rdt** = 92 %. **T.fus** = 210-212 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3417, 2179, 1589, 1446, 3317, 1068. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 1.8 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 7.2 (s, 2H), 6.70 (d, 2H, *J*=8.4), 7.00 (d, 2H, *J*=8.4), 7.33 (t, 1H, *J*=6.9), 7.50 (t, 2H, *J*=8.90), 9.4 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 12.68, 36.07, 58.81, 99.12, 115.29, 120.25, 126.19, 128.87, 129.43, 134.02, 137.64, 143.64, 145.46, 156.35, 159.27.

**6'v: 6-amino-3-méthyl-4-(4-éthylphényl)-2-phényl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-  
5-carbonitrile**



**Rdt** = 89 %. **T.fus** = 182-184 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3386, 3332, 2966, 2869, 2187, 1658, 1593, 1446, 1088. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 1.2 (t, 3H, *J*=7.4), 1.75 (s, 3H), 2.6 (q, 2H, *J*=7.4), 4.6 (s, 1H), 7.2 (s, 2H), 7.39 (d, 2H, *J*=8.4), 7.80 (d, 2H, *J*=8.4), 8.10-8.40 (m, 5H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 12.70, 15.56, 27.87, 56.16, 58.41, 98.87, 120.22, 126.25, 127.77, 127.99, 129.45, 137.63, 141.00, 142.49, 145.42, 159.49.

**6'w: 6-amino-3-méthyl-4-(phényl)-2-phényl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile**



**Rdt** = 96 %. **T.fus** = 218-220 °C. **IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3375, 2202, 1716, 1589, 1488, 3155, 1064, 2842 . **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *J* Hz):** 2.20 (s,3H), 3.90 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 6.8-7.72 (m, 8H). **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):** 11.94, 27.40, 55.81, 109.58, 118.31, 120.93, 125.67, 129.05, 130.07, 146.51, 147.20, 142.79.

---

## ***CONCLUSION GENERALE***

---

De nos jours, la synthèse organique et la catalyse sont deux domaines en évolution progressive. Dans ce contexte, les réactions à composants multiples *one pot* catalysées constituent un outil de choix pour la synthèse de molécules hétérocycliques complexes avec un maximum de respect de l'environnement car elles demandent peu d'étapes, donc elles consomment moins d'énergie, avec une économie de temps et la formation d'un minimum de produits secondaires. Parmi ces réactions, figurent celles de Biginelli aboutissant aux 3,4-dihydropyrimidinones, de Hantzsch aboutissant aux 1,4-dihydropyridines et la synthèse des pyranopyrazoles. Grâce à leur large spectre d'intérêts biologiques, ces composés ont attiré l'attention des chercheurs et un grand nombre de publications leur est attribué chaque année.

De notre part, nous avons apporté notre contribution en axant nos efforts vers l'évaluation des performances requises de cinq catalyseurs de différentes classes, commerciaux, peu coûteux et respectueux de l'environnement.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence de l'acétate de cuivre qui est un acide de Lewis et du Pyridinium-*p*-toluènesulfonate qui est un complexe ionique sur la réaction de Biginelli par une polycondensation, en une seule étape, d'un aldéhyde, un dérivé 1,2-dicarbonylé et l'urée (ou thiourée). Nous avons obtenu les dérivés de la 3,4-dihydropyridinone/thione avec de bons rendements et des temps de réactions assez courts.

Ensuite, nous avons appliqué l'acide salicylique qui est un acide carboxylique et le Pyridinium-*p*-toluènesulfonate à la réaction de Hantzsch permettant la synthèse des dérivés de la 1,4-dihydropyridine, par condensation entre un aldéhyde, un dérivé 1,2-dicarbonylé et l'acétate d'ammonium, dans des conditions sans solvant. Ces deux méthodes ont permis l'obtention des produits désirés avec de bons rendements et un gain de temps remarquable.

Finalement, nous avons établi la mise au point d'une méthode simple et efficace pour la synthèse des dérivés des pyrano[2.3-*c*]pyrazoles par la condensation de différents aldéhydes aromatiques, de l'hydrazine (ou la phényle hydrazine), de l'acétoacétate d'éthyle et du malononitrile. La réaction est effectuée dans l'eau considérée comme solvant vert et en présence d'un catalyseur de type acide de Lewis « l'acide phénylboronique » et d'un autre catalyseur de type base de Lewis « la triphénylphosphine ».

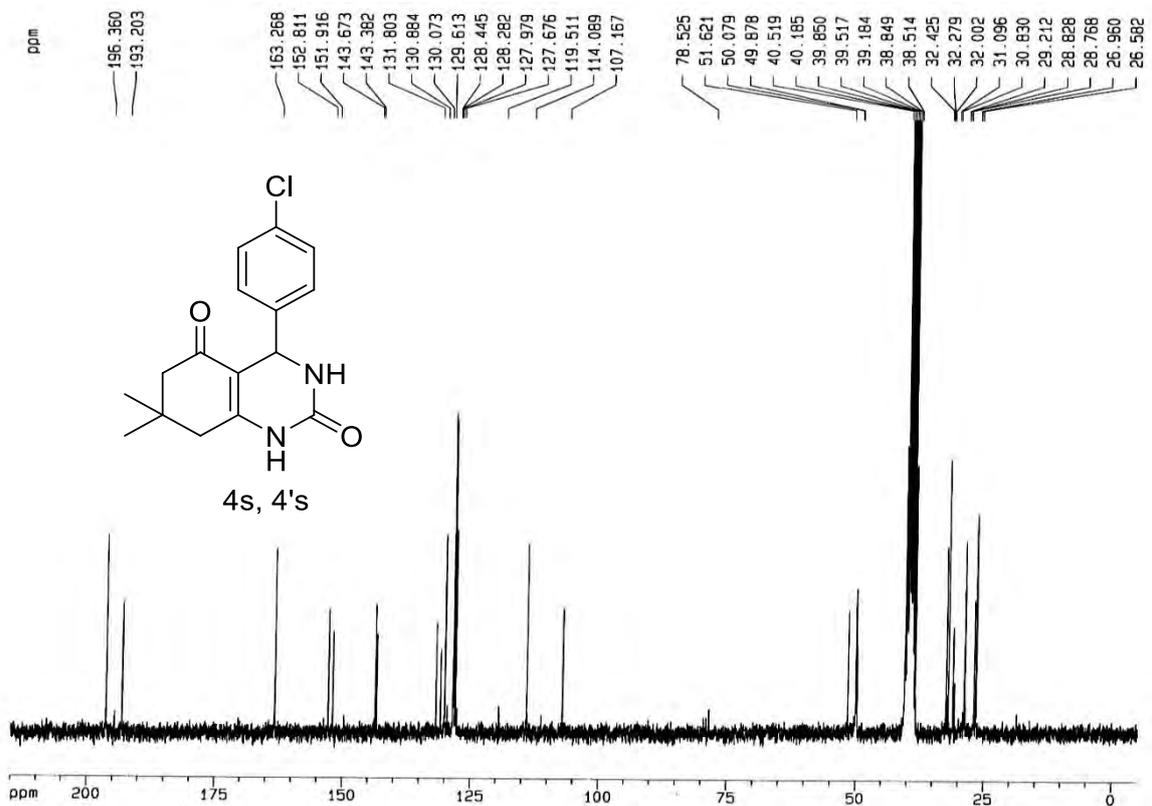
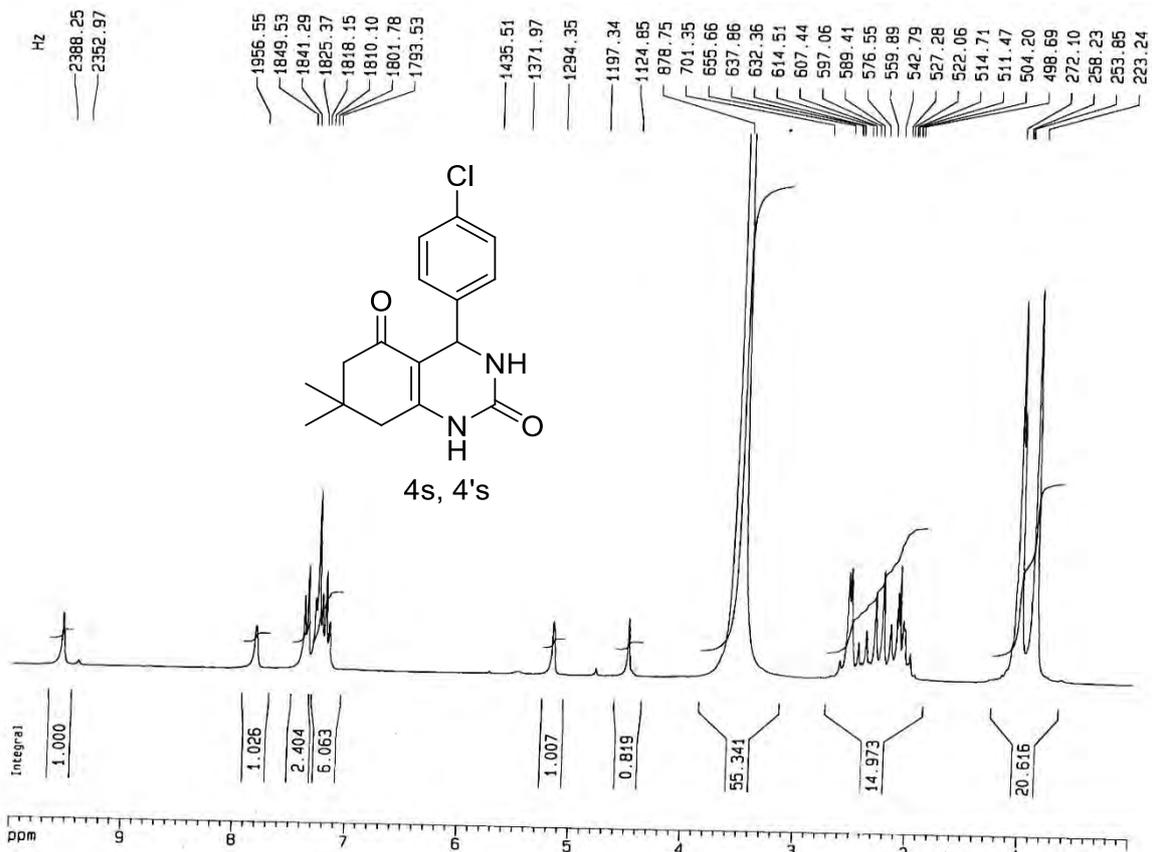
Nous avons donc pu développer et démontrer de nouvelles approches simples, respectueuses de l'environnement et très efficaces pour la synthèse d'une large gamme de

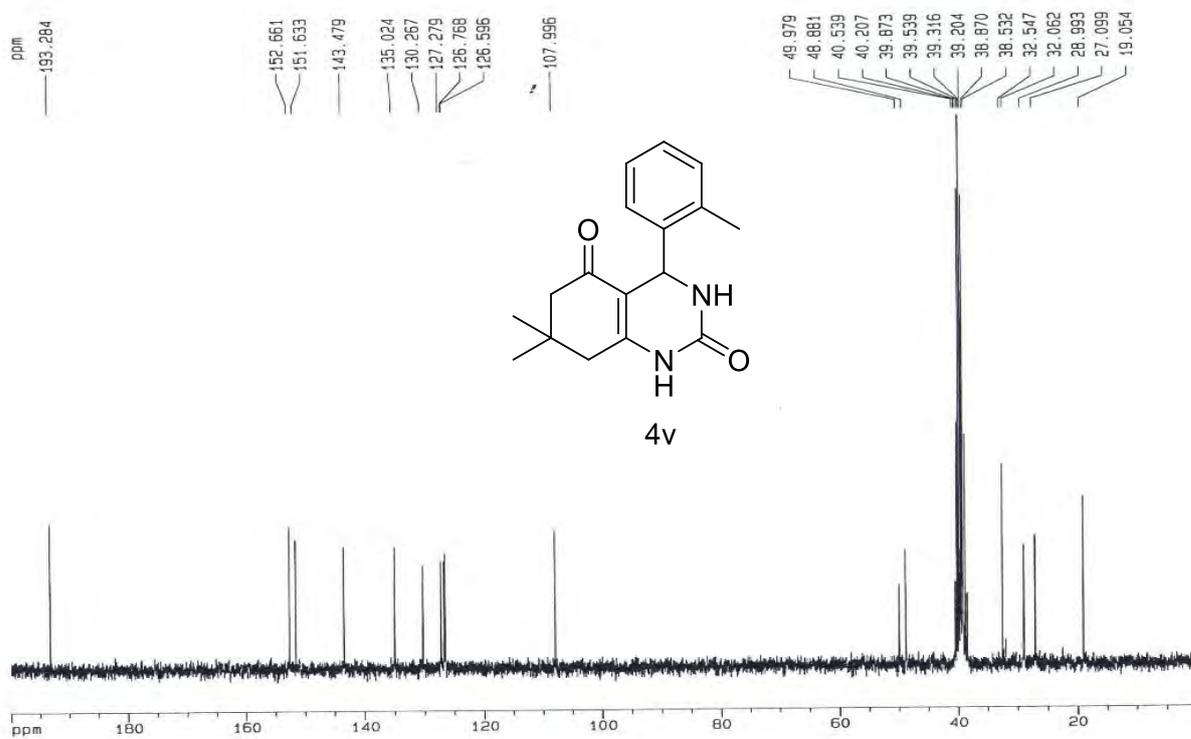
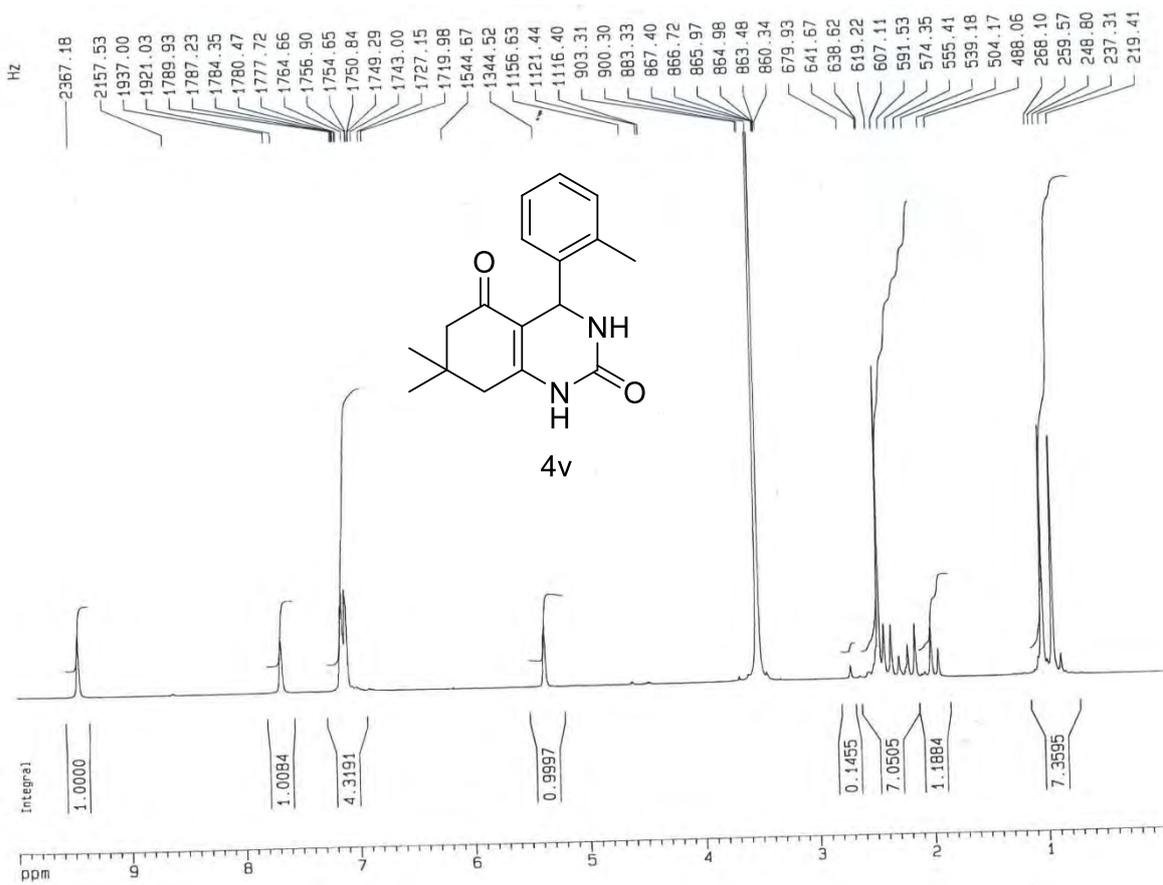
dérivés de la 3,4-dihydropyrimidinone, de la 1,4-dihydropyridine et des pyrano[2.3-c]pyrazoles. Nous pouvons conclure que ces méthodologies offrent des avantages très attrayants notamment l'utilisation de catalyseurs disponibles, peu onéreux et peu toxiques, les conditions réactionnelles douces et la procédure facile, avec un court temps de réaction et des rendements élevés.

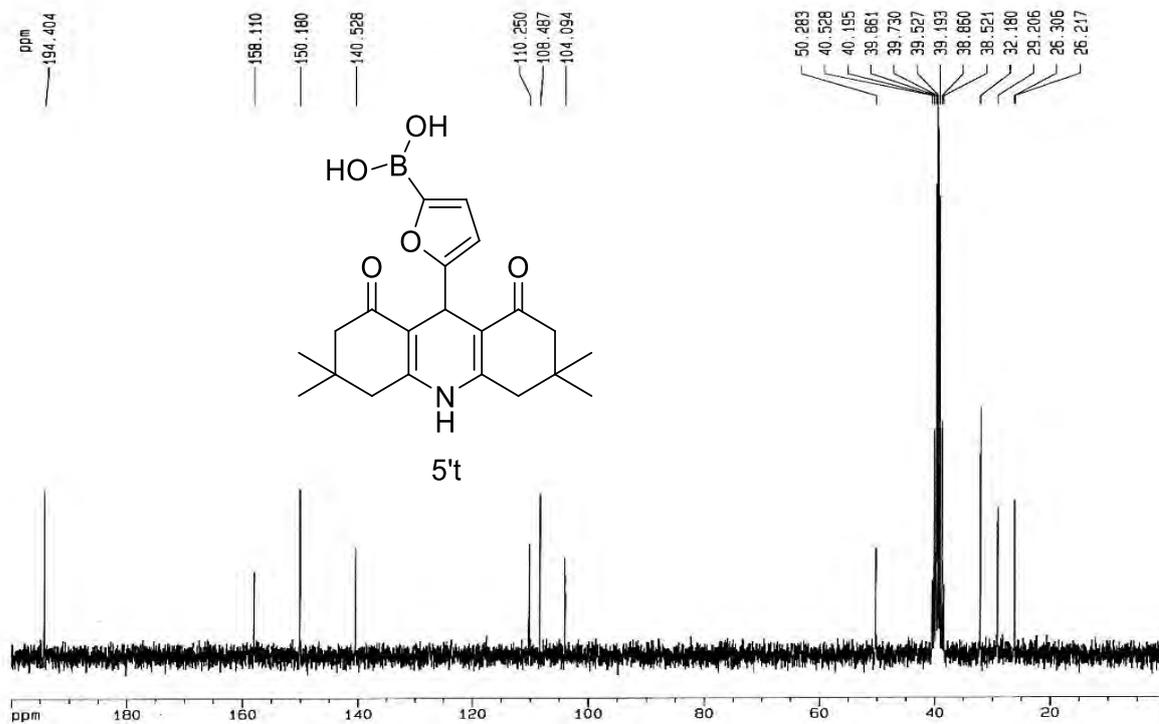
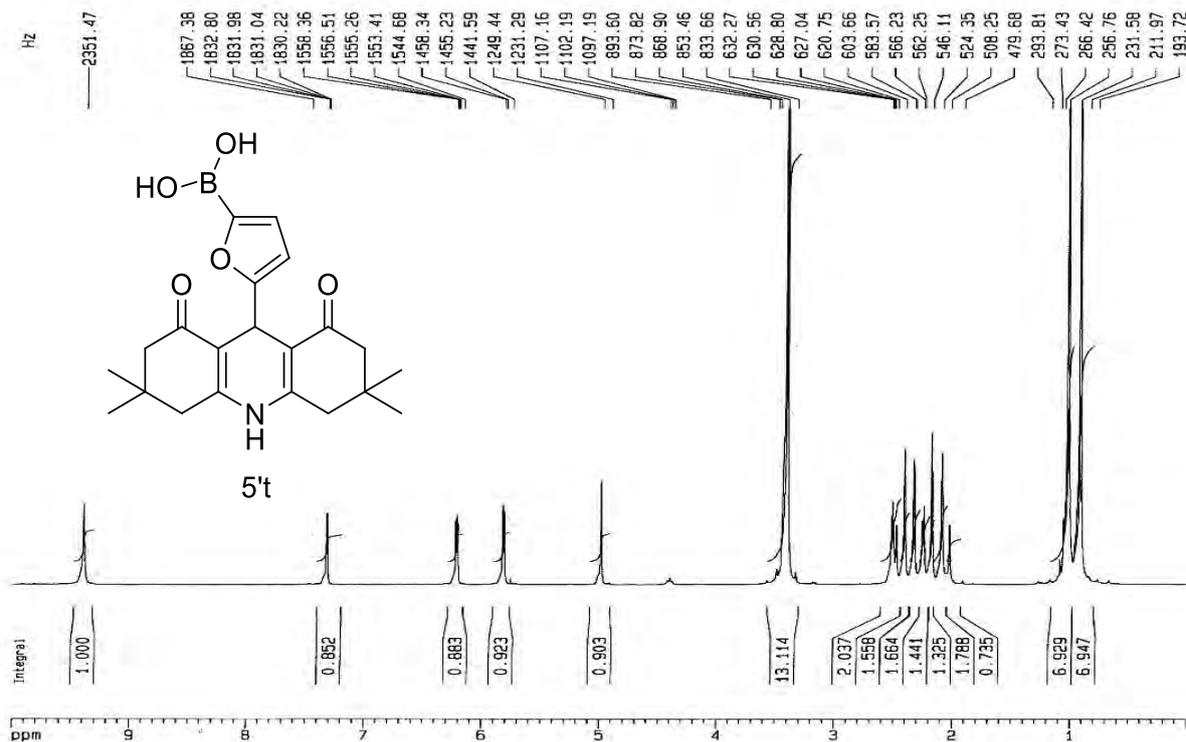
---

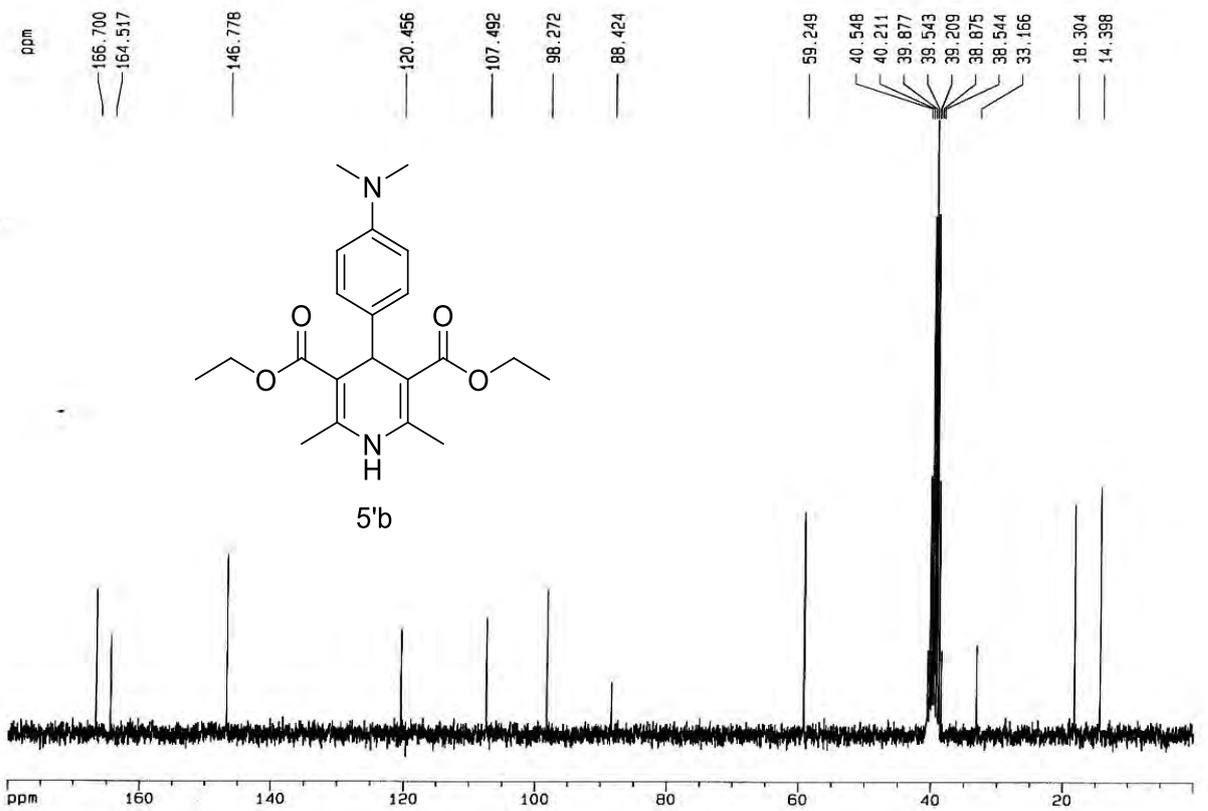
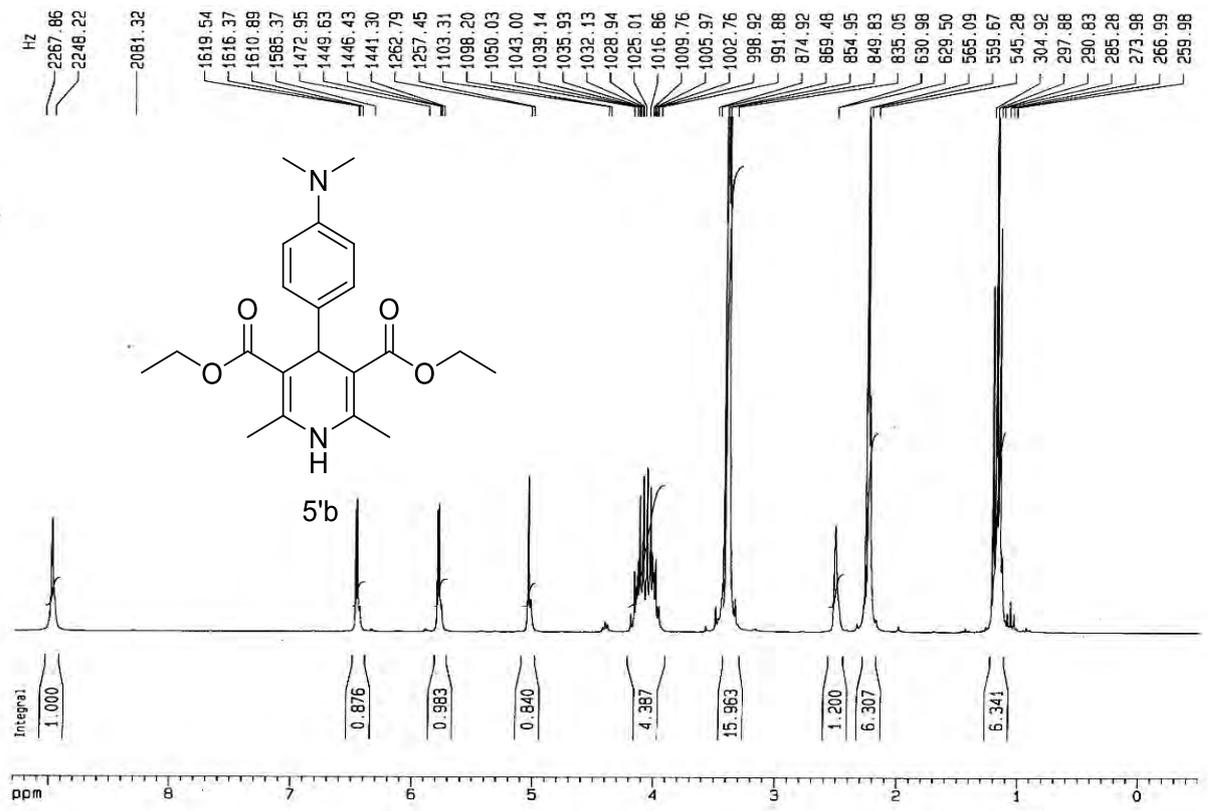
# ANNEXE

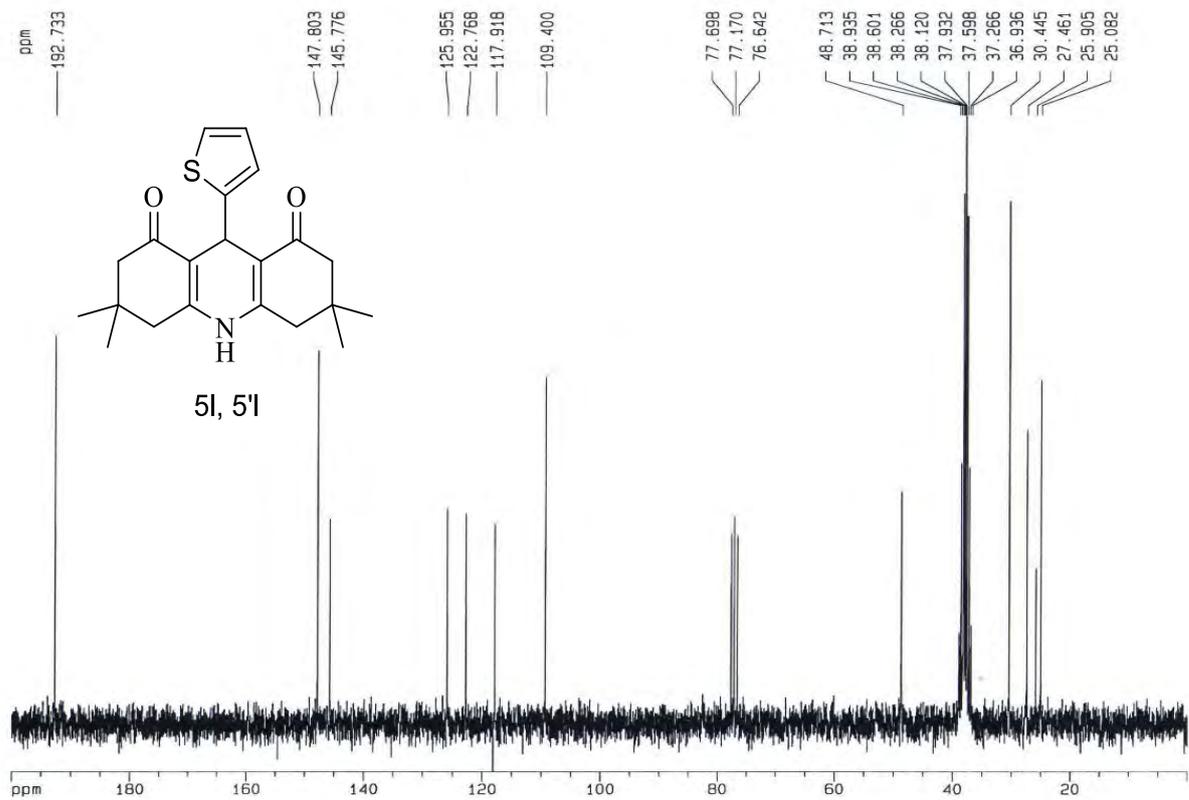
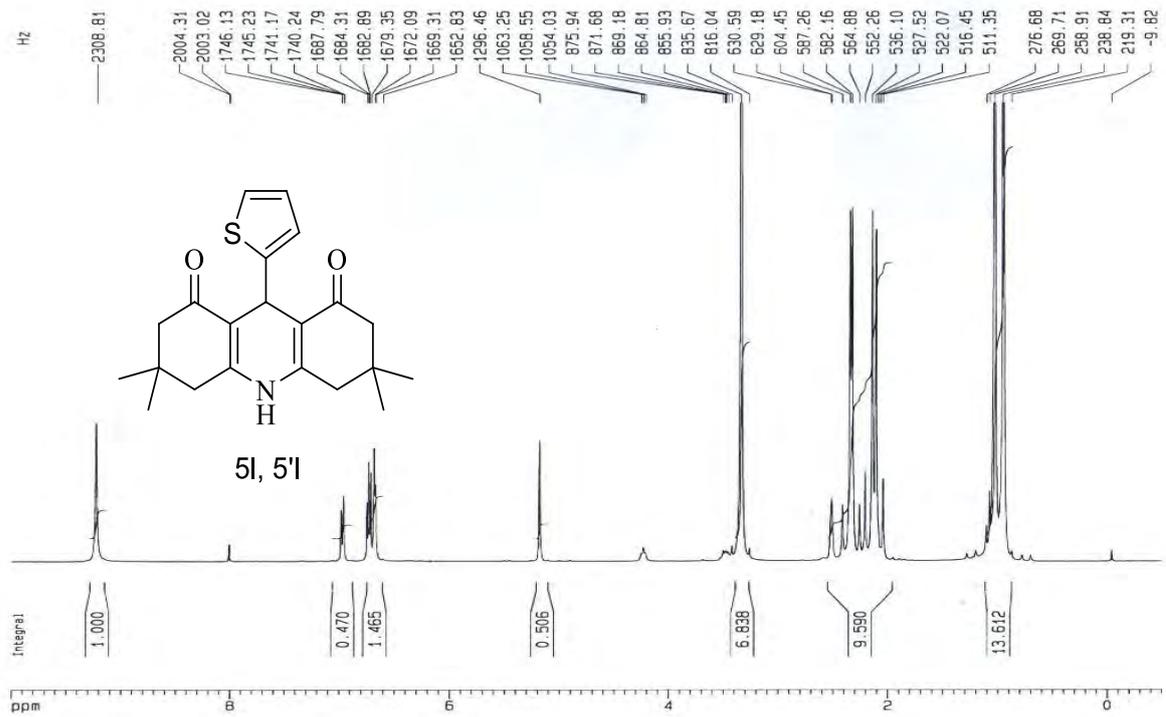
---

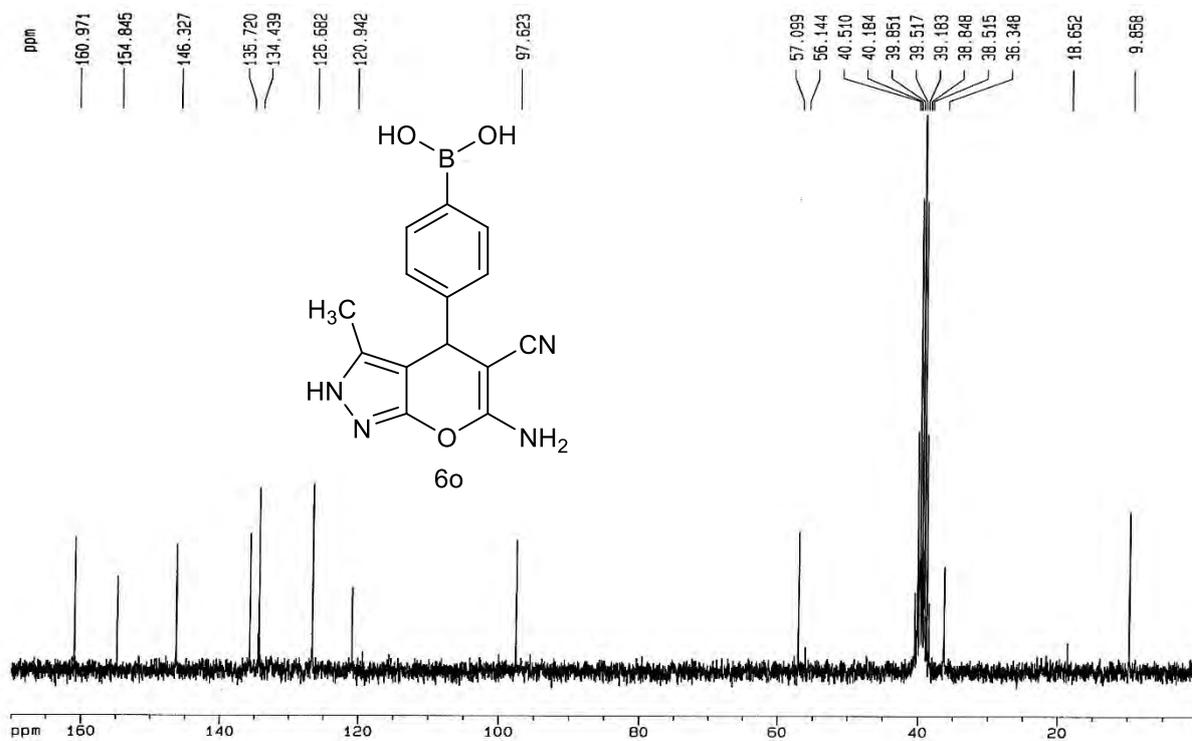
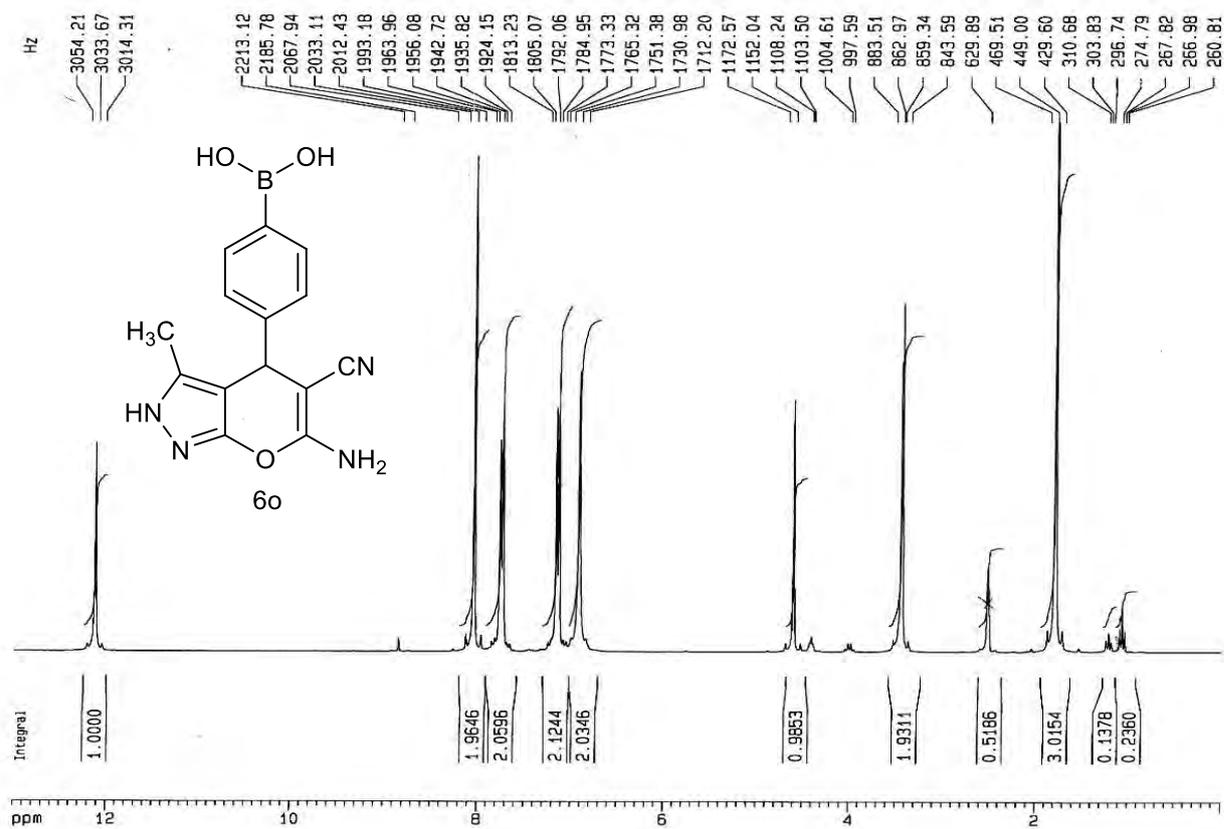


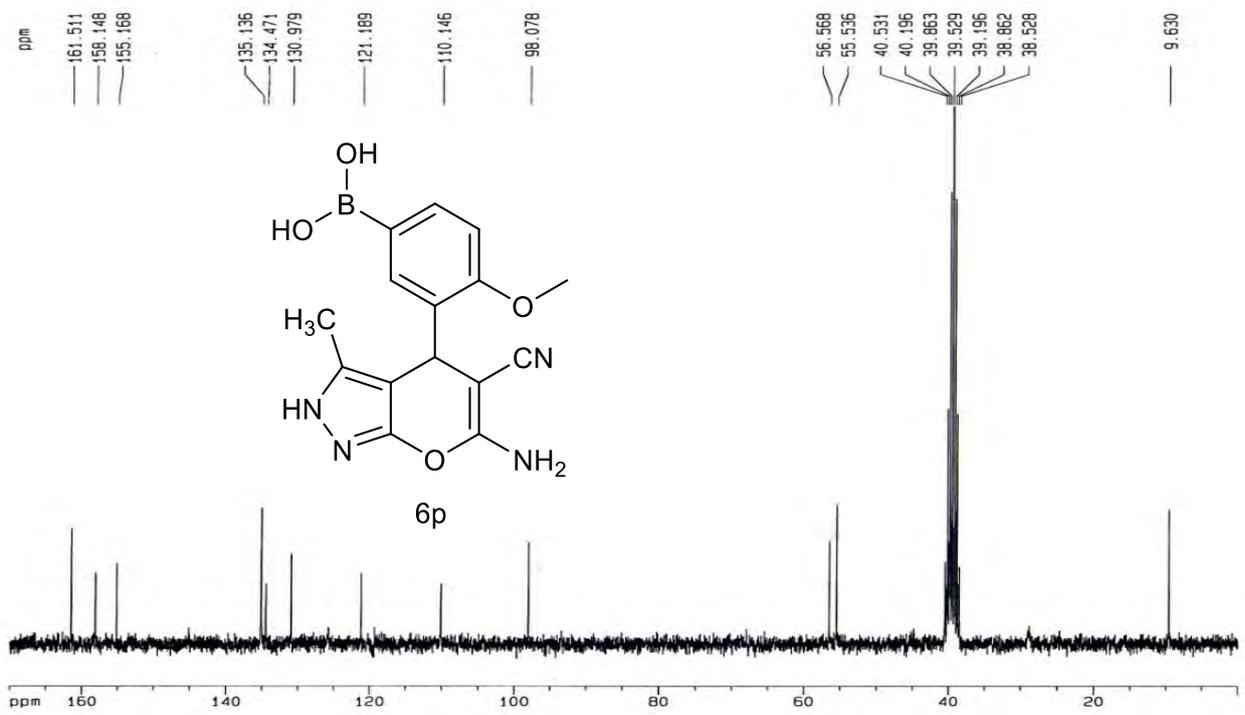
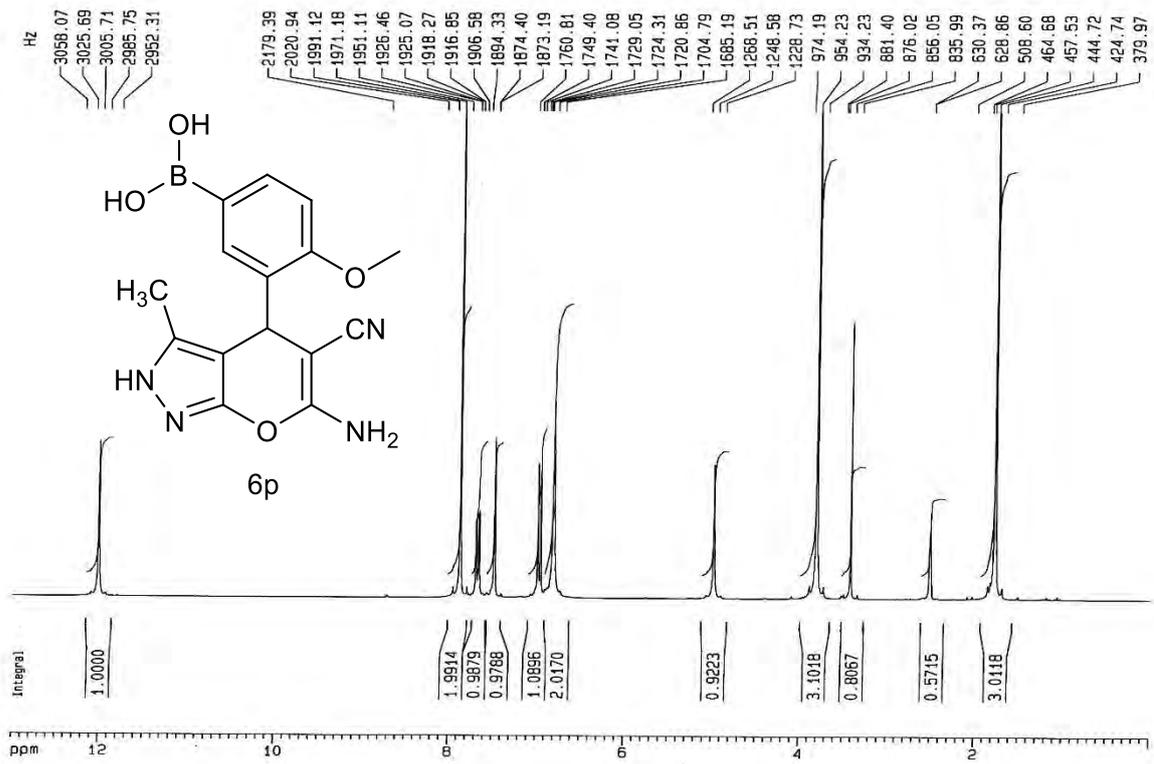












## Résumé

Dans ce manuscrit, nous nous sommes intéressés au développement des réactions à composants multiples par l'étude du pouvoir catalytique de quelques catalyseurs sur la réaction de Biginelli, la réaction de Hantzsch et la synthèse des pyrano[2.3-c]pyrazoles.

Le premier chapitre repose sur la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones (DHPMs) selon la réaction générale de Biginelli, l'une des plus importantes MCRs, en utilisant deux catalyseurs l'acétate de cuivre (acide de Lewis) et le Pyridinium-*p*-toluènesulfonate (complexe ionique).

Le deuxième chapitre est consacré à la synthèse d'une gamme variée des 1,4-dihydropyridines (ou DHPs) suivant la réaction générale de Hantzsch avec quelques modifications qui impliquent l'absence de solvant et l'utilisation de « l'acide salicylique (acide carboxylique) et du Pyridinium-*p*-toluènesulfonate » comme catalyseurs inédit de cette réaction.

Le troisième chapitre concerne l'étude catalytique de deux catalyseurs dans la synthèse des pyrano[2.3-c]pyrazole qui sont non seulement disponibles, mais aussi peu coûteux et peu toxiques, à savoir : « l'acide phénylboronique et la triphénylphosphine ».

**Mots clés :** Réaction à composants multiples, 3,4-dihydropyrimidinones, Biginelli, 1,4-dihydropyridines, Hantzsch, pyrano[2.3-c]pyrazole, acide salicylique, Pyridinium-*p*-toluènesulfonate, acide phénylboronique, triphénylphosphine, acétate de cuivre.

## Abstract

In this manuscript, we were interested in the development of the multi-component reactions by the study of the catalytic power of some catalysts on the reaction of Biginelli, the reaction of Hantzsch and the synthesis of pyrano[2.3-c]pyrazoles.

The first chapter concerns the synthesis of the 3,4-dihydropyrimidinones (DHPMs) based on the general reaction of Biginelli, which is considered as one of the most important MCRs, by using two catalysts: the Copper acetate (Lewis acid) and Pyridinium-*p*-toluenesulfonate (complex liquid).

The second chapter is dedicated to the synthesis of a range varied by 1,4-dihydropyridines (or DHPs) according to the general reaction of Hantzsch with some modifications, which imply (involve) the absence of solvent and the use of " the salicylic acid (carboxylic acid) and of Pyridinium-*p*-toluenesulfonate " as an unusual catalyst of this reaction.

The third chapter concerns the catalytic study of two new catalysts in the synthesis of pyrano[2.3-c]pyrazole, which are not only available, but also little expensive and little toxic, namely: "phenylboronic acid and triphenylphosphine ".

**Key words** : multicomponent reactions, 3,4-dihydropyrimidinone, Biginelli, 1,4-dihydropyridine, Hantzsch, pyrano[2.3-c]pyrazole, salicylic acid, Pyridinium-*p*-toluenesulfonate, phenylboronic acid, triphenylphosphine, Copper acetate.

## المخلص

في هذا المخطوطة حن حنم ونبت طوي الفعالات بتعددها المركبات و لك من خلال درلسة القوة التخصيضية لعض  
المفضلات الهوت خدمة و لأول مرة لفتفاع علمي حنولي و هاش وبي غلوي غازول.  
الفصل الأول يتم بالرس قتره ع 4،3- وهي دروي غم يين عن طريق فاع علمي حنولي ال ذي يي عد أحد أهم الفعالات بتعددها  
المركبات و للابستخدام و لأول مرة أسيتات دوليفر ميغي ويوي و هاش-طويل س و فون ات كم فخرات لفاع  
أبلان ساق فطس ال ثني ف هوي خصص بتصنيع لسلة من مركبات 4،1- وهي دروي غم يين تبك فاع ل هاش م يعض  
التغير انتللي ت خص عم استخدام المنيب و استعم السأي د سلهي ليك وبي غلوي و هاش-طويل س و فون ات كم فخرات  
الفصل الثالث نعمل قيدر اس لى قدرة التخصيضية ل: أسهي فعي لوب و غويك و تي فعي فوسفي ف ي تصرف عي غلوي غازول

### نتي ح لفظ:

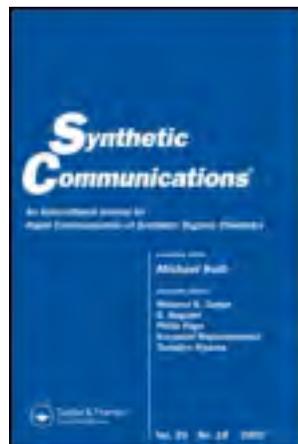
فعالات بتعددها المركبات مي حنولي، هاش، أسيتات دوليفر تي فعي فوسفي نول دي ييل ليك

This article was downloaded by: [imene amine khodja]

On: 10 March 2014, At: 11:37

Publisher: Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/lcyc20>

### Solvent-Free Synthesis of Dihydropyridines and Acridinediones via a Salicylic Acid-Catalyzed Hantzsch Multicomponent Reaction

Imène Amine Khodja<sup>a</sup>, Wassima Ghalem<sup>a</sup>, Zineb Imene Dehimat<sup>a</sup>, Raouf Boulcina<sup>a</sup>, Bertrand Carboni<sup>b</sup> & Abdelmadjid Debache<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Synthèse des Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université de Constantine, Constantine, Algérie

<sup>b</sup> Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, Rennes, France

Accepted author version posted online: 08 Nov 2013. Published online: 24 Feb 2014.

To cite this article: Imène Amine Khodja, Wassima Ghalem, Zineb Imene Dehimat, Raouf Boulcina, Bertrand Carboni & Abdelmadjid Debache (2014) Solvent-Free Synthesis of Dihydropyridines and Acridinediones via a Salicylic Acid-Catalyzed Hantzsch Multicomponent Reaction, *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 44:7, 959-967, DOI: [10.1080/00397911.2013.838791](https://doi.org/10.1080/00397911.2013.838791)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2013.838791>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Taylor & Francis makes every effort to ensure the accuracy of all the information (the "Content") contained in the publications on our platform. However, Taylor & Francis, our agents, and our licensors make no representations or warranties whatsoever as to the accuracy, completeness, or suitability for any purpose of the Content. Any opinions and views expressed in this publication are the opinions and views of the authors, and are not the views of or endorsed by Taylor & Francis. The accuracy of the Content should not be relied upon and should be independently verified with primary sources of information. Taylor and Francis shall not be liable for any losses, actions, claims, proceedings, demands, costs, expenses, damages, and other liabilities whatsoever or

howsoever caused arising directly or indirectly in connection with, in relation to or arising out of the use of the Content.

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden. Terms & Conditions of access and use can be found at <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

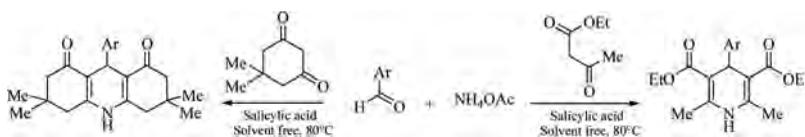
## SOLVENT-FREE SYNTHESIS OF DIHYDROPYRIDINES AND ACRIDINEDIONES VIA A SALICYLIC ACID-CATALYZED HANTZSCH MULTICOMPONENT REACTION

Imène Amine Khodja,<sup>1</sup> Wassima Ghalem,<sup>1</sup> Zineb Imene Dehimat,<sup>1</sup> Raouf Boulcina,<sup>1</sup> Bertrand Carboni,<sup>2</sup> and Abdelmadjid Debache<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Synthèse des Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université de Constantine, Constantine, Algérie

<sup>2</sup>Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226 CNRS-Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, Rennes, France

### GRAPHICAL ABSTRACT



**Abstract** A multicomponent Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridines and acridinediones from commercially available aldehydes, ammonium acetate, and ethyl acetoacetate or dimedone, in the presence of salicylic acid as an efficient catalyst, in good yield and short reaction time is reported.

[Supplementary materials are available for this article. Go to the publisher's online edition of Synthetic Communications<sup>®</sup> for the following free supplemental resource(s): Full experimental and spectral details.]

**Keywords** Acridinediones; 1,4-dihydropyridines; Hantzsch; multicomponent; salicylic acid

## INTRODUCTION

Hantzsch 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs) constitute a class of compounds with many derivatives, especially among natural products and bioactive agents.<sup>[1]</sup> 1,4-DHP derivatives have been found to be commercially useful molecules as calcium channel blockers.<sup>[2–4]</sup> A number of these calcium antagonists have been introduced as potential drugs for the treatment of congestive heart failure.<sup>[5,6]</sup>

Received July 12, 2013.

Address correspondence to Abdelmadjid Debache, Laboratoire de Synthèse des Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université de Constantine 1, 25000 Constantine, Algérie. E-mail: a\_debache@yahoo.fr

Cerebrocrast, a dihydropyridine derivative, has been introduced as a neuroprotective agent.<sup>[7]</sup> Together with calcium channel blocker and neuroprotective activity, a number of dihydropyridine derivatives have been found to be vasodilatory, antihypertensive, bronchodilatory, antiatherosclerotic, hepatoprotective, antitumor, antimutagenic, geroprotective, antidiabetic, and antiplatelet aggregation agents.<sup>[8–12]</sup>

For these reasons, dihydropyridine compounds not only have attracted the attention of chemists to synthesize but also represent an interesting research challenge. Numerous methods have been reported for the synthesis of 1,4-DHP derivatives, because of the biological importance associated with these compounds. The classical method involves the three-component coupling of an aldehyde with  $\beta$ -ketoester and ammonia in acetic acid or in refluxing alcohol.<sup>[13,14]</sup> However, these methods suffer from several drawbacks such as a long reaction time, an excess of organic solvent, lower product yields, and harsh refluxing conditions. Therefore, it is necessary to develop more efficient and versatile methods for the preparation of 1,4-DHPs, and the progress in this area is remarkable, including the use of microwaves,<sup>[15]</sup> ionic liquids,<sup>[16]</sup> refluxing at high temperature,<sup>[17]</sup>  $\text{TMSCl-NaI}$ ,<sup>[18]</sup> metal triflates,<sup>[19]</sup> and  $\text{I}_2$ .<sup>[20]</sup>

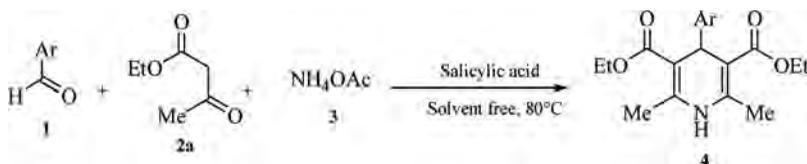
Also, other efficient methods for the synthesis of polyhydroquinoline derivatives have been described, such as the recent use of microwaves,<sup>[21]</sup> heterogeneous catalyst,<sup>[22]</sup>  $\text{SiO}_2\text{-HClO}_4$ ,<sup>[23]</sup> silica gel-sulfonic acid,<sup>[24]</sup> tetrabutylammonium hydrogen sulfate,<sup>[25]</sup>  $\text{ZnO}$ ,<sup>[26]</sup> ceric ammonium nitrate,<sup>[27]</sup>  $\text{ZrCl}_4$ ,<sup>[28]</sup>  $[2\text{-MPyH}]\text{OTf}$ ,<sup>[29]</sup> gadolinium triflate,<sup>[30]</sup> and solid-phase organic synthesis (SPOS) techniques.<sup>[31]</sup>

With a 1,4-DHP parent nucleus, acridine-1,8-diones have been developed recently, as a family of efficient laser dyes<sup>[32]</sup> that are structurally similar to NADH.<sup>[33]</sup> Acridinedione dyes have also been used as photoinitiators for polymerization of acrylates and methyl acrylates<sup>[34]</sup> and photosensitizers for the onium salt decomposition.<sup>[35]</sup> Many acridinediones have been synthesized by the reactions of aldehydes with 2 equivalents of 1,3-dicarbonyl compounds via various methods.<sup>[36]</sup>

## RESULTS AND DISCUSSION

As a continuation of our studies of multicomponent reactions,<sup>[37]</sup> we report in this communication a novel and efficient synthesis of Hantzsch dihydropyridines by a modified Hantzsch procedure (Scheme 1) using salicylic acid as catalyst under different conditions.

Thus, the condensation of 1 equiv. of benzaldehyde **1a** with 2 equiv. of ethyl acetoacetate **2a** and 4 equiv. of  $\text{NH}_4\text{OAc}$  in the presence of 20 mol% of salicylic acid resulted in the formation of Hantzsch 1,4-dihydropyridine **4a** (Scheme 1). The



Scheme 1.

**Table 1.** Salicylic acid-catalyzed Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridine **4a** under different conditions<sup>a</sup>

Entry	Solvent	Catalyst (mol %)	Temperature (°C)	Time (h)	Yield <sup>b</sup> (%)
1	EtOH	20	Reflux	18	45
2	CH <sub>3</sub> CN	20	Reflux	18	54
3	THF	20	Reflux	18	84
4	—	20	80	2	89
5	—	10	80	2	85
6	—	5	80	2	75

<sup>a</sup>All reactions were performed using benzaldehyde (1 equiv.), ethyl acetoacetate (2 equiv.), and ammonium acetate (4 equiv.).

<sup>b</sup> Isolated yields.

reaction was performed in refluxed ethanol, and the product was isolated by the usual workup in 45% yield only (Table 1, entry 1).

Several other solvents have been also used for this condensation, such as CH<sub>3</sub>CN and tetrahydrofuran (THF). When the reaction was performed in CH<sub>3</sub>CN, a moderate yield was obtained even with a prolonged reaction time, probably a result of poor catalyst solubility, although the yield was comparable to that of EtOH. The product yield was increased to 84% when THF was used (entry 3). However, the reaction under solvent-free conditions gave better results within 2 h (Entry 4).

To optimize the reaction conditions further, the catalyst amount effect was investigated with the optimum solvent, and the best result was obtained with 20 mol% of salicylic acid (entries 5 and 6).

Thus, the optimal reaction conditions for this transformation were determined to be 20 mol% of the catalyst under solvent-free condition at 80 °C.

With the optimized conditions in hand, the substrate scope of this reaction was probed. In general, all the examined aldehydes could furnish the expected heterocycles in good to excellent yields, and the results are summarized in Table 2. Changes to the substituents seemed not to have any striking effect on the yield values.

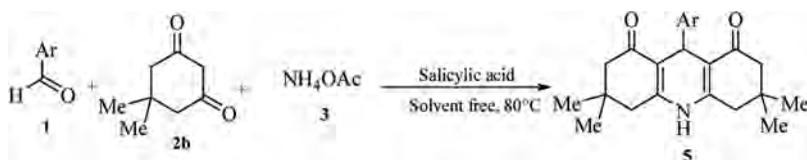
All reactions were clean and efficient under solvent-free conditions, and the products were obtained within 2 h in good yields.

**Table 2.** Salicylic acid-catalyzed Hantzsch synthesis of 1,4-dihydropyridines **4a–f** under optimized conditions<sup>a</sup>

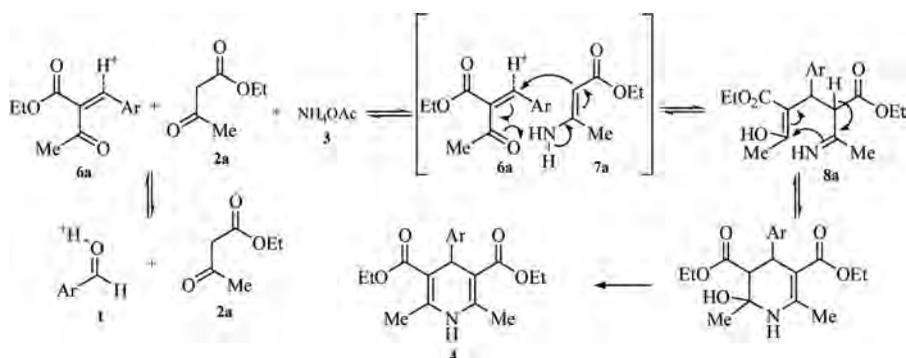
Entry	1,4-DHP	Ar	Time (h)	Yield <sup>b</sup> (%)
1	<b>4a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	2	89
2	<b>4b</b>	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2	65
3	<b>4c</b>	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2	68
4	<b>4d</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	2	71
5	<b>4e</b>	Styryl-	2	64
6	<b>4f</b>	2-Furyl	2	88

<sup>a</sup>All reactions were performed using aldehyde (1 equiv.), ethyl acetoacetate (2 equiv.), ammonium acetate (4 equiv.), and salicylic acid (0.2 equiv.) at 80 °C.

<sup>b</sup> Isolated yields.



Scheme 2.



Scheme 3.

A mechanism for the formation of compounds **4** is outlined in Scheme 3. The Michael addition of **6a** with enaminoester **7a**, which are formed in situ from the condensation reactions of ethyl acetoacetate **2a** with aromatic aldehydes **1** and ammonium acetate **3**, respectively, give the intermediate **8a**. Intramolecular cyclodimerization and subsequent dehydration afford compounds **4**.

To study the generality of our methodology toward other 1,3-dicarbonyl compounds, the synthesis of 9-aryl-3,3,6,6-tetramethyl-hexahydroacridine-1,8-diones **5a–f** was also explored. The reactions of different aldehydes **1** (1 equiv.) with 5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione (dimedone) **2b** (2 equiv.), ammonium acetate (4 equiv.), and salicylic acid (0.2 equiv.) were performed under the optimized solvent-free conditions to afford a series of the corresponding acridinediones

**Table 3.** Salicylic acid-catalyzed Hantzsch synthesis of acridinediones **5a–f** under optimized conditions<sup>a</sup>

Entry	Product	Ar	Time (h)	Yield <sup>b</sup> (%)
1	<b>5a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	3	82
2	<b>5b</b>	2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	5	67
3	<b>5c</b>	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3	73
4	<b>5d</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	5	85
5	<b>5e</b>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	3	88
6	<b>5f</b>	2-Thienyl	3	90

<sup>a</sup>All reactions were performed using aldehyde (1 equiv.), dimedone (2 equiv.), ammonium acetate (4 equiv.), and salicylic acid (0.2 equiv.) at 80°C.

<sup>b</sup> Isolated yields.

(Scheme 2). The results summarized in Table 3 showed the high efficiency for the one-pot multicomponent reaction.

All the products prepared from this method were characterized by their spectral data and known compounds by comparison with reported data. The advantages of the present protocols are the shorter reaction times and mild reaction conditions. Because of the high reactivity of the reagents, the products are obtained in good yields.

## SUMMARY

In summary, we have found that salicylic acid is extremely useful and highly efficient for the synthesis of 1,4-DHPs and acridinediones by means of three-component condensations of an aldehyde, 1,3-dicarbonyl compound, and ammonium nitrate in a one-pot condensation. This method is applicable to a wide range of substrates, including aromatic,  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated, and heterocyclic aldehydes, and provides a variety of biologically relevant compounds in good yields under solvent-free conditions. The mildness of the conversion, experimental simplicity, compatibility with various functional groups, efficient yields, short reaction times, and easy workup procedure make this procedure attractive for synthesizing a variety of these derivatives.

## EXPERIMENTAL

### Typical Experimental Procedure for the Synthesis of 1,4-Dihydropyridines 4a–f or Acridinediones 5a–f

A mixture of aldehyde (1 mmol), ammonium acetate (4 mmol), ethyl acetoacetate or dimedone (2 mmol), and salicylic acid (20 mol%) was magnetically stirred at 80 °C under solvent-free conditions for the appropriate time indicated in Tables 2 and 3. After complete conversion as indicated by thin-layer chromatography (TLC), the reaction mixture was cooled and poured onto crushed ice, and the separated solid was filtered.

### Diethyl 4-(Phenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate (4a)

Mp 156–158 °C; lit.<sup>[38a]</sup> 158–160; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 4H), 5.01 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.11–7.32 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 14.1, 19.5, 39.4, 59.3, 104.1, 127.5, 128.8, 135.7, 144.1, 145.9, 167.8; FT-IR (KBr): 3334, 1690, 1654, 1494, 1243, 1127, 721 cm<sup>-1</sup>.

### 9-(2-Methylphenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione (5b)

Mp > 300 °C; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ : 1.20 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.38 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 2H), 2.44 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 2H), 2.51 (d,  $J$  = 16.2 Hz,

2H), 2.60 (d,  $J = 16.2$  Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 7.15–7.23 (m, 5H), 9.37 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 18.3, 26.7, 29.4, 32.3, 39.3, 40.2, 40.4, 50.7, 51.4, 114.3, 125.4, 128.0, 129.4, 135.9, 146.5, 148.7, 195.6; FT-IR (KBr): 3371, 3317, 3193, 2958, 1654, 1608, 1461, 1369, 1211,  $1157\text{ cm}^{-1}$ . Anal. calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ : C, 79.30; H, 8.04; N, 3.85. Found: C, 79.45; H, 8.00; N, 3.84.

## SUPPORTING INFORMATION

Full experimental detail and  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra can be found via the “Supplementary Content” section of this article’s Web page.

## REFERENCES

1. Lavilla, R. Recent developments in the chemistry of dihydropyridines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1141.
2. Janis, R. A.; Triggler, D. J. New developments in  $\text{Ca}^{2+}$  channel antagonists. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 775.
3. Bocker, R. H.; Guengerich, E. P. Oxidation of 4-aryl- and 4-alkyl-substituted 2,6-dimethyl-3,5-bis(alkoxycarbonyl)-1,4-dihydropyridines by human liver microsomes and immunochemical evidence for the involvement of a form of cytochrome P-450. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1596.
4. Gordeev, M. F.; Patel, D. V.; Gordon, E. M. Approaches to combinatorial synthesis of heterocycles: A solid-phase synthesis of 1,4-dihydropyridines. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 924.
5. Sunkel, C. E.; Fau de Casa-Juana, M. F.; Santos, L.; Garcia, A. G.; Artalijero, C. R.; Villarroya, M.; Gonzalez-Morales, M. A.; Lopez, M. G.; Cillero, J.; Alonso, S.; Priego, J. G. Synthesis of 3-[(2,3-dihydro-1,1,3-trioxo-1,2-benzisothiazol-2-yl)alkyl] 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate derivatives as calcium channel modulators. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2407.
6. (a) Vo, D.; Matowe, W. C.; Ramesh, M.; Iqbal, N.; Wolowyk, M. W.; Howlett, S. E.; Knaus, E. E. J. Syntheses, calcium channel agonist–antagonist modulation activities, and voltage-clamp studies of isopropyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-nitro-4-pyridinylpyridine-5-carboxylate racemates and enantiomers. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2851; (b) Liang, J.-C.; Ye, J.-L.; Wang, C.-S.; Liu, S.-F.; Tai, C.-H.; Chen, I.-J. The new generation dihydropyridine type calcium blockers, bearing 4-phenyl oxypropanolamine, display  $\alpha$ -/ $\beta$ -adrenoceptor antagonist and long-acting antihypertensive activities. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 719.
7. Klusa, V. Cerebrocrast. *Drugs Fut.* **1995**, *20*, 135.
8. Godfraind, T.; Miller, R.; Wibo, M. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol. Rev.* **1986**, *38*, 321.
9. Sausins, A.; Duburs, G. Synthesis of 1,4-dihydropyridines by cyclocondensation reactions. *Heterocycles* **1988**, *27*, 269.
10. Gaudio, A. C.; Korolkovas, A.; Takahata, Y. Quantitative structure relationships for 1,4-DHP calcium channel. *J. Pharm. Sci.* **1994**, *83*, 1110.
11. Cooper, K.; Fray, M. J.; Parry, M. J.; Richardson, K.; Steele, J. 1,4-Dihydropyridines as antagonists of platelet activating factor, 1: Synthesis and structure–activity relationships of 2-(4-heterocyclyl)phenyl derivatives. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3115.
12. Yadav, J. S.; Reddy, V. S.; Reddy, P. T. Unprecedented synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines under Biginelli reaction conditions. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 425.
13. Hantzsch, A. Synthese von Thiazolen und Oxazolen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 942.

14. Hantzsch, A. Neue Bildungsweise von Pyrrolderivaten *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474; (b) Wiley, R. H.; England, D. C.; Behr, L. C. In *Organic Reactions*; Wiley: Toronto, 1951; Vol. 6, p. 367.
15. (a) Ohberg, L.; Westman, J. An efficient and fast procedure for the Hantzsch dihydropyridine synthesis under microwave conditions. *Synlett* **2001**, 1296; (b) Agarwal, A.; Chauhan, P. M. S. Solid-supported synthesis of structurally diverse dihydropyridone [2,3-*d*]pyrimidines using microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1345.
16. (a) Ji, S.-J.; Jiang, Z.-Q.; Lu, J.; Loh, T.-P. Facile ionic liquids-promoted one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives under solvent-free conditions. *Synlett* **2004**, 831; (b) Sridhar, R.; Perumal, P. T. A new protocol to synthesize 1,4-dihydropyridines by using 3,4,5-trifluorobenzeneboronic acid as a catalyst in ionic liquid: Synthesis of novel 4-(3-carboxyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2465.
17. (a) Dondoni, A.; Massi, A.; Minghini, E.; Sabbatini, S.; Bertoasi, V. Model studies toward the synthesis of dihydropyrimidinyl and pyridyl  $\alpha$ -amino acids via three-component Biginelli and Hantzsch cyclocondensations. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6172; (b) Dondoni, A.; Massi, A.; Minghini, E.; Bertoasi, V. Multicomponent Hantzsch cyclocondensation as a route to highly functionalized 2- and 4-dihydropyridylalanines, 2- and 4-pyridylalanines, and their *N*-oxides: Preparation via a polymer-assisted solution-phase approach. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2311; (c) Zolfigol, M. A.; Safaiee, M. Synthesis of 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions. *Synlett* **2004**, 827; (d) Moseley, J. D. Alternative esters in the synthesis of ZD0947. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3179.
18. Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, Ch. S.; Yadav, J. S. A novel TMSI-mediated synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4129.
19. Wang, L.-M.; Sheng, J.; Zhang, L.; Han, J.-W.; Fan, Z.; Tian, H.; Qian, C.-T. Facile Yb(OTf)<sub>3</sub>-promoted one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives through Hantzsch reaction. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1539.
20. Ko, S.; Sastry, M. N. V.; Lin, C.; Yao, C.-F. Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4-substituted-1,4-dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5771.
21. (a) Khadikar, B. M.; Gaikar, V. G.; Chitnavis, A. A. Aqueous hydrotrope solution as a safer medium for microwave-enhanced Hantzsch dihydropyridine ester synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8083; (b) Ohberg, L.; Westman, J. An efficient and fast procedure for the Hantzsch dihydropyridine synthesis under microwave conditions. *Synlett* **2001**, 1296.
22. Muchchintala, M.; Vidavalur, S.; Vasantha, D.; Chunduri, V. R. An efficient one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives via Hantzsch condensation using a heterogeneous catalyst under solvent-free conditions. *Arkivoc* **2006**, *2*, 201.
23. Akbar, M.; Naser, F.; Mohammad, A. B.; Hassan, M.; Ebrahimi, S.; Kalhor, M. Efficient one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives using silica sulfuric acid as a heterogeneous and reusable catalyst under conventional heating and energy-saving microwave irradiation. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1166.
24. Raman, G.; Rajive, G.; Satya, P.; Andre, L. Covalently anchored sulfonic acid on silica gel as an efficient and reusable heterogeneous catalyst for the one-pot synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines under solvent-free conditions. *Synthesis* **2007**, *18*, 2835.
25. (a) Tewari, N.; Dwivedi, N.; Tripathi, R. P. Tetrabutylammonium hydrogen sulfate-catalyzed ecofriendly and efficient synthesis of glycosyl 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9011.
26. Moghaddam, F. M.; Saeidian, H.; Mirjafary, Z.; Sadeghi, A. Rapid and efficient one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine and polyhydroquinoline derivatives through the Hantzsch four-component condensation by zinc oxide. *J. Iran Chem. Soc.* **2009**, *6*, 317.

27. (a) Ko, S.; Yao, C.-F. Ceric ammonium nitrate (CAN) catalyzes the one-pot synthesis of polyhydroquinoline via the Hantzsch reaction. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7293; (b) Zhang, X.-L.; Sheng, S.-R.; Liu, X.-L.; Liu, X.-L. Solvent-free liquid-phase synthesis of polyhydroquinoline derivatives under microwave irradiation. *Arkivoc* **2007**, *13*, 79.
28. Reddy, C. S.; Raghu, M. Facile ZrCl<sub>4</sub>-promoted four-component coupling one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives through unsymmetric Hantzsch reaction. *Indian J. Chem.* **2008**, *47B*, 1578.
29. Tajbakhsh, M.; Alinezhad, H.; Norouzi, M.; Baghery, S.; Akbari, M. Protic pyridinium ionic liquid as a green and highly efficient catalyst for the synthesis of polyhydroquinoline derivatives via Hantzsch condensation in water. *J. Mol. Liq.* **2013**, *177*, 44.
30. Sheik Mansoor, S.; Aswin, K.; Logaiya, K.; Sudhan, S. P. N. An efficient one-pot multi-component synthesis of polyhydroquinoline derivatives through Hantzsch reaction catalysed by Gadolinium triflate. *Arab. J. Chem.* In press.
31. (a) Breitenbucher, J. G.; Figliozzi, G. Solid-phase synthesis of 4-aryl-1,4-dihydropyridines via the Hantzsch three-component condensation. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4311; (b) Gordeev, M. F.; Patel, D. V.; Gordon, E. M. Approaches to combinatorial synthesis of heterocycles: A solid-phase synthesis of 1,4-dihydropyridines. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 92.
32. Prabahar, K. J.; Ramakrishnan, V. T.; Sastikumar, D.; Selladurai, S.; Masilamani, V. A new class of laser dyes from the acridinedione derivatives. *Indian J. Pure Appl. Phys.* **1991**, *29*, 382.
33. (a) Selvaraju, C.; Ramamurthy, P. Excited-state behavior and photoionization of 1,8-acridinedione dyes in micelles—Comparison with NADH oxidation. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2253; (b) Singh, S.; Chhina, S.; Sharma, V. K.; Sachdev, S. S. Cationic hydrogenation of benzyl alcohols and arylethylenes using acridane derivatives as hindered NADH models. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 453.
34. Timpe, H. J.; Ulrich, S.; Decker, C.; Fouassier, J. P. Photoinitiated polymerization of acrylates and methacrylates with decahydroacridine-1,8-dione/onium salt initiator systems. *Macromolecules* **1993**, *26*, 4560.
35. Timpe, H. J.; Ulrich, S.; Fouassier, J. P. Photochemistry and use of decahydroacridine-1,8-diones as photosensitizers for onium salt decomposition. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1993**, *73*, 139.
36. (a) Murugan, P.; Shanmugasundaram, P.; Ramakrishnan, V. T.; Venkatachalapathy, B.; Srividya, N.; Ramamurthy, P.; Gunasekaran, K.; Velmurugan, D. Synthesis and laser properties of 9-alkyl-3,3,6,6-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, *4*, 999; (b) Tu, S.-J.; Lu, Z.; Shi, D.; Yao, C.; Gao, Y.; Guo, C. A convenient synthesis of 9-aryl-3,3,6,6-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-diones under microwave irradiation without solvent. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2181; (c) Tu, S.; Miao, C.; Gao, Y.; Fang, F.; Zhuang, Q.; Feng, Y.; Shi, D. A novel cascade reaction of aryl aldoxime with dimedone under microwave irradiation: The synthesis of N-hydroxylacridine. *Synlett* **2004**, 255.
37. (a) Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. One-pot synthesis of 1,4-dihydropyridines via a phenylboronic acid-catalyzed Hantzsch three-component reaction. *Synlett* **2008**, 509; (b) Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. Triethylamine-promoted efficient synthesis of 3,4-dihydro pyrimidin-2(1H)-ones/thiones using a solvent-free Biginelli condensation. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 272; (c) Nemouchi, S.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Debache, A. Phenylboronic acid as an efficient and convenient catalyst for a three-component synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyrans. *Comp. Rend. Chim.* **2012**, *15*, 394; (d) Ghalem, W.; Boulcina, R.; Debache, A. Synthesis of some new 1,4-dihydropyridine derivatives through a facile one-pot Hantzsch condensation catalyzed by triethylamine. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 733.

38. (a) Eynde, J. J.; Delfosse, F.; Mayence, A.; Haverbeke, Y. V. Old reagents, new results: Aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with manganese dioxide and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6511; (b) Loev, B.; Goodman, M. M.; Snader, K. M.; Tedeschi, R.; Macko, E. Hantzsch-type dihydropyridine hypertensive agent. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 956; (c) Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. An efficient one-step synthesis of 1,4-dihydropyridines via a triphenylphosphine-catalyzed three-component Hantzsch reaction under mild conditions. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5248.
39. (a) Suarez, M.; Loupy, A.; Salfran, E.; Moran, L.; Rolando, E. Synthesis of decahydroacridines under microwaves using ammonium acetate supported on alumina. *Heterocycles* **1999**, *51*, 21; (b) Martin, N.; Quinteiro, M.; Seoane, C. Synthesis and conformational study of acridine derivatives related to 1,4-dihydropyridines. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 235; (c) Kidwai, M.; Bhatnagar, D. Polyethylene glycol-mediated synthesis of decahydroacridine-1,8-diones catalyzed by ceric ammonium nitrate. *Chem. Papers* **2010**, *64*, 825.

# Novel One-Pot Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and 3,4,7,8-tetrahydroquinazoline-2,5-diones Using Pyridinium *p*-toluenesulfonate as Catalyst

Imène Amine Khodja<sup>a</sup>, Raouf Boulcina<sup>a</sup> and Abdelmadjid Debache<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratoire de Synthèse de Molécules d'intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université Constantine 1, 25000 Constantine, Algérie

Received May 29, 2014; Revised October 21, 2014; Accepted December 23, 2014

**Abstract:** A mild, simple and efficient procedure for the preparation of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and 3,4,7,8-tetrahydroquinazoline-2,5-diones is described using pyridinium *p*-toluenesulfonate as an efficient catalyst under mild conditions. Simple methodologies, easy work-up procedure, excellent yields and very short reaction times are among the other advantages of this work.

**Keywords:** 3,4,7,8-tetrahydroquinazoline-2,5-diones, 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones, biginelli reaction, pyridinium-*p*-toluenesulfonate.

## 1. INTRODUCTION

3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives, also named Biginelli adducts, have attracted much attention as important structural motifs in medicinal chemistry because of their significant therapeutic and biological activities, such as anti-hypertensive, potassium channel antagonist, antiepileptic, antimalarial, antimicrobial, antitumor, antibacterial, anticancer, and anti-inflammatory properties [1].

The first synthesis of these compounds reported in 1893 by Biginelli [2], makes use of the three components, one-pot condensation of a  $\beta$ -ketoester, an aldehyde and urea under strongly acidic conditions [3]. However, this method suffers from low yields in the case of substituted aromatic and aliphatic aldehydes [4]. It is only since the 1990s that this reaction has been renewed interests and several modified methods have been described because it is remarkable for its simplicity and then became a major multi-component reaction [5]. Oliver Kappe has extensively studied this reaction and proposed interesting mechanisms [6].

Owing to the versatile biological activity of dihydropyrimidinones, development of an alternate synthetic methodology is of paramount importance. During the last few years, numerous catalytic methods have been developed to improve the reaction yield, lower the reaction time and/or broaden the scope of the Biginelli reaction.

Typically, processes involved in the synthesis of these compounds are catalyzed by different catalysts. Some of these catalysts include aluminum planted mesoporous silica [7], SiO<sub>2</sub>-HClO<sub>4</sub> [8], Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-MeSO<sub>3</sub>H [9], Ammonium and

tetra-butyl ammonium bromide [10], CaF<sub>2</sub> [11], InBr<sub>3</sub> and InCl<sub>3</sub> [12], Sulfate Zirconia [13], Co(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> [14], CuI [15], PhB(OH)<sub>2</sub> [16], RuCl<sub>3</sub> [17], Strontium(II) triflate [18], bismuth(III) nitrate [19], Cu(OTf)<sub>2</sub> [20], TMSCl [21]. Strong and weak Brønsted and Lewis bases such as potassium tert-butoxide [22], (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [23], NEt<sub>3</sub> [24] and Ph<sub>3</sub>P [25], have been used as the catalysts in Biginelli-type reactions. Also, Organocatalysts as for examples L-proline [26], Hydrazine [27], primary amine [28] and *p*-dodecylbenzenesulfonic [29] acid have also been used to catalyze the Biginelli reaction. Heteropoly acids [30], ionic liquids [31] and nanoparticules [32] have been successfully applied to the Biginelli products synthesis. Recently syntheses of DHPMs have also been carried out using natural products as catalysts [33]. Furthermore only a few examples of the asymmetric Biginelli reaction have been reported as well. [34]. Otherwise a significant improvement was observed in the DHPMs synthesis under ultrasonic [35] and microwave irradiation [36].

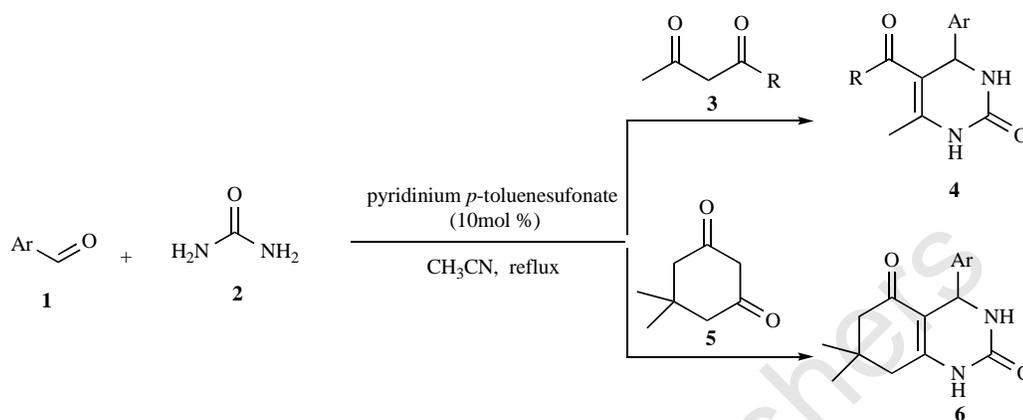
In the present investigation, a series of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones **4** has been synthesized by the Biginelli reaction of aromatic aldehydes **1**, urea **2** and ethyl acetoacetate **3** catalyzed by pyridinium *p*-toluenesulfonate under mild conditions (Scheme 1).

## 2. RESULTS AND DISCUSSIONS

In order to optimize the reaction conditions, the initial investigation was carried out by making use of benzaldehyde **1**, urea **2** and ethyl acetoacetate **3**, in the presence of 10mol % of pyridinium *p*-toluenesulfonate in different solvents for the synthesis of dihydropyrimidinone derivative **4a**.

Very poor yields were observed in H<sub>2</sub>O or in aqueous EtOH (Table 1, entries 1 and 2) while modest yield of 46% was achieved in THF (Entry 3). However, moderate results

\*Address correspondence to this author at the Laboratoire de Synthèse de Molécules d'intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université Constantine 1, 25000 Constantine, Algérie; Tel/Fax: (+213) 31811177; E-mail: a\_debache@yahoo.fr



Scheme 1.

Table 1. Optimization of reaction conditions<sup>a</sup>: Effect of solvents.

Entry	Solvent	Catalyst (mol %)	Time (h)	Temperature	Yield <sup>b</sup> (%)
1	H <sub>2</sub> O	10	18	Reflux	16
2	EtOH/H <sub>2</sub> O	10	18	Reflux	23
3	THF	10	18	Reflux	46
4	EtOH	10	18	Reflux	59
5	-	10	18	80 °C	67
6	CH <sub>3</sub> CN	10	4	Reflux	70

<sup>a</sup>Reaction conditions: benzaldehyde (1 mmol), ethyl acetoacetate (1 mmol), urea (1.5 mmol), and pyridinium *p*-toluenesulfonate (10mol %).

<sup>b</sup> Isolated yield.

Table 2. Optimization of reaction conditions<sup>a</sup>: Loading of the catalyst.

Entry	Catalyst (mol %)	Temperature	Times (h)	Yield <sup>b</sup> (%)
1	5	reflux	4	39
2	10	reflux	4	70
3	20	reflux	4	60
4	30	reflux	4	58

<sup>a</sup> Reaction conditions: benzaldehyde (1 mmol), ethyl acetoacetate (1 mmol), and urea (1.5 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulfonate in refluxed CH<sub>3</sub>CN. <sup>b</sup> Isolated yield.

were obtained in EtOH or in the absence of solvent and in with prolonged reaction time (entry 4 and 5). It was found that pyridinium *p*-toluenesulfonate (10 mol %) with CH<sub>3</sub>CN as a solvent efficiently accelerates the reaction toward the desired product to 70% (Entry 6).

After optimization of solvents, the effect of catalyst loading on the synthesis of **4a** was investigated by varying the catalyst amount from 5 to 30 mol % (Table 2). When 5 mol% of pyridinium *p*-toluenesulfonate was used, a low yield of the product **4a** was obtained (Entry 1). Increasing the catalyst quantity to 20 mol% improved the results. The reaction was completed in 4 h to produce **4a** in good yield (60%) (Entry 3). Further increasing the quantity of the catalyst did not show any effect on reaction time with an insignificant drop in yield (Entry 4). Thus, optimum catalyst loading was found to be 10 mol % for the formation of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones (Entry 2).

The best result was observed when benzaldehyde, urea, ethyl acetoacetate, urea, and catalyst were used in a mole ratio of 1:1:1.5:0.1 as illustrated in Scheme 1.

The feasibility of optimized reaction conditions was further extended to the synthesis of more functionalized DHPM derivatives and experiments were performed by making use of wide range of arylaldehyde bearing electron-releasing and electron withdrawing- substituent. It was found that in all the cases the reaction occurred smoothly and all the results are appended in Table 3.

Methyl acetoacetate (Table 3, entries 10-11) and dime-done (Table 3, entries 12-16) can also be used with similar success to provide the corresponding products. It seems that the electronic nature of the functional group and their position on the ring of the aldehyde exerted a slightly influence on the reaction time.

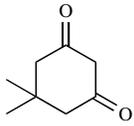
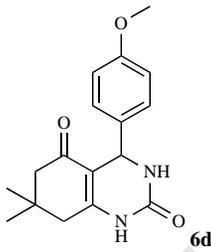
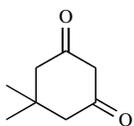
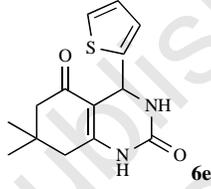
Table 3. Synthesis of dihydropyrimidinone derivatives and tetrahydroquinazoline-2,5-diones catalyzed by pyridinium *p*-toluenesulfonate<sup>a</sup>.

Entry	Aldehyde 1	$\beta$ -ketoester or 1,3-diketone	Product	Time (h)	Yield <sup>b</sup> (%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			4	70
2	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			2	89
3	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			2	80
4	2-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			4	68
5	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			3	72
6	2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			2	81
7	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			3	85

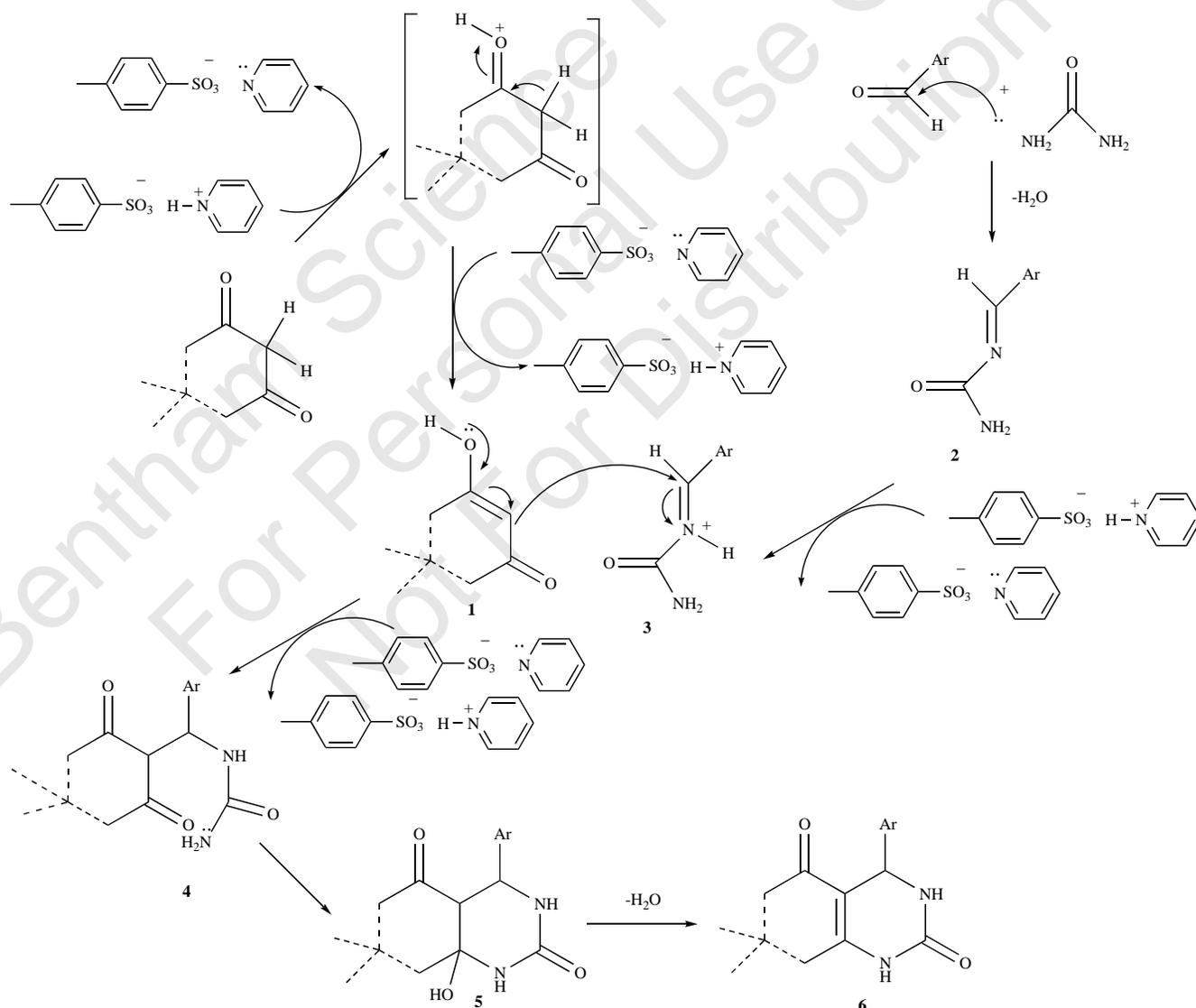
Table 3. Contd.....

Entry	Aldehyde 1	$\beta$ -ketoester or 1,3-diketone	Product	Time (h)	Yield <sup>b</sup> (%)
8	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			2	84
9	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH			4	39
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			4	85
11	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			4	75
12	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			2	61
13	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			2	70
14	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>			4	63

Table 3. Contd.....

Entry	Aldehyde 1	$\beta$ -ketoester or 1,3-diketone	Product	Time (h)	Yield <sup>b</sup> (%)
15	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		 <b>6d</b>	4	85
16	2-Thienyl		 <b>6e</b>	2	92

<sup>a</sup> Reaction conditions: aldehyde (1.0 mmol),  $\beta$ -ketoesters or 1,3-dicarbonyl (1.0 mmol), urea (1.5 mmol), and pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.1 mmol) under refluxed CH<sub>3</sub>CN.  
<sup>b</sup> Isolated yields.



**Scheme 2.** Plausible mechanism for the formation of 3,4-dihydropyrimidinones and 3,5,7,8-tetrahydroquinazolinones.

We propose a plausible mechanism for the formation of the dihydropyrimidinone or tetrahydroquinazolinone **6** (Scheme 2) wherein the  $\beta$ -dicarbonyl enolisation leading to intermediate **1**. Furthermore the reaction between the aldehyde and urea leads to the imine **2** which is protonated to iminium **3**. The reaction between **1** and **3** provides the intermediate **4** which after intramolecular cyclization and dehydration gives the expected product **6**.

### 3. CONCLUSION

In conclusion, we have developed and demonstrated a new and highly efficient viable procedure for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives through a straight forward Biginelli reaction under mild conditions. The noteworthy merits of this protocol are the simple operation, mild reaction conditions, easy work-up procedure, short time reaction and high yields. Further research to widen the scope of this enhanced protocol is in progress.

## 4. EXPERIMENTAL

### 4.1. General techniques

Unless noted, all commercial reagents were used as purchased without further purification. The reaction monitoring was accomplished by layer chromatography (TLC) was carried out using 0.2 mm Kieselgel F254 (Merck) silica plates and compounds were visualized using UV irradiation at 254 nm. Melting points were measured by an Bamstead Electrothermal apparatus and are uncorrected. Infrared spectra were recorded as neat using an FT-IR Varian 660 Fourier Transform Infrared spectrometer. Values are expressed in wave numbers ( $\text{cm}^{-1}$ ) and recorded in a range of compound 4000 to  $450\text{ cm}^{-1}$ . NMR spectra were recorded at  $25\text{ }^\circ\text{C}$  in  $\text{DMSO-}d_6$  on a Bruker spectrometer operating at 250 MHz for  $^1\text{H}$  and 62.5 MHz for  $^{13}\text{C}$ . All chemical shifts are reported in parts per million (ppm) and were measured relative to the solvent in which the sample was analyzed ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  2.49 for  $^1\text{H}$  NMR and  $\delta$  39.5 for  $^{13}\text{C}$  NMR). Coupling constants ( $J$ ) are reported in hertz (Hz).

### 4.2. General Procedure for the Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones Biginelli Reactions

Aldehyde **1** (1 mmol),  $\beta$ -ketoester or 1,3-diketone **2** (1 mmol), urea **3** (1.5 mmol), and pyridinium *p*-toluenesulfonate (10 mol %) were mixed in a 50 mL round bottom flask for 4 h in refluxed acetonitrile. The reaction mixture was cooled and the solid was solubilized in ethanol and the addition of few drops of cold water to precipitate the product. The precipitated solid was filtered. The crude product was further purified by crystallization from ethanol to afford pure 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**4a**): Mp: 206-208  $^\circ\text{C}$ . IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3235, 3114, 1718, 1676, 1461, 1423, 1381, 1291, 1224, 1086, 783.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.02 (s, 1H, NH); 7.81 (s, 1H, NH); 7.36-7.28 (m, 5H); 5.06 (s, 1H); 3.99 (q,  $J = 7.1$ , 2H); 2.26 (s, 3H); 1.10 (t,  $J = 7.1$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 165.8, 152.8, 148.4, 145.3, 128.5, 127.5, 126.7, 99.8, 59.5, 54.6, 18.3, 14.4.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-(diméthylamino)phényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**4b**): Mp: 254-256  $^\circ\text{C}$ . IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3240, 3113, 2935, 1705, 1647, 1527, 1462, 1227, 1092, 787.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.14 (s, 1H, NH), 7.64 (s, 1H, NH); 7.14 (d,  $J = 8.6$ , 2H); 6.86 (d,  $J = 8.6$ , 2H); 5.05 (s, 1H), 3.98 (q,  $J = 7.1$ , 2H), 2.52 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.08 (t,  $J = 7.1$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 165.5, 152.4, 149.9, 147.6, 132.7, 126.9, 112.3, 99.9, 59.2, 53.3, 17.8, 14.2.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-hydroxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**4c**): Mp: 226-228  $^\circ\text{C}$ . IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3234, 3118, 1685, 1641, 1482, 1321, 1292, 1234, 1093, 756.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.02 (s, 1H, OH); 8.95 (s, 1H, NH); 7.13 (d,  $J = 8.1$ , 2H); 7.01 (s, 1H, NH); 6.72 (d,  $J = 8.1$ , 2H); 5.04 (s, 1H); 4.03 (q,  $J = 7.1$ , 2H); 2.31 (s, 3H); 1.17 (t,  $J = 7.1$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 165.3, 156.0, 152.6, 146.3, 134.9, 127.1, 114.6, 100.2, 58.9, 53.8, 17.6, 13.5.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(2-hydroxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**4d**): Mp: 204-206  $^\circ\text{C}$ . IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3233, 3128, 1666, 1423, 1323, 1289, 1234, 1072, 767.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 7.72 (s, 1H, NH); 7.29 (s, 1H, NH); 7.23 (t,  $J = 7.5$ , 1H), 7.17 (d,  $J = 8.5$ , 1H), 6.92 (t,  $J = 7.5$ , 1H), 6.78 (d,  $J = 8.5$ , 1H); 4.48 (s, 1H); 4.18 (q,  $J = 7.1$ , 2H); 3.27 (s, 1H, OH); 1.75 (s, 3H); 1.24 (t,  $J = 7.1$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 168.5, 154.6, 150.7, 129.4, 128.7, 125.5, 120.6, 116.6, 83.1, 60.6, 24.0, 14.1.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-méthoxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**4e**): Mp: 202-204  $^\circ\text{C}$ . IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3232, 3163, 2920, 2868, 1739, 1651, 1501, 1257, 1022, 748.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.19 (s, 1H, NH); 7.72 (s, 1H, NH); 7.14 (d,  $J = 8.1$ , 2H); 6.90 (d,  $J = 8.1$ , 2H); 5.12 (s, 1H); 4.00 (q,  $J = 7.1$ , 2H); 3.72 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 1.11 (t,  $J = 7.1$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 165.4, 158.5, 152.2, 148.1, 137.1, 127.5, 113.7, 99.6, 59.2, 55.1, 53.4, 17.8, 14.2.

5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(2-méthylphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**4f**): Mp: 188-190  $^\circ\text{C}$ . IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3236, 3105, 2931, 1705, 1643, 1532, 1461, 1022, 756.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.05 (s, 1H, NH); 7.43 (s, 1H, NH); 7.27-7.11 (m, 4H); 5.53 (s, 1H); 3.98 (q,  $J = 7.1$ , 2H); 2.48 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 1.07 (t,  $J = 7.1$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 164.5, 151.3, 146.9, 141.9, 133.7, 129.0, 26.1, 98.6, 58.3, 49.9, 17.8, 12.9.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-méthylphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**4g**): Mp: 216-218  $^\circ\text{C}$ . IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3244, 3116, 2950, 1708, 1647, 1462, 1288, 1223, 1092, 783.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.21 (s, 1H, NH); 7.74 (s, 1H, NH); 7.11-7.15 (m, 4H); 5.11 (s, 1H); 3.99 (q,  $J = 7.1$ , 2H); 2.26 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 1.10 (t,  $J = 7.1$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 165.8, 152.6, 148.6, 142.4, 136.8, 129.4, 126.6, 99.8, 59.6, 54.1, 21.1, 18.2, 14.5.

5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-bromophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**4h**): Mp: 230-232  $^\circ\text{C}$ . IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3241, 3117, 1708, 1647, 1481, 1462, 1427, 1292, 1223, 1092, 783.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.15 (s, 1H, NH); 7.66 (s, 1H, NH); 7.45 (d,  $J = 8.2$ , 2H); 7.24 (d,  $J = 8.2$ , 2H); 5.22 (s, 1H); 4.06 (q,  $J = 7.0$ , 2H);

2.29 (s, 3H); 1.18 (t,  $J = 7.0$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 164.0, 151.0, 147.1, 142.7, 129.7, 119.2, 97.8, 57.9, 52.5, 16.6, 12.7.

5-(Ethoxycarbonyl)-ethyl-4-isopropyl--6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**4i**): Mp: 176-178 °C. IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3238, 3102, 1701, 1635, 1455, 1228, 1089, 856.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.15 (s, 1H, NH); 7.40 (s, 1H, NH); 4.5 (s, 1H); 3.99 (q,  $J = 7.1$ , 2H), 2.16 (t, 3H) 1.68 (s, 3H); 1.14 (t,  $J = 7.1$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 165.4, 152.1, 149.1, 147.4, 133.1, 130.7, 127.5, 126.4, 125.1, 98.8, 59.5, 53.7, 17.9, 14.2.

5-Acétlyl-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**4j**): Mp: 209-211 °C. IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3255, 3124, 2927, 1705, 1678, 1423, 1377, 767.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.15 (s, 1H, NH); 7.76 (s, 1H, NH); 2H); 7.33 (m, 5H); 5.32 (s, 1H); 2.33 (s, 3H); 2.13 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 194.6, 152.5, 144.4, 128.7, 127.5, 126.6, 117.9, 109.8, 54.3, 30.2, 18.9.

5-Acétlyl-6-méthyl-4-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (**4k**): Mp: 264-266 °C. IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3822, 3741, 3267, 1701, 1562, 1454, 1245, 1037, 945, 786.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.35 (s, 1H, OH); 9.15 (s, 1H, NH); 7.75 (s, 1H, NH); 7.08 (d,  $J = 8.1$ , 2H); 6.73 (d,  $J = 8.1$ , 2H); 5.17 (s, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.07 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 195.1, 157.1, 152.6, 148.8, 135.2, 128.2, 119.8, 110.1, 56.6, 31.2, 19.3.

4-(4-Bromophényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5-dione (**6b**): IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : Mp: +300 °C . 3868, 3247, 3070, 2727, 1862, 1612, 1230, 1033, 759. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.43 (s, 1H, NH), 8.52 (s, 1H, NH), 7.11 (d,  $J = 8.2$ , 2H), 6.76 (d,  $J = 8.2$ , 2H), 5.10 (s, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 195.1, 156.6, 152.1, 147.6, 128.1, 127.6, 115.4, 115.1, 111.9, 107.2, 51.6, 40.5, 32.5, 32.3, 29.0, 27.1.

4-(4-Hydroxyphényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5-dione (**6c**): Mp: 260-261 °C. IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3853, 3749, 3278, 3062, 2885, 1716, 1612, 1465, 1373, 1222, 1045, 756.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.39 (s, 1H, NH), 7.63 (s, 1H, NH), 5.01 (s, 1H), 2.51 (d,  $J = 17$ , 1H, H-6), 2.34 (d,  $J = 17$ , 1H, H-6), 2.21 (d,  $J = 16.3$ , 1H, H-8), 2.01 (d,  $J = 16.1$ , 1H, H-8), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 195.1, 156.6, 152.1, 147.6, 128.1, 127.6, 115.4, 115.1, 111.9, 107.2, 51.6, 40.5, 32.5, 32.3, 29.0, 27.1.

4-(4-Methoxyphényl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5-dione (**6d**): Mp: 276-278 °C. IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3834, 3749, 3251, 2954, 3066, 2727, 1612, 1373, 1230, 1033, 759.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.41 (s, 1H, NH), 7.55 (s, 1H, NH), 7.24 (d,  $J = 7$ , 2H, Ar-H), 6.78 (d,  $J = 7$ , 2H, Ar-H), 5.07 (s, OH), 4.88 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.42 (d,  $J = 17$  Hz, 1H, H-6), 2.30 (d,  $J = 17$ , 1H, H-6), 2.18 (d,  $J = 16$ , 1H, H-8), 2.06 (d,  $J = 16.5$ , 1H, H-8), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 194.8, 158.4, 149.11, 139.6, 128.7, 113.7, 112.8, 54.9, 50.5, 40.2, 32.3, 32.2, 29.3, 26.7.

4-(Thiophen-2-yl)-7,7-diméthyl-3,4,7,8-tetrahydroquinazolin-2,5-dione (**6e**): Mp: 170-172 °C. IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3340, 3240, 3120, 1700, 1650, 1630.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm, JHZ): 8.08 (s, 1H, NH), 5.98 (s, 1H, NH), 7.28 (d,

1H), 6.99 (t, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.5 (4H), 1.28 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 187.2, 143.8, 124.9, 122.5, 121.8, 114.1, 45.3, 39.5, 37.5, 29.9, 27.9, 26.8.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

## REFERENCES

- [1] (a) Kappe, C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - a literature survey. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043-1052. (b) Nagarathnam, D.; Miao, S.; Lagu, W. B.; Chiu, G.; Fang, J.; Dhar, T. G. M.; Zhang, J.; and All. Design and synthesis of novel alpha(1a) adrenoceptor-selective antagonists. 1. Structure-activity relationship in dihydropyrimidinones. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4764-4777. (c) Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. Dihydropyrimidine calcium-channel blockers. 3. 3-carbamoyl-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid-esters as orally effective antihypertensive agents. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806-811 and references therein.
- [2] Biginelli, P. Derivati aldeiduredici eteri acetile dossal-acetico. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360-416.
- [3] Kappe, C.O. Recent advances in Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879-888.
- [4] Folkers, K.; Harwood, H.J.; Johnson, T.B. Research on pyrimidines. cxxx. Synthesis of 2-keto-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3751-3758.
- [5] Sandhu S.; Sandhu, J. S. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *Arkivoc* **2012**, 66-133.
- [6] Kappe, C. O. 4-aryldihydropyrimidines via the Biginelli condensation: aza-analogs of Nifedipine-type calcium channel modulators, *Molecules* **1998**, *3*, 1-9.
- [7] Murata, H.; Ishitani, H.; Iwamoto, M. Synthesis of Biginelli dihydropyrimidinone derivatives with various substituents on aluminum-planted mesoporous silica catalyst. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1202-1211.
- [8] Maheswara, M.; Oh, S. H.; Kim, K.; Do, J. Y. Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones using  $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$  as a heterogeneous and recyclable Catalyst. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1752-1754.
- [9] Sharghi, H.; Jokar, M.  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{MeSO}_3\text{H}$ : A novel and recyclable catalyst for one-Pot synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones or their Sulfur derivatives in Biginelli condensation. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 12-18.
- [10] (a) De Souza, A. L. F.; De Oliveira, M. R. P.; Teixeira da Silva, E.; Fernandez, T. L.; Antunes, O. A. C. Biginelli reactions in molten ammonium bromides. *Heterocycl. Commun.* **2008**, *14*, 357-361. (b) Ahmed, B.; Khan, R. A.; Keshari, M. An improved synthesis of Biginelli-type compounds via phase-transfer catalysis. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2889-2892.
- [11] Chitra, S.; Pandiarajan, K. Calcium fluoride: an efficient and reusable catalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and their corresponding 2(1H)thione: an improved high yielding protocol for the Biginelli reaction. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2222-2224.
- [12] (a) Fu, N. Y.; Yuan, Y. F.; Cao, Z.; Wang, S. W.; Wang, J. T.; Peppe, C. Indium(III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801-4807. (b) Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. Indium (III) chloride-catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidinones by a three-component coupling of 1,3-dicarbonyl compounds, aldehydes, and urea: An improved procedure for the Biginelli reaction. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270-6272.

- [13] Angeles-Bentran, D.; Lomas-Romero, L.; Lara-Corona, V. H. V. H.; Gonzales-Zamora, E.; Negron-Silva, G. Sulfated Zirconia-catalyzed synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs) under solventless conditions: competitive multicomponent Biginelli vs. Hantzsch reactions. *Molecules* **2006**, *11*, 731-738.
- [14] Memarian, H.R.; Ranjbar, M. Synthesis of Biginelli compounds using Cobalt hydrogen sulfate. *J. Chin. Chem. Soc.* **2011**, *58*, 522-527.
- [15] Kalita, H. R.; Phukan, P. CuI as reusable catalyst for the Biginelli reaction. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 179-182.
- [16] Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. Phenylboronic acid as a mild and efficient catalyst for Biginelli reaction. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *43*, 5697-5699.
- [17] De, S. K.; Gibbs, R. A. Ruthenium (III) chloride-catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones under solvent-free conditions. *Synthesis* **2005**, 1748-1450.
- [18] Su, W.; Li, J.; Zheng, Z.; Shen, Y. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by Strontium(II) triflate under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *45*, 6037-6040.
- [19] Khodei, M. M.; Khosropour, A. R.; Jowkar, M. Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·5H<sub>2</sub>O as an efficient reagent for *in situ* oxidation: dihydropyrimidinone formation from benzyl halides. *Synthesis* **2005**, *8*, 1301-1304.
- [20] Paraskar, A. S.; Dzwkar, G. K.; Sudalai, A. Cu(OTf)<sub>2</sub>: a reusable catalyst for high-yield synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3305-3308.
- [21] Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Ostapchuk, E. N.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. N-substituted ureas and thioureas in Biginelli reaction promoted by chlorotrimethylsilane: convenient synthesis of N1-alkyl-, N1-aryl-, and N1,N3-dialkyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-(thi)ones. *Synthesis* **2007**, 417-427.
- [22] Shen, Z-L.; Xu, X-P.; Ji, S-J. Bronsted base-catalyzed three-component Biginelli-type reaction: an efficient synthesis of 3,5,6-triaryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one and mechanistic study. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1162-1167.
- [24] Tamaddon, F.; Ramzzi, Z.; Jafari, A. A. Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones using ammonium carbonate in water. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1187-1189.
- [24] Debache, A.; Boulcina, R.; Tafer, R. A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, Triethylamine promoted efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones using a solvent-free Biginelli Condensation. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 272-276.
- [25] Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. A one-pot Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones catalyzed by triphenylphosphine as Lewis base. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6119-6121.
- [26] Yadav, J. S.; Kumar, S. P.; Kondaji, G.; Srinivasa Rao, R.; Nagaiyah, K. A. Novel L-proline catalyzed Biginelli reaction: one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1168-1169.
- [27] Suzuki, I.; Iwata, Y.; Takeda, K. Biginelli reactions catalyzed by hydrazine type organocatalyst. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3238-3241.
- [28] Ding, D.; Zhao, C.-G. Primary amine-catalyzed Biginelli reaction for the enantioselective synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *20*, 3802-3805.
- [29] Bigdeli, M. A.; Gholami, G.; Sheikhhosseini, E. p-Dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA), a Bronsted catalyst for Biginelli reaction in water and under solvent free conditions. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 903-906.
- [30] (a) Rafiee, E.; Jafari, H. A. Practical and green approach towards synthesis of dihydropyrimidinones: using heteropoly acids as efficient catalysts. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2463-2466. (b) Herari, M. M.; Bakhtiari, K.; Bamoharram, F. F. 12-Molybdophosphoric acid: a recyclable catalyst for the synthesis of Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 373-376.
- [31] (a) Kefayati, H.; Asghari, F.; Khanjanian, R. 1-Methylimidazolium hydrogen sulfate/ chlorotrimethylsilane: an effective catalytic system for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and hydroquinazoline-2,5-diones. *J. Mol. Liq.* **2012**, *172*, 147-151. (b) Peng, J.; Deng, Y. Ionic liquids catalyzed Biginelli reaction under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5917-5919. (c) Alvim, H. G. O.; De Lima, T. B.; De Oliveira, H. C. B.; Gozzo, F. C.; De Macedo, J. L.; Abdelnur, P. V.; Silva, W. A.; Neto, B. A. D. Ionic liquid effect over the Biginelli reaction under homogeneous and heterogeneous catalysis. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1420-1430.
- [32] (a) Sapcal, S. B.; Shelke, K. F.; Shingate, B. B.; Shingare, M.S. Nickel nanoparticles: an ecofriendly and reusable catalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via Biginelli reaction. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 351-354. (b) Nasr-Esfahani, M.; Hoseini, S. J.; Mohammadi, F. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles as an efficient and magnetically recoverable catalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. *Chinese J. Catal.* **2011**, *32*, 1484-1489. (c) Kalbasi, R. J.; Massah, A. R.; Daneshvarnejad, B. Preparation and characterisation of bentonite/PS-SO<sub>3</sub>H nanoparticles as an efficient acid catalyst for the Biginelli reaction. *Appl. Clay Sci.* **2012**, *55*, 1-9. (d) Ghomi, J. S.; Teymuri, R.; Ziarati, A. A green synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one/thione derivatives using nanosilica-supported tin(II) chloride as a heterogeneous nanocatalyst. *Monats. Chem.* **2013**, *144*, 1865-1870. (e) Kolvari, E.; Koukabi, N.; Armandpour, O.; A simple and efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones via Biginelli reaction catalyzed by nanomagnetic-supported sulfonic acid. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1383-1386.
- [33] Patil, S.; Jadhav S. D.; Mane, S. Y. Pineapple juice as a natural catalyst: an excellent catalyst for Biginelli reaction. *IJOC* **2011**, *1*, 125-131. (b) Patil, S.; Jadhav S. D.; Deshmukh, M.B. Natural acid catalyzed multi-component reactions as a green approach. *Arch. Appl. Sci. Res.* **2011**, *3*, 203-208. (c) Ghorbani-Choghamarani, A.; Taghipour, T.; Azadi, G. One-pot, green and efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones or thiones catalyzed by citric acid. *J. Chin. Chem. Soc.* **2013**, *60*, 1202-1206.
- [34] (a) Sohn, J.-H.; Choi, H.-M.; Lee, S.; Joung, S.; Lee, H.-Y. Probing the mode of asymmetric induction of Biginelli reaction using Proline ester salts. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *23*, 3858-3862. (b) Wan, J.-P.; Pan, Y.-J. Chemo-/ regioselective synthesis of 6-unsubstituted dihydropyrimidinones, 1,3-thiazines and chromenes via novel variants of Biginelli reaction. *Chem. Commun.* **2009**, *19*, 2768-2770. (c) Blasco, M. A.; Thumann, S.; Wittmann, J.; Giannis, A.; Gröger, H. Enantioselective biocatalytic synthesis of (S)-monastrol. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4679-4682.
- [35] (a) Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnano, L.; Nogueira, C. W. Dihydropyrimidin-2(H)-ones obtained by ultrasound irradiation: a new class of potential antioxidant agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 513-518. (b) Singhal, S.; Joseph, J. K.; Jain, S. L.; Sain, B. Synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones in the presence of water under solvent free conditions using conventional heating, microwave irradiation/ultrasound. *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3*, 23-26.
- [36] (a) Banik, B. K.; Anupama, T. R.; Datta, A.; Mukhopadhyay, C. Microwave-induced bismuth nitrate-catalyzed synthesis of dihydropyrimidinones via Biginelli condensation under solventless conditions. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7392-7394. (b) Pasunooti, K. K.; Chai, H.; Jensen, C. N.; Gorityala, B. K.; Wang, S.; Liu, X.-W. A microwave-assisted, Copper-catalyzed three-component synthesis of dihydropyrimidinones under mild conditions. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 80-84.



## Copper(II) acetate promoted facile synthesis of dihydropyrimidinone derivatives via a solvent free Biginelli multicomponent reaction

Imène Amine Khodja, Raouf Boulcina and Abdelmadjid Debache\*

*Laboratoire de Synthèse de Molécules d'intérêts Biologiques. Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université Constantine 1, Constantine, Algérie*

---

### ABSTRACT

A simple and efficient method of the 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones synthesis in good to high yields is described. It consists in a one-pot three-component Biginelli condensation using copper acetate as catalyst under solvent-free conditions.

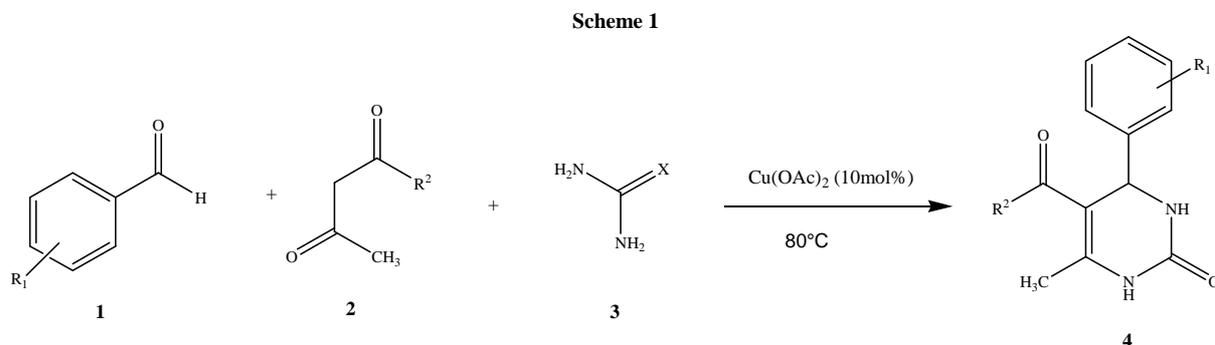
**Keywords:** Biginelli reaction, one-pot procedure, 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones, Copper acetate.

---

### INTRODUCTION

Multicomponent reactions in which three or more reactants are combined in a single vessel to generate new molecules that contain portions of each reactant undoubtedly maintain great importance in organic and medicinal chemistry due to the synthetic efficiency and molecular diversity required in the discovery of new lead compounds [1]. The Biginelli reaction [2], one of the most useful multicomponent reactions, is particularly attractive because the resulting dihydropyrimidinones (DHPMs) display a wide range of biological activities, which has led to the development of a number of lead compounds based on that structural core [3]. Indeed, DHPMs are of increasing importance because of their promising activities as calcium channel blockers, antihypertensive agents and  $\alpha$ -1a-antagonists [4]. Moreover, several alkaloids containing the DHPM unit have been isolated from marine sources, which also exhibit interesting biological properties [5]. Thus, synthesis of this heterocyclic nucleus is of much current importance. The most simple and straightforward procedure, involves one-pot condensation of ethyl acetoacetate, benzaldehyde and urea under strongly acidic conditions at elevated temperature [6]. However, one serious drawback of Biginelli's reaction is low yields in the case of substituted aromatic and aliphatic aldehydes. This has led to the development of multistep strategies that produce somewhat higher overall yields but lack the simplicity of the multicomponent synthesis [7]. Thus, during the two last decades Biginelli's reaction for the synthesis of DHPMs has received renewed interest and several improved procedures have been reported [8] including, in particular, the use, as catalysts, of Lewis acids such as Indium(III) chloride [9], Indium(III) bromide [10],  $\text{CuCl}_2/\text{CuSO}_4$  or  $\text{CuCl}_2/\text{HCl}$  [11], Strontium(II) triflate [12], bismuth(III) nitrate [13], Calcium chloride [14], Cupric(II) triflate [15], Sulfate Zirconia [16],  $\text{Co}(\text{HSO}_4)_2$  [17], Chlorotrimethylsilane [18], Copper(II) acetate/Sodium ascorbate/AcOH [19], Iron(III) tosylate [20]. Biginelli reaction was also catalyzed by bases such as  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  [21], t-BuOK [22] and by organocatalysts as for examples L-proline [23], phenyl phosphonic acid [24] and primary amines [25]. Nanoparticules [26], heteropoly acids [27], and ionic liquids [28] have been successfully applied to the Biginelli products synthesis. In addition, a significant improvement was observed in the DHPMs synthesis under ultrasonic [29] and microwave irradiations [30]. Furthermore, there are only a few enantioselective methods synthesis [31] of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. Yet many methods require harsh conditions, expensive or dangerous catalysts, long reaction times and the use of solvents. Consequently, the search of simple, efficient, environmentally benign, inexpensive with better yields procedures remains valid.

The use of Copper(II) acetate in Biginelli reaction is reported [19] but in co-catalyst with sodium ascorbate and acetic acid, then it is so difficult to determinate its role in this catalysis. Therefore, as a part of our continued interest in developing efficient and new catalysts for the multicomponent reactions [32], we report here our preliminary investigation dealing with the use of copper acetate alone in solvent-free conditions as catalyst in the Biginelli reaction, as outlined in Scheme 1.



## EXPERIMENTAL SECTION

Melting points were measured using a fine control Electro thermal capillary apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded from KBr disk on a Shimadzu FT-IR-8201 PC spectrometer. The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were obtained with a Bruker 250 MHz spectrometer in DMSO.

### General Procedure for the synthesis of DHPMs 4:

A mixture of aldehyde **1** (1.0 mmol), the appropriate  $\beta$ -ketoester or 1,3-diketone **2** (1.0 mmol), urea or thiourea **3** (1.5 mmol), and  $\text{Cu(OAc)}_2$  (10 mol %) was heated under solvent free conditions at  $80^{\circ}\text{C}$  for the appropriate time indicated in table 3. After being cooled, the reaction mixture was then poured onto crushed ice, and stirred for 5-10 minutes. The precipitate was filtered under suction, washed with cold water. DHPMs **4** were obtained in isolated yields of 64-96%. Analytically pure samples were prepared by recrystallization from ethanol.

## RESULTS AND DISCUSSION

The optimal reaction conditions for the multicomponent Biginelli reaction were established after several attempts to obtain the products using different solvents, catalyst's amounts, and temperatures. Initially, we investigated the Biginelli condensation of benzaldehyde (1 equiv.), ethyl acetoacetate (1 equiv.), and urea (1.5 equiv.) catalyzed by 10 mol % of copper acetate. We were pleased to find that the catalyst provided good yield of the corresponding DHPM.

A further survey of solvents using 10 mol % of  $\text{Cu(OAc)}_2$  revealed that solvent free reaction was the most favorable condition. As showed in Table 1, common solvents, such as water (Entry 1), and THF (Entry 2), led to poorer yields, and only traces of the product were observed. Also, lower yields were obtained with toluene (Entry 3) and aqueous ethanol (Entry 4). When ethanol and  $\text{CH}_3\text{CN}$  were used as solvents, the obtained yields were slightly elevated to 66% and 49% respectively (Entries 5 and 6). The reaction is also slower in all these solvents (Entries 1-6).

**Table 1.  $\text{Cu(OAc)}_2$ -Mediated Synthesis of DHPM 4a: Effect of solvent**

Entry	Solvent	Catalyst (mol %)	Temperature	Time (h)	Yield <sup>a</sup> (%)
1	$\text{H}_2\text{O}$	10	Reflux	18	Trace
2	THF	10	Reflux	18	Trace
3	toluene	10	Reflux	18	28
4	EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$	10	Reflux	18	32
5	EtOH	10	Reflux	18	66
6	$\text{CH}_3\text{CN}$	10	Reflux	18	49
7	-	10	$80^{\circ}\text{C}$	8	75

<sup>a</sup> Isolated yields based on aldehyde.

Next, the amounts of the catalyst were evaluated and the results are shown in Table 2. In terms of yield, 10mol % of  $\text{Cu(OAc)}_2$  gave the best results (Entry 2). The use of 5mol % of the catalyst caused a slight decrease in the yield (entry 1). In addition, raising the catalyst loading to 20 or 50 mol % led to lower reaction yields (Entries 3 and 4)

**Table 2. Cu(OAc)<sub>2</sub>-Mediated Synthesis of DHPM 4a: amount of catalyst effect**

Entry	Catalyst (mol %)	Temperature (°C)	Time (h)	Yield <sup>a</sup> (%)
1	5	80	8	62
2	10	80	8	75
3	20	80	8	60
4	50	80	8	45

<sup>a</sup> Isolated yields based on aldehyde.

After establishing the optimal conditions, we examined the scope of the aldehyde component by reactions with ethyl acetoacetate (Table 3). A wide spectrum of aromatic aldehydes could be tolerated and underwent smooth Biginelli condensations. Significantly, the Biginelli reaction afforded good to excellent yields for electronically poor, neutral, and rich benzaldehydes (66-96%). The presence of electron-donating groups on the benzaldehydes gave very good results by means of the reaction yields (Entries 1-6), with the exception of 4-N,N-dimethylaminobenzaldehyde or 4-hydroxybenzaldehyde, which delivered higher yields. Similarly, electron-withdrawing substituents furnished the Biginelli products with good yields (Entries 7-11). Moreover, the position of the substituent on the aromatic ring had little effect on the yields as demonstrated by reactions involving methylbenzaldehydes (Entries 5 and 6), chlorobenzaldehydes (Entries 7 and 8), and nitrobenzaldehydes (Entries 10 and 11).

In contrast, aliphatic aldehydes showed low reactivity under the same conditions. The use of isobutyraldehyde had no impact on the reaction, affording the corresponding product in 28 % yield (Entry 12).

We next studied the generality of  $\beta$ -ketoester in the Biginelli reaction (Entries 13 and 14). 1,4-pentanedione was also good reaction partner, undergoing clean reactions with 4-methylbenzaldehyde and benzaldehyde with very good yields 64-96%).

**Table 3. Cu(OAc)<sub>2</sub>-Mediated Synthesis of DHPMs 4 under solvent-free conditions<sup>a</sup>**

Entry	Product	R <sub>1</sub>	X/R <sub>2</sub>	Time (h)	Yield (%)	T.fus. (°C) Measured	T.fus. (°C) Reported
1	<b>4a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	O/OEt	8	75	204-206	206-208 <sup>12</sup>
2	<b>4b</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	6	96	254-256	256-258 <sup>12</sup>
3	<b>4c</b>	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	6	96	234-236	237-238 <sup>12</sup>
4	<b>4d</b>	4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	10	77	204-205	200-202 <sup>26a</sup>
5	<b>4e</b>	4-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	6	78	215-217	214-215 <sup>11</sup>
6	<b>4f</b>	2-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	6	67	202-204	208-210 <sup>10</sup>
7	<b>4g</b>	4-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	7	74	214-216	215-216 <sup>11</sup>
8	<b>4h</b>	3-(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	7	66	194-196	190-193 <sup>15</sup>
9	<b>4i</b>	4-(Br)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	10	94	210-212	215 <sup>27b</sup>
10	<b>4j</b>	4-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	7	83	211-213	211-213 <sup>12</sup>
11	<b>4k</b>	3-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/OEt	12	81	229-231	226-227 <sup>15</sup>
12	<b>4l</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	O/OEt	12	28	192-194	190-192 <sup>11</sup>
13	<b>4m</b>	4-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/Me	4	71	188-190	192-193 <sup>11</sup>
14	<b>4n</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O/Me	3	83	236-238	232-235 <sup>33</sup>
15	<b>4o</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S/OEt	2	73	204-206	206-207 <sup>26c</sup>
16	<b>4p</b>	4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S/OEt	2	64	154-156	152-154 <sup>14</sup>

<sup>a</sup>The reaction was carried out on a 1 mmol scale, and the ratio of 1/2/3 is 1/1/1.5. <sup>b</sup>Isolated yields based on aldehyde.

Spectroscopic data for all synthesized compounds:

(4a) 5-(Ethoxycarbonyl)-6-éthyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

Tfus.: 204-206°C; IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3244, 3117, 1720, 1647, 1462, 1423, 1381, 1299, 1223, 1092, 783. NMR <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.10 (s, 1H, NH); 7.61 (s, 1H, NH); 7.36-7.26 (m, 5H); 5.18 (s, 1H); 3.99 (q, J= 7.1 Hz, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.10 (t, J= 7.1 Hz, 3H). NMR <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm): 165.8, 152.8, 148.4, 145.3, 128.5, 127.5, 126.7, 99.8, 59.5, 54.6, 18.3, 14.4.

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

Tfus.: 254-256 °C; IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3240, 3113, 2935, 1705, 1647, 1527, 1462, 1227, 1092, 787. NMR <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.14 (s, 1H, N1-H), 7.64 (s, 1H, N3-H); 7.14 (d, J= 8.6 Hz, 2H); 6.86 (d, J= 8.6 Hz, 2H); 5.05 (s, 1H), 3.98 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H). NMR <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm): 165.5, 152.4, 149.9, 147.6, 132.7, 126.9, 112.3, 99.9, 59.2, 53.3, 17.8, 14.2.

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

Tfus.: 234-236°C; IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3240, 3120, 1685, 1643, 1465, 1377, 1290, 1234, 1091, 759. NMR <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, JHZ): 9.21 (s, 1H, OH); 9.08 (s, 1H, NH); 7.56 (s, 1H, NH); 7.05 (d, J= 8.1 Hz, 2H); 6.70 (d, J=

8.1 Hz, 2H); 5.04 (s, 1H); 3.96 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.02 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). NMR  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 165.7, 156.8, 152.7, 147.8, 135.8, 127.7, 115.2, 115.2, 100.2, 59.3, 53.9, 18.1, 14.4.

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

Tfus.: 204-205 °C; IR (KBr):  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 3232, 3163, 2920, 2868, 1739, 1651, 1501, 1257, 1022, 748. NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$ Hz): 9.15 (s, 1H, NH); 7.72 (s, 1H, NH); 7.18 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H); 6.86 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H); 5.10 (s, 1H); 3.97 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H); 3.74 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 1.12 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). NMR  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 166.2, 159.2, 152.9, 148.8, 137.8, 128.1, 114.5, 100.3, 59.9, 55.8, 54.1, 18.5, 14.9.

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

Tfus.: 215-217 °C; IR (KBr):  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 3244, 3116, 2950, 1708, 1647, 1462, 1288, 1223, 1092, 783. NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$ Hz): 9.21 (s, 1H, NH); 7.74 (s, 1H, NH); 7.11-7.15 (m, 4H); 5.11 (s, 1H); 3.99 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H); 2.26 (s, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2.24 (s, 3H); 1.10 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). NMR  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 165.8, 152.6, 148.6, 142.4, 136.8, 129.4, 126.6, 99.8, 59.6, 54.1, 21.1, 18.2, 14.5

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

Tfus.: 202-204 °C; IR (KBr):  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 3236, 3105, 2931, 1705, 1643, 1532, 1461, 1022, 756. NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$ Hz): 9.20 (s, 1H, NH); 7.68 (s, 1H, NH); 7.18-7.13 (m, 4H); 5.41 (s, 1H); 3.91 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H); 2.43 (s, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2.34 (s, 3H); 0.99 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). NMR  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm,  $J$ Hz): 165.4, 151.8, 148.6, 143.4, 134.8, 130.3, 127.7, 99.4, 59.3, 50.5, 17.8, 14.1.

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

Tfus.: 214-216 °C; IR (KBr):  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 3244, 3117, 2978, 1712, 1647, 1462, 1423, 1319, 1292, 1223, 1092, 783. NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$ Hz): 9.28 (s, 1H, NH); 7.79 (s, 1H, NH); 7.24-7.41 (m, 4H); 5.16 (s, 1H); 3.99 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.08 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). NMR  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 166.4, 153.1, 149.9, 144.9, 132.9, 129.6, 129.4, 99.9, 60.5, 54.86, 18.9, 15.2.

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

Tfus.: 194-196 °C; IR (KBr):  $\nu$  (cm $^{-1}$ ): 33741, 3224, 3109, 2931, 1705, 1651, 1477, 1226, 1080, 871. NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$ Hz): 9.29 (s, 1H, NH); 7.82 (s, 1H, NH); 7.19-7.41 (m, 4H); 5.16 (s, 1H); 3.99 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.10 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). NMR  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 165.4, 152.1, 149.1, 147.4, 133.1, 130.7, 127.5, 126.4, 125.1, 98.8, 59.5, 53.7, 17.9, 14.2.

(4i) 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-Bromophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

Tfus.: 210-212 °C; IR (KBr):  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 3241, 3117, 1708, 1647, 1481, 1462, 1427, 1292, 1223, 1092, 783. NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$ Hz): 9.28 (s, 1H, NH); 7.82 (s, 1H, NH); 7.56 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H); 7.21 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H); 5.15 (s, 1H); 3.98 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.09 (t,  $J=7.0$ , 3H). NMR  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 166.6, 153.1, 149.9, 145.3, 132.7, 129.7, 121.5, 99.9, 60.5, 54.6, 18.9, 15.2.

(4j) 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-nitrophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

Tfus.: 211-213 °C; IR (KBr):  $\nu$  (cm $^{-1}$ ): 3236, 3117, 1705, 1643, 1461, 1429, 1218, 1091, 783. NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$ Hz): 9.33 (s, 1H, NH); 7.92 (s, 1H, NH); 7.24 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H); 7.21 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H); 5.17 (s, 1H); 3.96 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H); 2.25 (s, 3H); 0.9 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). NMR  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 166.6, 153.3, 153.1, 150.6, 148.0, 129.0, 125.1, 99.7, 61.0, 54.9, 19.1, 15.2.

(4k) 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3-nitrophényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

Tfus.: 229-231 °C; IR (KBr):  $\nu$  (cm $^{-1}$ ) 3328, 3101, 2966, 1708, 1628, 1527, 1458, , 1223, 1087, 810. NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$ Hz): 9.41 (s, 1H, NH); 7.94 (s, 1H, NH); 7.73-8.15 (m, 4H); 5.31 (s, 1H); 3.98 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.12 (t,  $J=7.0$ , 3H). NMR  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm, ) : 165.6 ; 152.3 ; 149.9 ; 147.4 ; 133.5 ; 130.7 ; 122.9, 121.5, 98.8 ; 59.9 ; 54.0, 19.0, 18.4, 14.5.

(4l) 5-(Ethoxycarbonyl)-ethyl-4-isopropyl-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

Tfus.: 192-194 °C; IR (KBr):  $\nu$  (cm $^{-1}$ ): 3232, 3105, 1701, 1647, 1465, 1230, 1083, 817. NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm,  $J$ Hz): 8.87 (s, 1H, NH); 7.29 (s, 1H, NH); 4.2 (s, 1H); 3.99 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.16 (s, 3H); 1.14 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). NMR  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ppm): 165.4, 152.1, 149.1, 147.4, 133.1, 130.7, 127.5, 126.4, 125.1, 98.8, 59.5, 53.7, 17.9, 14.2.

(4m) : 5-Acetyl-6-méthyl-4-(4-méthylphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

Tfus.: 188-190 °C; IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>); 3872, 3290, 2923, 1701, 1423, 1326, 999, 794, 563. NMR <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *JHZ*): 9.19 (s, 1H, NH); 9.15 (s, 1H, NH); 7.13-7.22 (m, 4H); 5.24 (s, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.09 (s, 3H). NMR <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm): 195.3, 152.9, 148.8, 142.0, 137.4, 129.9, 127.2, 110.4, 54.3, 31.0, 21.4, 19.7.

(4n) : 5-Acetyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

Tfus.: 236-238 °C; IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3255, 3124, 2927, 1705, 1678, 1423, 1377, 767. NMR <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *JHZ*): 9.15 (s, 1H, 7.75 (s, 1H, NH); 7.34-7.23 (m, 5H); 5.27 (s, 1H); 2.28 (s, 3H); 1.98 (s, 3H). NMR <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm): 194.3, 152.2, 147.9, 143.9, 128.3, 127.2, 126.4, 109.4, 54.2, 30.1, 18.9.

(4o) 5-(Ethoxycarbonyl)-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione

Tfus.: 202-204°C; IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3325, 3105, 1670, 1465, 1377, 1280, 1223, 1026, 759. NMR <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *JHZ*): 9.80 (s, 1H, NH); 9.20 (s, 1H, NH); 7.31-7.22 (m, 5H); 5.24 (s, 1H); 3.97 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.12 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H). NMR <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm): 174.2, 165.3, 144.4, 143.3, 128.2, 127.3, 126.5, 101.3, 59.5, 54.6, 17.4, 13.8.

(4p) 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-méthoxyphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione

Tfus.: 154-156;°C;IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3197, 2927, 2868, 1701, 1508, 1249, 1029, 756. NMR <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm, *JHZ*): 9.79 (s, 1H, NH); 9.26 (s, 1H, NH); 7.16 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H); 6.77 (d, *J*=8.5 Hz, 2H); 5.21 (s, 1H); 3.98 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H); 3.70 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 1.13 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H). NMR <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ppm): 164.7, 158.3, 134.8, 131.1, 127.2, 113.6, 112.9, 101.3, 59.9, 54.4, 54.1, 16.9, 13.3.

## CONCLUSION

In conclusion, we have developed an environmentally friendly method for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones by using copper acetate as an inexpensive and easily available catalyst under solvent-free conditions. In addition to its simplicity and mild reaction conditions, it tolerates a wide variety of substitutions in all three components. The adopted procedure is convenient, involves simple experimental procedure and product isolation, therefore, it is a useful addition to the existing methods.

## Acknowledgement

Authors thank « le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique (Algeria) » for the financial support of this work.

## REFERENCES

- [1]- *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienayme', H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**.
- [2]- P Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360-416.
- [3]- CO Kappe, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043-052.
- [4]- a) D Nagarathnam; SW Miao; B Lagu; G Chiu; J Fang; TGM Dhar, T. G; J Zhang; and All. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4764-4777. b) KS Atwal; BN Swanson; SE Unger; DM Floyd; S Moreland; A Hedberg; BC O'Reilly, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806-811 and references therein.
- [5]-a)- BB Snider; J Chen; AD Patil; A Freyer, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6977-6980. b)- AD Patil; NV Kumar; WC Kokke and all. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182-1188.
- [6]- CO Kappe, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937-6963.
- [7]- a)- J Barluenga; M Tomas; A Ballesteros; LA Lopez, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4573-4576. b)-AD Shutalev; EA Kishko; N Sinova; AY Kuznetsov, *Molecules* **1998**, *3*, 100-106.
- [8]-S Sandhu; JS Sandhu, *Arkivoc* **2012**, *i*, 66-133.
- [9]-BC Ranu; A Hajra; U Jana, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270-6272.
- [10]-NY Fu; YF Yuan; SW Wang; JT Wang; C Peppe, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801-4807.
- [11]- a) M Gohain; D Prajapati; JS Sandhu, *Synlett* **2004**, *2*, 235-238. b) S Jayakumar; TK Sabeer, *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 1089-1096.
- [12]-W Su; J Li; Z Zheng; Y Shen, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *45*, 6037-6040.
- [13]-MM Khodei; AR Khosropour; M Jowkar, *Synthesis* **2005**, *8*, 1301.
- [14]-B Gangadasu; P Narender; BC Raju; VJ Rao, *Indian J. Chem.* **2006**, *45*, 1259.
- [15]-AS Paraskar; GK Dzwkar; A Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 3305-3308.
- [16]-D Angeles-Bentran; L Lomas-Romero; VH Lara-Corona; E Gonzales-Zamora; G Negron-Silva, *Molecules* **2006**, *11*, 731.
- [17]-HR Memarian; M Ranjbar, *J. Chin. Chem. Soc.* **2011**, *58*, 522-527.
- [18]-S Khodadoost; E Alipoor; M Amini, *Org. Chem. J.* **2010**, *2*, 85-88.

- [19]-P Saleihi; M Dbiri; M Koohshari; SK Movahed; M Bararjanian, *Mol. Divers* **2011**, 15, 833.
- [20]-JT Starcevitich; TJ Laughlin; RS Mohan, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 983-985.
- [21]-F Tamaddon; Z Ramzzi; AA Jafari, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1187-1189.
- [22]-ZL Shen; XP Xu; SJ Ji, *J. Org. Chem.* **2010**, 75(4), 1162-1167.
- [23]-JS Yadav; SP Kumar; G Kondaji; R Srinivasa Rao; K Nagaiah, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1168.
- [24]-AD Sagar; SM Reddy; JS Pulle; MV Yadav, *J. Chem. Phar. Res.* **2011**, 3, 649-654.
- [25]-D Ding; CG Zhao, *European J. Org. Chem.* **2010**, 20, 3802-3805.
- [26]-(a) SB Sapcal; KF Shelke; BB Shingate; MS Shingare, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 351-354. (b) M Nasr-Esfahani; SJ Hoseini ; F Mohammadi, *Chinese J. Catal.* **2011**, 32, 1484-1489. (c) RJ Kalbasi; AR Massah; B Daneshvarnejad, *Appl. Clay Sci.* 2012, 55, 1-9. (d) E Kolvari; N Koukabi; O Armandpour, *Tetrahedron* **2014**, 70, 1383-1386.
- [27]-a) E Rafiee; H Jafari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2463-2466. b) M Moosavifar, *C. R. Chim.* **2012**, 15, 444-447. b) MM Herari; K Bakhtiari, *Catal. Commun.* **2006**, 7, 373-376.
- [28]a) H Kefayati; F Asghari; R Khanjanian, *J. Mol. Liq.* **2012**, 172, 147-151. b) J Peng; Y Deng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5917-5919. c) HGO Alvim; I B de Lima; HCB de Oliveira; FC Gozzo; JL de Macedo; PV Abdelnur; WA Silva; BAD Neto, *ACS Catal.* **2013**, 3, 1420-1430.
- [29]a) HA Stefani ; CB Oliveira ; RB Almeida ; CMP Pereira ; RC Braga; R Cella; VC Borges; L Savegnano; CW Nogueira, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 513-518. b) S Singhal; J K Joseph; SL Jain; B Sain , *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, 3, 23-26. c) AMA Al-Kadassi; GM Nazeruddin, *J. Chem. Pharm. Res.* **2010**, 2, 536-543.
- [30]-a) BK Banik; TR Anupama; A Datta; C Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7392-7394. b) KK Pasunooti; H Chai; CN Jensen; BK Gorityala; S Wang; XW Liu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 80-84.
- [31]-a) JH Sohn; HM Choi; S Lee; S Joung; HY Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 23, 3858-3862. b) JP Wan; YJ Pan, *Chem. Commun.* **2009**, 19, 2768-2770. c) MA Blasco; S Thumann; J Wittmann; A Giannis; H Gröger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4679-4682.
- [32]-a)A Debache; B Boumoud; M Amimour; A Belfaitah; S Rhouati; B Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 43, 5697-5699. b) A Debache; M Amimour; A Belfaitah; S Rhouati; B Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6119-6121. c) A Debache; R Boulcina; R Tafer; A Belfaitah; S Rhouati; B Carboni, *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 272-276.
- [33]-A Shaabani; A Bazgir; F Teimouri, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 857-859.



Scholars Research Library

Der Pharma Chemica, 2015, 7(8):175-180  
(<http://derpharmachemica.com/archive.html>)



ISSN 0975-413X  
CODEN (USA): PCHHAX

## Phenylboronic acid-catalyzed a four component synthesis of pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives in aqueous media: an eco-friendly method

Amine Khodja Imène, Ghalem Wassima, Boulcina Raouf, Boumoud Taous  
and Debache Abdelmadjid\*

*Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques, Université de Constantine, Constantine, Algérie*

### ABSTRACT

*An efficient and eco-friendly one-pot synthesis of 6-amino-3-methyl-4-phenyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile derivatives by four-component phenylboronic acid-catalysed reactions of aryl aldehydes, malononitrile, ethyl acetoacetate and hydrazine hydrate in aqueous media is described. This method provides several advantages such as shorter reaction times, excellent yields, and a simple workup procedure.*

**Keywords:** pyrano[2,3-c]pyrazole; aqueous media; multicomponent reaction and phenylboronic acid.

### INTRODUCTION

Multicomponent reactions (MCRs) are those reactions whereby three or more different reactants combine in a sequential manner and in the one-pot procedure to give highly selective products that contain the majority of the atoms of the starting materials [1]. Undoubtedly, MCRs are the most suitable and efficient strategies for the synthesis of highly complex molecules, in which several bonds are formed in a chain of events and without the necessity of isolating the intermediates. Thus avoiding the complicated purification operations and allowing savings of energy, time and matter (principle pillars of green chemistry), making them an interesting tool in combinatorial chemistry.

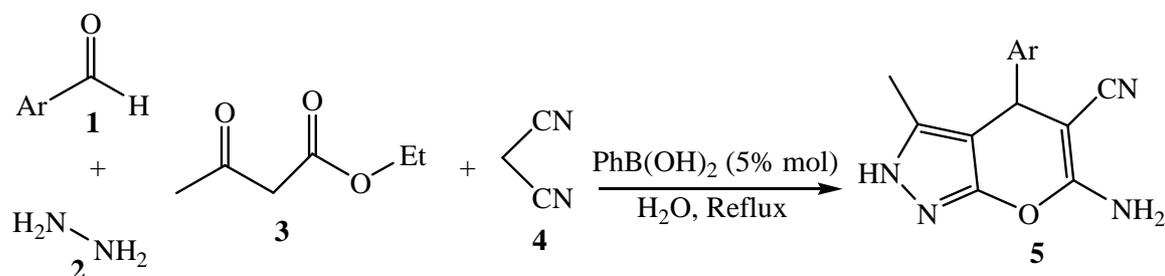
In recent years, for their anticancer [2], anti-inflammatory [3], antimicrobial [4], analgesic [5], molluscicidal [6], inhibitory human Chk1 kinase [7] and antifungal [8] properties, the dihydropyrano[2,3-c]pyrazole derivatives synthesis has experienced a resurgence of interest by the organic chemists and multicomponent reactions are most commonly used for this purpose.

Since the first syntheses, reported by Junek and Aigner in 1973 [9] and then by H. Otto in 1974 [10], numerous approaches have been reported in the literature for the synthesis of these heterocyclic system including the two [11], three [12-13] and four [14-15] components polycondensations. Moreover, many catalysts and operating conditions were used for implementation of the various reactions. Among these catalysts used include triethylamine in ethanol [16], piperidine in water and ethanol [14b, 17], N-methylmorpholine [18], imidazole in water [19], glycine [20],  $\alpha$ -cyclodextrin [21], L-proline [22], scandium triflate in water [23], ammonium acetate in ethanol [24], sodium benzoate in aqueous medium [25],  $H_4[SiW_{12}O_{40}]$  [26],  $La_{0.7}Sr_{0.3}MnO_3$  [27], and Palladium(0) [28] nanoparticles, lime juice [29], and cetyltrimethylammonium chloride [30]. Some methods without catalysts have also successfully applied to the synthesis of this class of compounds such as in water at reflux [31], in a water:ethanol mixture at 100°C [3], under ultrasonic [32] and microwave [33] irradiations.

Some of these methods are effective, elegant, with good yields and environmentally friendly but others suffer from one or more drawbacks such as the use of organic solvents or toxic reagents, strong acid or base catalysts, unsatisfactory yields, prolonged reaction time, requirement of special apparatus (e.g. microwave and ultrasound

irradiations) and harsh reaction conditions procedures. These facts prompted us towards further investigation in search for environmentally friendly, more effective procedure accompanied with higher yields, for the preparation of this kind of compounds.

Boronic acids have been used as catalysts in several chemical transformations [34-37]. As a consequence of our interest in the synthesis of heterocyclic compounds via green chemical methodologies, and to further enlarge the application of phenylboronic acid as catalyst in MCRs [38-40], we wish to report herein the one-pot synthesis of pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives **5** via a four-component reaction of aryl aldehydes, malononitrile, hydrazine hydrate and ethyl acetoacetate catalysed by phenylboronic acid in aqueous media (Scheme 1).



Scheme 1. The synthesis of pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives **5**

## MATERIALS AND METHODS

### 2.1 Chemicals and Materials

All chemicals were used without further purification. Melting points were determined on Banc Kofler apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on Chimadzu FT IR 8201 PC spectrometer in KBr with absorptions in  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were obtained at 250.13 and 62.9 MHz respectively with a Bruker DPX-250 (AVANCE) spectrometer using  $\text{DMSO-d}_6$  as solvent and TMS as an internal standard. *J* values are in *Hz*. Chemical shifts are expressed in *ppm* downfield from internal standard TMS.

### 2.2 Synthesis and characterization

The mixture of aldehyde (2 mmol), malononitrile (2 mmol), ethyl cyanoacetate (2 mmol), hydrazine hydrate (2 mmol) and  $\text{PhB(OH)}_2$  (5 mol%) in water (5 ml) was refluxed for an appropriate time (Table 1). After the completion of the reaction (monitored by TLC), the reaction mixture was cooled to room temperature, the formed solid was filtered, washed with a mixture of ethyl acetate/hexane (2/8). The crude products were purified by crystallization from ethanol/water (1/1) to afford the pure products **5**.

All the compounds were characterized by spectroscopic and physical data, which were found to be identical to those described in the literature.

### Spectral analyses for all synthesized compounds

*6-amino-5-cyano-3-methyl-4-phenyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole (5a)*: IR (KBr):  $\nu$ : 3373; 3310; 3172; 2172; 2192; 1648; 1489; 1401.  $^1\text{H}$  NMR: 12.09 (s, 1H); 7.10-7.30 (m, 5H); 6.80 (s, 2H); 4.6 (s, 1H); 1.8 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR: 161.31; 155.21; 144.89; 136.03; 128.89; 127.91; 127.19; 121.24; 98.09; 57.64; 36.67; 10.17.

*6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(4-bromophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole (5b)*: IR (KBr):  $\nu$ : 3394; 2187; 1600; 1502; 1488; 1260; 1056.  $^1\text{H}$  NMR: 12.15 (s, 1H), 7.41 (d, 2H,  $J = 7.2$ ), 7.11 (d, 2H,  $J = 7.2$ ), 6.82 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 1.78 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR: 161.17, 154.95, 143.87, 136.16, 131.57, 129.92, 120.98, 120.17; 97.26, 57.11, 36.06, 10.04.

*6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole (5c)*: IR (KBr):  $\nu$ : 3359; 2191; 1639; 1600; 1504; 1392; 1257.  $^1\text{H}$  NMR: 12.11 (s, 1H), 7.03 (d, 2H,  $J = 8.2$ ), 6.78 (d, 2H,  $J = 8.2$ ), 6.60 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR: 160.7; 158.0; 154.8, 136.3; 135.6; 128.5; 120.9; 113.6; 97.7; 57.9; 54.9; 35.7; 9.8.

*6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(4-hydroxyphenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole (5d)*: IR (KBr):  $\nu$ : 3390; 3300; 3140; 2176; 1646; 1599; 1408.  $^1\text{H}$  NMR: 12 (s, 1H); 9.30 (s, 1H); 6.8 (s, 2H); 6.9 (d, 2H,  $J = 8.4$ ); 6.7 (d, 2H,  $J = 8.4$ ); 4.4 (s, 1H); 1.8 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR: 161.07; 156.45; 155.19; 135.97; 135.20; 128.88; 121.35; 115.55; 98.5; 58.22; 35.91; 10.2.

6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(2-hydroxyphenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole (5e): IR (KBr): v: 3352; 3217; 2187; 1658; 1527; 1483; 1400; 1049. <sup>1</sup>H NMR: 11.18 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H) 6.42 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 1.77 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR: 163.6; 159.9; 158.9; 148.3; 132.9; 131.5; 127.2; 123.9; 119.3; 116.4; 104.7; 56.3; 28.5; 9.8.

6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(2-nitrophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole (5f): IR (KBr): v: 3413; 2187; 1654; 1600; 1527; 1411; 1153. <sup>1</sup>H NMR: 12.13 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 8), 7.59 (t, 1H, J = 7.5), 7.41 (t, 1H, J = 7.6), 7.27 (d, 1H, J = 8.3) 6.79 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 1.77 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR: 159.7; 153.5; 136.6; 134.2; 129.8; 126.4; 121.9; 118.8; 94.9; 54.9; 29.6; 8.1.

6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(3-nitrophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole (5g): IR (KBr): v: 3471; 3116; 2970; 2285; 2194; 1651; 1600; 1527; 1404; 1350. <sup>1</sup>H NMR: 9 (s, 1H); 8.4-7.8 (m, 4H); 6.35 (s, 2H); 4.9 (s, 1H); 1.9 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR: 161.5; 147.7; 135.3; 135.1; 130.8; 123.1; 122.8; 117.2; 98.0; 55.9; 37.3; 10.1. 6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole (5h): IR (KBr): v: 3475; 3228; 3112; 2194; 1651; 1596; 1404; 1350. <sup>1</sup>H NMR: δ : 12.2 (s, 1H); 8.2 (d, J = 8.6, 2H); 7.4 (d, J = 8.6, 2H); 6.9 (s, 2H); 4.9 (s, 1H); 1.8 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR: 159.6; 153.3; 150.4; 144.9; 134.4; 127.2; 122.2; 118.9; 94.9; 54.7; 34.7; 8.2.

6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(4-chlorophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole (5i): IR (KBr): v: 3475; 3232; 3112; 2191; 1600; 1492; 1400. <sup>1</sup>H NMR : 9.8 (s, 1H); 8.4 (d, 2H, J = 8.3); 8.2 (d, 2H, J = 8.3); 7.3 (s, 2H); 5.7 (s, 1H); 2.9 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR: 160.0; 154.2; 142.0; 135.3; 131.2; 128.9; 128.3; 120.0; 99.2; 57.4; 35.3; 9.2.

6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(2-chlorophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole (5j): IR (KBr): v: 3355; 2187; 1651; 1604; 1407; 1045. <sup>1</sup>H NMR : 11.93 (s, 1H), 7.10-7.46 (m, 4H), 6.59 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 1.76 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR: 159.9; 153.6; 139.6; 134.1; 131.2; 129.4; 128.6; 126.8; 125.8; 119.2; 95.6; 55.1; 31.7; 8.33.

6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(4-dimethylaminophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole (5k): IR (KBr): v: 3390; 2930; 1620; 1523; 1477; 1392. <sup>1</sup>H NMR: 9.8 (s, 1H); 8.2-7.8 (m, 4H); 6.7 (s, 2H); 4.6 (s, 1H); 3.1 (s, 6H); 2.3 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR: 160.9; 152.2; 133.9; 129.9; 125.1; 116.1; 115.1; 40.3; 31.1; 11.8.

6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(4-methylphenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole (5l): IR (KBr): v: 3371; 3047; 2279; 1639; 1596; 1492; 1400; 1053. <sup>1</sup>H NMR: 12.11 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.3, 2H), 7.05 (d, J = 8.3, 2H), 6.89 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR: 160.8; 154.8; 141.6; 135.1; 129.1; 127.5; 120.0; 119.4; 97.8; 57.4; 35.9; 20.8; 9.9.

6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(2-methylphenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole (5m): IR (KBr): v: 3224; 3124; 2191; 1639; 1492; 1400; 1053. <sup>1</sup>H NMR : 11.93 (s, 1H), 6.97-7.15 (m, 4H), 6.47 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.68 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR: 159.4; 153.7; 140.2; 133.9; 133.5; 128.9; 127.4; 125.0; 124.7; 119.3; 96.0; 55.7; 31.7; 17.6; 8.1. HRMS calcd for [M+]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O) 276.11676 found 266.1150.

6-amino-5-cyano-3-methyl-4-(2-thiophene)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole (5n): IR (KBr): v: 3359; 2191; 1647; 1600; 1488; 1400; 1041. <sup>1</sup>H NMR ( : 12.11 (s, 1H), 6.86-6.96 (m, 3H), 6.42 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 1.92 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR: 159.2; 152.9; 148.0; 134.5; 124.8; 123.1; 119.2; 95.9; 56.4; 30.2; 8.4.

4-(6-amino-5-cyano-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl)phenylboronic (5o): IR (KBr): v: 3483; 3182; 2360; 2194; 1604; 1504; 1168; 1045. <sup>1</sup>H NMR: 1.79 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.13 (d, J = 7.6, 2H), 7.75 (d, J = 8, 2H), 8.13 (s, 2H), 12.13 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR: 160.9; 154.3; 146.3; 135.7; 134.4; 126.7; 120.9; 97.6; 57.1; 18.6; 9.6. HRMS calcd for [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>BNa) 319.09729 found 319.0974.

3-(6-amino-5-cyano-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-4-yl)-4-methoxyphenylboronic acid (5p): IR (KBr): v: 3741; 3274; 2356; 2198; 1652; 1604; 1525; 1253; 1029. <sup>1</sup>H NMR: 1.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.99 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.66 (d, J = 7.6, 2H), 7.70 (d, J = 8, 2H), 7.88 (s, 2H), 12.13 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR: 161.5; 158.1; 155.2; 135.1; 134.5; 130.9; 121.2; 119.1; 98.1; 56.6; 9.6. HRMS calcd for [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>BNa) 349.10786 found 349.1083.

## RESULTS AND DISCUSSION

To optimize the reaction conditions, the reaction of benzaldehyde, malononitrile, hydrazine and ethyl acetoacetate in the presence of 10 mol % of phenylboronic acid, regarding to the aldehyde, was used as a model reaction.

First, we conducted the reaction in various solvents, such as acetonitrile, ethanol and water, under refluxing conditions and at ambient temperature. The best yield (78%), of corresponding product, was obtained by carrying

out the reaction at reflux in water for 1h. In order to optimize the amount of  $\text{PhB(OH)}_2$ , used as catalyst, we have carried out the model reaction with varying amounts, i.e., 0, 5, 10, 20, 30 and 50 mol%.

Considering the yields, the optimum amount of the catalyst turned out to be 5 mol %, and above this amount, the catalyst showed no significant effect on the yield of the product.

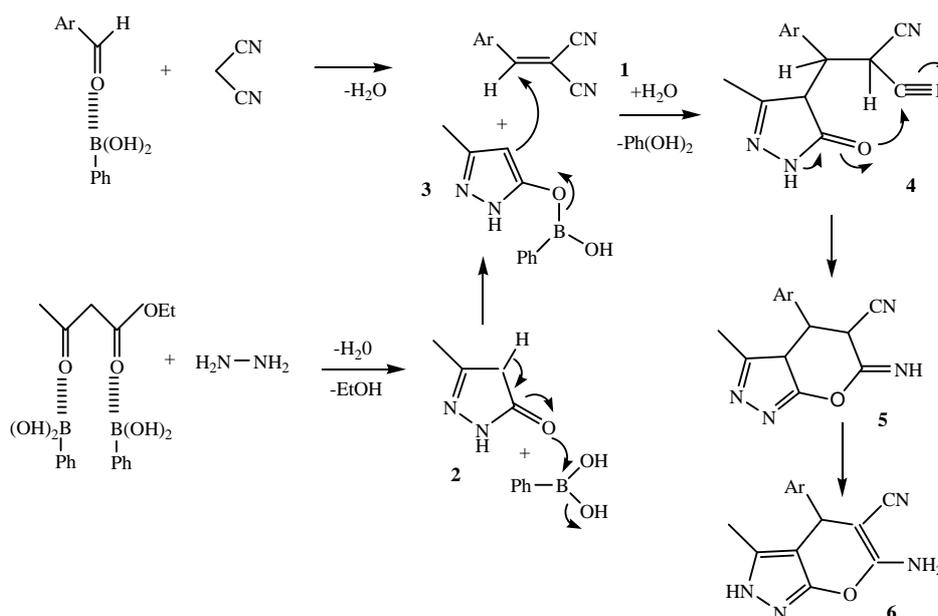
Having optimized the reaction conditions, and to generalise the scope of the present method, a series of pyrano [2,3]pyrazole derivatives **5(a-p)** were synthesized (Table 1). As shown in Table 1, aromatic aldehydes carrying either electron donating or withdrawing groups, at any position (*p*, *m* or *o*), underwent the reaction smoothly to give the expected products in good yields (Table 1, entries 5 and 9). However, aldehydes substituted with electron-withdrawing or weak electron-donating groups required longer time to be converted into the corresponding substituted pyrano[3,2-c]pyrazoles (Table 1, entries 3, 4 and 7). Hetero-aromatic aldehydes can also be successfully converted to the corresponding heteroaryl substituted pyrano[3,2-c]pyrazoles but in fair yields (Table 1, entry 14), in contrast, the aliphatic aldehydes, such as isobutylaldehyde, gave the corresponding products in poor yields (22%).

Although the detailed mechanism of this reaction has not yet been clarified, the formation of compounds **6** can be explained by the possible mechanism presented in Scheme 2.

**Tableau 1:**  $\text{PhB(OH)}_2$ -catalyzed pyrano[2,3-c]pyrazoles **5a-p** synthesis<sup>a</sup>

Entry	Product	R	Time (h)	Yield (%) <sup>b</sup>	Mp (°C)	
					Found	Lit. <sup>Ref.</sup>
1	<b>5a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	3	82	242-244	242-243 <sup>25</sup>
2	<b>5b</b>	4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$	1	93	248-250	248-251 <sup>30</sup>
3	<b>5c</b>	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	1	75	226-228	212-213 <sup>30</sup>
4	<b>5d</b>	4- $\text{HOC}_6\text{H}_4$	1	88	224-226	225-227 <sup>25</sup>
5	<b>5e</b>	2- $\text{HOC}_6\text{H}_4$	2	84	210-212	208-210 <sup>41</sup>
6	<b>5f</b>	2- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	3	81	240-242	242-244 <sup>25</sup>
7	<b>5g</b>	3- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	1	84	188-190	190-192 <sup>29</sup>
8	<b>5h</b>	4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	3	96	244-246	249-250 <sup>25</sup>
9	<b>5i</b>	4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$	1	77	232-234	230-232 <sup>25</sup>
10	<b>5j</b>	2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$	3	75	238-240	246-247 <sup>30</sup>
11	<b>5k</b>	4- $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$	3	72	166-168	165-168 <sup>29</sup>
12	<b>5l</b>	4- $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4$	3	94	206-208	204-206 <sup>29</sup>
13	<b>5m</b>	2- $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4$	1	85	262-264	-
14	<b>5n</b>	2-thiophenyl	2	74	232-234	223-225 <sup>3</sup>
16	<b>5o</b>	4- $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_4$	1,5	83	+300	-
17	<b>5p</b>	2- $\text{H}_3\text{CO}$ -3- $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_4$	1,5	80	+300	-

<sup>a</sup>Reactions conditions: aldehyde (2 mmol), hydrazine (2 mmol), ethyl acetoacetate (2 mmol), malononitrile (2 mmol),  $\text{PB(OH)}_2$  (5 mol %), water (5 ml), reflux. <sup>b</sup>Isolated yield of product.



**Scheme 2.** The proposed mechanism for the synthesis of compounds **6**

First, one molecule of aromatic aldehyde, activated by  $\text{PhB(OH)}_2$ , was condensed with malononitrile, via Knoevenagel addition, to afford the intermediate arylidenemalononitrile derivative **1**. Ethylacetoacetate, activated also by  $\text{PhB(OH)}_2$ , reacted with hydrazine to yield the corresponding pyrazolone **2**. The active methylene of **3**, by reaction with the electrophilic  $\text{C}=\text{C}$  double bond of **1** via Michael type addition, gives the intermediate **4**, followed by intra-molecular cyclisation and tautomerisation to give the expected product **6**.

### CONCLUSION

In conclusion, we have described a novel eco-friendly approach for the synthesis of pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives in aqueous media. The use of  $\text{PhB(OH)}_2$  as an inexpensive, non-toxic, non-explosive, non-volatile, easy to handle, with simple experimental and easy purification of products by simple crystallization, and the use of water as solvent combined with the exploitation of the multicomponent strategy, make the present procedure an attractive method for the preparation of these compounds.

### Acknowledgments

We gratefully acknowledge the financial support from MESRS of Algeria

### REFERENCES

- [1] J. Zhu, H. Bienayme', *Multicomponent Reactions*; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**.
- [2] J. L. Wang, D. Liu, Z. J. Zheng, S. Shan, X. Han, S. M. Srinivasula, C. M. Croce, E. S. Alnemri, Z. Huang, Z. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **2009**, *97*, 7124-7129.
- [3] S. R. Mandha, S. Siliveri, M. Alla, V. R. Bommena, S. Balasubramania, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5272-5278.
- [4] A. H. Mandour, E. R. El-sawy, M. S. Ebaid, M. S. Hassan, *Acta Parma*. **2012**, *62*, 15-30.
- [5] S. C. Kuo, L. J. Huang, H. Nakamura, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 539-544.
- [6] F. M. Abdelrazek, P. Metzl, O. Kataeval, A. Jäger, S. F. El-Mahrouky, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 543-548.
- [7] N. Follope, L. M. Fisher, R. Howes, A. Potter, A. G. S. Robertson, A. E. Surgenor, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4792-4802.
- [8] M. M. Ramiz, I. S. Abdel Hafiz, M. A. M. Abdel Reheim, H. M. Gaber, *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**, *59*, 72-80.
- [9] H. Junek, H. Igner, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 914-921.
- [10] H. H. Otto, *Arch. Pharm.* **1974**, 444-447.
- [11] S. Gogoi, C-G. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2252-2255.
- [12] a)- J. M. Khurana, B. Nand, S. Kumar, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 405-410. b)-D. Shi, J. Mou, Q. Zhuang, L. Niu, N. Wu, X. Wang, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4557-4563. c)-T-S. Jin, R-Q. Zhao, T-S. Li, *Arkivoc*, **2006**, *11*, 176-182.
- [13] a) A. M. Shestopalov, A. P. Yakubov, D. V. Tsyganof, M. Yu, V. N. Nesterov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 1180-1189. b) N. R. Mohamed, N. Y. Khairaldin, A. F. Fahmy, A. A. El-Sayed, *Der Pharma Chem.* **2011**, *2*, 400-417.
- [14] a) G. Vasuki, K. Kandhasamy, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5636-5638. b)-S. A. El-Asaly, *Der Pharma Chem.* **2011**, *3*, 81-86.
- [15] S. H. S. Azzam, M. A. Pasha, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6834-6837.
- [16] M. Litvinov, M. Yu, L. A. Rodinovskaya, A. M. Shestopalov, *A. Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, *58*, 2362-2368.
- [17] S. P. Prajapati, D. P. Patel, P. S. Patel, *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 2652-2655.
- [18] F. Lechmann, M. Holm, S. Laufer, *ACS Comb. Chem.* **2008**, *10*, 364-367.
- [19] A. Siddekha, A. Nizam, M. A. Pasha, *M. Spectrochim. Acta A.* **2011**, *81*, 431-440.
- [20] M.B. Reddy, V. P. Jayashankara, M. A. Pasha, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2930-2934.
- [21] K. Kanagaraj, K. Pitchumani, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3312-3316.
- [22] N. M. H. Elnagdi, N. S. Al-hokbani, *Molecules* **2012**, *17*, 4300-4312.
- [23] K. Kumari, D. S. Raghuvanshi, V. Jouikov, K. N. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1130-1133.
- [24] N. R. Mohamed, N. Y. Khairaldin, A. F. Fahmy, A. A. El-Sayed, *Der Pharma Chem.* **2010**, *2*, 400-417.
- [25] H. Kiyani, H. A. Samimi, F. Ghorbani, S. Esmaili, *Cur. Chem. Lett.* **2013**, *2*, 1-10.
- [26] H. V. Chavan, S. B. Babar, R. U. Hoval, B. P. Bandgar, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3963-3966.
- [27] A. Azarifar, R. Nejat-Yami, M. Al Kobaisi, D. Ararifar, *J. Iran Chem. Soc.* **2013**, *10*, 439-446.
- [28] M. Saha, A. K. Pal, *Advances in Nanoparticules*, **2012**, *1*, 61-70.
- [29] M. Kangani, N. Hazeri, K. Khandan-Barani, M. Lashkari, M. T. Maghsoodlou, *Iran J. Org. Chem.*, **2014**, *6*, 1187-1192.
- [30] M. Wu, Q. Feng, D. Wan, J. Ma, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1721-1726.

- [31] M. Bihani, P. P. Bora, G. Bez, *J. Chem.* **2013**, 2013, Article ID 920719, 8 pages, doi: 10.1155/2013/920719.
- [32] W. S. Xiang, W. Wei, T. L. Tai, *E-J. Chem.* **2005**, 2, 121-125.
- [33] J.-F. Zhou, J.-S. Tu, H.-Q. Zhu, S.-J. Zhi, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3363-3366.
- [34] J. S. Kumar, S. C. Jonnalaggada, V. R. Mereddy, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 779-782.
- [35] T. Soeta, Y. Kojima, Y. Ukaji, K. Inomata, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2557-2559.
- [36] J. D. Pettigrew, J. A. Cadieux, S. S. So, P. D. Wilson, *Org. Lett.* **2005**, 7, 467-470.
- [37] P. V. Shinde, S. S. Snar, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1309-1312.
- [38] A. Debache, B. Boumoud, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5697.
- [39] A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Synlett* **2008**, 509-512.
- [40] S. Nemouchi, R. Boulcina, B. Carboni, A. Debache, *C. R. Chimie*, **2012**, 15, 394-397.
- [41] H. Adibi, L. Hosseinzadeh, S. Farhadi, F. Ahmadi, *J. Rep. Pharm. Sci.*, **2013**, 2, 27-35.