

**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 ès-Sciences.**

**Spécialité: Chimie Organique**

**Option: Synthèse organique**

**Par:**

**Louisa CHOUGUIAT**

**Nouvelles voies de Synthèse des 1,4-dihydropyridines,  
polyhydroquinoléines et 1,4-benzoxazines**

**Soutenue devant le jury :**

<b>Président:</b>	S. RHOUATI	Prof	Université Constantine 1.
<b>Rapporteur:</b>	A. DEBACHE	Prof	Université Constantine 1.
<b>Examineurs:</b>	N. AOUF	Prof	Univ. d'Annaba.
	M. BERREDJEM	Prof	Univ. d'Annaba.

**16 Juin 2015**

# *Dédicaces*

*A mes très chers parents*

*Tous les mots du monde ne sauront exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessés de consentir pour mon instruction et mon bien-être, j'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.*

*Je vous rends hommage par ce travail qui est le fruit de longues années d'études et de persévérance, en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini, c'est grâce à vos encouragements que j'ai opté pour ce statut, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.*

*A mes chers frères et sœurs*

*Walid, Anis, Esma, Sarra et Mohammed Lamine, je vous remercie vivement pour le soutien que vous m'avez apporté pendant toutes mes années d'études, je vous souhaite tout le bonheur du monde et la réussite dans vos vies personnelles et professionnelles.*

*A tous mes amis (es) qui m'ont accompagnée tout au long de mes années d'études, ainsi que ceux que j'ai rencontrés durant mon stage de recherche à l'étranger.*

*Et à tous ceux que ma réussite tient à cœur...*

## *Avant-propos*

C'est dans le cadre de la préparation d'une thèse de doctorat ès-Sciences en chimie organique que s'inscrit le présent manuscrit, qui représente le résultat des mes travaux de recherches effectués au sein de laboratoire de synthèse de molécules d'intérêts biologiques (SYMOBIO) à l'université de Constatine , d'**Octobre 2010** à **Mai 2015**, dirigé par le professeur DEBACHE Abdelmadjid. Je tiens à le remercier de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et de me compter parmi son équipe, je le remercie également d'avoir cru en mes compétences, et pour ses conseils pertinents et sa disponibilité scientifique qui m'ont servi à bien mener cette thèse. J'aimerais aussi le remercier pour l'intérêt qu'il a porté à mes travaux et pour sa passion pour la synthèse organique qu'il m'a fait partager.

Je tien à remercier spécialement monsieur Albert DEMONCEAU, professeur à l'université de Liège en Belgique, d'avoir accepté de m'accueillir dans son laboratoire dans le cadre d'un stage de recherche à l'étranger fourni par notre université, qui s'est déroulé du **1 Avril** au **5 Juin 2013**. Je vous adresse monsieur mes sincères remerciements pour votre disponibilité, votre aide et votre gentillesse. Je n'ai jamais oublié les bons moments que j'ai passés dans votre laboratoire. Vous trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude et reconnaissance, et mes profonds respects.

Un très grand merci à monsieur BOULCINA Raouf, mon collègue et la personne avec qui j'ai fait mes premiers pas dans le laboratoire et celui dont la présence était très importante pour moi et pour tous les autres chercheurs de l'équipe. Je vous remercie vivement pour votre générosité, votre disponibilité totale, votre gentillesse, vos qualités humaines et pour vos encouragements illimités. J'en suis très reconnaissante, et je vous souhaite la réussite dans votre vie personnelle ainsi que pour la suite de votre carrière.

Je remercie monsieur et madame BOUMOUUD pour leur gentillesse et pour les conseils qu'ils nous ont tous donnés.

Je voudrais également adresser mes remerciements à monsieur Sofiane BOUACIDA pour sa contribution à l'étude cristallographique via les rayons X de quelques nouveaux cristaux qu'on a synthétisés.

Je n'oublie pas de remercier tout le personnel administratif et les personnes des services techniques pour leur disponibilité et leur aide.

Tous les enseignants (es) et étudiant(es) passés au laboratoire, qui ont partagé de près ou de loin ces quatre années de thèse : Radia, Mouna, Wassima, Imène Amine khodja, Faiza, Imène Sehout, Amina, Chemssou, Sara Mahdjoub, Sara, Imène et Amel.

Je tiens à remercier chaleureusement tous les membres du laboratoire de chimie macromoléculaire et de catalyse organique à l'université de Liège, dont Benjamin, Nicolas, Alice, Karine, et Morgan, qui ont toujours été là pour moi durant ma période de stage, et qui m'ont beaucoup aidée et encouragée, ainsi que pour leur gentillesse et leur qualités humaines. Je leur souhaite la réussite dans leurs vies personnelles et professionnelles.

Il m'est très agréable d'adresser mes remerciements les plus sincères à toutes mes amies : Fairouz, Magui, Sihem, Amel, Souheila, Bassma, Meriem, Nouara, Maria, Zeyneb et Amira.

Enfin, je voudrais remercier toutes les personnes qui ont croisé mon chemin tout au long de ces années d'étude, sans citer de nom de peur d'en oublier quelqu'un.

# *Abréviations*

<b>1,4-DHPs</b>	1,4-dihydropyridines
<b>NADH</b>	Nicotinamide adénine di-nucléotide
<b>MDR</b>	Multi Drug Resistance
<b>SIDA</b>	Syndrome d'Immunodéficience acquise
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>S. aureus</b>	Staphylococcus aureus
<b>C. albicans</b>	Candida albicans
<b>TMSCI</b>	Chlorure de triméthylsilyle
<b>CAN</b>	Nitrate d'ammonium cérique
<b>MCRs</b>	Multicomponent reactions
<b>DPPH</b>	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
<b>DAST</b>	Diéthylaminosulfure trifluoride
<b>DFMBA</b>	N,N-diéthyl- $\alpha,\alpha$ -difluoro-(m-méthylbenzyl)amine
<b>Co</b>	Cobalt
<b>ILs</b>	Ionic liquids
<b>IR</b>	Infra-rouge
<b>HPLC</b>	High-performance liquid chromatography
<b>CAL-B</b>	Candidat Antarctica lipase B
<b>TFE</b>	2,2,2-trifluoroethanol
<b>HFIP</b>	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol
<b>CTAB</b>	Bromure d'hexadécyltriméthylammonium ou bromure de cétrimonium
<b>DMPBI</b>	1,3-diméthyl-2-phénylbenzimidazoline
<b>PHQ</b>	Polyhydroquinoéine
<b>Ph</b>	Phényl
<b>TBATB</b>	Tétrabutylammonium tribromure
<b>BDMS</b>	Bromodiméthylsulfonium bromure
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>FT</b>	Farnésyltransférerase
<b>SAR</b>	Structure-Activity Relationship
<b>GGT-I</b>	Geranyl Geranyl Transférerase-I

<b>THP</b>	Tétrahydropyridine
<b>GABA</b>	Gama butyric acid
<b>ee, de</b>	enantiomeric exces, diastereoisomeric exces
<b>PAS</b>	Pot, Atom, Step economic
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>MDMA</b>	Méthylènedioxyméthamphétamine
<b>TFA</b>	Acide trifluoroacétique
<b>TBDMS</b>	tert-Butyldimethylsilyl ether
<b>DHNA-CoA (Men B)</b>	1,4-dihydroxy-2-naphthoyl-CoA synthase
<b>Boc</b>	tert-butoxycarbonyle
<b>LEV</b>	Levofloxacin
<b>CIPRO</b>	Ciprofloxacine
<b>OFL</b>	Ofloxacine
<b>K<sub>ATP</sub></b>	canaux calciques sensibles à l'ATP
<b>ISRS</b>	inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine
<b>MDR-TB</b>	résistance multi-médicamenteuse aux souches de mycobactérie de tuberculose
<b>XDR-TB</b>	résistance intensivement médicamenteuse aux souches de mycobactérie de tuberculose
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébrale
<b>SLA</b>	Sclérose latérale amyotrophique
<b>NOS</b>	nitric oxid synthase
<b>PrP<sup>c</sup></b>	protéine prion cellulaire normale
<b>PrP<sup>Sc</sup></b>	protéine prion cellulaire iso-forme anormale
<b>DMAD</b>	Éthynedicarboxylate de diméthyle
<b>LDA</b>	Diisopropylamidure de lithium
<b>(S)-BINAP</b>	2,2'-bis-1,1'-binaphtyle
<b>Me</b>	Méthyle
<b>T amb</b>	Température ambiante
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>Min</b>	Minute
<b>U.S</b>	Ultra sons

# *Notes Techniques*

## ***Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)***

Les spectres de RMN ont été enregistrés à l'aide d'un appareil à transformée de Fourier BRUCKER DPX 250 (250.13 MHz pour le proton et 62.9 MHz pour le carbone 13 du département de chimie de l'université de Constantine 1.

Certains spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de quelques dérivés de la 1,4-benzoxazine ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre de marque Bruker Avance 250 à respectivement 250.13 et 62.9 MHz du département de chimie de l'université de Liège. Les déplacements chimiques sont reportés en partie par million (ppm) et calibrés sur le pic résiduel du solvant. Les données RMN  $^1\text{H}$  sont rapportées de manière suivante:  $\delta$ , déplacement chimique ; multiplicité désignée par: s, singulet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet ; les constantes de couplage J sont exprimées en Hz. Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$ .

## ***Infrarouge***

Les spectres IR sont enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier Shimadzu FTIR-8201 PC du département de chimie de l'université de Constantine, tant dis que d'autres spectres ont été enregistré avec un appareil Perkin-Elmer Spectrum One, dans les pastilles de KBr à l'université de Liège. Les échantillons sont examinés, pour les solides, après pastillage dans le bromure de potassium (KBr). Les fréquences d'absorption ( $\nu$ ) sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . L'attribution des bandes les plus caractéristiques est indiquée entre parenthèses.

## ***Points de fusion***

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil Electrothermal 9100 et ne sont pas corrigés à l'université de Liège. Les points de fusion d'autres composés ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire « Fine Control Electrothermal Capillary » au laboratoire de Chimie Macromoléculaire et de Catalyse Organique à l'université de Liège, et n'ont pas été corrigés.

### ***Diffraction des rayons X :***

Les mesures des intensités diffractées ont été réalisées sur un diffractomètre Mach3 équipé d'un détecteur bidimensionnel KappaCCD. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ( $\lambda_{\text{Ka}}=071073 \text{ \AA}$  ).

### ***Chromatographie***

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230 - 400 Mesh) et  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  était l'éluant utilisé.

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

## Table des matières

Introduction générale.....	1
I.1. Introduction.....	4
I.2. Intérêts biologiques des 1,4-dihydropyridines et des polyhydroquinoléines .	5
I.2. 1. Les 1,4-dihydropyridines comme inhibiteurs de canaux calciques.....	6
I.2.2. Les 1,4-dihydropyridines et les activités antituberculeuse et antibactérienne.....	9
I.2.3. Les 1,4-dihydropyridines et l'activité antioxydante.....	12
I.2.4. Autres activités des 1,4-dihydropyridines.....	12
I.2. 4. 1. Activités antimicrobienne et antifongique.....	12
I.2.4.2. Activités analgésique et anti-inflammatoire.....	13
I.2.4.3. Activité « anti-convulsion ».....	14
I.3. Méthodes de synthèse des 1,4-DHPs et des polyhydroquinoléines.....	15
I.3.1. La synthèse originelle de Hantzsch (1882).....	15
I.3.2. Autres méthodes de synthèse améliorées.....	16
I.3.2.1. utilisation des acides de Lewis.....	16
I.3.2.2. utilisation des irradiations de micro-ondes.....	20
I.3.2.3. utilisation des bases.....	24
I.3.2.4. utilisation des supports solides.....	25
I.3.2.5. utilisation des irradiations ultrasons.....	28
I.3.2.6. utilisation de l'iode moléculaire.....	30
I.3.2.7. utilisation des liquides ioniques.....	32
I.3.2.8. utilisation des irradiations infrarouge.....	34
I.3.2.9. utilisation du perchlorate de sodium.....	34
I.3.3. Les méthodes de synthèse asymétrique.....	35
I.3.4. Les méthodes de synthèse impliquant des organo-catalyseurs.....	37
I.3.6. Autres méthodes simplifiées.....	39
I.4. Réactivité des 1,4-dihydropyridines et de polyhydroquinoléines.....	43
I.5. Méthodes de synthèse des 1,4-DHPs et de polyhydroquinoléines réalisées dans notre laboratoire.....	47
I.6. Travaux réalisés.....	52
I.7. Partie expérimentale.....	65

I.8. Conclusion: .....	76
II.1. Introduction.....	77
II.2. Intérêts biologiques des Pipéridines et tétrahydropyridines.....	79
II.2.1. Les pipéridines, des agents antihypertensifs et antidépresseurs .....	79
II.2.2. Les tétrahydropyridines et l'activité anticancéreuse .....	80
II.2.3. Les tétrahydropyridines et l'activité antibactérienne .....	82
II.2.4. Autres activités des tétrahydropyridines.....	84
II.3. Méthodes de synthèse des tétrahydropyridines .....	86
II.3.1. Utilisation des acides de Lewis .....	90
II.3.2. Utilisation de l'iode moléculaire.....	94
II.4. Travaux réalisés .....	96
II.5. Partie expérimentale .....	109
II.6. Conclusion:.....	117
III.1.1. Introduction .....	118
III.1.2. Intérêts biologiques des amines secondaires.....	119
III.1.2.1. Les amines secondaires et l'activité anti-inflammatoire .....	119
III.1.2.2. Les amines secondaires des bloqueurs de canaux calciques.....	120
III.1.2.3. Les amines secondaires et l'activité antifongique.....	120
III.1.2.4. Les amines secondaires, des antidépresseurs .....	121
III.1.2.5. Les amines secondaires, des stimulants du système nerveux ....	122
III.1.2.6. Les amines secondaires, des bronchodilatateurs.....	125
III.1.3. Méthodes de synthèse des amines secondaires .....	124
III.1.3.1. Préparation des alkyl amines secondaires .....	125
III.1.3.1.1. Par N-alkylation des amines primaires .....	125
A partir des dérivés halogénés.....	125
A partir des alcools .....	127
A partir des oléfines.....	129
A partir des organoboranes.....	130
III.1.3.1.2. Par addition aux imines, aziridines, et carbonyles .....	131
Par addition d'hydrures .....	131
Par autres additions nucléophiles .....	134
III.1.3.2. Préparation des amines secondaires aromatiques .....	135
III.1.3.2.1. Par N-alkylation des aryl amines primaires .....	136

III.1.3.2.2. Par addition aux imines .....	137
III.1.4. Travaux réalisés .....	138
III.1.5. Partie expérimentale .....	145
III.1.6. Conclusion .....	150
III.2.1. Introduction .....	151
III.2.2. Propriétés biologiques des 1,4-benzoxazines .....	152
III.2.2.1. Les 1,4-benzoxazines et les activités antibactérienne et antifongique .....	152
III.2.2.2. Les 1,4-benzoxazines, des modulateurs de canaux de potassium .....	154
III.2.2.3. Les 1,4-benzoxazines, des antidépresseurs .....	156
III.2.2.4. Les 1,4-benzoxazines et l'activité antituberculeuse .....	157
III.2.2.5. Autres activités biologiques et pharmacologique des 1,4- benzoxazines .....	159
III.2.3. Méthodes de synthèse des 1,4-benzoxazines .....	161
III.2.4. La réaction de Petasis .....	173
III.2.4.1. L'emploi du glyoxal et ses dérivés .....	174
III.2.4.1.1. Avec les amino-alcools .....	174
III.2.4.1.2. Avec les diamines .....	176
III.2.4.2. L'emploi de l'acide glyoxalique et ses dérivés .....	177
III.2.4.2.1. Avec les aminoalcools et les 1,2-diamines .....	177
III.2.5. Travaux réalisés .....	179
Etude cristallographique .....	184
III.2.7. Partie expérimentale .....	189
Conclusion Générale .....	197

# *Introduction générale*

---

## Introduction générale

La demande sans cesse croissante de la médecine, de l'agriculture, de la pharmacie et de l'industrie en nouvelles molécules pour parer aux différentes exigences constitue un défi énorme aux organiciens pour répondre à la diversité structurale nécessaire. Certaines réactions, caractérisées par une remarquable efficacité synthétique, sont particulièrement aptes à réaliser cette tâche. Les réactions multi-composants (MCRs) ont été découvertes et exploitées pour préparer de grandes collections de molécules génériques dans un temps minimum et de manière rentable.

Les réactions à composants multiples sont devenues une meilleure alternative aux réactions classiques, et sont d'une importance fondamentale, car elles permettent l'accès à des molécules complexes à partir de produits de départ simples facilement accessibles. Ces réactions interviennent dans divers types de synthèses, dont la synthèse des  $\alpha$ -aminoacides par la réaction de Strecker décrite en 1850, la synthèse de 1,4-dihydropyridines par la réaction de Hantzsch rapportée en 1882, la synthèse de dihydropyrimidinones par la réaction de Biginelli publiée en 1891 et la synthèse des  $\beta$ -aminocétones par la réaction de Mannich de 1912 qui sont représentatives de ces approches de synthèse.

Notre laboratoire développe depuis de nombreuses années un axe de recherche qui est basé sur la découverte de nouvelles voies d'accès à des molécules biologiquement intéressantes via la catalyse des réactions à composants multiples, ainsi que la synthèse de molécules originales via ces réactions.

L'objectif majeur de ces travaux de thèse est lié au réexamen et au développement des réactions multicomposant en mettant en jeu de nouveaux catalyseurs pour accéder à des variétés de composés potentiellement actifs.

La réaction de Hantzsch a montré son intérêt car aujourd'hui, les composés issus de ces réactions et contenant le noyau dihydropyridine décorent une large famille de composés biologiquement actifs et représente une méthode prolifique dans la découverte moderne des médicaments.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Zhu, J.; Bienaymé, H. Multicomponent Reactions; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.

Notre travail, dans le premier chapitre, sera consacré à une nouvelle méthode d'accès aux dérivés du 2,6-diméthyl-4-phényl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle ou DHPs ainsi que la préparation des polyhydroquinoléines selon la réaction « *one pot* » de Hantzsch. Il s'agit, en effet, d'une condensation à composants multiples utilisant les dérivés du benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle ou un autres composé 1,3-dicarbonylé et l'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique de *t*-BuOK pour accéder aux produits de Hantzsch souhaités (schéma 1).

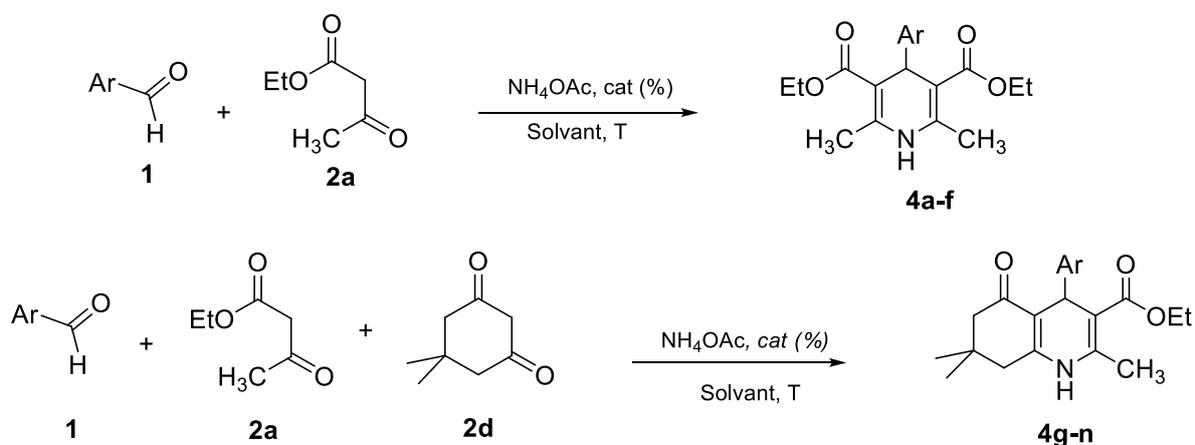
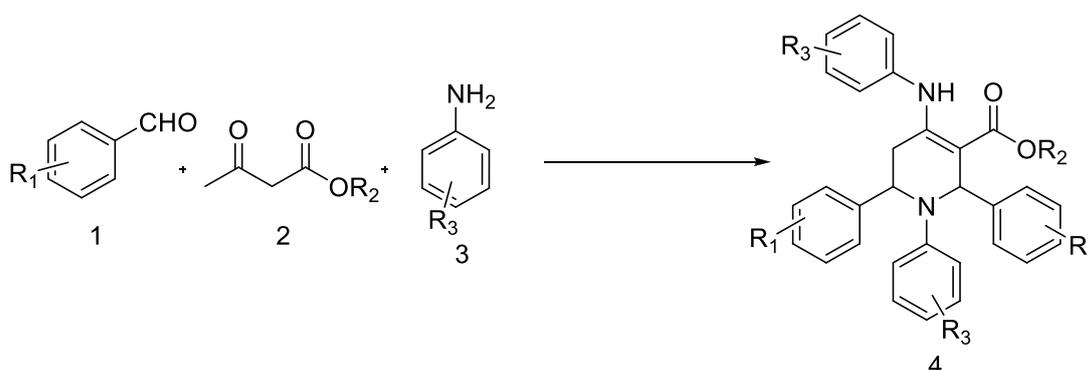


Schéma 1

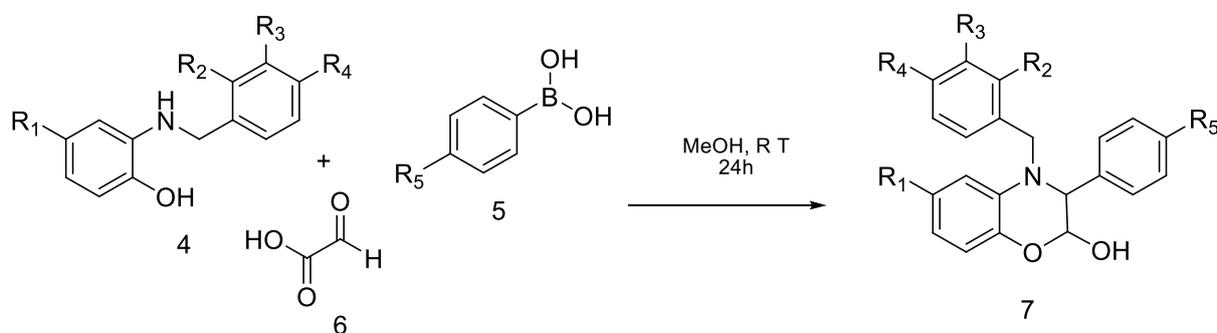
Encouragés par ces résultats, nous avons essayé dans le deuxième chapitre de ce travail, de rapporter l'activité catalytique du triflate de bismuth dans la synthèse des dérivés de la tétrahydropyridine hautement fonctionnalisés **4**. Cette réaction consiste en une condensation en une seule étape entre un aldéhyde **1**, un dérivé β-dicarbonylé **2**, et un dérivé d'aniline **3** dont les proportions 2:1:2 respectivement, sous reflux d'éthanol (Schéma 2).



## Schéma 2

L'étude que nous allons entreprendre dans la troisième partie de cette thèse, a pour objectif principal la préparation et l'identification structurale de molécules hétérocycliques. La méthodologie envisagée consiste, à partir des amines aromatiques et à l'aide de réactifs commercialement accessibles, d'accéder aux dérivés de la benzoxazine.

En s'inspirant des travaux de A. Debache<sup>2</sup> et C. Chebah<sup>3</sup>, dans la synthèse des 2-hydroxymorpholines, nous allons préparer une série de 2-hydroxy-1,4-benzoxazines suivant une réaction de type Petasis, en faisant réagir des aminoalcools préalablement préparés, un acide boronique, et du glyoxal (Schéma 3).



## Schéma 3

La synthèse des 1,4-benzoxazines est réalisée selon une procédure simple. Il s'agit d'une condensation entre les trois réactifs qui sont mis à réagir ensemble sans aucune précaution particulière, dans le méthanol à température ambiante pendant 24h.

<sup>2</sup> A. Debache, *Thèse Doctorat*, Université Mentouri Constantine, 2002.

<sup>3</sup> C. Chebah, *Mémoire Magistère*, Université Mentouri Constantine, 2007.

## *Chapitre I*

---

# *Synthèse des dérivés de 1,4-dihydropyridine et des polyhydroquinolines catalysée par *t*-BuOK*

# *INTRODUCTION*

---

## I.1. Introduction

Les 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs) sont connues en tant que bloqueurs de canaux calciques ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et ont émergé comme l'une des plus importantes classe de médicaments pour le traitement des maladies cardiovasculaires, notamment l'hypertension <sup>(4)</sup>; en plus qu'ils possèdent une variété d'activités biologiques, ils sont des vasodilateurs, bronchodilateurs, anti athérosclérotiques, anti-tumoraux, agents géroprotectifs, hépatoprotectifs et antidiabétiques <sup>(5)</sup>.

Des études récentes ont révélé que les 1,4-DHPs présentent plusieurs applications médicamenteuses. Ce sont, notamment, des neuroprotecteurs <sup>(3a)</sup> et anti-agrégants plaquettaires <sup>(3b)</sup>. En plus, ils possèdent une activité anti-ischémique cérébrale utile dans le traitement de la maladie d'Alzheimer <sup>(3c)</sup>, et sont sensibilisateurs de chimiothérapie dans les traitements des tumeurs <sup>(3d)</sup>. Ces exemples démontrent clairement le potentiel remarquable des dérivés de la 1,4-dihydropyridine (DHP) <sup>(6)</sup>.

La synthèse des 1,4-dihydropyridines et des polyhydroquinoléines via la réaction de Hantzsch reste l'une des routes les plus importantes pour accéder au système cyclique de la pyridine et de la quinoléine.

Dans les perspectives d'avoir une nouvelle voie de synthèse des 1,4-dihydropyridines et des polyhydroquinoléines, nous avons préparé deux séries de produits de Hantzsch par l'action catalytique de tertio-butoxyde de potassium comme un catalyseur inédit de cette réaction et nous avons obtenu de très bons résultats.

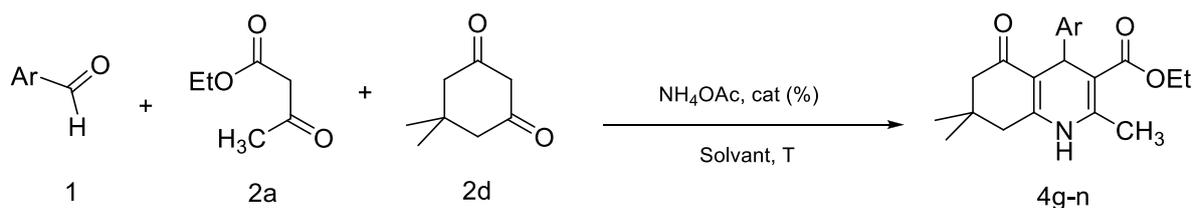
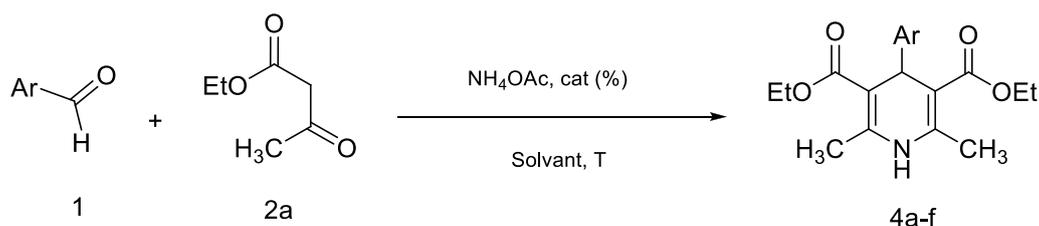
Dans ce premier chapitre nous décrivons la synthèse de produits de Hantzsch selon les deux schémas suivants (Schéma 1.1 et Schéma 1.2):

---

<sup>4</sup> a) F. Bossert, H. Meyer, E. Wehinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 762; b) H. Nakayama, Y. Kasoaka, *Heterocycles* **1996**, 42, 901.

<sup>5</sup> a) T. Godfraid, R. Miller, M. Wibo, *Pharmacol. Rev.* **1986**, 38, 321; b) A. Sausins, G. Duburs, *Heterocycles* **1988**, 27, 269; c) P. P. Mager, R. A. Coburn, A. J. Solo, D. J. Triggle, H. Rothe, *Drug Design Discov.* **1992**, 8, 27; d) R. Mannhold, B. Jablonka, W. Voigdt, K. Schoenafinger, K. SchraVan, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 229.

<sup>6</sup> a) V. Klusa, *Drugs Fut.* **1995**, 20, 135; b) R. G. Bretzel, C. C. Bollen, E. Maeser, K. F. Federlin, *Am. J. Kidney. Dis.* **1993**, 21, 53; c) R. G. Bretzel, C. C. Bollen, E. Maeser, K. F. Federlin, *Drugs Fut.* **1992**, 17, 465; d) R. Boer, V. Gekeler, *Drugs Fut.* **1995**, 20, 499.



## I.2. Intérêts biologiques des 1,4-dihydropyridines et des polyhydroquinoléines

La sous-unité structurale 1,4-dihydropyridine (DHP) est contenue dans un nombre croissant de produits naturels et de composés synthétiques avec une large gamme de propriétés biologiques <sup>(7)</sup>. Beaucoup de produits naturels et des agents bioactifs tels que la nifédipine, la nitrendipine et la félodipin sont des dérivés de la 1,4-dihydropyridine (1,4-DHP) et sont parmi les plus puissants agents cardiovasculaires utilisés pour le traitement de l'hypertension <sup>(8,9,10)</sup>.

<sup>7</sup> a) U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 1; b) M. David, A. Stout, I. Meyers, *Chem. Rev.* **1982**, 82, 223; c) M. Kawase, A. Shah, H. Gaveriya, N. Motohashi, H. Sakagami, A. Varga, J. Molnar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 10, 1051; d) J. J. Vanden Eynde, A. Mayence, *Molecules* **2003**, 8, 381.

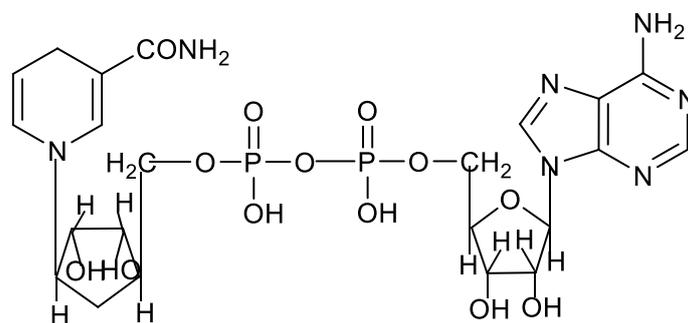
<sup>8</sup> a) F. H. Messerli, J. A. Staessen, *Am. J. Med.* **2005**, 118, 1418; b) S. Taddei, L. Ghiadoni, A. Salvetti, *Drugs* **2003**, 63, 1435; c) F. Bossert, W. Vater, *Med. Res. Rev.* **1989**, 9, 291; d) R. A. Janis, P. J. Silver, D. J. Triggle, *Adv. Drug Res.* **1987**, 16, 309.

<sup>9</sup> a) M. Siddiqui, A. Asif, Greg L. Plosker, *Drugs* **2004**, 64, 1135; b) S. Oparil S. E. Bakir, *Drugs* **2000**, 59, 25; c) G. Wennemuth, R. E. Westenbroek, T. Xu, B. Hille, D. F. Babcock, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 21210; d) H. J. Ahr, E. Bomhard, H. Enzmann, E. Karbe, H. Mager, E. Sander, G. Schluter, *Cardiov. Drugs Therapy* **1998**, 12, 157.

<sup>10</sup> a) A. Sevanian, L. J. Shen, F. Ursini, *Pharm. Res.* **2000**, 17, 999; b) J. T. Flynn, D. A. Pasko, *Pediatr. Nephrol.* **2000**, 15, 302; c) S. H. Yiu, E. E. Knaus, *Drug Dev. Res.* 1999, 48, 26; d) S. H. Yiu, E. E. Knaus, *Arch. Pharm.* **1999**, 332, 363.

Les composés à base de cet hétérocycle (DHP) jouent un rôle clé dans la chimie thérapeutique et bio-organique. Ainsi les 1,4-dihydropyridines substituées (1,4-DHP) sont des analogues de coenzymes NADH **1.1** et représentent une classe importante de médicaments, et la littérature actuelle révèle que ces composés possèdent une variété d'activités biologiques (11,12).

Le coenzyme réducteur de nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) est le cofacteur utilisé par plusieurs réductases dans le métabolisme, et sa fraction réactive est une unité de 1,4-DHP (13,9a). (Figure 1.1)



NADH

1.1

Figure 1.1

Certains composés représentatifs des 1,4-DHPs possèdent des activités anti-oxydantes, acaricides, insecticides, bactéricides et herbicides (14).

## I.2. 1. Les 1,4-dihydropyridines comme inhibiteurs de canaux calciques

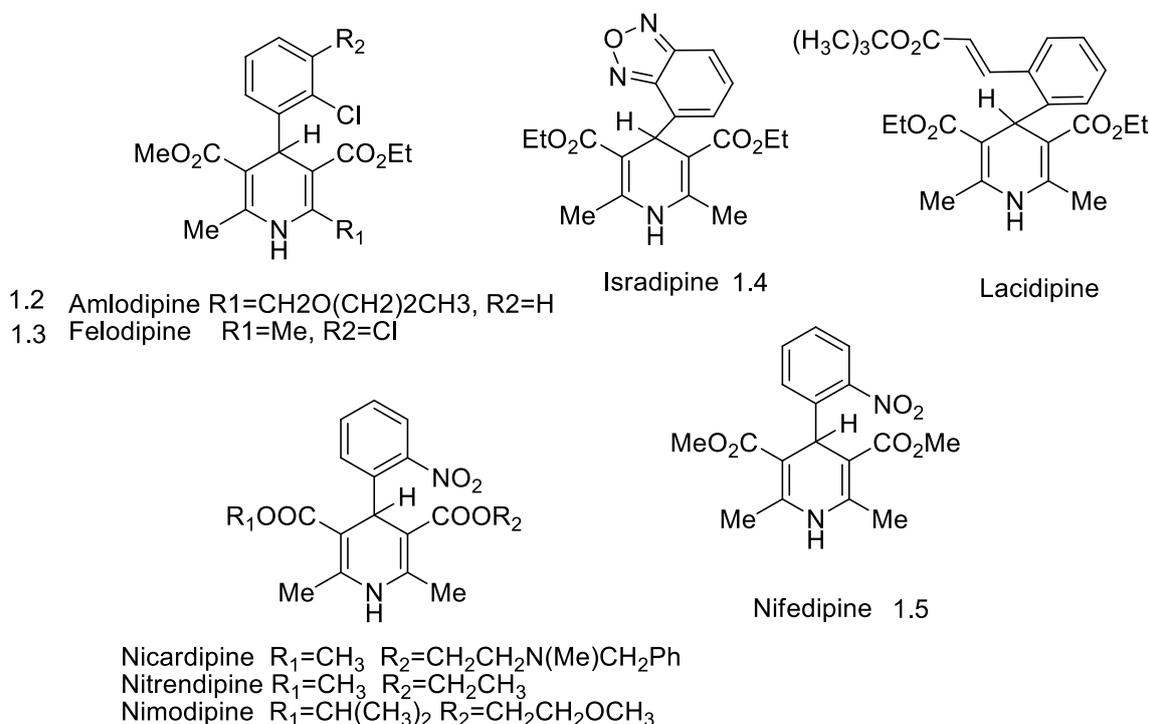
<sup>11</sup> D. Mauzeral, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2261.

<sup>12</sup> a) M. Kawase, A. Shah, H. Gaveriya, N. Motohashi, H. Sakagami, A. Varga, Molnar, *J. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1051; b) M. Suarez, Y. Verdecia, B. Illescas, R. Martinez- Alvarez, A. Alvarez, E. Ochoa, C. Seoane, N. Kayali, N. Martin, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9179; c) G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, C. S. Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4129; d) Y. Sawada, H. Kayakiri, Y. Abe, T. Mizutani, N. Inamura, M. Asano, C. Hatori, I. Aramori, T. Oku, H. Tanaka, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2853; e) R. Shan, C. Velazquez, E. E. Knaus, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 254.

<sup>13</sup> a) M. Suárez, Y. Verdecia, B. Illescas, R. Martínez-Alvarez, A. Alvarez, E. Ochoa, C. Seoane, N. Kayali, N. Martín, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9179; b) A. Hilgeroth, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2002**, 2, 235; d) I. T. Max, J. Zhang, W. B. Weglicki, *Pharmacol. Res.* **2002**, 45, 27; c) D. J. Triggle, In *Comprehensive Medicinal Chemistry*, J. C. Emmet, Ed.; *Pergamon: Oxford*, **1990**; Vol. 3, Chapter c 14.1.

<sup>14</sup> B. Khadilkar, S. Borkar, *Synth. Commun.* 1998, 28, 207.

Les 1,4-dihydropyridines sont des bloqueurs de canaux calciques ou antagonistes de calcium. Des médicaments dérivant de la 1,4-dihydropyridine ont été synthétisés et commercialisés, on cite par exemple : l'amlodipine **1.2**, la fêlodipine **1.3**, l'isradipine **1.4** et la Nifedipine **1.5** qui représente la troisième génération<sup>(15)</sup>. (Figure 1.2)



**Figure 1.2**

Ces molécules ont attiré l'attention des chercheurs par le succès thérapeutique qu'elles ont apporté qui a été lié à leur capacité de diminuer le passage transmembranaire du calcium ou à la capacité d'inhibition de l'entrée des ions de calcium (Ca<sup>2+</sup>) dans les fibres lisses vasculaires, ainsi que les muscles cardiaques<sup>(16, 1a)</sup>

Il est à noter qu'il y a quelques analogues de la nifedipine qui ont été synthétisés et évalués en tant qu'antagonistes de canaux de calcium sur les muscles lisses, et ce en remplaçant le groupe o-nitrophenyle en position 4 par un substituant 2-alkylthio-1-benzyl-5-imidazolyle<sup>(17)</sup> **1.6** et **1.7**. (Figure 1.3)

<sup>15</sup> P. Dorosz, "guide pratique des médicaments", 23<sup>e</sup> Edition, Ed Maloine, Paris, **2003**, p 390.

<sup>16</sup> B. Love, M. Goodman, K. Snader, R. Tedeschi, E. Macko, *J. Med. Chem.*, **1974**, *17*, 956.

<sup>17</sup> F. Hadizadeh, M. F. Hassanabad, B. B. Golabadi, M. Mohammadi, *bol. Chim.. pharm.* **2005**, *144*(3), 1.

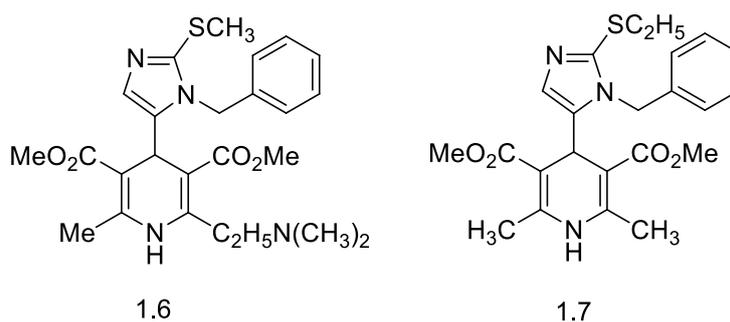


Figure 1.3

Kumar et coll. <sup>(18)</sup> ont préparé une série de 18 dialcyle 1,4-dihydro-4-(2'-alkoxy-6'-pentadécylphényl)-2,6-diméthyl-3,5-pyridine dicarboxylates à partir de l'acide anacardique saturé (acide 2-hydroxy-6-pentadécylbenzoïque), un composé naturel se trouvant dans les coquilles de noix de cajou, et ils ont étudié leur action de blocage sur les canaux calciques de types "L" et "T" exprimés transitoirement dans les cellules tSA-201. (Figure 1.4)

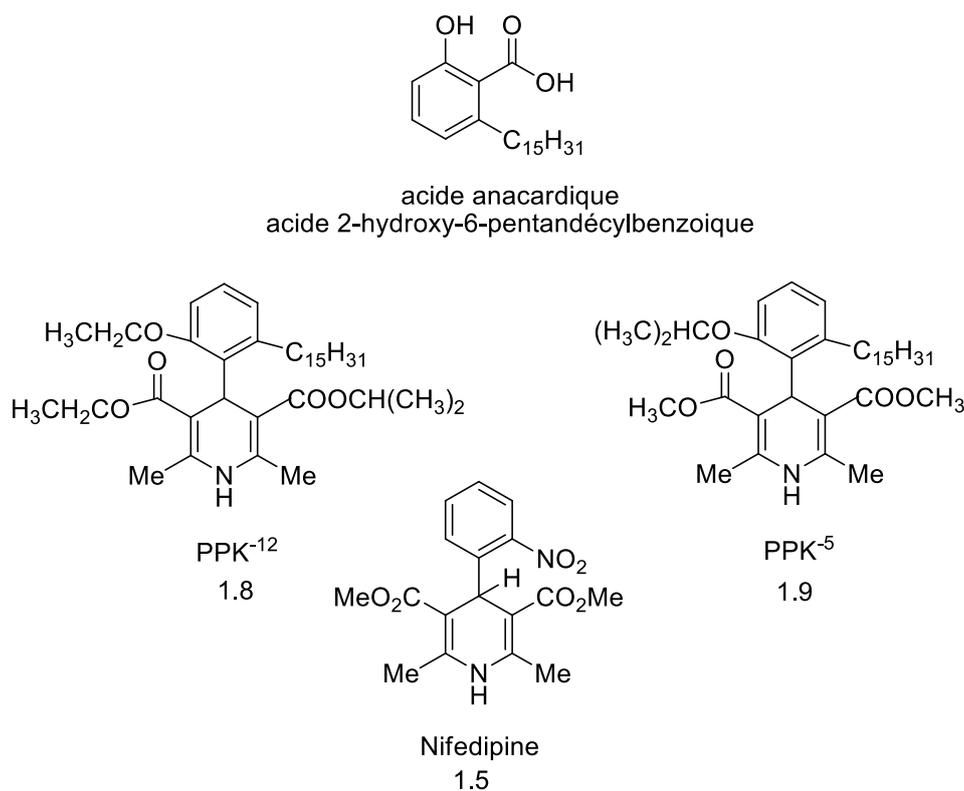
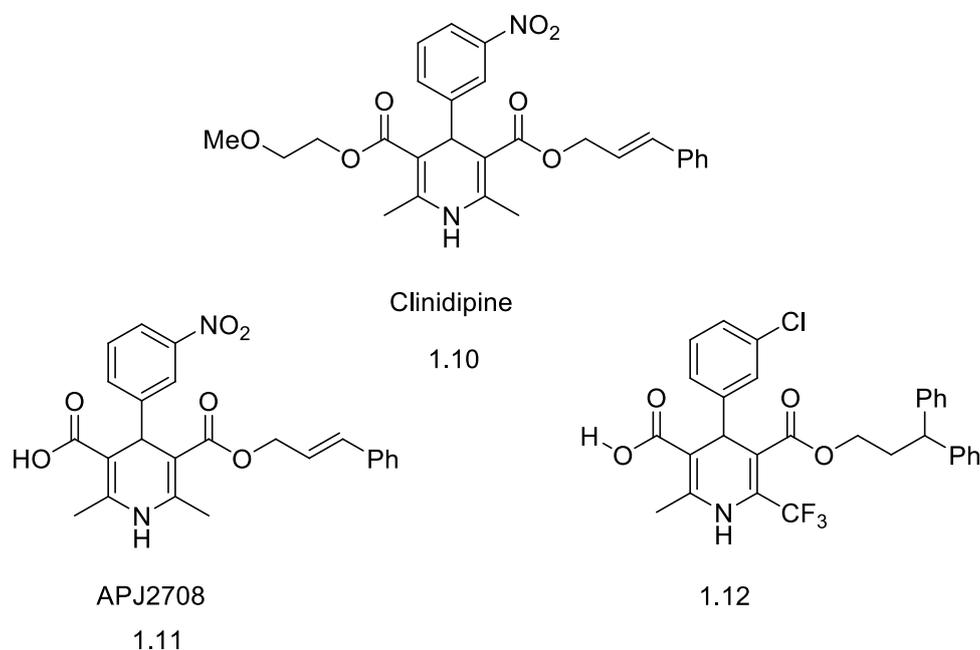


Figure 1.4

<sup>18</sup> P. P. Kumar, S. C. Stotz, R. Paramashivappa, A. M. Beedle, G. W. Zamponi, A. S. Rao, *Mol. Pharmacol.* **2002**, 61, 649.

La **clinédipine 1.10** est un nouveau composé bioactif qui est doué d'une activité analgésique et un effet neuroprotecteur lié à son pouvoir inhibiteur des canaux de calcium de types N et L.

Takashi Yamamoto et coll.<sup>(19)</sup> ont rapporté une étude SAR ( Structure-Activity-relationship) qui consiste en une découverte de nouveaux bloqueurs de canaux calciques de type N à partir de APJ2708 **1.11**, possédant moins d'effets sur le système cardiovasculaire que celui de la Clinédipine et APJ2708, parmi lesquels l'ester **1.12**, qui a une activité presque équipotente contre les canaux calciques de type N, mais qui est 1600 fois plus faible pour le type L que celle de la Clinédipine (Figure **1.5**).



**Figure 1.5**

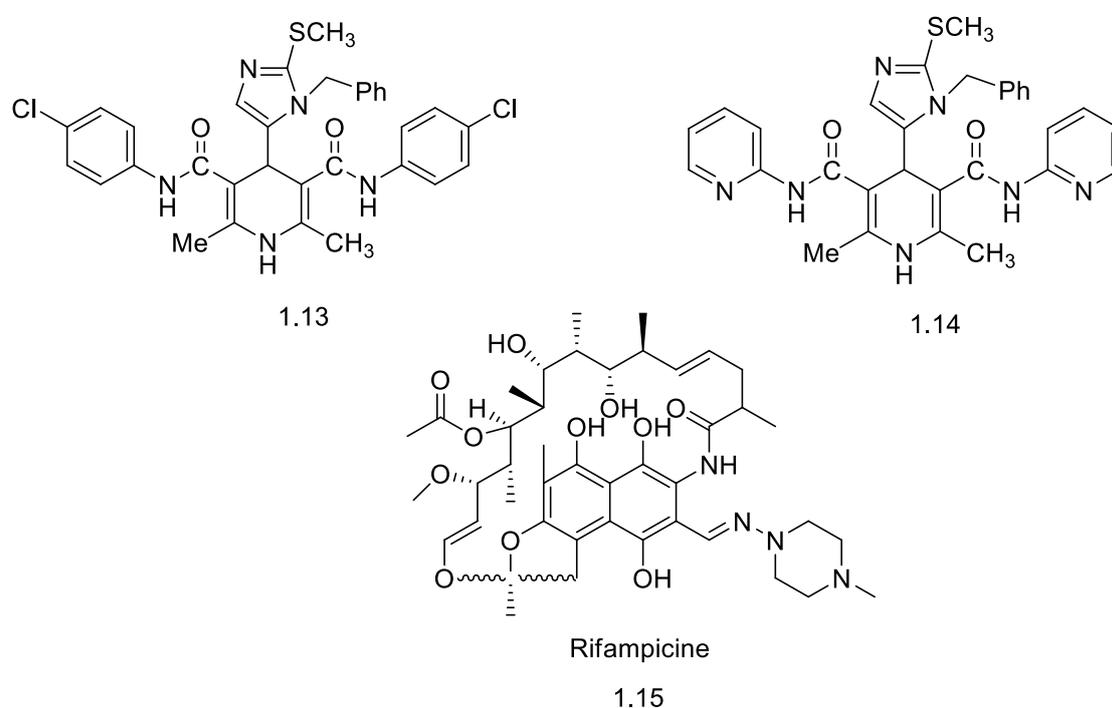
Ce résultat a souligné à nouveau l'importance de l'activité inhibitrice des canaux de type N, pour le traitement de la douleur neuropathique.

## **I.2.2. Les 1,4-dihydropyridines et les activités antituberculeuse et antibactérienne**

<sup>19</sup> T. Yamamoto, S. Niwa, S. Ohno, T. Onishi, H. Matsueda, H. Koganei, H. Uneyama, S. Fujita, T. Takeda, M. Kito, Y. Ono, Y. Saitou, A. Takahara, S. Iwata, M. Shoji, *Bioorg. med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 798.

La tuberculose comme maladie est l'une des causes de décès dans la population mondiale. <sup>(20, 21)</sup> Récemment, la synthèse de dihydropyridine DHP à l'égard de la résistance multi-médicamenteuse de renversement dans les cellules tumorales a donné une nouvelle dimension à leurs applications <sup>(22)</sup>. En outre, les 1,4-dihydropyridines comme classe de composés, présentent des excellents synthons de départ pour le développement des agents antituberculeux <sup>(23,24,25)</sup>.

De nouveaux dérivés de la 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamide ont été synthétisés par A. Fassihi et coll. <sup>(26)</sup> et étudiés pour leurs activités antituberculeuses contre *M. tuberculosis H37Rv* dont les composés **1.13** et **1.14**. (Figure 1.6)



**Figure 1.6**

<sup>20</sup> L. B. Reichman, *Multidrug resistance in the world: The present situation*. *Chemotherapy*, **1996**, 42, 2.

<sup>21</sup> S. M. Newton, C. Lau, C W. Wright, A review of *antimycobacterial natural products*. *Phytoter. Res.*, **2000**, 14, 303.

<sup>22</sup> a) H. Tanabe, S. Tasaka, H. Ohmori, N. Gomi, Y. Sasaki, T. Machida, M. Iino, A. Kiue, S. Naito, M. Kuwano, *Bioorg Med Chem* **1998**, 6, 2219; b) S. Tasaka, H. Ohmori, N. Gomi, M. Iino, T. Machida, A. Kiue, S. Naito, M. Kuwano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 275.

<sup>23</sup> P S. Eharkar, B. Desai, H. Gaveria, B. Varu, R. Loriya, Y. Naliapara, A. Shah, V.M. Kulkarni, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4858.

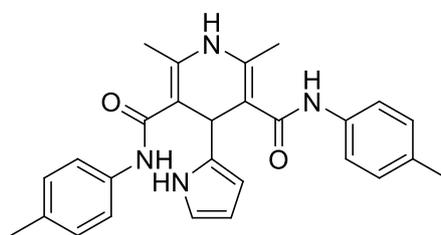
<sup>24</sup> B. Desai, D. Sureja, Y. Nalapara, A. Shah, A.K. Saxena, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1993.

<sup>25</sup> H. Gaveriya, B. Desai, V. Vora, A. Shah, *Indian J. Pharm. Sci.* **2002**, 64, 59.

A. Fassihi, Z. Azadpour, N. Delbari, L. Saghaie, H. R. Memarian, R. Sabet, A. Alborzi, R. Miri, B. Pourabbas, J. Mardaneh, P. Mousavi, B. Moeinifard, H. Sadeghi-aliabadi, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3253.

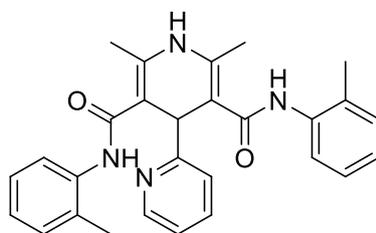
Récemment, K. Sirisha et coll. <sup>(27)</sup> ont préparé une nouvelle série de 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbamoyle. Ces nouveaux DHPs, selon les travaux antérieurs, ont été évalués pour leurs activités antibactérienne et antituberculeuse. L'étude qui a été faite sur ces dihydropyridines a indiqué que le remplacement du groupement ester en position 3 et 5 avec le groupement N-arylcarbamoyle dans le DHP a conduit à une augmentation significative dans leur activité antibactérienne.

La comparaison des activités antibactérienne et antituberculeuse d'une série de dérivés a montré que les deux composés **1.16** et **1.17** possèdent des activités antibactérienne et antituberculeuse puissantes. (Figure 1.7)



1.16

4-(2-Pyrrolyl)-2,6-dimethyl-3,5-bis-N-(4-methylphenyl)-carbamoyle-1,4-dihydro-pyridine



1.17

4-(2-Pyridyl)-2,6-dimethyl-3,5-bis-N-(2-methylphenyl)-carbamoyle-1,4-dihydro-pyridine

**Figure 1.7**

Le dihydropyridine **1.16** qui possède le substituant 2-pyrrolyle en position 4 et le substituant 4-méthylphényle sur l'atome d'azote du carbamoyle situé en positions 3 et 5 s'est avéré le composé qui porte l'activité antituberculeuse la plus élevée en comparaison aux autres

<sup>27</sup> K. Sirisha, D. Bikshapathi, G. Achaiah, V. M. Reddy, *Eur. J. Med.Chem.* **2011**, 46, 1564.

composés de la série. Cet exemple de substitution spéciale, en particulier sur le groupement N-phényle, est partiellement en concordance avec les travaux rapportés par Desai et coll. <sup>(28)</sup>

### I.2.3. Les 1,4-dihydropyridines et l'activité antioxydante

L'activité antioxydante de 1,4-DHP a été étudiée et rapportée à travers l'évaluation d'une série de 2,6-diméthyl-3,5-dialkoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine possédant des chaînes alkylées de différentes longueurs variant de CH<sub>3</sub> jusqu'à C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> dans la partie ester.

Les composés 2,6-diméthyl-3,5-diéthylloxycarbonyl-1,4-dihydropyridine **1.19** et 2,6-diméthyl-3,5-dibutyloxycarbonyl-1,4-dihydropyridine **1.20** présentent une activité puissante en comparaison avec l'activité antioxydante du Trolox et du Probucol <sup>(29)</sup>. (Figure 1.8)

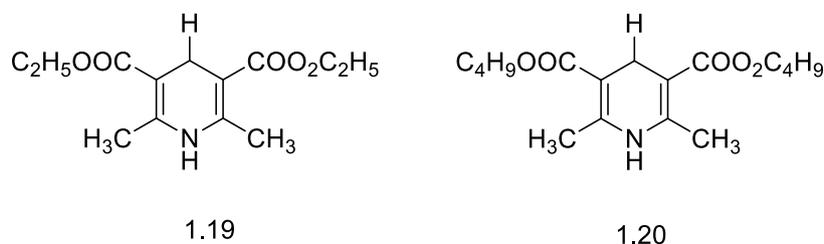


Figure 1.8

### I.2.4. Autres activités des 1,4-dihydropyridines

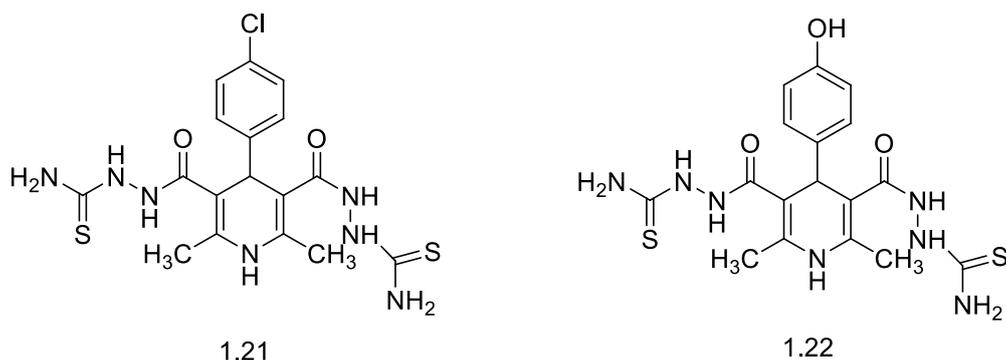
#### I.2. 4. 1. Activités antimicrobienne et antifongique

Une nouvelle série de dérivés de 4-aryl-2,5-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonyl hydrazinecarbothioamide a été synthétisée par Surendra Kumar et coll. <sup>(30)</sup> en faisant réagir les dérivés de 2,6-diméthyl-4-phényl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate substitués en position (4) avec le thiosemicarbazide. (Figure 1.9)

<sup>28</sup> B. Desai, D. Sureja, Y. Naliapara, A. Shah, A.K. Saxena, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1993.

<sup>29</sup> G. Tirezitis, D. Tirezitis, Z. Hyonen, *Czech. J. Food Sci.* **2001**, 19(3), 81.

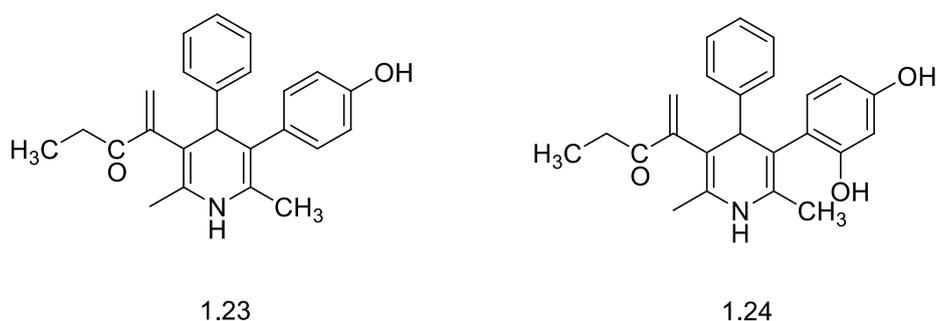
<sup>30</sup> R. Surendra Kumar, A. Idhayadhulla, A. J. Abdul Nasser, J. Selvin, *J. Serb. Chem. Soc.* **2011**, 76 (1), 1.

**Figure 1.9**

Les produits synthétisés ont été testés pour leurs activités antimicrobiennes, et le composé **1.21** s'est avéré plus actif que le médicament de référence qui est la ciprofloxacine contre les organismes de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), tant dis que le test de l'activité antifongique des composés synthétisés a montré que le composé **1.22** a une activité plus puissante que celle du clotrimazole qui a été pris comme médicament de référence contre *Candida albicans* (*C. albicans*).

#### 1.2.4.2. Activités analgésique et anti-inflammatoire

Certaines 1,4-dihydropyridines ont été étudiées pour leurs activités analgésique et anti-inflammatoire. En effet, certains composés ont montré une activité équipotente en comparaison à celle du piroxicam à une dose de 70 mg/Kg du corps<sup>(31)</sup>. (Figure 1.10)

**Figure 1.10**

<sup>31</sup> B. Mishra, R. Mishra, *the Pharmacist*, 2007, 2(1), 13.

### I.2.4.3. Activité « anti-convulsion »

Il existe des preuves multiples que le calcium est un facteur important pour l'induction de l'épilepsie. Auparavant, il a été démontré que les bloqueurs des canaux de calcium de la classe des dihydropyridines sont des candidats anti-convulsion très efficaces dans les saisies expérimentales<sup>(32)</sup>.

A. Shafiee et coll.<sup>(33)</sup> ont rapporté dans l'un de leurs articles récent les propriétés anti-convulsion de dialkyle 1,4-dihydro-2,6-diméthyle-4-(1-méthyl-4-nitroimidazole-5-yl)-3,5-pyridine dicarboxylate.

L'activité anticonvulsif des analogues alkyle, cycloalkyle, arylalkyle ester de la nifédipine dans lesquelles le groupement ortho-nitrophényle en position 4 est remplacé par le substituant 1-méthyl-4-nitro-5-imidazolyle, a été déterminée contre les crises induites par le pentylènetétrazole chez les souris.

La figure 1.11 ci-dessous montre quelques composés ayant une activité anticonvulsion plus puissante que la nifédipine :

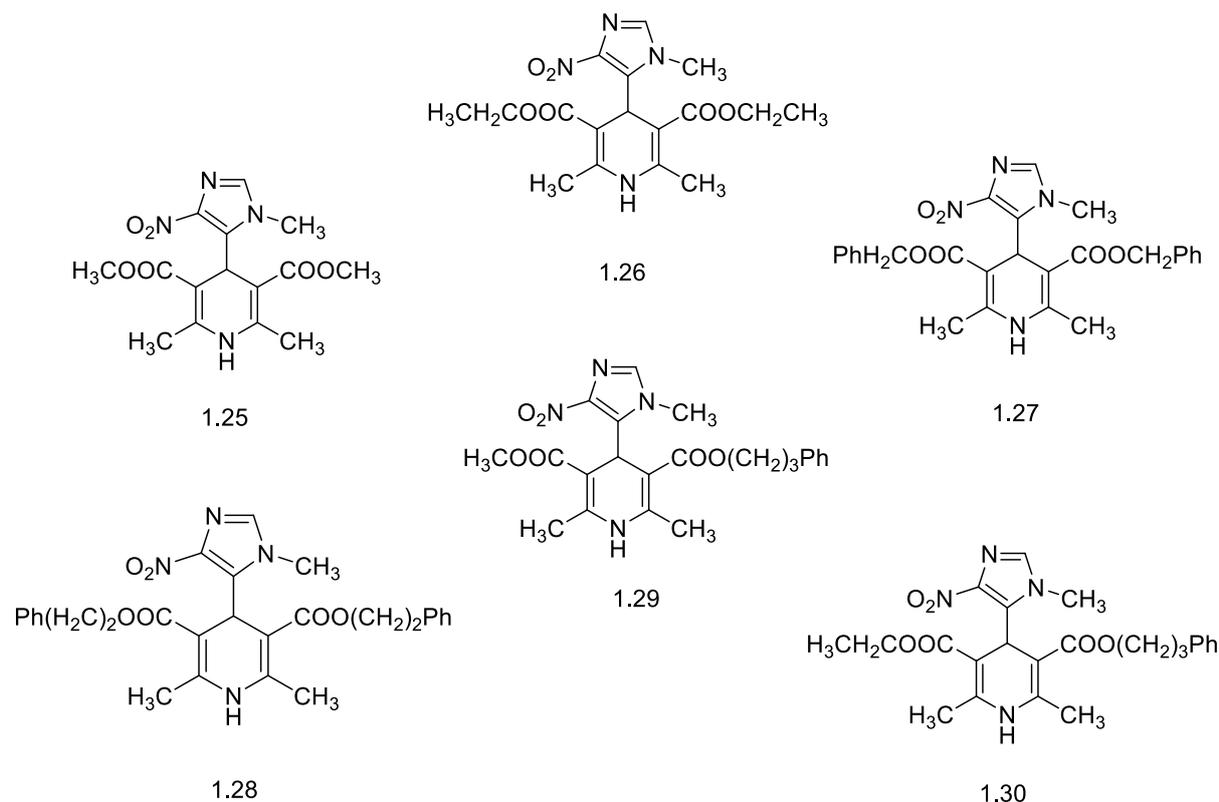


Figure 1.11

<sup>32</sup> a) F. B. Meyer, R. E. Anderson, T.M. Surdt, T. L. Yaksh, F. W. Sharbrough, *Epilepsia*. **1987**, 28, 409; b) G. C. Palmer, M. L. Stagnitto, R.K. Ray, M. A. Knowles, R. Harvey, G. E. Garske, *Epilepsia*. **1993**, 39, 372.

<sup>33</sup> A. Shafiee, N. Rastkari, Sharifzadeh, *DARU*, **2004**, 12(2), 81.

### I.3. Méthodes de synthèse des 1,4-DHPs et des polyhydroquinoléines

#### I.3.1. La synthèse originelle de Hantzsch (1882)

Il y a plus d'un siècle <sup>(34)</sup> " Arthur Hantzsch", chimiste allemand, a décrit la préparation des 1,4-dihydropyridines (1,4-DHP), où la synthèse originelle rapportée par ce chimiste consiste en une cyclocondensation à trois composants entre un aldéhyde **1**, un carbonyle à méthylène activé (acétoacétate d'éthyle **2**), et l'ammoniac **3**, donnant lieu au 1,4-dihydro-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle **4**, portés à reflux de l'éthanol pendant quelques heures. (Schéma 1.3)

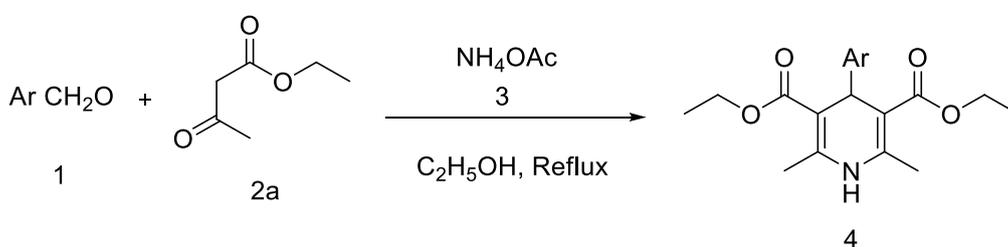


Schéma 1.3

À nos jours, la synthèse de Hantzsch est considérée comme la méthode la plus simple et la plus utilisée pour l'accès à de larges bibliothèques de 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs) en faisant intervenir différents aldéhydes et différents composés dicarboxylés à méthylène activé.

Khellin (I) est un vasodilatateur dérivé du furanochromone, isolé à partir de grains d'Ammi Visnaga, des fruits qui ont été utilisés dans la médecine traditionnelle pour leurs propriétés antispasmodiques et dans le traitement de l'angine de poitrine <sup>(35)</sup>. Gülgün Ayhan Kilcigil et coll. <sup>(36)</sup> ont tenté de synthétiser un nouveau dérivé de la dihydropyridine par l'introduction du système furanochromone à la quatrième position du noyau dihydropyridinique, et d'évaluer son activité antiplaquettaire et antagoniste de calcium. (Schéma 1.4)

<sup>34</sup> a) A. Hantzsch, *Ber.* **1881**, 14, 1637-1638; b) A. Hantzsch, *Ann. Chem.* **1892**, 1.

<sup>35</sup> H. W. Rauwald, O. Brehm, K. P. Odenthal, *Planta. Med.* **1994**, 60, 101.

<sup>36</sup> G. Ayhan Kilcigil, M. Tunqbilek, R. Ertan, *Turk J. Chem.* **2000**, 24, 255.

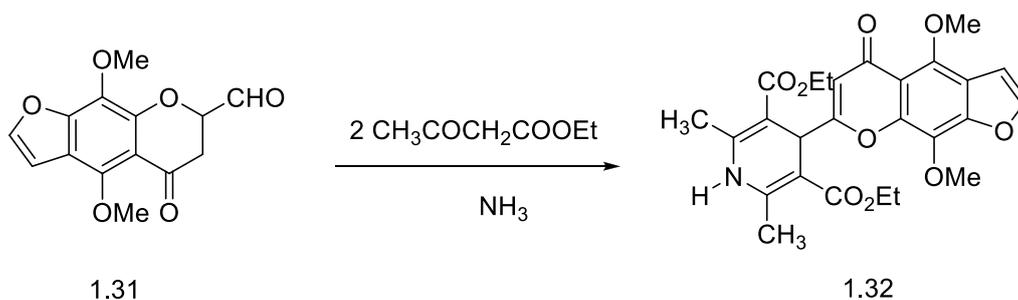


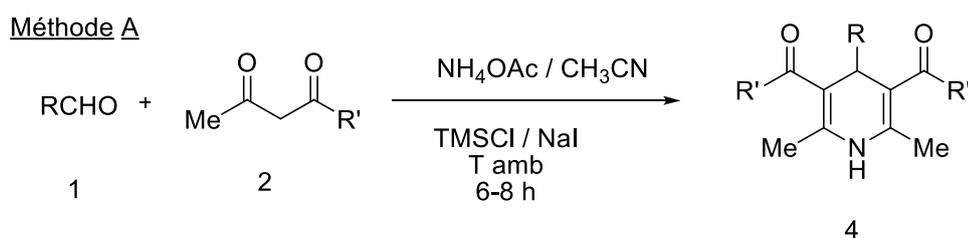
Schéma 1.4

30% du produit de Hantzsch a été obtenu et a été confirmé par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), IR, analyse élémentaire, alors que ces produits n'ont manifesté aucune activité antagoniste de calcium.

### I.3.2. Autres méthodes de synthèse améliorées

#### I.3.2.1. utilisation des acides de Lewis

Gowravaram Sabitha et coll.<sup>(37)</sup> ont développé pour la première fois un nouveau protocole synthétique permettant un accès aux 1,4-dihydropyridines avec de bons à excellents rendements et des temps de réaction courts et ce par action de l'iodotriméthylsilane TMSI dans l'acétonitrile  $\text{CH}_3\text{CN}$  à température ambiante, selon deux méthodes: la première consiste en une condensation d'un aldéhyde aromatique (1 équiv.), l'acétoacétate d'éthyle (2 équiv.), et l'acétate d'ammonium (2 équiv.), en présence de TMSI généré *in situ* à partir du  $\text{TMSCl}$  et du  $\text{NaI}$  sous les conditions opératoires déjà citées, tant dis que la deuxième méthode consiste en une condensation entre un aldéhyde aromatique (1 équiv.), et l'aminocronate d'éthyle (2 équiv.) dans les mêmes conditions. Ces deux méthodes ont fourni un accès à une large librairie de 1,4-DHPs avec de bons à excellents rendements, et cela à température ambiante. (Schéma 1.5)



<sup>37</sup> G. Sabitha, G. S. Kiran Kumar Reddy, Ch. Srinivas Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4129.

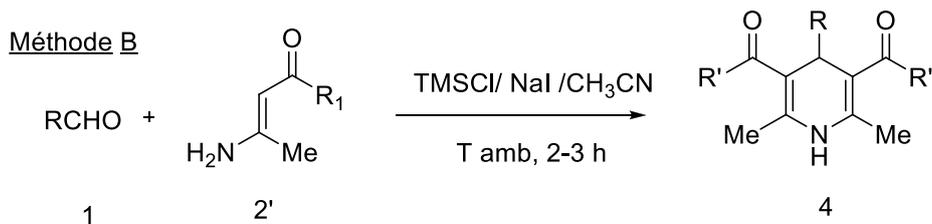


Schéma 1.5

L'utilisation de nitrate d'ammonium cérique (CAN) a récemment reçu une attention considérable en tant que catalyseur non coûteux, non toxique et commercialement disponible dans plusieurs transformations organiques pour fournir les produits correspondants avec d'excellents rendements.

Pour les différents avantages associés à ce composé respectueux de l'environnement, le CAN a été employé pour catalyser diverses réactions telles que l'oxydation, la nitration, la cyclisation 1,3-dipolaire, la thiocyanation, l'estérification, l'addition 1,4 et la réaction de Biginelli<sup>(38)</sup>.

En effet le nitrate d'ammonium cérique a été employé par S. Ko et C-F. Yao<sup>(39)</sup> avec succès pour catalyser la synthèse de polyhydroquinoléines via la réaction de Hantzsch, et d'autre part, par C. S. Reddy et M. raghu<sup>(40)</sup> plus tard. (Schéma 1.6)

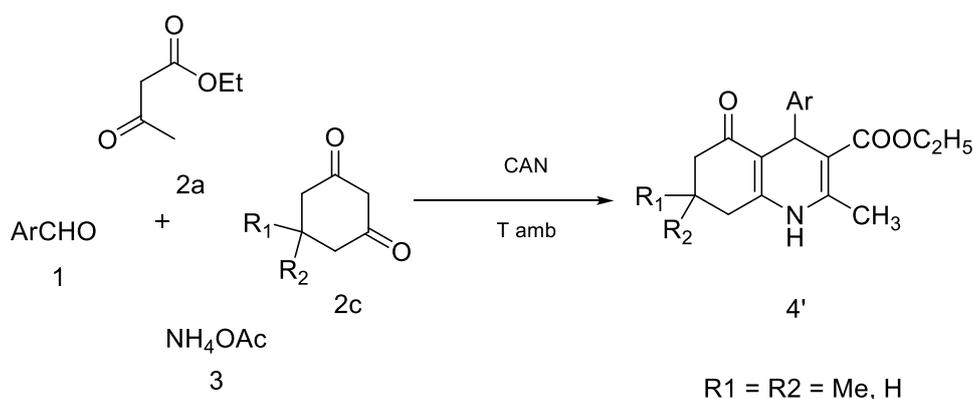


Schéma 1.6

<sup>38</sup> a) V. Nair, L. G. Nair, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4585; b) V. Nair, S. B. Panicker, A. Augustin, T. G. George, S. Tomas, M. Vairamani, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7417; c) S.-J. Ji, S.-Y. Wang, *Synlett.* **2003**, 2074; d) K.-I. Itoh, C. A. Horiuchi, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1671; e) M. J. Comin, E. Elhalem, J. B. Rodriguez, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 11851; f) S. V. More, M. N. V. Sastry, C.-F. Yao, *Green Chem.* **2006**, 8, 91; g) S. Ko, C. Lin, Z. Tu, Y.-F. Wang, C.-C. Wang, C.-F. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 487.

<sup>39</sup> S. Ko, C.-F. Yao, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2793.

<sup>40</sup> C. S. Reddy, M. Raghu, *Chin. Chem. Lett.* **2008**, 19, 775.

La procédure générale établie par S. Ko et C-F. Yao <sup>(49)</sup> consiste à faire réagir quatre composants : un aldéhyde aromatique, la 1,3-cyclohexanedione, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium dont les proportions 1 : 1 : 1 : 1, en présence d'une quantité catalytique de 5 mol% de CAN à température ambiante dans l'éthanol. L'élargissement de cette méthode à différents aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques, d'autres β-cétoesters, y compris la 2,4-pentanedione et le 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione (dimédone), a mené également à une diversité de 1,4- DHP 4-substituées, dont les rendements étaient très bons et ont varié entre 60-98%, et après des temps de réaction compris entre 25 minutes à 7 heures.

Les triflates des métaux de transition ont attiré l'attention des chimistes organiciens durant les quelques dernières années, à cause de leur action catalytique remarquable, ainsi qu'à leur basse toxicité, leur disponibilité commerciale, leur stabilité et leur recyclage. Yb(OTf)<sub>3</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, et Bi(OTf)<sub>3</sub> en particulier représentent un nouveau type de catalyseurs de type acides de Lewis qui ont été employés dans la catalyse de divers types de réactions. <sup>(41)</sup>

Une méthode simple et efficace pour la synthèse des polhydroquinoléines a été rapportée par Li-Min Wang et coll. <sup>(42)</sup> qui ont employé le triflate d'ytterbium comme catalyseur pour la cyclocondensation à quatre composants de type Hantzsch entre un aldéhyde, la dimédone, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium, dans l'éthanol à la température ambiante. (Schéma 1.7)

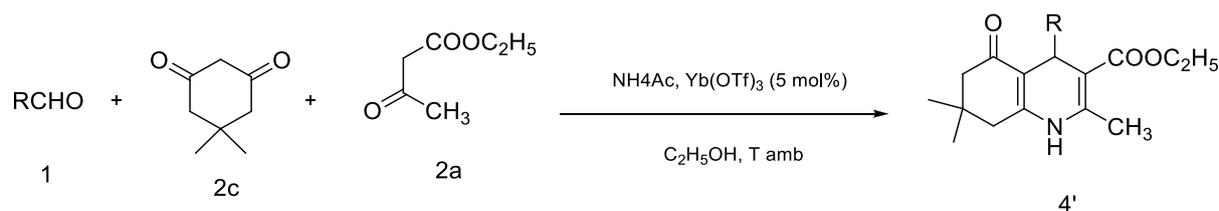


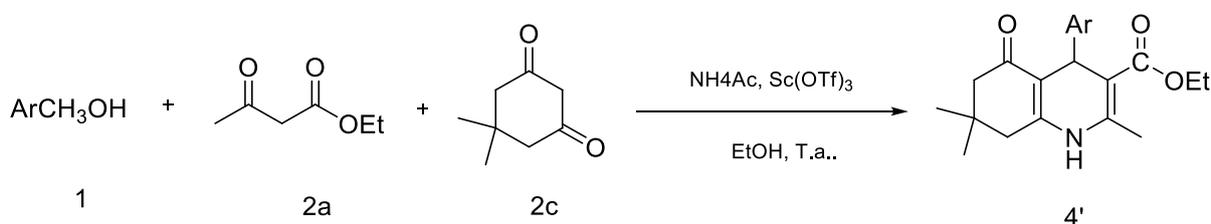
Schéma 1.7

<sup>41</sup> a) S. Kobayashi, *Synlett*. **1994**, 689, b) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.-L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227, 2302, c) S. Kanta De, *tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2339, d) I. Nakamura, M. Kamada, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2903.

<sup>42</sup> L.M. Wang, J. Sheng, L. Zhang, J.-W. Han, Z.-Y. Fan, H. Tian, C.-T. Qian, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1539.

La présente méthode offre de nombreux avantages par rapport aux travaux antérieurs rapportés dans la littérature, tels que la possibilité de s'acquitter de solvants organiques nocifs, la généralité, la simplicité de la méthode et le recyclage du catalyseur.

J. L. Donelson et coll.<sup>(43)</sup> ont décrit la synthèse de polyhydroquinoléines via la réaction de Hantzsch. Ces chercheurs se sont inspirés des travaux rapportés avec d'autres triflates, et ont pensé à tester pour la première fois l'effet catalytique de triflate de scandium  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  comme catalyseur réutilisable, dans la réalisation de la réaction entre un aldéhyde, la dimédone, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium dans l'éthanol, à température ambiante. En effet, 5 mol% du catalyseur a conduit aux produits finaux avec d'excellents rendements. (Schéma 1.8)



**Schéma 1.8**

Cette méthode a montré beaucoup d'avantages en plus des excellents rendements et les temps de réaction relativement courts, on remarque la simplicité de mise en œuvre et l'emploi des réactifs et catalyseur relativement non toxiques.

R. Surasani et coll.<sup>(44)</sup> ont rapporté dans un article récent, le développement d'une nouvelle voie d'accès aux polyhydroquinoléines, via la réaction entre un aldéhyde, un composé à méthylène activé tel que la 1,3-cyclohexanedione, ou la 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione (dimédone), l'acétoacétate d'alkyle et l'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique de  $\text{FeF}_3$  à 75-80 °C. (Schéma 1.9)

<sup>43</sup> J. L. Donelson, R. A. Gibbs, S. K. De, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2006**, 256, 309.

<sup>44</sup> R. Surasani, D. Kalita, A.V. D. Rao, k. Yarbagi, K.B. Chandrasekhar, *Journal of Fluorine Chemistry*, **2012**, 135, 91.

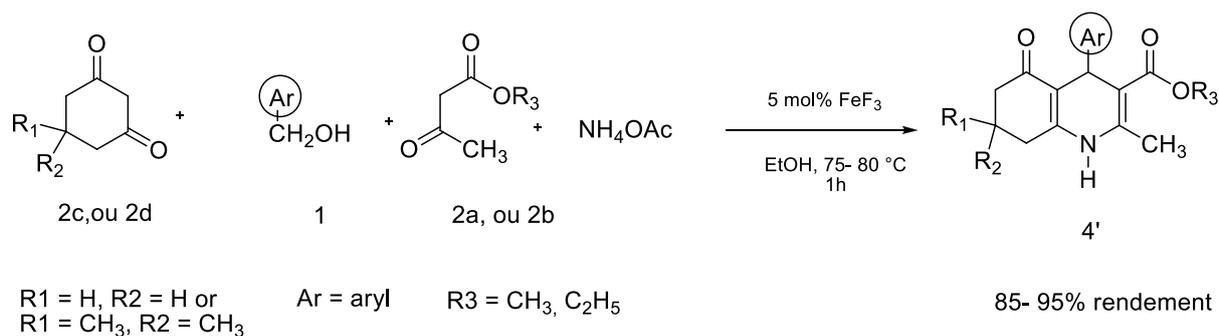


Schéma 1.9

### I.3.2.2. utilisation des irradiations de micro-ondes

Ces dernières années une attention particulière a été portée sur la chimie assistée par les micro-ondes, où diverses réactions de chimie organique ont été réalisées sous ces irradiations. On peut citer, par exemples, les réactions de cycloadditions, la synthèse d'hétérocycles, les réactions sans solvant, la catalyse par transfert de phase, les processus catalysés par un métal de transition,<sup>(45)</sup> car toutes ces réactions sont des processus qui nécessitent de la chaleur.

Beaucoup de méthodes de synthèse de 1,4-dihydropyridine-N-substituées ont été rapportées dans la littérature.<sup>(46)</sup> Pour la préparation de ces composés, les propiolates sont utilisés au lieu des composés β-dicarbonylés. La cyclocondensation des aldéhydes, des propiolates et l'acétate d'ammonium ou bien des amines dans l'acide acétique à reflux, suivie d'une N-alkylation fournit les 1,4-dihydropyridine-N-substituées.<sup>(47)</sup>

Saeed Balalaie et coll.<sup>(48)</sup> ont développé une méthode propre et respectueuse de l'environnement pour la préparation de 4-aryl-1,4-dihydropyridine-N-substituées par la

<sup>45</sup> a) R.S. Varma, *Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1565; b) N. Elander, J.R. Jones, S.-Y. Lu, S. Stone-Elander, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 239; c) N.-F.K. Kaiser, U. Bremberg, M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3742; d) R.S. Varma, *Green Chem.* **1999**, 43; e) A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Mathe, *Synthesis*, **1998**, 1213; f) S. Deshayes, M. Liagre, A. Loupy, J.-L. Luche, A. Petit, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10851.

<sup>46</sup> A. Sausins, G. Duburs, *Heterocycles*, **1988**, 27, 269.

<sup>47</sup> a) T. Chennat, U. Eisner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1975**, 1, 962; b) V. K. Lusia, G. Y. Dubur, *Khim Geterotsikl Soedin*, **1982**, 8, 1068.

<sup>48</sup> S. Balalaie, E. Kowsari, *Monatsh. Chem.* **2001**, 132, 1551.

réaction des dérivés du benzaldéhyde 1, l'alkyl propiolate 2 et l'amine primaire 3 en présence de 2 gr de gel de silice, sous irradiation de micro-ondes. L'absence du solvant dans le milieu réactionnel, l'emploi d'un catalyseur solide réutilisable, la facilité de mise en œuvre, les excellents rendements et les temps de réaction courts sont les avantages de cette méthode. (Schéma 1.10)

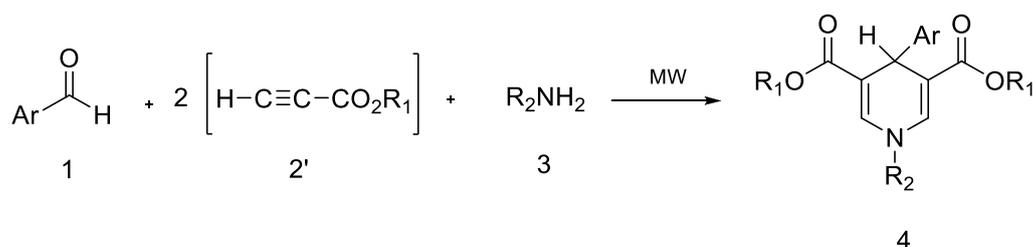


Schéma 1.10

Un rapport sur l'emploi des micro-ondes dans la synthèse des 1,4-DHPs a été publié par Sandeep A. Kotharkar et coll.<sup>(49)</sup> Ce groupe a développé une nouvelle procédure de synthèse par la réaction de Hantzsch sans solvant, sous les irradiations de micro-ondes d'une série de 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs), selon la méthode classique des réactions à composants multiple (un aldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium). (Schéma 1.11)

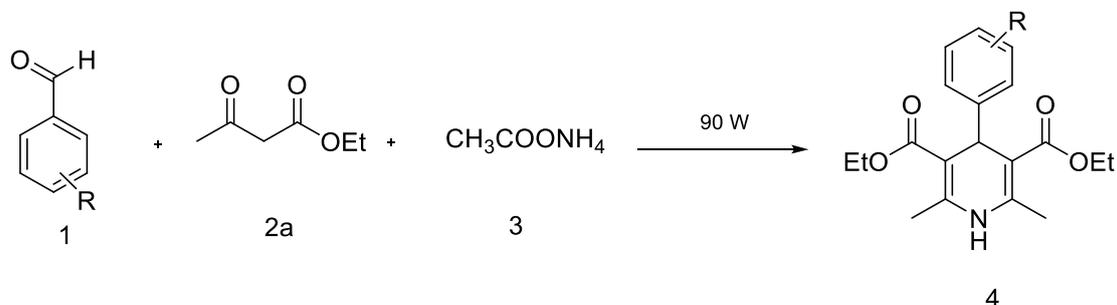


Schéma 1.11

Les rendements obtenus par cette méthode sont améliorés et varient entre 85 et 95 %, tant dis que les temps de réaction on été réduits et sont compris entre 3 et 5 min. La compatibilité avec les différents groupes fonctionnels, les conditions de réactions douces et les temps de réaction courts sont les principaux avantages de ce processus.

<sup>49</sup> S.A. Kotharkar, D.B. Shinde, *Ukrainica Bioorganica Acta*, **2006**, 1, 3.

La combinaison des micro-ondes domestiques avec l'emploi d'un support solide qui est le gel de silice, a été rapportée selon une autre méthode décrite par M. A. Zolfigol et coll.<sup>(50)</sup> D'après leurs travaux déjà rapportés<sup>(51)</sup>, ainsi de l'excellente procédure rapportée par Balalaie et ses collaborateurs,<sup>(63)</sup> ce groupe s'est inspiré pour effectuer la synthèse de nouveaux dérivés de 1,4-dihydropyridine. Ces molécules représentent des syntons aldéhydes avec un fragment 1,4-dihydropyridine **5**, qui peuvent être utilisés comme précurseurs pour la synthèse de diverses molécules complexes à travers les réactions multicomposantes (MCRs).

Le protocole opératoire consiste en une condensation de trois composants: l'acéthylencarboxylate d'éthyle, divers aldéhydes et l'aminocétaldéhyde diméthyle acétal, en présence de gel de silice sous irradiation de micro-ondes et fournit, après des temps compris entre **4** et **18 min**, les N-éthyl diméthyl acétal-1,4-dihydropyridines **4** correspondants avec un excellent synton aldéhyde ayant une moitié 1,4-DHP **5**. (Schéma **1.12**, **1.13**)

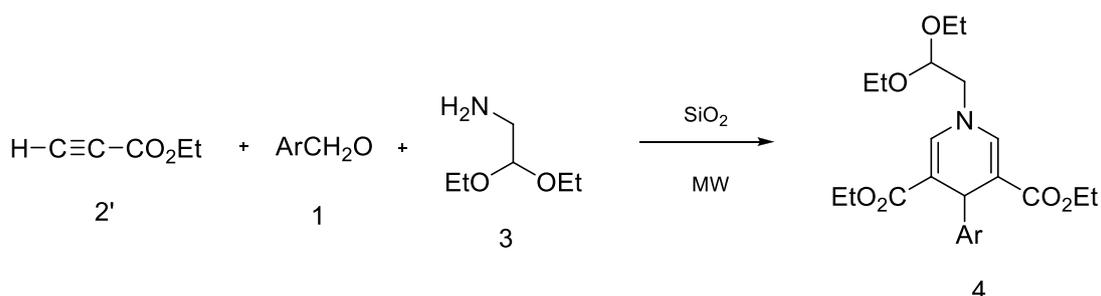


Schéma 1.12

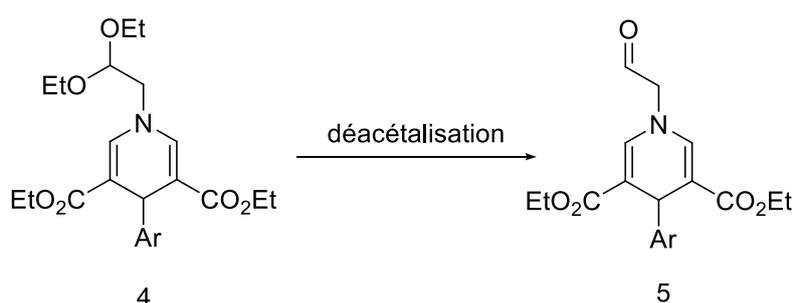


Schéma 1.13

<sup>50</sup> M. A. Zolfigol, M. Mokhlesi, *J. Iran. Chem. Soc.* **2008**, 5, 91.

<sup>51</sup> a) M.A. Zolfigol, M. Safaiee, *Synlett.* **2004**, 827; b) M.A. Zolfigol, P. Salehi, M. Safaiee, *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 153; c) M.A. Zolfigol, P. Salehi, A. Khorramabadi-Zad, M. Shayegh, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 261, 88.

Les avantages de ce protocole se résument dans l'efficacité de manipulation, la capacité du synton à être le siège de plusieurs transformations, les excellents rendements et la diversité moléculaire. (Schéma 1.14)

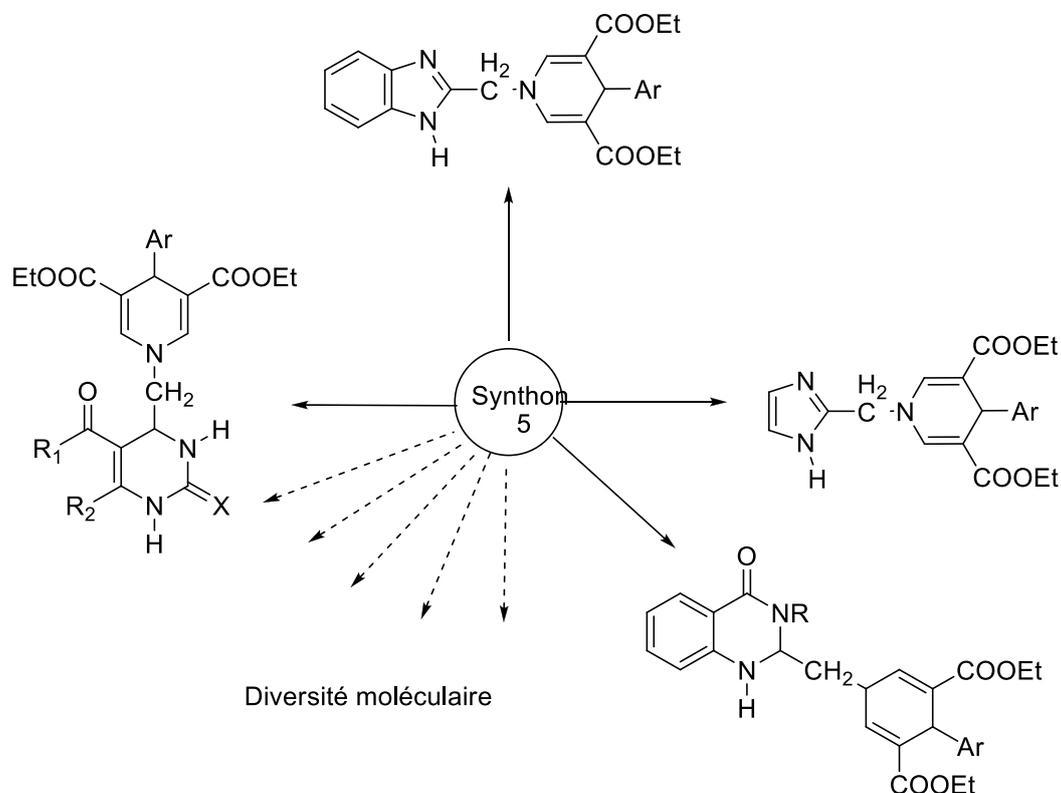


Schéma 1.14

J. Montes-Avila et coll. <sup>(52)</sup> ont réalisé également la synthèse des 1,4-dihydropyridines, ainsi que les polyhydroquinoleines, et ce en soumettant les réactifs dont l'acétoacétate d'éthyle ou la dimédone comme composés à méthylène activé, l'aldéhyde et l'acétate d'ammonium sous les irradiations d'un micro-onde. (Schéma 1.15)

<sup>52</sup> J. Montes-Avila, F. Delgado-Vargas, S. P. Diaz-Camacho, I. A. Rivero, *RSC Adv.* **2012**, 2, 1827.

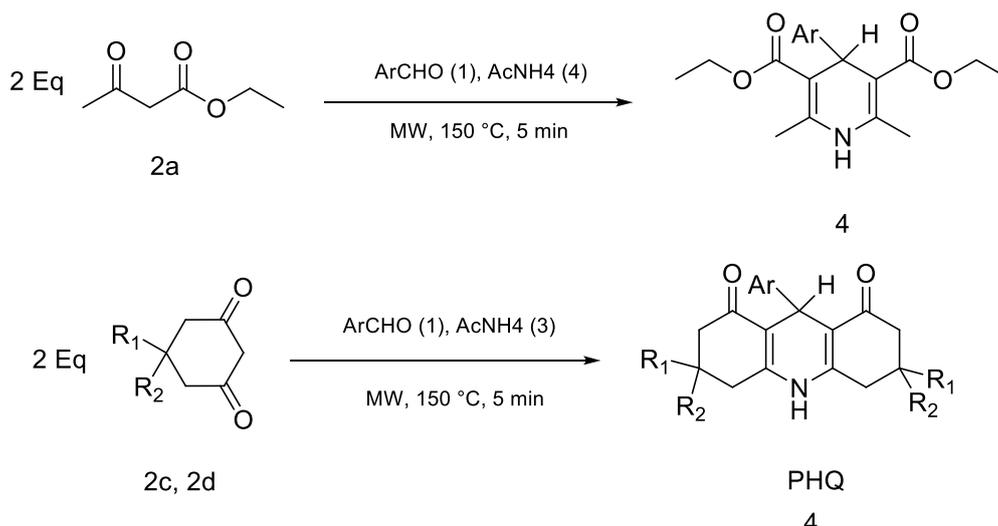


Schéma 1.15

Sous les conditions classiques, le modèle réactionnel qui a été un mélange de benzaldéhyde, la dimédone, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium à reflux dans l'éthanol (24h), a fourni un produit solide avec un rendement faible (45%), par contre sous des conditions sans solvant et sous les irradiations micro-ondes, le rendement du même produit a connu une amélioration remarquable (96 %), ceci a encouragé J. Montes-Avila et coll.<sup>(52)</sup> à élargir la gamme de ces produits en faisant varier les aldéhydes.

### I.3.2.3. utilisation des bases

Les pyridines trifluorométhylées ont été largement utilisées dans la chimie médicinale et dans l'agriculture.<sup>(53)</sup> Par exemple, l'Enpiroline a été découverte comme composé anti-malarique prometteur, par ailleurs le Fluazinam, un composé N-phénylpyridineamine, s'est avéré un fongicide très actif sur un large spectre.<sup>(54)</sup>

Récemment, l'introduction du groupement difluorométhyle (-CF<sub>2</sub>H) dans les composés biologiquement actifs a attiré beaucoup d'intérêt à cause de ses propriétés physiologiques uniques.<sup>(55)</sup> Les méthodes directes pour introduire le groupement

<sup>53</sup> a) L. E. Kiss, H. S. Ferreira, D. A. Learmonth, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1835; b) B. Jiang, W. Xiong, X. Zhang, F. Zhang, *Org. Process Dev.* **2001**, 5, 531; c) T. Konakahara, M. Hojamat, S. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, 1, 2803.

<sup>54</sup> L. J. Dowley, E. O'Sullivan, *Ir. J. Agric. Food Res.* **1995**, 34, 33.

<sup>55</sup> a) K. Nakayama, H. C. Kawato, H. Inagaki, R. Nakajima, A. Kitamura, K. Someya, T. Ohta, *Org. Lett.* **2000**, 2, 977; b) S. Murakami, H. Ishii, T. Tajima, T. Fuchigami, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3761.

difluorométhyle dans les molécules impliquent la réaction des composés carbonylés correspondants avec des agents fluorés tels que le trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST), Deoxofluor<sup>TM</sup> et le N,N-diéthyl- $\alpha,\alpha$ -difluoro-(*m*-méthylbenzyl) amine (DFMBA).<sup>(56)</sup> L. Shen et coll. ont rapporté une nouvelle méthode pour la synthèse des 2-trifluorométhyl-6-difluorométhylpyridine-3,5-dicarboxylates.<sup>(57)</sup> La réaction consiste en une condensation à 3 composants entre : le trifluoroacétate d'éthyle, un aldéhyde et l'acétate d'ammonium en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sous des conditions sans solvant, via une réaction séquentielle de Hantzsch suivie d'une aromatisation, en une seule étape, conduisant aux produits attendus avec de bons à excellents rendements. (Schéma 1.16)

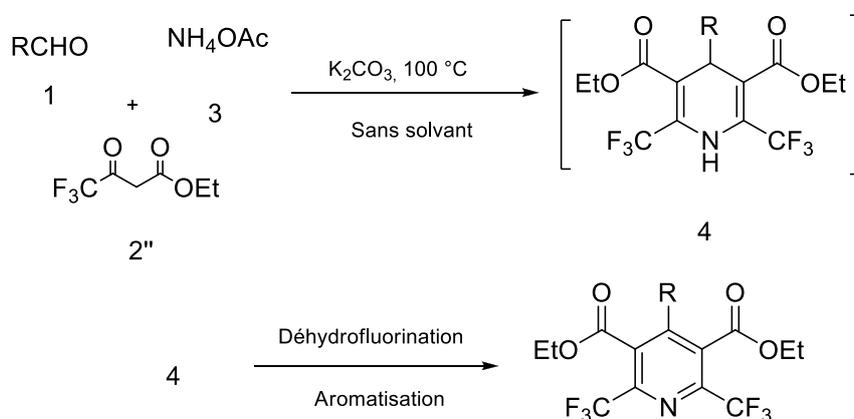


Schéma 1.16

### I.3.2.4. utilisation des supports solides

Ces dernières années, les réactifs sur supports solides, tels que les acides imprégnés avec le gel de silice (catalyseurs hétérogènes), ont gagné une attention considérable dans la synthèse organique, grâce à leurs propriétés uniques telles que la haute efficacité qui résulte de la présence de plusieurs surfaces, plus de stabilité et de réutilisation, la basse toxicité, la grande sélectivité et la facilité de manipulation.<sup>(58)</sup>

<sup>56</sup> a) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 574; b) R. P. Singh, D. Chakraborty, J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 111, 153; c) T. Furuya, T. Fukuhara, S. Hara, *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 721.

<sup>57</sup> L. Shen, S. Cao, J. Wu, H. Li, J. Zhang, M. Wu, X. Qian, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4866.

<sup>58</sup> a) A.R. Hajipour, A.E. Ruoho, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8307; b) L. Nagarapu, V. Paparaju, G. Pathuri et al. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 53, 267 ; c) S. Kantevari, R. Bantu, L. Nagarapu, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 53, 269.

Un nouveau catalyseur hétérogène, l'acide perchlorure imprégné sur le gel de silice a été utilisé pour catalyser l'acétylation des alcools et phénols, en utilisant l'acide acétique.<sup>(59)</sup> M. Maheswara et coll. dans l'un de leurs rapports ont introduit HClO greffé sur SiO<sub>2</sub> (HClO-SiO<sub>2</sub>) dans la synthèse de 1,4-DHPs.<sup>(60)</sup> La préparation des 1,4-dihydropyridines a été réalisée selon la réaction classique de Hantzsch, en présence de HClO-SiO<sub>2</sub> sous des conditions exemptes de solvant. (Schéma 1.17)

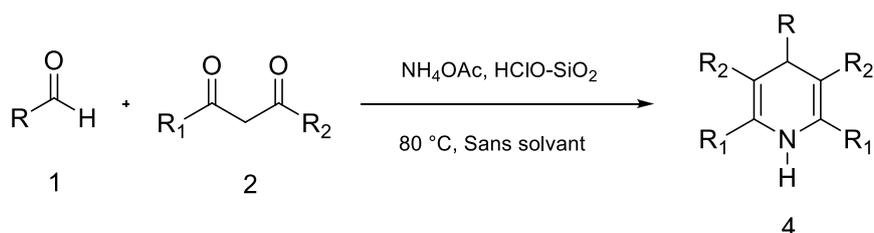


Schéma 1.17

La méthode suivie a fourni un accès simple aux 1,4-DHPs, avec d'excellents rendements et des temps de réactions modérés, en plus de la réutilisation du catalyseur.

D. A. Beltran et coll.<sup>(61)</sup> ont rapporté une étude compétitive entre les réactions à composants multiple de Biginelli et de Hantzsch, et cela par action du ZrO<sub>2</sub>/SO<sub>4</sub><sup>-2</sup> (la zircone sulfatée), un catalyseur acide solide qui a été préparé par la réaction de l'isopropoxide de zirconium avec l'acide sulfurique dans l'isopropanol. (Schéma 1.18)

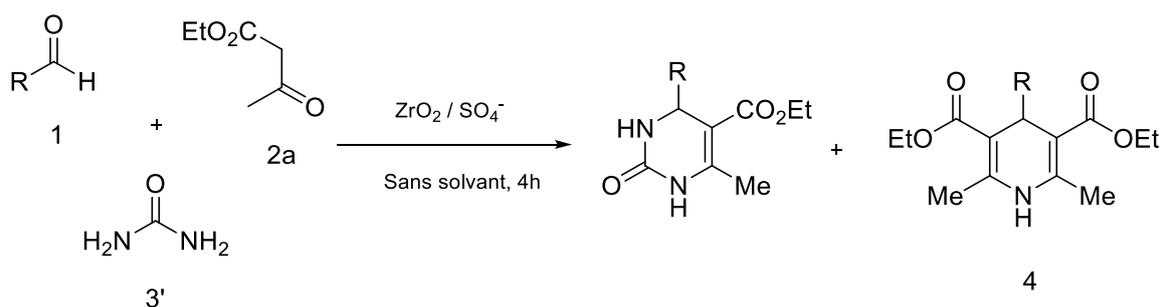


Schéma 1.18

<sup>59</sup> A.K. Chakraborti, R. Gulhane, *Chem. Commun.* **2003**, 1896.

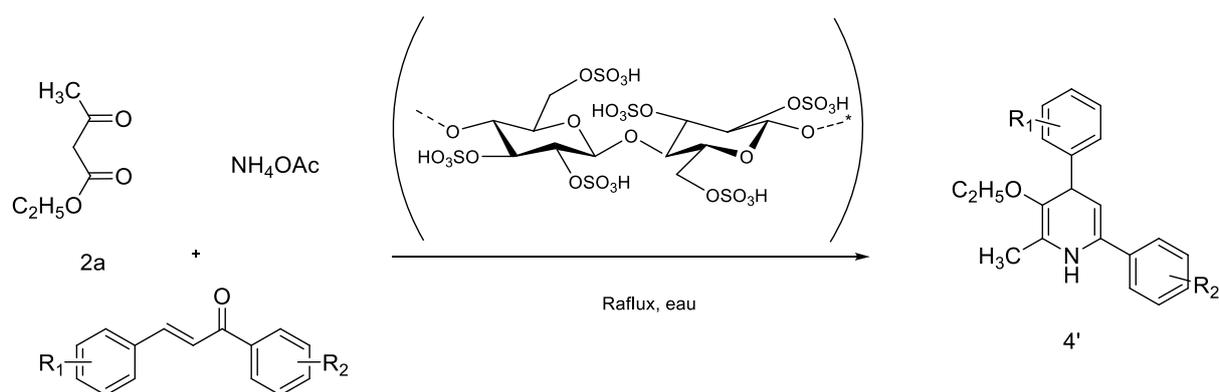
<sup>60</sup> M. Maheswara, V. Siddaiah, Y.K. Rao, Y.-M. Tzeng, C. Sridhar, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 260, 179.

<sup>61</sup> D. Angeles-Beltran, L. Lomas-Romero, V. H. Lara-Corona, E. González, G. Negrón-Silva, *Molecules*, **2006**, 11, 731.

L'action de ce catalyseur sur les réactions multicomposants entre l'aldéhyde, l'urée et l'acétoacétate d'éthyle, à 60 °C, s'est avérée très efficace dans la formation des produits de Biginelli. L'augmentation de la température jusqu'à 150 °C a permis la décomposition de l'urée en ammoniac, favorisant ainsi la réaction de Hantzsch et permettant une réaction concurrentielle conduisant aux produits de Biginelli et Hantzsch d'avoir lieu ensemble avec des rendements qui varie selon les substituant.

Alors la zircone sulfatée s'est avérée être un bon catalyseur acide pour les réactions à composants multiples, dans des conditions sans solvant où l'augmentation de la température permet l'amélioration significative des rendements des 1,4-DHPs (produits de Hantzsch) dans la plupart des cas.

Les 1,4-DHPs substituées en C5 ont été synthétisées avec d'excellents rendements, en procédant à un protocole utilisant de l'acide sulfurique de la cellulose en tant que catalyseur.



**Schéma 1.19**

J. Safari et coll. <sup>(62)</sup> ont constaté que l'acide sulfurique de la cellulose est un catalyseur acide efficace, non toxique, réutilisable, et un bon support solide biodégradable, ce qui les a poussés à l'appliquer dans les condensations à trois composants de l'acétoacétate d'éthyle, la chalcone, et l'acétate d'ammonium dans un milieu aqueux. (Schéma 1.19)

Le même groupe de Safari a développé une méthode générale et simple pour la synthèse de dérivé de 1,4-DHPs non substituées en C5, et ce par la réaction entre la dimédone,

<sup>62</sup> J. Safari, S.H. Banitaba, S.D. Khalili, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, 335, 46.

l'acétophénone, un aldéhyde aromatique et l'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique de nanoparticule de Cobalt en tant que catalyseur hétérogène, avec une grande activité catalytique à température ambiante dans des conditions exemptes de solvant.<sup>(63)</sup> (Schéma 1.20)

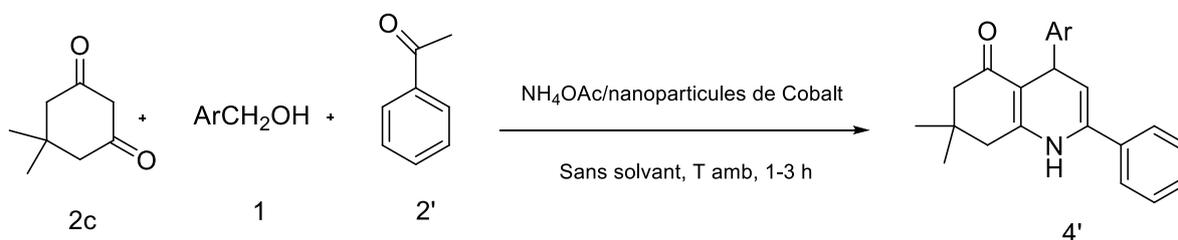


Schéma 1.20

### I.3.2.5. utilisation des irradiations ultrasons

La chimie des ultrasons a reçu une attention croissante ces dernières années.<sup>(64)</sup> Un grand nombre de réactions organiques peut être réalisé avec des rendements plus élevés, des temps de réactions plus courts et des conditions plus douces, sous les irradiations des ultrasons que celles des procédés classiques.

S.-X. Wang et coll.<sup>(65)</sup> ont démontré une méthode polyvalente et efficace pour la préparation des 1,4-dihydropyridines, qui consiste en une cyclocondensation à trois composants entre un aldéhyde, un dérivé dicarboxylé (ou composé à méthylène activé), et l'acétate d'ammonium dans un milieu sans solvant, sous les irradiations ultrasons en absence de catalyseur à température ambiante. (Schéma 1.21)

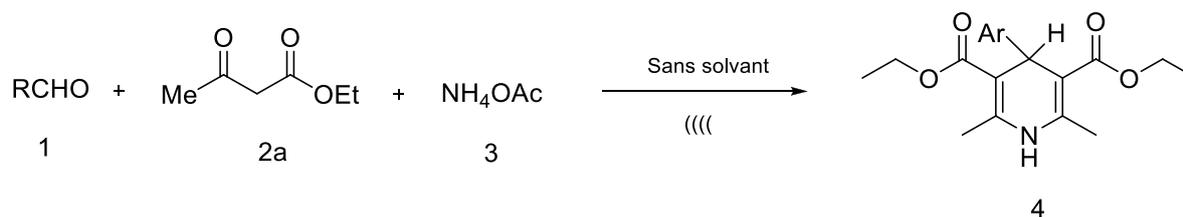


Schéma 1.21

<sup>63</sup> J. Safari, S.H. Banitaba, S.D. Khalili, *Chin. J. Catal.* **2011**, 32, 1850.

<sup>64</sup> T.J. Mason, D. Peters, *Practical Sonochem.* Second ed. Ellis horwood, London, **2002**.

<sup>65</sup> S.-X. Wang, Z.-Y. Li, J.-C. Zhang, J.-T. Li, *Ultrason. Sonochem.* **2008**, 15, 677.

Les méthodes utilisant les irradiations des ultrasons en synthèse organique sont considérées comme des protocoles propres et économiques sur le plan énergétique, par rapport aux méthodes traditionnelles.

L'utilisation des liquides ioniques sous les irradiations ultrasonique dans la synthèse organique a été rapportée.<sup>(66)</sup>

Dans le cadre du développement de nouvelles méthodologies de synthèse par l'utilisation des liquides ioniques sous les irradiations ultrasons, B. Kaur et H. Kumar<sup>(67)</sup> ont rapporté un protocole vert, propre et efficace pour la synthèse des dérivés d'acridinedione (polyhydroquinoleine) en procédant à une condensation à trois composants de type Hantzsch : un aldéhyde aromatique, la dimedone, et une amine (acétate d'ammonium ou dérivé d'amine), en utilisant un liquide ionique (Chlorure de méthyltrioctylammonium) comme catalyseur sous les irradiations ultrasons, dont les rendements varient entre 90-96 % avec des temps de réaction qui sont compris entre 35 et 55 minutes. (Schéma 1.22, 1.22)

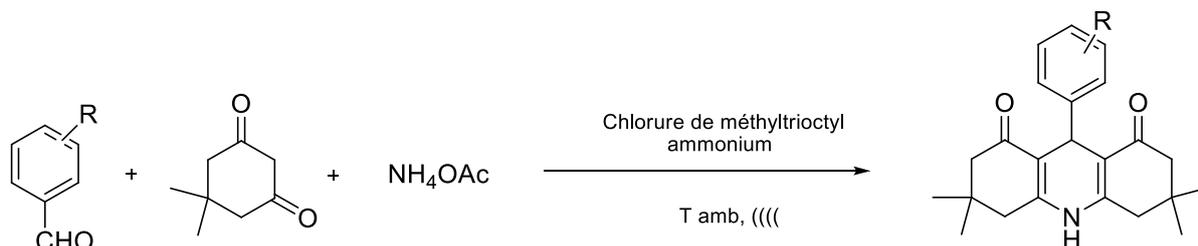


Schéma 1.22

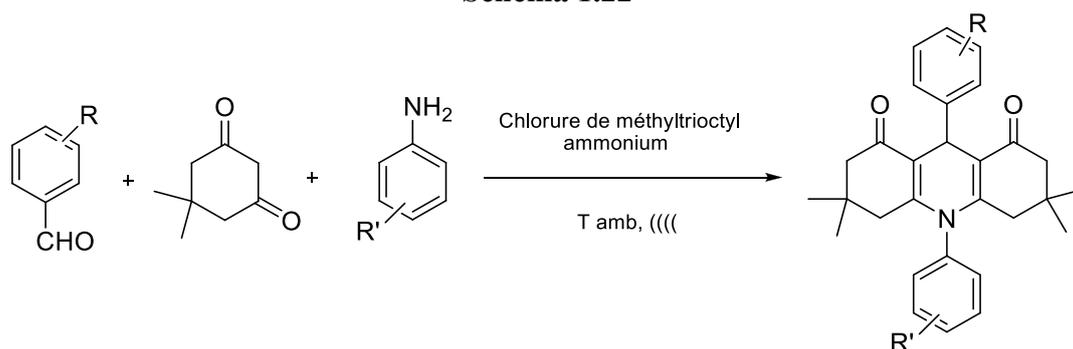


Schéma 1.23

<sup>66</sup> a) B. Kaur, A. Parmar, H. Kumar, *Heter. Lett.* **2011**, 1, 59; b) B. Kaur, A. Parmar, H. Kumar, *Synth. Commun.* **2012**, 42, 453; c) S. Puri, B. Kaur, A. Parmar, H. Kumar, *Hetero. Commun.* **2009**, 15, 57. 3

<sup>67</sup> B. Kaur, H. Kumar, *J. Chem. Sci.* **2013**, 125 (5), 989.

La présente méthodologie a montré beaucoup d'avantages y compris la simplicité, la facilité de mise en œuvre, les excellents pourcentages des rendements, les temps de réactions relativement courts et les conditions douces en l'absence de solvant.

### I.3.2.6. utilisation de l'iode moléculaire

L'iode moléculaire <sup>(68)</sup>, un catalyseur facilement disponible, peu toxique et très peu coûteux, a été utilisé avec succès dans la catalyse de diverses réactions, et a attiré une attention considérable, d'une part pour ses caractéristiques qu'on vient de citer et d'autre part car il conduit à l'obtention des produits attendus avec une grande sélectivité.

La légère acidité caractéristique de l'iode a également amélioré son utilisation en synthèse organique pour réaliser plusieurs transformations organiques, <sup>(69)</sup> en utilisant des quantités catalytiques ou stœchiométriques.

S. KO et coll. <sup>(70)</sup> ont également employé l'iode moléculaire dans la synthèse des 1,4-dihydropyridines et polyhydroquinoléines via la réaction de Hantzsch et ce en utilisant 30 mol % de I<sub>2</sub> avec un mélange d'aldéhyde aromatique ou non aromatique, 1,3-cyclohexanedione, et l'acétate d'ammonium, à température ambiante. (Schéma 1.24 (1et 2))

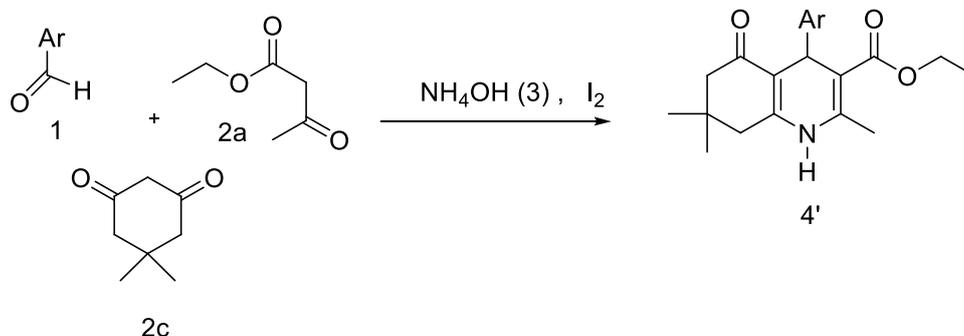


Schéma 1.24(1)

<sup>68</sup> a) K. M. Kim, E. K. Ryu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1441; b) H. Firouzabadi, N. Iranapoor, H. Hazarkhani, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7527; c) H. Firouzabadi, N. Iranapoor, S. Sobhani, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3653; d) B. K. Banik, M. Fernandez, C. Alvarez, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2479.

<sup>69</sup> a) B. K. Banik, O. Zegrocka, I. Banik, L. Hackfeld, F. F. Becker, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6731; b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, C. Rao, V. Sabitha, M. J. Reddy, *Synthesis*, **2003**, 247.

<sup>70</sup> S. Ko, M. N. V. Sastry, C. Lin, C.-F. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5771.

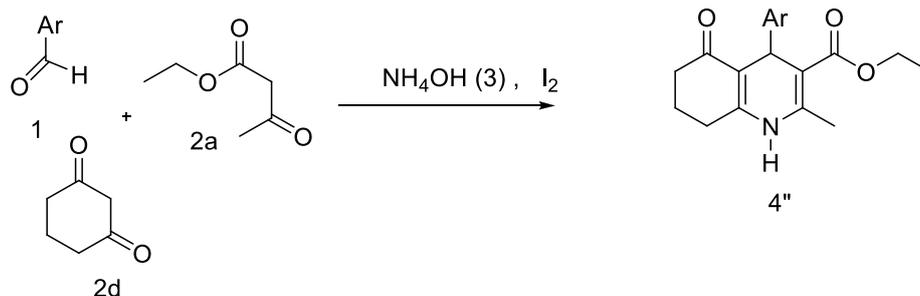


Schéma 1.24(2)

Par ailleurs, la synthèse de nouveaux dérivés de la 1,4-DHP a été rapportée par M. A. Zolfigol et coll. <sup>(71)</sup> où le protocole consiste à convertir un mélange d'éthanolamine, divers aldéhydes, et l'acétoacétate de méthyle, en 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs), sous des conditions douces sans solvant, en employant l'iode comme catalyseur. Effectivement, l'utilisation de 15 mol % de l'iode avec le mélange réactionnel à 40 °C à fourni les N-hydroxyéthyl-dihydropyridines correspondantes avec d'excellents rendements. (Schéma 1.25, 1.26)

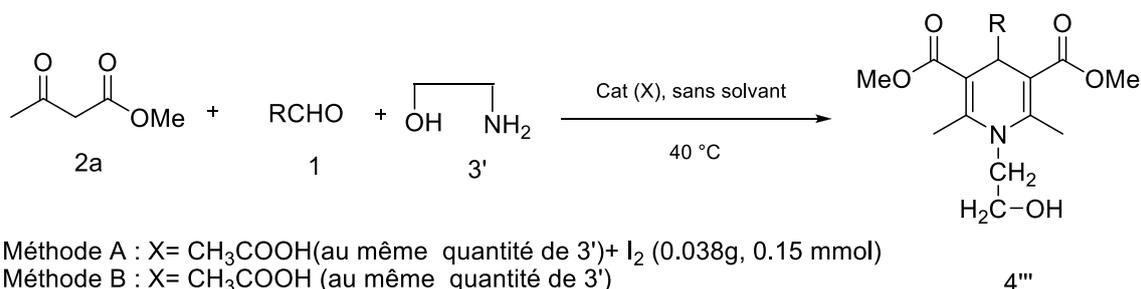


Schéma 1.25

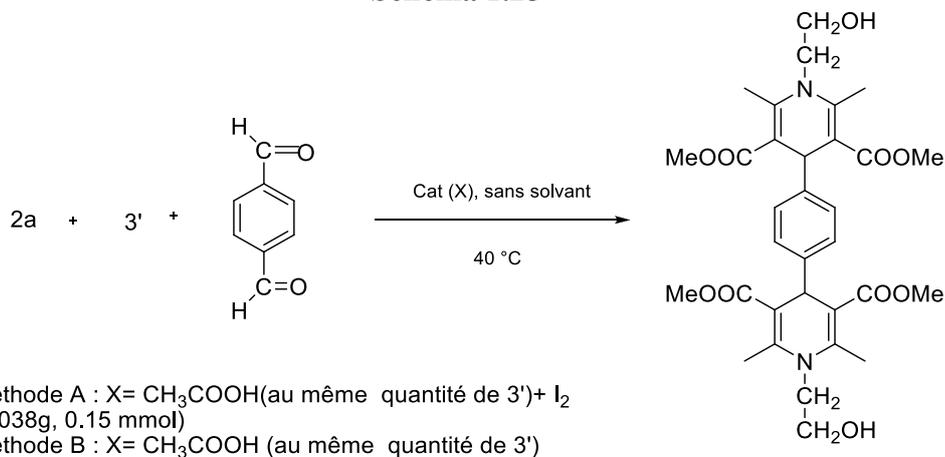


Schéma 1.26

<sup>71</sup> M. A. Zolfigol, P. Salehi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 88.

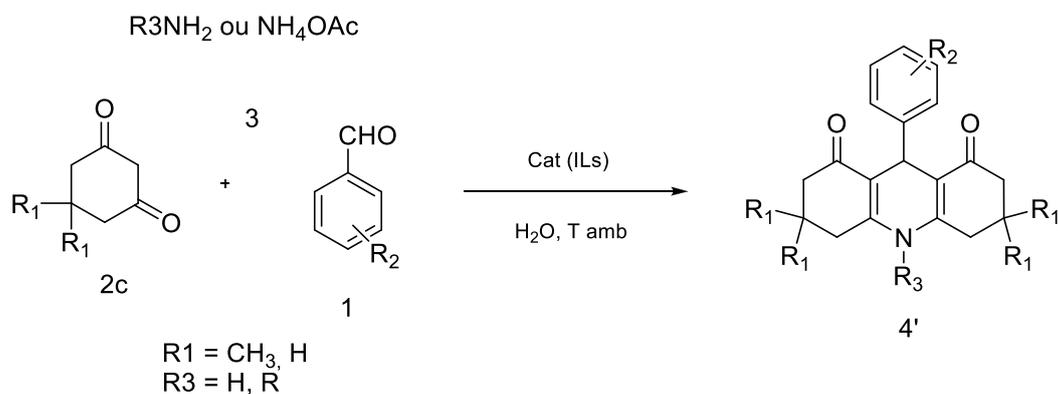
### I.3.2.7. utilisation des liquides ioniques

La chimie est dominée par l'étude des espèces en solution. Malgré que n'importe quel liquide peut être utilisé comme solvant, relativement peu sont destinés pour des utilisations générales.

Les solvants sont parmi la liste des produits chimiques les plus nocifs pour deux simples raisons : (1) ils sont utilisés avec de très grandes quantités, (2) habituellement, ce sont des liquides volatiles, qui sont difficiles à conserver.<sup>(72)</sup>

Les liquides ioniques ne sont pas nouveaux, quelques uns ont été découverts depuis longtemps. Malgré que le premier liquide ionique, le nitrate d'éthylammonium de température de fusion de 12°C, a été rapporté très tôt en 1914,<sup>(73)</sup> ce n'est que récemment que beaucoup de progrès significatifs ont été faits dans l'application des liquides ioniques dans les processus catalytiques.<sup>(74)</sup>

L'objectif majeur du travail rapporté par S.M. Vahdat et M. Akbari<sup>(75)</sup> était de décrire un liquide ionique vert, simple et efficace avec un groupe multi-SO<sub>3</sub>H, pour catalyser la synthèse de dérivés de 1,8-dioxodécahydroacridine. La procédure expérimentale pour cette réaction est facile et nécessite des solvants organiques non toxiques, d'où une large gamme de 25 produits a été synthétisée avec d'excellents rendements, et des temps de réaction relativement courts. (Schéma 1.27)



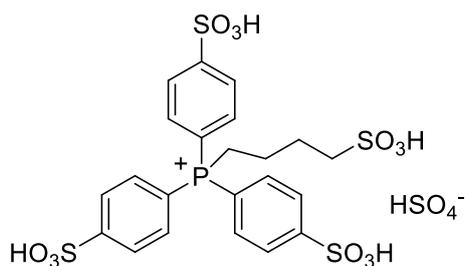
**Schéma 1.27**

<sup>72</sup> T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2071.

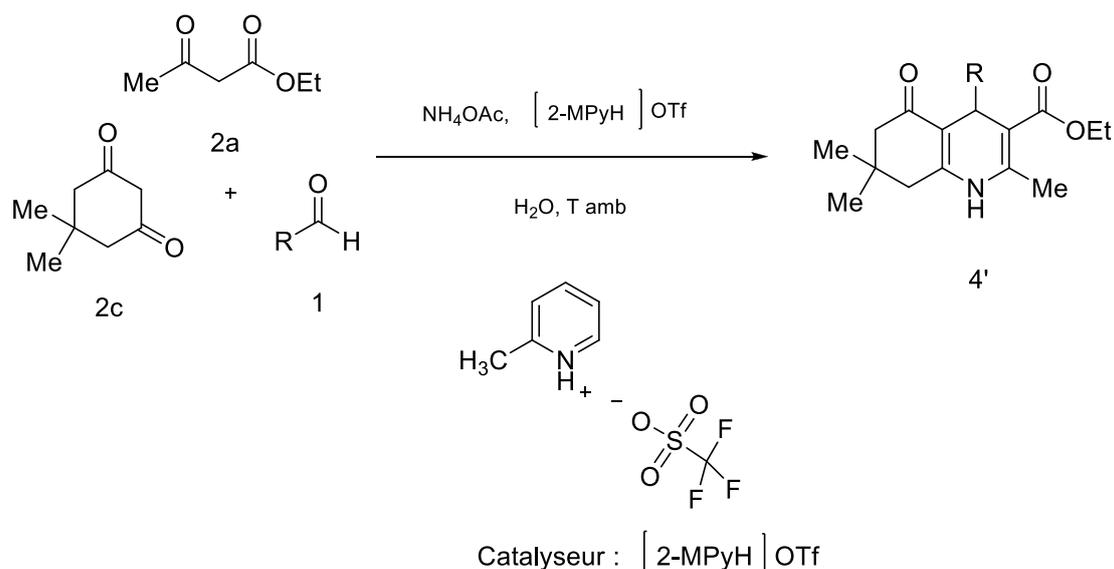
<sup>73</sup> W. Lu, A.G. Fadaev, B. Qu, E. Smela, B.R. Mattes, J. Ding, G.M. Spinks, J. Mazurkiewicz, D. Zhou, G.G. Wallace, D.R. Mac Farlane, S.A. Forsyth, M. Forsyth, *Science*, **2002**, 297, 983.

<sup>74</sup> T. Welton, *Coordin. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2459.

<sup>75</sup> S.M. Vahdat, M. Akbari, *Orient. J. Chem.* **2011**, 27(4), 1573.

ILS avec un groupe multi SO<sub>3</sub>H

Par ailleurs, La 2-méthylpyridine trifluorométhanesulfonate a été employée par M. Tajbakhsh et coll. <sup>(76)</sup> comme catalyseur très efficace et respectueux de l'environnement pour la synthèse de dérivés de la polyhydroquinoléine qui ont été obtenus avec d'excellents rendements. Effectivement, le liquide ionique [2-MPyH]OTf a bien catalysé la réaction entre une variété d'aldéhydes, la dimédone, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium dans l'eau pour conduire aux polyhydroquinoléines correspondantes. (Schéma 1.28)

**Schéma 1.28**

Le catalyseur offre beaucoup d'avantages y compris la non toxicité, la propreté de la réaction, les temps de réactions courts, les conditions de réaction douces et la simplicité de procédure et d'isolation des produits obtenus, aussi le catalyseur a été efficacement réutilisé six fois, sans perte significative de son pouvoir catalytique.

<sup>76</sup> M. Tajbakhsh, H. Alinezhad, M. Norouzi, S. Baghery, M. Akbari, *J. Mol. Liquids*, **2013**, 177, 44.

### I.3.2.8. utilisation des irradiations infrarouge

Gómez-Pliego et coll. <sup>(77)</sup> ont étudié la synthèse des mono et bis-1,4-dihydropyridines, synthétisées par la condensation du benzaldéhyde, l'acétoacétate de méthyle ou d'éthyle et l'ammoniaque. (Schéma 1.29)

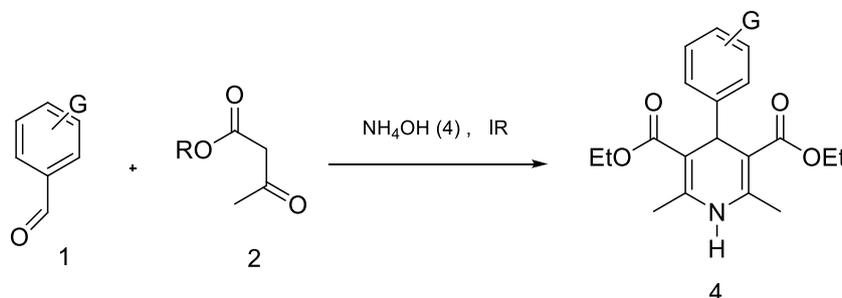


Schéma 1.29

Cette procédure implique l'utilisation des irradiations infrarouge comme un mode d'action d'un milieu bi-phasique à base d'eau. Ces réactions se sont déroulées dans des conditions simples, et il est également intéressant de noter que c'est une contribution aux protocoles de chimie verte, car cette méthode est respectueuse de l'environnement.

### I.3.2.9. utilisation du perchlorate de sodium

Une approche récente pour la synthèse de 1,4-dihydropyridine (1,4-DHP) a été décrite par Sangita S. Makone et coll. <sup>(78)</sup> Le protocole consiste en une cyclocondensation d'un aldéhyde, l'acétoacétate de méthyle et l'acétate d'ammonium dans des proportions de 1 : 2 : 1.5 respectivement en présence de 10 mol% de NaClO dans un milieu aqueux à température ambiante. (Schéma 1.30)

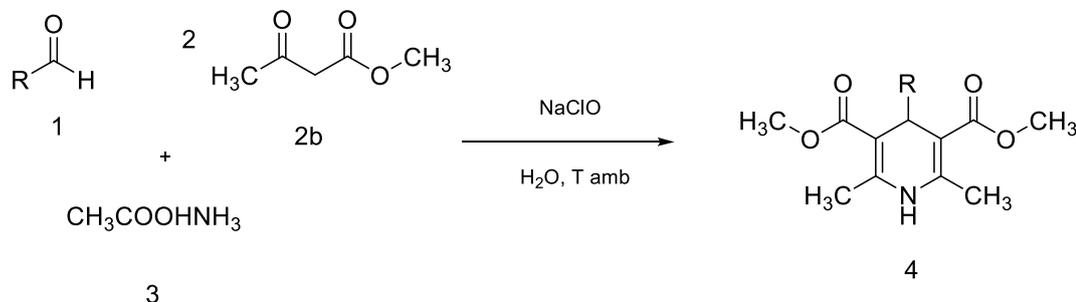


Schéma 1.30

<sup>77</sup> R. Gomez-Pliego, R. Osnaya, I. Zamora, B. Velasco-Bejarano, G. Arroyo, E. R.-S. Juan, J. Trujillo, F. Delgado, R. Miranda, *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, 51(4), 181.

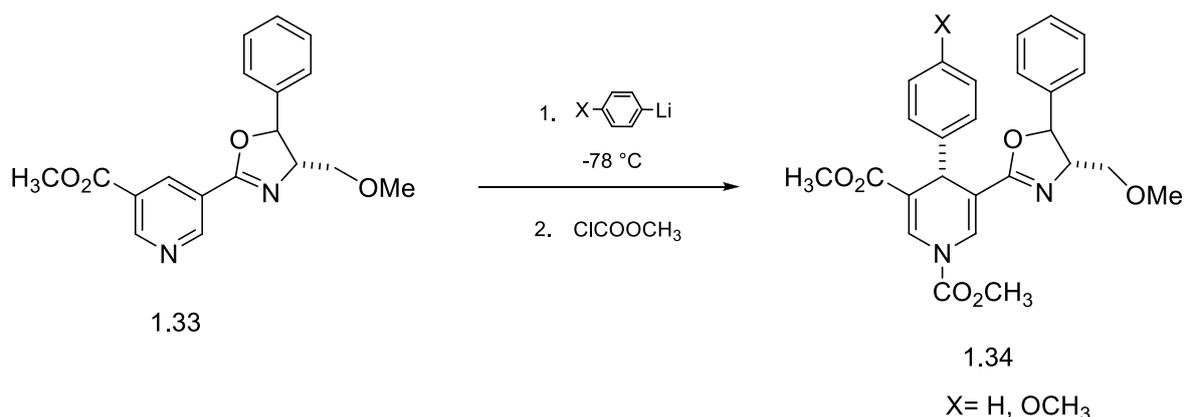
<sup>78</sup> S.S. Makone, D.B. Vyawahare, *Int. J. Chem. Tech. Res.* **2013**, 5 (4), 1550.

### I.3.3. Les méthodes de synthèse asymétrique

La nifédipine est un dérivé de dihydropyridine achirale tant dis que les dérivés de la seconde génération tels que la nimodipine, l'amlodipine, et la nicardipine présentent une chiralité venant de la présence d'une substitution asymétrique, qui engendre une énantiosélectivité modérée à significative, dans leurs effets pharmacologiques.<sup>(79)</sup>

Pour l'importance de la chiralité en C-4 dans l'activité pharmacologique des 1,4-dihydropyridines, il est désirable de développer des méthodes de synthèse asymétrique.

L'addition diastéréosélective de l'aryllithium sur la position 4 du 3-dihydro-oxazolyl-5-méthoxy-carbonyl pyridine chiral **1.33** pour aboutir au dihydropyridine **1.34** avec un excès diastéréomérique (de) de 78-90 % a été rapportée par Myers et coll.<sup>(80)</sup> (Schéma **1.31**)



**Schéma 1.31**

C.-Y. Cheng et coll.<sup>(81)</sup> ont élargi la méthodologie de Myers et coll. vers la synthèse de dihydropyridines substituées par le groupement méthyle en positions 2 et 6, qui sont pharmacologiquement plus actives.

<sup>79</sup> a) M. Ohtsuka, M. Yokota, I. Kodama, K. Yamada, S. Shibata, *Gen. Pharmacol.* **1989**, 20, 539; b) S Kazda, R. Towart, *Br. J. Pharmacol.* **1981**, 72, 582; c) K. Tanaka, F. Gotoh, F. Muramatsu, Y. Fukuuchi, H. Okayasu, N. Suzuki, M. Kobari, *Arzneim. Forsch.* **1982**, 32, 1529; d) J. E. Arrowsmith, S. F. Campbell, P. E. Cross, J. K. Stubbs, *Pharmacologist*, **1985**, 27, 290; e) T. Takenaka, S. Usuda, T. Nomura, H. Maeno, T. Sado, *Arzneim. Forsch.* **1976**, 26, 2172.

<sup>80</sup> a) A. I. Meyers, T. Oppenlaender, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 19899; b) A. I. Meyers, T. Oppenlaender, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 920.

<sup>81</sup> C.-Y. Cheng, M.-J. Lee, J.-Y. Chen, An asymmetric synthesis of chiral dihydropyridine calcium channel blockers (<http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/echet96/papers/063/>)

Le protocole opératoire suivi par C.-Y. Cheng et coll. consiste en une condensation entre le précurseur **1.35** qui est l'intermédiaire clé, et qui a été préparé comme le montre le schéma, et le phényllithium dans le THF en présence de  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  à une température de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . (Schéma **1.32**)

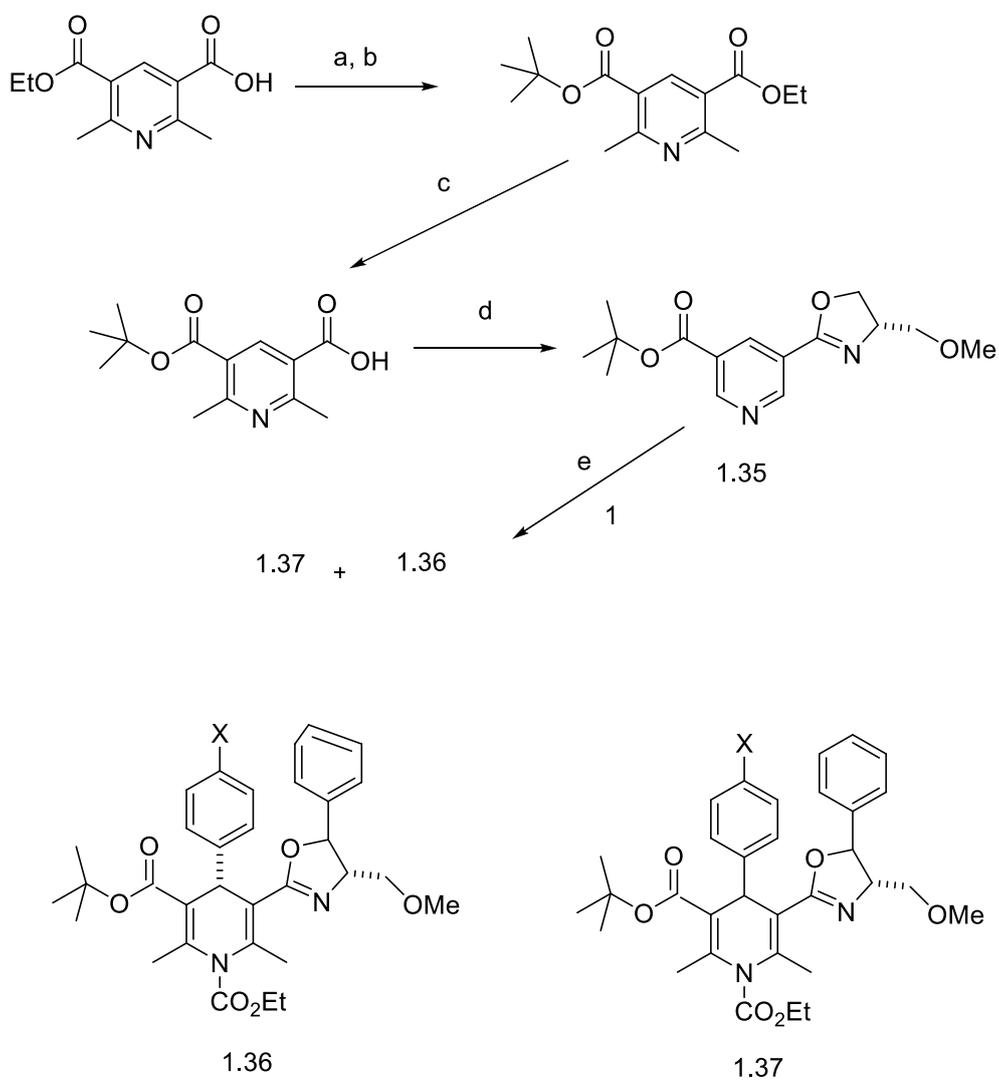


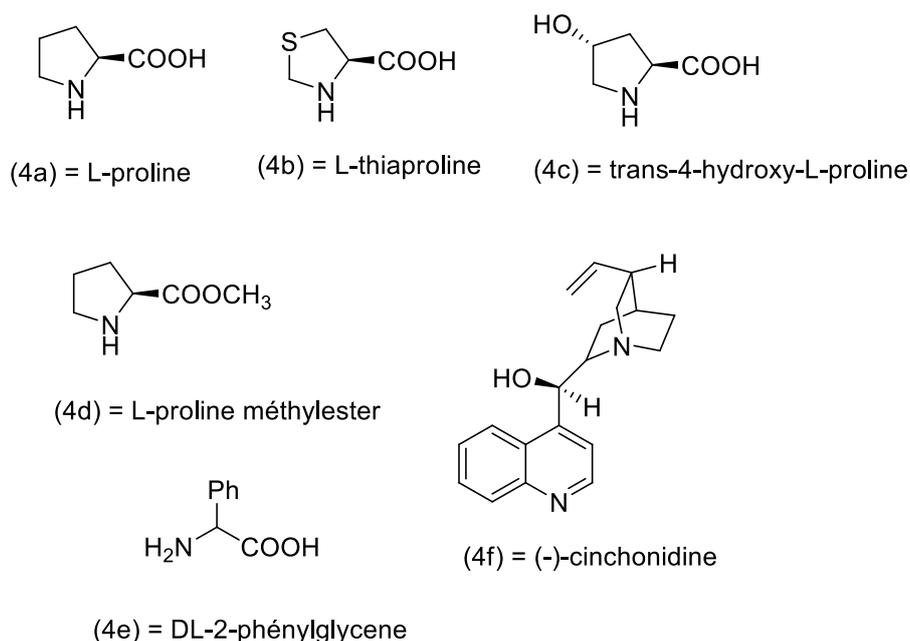
Schéma 1.32

Ce protocole a fourni les deux composés **1.36** et **1.37** avec un rendement de 54 % et un ratio diastéréoisomérique de 5 :1 déterminé par HPLC.

### I.3.4. Les méthodes de synthèse impliquant des organo-catalyseurs

Les réactions organiques en milieux aqueux ou sous des conditions sans solvant ont suscité beaucoup d'intérêt pour les chimistes organiciens, en particulier du point de vue de la chimie verte. Les approches de chimie verte sont très importantes en raison de la réduction de sous-produits, ainsi que les déchets et l'abaissement du coût d'énergie.

La possibilité d'effectuer des réactions multicomposantes dans des conditions sans solvant avec un organo-catalyseur pourrait améliorer leurs efficacités sur le plan économique ainsi que du point de vue écologique.



#### Les organo-catalyseurs utilisés

Les résultats obtenus lors de la préparation de polyhydroquinoléines via la réaction asymétrique de Hantzsch, en présence de plusieurs organo-catalyseurs hétérogènes (*L*-proline, *L*-thiaproline, (-)-cinchonidine, *L*-proline méthylester, DL-2-phénylglycine, *trans*-4-hydroxy-*L*-proline) à température ambiante, ont montré qu'en utilisant un milieu sans solvant on remarque un abaissement remarquable des temps de réactions, ainsi qu'une augmentation des rendements et cela par rapport aux réactions effectuées dans l'eau ou dans l'éthanol,<sup>(82)</sup> où on obtient 83-95% de polyhydroquinoléines correspondantes après juste une demi-heure (Schéma 1.33).

<sup>82</sup> A. Kumar, R.A. Maurya, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1946.

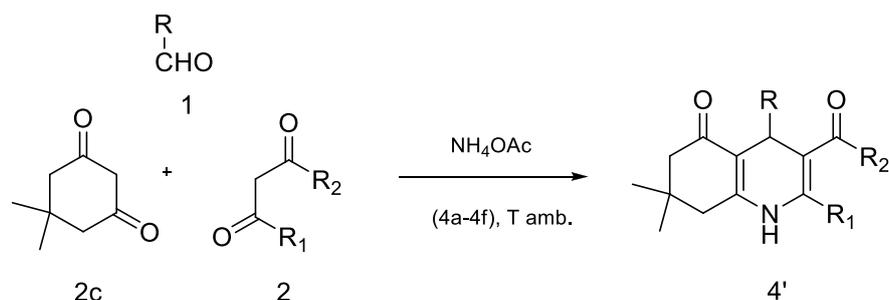


Schéma 1.33

Par ailleurs, N.N. Karade et coll. <sup>(83)</sup> ont rapporté une méthode simple et efficace pour la synthèse de polyhydroquinoléines via la réaction de Hantzsch, en utilisant la *L*-Proline, un organo-catalyseur chirale bi-fonctionnel efficace, non coûteux et disponible dans ses deux formes énantiomériques. (Schéma 1.34)

La réaction a été effectuée en combinant la dimédone, un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium, dans les proportions respectives 2 :2 :2 :4, en présence de 10% mol de *L*-Proline comme catalyseur dans l'éthanol porté à reflux.

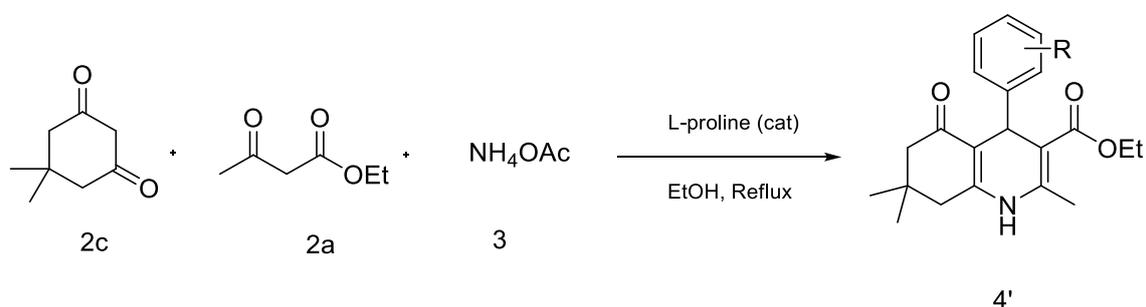


Schéma 1.34

### I.3.5. La catalyse enzymatique

La catalyse enzymatique a fourni des outils efficaces pour les transformations biologiques dans les synthèses organiques et bio-organiques. <sup>(84)</sup> Récemment, la découverte de beaucoup d'enzymes capables de catalyser des réactions secondaires, en plus de leurs

<sup>83</sup> N.N. Karade, V.H. Budhewar, S.V. Shinde, W.N. Jadhav, *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 16.

<sup>84</sup> a) K. Hult, P. Berglund, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2003**, 14, 395; b) J. M. Woodly, *Trends Biotechnol.* **2008**, 26, 321.

fonctions primaires, <sup>(85)</sup> a enrichi largement l'application de biocatalyseurs en synthèse organique. On peut citer l'application de la racémase et l'arylmalonate décarboxylase dans la réaction d'aldolisation, <sup>(86)</sup> la lipase et l'acylase ont la capacité de catalyser la formation de liaisons C-C, C-N, C-O et C-S, à travers la réaction d'addition de Michael, et dans l'addition de Markovnikov. <sup>(87)</sup>

Dernièrement, Wang et son équipe ont rapporté une nouvelle voie catalytique pour les réactions à trois composants, <sup>(88)</sup> en employant la lipase, plus tard Jun-Liang Wang et coll. ont décrit une nouvelle approche directe aux 1,4-DHPs par une réaction à trois composants de type Hantzsch, en appliquant un catalyseur enzymatique *Candida antarctica* lipase B (CAL-B). (Schéma 1.35)

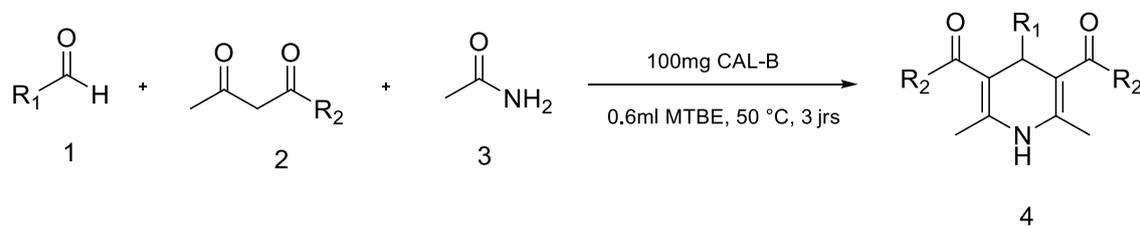


Schéma 1.35

Dans cette approche, Jun-Liang Wang et coll. <sup>(89)</sup> ont utilisé l'acétamide comme nouvelle source d'ammoniaque dans la réaction à trois composants de Hantzsch

### I.3.6. Autres méthodes simplifiées

Les alcools fluorés sont des solvants avec des propriétés particulières <sup>(90)</sup> telles que la basse nucléophilie, la haute polarité, la forte capacité donneuse de liaison hydrogène et la

<sup>85</sup> a) P. J. O'Brien, D. Herschlag, *Chem. Biol.* **1999**, 6, 91; b) O. Khersonsky, C. Roodveldt, D.S. Tawfik, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, 10, 498; c) A. Taglieber, H. Hobenreich, J.D. Carballeira, R.J. G. Mondiere, M.T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8597.

<sup>86</sup> a) F.P. Seebeck, D. Hilvert, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10158; b) Y. Terao, K. Miyamoto, H. Ohta, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 420.

<sup>87</sup> a) T. Kitazume, T. Ikeya, K. Murata, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1331; b) O. Torre, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem. Commun.* **2004**, 1724; c) J.M. Xu, F. Zhang, B.K. Liu, Q. Wu, X.F. Lin, *Chem. Commun.* **2007**, 20, 1078; d) F.W. Lou, B.K. Liu, Q. Wu, D.S. Lv, X.F. Lin, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1959.

<sup>88</sup> K. Li, T. He, C. Li, X.W. Feng, N. Wang, X.Q. Yu, *Green Chem.* **2009**, 11, 777.

<sup>89</sup> J.-L. Wang, B.-K. Liu, C. Yin, Q. Wu, W.-F. Lin, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2689.

<sup>90</sup> L. Ebersson, M.P. Hartshorn, O. Persson, F. Radner, *Chem. Commun.* **1996**, 2105.

capacité de solvater l'eau, A. Heydari et coll. <sup>(91)</sup>, dans la continuité de leurs travaux de développement de nouvelles procédures efficaces pour les réactions multicomposantes, se sont intéressés à la synthèse des 1,4-DHPs et de polyhydroquinoléines en employant le trifluoroéthanol comme solvant. (Schéma 1.36)

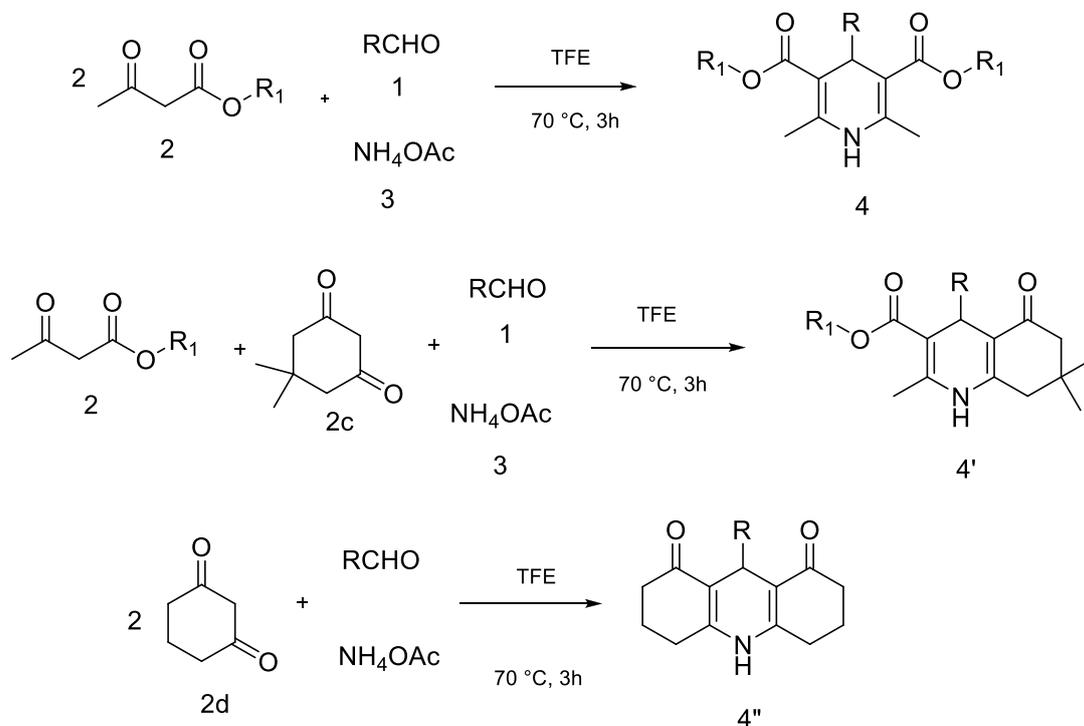


Schéma 1.36

La méthodologie consiste à réaliser une réaction classique de Hantzsch, impliquant un aldéhyde, un composé à méthylène activé ( $\beta$ -cétoester ou une 1,3-dicétoène), et l'acétate d'ammonium dont les proportions respectives 1/2/1, dans le TFE chauffé à 70 °C.

Une nouvelle méthode de synthèse de polyhydroquinoléines a été rapportée par K.A. Undale et coll. <sup>(92)</sup>. Ce groupe a tenté d'investiguer une synthèse écologiquement propre, sans l'utilisation d'aucun catalyseur dans l'éthanol comme milieu réactionnel à température ambiante (Schéma 1.37).

<sup>91</sup> A. Heydari, S. Khaksar, M. Tajbakhsh, H.R. Bijanzadeh, *J. Fluor. Chem.* **2009**, 130, 609.

<sup>92</sup> K.A. Undale, T.S. Shaikh, D.S. Gaikwad, D.M. Pore, *C. R. Chimie*, **2011**, 14, 511.

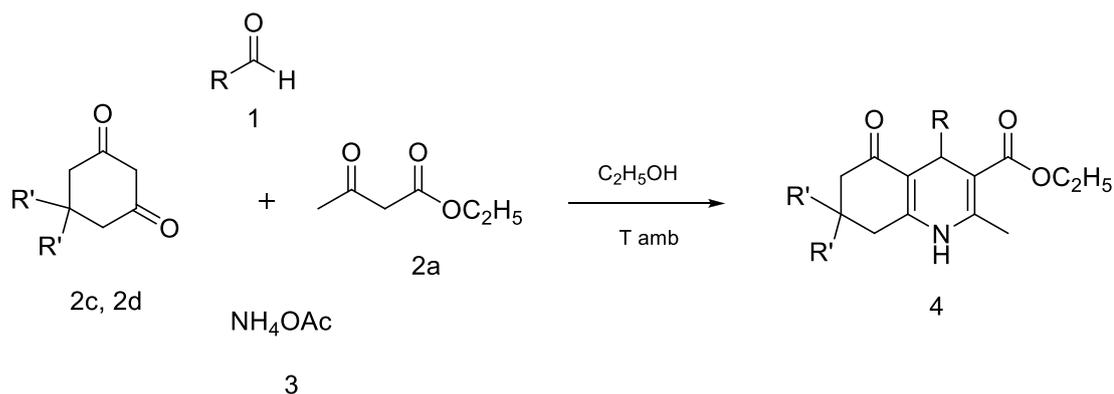


Schéma 1.37

Avec la croissance des soucis environnementaux, la chimie verte a attiré beaucoup d'attention ces dernières années. D'ailleurs les réactions organiques effectuées dans l'eau comme milieu réactionnel, qui représentent un protocole propre, économique et sans danger par rapport à l'environnement, sont d'un grand intérêt. <sup>(93)</sup>

Une variété de nouvelles 1,4-DHPs ainsi que celles déjà connues ont été préparées par F. Tomaddon et coll. <sup>(94)</sup> dans l'eau selon une procédure verte en utilisant le carbonate d'ammonium, en tant que source solide d'ammoniac. La réaction s'effectue en faisant réagir un aldéhyde, un alkylacétoacétate et le carbonate d'ammonium anhydre dans l'eau à 55-60 °C et conduit aux 1,4-dihydropyridines correspondantes avec d'excellents rendements et une haute pureté en comparant avec les méthodes qui utilisent des catalyseurs ou des solvants organiques. (Schéma 1.38)

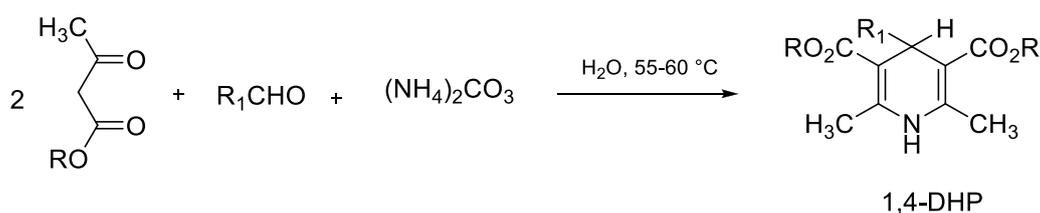


Schéma 1.38

Une procédure verte a été développée par A. O. Zonouz et coll. <sup>(112)</sup> pour la cyclisation à trois composants entre un aldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'ammoniaque dans l'eau. (Schéma 1.39)

<sup>93</sup> J.-J. Xia, K.-H. Zhang, *Molecules*, 2012, 17, 5339.

<sup>94</sup> F. Tomaddon, Z. Razmi, A.A. Jafari, *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 1187.

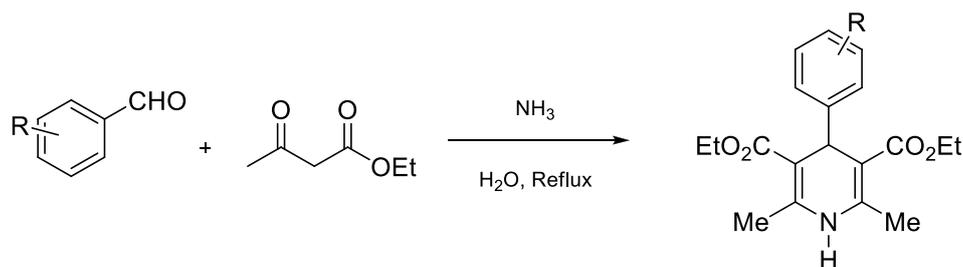
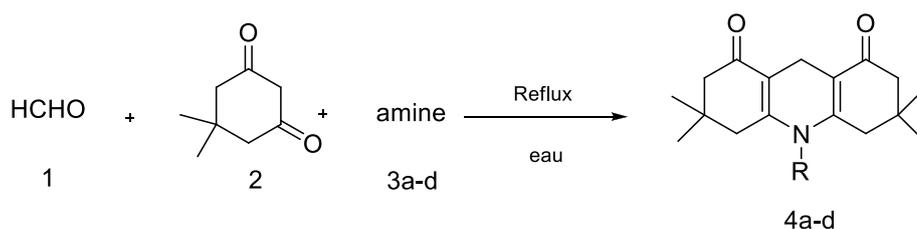


Schéma 1.39

Par ailleurs, les dérivés d'acridinediones et des polyhydroquinoléines ont été synthétisés via la réaction de Hantzsch par Jing-Jing Xia <sup>(119)</sup> et son équipe en réalisant une condensation en une seule étape entre un aldéhyde aromatique, le 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione, et l'aniline/4-méthylaniline, à reflux d'eau. Cette méthode a été étendue vers la réaction à quatre composants entre un aldéhyde, 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium pour la synthèse de dérivés de polyhydroquinoléine, en présence de 10% mole de CTAB. (Schéma 1.40)



amines =  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH}_2$ ,  $4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5\text{-NH}_2$

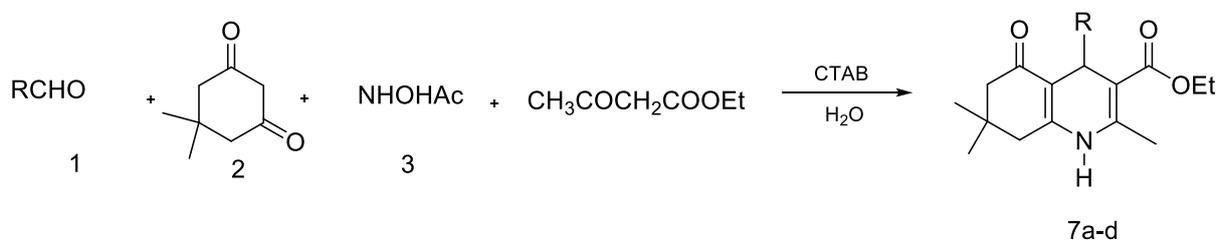
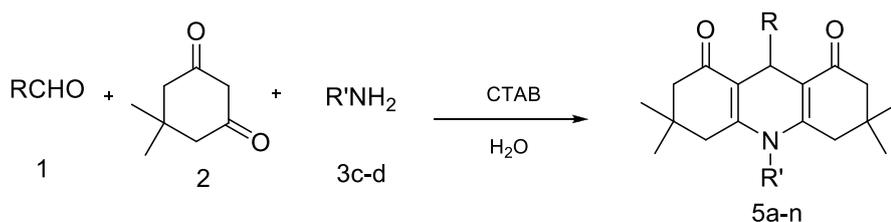


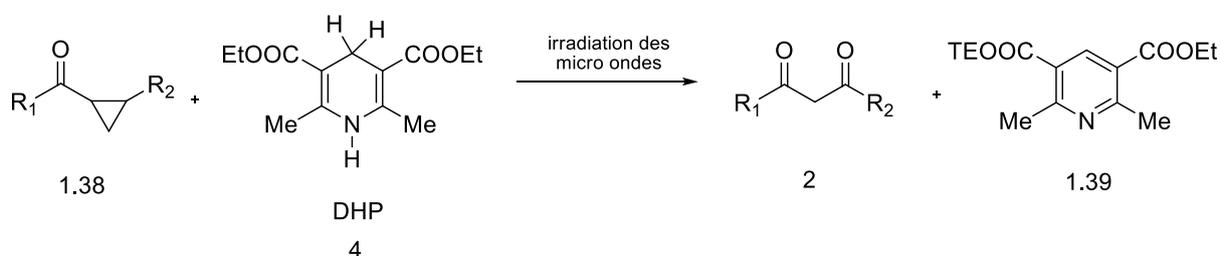
Schéma 1.40

Cette méthode entre dans le cadre de la chimie verte.

#### I.4. Réactivité des 1,4-dihydropyridines et de polyhydroquinoléines

La transformation sélective des  $\alpha,\beta$ -époxycétones en  $\alpha,\beta$ -dicétones présente un d'intérêt en chimie organique de synthèse. <sup>(95)</sup> Les approches photochimiques ont été développées cette dernière décennie, en excitant les  $\alpha,\beta$ -époxycétones en présence de tributyltin hydride, <sup>(96)</sup> triéthylamine <sup>(97)</sup> et le 1,3-diméthyl-2-phénylbenzimidazoline (DMPBI) <sup>(98)</sup>.

Le travail rapporté par J. Zhang et coll. <sup>(99)</sup> a fourni une nouvelle approche facile pour la transformation sélective des  $\alpha,\beta$ -époxycétones en  $\alpha,\beta$ -dicétones correspondantes avec d'excellents rendements en utilisant des irradiations des micro-ondes, en présence de DHPs. (Schéma 1.41)



**Schéma 1.41**

L'amination réductrice des aldéhydes et des cétones est une méthode pratique pour la préparation des amines secondaires et tertiaires grâce à sa procédure simple. <sup>(100)</sup> Les applications de cette réaction à la chimie combinatoire ont attiré beaucoup l'attention. <sup>(101)</sup> La procédure globale implique la formation d'un imine ou un intermédiaire iminium, par une condensation entre l'aldéhyde ou la cétone et l'amine suivie par une réduction *in situ* en une amine alkylée. Cependant, à nos connaissances, il y a aucun rapport sur l'emploi des composés organiques comme agents réducteurs des imines.

<sup>95</sup> a) G. A. Molander, G. J. Hahn, *Org. Chem.* **1986**, 51, 2596; b) M. J. S. Miranda Moreno, M. L. Sae Melo, A. S. Campos Neves, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 353.

<sup>96</sup> a) E. Hasegawa, K. Ishiyama, T. Horaguchi, T. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2029; b) E. Hasegawa, K. Ishiyama, T. Kato, T. Horaguchi, T. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5352.

<sup>97</sup> a) E. Hasegawa, K. Ishiyama, T. Horaguchi, T. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1631; b) J. Cossy, A. Bouzide, S. Ibhi, P. Aclinou, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 7775.

<sup>98</sup> a) E. Hasegawa, T. Kato, T. Kitazume, K. Yanagi, K. Hasegawa, T. Horaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7079; b) E. Hasegawa, A. Yoneoka, K. Suzuki, T. Kato, T. Kitazume, K. Yanagi, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12957.

<sup>99</sup> J. Zhang, M.-Z. Jin, W. Zhang, L. Yang, Z.-L. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9687.

<sup>100</sup> R. O. Hutchins, M. K. Hutchins, In *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, 8, 25.

<sup>101</sup> M. Gustafsson, R. Olsson, C.-M. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 133.

Takashi Itoh et son équipe <sup>(102)</sup> ont découvert au cours de leur étude de la chimie "redox" des hétérocycles, que les dihydropyridines de Hantzsch réduisent les imines en amines correspondantes en présence d'une quantité catalytique d'un catalyseur acide, et que la réduction a été complètement sélective des imines en présence d'aldéhyde ou de cétone. D'ailleurs, l'agent réducteur a été inactif envers les aldéhydes ou les cétones même en présence d'imine. (Schéma 1.42)

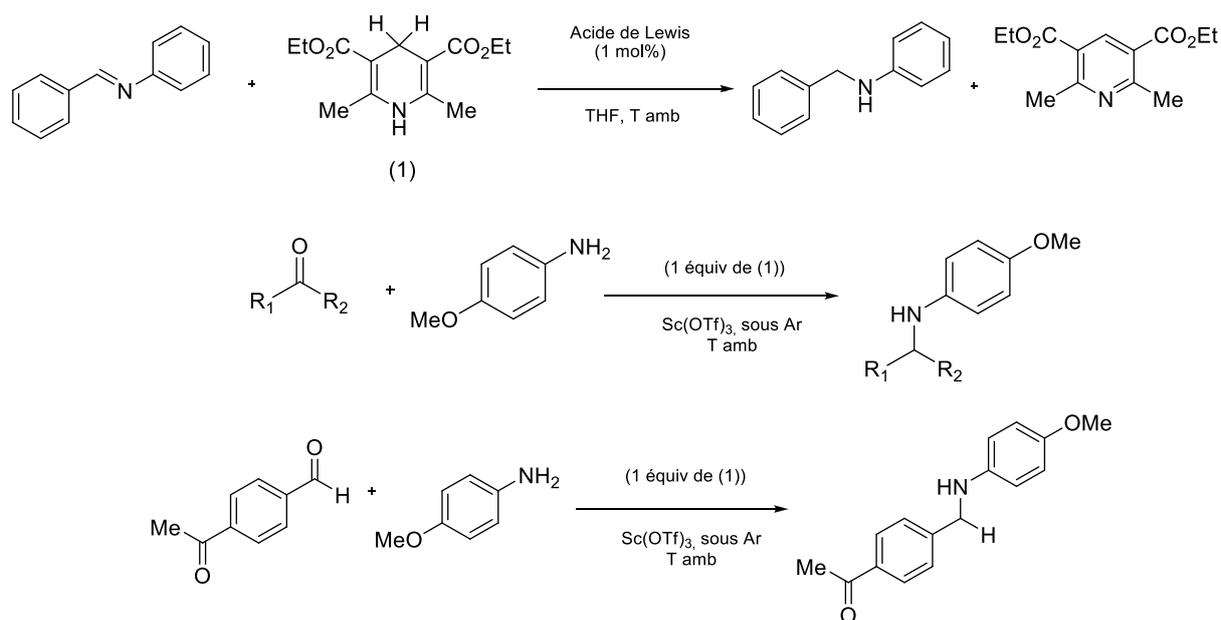


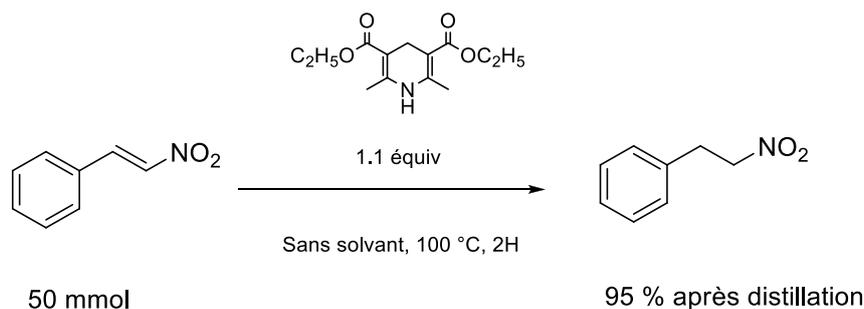
Schéma 1.42

Plusieurs catalyseurs de type acide de Lewis ont été testés ainsi que les solvants, le meilleur résultat a été obtenu avec le Sc(OTf)<sub>3</sub> et le THF, où plusieurs substrats ont été employés dans le but d'élargir la réaction.

La réduction des nitrooléfines en nitroalcanes par action des esters de Hantzsch a été réalisée selon un protocole amélioré rapporté par P. Chanhant et coll. <sup>(103)</sup> (Schéma 1.43)

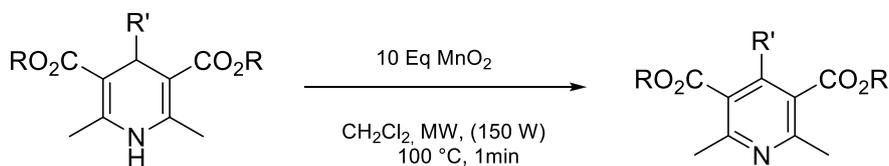
<sup>102</sup> T. Itoh, Z. Nagata, A. Kurihara, M. Miyazaki, A. Ohsawa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3105.

<sup>103</sup> P. Chauhan, K. Kaur, N. Bala, V. Kumar, S.S. Chimni, *Indian J. Chem.* **2011**, 50B, 304.

**Schéma 1.43**

Les excellents rendements des alcanes obtenus, les temps de réaction courts et les conditions exemptes de solvant, ont fait de ce protocole une bonne voie pour l'obtention d'une large librairie d'alcanes.

L'aromatisation des dérivés de 1,4-dihydropyridine-4-substituée a été rapportée par M. C. Bagley et coll.<sup>(104)</sup> Cette réaction a été réalisée dans un temps très court, et cela en utilisant le dioxyde de manganèse commercial, en absence d'un support inorganique à 100 °C sous les irradiations des micro-ondes. (Schéma 1.44)

**Schéma 1.44**

Récemment, le transfert d'hydrogène biomimétique énantiosélectif organocatalysé, des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés et des imines a été réalisé par List MacMillan et Rueping en utilisant les esters de Hantzsch comme source d'hydrogène.<sup>(105)</sup>

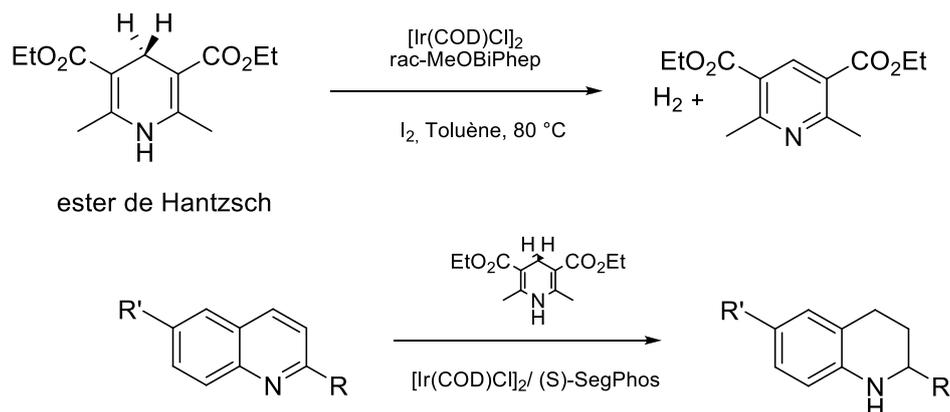
Da-Wei Wang et son groupe ont développé le transfert d'hydrogène asymétrique très énantiosélectif des dérivés de quinoléines catalysé par l'Iridium dont le catalyseur est

<sup>104</sup> M. C. Bagley, M. C. Lubinu, *Synthesis*, **2006**, 1283.

<sup>105</sup> a) J. W. Yang, M. T. Hechavarría Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15036; b) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15051; c) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3781.

$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{MeOBiPhep}$ , en présence d'iode.<sup>(106)</sup> Cette méthodologie a été appliquée avec succès dans la synthèse des alcaloïdes de tétrahydroquinoléine.<sup>(107)</sup>

Da-Wei Wang et coll. ont exploré l'Iridium dans la catalyse du transfert d'hydrogène asymétrique des quinoléines en utilisant les esters de Hantzsch,<sup>(108)</sup> en combinant les réactions suivantes : (Schéma 1.45)



**Schéma 1.4**

<sup>106</sup> a) W.-J. Tang, S.-F. Zhu, L.-J. Xu, Q.-L. Zhou, Q.-H. Fan, H.-F. Zhou, K. Lam, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **2007**, 613; b) F. Glorius, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4171; c) P. Feiertag, M. Albert, U. Nettekoven, F. Spindler, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4133.

<sup>107</sup> P.-Y. Yang, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 1145.

<sup>108</sup> D.-W. Wang, W. Zeng, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 1103.

## I.5. Méthodes de synthèse des 1,4-DHPs et de polyhydroquinoléines réalisées dans notre laboratoire

Divers travaux sur la synthèse des 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs) et polyhydroquinoléine (PHQ) ont été réalisés dans notre laboratoire, en utilisant des catalyseurs de différents types. Dans ce qui suit nous allons rapporter quelques méthodes de synthèse réalisée donc par notre équipe.

Les composés organo-borés ont été utilisés avec succès en tant que catalyseurs pour plusieurs procédés de synthèse, tels que la condensation de Mukayama ou l'amidation d'acides carboxyliques. Ils ont été également utilisés dans la cycloadditions asymétriques de Diels-Alder et les réactions d'allylation énantiosélectifs. <sup>(109)</sup>

C'est dans ce cadre que l'une de nos méthodes s'inscrit, et ce par l'utilisation de l'acide phénylboronique  $\text{PhB(OH)}_2$  comme catalyseur de type acide de Lewis. Notre équipe a rapporté l'utilisation de l'acide phénylboronique en tant que catalyseur doux et efficace pour la Réaction de Biginelli. <sup>(110)</sup> Encouragé par les bons résultats obtenus avec cette réaction, on a tenté d'exploiter l'activité catalytique élevée de cet acide borique disponible dans le marché, peu coûteux et non toxique dans la condensation à trois composants de Hantzsch, synthétisant ainsi les 1,4-DHPs. <sup>(111)</sup> (Schéma 1.46)

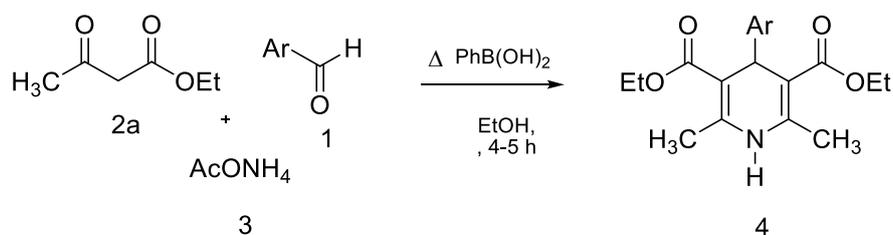


Schéma 1.46

La réaction consiste en une cyclocondensation entre un aldéhyde aromatique ou hétéroaromatique, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium (1 :2 :2), en présence de

<sup>109</sup> K. Ishiara, *Organoboronic Acids and Organoboronic Acids as Brønsted-Lewis Acid Catalysts in Organic Synthesis, In Boronic Acids*; D. G. Hall, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, 377.

<sup>110</sup> A. Debache, B. Boumoud, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5697.

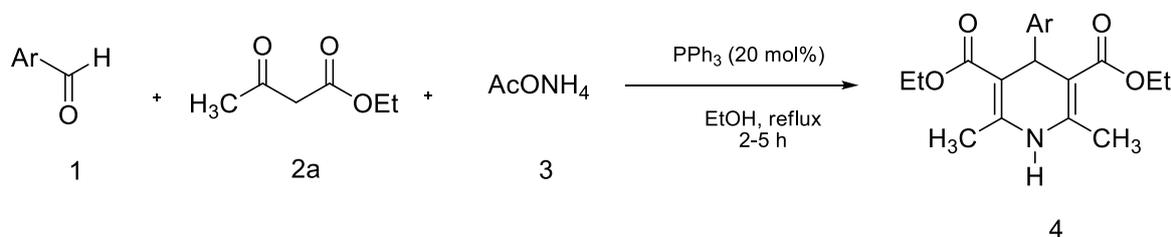
<sup>111</sup> A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Synlett.* **2008**, 4, 509.

10 mol% de  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  à reflux d'éthanol (Schéma 1.46). Les produits synthétisés ont été obtenus avec d'excellents rendements et des temps de réactions modérés.

Comme les acides de Lewis ont été beaucoup utilisés comme catalyseurs pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines, nous avons cherché à développer une synthèse de ces composés hétérocycliques biologiquement intéressants en utilisant la catalyse par les bases de Lewis.

Nous avons rapporté que la condensation Biginelli peut être facilement réalisée avec une quantité catalytique de la triphénylphosphine en tant que base de Lewis.<sup>(112)</sup> Cette méthode est très souple et permet la préparation d'un grand nombre de 3,4-dihydropyrimidin-2-ones.

Dans la continuité de notre travail dans ce domaine,<sup>(113)</sup> nous avons indiqué que la triphénylphosphine est un catalyseur très efficace pour la synthèse d'une variété de 1,4-dihydropyridines substituées en 4, au moyen d'une condensation à trois composants entre un aldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium.<sup>(114)</sup> Cette méthode est applicable à une large gamme de substrats, y compris les aldéhydes aromatiques et hétérocycliques, et fournit les 1,4-dihydropyridines correspondantes avec de bons à excellents rendements. (Schéma 1.47)



**Schéma 1.47**

La présente méthode offre des avantages tels que la réduction du temps de réaction et la viabilité économique du catalyseur, par rapport aux procédés classiques et les méthodes utilisant d'autres catalyseurs.

<sup>112</sup> A. Debache, M. Amimour, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6119.

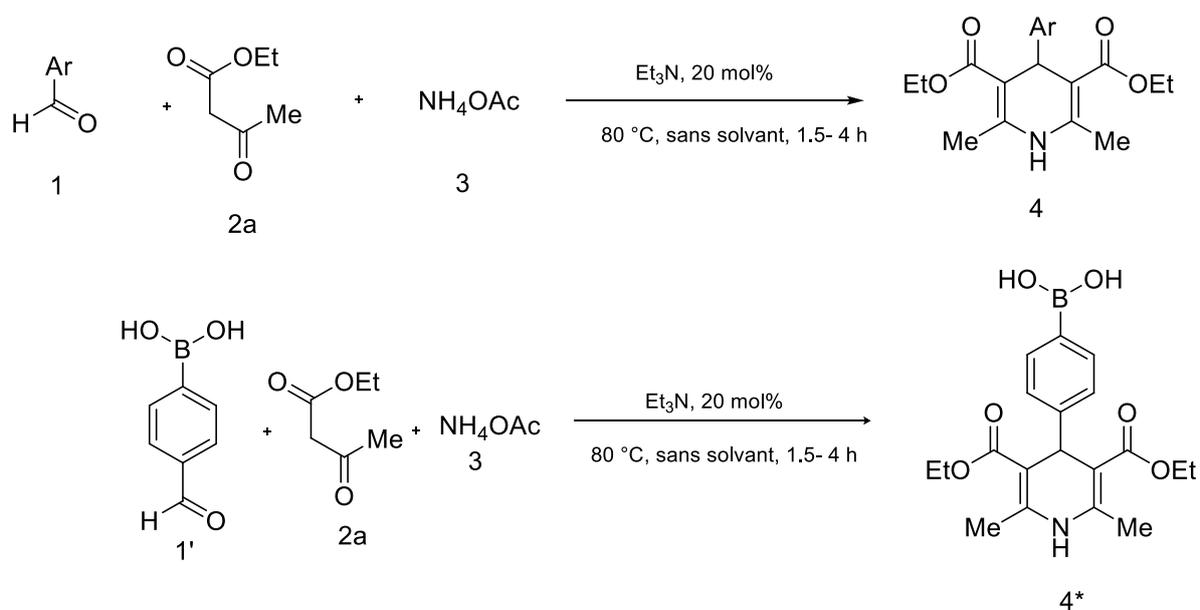
<sup>113</sup> a) A. Debache, R. Boulcina, R. Tafer, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Chin. J. Chem.* **2008**, 26, 2112; b) A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Synlett.* **2008**, 509.

<sup>114</sup> A. Debache, W. Ghalem, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5248.

Bien que la plupart des procédés de synthèse des 1,4-dihydropyridines (1,4-DHPs) offrent des avantages distincts, ils souffrent de certains inconvénients tels que les longues durées des réactions, des coûts des réactifs et des catalyseurs, des rendements insatisfaisants, des conditions de réaction rudes, et l'utilisation d'une grande quantité de solvants volatiles.

La possibilité de réaliser des réactions multicomposantes dans des conditions sans solvants pouvait améliorer leur efficacité sur le plan économique, ainsi d'un point de vue écologique et environnemental. Par conséquent, de nouveaux procédés efficaces pour la préparation des 1,4-DHPs sont souhaités.

Dans le cadre de notre programme de recherche en cours portant sur la synthèse de composés hétérocyclique via une condensation multicomposantes,<sup>(115)</sup> notre équipe a étudié la réaction de condensation de Hantzsch en utilisant la triéthylamine comme catalyseur.<sup>(116)</sup> (Schéma 1.48)



**Schéma 1.48**

Cette méthode s'est avérée très efficace et a montré plusieurs avantages, y compris les rendements améliorés, les temps de réaction réduits et la simplicité de mise en œuvre.

<sup>115</sup> a) A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Synlett*. **2008**, 509; b) A. Debache, W. Ghalem, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5248; c) A. Debache, W. Ghalem, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 272.

<sup>116</sup> W. Ghalem, A. Debache, R. Boulcina, *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 733.

Une autre voie simple, efficace et polyvalente pour la synthèse des 1,4-DHPs et de polyhydroquinoléine a été démontrée par notre équipe, via la réaction de Hantzsch catalysée par le nitrate de Cadmium (II) dans des conditions relativement douces.<sup>117</sup> (Schéma 1.49)

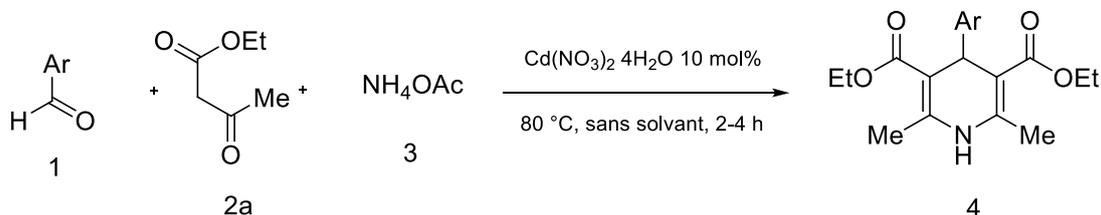


Schéma 1.49

Ce protocole ne nécessite pas l'utilisation de solvant, il représente donc un protocole respectueux de l'environnement et permet la production des 1,4-DHPs ainsi que les PHQs avec d'excellents rendements. En outre, tous les aldéhydes porteurs des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs, réagissent selon le présent protocole, permettant ainsi l'obtention de divers composés.

Toujours dans le souci de proposer des méthodes « vertes », un des plus récents travaux de synthèse de 1,4-DHPs et d'acridindione rapporté par notre laboratoire est l'utilisation de l'acide salicylique, dans un milieu sans solvant.<sup>(118)</sup> (Schéma 1.50)

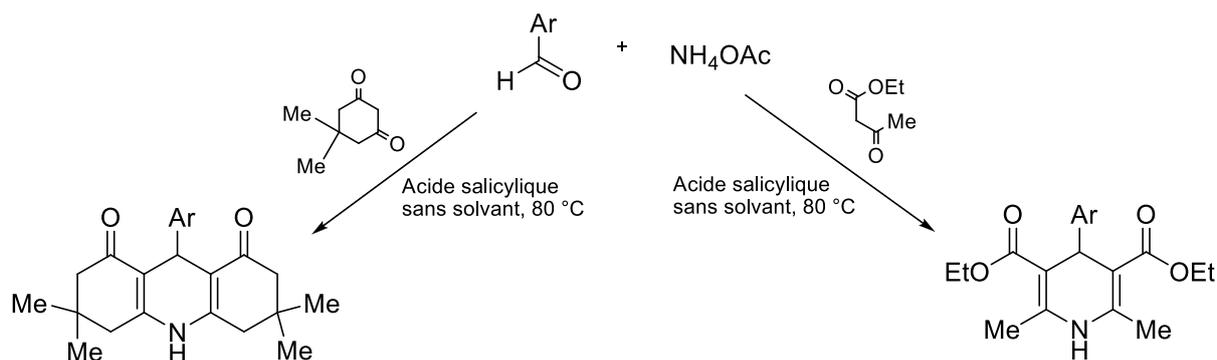


Schéma 1.50

L'utilisation de ce catalyseur a conduit à une large gamme de composés avec de très bons rendements.

<sup>117</sup> R. Tafer, R. Boulcina, B. Carboni, A. Debache, *J. Chin. Chem. Soc.* **2012**.

<sup>118</sup> I. Amine Khodja, W. Ghalem, Z.I. Dehimat, R. Boulcina, B. Carboni, A. Debache, *Synthetic Comm.* **2014**, 44, 959.

*Résultats*  

---

*&*  
*Discussion*

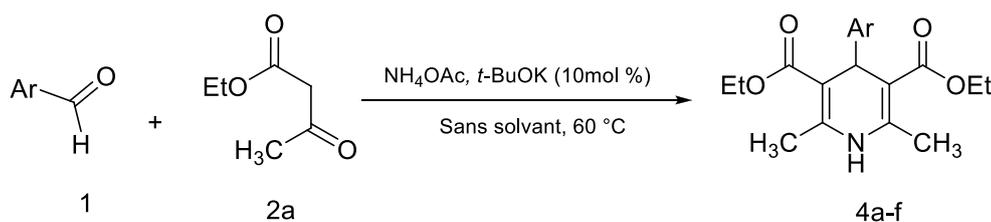
## I.6. Travaux réalisés

### - Préparation des 1,4-DHPs et des tétrahydroquinoléines catalysée par *t*-BuOK:

Le tertibutoxyde de potassium (*t*-BuOK) a été employé avec succès comme catalyseur dans plusieurs réactions chimiques et processus synthétiques, notamment la  $\alpha$ -arylation des anilides fluorés et chlorés substitués donnant lieu aux oxindols correspondants,<sup>(119)</sup> ainsi que la cyclisation intramoléculaire des aryl éthers, amines et amides via un processus radicalaire ;<sup>(120)</sup> il a été également utilisé dans le couplage d'halogénure d'aryle avec des dérivés benzéniques sans avoir besoin de catalyse par des métaux de transition, mais en utilisant une quantité catalytique d'un dérivé de phénanthroline,<sup>(121)</sup> ainsi le *t*-BuOK a été employé seul pour favoriser le couplage biaryl d'hétérocycle azoté déficients en électrons sans l'addition d'aucune espèce contenant des métaux de transition exogènes.<sup>(122)</sup>

Nous avons déjà rapporté la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones selon la réaction à composants multiples de Biginelli, catalysée par le *t*-BuOK comme catalyseur inédit de type base de Brønsted.<sup>(123)</sup> Ces résultats nous ont orientés à tenter d'exploiter mieux l'effet catalytique de ce catalyseur vu son efficacité, sa disponibilité commerciale et sa non toxicité dans la réaction de cyclocondensation de Hantzsch, synthétisant ainsi les dérivés de la 1,4-dihydropyridine et les polyhydroquinoléines.

Dans cette partie du premier chapitre nous rapportons les résultats de la réaction de Hantzsch obtenus par effet catalytique du *t*-BuOK selon le schéma ci-dessous (**Schéma 1.48**).



**Schéma 1.48** : Synthèse des 1,4-DHPs 4 catalysée par *t*-BuOK

<sup>119</sup> A. Beyer, J. Buendia, C. Bolm, *Org. Lett.*, **2012**, 14 (15), 3948.

<sup>120</sup> D. S. Roman, Y. Takahashi, A. B. Charlette, *Org. Lett.*, **2011**, 13 (12), 3242.

<sup>121</sup> E. Shirakawa, K. Itoh, T. Higashino, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132 (44), 15537.

<sup>122</sup> S. Yanagisawa, K. Ueda, T. Taniguchi, K. Itami, *Org. Lett.*, **2008**, 10 (20), 4673.

<sup>123</sup> L. Chouguiat, *Mémoire de magistère*, Université Mentouri Constantine, **2010**.

Dans le but de développer une autre méthode efficace de synthèse des DHPs, nous avons commencé notre étude sur la condensation de Hantzsch, en soumettant une quantité catalytique du *t*-BuOK au mélange de 2-furaldéhyde (1 équiv.), qui donne généralement de bon rendement de produit correspondant, l'acétoacétate d'éthyle (2 équiv.), et l'acétate d'ammonium (2 équiv.) dans l'éthanol à température ambiante. Malheureusement le rendement du produit obtenu était très faible même après 24h d'agitation.

Pour déterminer les conditions optimales, différents solvants ont été testés à différentes températures selon le même modèle réactionnel cité précédemment et nous avons constaté que la synthèse du composé **4f** a été bien catalysée par *t*-BuOK dans des conditions sans solvant à haute température donnant un bon rendement du produit désiré (Tableau 1, entrée 6). Puis nous avons effectué la réaction à des températures différentes et en employant différents pourcentages du catalyseur. Les différentes expériences montrent que le meilleur résultat a été obtenu par l'application de 10 moles % de *t*-butoxyde de potassium dans un milieu sans solvant à une température de 60 ° C. D'autres quantités de catalyseur ont réduit sensiblement le rendement du produit final, par la formation des sous produits.

Afin d'étudier la généralité de cette méthode, une variété d'aldéhydes aromatiques substitués a été soumise à la réaction précédente. Malheureusement, il a été observé, même dans des conditions optimisées, que les 1,4-DHP correspondantes ont été isolées avec des rendements très modérées en raison de la formation de beaucoup d'autres produits secondaires. On a également noté la présence du produit de départ dans les mélanges bruts (selon les spectres de RMN <sup>1</sup>H).

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau suivant : (Tableau I-1)

**Tableau.I.1.** Synthèse des 1,4-dihydropyridines **4a-f** catalysée par *t*-BuOK

Entrée	DHP	Ar	Temps (h)	Rendement (%)	T. fus (°C)	
					Mesurée	Raportée
1	4a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5	48	158-160	158-160
2	4b	2-(OCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	23	141-143	140-142
3	4c	4-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	36	130-132	129-131
4	4d	3-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8	31	162-164	162-164
5	4e	2-thienyl	2	80	171-173	171-173
6	4f	2-furyl	3	84	160-162	160-161

Après de nombreux essais, nous avons décidé d'utiliser un autre  $\beta$ -cétoester plus réactif tel que la dimédone **2c** (5,5-diméthylcyclohexan-1,3-dione) comme un second équivalent du composé dicarbonylé avec l'équivalent de l'acétoacétate d'éthyle. Ainsi, la réaction du benzaldéhyde (1 équiv.), la dimédone (1 équiv.), l'acétoacétate d'éthyle (1 équiv.) et de l'acétate d'ammonium (2 équiv.), sous les mêmes conditions déjà optimisées, c'est-à-dire en présence de 10 mole % de *t*-butoxyde de potassium dans un milieu sans solvant à 60 °C, offre après seulement 2h, la polyhydroquinoléine correspondante avec un excellent rendement (**Schéma 1.49**).

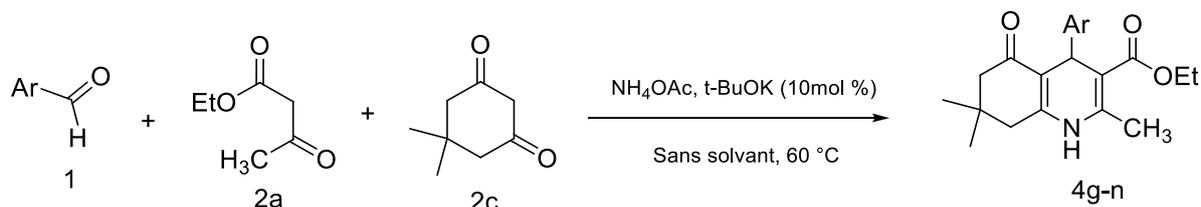


Schéma 1.49

Toute une librairie d'aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques substitués a été employée selon la même procédure. Dans tous les cas les produits désirés ont été obtenus avec de très bons rendements. Les résultats obtenus sont résumés dans le (Tableau I-2).

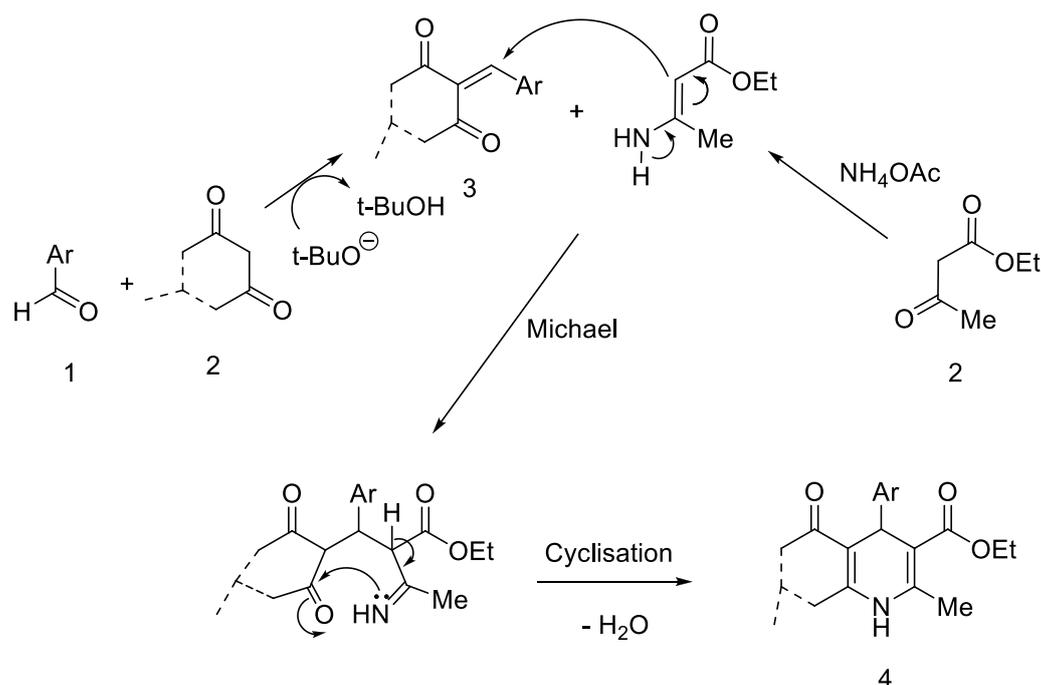
Tableau.I.2. Synthèse des polyhydroquinoléines **4g-n** catalysée par *t*-BuOK

Entrée	DHP	Ar	Temps (h)	Rendement (%)	T. fus (°C)	
					Mesurée	Raportée
1	4g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	73	205-207	202-204 [53a]
2	4h	4-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	92	260-262	260-262 [53a]
3	4i	4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	85	256-258	255-257 [53a]
4	4j	4-(OH)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	94	232-234	232-234 [53a]
5	4k	4-(Br)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	94	251-253	253-254 [53a]
6	4l	4-(NO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7	90	240-242	242-244 [53b]
7	4m	2-furyl	3	72	246-248	248-249 [53c]
8	4n	Styryl	3	65	206-208	206-207 [53c]

L'examen du tableau montre que les aldéhydes porteurs d'un groupement donneur d'électrons (entrées 1-4) réagissent légèrement plus lentement que les aldéhydes porteurs d'un groupement attracteur d'électrons (entrée 6), à l'exception de la polyhydroquinoléine **4k** (entrée 5) qui a donné le produit désiré avec un excellent rendement dans un temps relativement court. De bons rendements ont également été obtenus pour les aldéhydes hétérocycliques tels que le 2-furaldéhyde (entrée 7). Toutefois, les aldéhydes aliphatiques tels que l'acétaldéhyde et l'aldéhyde isobutyrique ont donné de très mauvais résultats. En outre, nous avons également étudié les réactions à l'aide de 2-méthoxybenzaldéhyde et le 4-méthoxybenzaldéhyde avec deux équivalents de dimédone ( $\beta$ -cétoester) dans les conditions réactionnelles optimisées. Comme décrit dans la partie expérimentale, les produits (**4o** et **4p**) correspondants ont été obtenus avec de très bons rendements.

Dans un mode opératoire typique, 2 millimoles d'aldéhyde, 2 millimoles de dimédone, 2 millimoles d'acétoacétate d'éthyle et 4 millimoles d'acétate d'ammonium ont été mélangées dans un milieu sans solvant, en présence de 0,1 mmol de *t*-butoxyde de potassium et le mélange réactionnel a été agité pendant 1-10 h à 60 °C. Après l'achèvement des réactions, le mélange a été versé sur l'eau glacée sous agitation pendant quelques minutes, suivi d'une filtration afin d'obtenir les produits solides qui seront après séchés à l'air libre, ou d'une extraction avec l'acétate d'éthyle dans le cas des produits huileux. Les phases organiques ont été lavées avec une solution saline de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puis à l'eau, séchées sur du sulfate de sodium anhydre puis concentrées pour donner des produits bruts. Tous les produits ont été ensuite purifiés par une simple recristallisation dans l'éthanol.

Nous avons proposé un mécanisme pour la réaction à composants multiples de Hantzsch catalysée par le *t*-BuOK, en se basant sur les travaux antérieurs rapportés dans la littérature, nos observations ainsi que les résultats obtenus. Le schéma suivant résume la séquence réactionnelle : (Schéma **1.50**)



**Schéma 1.50** : Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des 1,4-dihydropyridines ou polyhydroquinoleines (4) catalysée par *t*-BuOK

Selon le mécanisme proposé, le *t*-BuOK, qui est une base, va agir en premier sur le composé à méthylène activé, et favorise la condensation entre le premier équivalent du dérivé β-dicarbonylé avec l'aldéhyde donnant lieu au produit de Knoevenagel (3) qui représente le premier intermédiaire de cette réaction. D'autre part la condensation du deuxième équivalent du β-cétoester avec l'acétate d'ammonium fournit le deuxième intermédiaire clé qui est l'ester énamine. Le produit final qui est soit le 1,4-dihydropyridine, soit le polyhydroquinoleine, est issu de la condensation entre ces deux fragments (1<sup>er</sup> et 2<sup>eme</sup> intermédiaires) en donnant une chaîne ouverte, qui cyclise par la suite avec la perte d'une molécule d'eau.

Tous les produits ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles : l'infrarouge et les spectroscopies RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , ainsi par comparaison avec les travaux rapportés dans la littérature, et tous nos résultats sont en parfait accord.

### En spectroscopie IR :

Les 1,4-dihydropyridines et les polyhydroquinoleines sont généralement caractérisées par les bandes d'absorption suivantes : celles correspondant au groupement carbonyle conjugué à une double liaison (CO), les CH aromatiques, et le groupement NH de la fonction amine.

Dans notre cas, les spectres infrarouges IR des 1,4-DHP montrent également la présence d'une bande d'absorption entre 1647- 1701  $\text{cm}^{-1}$  qui représente la fonction CO conjuguée à une double liaison. Une autre bande d'absorption apparait entre 2955- 2978  $\text{cm}^{-1}$  indique la présence des C-H, et la fonction amine NH est caractérisée par une bande d'absorption entre 3272- 3423  $\text{cm}^{-1}$ .

### En spectroscopie RMN $^1\text{H}$ :

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  des produits obtenus ont été tous enregistrés dans le  $\text{CDCl}_3$ , et sont en accord avec ce qui a été rapporté dans la littérature.

Les structures proposées des 1,4-DHPs et de polyhydroquinoleines préparées ont été confirmées par :

- La disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition d'un proton caractéristique des 1,4-DHP et de polyhydroquinoleine, c'est celui de la fonction amine NH, il apparait sous forme de singulet, ou d'un singulet large entre 5.60- 12.00 ppm et c'est le proton le plus déblindé du noyau 1,4-DHP et PHQ.
- Apparition du proton H-C4, qui résonne sous forme d'un singulet, mais moins déblindé dans l'intervalle 4.70- 5.51 ppm, et donne dans le cas du produit "4n" un doublet à 4.70 ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 6 Hz, du au couplage avec le proton du groupement styryl situé en position 4.
- Les protons du noyau aromatique apparaissent dans l'intervalle 6.37- 8.50 ppm où la multiplicité dépend des substituants portés par le noyau aromatique et varie d'un composé à l'autre.
- Apparition de deux nouveaux signaux qui correspondent aux groupements méthylène et méthyle de la fonction ester, résonnent vers 3.81- 4.16 ppm et 0.91- 1.33 ppm respectivement sous forme de quadruplet et triplet d'intégration 2H et 3H dans le cas des PHQ et 4H et 6H avec les DHP avec la même constante de couplage qui est de l'ordre de 7 Hz.
- Dans le cas des 1,4-DHP, les protons des groupements méthyle portés par les carbones 2 et 6 apparaissent sous forme d'un singulet d'intégration 6H, tant dis qu'avec les PHQ les protons du groupement porté par le carbone 2 apparaissent sous forme d'un singulet d'intégration 3H et sortent dans l'intervalle 2.06- 2.38 ppm
- Par ailleurs, dans la structure des PHQ les protons des deux groupements méthylènes du noyau dimédone sont observés vers 1.78- 2.44 ppm sous forme de multiplet

d'intégration 4H, et d'intégration 8H dans le cas des produits **4o** et **4p**. Egalement les PHQ sont caractérisées par les signaux des deux groupements méthyle du noyau dimédone qui apparaissent dans les champs forts à environ 1.04- 1.25 ppm et 0.64- 1.12 ppm.

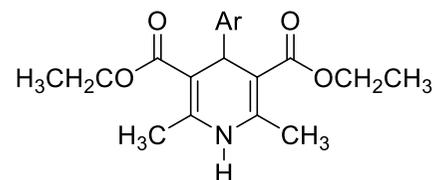
- Enfin, les groupements méthyle et méthoxy liés au noyau aromatique, résonnent sous forme de singulet d'intégration 3H à environ 2.26 ppm et 3.70 ppm respectivement.

### En spectroscopie RMN $^{13}\text{C}$ :

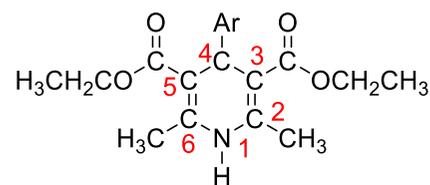
L'interprétation des enregistrements spectraux des RMN carbone 13 des 1,4-DHP et de PHQ préparées a permis d'identifier les différents carbones qui caractérisent les composés synthétisés, dont :

- Le carbone du groupement carbonyle (CO) de la fonction ester donne un signal dans la zone des champs magnétiques faibles entre 167.2- 168.0 ppm pour les 1,4-DHP et entre 167.2- 195.6 ppm pour les PHQ, tant dis que le signal entre 194.5- 206.7 correspond au groupement carbonyle du cycle dimédone.
- Les carbones du noyau aromatique apparaissent comme prévu dans la zone habituelle compris pour notre cas entre 114.3- 157.2 ppm.
- Les deux carbones quaternaires équivalents C-3 et C-5 donne un signal compris entre 102.9- 104.4 dans le cas des 1,4-DHP, tant dis que pour les PHQ les carbones liés à l'atome d'azote résonne vers 148.1- 177.4 ppm.
- Le carbone caractéristique des DHP et PHQ C-4 résonne entre 30.4- 40.2 ppm pour les deux catégories de molécules.
- Les spectres du RMN carbone 13 des PHQ sont caractérisés par la présence des signaux correspondants aux carbones de deux groupements méthylènes du cycle dimédone dont les carbones  $\underline{\text{CH}_2\text{C}}$ , et  $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$  résonnent à 39.6-46.4 ppm et 47.0- 51.4 ppm respectivement, aussi le signal du carbone quaternaire du cycle dimédone caractérisant les PHQ résonne entre 32.5- 36.6 ppm.
- Les signaux restants sont ceux des groupements méthyle et méthoxy liés au noyau aromatique à environ 55.3 ppm et 21.2 ppm, de même les deux signaux à environ 58.4- 60.5 ppm et 13.1- 14.3 ppm sont observés pour les carbones du groupement éthyle de l'ester.

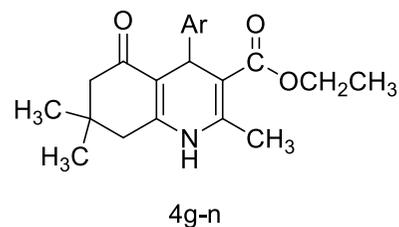
Les résultats des déplacements chimiques ainsi que les constantes de couplages des différents protons ainsi que les déplacements chimiques des principaux pics des carbones sont rassemblés dans les tableaux 3 et 4.

**Tableau.I.3.** Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  de 4-aryl-1,4-dihydropyridine ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

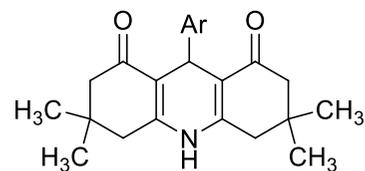
1,4-DHP	NH	C4-H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	Ar
<b>4a</b>	5.71, s, 1H	5.01, s, 1H	4.11, q, 4H, $J=7.1$	1.24, t, 6H, $J=7.1$	2.36, s, 6H	7.32-7.14 (m, 5H, CH)
<b>4b</b>	5.60, s, 1H	4.95, s, 1H	4.13, q, 4H, $J=7.1$	1.21, t, 6H, $J=7.1$	2.35, s, 6H	7.25-7.11 (m, 4H, CH), 3.86 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )
<b>4c</b>	6.16, s, 1H	5.10, s, 1H	4.13, q, 4H, $J=7.1$	1.23, t, 6H, $J=7.1$	2.35, s, 6H	7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J=8.6$ Hz, 2H).
<b>4d</b>	6.20, s, 1H	5.10, s, 1H	4.12, q, 4H $J=7.1$	1.33, t, 6H, $J=7.1$	2.36, s, 6H	7.31 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H).
<b>4e</b>	6.55, s, 1H	5.35, s, 1H	4.16, q, 4H, $J=7.0$	1.28, t, 6H, $J=7.0$	2.32, s, 6H	7.06-6.79 (m, 3H)
<b>4f</b>	7.22, s, 1H	5.20 s, 1H	4.11, q, 4H $J=7.1$	1.27, t, 6H, $J=7.1$	2.32, s, 6H	6.22-5.94 (m, 3H)

**Tableau.I.4.** Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  de 4-aryl-1,4-dihydropyridine ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

1,4-DHP	CO	C arom	C <sub>3</sub> , C <sub>5</sub>	C <sub>4</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	Sub arom
					OCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		
4a	167.6	127.9-145.4	104.2	39.6	59.7	14.2	19.5	-
4b	168.0	119.9-157.2	103.3	35.7	59.4	14.1	19.4	55.2
4c	167.2	123.7-154.3	103.2	40.2	60.5	14.2	19.5	-
4d	167.3	121.2-150.0	102.9	39.9	59.9	14.2	19.3	-
4e	167.5	126.2-149.7	103.3	34.3	59.9	14.3	19.2	-
4f	167.5	123.1-154.9	104.4	33.3	59.8	14.3	19.4	-

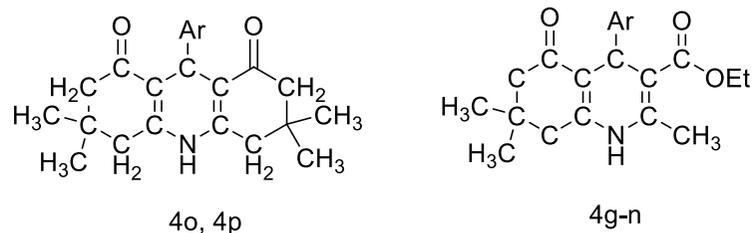
**Tableau.I.5.** Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  des polyhydroquinoleines ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

PHQ	NH	Ar	C4-H	2CH <sub>2</sub>	2CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<b>4g</b>	7.75 (s, 1H, NH)	7.34- 7.08 (m, 5H, CH)	5.07 (s, 1H)	2.22- 2.10 (m, 4H)	1.04 (s, 3H) 0.93 (s, 3H)	2.30 (s, 3H)	4.10 (q, 2H, $J=7.1$ Hz)	1.23 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)
<b>4h</b>	6.87 (s, 1H, NH)	7.21 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.01 (d, 2H, 8.1 Hz), 2.26 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	5.02 (s, 1H)	2.32- 2.18 (m, 4H)	1.09 (s, 3H) 0.95 (s, 3H)	2.33 (s, 3H)	4.04 (q, 2H, $J=7.1$ Hz)	1.24(t, 3H, $J=7.1$ Hz)
<b>4i</b>	6.80 (s, 1H, NH)	7.23 (d, 2H, $J=6.7$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J=6.7$ Hz), 3.74 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	5.02 (s, 1H)	2.28- 2.17 (m, 4H)	1.06 (s, 3H) 0.94 (s, 3H)	2.35 (s, 3H)	4.08 (q, 2H, $J=7.1$ Hz)	1.23 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)
<b>4j</b>	7.28 (s, 1H, NH)	7.55 (d, 2H, $J=16.9$ Hz, OH), 6.84 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.37 (d, 2H, $J=8.5$ Hz)	4.72 (s, 1H)	1.90- 1.78 (m, 4H)	0.77 (s, 3H) 0.64 (s, 3H)	2.06 (s, 3H)	3.81 (q, 2H, $J=7.1$ Hz)	0.91 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)
<b>4k</b>	6.42 (s, 1H, NH)	8.50 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J=8.5$ Hz)	5.03 (s, 1H)	2.22- 2.12 (m, 4H)	1.08 (s, 3H) 0.97 (s, 3H)	2.38 (s, 3H)	4.08 (q, 2H, $J=7.1$ Hz)	1.23 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)
<b>4l</b>	6.05 (s, 1H, NH)	8.30 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J=8.7$ Hz)	5.08 (s, 1H)	2.01- 2.27 (m, 4H)	1.07 (s, 3H) 0.88 (s, 3H)	2.39 (s, 3H)	4.01 (q, 2H, $J=7.2$ Hz)	1.09 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)
<b>4m</b>	5.85 (s, 1H, NH)	7.21- 6.05 (m, 3H)	5.18 (s, 1H)	2.35- 2.39 (m, 4H)	1.13 (s, 3H) 1.03 (s, 3H)	2.25 (s, 3H)	4.12 (q, 2H, $J=7.0$ Hz)	1.24 (t, 3H, $J=7.0$ Hz)
<b>4n</b>	5.78 (s, 1H, NH)	7.32- 7.18 (m, 5H), 4.21- 4.11 (m, 2H)	4.70 (d, 1H, $J=6.0$ Hz)	2.18- 2.30 (m, 4H)	1.14 (s, 3H) 1.08 (s, 3H)	2.35 (s, 3H)	4.16 (q, 2H, $J=7.1$ Hz)	1.27 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)

**Tableau.I.6.** Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  des polyhydroquinoleines ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz) (Suite)

4o, 4p

PHQ	NH	Ar	C4-H	4CH <sub>2</sub>	4CH <sub>3</sub>
4o	8.48 (s, 1H, NH)	7.10- 6.78 (m, 4H), 3.72 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	5.24 (s, 1H)	2.35- 2.10 (m, 8H, 4 CH <sub>2</sub> )	1.25- 0.95 (m, 12H, 4CH <sub>3</sub> )
4p	12.00 (s, 1H, NH)	7.02 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 6.83 (d, 2H, 8.6 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	5.51 (s, 1H)	2.44- 2.18 (m, 8H, 2CH <sub>2</sub> )	1.24 (s, 6H) 1.12 (s, 6H)

**Tableau.I.7.** Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  des polyhydroquinoleines ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

PHQ	<u>C</u> OO	<u>C</u> OC	<u>C</u> arom	<u>C</u> (CO)	<u>C</u> (NH)	<u>CH</u> <sub>2</sub> CO	<u>CH</u> <sub>2</sub> C	2 <u>CH</u> <sub>3</sub>	<u>CH</u> <sub>3</sub>	O- <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	O- <u>CH</u> <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub>	<u>CH</u>	<u>C</u> <sub>q</sub>	<u>C</u> (Sub arom)
4g	167.7	196.1	147.3-115.5	105.7, 111.4	153.5, 150.2	50.8	40.4	27.0, 29.5	19.0	59.8	14.2	32.6	36.6	-
4h	167.6	195.8	144.3-127.3	106.1, 111.9	149.0, 144.3	50.7	40.8	27.1, 29.4	19.2	59.8	14.2	32.7	36.1	21.2
4i	176.6	195.9	143.5- 128.9	106.1, 113.2	148.8, 157.7	50.7	40.8	27.1, 29.5	19.2	59.8	14.2	32.6	35.7	55.2
4j	195.1	206.7	154.6- 114.3	106.2, 112.7	167.3, 177.4	50.4	40.1	28.6, 29.8	18.3	59.1	13.8	32.1	35.2	-
4k	167.2	195.6	143.8- 119.8	105.6, 111.7	148.5, 146.1	50.6	40.9	27.1, 29.4	19.4	59.9	14.2	32.7	36.3	-
4l	194.2	165.5	143.4- 121.4	109.6, 119.6	148.1, 146.5	49.5	39.6	26.4, 25.6	18.2	58.4	13.1	31.5	35.7	-
4m	195.6	167.4	144.3- 104.9	103.1	157.6, 150.6	51.4	39.7	27.6, 21.3	19.5	59.7	14.3	30.4	33.7	-
4n	194.5	166.4	143.7- 121.4, 108.6, 102.5	109.6, 119.3	148.1, 147.3	49.6	39.9	25.9, 28.4	18.2	58.6	13.2	31.5	32.5	-
4o	/	196.0	129.8- 115.8	113.2	157.5	47.0	46.4	29.7, 31.4	/	/	/	32.7	32.5	55.2
4p	/	194.5	151.2- 127.6	111.8	172.6	47.0	46.4	29.4, 31.2	/	/	/	32.9	32.7	55.3

*Partie*

---

*Expérimentale*

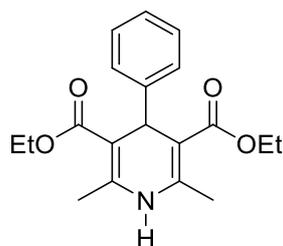
## I.7. Partie expérimentale

### - Mode opératoire général de la Synthèse des 1,4-dihydropyridines et polyhydroquinolines :

Un mélange d'aldéhyde (1) (2 mmol), acétoacétate d'éthyle (2) (4 mmol) (ou de dimédone dans le cas des polyhydroquinolines), ammonium acétate (3) (4 mmol) et *t*-butoxyde de potassium (10 mol %) est chauffé à 60 °C dans un milieu sans solvant pendant 1 à 10 heures (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). Le mélange réactionnel est ensuite versé sur l'eau froide tout en maintenant l'agitation pendant 10 min. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'eau glacée et purifié par recristallisation dans l'EtOH 95% pour offrir les 1,4-dihydropyridines et les polyhydroquinolines (4) avec 23-84 % et 65-94% de rendements respectivement.

Tous les composés ont été parfaitement caractérisés par leurs points de fusion, ainsi que par les spectroscopies IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C et sont tous en parfait accord avec les données décrites précédemment dans la littérature, pour ceux qui sont connus.

#### Synthèse de 4-phényl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle (4a)



(4a)

**Rendement = 48 %**

***T*<sup>°f</sup> = 158-160 °C**

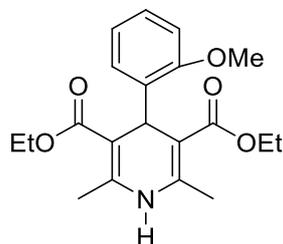
**Formule brute: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Masse moléculaire: 329.38 g.mol<sup>-1</sup>**

**IR (KBr):**  $\nu$  cm<sup>-1</sup> = 3335, 1692, 1651, 1490, 1239, 1122, 720 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.32-7.14 (m, 5H, CH), 5.71 (s, 1H, NH), 5.01 (s, 1H, CH), 4.11 (q, *J*=7.1, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.24 (t, *J*=7.1, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 167.6, 145.4, 143.8, 135.6, 128.4, 127.9, 104.2, 59.7, 39.6, 19.5, 14.2.

**Synthèse de 4-(2-méthoxyphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle (4b)**

**(4b)**

**Rendement = 23 %**

***T*<sup>°</sup>*f* = 141-143 °C**

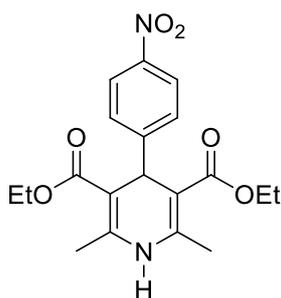
**Formule brute: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>. Masse moléculaire: 359.4 g.mol<sup>-1</sup>**

**IR (KBr): 3342, 1691, 1649, 1460 cm<sup>-1</sup>.**

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.25-7.11 (m, 4H, CH), 5.60 (s, 1H, NH), 4.95 (s, 1H, CH), 4.13 (q, *J*=7.1, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.21 (t, *J*=7.1, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 168.0, 157.2, 145.4, 143.8, 135.6, 128.4, 119.9, 103.3, 59.4, 55.2, 35.7, 19.4, 14.1.

**Synthèse de 4-nitrophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle (4c)**

**(4c)**

**Rendement = 36 %**

***T*<sup>°</sup>*f* = 130-132 °C**

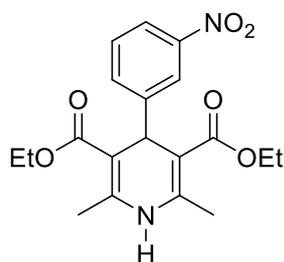
**Formule brute: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Masse moléculaire: 374.39 g.mol<sup>-1</sup>**

**IR (KBr): 3320, 1696, 1645, 1345, 1209 cm<sup>-1</sup>.**

**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8.14 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H, 2CH), 7.50 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H, 2CH), 6.16 (s, 1H, NH), 5.10 (s, 1H, CH), 4.13 (q,  $J=7.1$ , 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 2.35 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 1.23 (t,  $J=7.1$ , 6H, 2 $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 167.2, 154.3, 146.3, 143.8, 128.4, 123.7, 103.2, 60.5, 40.2, 19.5, 14.2.

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



**(4d)**

**Rendement = 31 %**

**$T^{\circ}f = 162-164$  °C**

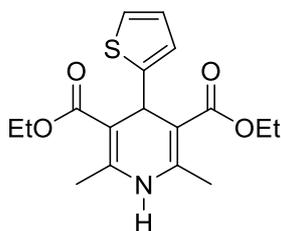
**Formule brute:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ . Masse moléculaire:  $374.39$  g.mol $^{-1}$**

**IR (KBr):** 3336, 1693, 1647, 1488, 1218, 1095  $\text{cm}^{-1}$ .

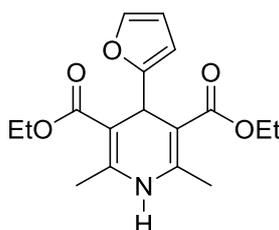
**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8.15 (s, 1H, CH), 8.03 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H, CH), 7.66 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, CH), 7.31 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H, CH), 6.20 (s, 1H, NH), 5.10 (s, 1H, CH), 4.12 (q,  $J=7.1$ , 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 2.36 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 1.33 (t,  $J=7.1$ , 6H, 2 $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 167.3, 150.0, 148.0, 145.3, 134.5, 128.6, 123.0, 121.2, 102.9, 59.9, 39.9, 19.3, 14.2.

**Synthèse de 4-(2-thiényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle (4e)**

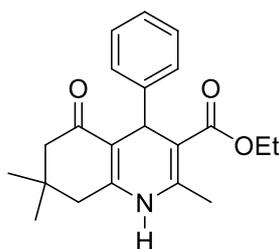


(4e)

**Rendement = 80 %*****T*<sup>°f</sup> = 171-173 °C****Formule brute: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S. Masse moléculaire: 335.12 g.mol<sup>-1</sup>**IR (KBr): 3421, 1647, 1512, 1485, 1213, 1115, 752 cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.06-6.79 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>), 6.55 (s, 1H, NH), 5.35 (s, 1H, CH), 4.16 (q, *J*=7.0 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.28 (t, *J*=7.0 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>).<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.5, 152.1, 145.0, 143.7, 126.3, 123.1, 103.3, 59.9, 34.3, 19.2, 14.3.**Synthèse de 4-(2-furyl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle (4f)**

(4f)

**Rendement = 84 %*****T*<sup>°f</sup> = 160-162 °C****Formule brute: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>. Masse moléculaire: 319.35 g.mol<sup>-1</sup>**IR (KBr): 3344, 1701, 1649, 1485, 1371, 1207, 1120, 727 cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.22 (s, 1H, NH); 6.22-5.94 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>), 5.20 (s, 1H, CH), 4.11 (q, *J*=7.1 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, 6H, *J*=7.1 Hz, 2CH<sub>3</sub>).<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.5, 158.7, 145.2, 140.8; 110.0, 104.4, 100.5, 59.8, 33.3, 19.4, 14.3.**Synthèse de 2,7,7-Triméthyl-5-oxo-4-phényl-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-quinoléine-3-carboxylate d'éthyle (4g)**



(4g)

Rendement = 73 %

$T^{\circ}f = 205-207^{\circ}C$

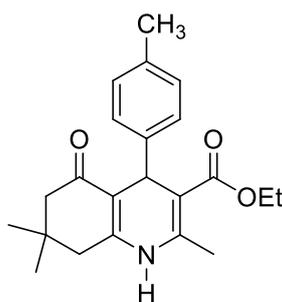
Formule brute:  $C_{21}H_{25}NO_3$ . Masse moléculaire:  $339.42 \text{ g.mol}^{-1}$

IR (KBr): 3293, 3058, 2958, 1676,  $1610 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 7.75 (s, 1H, NH), 7.34-7.08 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 5.07 (s, 1H, CH), 4.10 (q,  $J=7.1 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.22-2.10 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.23 (t,  $J=7.1 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 196.1, 167.7, 153.5, 150.2, 147.3, 144.4, 128.0, 126.7, 126.0, 115.5, 111.4, 105.7, 59.8, 50.8, 40.4, 36.6, 32.6, 29.5, 27.0, 19.0, 14.2.

**Synthèse de 2,7,7-triméthyl-5-oxo-4-p-tolyl-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle (4h)**



(4h)

Rendement = 92 %

$T^{\circ}f = 260-262^{\circ}C$

Formule brute:  $C_{22}H_{27}NO_3$ . Masse moléculaire:  $353.45 \text{ g.mol}^{-1}$

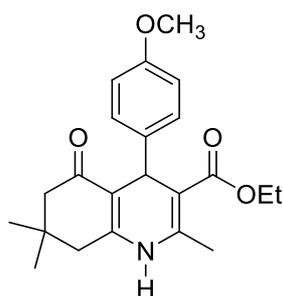
IR (KBr): 3294, 3058, 2955, 1645, 1610, 1485,  $1218 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 7.21 (d, 2H,  $J=8.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.01 (d,  $J=8.1 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.87 (s, 1H, NH), 5.02 (s, 1H, CH), 4.04 (q,  $J=7.1 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.26 (s,

3H, CH<sub>3</sub>), 2.32-2.18 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.24 (t, 3H, J=7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ: 195.8, 167.6, 149.0, 144.3, 143.7, 135.4, 128.6, 127.8, 127.3, 111.9, 106.1, 77.5, 76.5, 59.8, 50.7, 40.8, 36.1, 32.7, 29.4, 27.1, 19.2, 14.2.

**Synthèse de 4-(4-méthoxyphényl)-2,7,7-triméthyl-5-oxo-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle (4i)**



**(4i)**

**Rendement = 85 %**

**Solide jaune**

***T*<sup>°f</sup> = 256-258 °C**

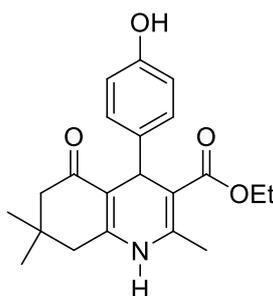
**Formule brute: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>. Masse moléculaire: 369.45 g.mol<sup>-1</sup>**

**IR (KBr):** 3449, 3348, 3101, 2978, 1647, 1489, 1207 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ:** 7.23 (d, 2H, *J*=6.7 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.8 (s, 1H, NH); 6.75 (d, 2H, *J*=6.7, CH); 5.00 (s, 1H, CH), 4.08 (q, 2H, *J*=7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28-2.17 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz,) δ:** 195.9, 167.6, 157.7, 148.8, 143.5, 139.7, 133.0, 128.9, 113.2; 106.1, 59.8; 50.7, 40.8, 35.7, 32.6, 29.5, 27.1, 19.2, 14.2.

**Synthèse de 4-(4-hydroxyphényl)-2,7,7-triméthyl-5-oxo-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle (4j)**



(4j)

Rendement = 94 %

$T^{\circ}f = 232-234\text{ }^{\circ}C$

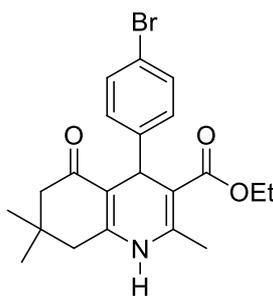
Formule brute:  $C_{21}H_{25}NO_4$ . Masse moléculaire:  $355.42\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (KBr): 3334, 3125, 2978, 1687, 1495,  $1234\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz)  $\delta$ : 7.55 (d, 2H,  $J=16.9\text{ Hz}$ , OH), 7.28 (s, 1H, NH); 6.84 (d, 2H,  $J=8.5\text{ Hz}$ , CH), 6.37 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H, CH), 4.72 (s, 1H, CH), 3.81 (q, 2H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.90-1.78 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 0.91 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 206.7, 195.1, 177.4, 167.3, 154.6, 138.8, 128.6, 114.3; 59.1, 50.4, 40.1, 35.2, 32.1, 30.2, 29.8, 28.6, 18.3, 13.8.

Synthèse de 4-(4-bromophényl)-2,7,7-triméthyl-5-oxo-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle (4k)



(4k)

Rendement = 94 %

$T^{\circ}f = 251-253\text{ }^{\circ}C$

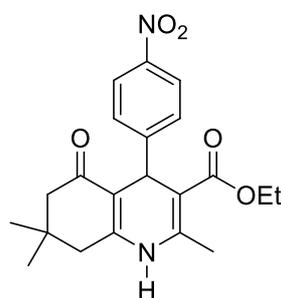
Formule brute:  $C_{21}H_{24}NO_3\text{Br}$ . Masse moléculaire:  $417.09\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (KBr): 3272, 3210, 3061, 2968,  $1648\text{ cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ:** 8.50 (d, 2H, *J*=8.5Hz, CH), 7.20 (d, 2H, *J*=8.5Hz, CH), 6.42 (s, 1H, NH); 5.03 (s, 1H, CH), 4.08 (q, 2H, *J*=7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.29-2.12 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ:** 195.6, 167.2, 148.5, 146.1, 143.8, 130.9, 129.8, 119.8, 111.7, 105.6, 59.9, 50.6, 40.9, 36.3, 32.7, 29.4, 27.1, 19.4, 14.2.

**Synthèse de 4-(4-nitrophényl)-2,7,7-triméthyl-5-oxo-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-quinoléine-3-carboxylate d'éthyle (4l)**



**(4l)**

**Rendement = 90 %**

***T*<sup>o</sup>*f* = 240-242 °C**

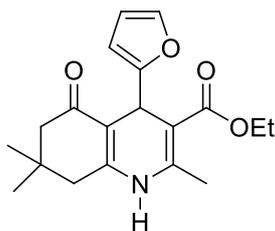
**Formule brute: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Masse moléculaire: 384.42 g.mol<sup>-1</sup>**

**IR (KBr):** 3505, 3248, 3185, 2450, 1667, 1485, 1207 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ:** 8.30 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 7.45 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 6.05 (s, 1H, NH); 5.08 (s, 1H, CH), 4.01 (q, 2H, *J*=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27-2.01 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.09 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

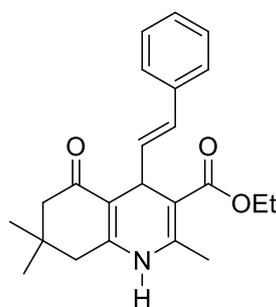
**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ:** 194.2, 165.5, 148.1, 146.5, 143.4, 133.5, 127.8, 121.4, 119.6, 109.6, 58.4, 49.5, 39.6, 35.7, 31.5, 26.4, 25.6, 18.2, 13.1.

**Synthèse de 4-(furyl)-2,7,7-triméthyl-5-oxo-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-quinoléine-3-carboxylate d'éthyle (4m)**

**(4m)****Rendement = 72%*****T*<sup>°f</sup> = 246-248 °C****Formule brute: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Masse moléculaire: 329.38 g.mol<sup>-1</sup>****IR (KBr):** 3349, 3148, 2878, 1659, 1489, 1209 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ:** 7.21- 6.05 (m, 3H), 5.85 (s, 1H, NH), 5.18 (s, 1H, CH), 4.12 (q, 2H, *J*=7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35-2.39 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.24 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

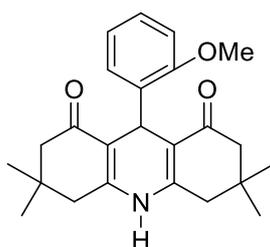
**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ:** 195.6, 167.4, 157.6, 150.6, 144.3, 130.9, 129.8, 104.9, 103.1, 59.7, 51.4, 39.7, 33.7, 30.4, 27.6, 21.3, 19.5, 14.3.

**Synthèse de 4-(styryl)-2,7,7-triméthyl-5-oxo-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-quinoléine-3-carboxylate d'éthyle (4n)**
**(4n)****Rendement = 65 %*****T*<sup>°f</sup> = 206-208 °C****Formule brute: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>. Masse moléculaire: 365.46 g.mol<sup>-1</sup>****IR (KBr):** 3349, 3170, 2968, 1747, 1651, 1207 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ:** 7.32- 7.18 (m, 5H), 4.21- 4.11 (m, 2H), 5.78 (s, 1H, NH); 4.70 (d, 1H, *J*=6.0 Hz, CH), 4.16 (q, 2H, *J*=7.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.18-2.30 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 194.5, 166.4, 148.1, 147.3, 143.7, 130.8, 126.7, 125.4, 124.9, 121.8, 119.3, 109.6, 102.5, 58.6, 49.6, 40.9, 39.9, 31.5, 32.5, 28.4, 25.9, 18.2, 13.2.

**Synthèse de 3,3,6,6-tétraméthyl-9-(2-méthoxyphényl)-3,4,6,7,9,10-hexahydro-2H,5H-acridine-1,8-dione (4o)**



**(4o)**

**Rendement = 76 %**

***T*<sub>f</sub> = 183-185 °C**

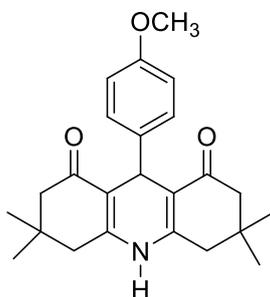
**Formule brute: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>. Masse moléculaire: 379.48 g.mol<sup>-1</sup>**

**IR (KBr): 3396, 1643, 1095, 1026 cm<sup>-1</sup>.**

**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.48 (s, 1H, NH); 7.10-6.78 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 5.24 (s, 1H), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.35-2.10 (m, 8H, 4 $\text{CH}_2$ ), 1.25-0.95 (m, 12H, 4 $\text{CH}_3$ ).**

**$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz)  $\delta$ : 196.0, 157.5, 129.8, 128.9, 115.8, 113.2, 55.2, 47.0, 46.4, 32.7, 32.5, 31.4, 29.7.**

**Synthèse de 3,3,6,6-tétraméthyl-9-(4-méthoxyphényl)-3,4,6,7,9,10-hexahydro-2H, 5H-acridine-1,8-dione (4p)**



**(4p)**

**Rendement = 87 %**

***T*<sub>f</sub> = 249-251 °C**

**Formule brute: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Masse moléculaire: 379.48 g.mol<sup>-1</sup>**

**IR (KBr):** 3423, 1643, 1045, 1014 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ:** 12.00 (s, 1H, NH); 7.02 (d, 2H, *J*=8.6 Hz, H<sub>Ar</sub>); 6.83 (d, *J*=8.6 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>); 5.51 (s, 1H); 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.44-2.18 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>); 1.24 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1.12 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz) δ:** 194.5; 172.6; 151.2, 146.3, 129.3, 127.6, 111.8, 55.3, 47.0, 46.4, 32.9, 32.7, 31.2, 29.4.

## **I.8. Conclusion:**

Dans ce premier chapitre, après avoir passé en revue les intérêts biologiques ainsi que les méthodes de préparation les plus significatives rapportées dans la littérature, nous avons étudié l'effet catalytique du *t*-butoxyde de potassium sur la réaction de Hantzsch et nous avons proposé une procédure simple, efficace de synthèse des 1,4-dihydroxydihydropyridines et des polyhydroquinoléines. Il s'agit d'une polycondensation, d'une part, d'un dérivé du benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium en présence de 10 mol% du *t*-butoxyde de potassium pour la préparation des dihydropyridines et d'autre part entre un dérivé du benzaldéhyde, la dimédone, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium en présence de 10 mol% du *t*-butoxyde de potassium pour la préparation des polyhydroquinoléines.

Dans tous les cas nous avons obtenu les produits attendus avec de bons rendements qui ont été caractérisés par les méthodes usuelles d'analyse.

## *Chapitre II*

---

# *Synthèse des tetrahydropyridines catalysé par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$*

# *INTRODUCTION*

---

## II.1. Introduction

L'assemblage rapide pour une diversité moléculaire est un objectif majeur de la chimie organique de synthèse et l'un des moyens clé de la découverte moderne de médicaments. Une approche pour remédier à ce problème implique le développement de réactions multicomposants (MCRs), qui ont connu un engouement dans la communauté de chimie organique à cause de leurs avantages par rapport aux synthèses multi-étapes, et qui ont émergé comme un outil puissant pour la construction de nouvelles structures moléculaires complexes. <sup>(4)</sup> Les MCRs impliquent une réaction en une seule étape " One Pot" de trois composants ou plus de telle sorte à obtenir un produit contenant la plupart des atomes présents dans les produits de départ. <sup>(124)</sup>

La pyridine et ses dérivés partiellement ou totalement insaturés, nommés tétrahydropyridines, dihydropyridines et pipéridines naturels ou de synthèse, présentent des intérêts certains pour les industries pharmaceutiques, agrochimiques et chimiques. <sup>(125)</sup>

Ainsi, le cycle piperidine est un motif commun dans plusieurs produits naturels biologiquement actifs, <sup>(126)</sup> où il y a des centaines de références dans la littérature, y compris les brevets, qui utilisent ces composés dans les recherches médicales. <sup>(127)</sup> Parmi ces composés, les piperidines 1,4-disubstituées sont d'une importance particulière, certains sont déjà utilisés comme des médicaments, <sup>(128)</sup> par exemple le Donepezil **2.1** est employé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, tant dis que Sertindole **2.2** et le Risperidone **2.3** sont préconisés pour le traitement de la schizophrénie. (Figure **2.1**)

---

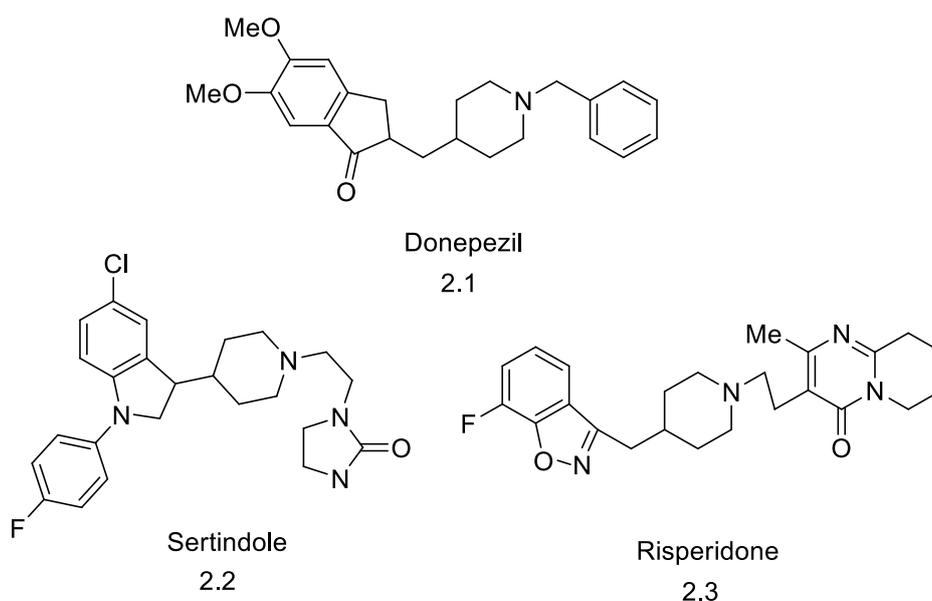
<sup>124</sup> N.M. Evdokimov, L. V. Magedov, A.S. Kireev, A. Kornienko, *Org. Lett.* **2006**, 8, 899.

<sup>125</sup> a) G. D. Henry, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6043; b) A.-L. Blayo, S. Le Meur, D. Grée, R. Grée, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 471.

<sup>126</sup> P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 2nd ed.; Wiley: New York, **2002**. 307; b) A. R. Pinder, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 491; c) C. Viegas, J. V. S. Bolzani, M. Furlan, E. J. Barreiro, M. C. M. Young, D. Tomazela, M. N. Eberlin, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 908.

<sup>127</sup> a) J. Breman, A. Egan, G. Keusch, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2001**, 64, iv; b) P. S. Watson, B. Jiang, B. Scott, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679.

<sup>128</sup> a) J. P. Yevich, F. D. Yocca, *Curr. Med. Chem.* **1997**, 4, 295; (b) Y. Yamanishi, H. Ogura, T. Kosasa, *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, **2000**, 45, 1047; (c) S. Targum, J. Zboroaski, M. Henry, P. Schmitz, T. Seebree, B. Wallin, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1995**, 5, 4.

**Figure 2.1**

Plusieurs méthodes conventionnelles, telles que la réaction de Diels-Alder, les réactions intramoléculaires de Michael, la réaction de Manich intramoléculaire sur les ions iminium et la cyclisation aza-Prins ont été rapportées pour la synthèse des piperidines.<sup>(129)</sup> Cependant, ces méthodes souffrent d'inconvénients tels que les rendements faibles et les synthèses multi-étapes. D'autre part, le couplage en une seule étape entre un aldéhyde, une amine et un composé 1,3-dicarbonylé représente une approche directe pour leurs synthèses.

Le premier rapport sur la synthèse de piperidines hautement fonctionnalisées à partir des aldéhydes aromatiques, amines aromatique et les  $\beta$ -cétocesters a été réalisée par T. Bohm et coll. en 1943,<sup>(130)</sup> où ils ont prédit une structure légèrement différente pour leurs produits. La structure juste de ces composés a été décrite plus tard correctement par R. Haller et son équipe en 1974.<sup>(131)</sup>

Récemment une variété de méthodes améliorées sous diverses conditions a été rapportée y compris l'utilisation de tétrabutylammonium tribromide (TBATB), bromodiméthylsulfonium

<sup>129</sup> a) K. Takasu, N. Shindoh, H. Tokuyama, M. Ihara, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11900; b) M. Sales, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5773; c) S. Fustero, D. Jiménez, J. Moscardó, S. Catalán, C. del Pozo, *Org. Lett.* **2007**, 9, 52, 83; d) M. S. R. Murty, K. R. Ram, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1141.

<sup>130</sup> T. Bohn, W. Stocker, *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft*, **1943**, 281, 62.

<sup>131</sup> R. Haller, R. Kohlmorgen, W. Haensel, *Arch. Pharm.* **1974**, 307, 418.

bromide (BDMS),  $\text{InCl}_3$  et le *L*-proline/TFA<sup>(132,133)</sup> et d'autres méthodes dont nous allons citer quelques unes dans la première partie de ce chapitre, ainsi que les propriétés biologiques les plus importantes de cette classe de composés.

## II.2. Intérêts biologiques des Pipéridines et tétrahydropyridines

Les pipéridines ou tétrahydropyridines et leurs analogues sont largement répandus dans plusieurs produits naturels, des molécules biologiquement actives et des produits chimiques organiques fins.<sup>(134)</sup> Divers composés contenant le motif structural pipéridine sont doués d'activité anti-hypertensive,<sup>(135)</sup> antibactérienne,<sup>(136)</sup> anti-convulsivante et anti-inflammatoire.<sup>(137)</sup>

Dans ce qui suit, nous allons rapporter quelques activités biologiques et pharmacologiques des tétrahydropyridines.

### II.2.1. Les pipéridines, des agents antihypertensifs et antidépresseurs

S. Petit et coll.<sup>(136)</sup> ont rapporté une étude de la relation structure-activité effectuée sur une série de 3,4-diarylpipéridines selon la méthode élaborée par Topliss,<sup>(138)</sup> où ces molécules ont montré des propriétés psychotropes intéressantes (des psychostimulants, et antidépresseurs), qui ont été mis en évidence par ce groupe en 1991.

---

132

a) A. T. Khan, M. Lal, M. M. Khan, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4419; b) A. T. Khan, T. Parvin, L. H. Choudhury, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8398.

133

a) P. A. Clarke, A. V. Zaytzev, A. C. Whitwood, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5209; b) M. Misra, S. K. Pandey, V. P. Pandey, J. Pandey, R. Tripathie, R. P. Tripathie, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 625.

134

a) A. D. Elbein, R. Molyneux, In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; S. W. Pelletier, Ed.; John Wiley & Son: New York, NY, **1987**; Vol. 57; b) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 435; c) J. W. Daly, T. F. Spande, H. M. Garraffo, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1556.

135

S. Petit, J. P. Nallet, M. Guillard, J. Dreux, R. Chermat, M. Poncelet, C. Bulach, P. Simon, C. Fontaine, M. Barthelmebs, J. L. Imbs, *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 19.

136

Y. Zhou, V. E. Gregor, B. K. Ayida, G. C. Winters, Z. Sun, D. Murphy, G. Haley, D. Bailey, J. M. Froelich, S. Fish, S. E. Webber, T. Hermann, D. Wall, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1206.

137

H. Bin, A. M. Crider, J. P. Stables, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 265.

138

a) J.G. Topliss, *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 1006; b) J.G. T opliss, Y.C. Martin, *Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design*. Academic Press NY, **1975**, 1 c) Topliss J.G. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 463.

Les pipéridines ont été synthétisées à partir de pipéridinones, en utilisant l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther ou le dioxane et le complexe diborane-tétrahydrofurane dans le THF. <sup>(139)</sup> L'étude menée par ce groupe a été effectuée sur des souris, où des tests ont été réalisés pour la détermination d'une part de l'effet psychostimulant, et d'autre part l'effet antidépresseur. Le composé **2.4** faiblement toxique qui est sous forme de chlorhydrate s'est avéré le produit ayant une activité antidépressive puissante, en le comparant à des antidépresseurs de référence.

La série de composés a été aussi testée pour l'activité vasodilatatrice et le composé **2.5** a montré une action vasodilatatrice intéressante, par ailleurs les composés **2.4** et **2.6** ont montré une activité vasodilatatrice, cependant cette dernière n'était pas assez intense. (Figure 2.2)

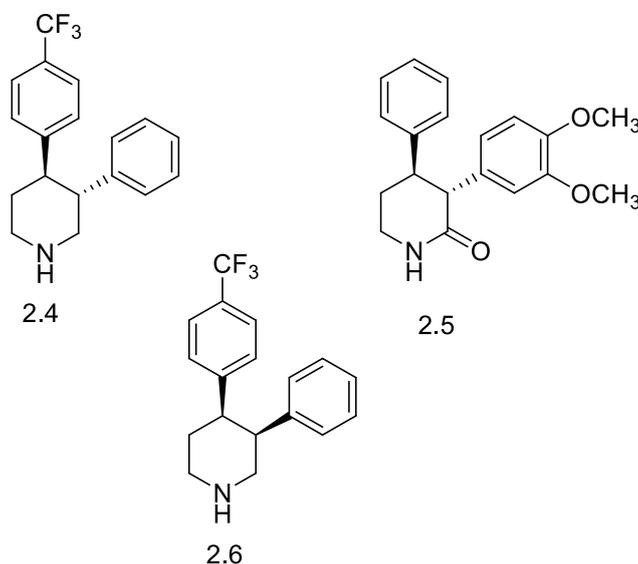


Figure 2.2

D'après cette étude, on remarque que la configuration ainsi que la forme (base, chlorhydrate ou maléate) des pipéridines testées sont les paramètres principaux qui influent sur l'activité antidépressive de ces molécules.

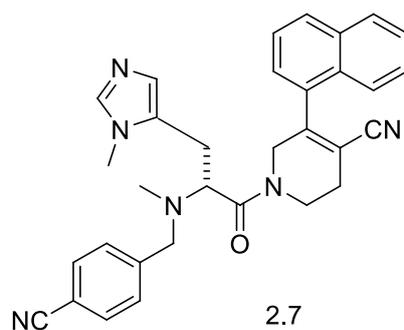
### II.2.2. Les tétrahydropyridines et l'activité anticancéreuse

Les inhibiteurs de farnésyltransférase FT sont très efficaces contre une variété de tumeurs dans des modèles murins de cancer, et les essais cliniques pour évaluer ces agents

<sup>139</sup> S. Petit, JP. Nallet, M. Guillard, J. Dreux, R. Chermat, M. Poncelet C. Bulach, P. Simon, *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 641.

chez l'homme sont en cours. Dans l'effort de développer de nouveaux inhibiteurs de la farnésyltransférase, S. L. Gwaltney et coll. <sup>(140)</sup> ont découvert des aryles tétrahydropyridines biodisponibles qui sont puissantes dans une culture cellulaire.

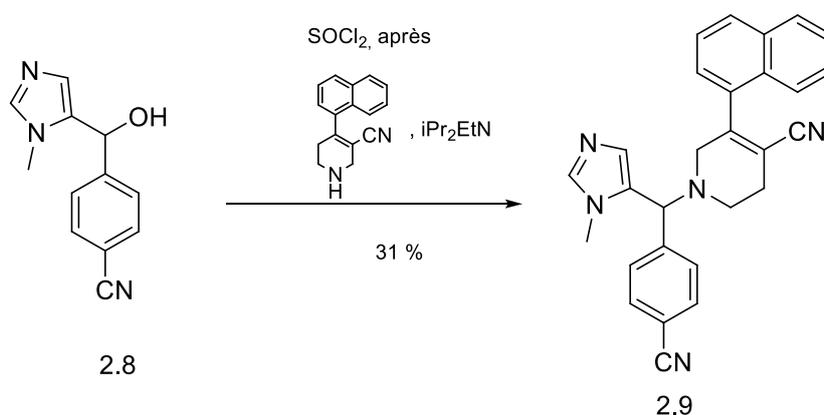
Le meilleur composé identifié dans le travail précédent est le dérivé d'histidine **2.7** (Figure **2.3**).



**Figure 2.3**

Ce composé est puissant et sélectif pour FT, mais souffre de la perte de la puissance dans le dosage cellulaire. Dans l'effort d'améliorer ce composé, ce groupe a examiné plusieurs autres séries de tétrahydropyridines.

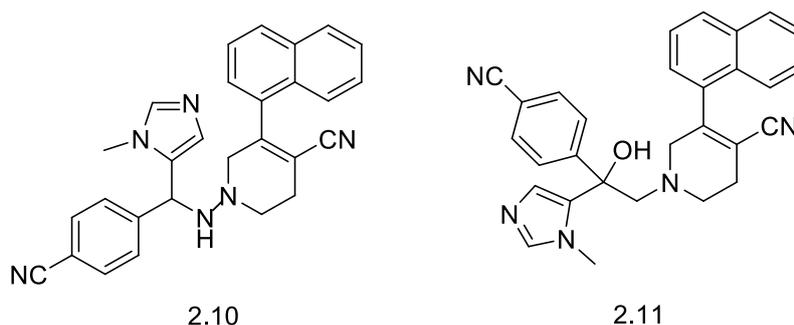
L'un des composés d'une série préparée était le composé **2.9**. Ce composé a été synthétisé par une alkylation de la tétrahydropyridine avec le chlorure secondaire dérivé du composé **2.8**, et a été aussi puissant dans le dosage cellulaire ; cependant ce composé n'était pas aussi sélectif que les composé rapporté précédemment. (Schéma **2.1**)



<sup>140</sup> S. L. Gwaltney, II, S. J. O'Connor, L. T. J. Nelson, G. M. Sullivan, H. Imade, W. Wang, L. Hasvold, Q. Li, J. Cohen, W.-Z. Gu, S. K. Tahir, J. Bauch, K. Marsh, S.-C. Ng, D. J. Frost, H. Zhang, S. Muchmore, C. G. Jakob, V. Stoll, C. Hutchins, S. H. Rosenberg, H. L. Sham, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1363.

**Schéma 2.1**

Après examen de la SAR (Relation Structure-Activité) pour les composés ainsi, ce groupe a constaté que les composés **2.9** et **2.10** sont deux meilleurs. Alors, avec cette idée, ils ont cherché à préparer un hybride de ces composés en utilisant un éthylène liant. Ceci a été accompli en préparant l'alcool tertiaire **2.11** (Figure 2.4)

**Figure 2.4**

Ce composé a montré une activité impressionnante dans les essais enzymatiques et cellulaires et est d'environ 1 000 fois plus sélectif pour FT sur le GeranylGeranylTransfèrese-I (GGT-I). Ce composé démontre également de bonnes propriétés pharmacocinétiques avec une biodisponibilité orale de 57% et une demi-vie de 1,7 h chez les chiens.

**II.2.3. Les tétrahydropyridines et l'activité antibactérienne**

La résistance bactérienne aux antibiotiques est en hausse et représente une menace médicale mondiale. Dans les hôpitaux aux États-Unis, environ deux millions de patients par an sont infectées. <sup>(141)</sup> La majorité de ces agents pathogènes nosocomiaux sont résistants à au moins un antibiotique et cela se traduit par environ 90 000 décès par an; un nombre qui a augmenté 7 fois au cours de la dernière décennie. Cela nécessite le développement de nouveaux antibiotiques avec de nouveaux mécanismes d'action. <sup>(142)</sup>

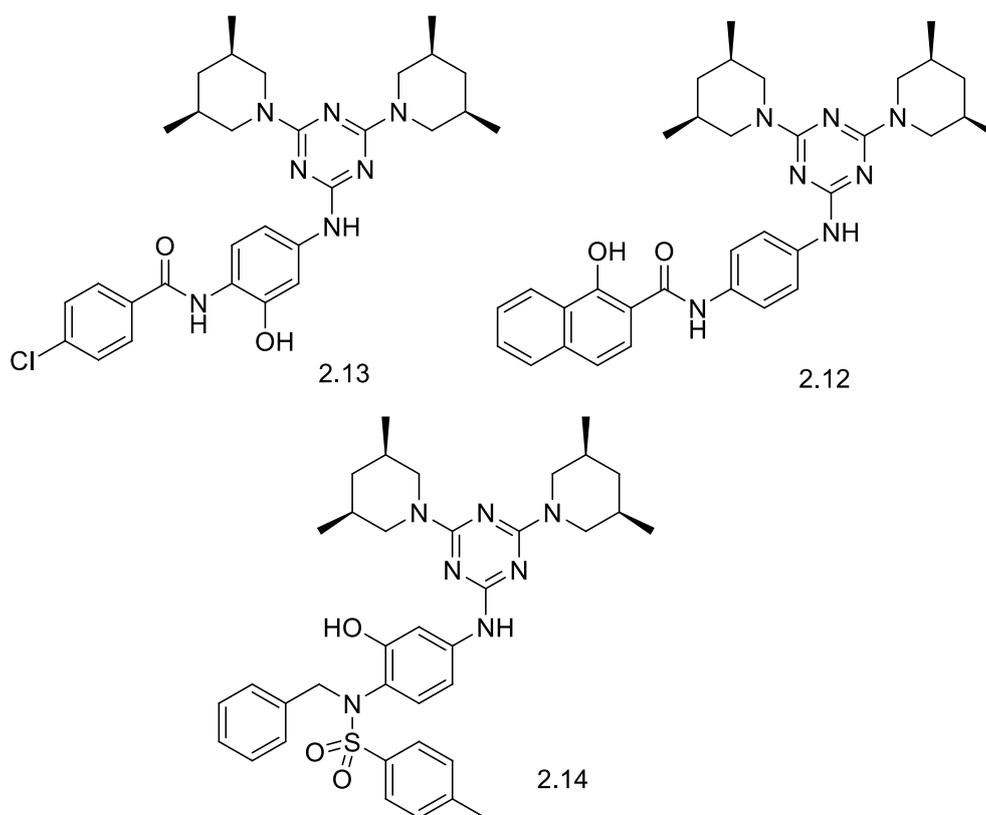
Les antibiotiques aminosides ciblent une boucle interne de l'ARN dans le site de décodage ribosomique bactérien. C'est dans ce cadre que s'inscrit le travail rapporté par Y.

<sup>141</sup> National Institute of Allergy and Infectious Disease fact sheet, April 2006.

<sup>142</sup> a) C. A. DeRyke, D. Maglio, D. P. Nicolau, *Exp. Opin. Pharmacother.* **2005**, 6, 873; b) L. B. Rice, *Am. J. Infect. Control*, **2006**, 34, S11.

Zhou et coll. <sup>(13)</sup> Ce groupe a décrit la synthèse et la RSA de nouveaux dérivés de 3,5-diamino-pipéridine comme des aminoglycosides mimétiques, et a montré qu'ils agissent comme des inhibiteurs de la traduction bactérienne et la croissance.

Les résultats présentés par ce groupe montrent que les composés **2.12**, **2.13**, **2.14** sont des inhibiteurs actifs et puissants, notant que le remplacement d'un groupe amino par un groupement hydroxyle sur le cycle pipéridine réduit légèrement l'activité en comparaison aux substitutions « diamino ». (Figure 2.5)



**Figure 2.5**

Ces résultats montrent que la substitution symétrique représente une configuration optimale pour les inhibiteurs de traduction bactérienne et de croissance.

## II.2.4. Autres activités des tétrahydropyridines

Les dérivés de tétrahydropyridine THP ont suscité l'espérance des chercheurs, comme étant des ingrédients pharmaceutiques, tout particulièrement dans le traitement des symptômes de troubles neuropsychiatriques, en raison de leurs similitudes structurales avec la classe des composés contenant de la pipéridine, actuellement sur le marché tels que le ritalin **2.15**<sup>(143)</sup> et la rispéridone **2.16**<sup>(144)</sup>. (Figure 2.6)

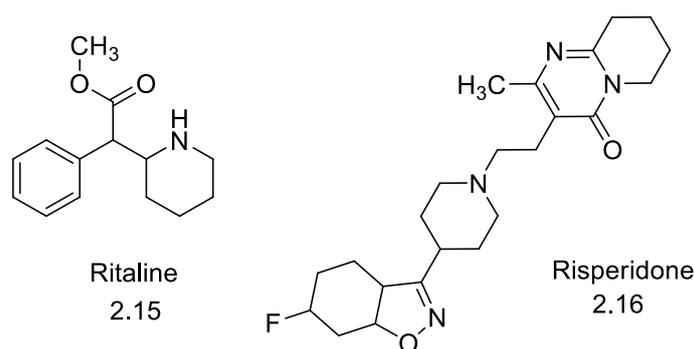


Figure 2.6

Le dropéridol **2.17**<sup>(145)</sup> et tazomeline **2.18**<sup>(146)</sup> sont des exemples de THP connus qui sont efficaces comme agents antiémétiques (Ils sont utilisés dans le traitement des nausées et des vomissements, du hoquet et du reflux gastro-oesophagien) et anti-psychotiques dans le traitement des maladies des dysfonctionnements cognitifs, tels que la maladie d'Alzheimer et la schizophrénie<sup>(147)</sup>. (Figure 2.7)

<sup>143</sup> a) R. Meier, F. Gross, J. Tripod, *Klinische Wochenschrift*, **1954**, 32, 19–20: 445; b) D. J. Heal, D. M. Pierce, *CNS Drugs*, **2006**, 20, 713.

<sup>144</sup> K. Komossa, C. Rummel-Kluge, S. Schwarz, F. Schmid, H. Hunger, W. Kissling, S. Leucht, *Cochrane Database Syst. Rev. (Online) (1)*: **2011**, CD006626 ([doi:10.1002/14651858.CD006626.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006626.pub2)).

<sup>145</sup> S. J. Peroutka, S.H. Synder, *Am. J. Psych.* **1980**, 137, 1518.

<sup>146</sup> a) C. J. Langmead, J. Watson, C. Reavill, *Pharmacol. Ther.* **2008**, 117, 232; b) A. D. Korczyn, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2000**, 9, 2259.

<sup>147</sup> a) K. B. Domino, E. A. Anderson, N. L. Polissar, K. L. Posner, *Anesth. Analg.* **1999**, 88, 1370; b) M. D. Mashkovskii, R. G. Glushkov, *Pharm. Chem. J.* **2001**, 35, 179.

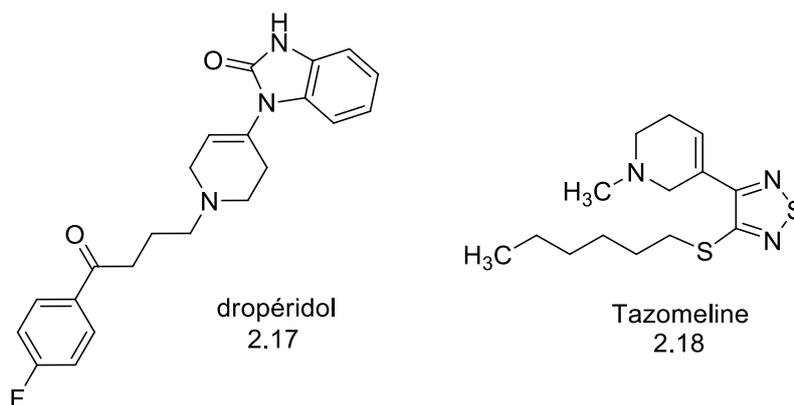


Figure 2.7

Le développement de nouveaux agents pharmaceutiques, **GTS-21** 2.19 (pour la maladie d'Alzheimer)<sup>(148)</sup> et **Ro10-5824** 2.20 (pour les troubles du système nerveux central)<sup>(149)</sup>, a récemment été accompli par la modification ciblée de noyau THP. (Figure 2.8)

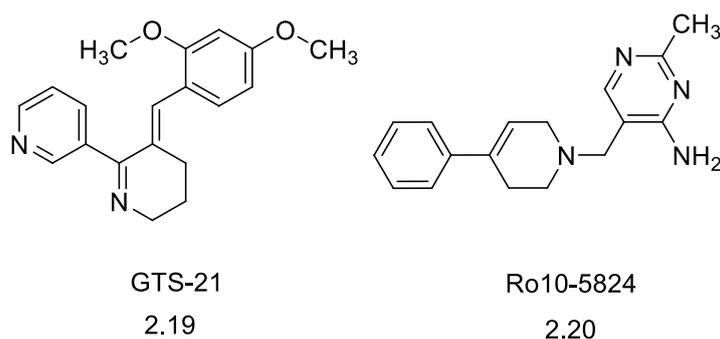


Figure 2.8

<sup>148</sup> a) H. Kitagawa, T. Takenouchi, R. Azuma, K. A. Wesnes, W. G. Kramer, D. E. Clody, A. L. Burnett, *Neuropsychopharmacol.* **2003**, 28, 542; b) C. A. Briggs, D. J. Anderson, J. D. Brioni, J. J. Buccafusco, M. J. Buckley, J. E. Campbell, M. W. Decker, D. Donnelly-Roberts, R. L. Elliott, M. Gopalakrishnan, M. W. Holladay, Y. H. Hui, W. J. Jackson, D. J. Kim, K. C. Marsh, A. O'Neill, M. A. Prendergast, K. B. Ryther, J. P. Sullivan, S.P. Arneric, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1997**, 57, 231.

<sup>149</sup> a) S. B. Powell, M. P. Paulus, D. S. Hartman, T. Godel, M. A. Geyer, *Neuropharmacol.* **2003**, 44, 473; b) A. N. Tancredi, P. Heusler, J. C. Martel, A. M. O'rmire, N. Leduc, D. Cussac, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2008**, 11, 293.

### II.3. Méthodes de synthèse des tétrahydropyridines

Le spectre d'activités biologiques et pharmacologiques, multidirectionnel et intéressant présenté par les THP a suscité beaucoup d'attention.<sup>(150)</sup> Par conséquent, un certain nombre de méthodes ont été développées impliquant une variété de techniques de cyclisation.<sup>(151)</sup>

Dans cette partie de ce deuxième chapitre, nous rapportons les plus importantes méthodes de synthèse des dérivés de la tétrahydropyridine ou pipéridine hautement fonctionnalisés.

Une synthèse chirale, courte et efficace des dérivés de 6-aryl-5-phénylsulfonyl-1,2,5,6-tétrahydropyridine a été accomplie et rapportée par T. Balasubramanian et A. Hassner.<sup>(152)</sup> Les composés synthétisés par cette méthode ont été obtenus avec des rendements modérés et une bonne sélectivité. (Schéma 2.2)

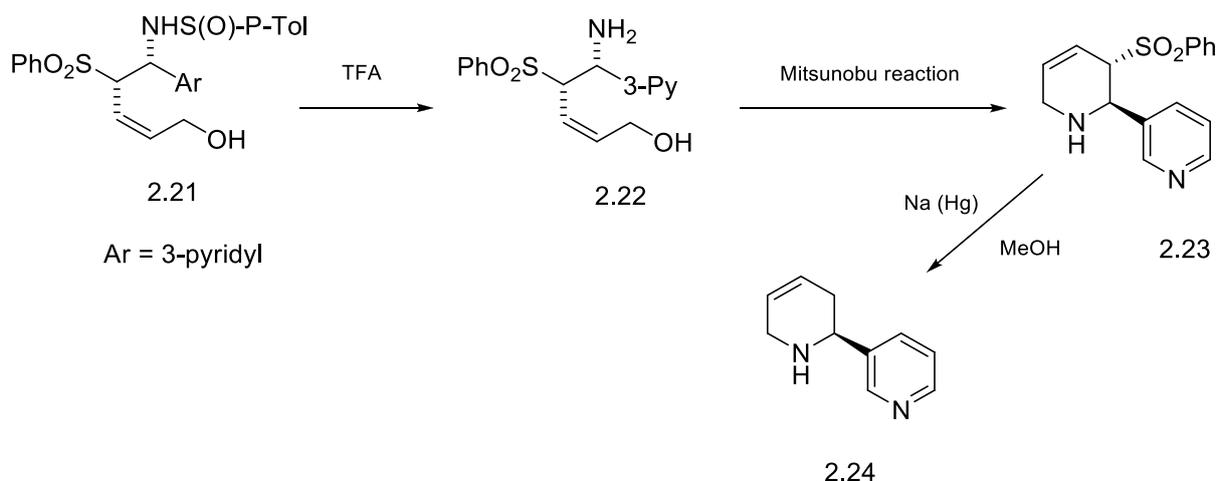


Schéma 2.2

La synthèse des dérivés de tétrahydropyridine décrite ici, donne un seul stéréoisomère selon une réaction à trois étapes à partir du 4-phénylsulfonyl *cis*-but-2-èn-1-ol aisément

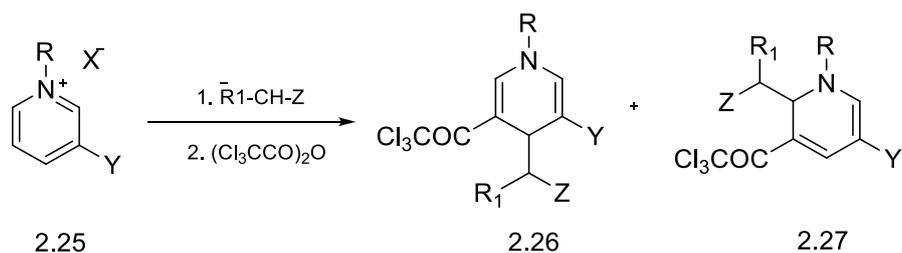
<sup>150</sup> a) J. Esquivias, R. G. Arrayas, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1480; b) X.-F. Zhu, J. Lan, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4716; c) A. Takemiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6042; d) M. Amat, O. Bassas, M. A. Pericàs, P. Pasto, J. Bosch, *Chem. Commun.* **2005**, 1, 1327; e) R. Martín, C. Murruzzu, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2325.

<sup>151</sup> f) A. T. Khan, M. M. Khan, K. K. R. Bannuru, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 7762.

<sup>152</sup> T. Balasubramanian, A. Hassner, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 2201.

accessible et l'aryl sulfinimine chiral, qui a été préalablement préparé. Le dérivé de tétrahydropyridine **2.23** a été obtenu avec 70 % de rendement après modification du mode d'addition dans la réaction de Mitsunobu effectuée sur le composé **2.22**.

L'ajout d'une série de nucléophiles carbonés stabilisés aux sels 3-acyl-1-alkylpyridines **2.25** suivi d'une acylation des intermédiaires dihydropyridines avec l'anhydride trichloroacétique a été étudié et rapporté par M.-L. Bannasar et coll.<sup>(153)</sup> (Schéma 2.3)

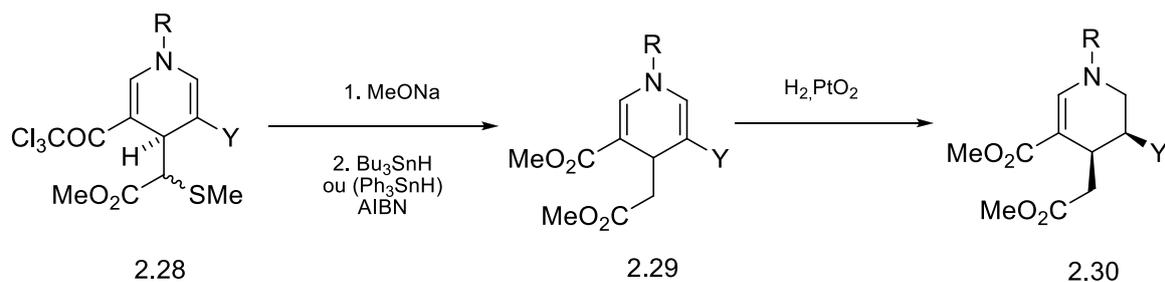


**Schéma 2.3**

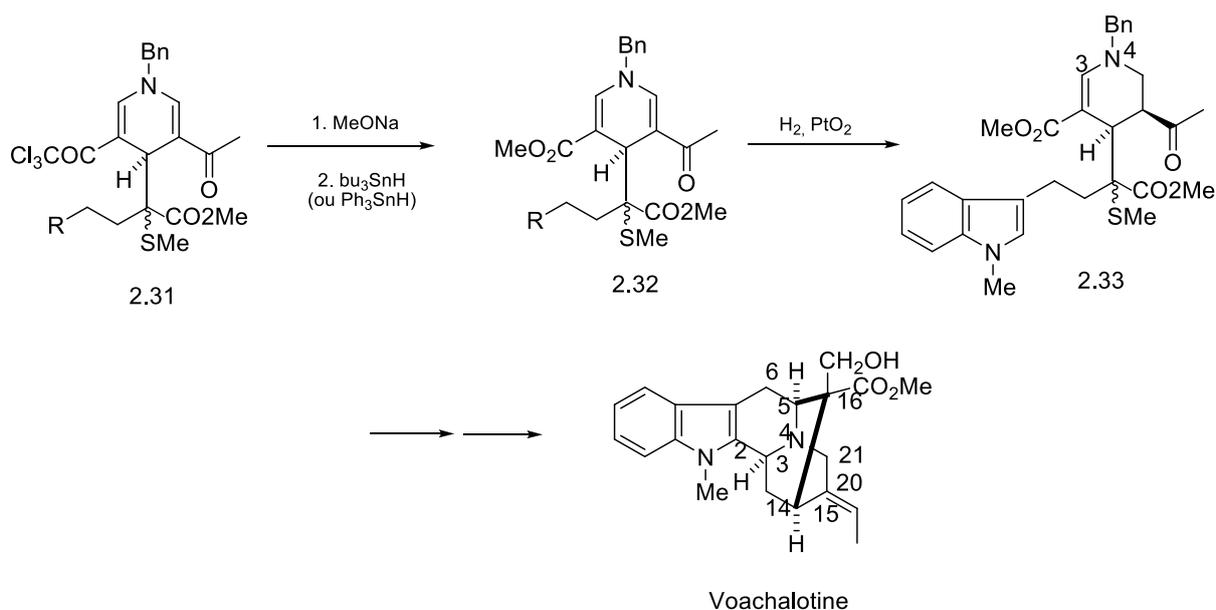
Les adduits **2.26** résultants de l'addition de l'énolate  $\alpha$ -(méthylsulfanyl) ester ont été convertis en 1,2,3,4-tétrahydropyridines synthétiquement utiles portant des substituants fonctionnalisés en positions 3,4 et 5, selon une procédure simple et courte.

Comme le montre le schéma **2.4** dans le premier cas, les  $\alpha$ -(méthylsulfanyl)1,4-dihydropyridine-4-acétates **2.28** ont été convertis en tétrahydropyridines correspondantes **2.30**. La conversion du groupement méthoxycarbonyle par réaction de type haloforme avec du méthylate de sodium dans du méthanol, suivie d'une désulfuration radicalaire avec  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (ou  $\text{Ph}_3\text{SnH}$ )-AIBN à reflux du benzène a fourni la dihydropyridine **2.29**, laquelle après hydrogénation catalytique chimio et stéréosélective avec  $\text{PtO}_2$  du composé donne le *cis* tétrahydropyridine-4-acétate avec de très bons rendements. (Schéma **2.4**)

<sup>153</sup> M.-L. Bannasar, E. Zulaica, C. Juan, L. Llauger, J. Bosch, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3961.


**Schéma 2.4**

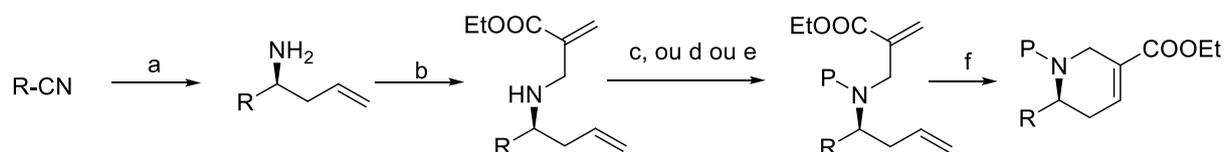
La même séquence de désulfurisation par réaction radicalaire a été effectuée sur les dérivés **2.31** et a permis la préparation de tétrahydropyridine **2.33**, passant par l'intermédiaire dihydropyridine **2.32**. La chaîne d'acétate en position C-4 *cis* par rapport au substituant en C-3, et la fraction d'uréthane vinylique, ont fait des tétrahydropyridines **2.30** et **2.33** des syntons potentiellement utiles pour la synthèse des alcaloïdes. (Schéma **2.5**)


**Schéma 2.5**

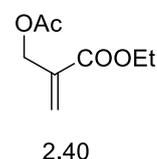
De leur part, P. V. Ramachandran et coll. <sup>(154)</sup> ont développé une nouvelle méthodologie pour la synthèse de tétrahydropyridine-3-carboxylates chiraux fonctionnalisés, avec un excès énantiomérique de 68-90 % (ee), tels que ceux présents dans l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) et les inhibiteurs muscariniques. Cette méthodologie fait intervenir

<sup>154</sup> P. V. Ramachandran, T. E. Burghardt, L. Bland-Berry, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7911.

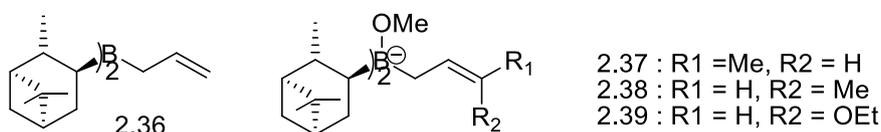
la préparation des amines homoallyliques avec un excès énantiomérique et diastéréoisomérique (ee, de) élevés, via une allylboration de N-aluminoimines, suivie de la réaction d'addition-élimination conjuguée d'un acétate allylique et une métathèse de cyclisation avec le catalyseur de la deuxième génération de Grubbs. (Schéma 2.6)



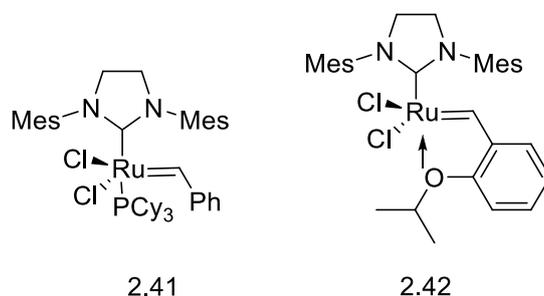
- (a) (1) DIBAL-H (1.0 equiv); pentane, 0 °C, 1 h. (2) 2.36 (1.2 equiv); pentane.  
 (3) MeOH (1.0 equiv); -100 f -78 °C ou -55 °C, 3 h.  
 (4) NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; -78 °C f RT, 14 h.  
 (b) 2.40 (1.0 equiv); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 12 h.  
 (c) HCl (1.2 equiv); Et<sub>2</sub>O, RT, 0.5 h.  
 (d) Boc<sub>2</sub>O (1.2 equiv); Et<sub>2</sub>O, RT, 12 h.  
 (e) HCHO aqueux (7.0 equiv), NaBH<sub>3</sub>CN (2.0 equiv); CH<sub>3</sub>CN, 14 h, RT.  
 (f) 2.41 ou 2.42 (0.1 equiv); CHCl<sub>3</sub>, 60 °C, 14 h ou PhMe, 100 °C, 14 h.



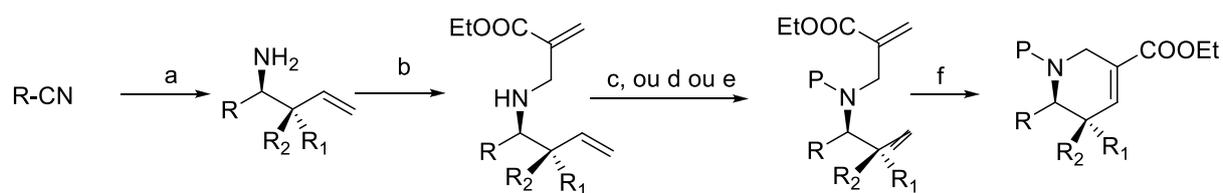
**Schéma 2.6** : Préparation de tétrahydropyridine-3 carboxylates Chiraux



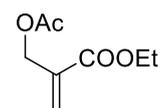
**Figure 2.9** : les réactifs à base de  $\alpha$ -pinène pour l'allylboration des N-aluminoimines



**Figure 2.10** : les catalyseurs utilisés pour la métathèse de cyclisation



- (a) (1) DIBAL-H (1.0 equiv); pentane, 0 °C, 1 h. (2) 2.37, 2.38 ou 2.39 (1.2 equiv); pentane.  
 (3) MeOH (1.0 equiv); -78 °C, 3 h.  
 (4) NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; -78 °C - RT, 14 h.  
 (b) 2.40(1.0 equiv); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 12 h.  
 (c) HCl (1.2 equiv); Et<sub>2</sub>O, RT, 0.5 h.  
 (d) Boc<sub>2</sub>O (1.2 equiv); Et<sub>2</sub>O, RT, 12 h.  
 (e) HCHO aqueux (7.0 equiv), NaBH<sub>3</sub>CN (2.0 equiv); CH<sub>3</sub>CN, 14 h, RT.  
 (f) 2.41 ou 2.42(0.1 equiv); CHCl<sub>3</sub>, 60 °C, 14 h ou PhMe, 100 °C, 14 h.



2.40

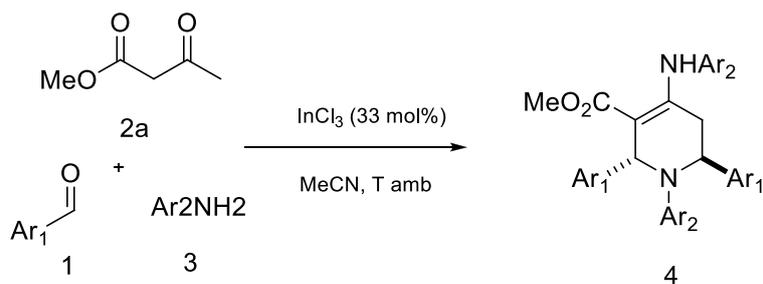
### Schéma 2.7 : Préparation de tétrahydropyridine-3 carboxylates fonctionnalisés en C5-C6

R. P. Wurz et G. C. Fu ont démontré qu'une phosphine chirale peut catalyser l'annulation [4+2] de Kwon des imines avec des allènes, fournissant ainsi des hétérocycles azotés à six chaînons qui sont les tétrahydropyridines avec une excellente diastéréo- et énantiosélectivité. Leurs premiers efforts pour développer un catalyseur chiral efficace pour la réaction de Kwon, ont été focalisés sur les nouvelles phosphines tertiaires chirales qu'ils ont conçues, en outre ils ont examiné l'utilité de plusieurs phosphines qui avaient été initialement décrites par d'autres, pour les utiliser en tant que ligands dans les processus énantioselectives catalysés par un métal. (Schéma 2.7)

### II.3.1. Utilisation des acides de Lewis

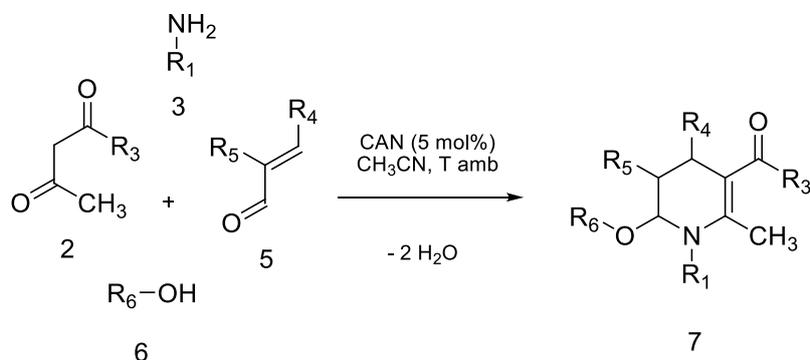
Une réaction de condensation diastéréosélective à 5 composants, conduisant à la formation des pipéridines hautement fonctionnalisés a été développée par P. A. Clarke et coll. <sup>(155)</sup> Cette réaction entre dans le cadre des réactions (PASE : Pot, Atome, Step economic). La procédure consiste à faire réagir 1 équivalent de l'acétoacétate de méthyle, 2 équivalents d'aldéhyde et 2 équivalents d'aniline, en présence de 33 mol% de InCl<sub>3</sub> comme catalyseur de type acide de Lewis, dans le CH<sub>3</sub>CN à température ambiante. (Schéma 2.8)

<sup>155</sup> P. A. Clarke, A. V. Zaytzev, A. C. Whitwood, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5209.


**Schéma 2.8**

En général, les rendements sont bons et les pipéridines synthétisées précipitent dans la plupart des cas dans la solution, permettant ainsi l'isolement facile de ces composés.

Une procédure expérimentale pratique et respectueuse de l'environnement a été développée par V. Sridharan et coll. <sup>(156)</sup> pour la synthèse des 6-alcoxy-1,4,5,6-tétrahydropyridines avec des rendements pratiquement quantitatifs. Le mode opératoire de cette synthèse est basé sur une réaction à quatre composants catalysé par la CAN, à partir de produits de départ acycliques très simples. (Schéma 2.9)

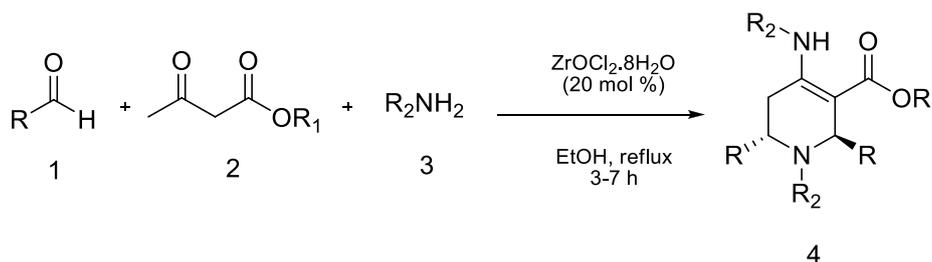

**Schéma 2.9**

Une large gamme de composés a été obtenus, et les rendements étaient excellents et varient entre 86-95 %.

<sup>156</sup> V. Sridharan, S. Maiti, J. C. Menéndez, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 4565.

Récemment, en raison de sa faible toxicité,<sup>(157)</sup> sa disponibilité commerciale, sa stabilité envers l'humidité et son recyclage, le  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$  a reçu beaucoup d'attention en synthèse organique.<sup>(158)</sup>

En continuation de leurs travaux impliquant des réactions à composants multiples, S. Mishra et R. Ghosh<sup>(159)</sup> ont développé une synthèse polyvalente diastéréosélective "One Pot" de diverses pipéridines fonctionnalisées catalysée par  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ . (Schéma 2.10)



**Schéma 2.10**

Les conditions de la réaction ont été optimisées selon trois critères : le solvant, la température et le pourcentage du catalyseur. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec 20 mol % du catalyseur à reflux d'éthanol, les temps de réaction ont varié entre 3-7 h et les rendements entre 68-93 %.

Au cours des dernières années, le nitrate de bismuth pentahydraté trivalent  $[Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O]$  s'est révélé être très utile comme catalyseur acide de Lewis dans la mise en œuvre de diverses transformations organiques, y compris la nitration des systèmes aromatiques, la protection des composés carbonylés, la déprotection des oximes et des hydrazones, la réaction de Micael, la réaction de Maniche, et d'autres.<sup>(160)</sup> Ce catalyseur a eu

<sup>157</sup> F. Farnworth, S. L. Jones, I. McAlpine, *Specialty Inorganic Chemicals*; Royal Society of Chemistry: London, **1980**. Special Publication No. 40.

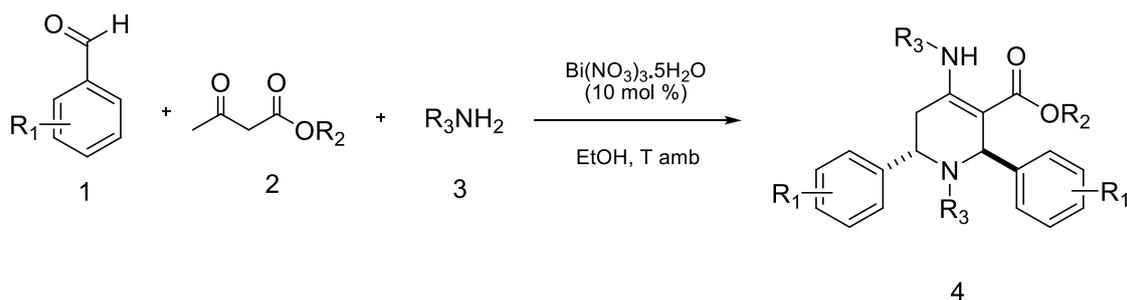
<sup>158</sup> a) S. Ravi, N. Saravanan, A. Shanthi, N. Dharmaraj, A. Lakshmanan, *Indian J. Chem.* **1991**, 30B, 443; b) M. Easwaramurthy, R. Ravikumar, A. J. Lakshmanan, G. J. J. Raju, *Indian J. Chem.* **2005**, 44B, 635; c) M. G. Cutrufello, I. Ferino, R. Monaci, E. Rombi, V. Solinas, *Studies Surf. Sci. Catal.* **2001**, 140, 175; d) B. Saha, J. H. Espenson, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2004**, 207, 121; e) T. Yakaiah, G. V. Reddy, B. P. V. Lingaiah, P. S. Rao, B. Narsaiah, *Indian J. Chem.* **2005**, 44B, 1301.

<sup>159</sup> S. Mishra, R. Ghosh, *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 2857.

<sup>160</sup> a) N. Srivastava, B. K. Banik, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2109; b) B. K. Banik, I. Garcia, F. Morales, *Heterocycles*, **2007**, 71, 919; c) B. K. Banik, I. Banik, M. Renteria, S. K. Dasgupta, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46,

un certain succès en synthèse organique, en raison de sa disponibilité commerciale à faible coût, avec une faible toxicité et une tolérance à d'eau.

C'est dans ce cadre que s'inscrit le travail rapporté par G. Brahmachari et S. Das <sup>(161)</sup> qui ont réalisé une synthèse de pipéridines hautement fonctionnalisés, en présence de ce catalyseur. (Schéma 2.11)



**Schéma 2.11**

Les triflates des métaux de terres rares ont été employés dans la catalyse des synthèses organiques durant les deux dernières décennies, en raison de leurs faibles toxicités, stabilité, et la facilité de manipulation. <sup>(162)</sup> Les sels de Cerium (IV) ont déjà été utilisés comme catalyseur acide de Lewis dans la cycloaddition de nitrones, l'ouverture des époxydes, les réactions d'estérifications, et les protocoles de protection/déprotection. <sup>(163)</sup>

En continuation de leur participation dans le développement des méthodologies de synthèse vertes pour les transformations organiques, <sup>(164)</sup> S. Khaksar et son équipe <sup>(165)</sup> ont

2643; d) S. Rivera, D. Bandyopadhyay, B. K. Banik, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5445; e) N. M. Leonard, L. C. Wieland, R. S. Mohan, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8373; f) D. Bandyopadhyay, B. K. Banik, *Heterocycl. Lett.* **2011**, 1, 17; g) J. Lerma, B. K. Banik, *Heterocycl. Lett.* **2011**, 1, 35.

<sup>161</sup> G. Brahmachari, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1479.

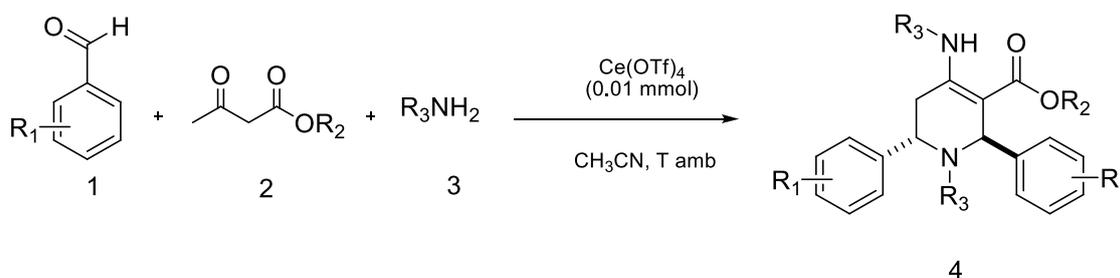
<sup>162</sup> S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W.W.-L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227; b) S. Genovese, F. Epifano, M.C. Marcotullio, C. Pelucchini, M. Curini, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3474.

<sup>163</sup> a) D.A. Evans, H.J. Song, K.R. Fandrick, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3351; b) G. Bartoli, G. Cupone, R. Dalpozzo, A.D. Nino, L. Maiuolo, A. Procopio, L. Sambri, A. Tagarelli, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5945; c) A. Khalafi-Nezhad, R.F. Alamdari, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 6805; d) N. Iranpur, H. Firouzabadi, M. Shekarize, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 724; e) N. Iranpur, M. Shekarriz, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2249; f) N. Iranpur, M. Shekarriz, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 455.

<sup>164</sup> a) S. Khaksar, E. Fattahi, E. Fattahi, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5943; b) S. Khaksar, M. Yaghoobi, *J. Fluorine Chem.* **2012**, 142, 41; c) S. Khaksar, H. Zakeri, *Comb. Chem. High. T. Scr.* **2012**, 15, 576; d) S. Khaksar, S.M. Talesh, *J. Fluorine Chem.* **2012**, 135, 87.

<sup>165</sup> S. Khaksar, S. M. Vahdat, M. Alipour, *C. R. Chimie*, **2013**.

turné leur attention vers la condensation à 5 composants de 2 équivalents de l'acétoacétate d'éthyle, 1 équivalent d'aldéhyde et 2 équivalents d'amine dans l'acétonitrile comme solvant pour la synthèse des pipéridines hautement fonctionnalisées **4** avec de très bons rendements en utilisant les triflates de cerium (IV) comme catalyseur moins couteux et respectueux de l'environnement. (Schéma 2.12)



### I.3.2. Utilisation de l'iode moléculaire

Comme nous l'avons vu précédemment dans la synthèse des 1,4-DHPs dans le premier chapitre, l'iode moléculaire était l'un des catalyseurs puissants utilisés pour réaliser cette synthèse, d'où il a émergé comme un catalyseur non métallique, peu coûteux, facilement disponible, peu toxique et surtout respectueux de l'environnement, pour diverses transformations<sup>(166)</sup> ainsi que pour les réactions à composants multiples<sup>(167)</sup> et les synthèses des hétérocycles.<sup>(168)</sup>

A. T. Khan et coll.<sup>(169)</sup> ont décrit une méthode de synthèse des dérivés de la pipéridine catalysée par l'iode moléculaire, via une réaction à composants multiples "One Pot" simple et pratique. Cette stratégie a été réalisée dans une réaction à trois composants :

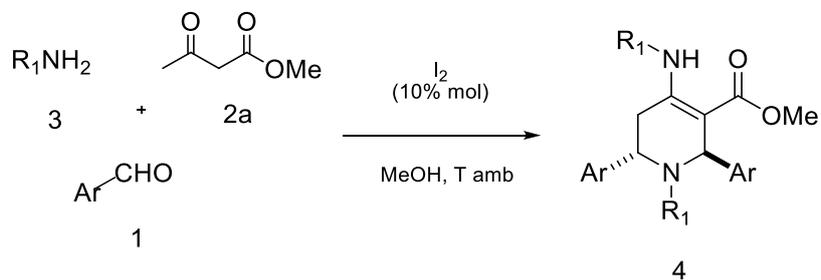
<sup>166</sup> H. Togo, H. Iida, *Synlett*, **2006**, 2159.

<sup>167</sup> a) X.-S. Wang, Q. Li, J.-R. Wu, Y.-L. Li, C.-S. Yao, S.-J. Tu, *Synthesis*, **2008**, 1902; b) P. Phukan, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4005; c) P. Phukan, D. Katakai, P. Chakraborty, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5523; d) M. Kidwai, P. Mothsra, V. Bansal, R. K. Somvanshi, A. S. Ethayathullah, S. Dey, T. P. Singh, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, 265, 177.

<sup>168</sup> a) C. Lin, P.-T. Lai, S. K.-S. Liao, W.-T. Hung, W.-B. Yang, J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3848; b) N. Kumar, S. I. Khan, M. Sharma, H. Atheaya, D. S. Rawat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1675; c) X.-S. Li, Q. Wang, J.-R. Wu, S.-J. Tu, *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 433; d) J. Nath, B. K. Patel, L. Jamir, U. B. Sinha, K. V. V. V. Satyanarayana, *Green Chem.* **2009**, 11, 1503.

<sup>169</sup> A. T. Khan, Md. M. Khan, K. K.R. Bannuru, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 7762.

composés 1,3-dicarbonylé, des amines, et les aldéhydes aromatiques dans le méthanol en utilisant 10 mol% de I<sub>2</sub> à température ambiante. (Schéma 2.13)



**Schéma 2.13**

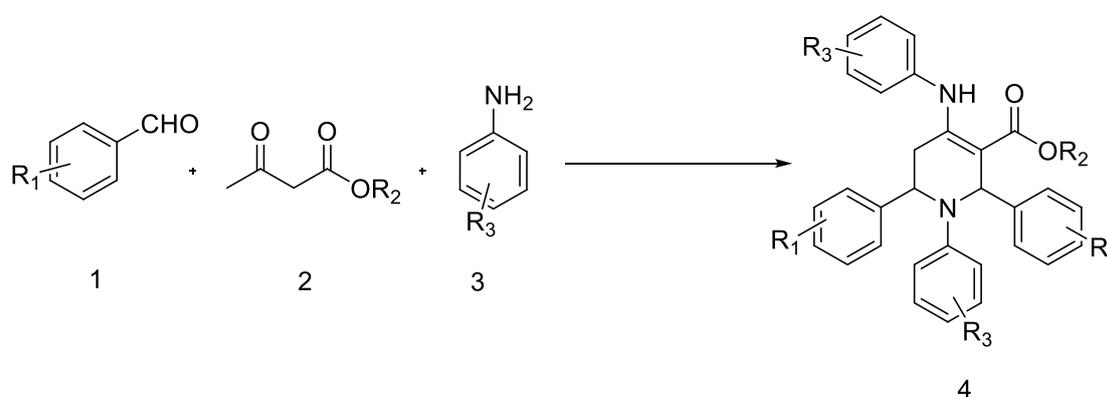
*Résultats*  

---

*&*  
*Discussion*

## II.4. Travaux réalisés

Récemment, l'utilisation du triflate de bismuth comme un nouveau catalyseur, non toxique, commercialement disponible et non coûteux a été rapporté par notre équipe dans la synthèse de polyhydroquinoléines par la réaction de Hantzsch.<sup>(170)</sup> Encouragé par les bons résultats obtenus, nous avons essayé dans ce chapitre de rapporter son activité catalytique dans la synthèse de dérivés de la tétrahydropyridine hautement fonctionnalisés **4**. Cette réaction consiste en une condensation, en une seule étape, entre un aldéhyde **1**, un dérivé  $\beta$ -dicarboxylé **2**, et un dérivé d'aniline **3** dont les proportions 2:1:2 respectivement, sous reflux d'éthanol. (Schéma 2.14)



**Schéma 2.14**

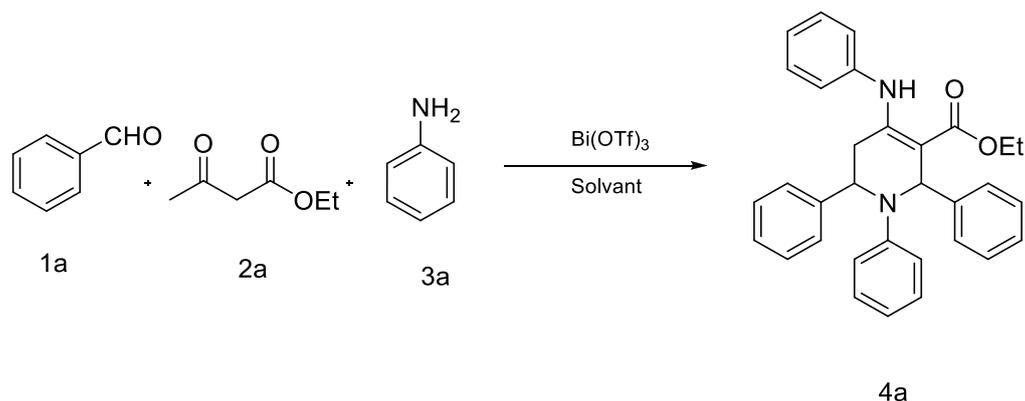
Tout d'abord, dans une première expérience, la réaction de 2 éq de benzaldéhyde **1a** avec 1 éq d'acétoacétate d'éthyle **2a**, et 2 éq d'aniline **3a** a été initialement réalisée dans l'éthanol, sans l'utilisation du catalyseur. La réaction était très lente et les rendements étaient décevants car trop bas par rapport à ceux rapportés dans les travaux ultérieurs (entrée 1, tableau.2.1).

Afin d'optimiser les bonnes conditions de cette réaction, nous avons entrepris la démarche de changer les conditions en jouant sur le choix du solvant, le pourcentage du catalyseur et la température, jusqu'à l'obtention du meilleur résultat. Nous avons choisi le Bi(OTf)<sub>3</sub> comme catalyseur, les résultats rassemblés dans le tableau 2.1 montrent que cette condensation s'est déroulée efficacement en présence de 5 mol% de Bi(OTf)<sub>3</sub>, mais le produit souhaité a été obtenu avec un rendement très modeste (Entrée 2). Ensuite, nous avons employé différentes quantités du catalyseur pour promouvoir cette condensation. Nous avons constaté que le produit **4a** a été formé pratiquement avec rendement quantitatif, lorsque 10 mol% du

<sup>170</sup> S. Nemouchi, *Thèse Doctorat*, Université Mentouri Constantine, 2013.

catalyseur a été employé. (Entrée 3) Lorsqu'on augmente la quantité du catalyseur à 15 ou 20 % mol, de mauvais résultats ont été obtenus. (Entrée 4 et 5)

En optimisant davantage les conditions de la réaction, on a trouvé que la réaction effectuée dans un mélange aqueux d'éthanol (EtOH/Eau : 50/50), ou en utilisant l'acétonitrile comme solvant a permis la réalisation de cette condensation, cependant les rendements des tétrahydropyridines obtenus étaient plus bas (Entrée 6 et 8). En outre, la même réaction effectuée dans l'eau comme solvant n'a donné aucun résultat. (Entrée 7)



**Tableau.II.1.** Optimisation des conditions de la réaction de synthèse des tétrahydropyridines substituées.<sup>a</sup>

Entrée	Solvant	Catalyseur	(mol %)	Temps (h)	Rendement <sup>b</sup> (%)
1	EtOH	-	-	24	trace
2	EtOH	Bi(OTf) <sub>3</sub>	5	7	24
3	EtOH	Bi(OTf) <sub>3</sub>	10	7	66
4	EtOH	Bi(OTf) <sub>3</sub>	15	7	28
5	EtOH	Bi(OTf) <sub>3</sub>	20	7	26
6	EtOH /H <sub>2</sub> O (1/1)	Bi(OTf) <sub>3</sub>	10	7	30
7	H <sub>2</sub> O	Bi(OTf) <sub>3</sub>	10	7	-
8	CH <sub>3</sub> CN	Bi(OTf) <sub>3</sub>	10	7	29
9	EtOH	Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .5H <sub>2</sub> O	10	2.5	29
10	EtOH	Bi <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10	24	trace

<sup>a</sup>Conditions de la réaction: un mélange de benzaldéhyde (2 mmol), aniline (2 mmol), and acétoacétate d'éthyle (1 mmol). <sup>b</sup>Rendements isolés du produit pure.

Après avoir optimisé les conditions de cette réaction, nous avons procédé à étudier la généralité de cette méthode en donc utilisant le  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  comme catalyseur, avec divers substrats, le tableau 2.2 récapitule les résultats obtenu des différents produits préparé.

Pour mieux explorer le champ d'application de cette méthode, les réactions ont été réalisées avec divers aldéhydes aromatiques, l'aniline et l'acétoacétate d'éthyle sous les mêmes conditions. (Tableau.2.2, entrées 1-5) Une variété d'aldéhydes riches en électrons ou pauvres en électrons avec différents modes de substitution ont subi cette transformation pour donner les composés correspondants avec d'excellents rendements. Cependant, le 3-iodobenzaldéhyde et le 2-nitrobenzaldéhyde n'ont pas donné le produit désiré à cause probablement de l'encombrement stérique du à ces groupements volumineux. En outre, le 4-méthoxybenzaldéhyde est resté inchangé sous les conditions de la réaction, cela est sans doute du à l'effet donneur d'électron fort du groupement méthoxy, ce qui réduit le caractère électrophile du groupement aldéhyde.

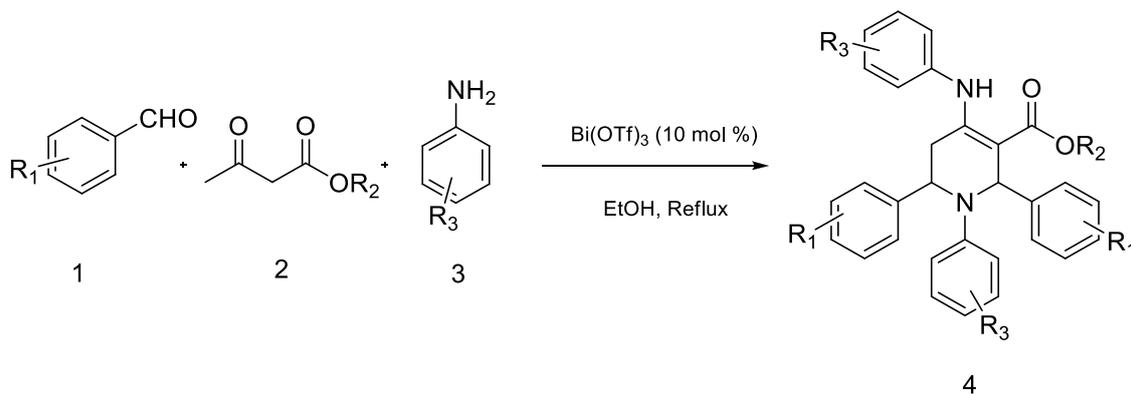
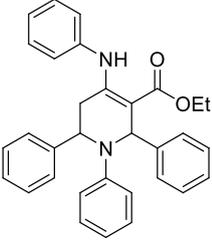
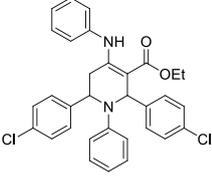
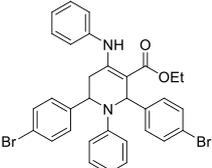
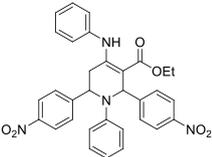
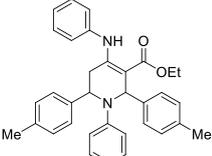
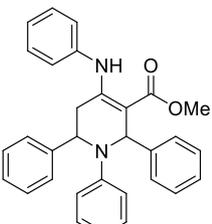
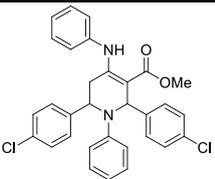
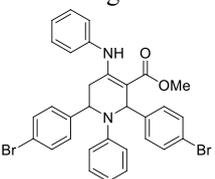
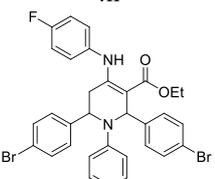


Schéma 2.16

**Tableau.II.2.** Synthèse de tétrahydropyridines catalysée par Bi(OTf)<sub>3</sub> dans des conditions réactionnelles optimales.<sup>a</sup>

Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Produit	Temps (h)	Rendement <sup>b</sup> (%)
1	H	Et	H	 4a	7	66
2	4-Cl	Et	H	 4b	4	82
3	4-Br	Et	H	 4c	10	73
4	4-NO <sub>2</sub>	Et	H	 4d	4	75
5	4-Me	Et	H	 4e	2	61
6	H	Me	H	 4f	8	70

7	4-Cl	Me	H	 4g	6	64
8	4-Br	Me	H	 4h	6	81
9	4-Br	Et	4-F	 4i	10	43

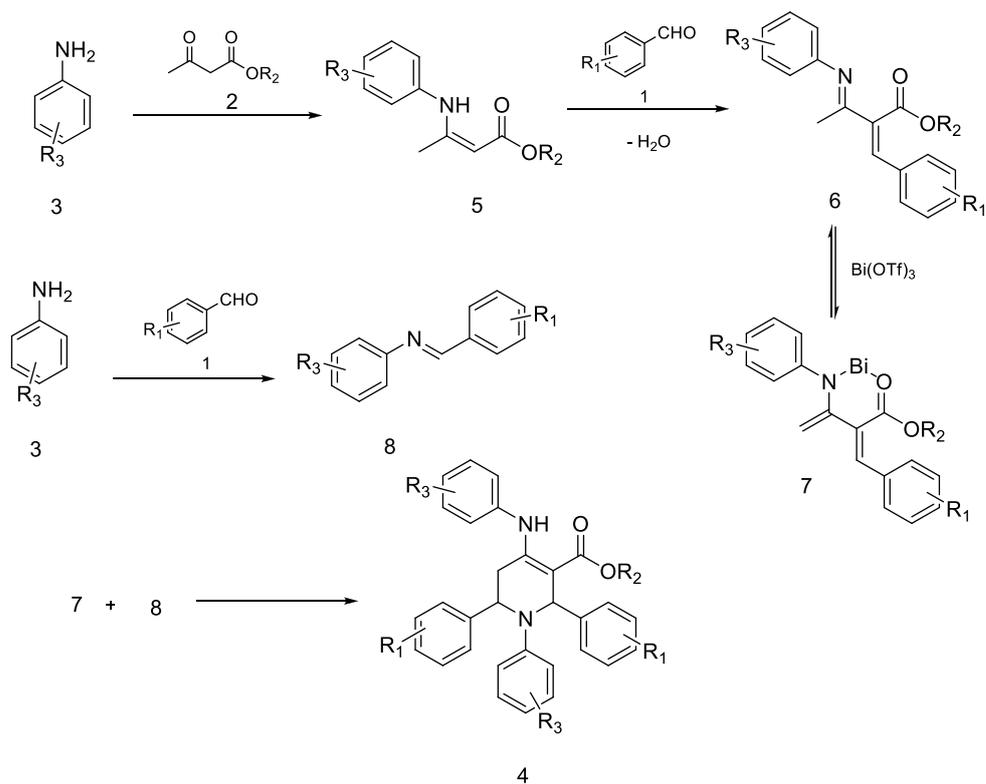
Le présent protocole a également été examiné pour d'autres composés 1,3-dicarbonylés comme l'acétoacétate de méthyle, avec des aldéhydes aromatiques variés et l'aniline. Les dérivés de pipéridine **4** souhaités ont été obtenus avec de bons rendements indiqués dans le tableau.2.2 (Entrées 6 et 7) ; cela signifie que la partie alkoxy présente dans le groupement ester n'a pas de rôle important dans la détermination de l'évolution de la réaction.

Ainsi, la réactivité d'autres amines a été également examinée. L'aniline portant des groupements électro-attracteurs tels que NO<sub>2</sub> ne donne aucun produit, néanmoins, le *p*-fluoroaniline a conduit à la pipéridine désiré avec un rendement modéré (Entrée 8) malgré la nécessité du prolongement du temps de réaction jusqu'à 10h.

La plupart des réactions ont fourni les THPs correspondant avec de bons à excellents rendements, tout dépend de la position et la nature du substituant porté par l'aldéhyde ou par l'aniline. Le travail expérimental était simple pour tous les substrats, et une fois la réaction a été jugé complète (indiqué par CCM), le produit précipité a été recueilli par une simple filtration, puis lavé par l'éthanol froid, et la recristallisation dans un mélange EtOH/acétate d'éthyle a donné le produit final pur.

Nous avons proposé dans le schéma **2.17** un mécanisme qui se déroule selon deux voies possibles. Dans la première voie le benzaldéhyde **1** réagit avec l'énamine **5** (formé initialement de la condensation entre l'aniline et le  $\beta$ -cétoester), donnant lieu au produit de Knoevenagel **6** ou **7**, qui ensuite réagit avec l'imine **8** (obtenue par la réaction de l'aniline avec l'aldéhyde) et éventuellement donne lieu au produit final **4**.

Première voie



Deuxième voie

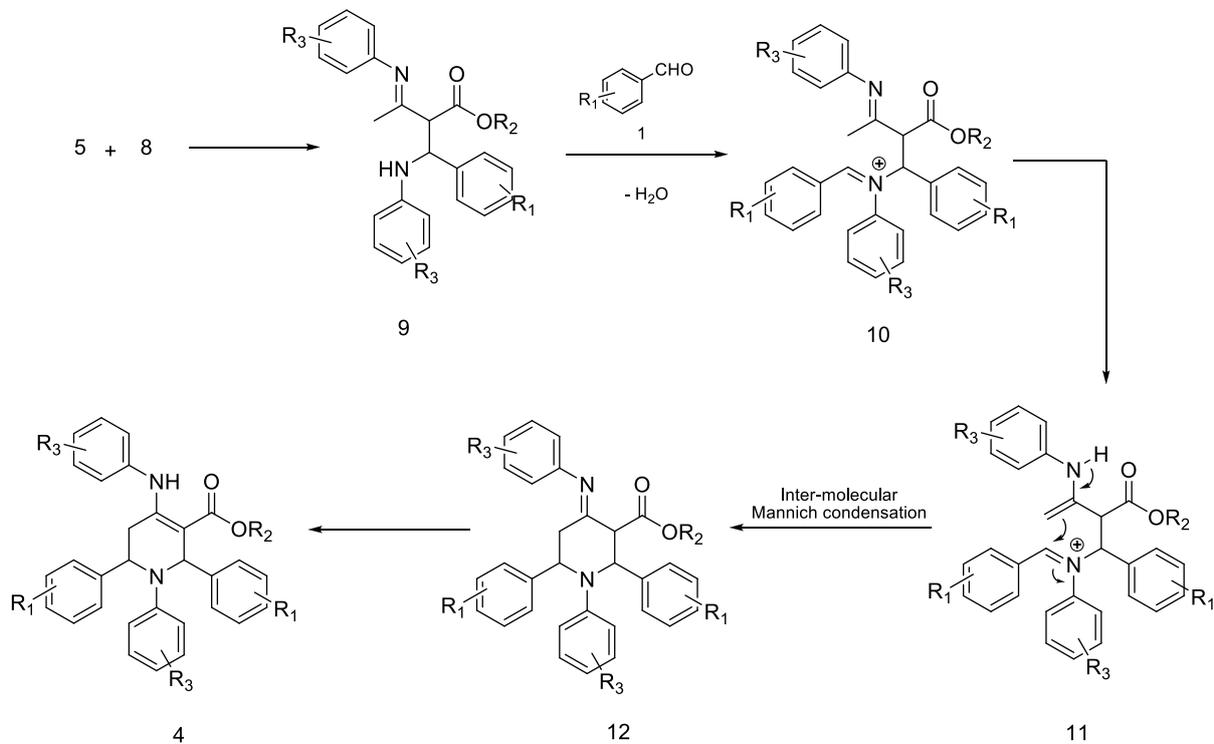


Schéma 2.17

La deuxième voie possible, est initiée par l'attaque nucléophile de l'énamine **5** qui aura lieu préférentiellement sur l'imine **8**, pour donner le produit de type Mannich **9**, celui-ci réagit avec l'aldéhyde **1** pour donner le composé **10** après déshydratation. En outre, il y aura une tendance spontanée de tautomérisation en présence du catalyseur donnant ainsi le composé **11**. Toutefois, ce tautomère subit immédiatement une réaction intramoléculaire de type Mannich pour former l'intermédiaire **12** qui donne le produit final **4** par tautomérisation.

Les structures des produits synthétisés ont été aisément établies par les méthodes spectroscopiques suivantes:

### Spectroscopie IR :

Parmi les bandes présentes dans le spectre infrarouge IR des tétrahydropyridines, les bandes suivantes sont caractéristiques :

- Une bande caractéristique du (N-H) vers  $3244-3421\text{ cm}^{-1}$
- Une bande caractéristique du (C=O) vers  $1647-1651\text{ cm}^{-1}$
- Une bande caractéristique du (C=C) vers  $1255-1597\text{ cm}^{-1}$

### Spectroscopie RMN $^1\text{H}$ :

Les données de la RMN du proton rassemblé dans le tableau.2.3 et 2.4 sont en bonne accord avec les structures des tétrahydropyridines synthétisé ainsi qu'à ceux rapporté dans la littérature.

On observant les spectres RMN  $\text{H}^1$ , on remarque que tous les tétrahydropyridines synthétisé sont caractérisé principalement par la présence d'un signal sous forme de singulet d'intégration 1H dans les champs faible vers (10.20 -10.37 ppm), qui correspond au proton de la fonction amine NH.

On observe aussi l'apparition de deux nouveaux protons caractéristiques des tétrahydropyridines, s'agit des protons H5 et H5' qui apparaissent sous forme de doublet de doublet d'intégration 1H dans l'intervalle (2.63-2.91 ppm) et (2.80-2.94 ppm) respectivement avec une constante de couplage qui varie d'un composé à l'autre.

Deux autres pics caractéristiques des THPs sont ceux des protons H6 et H2 qui apparaissent sous forme de singulet ou singulet large dans l'intervalle (5.04-5.30 ppm), et (6.33-6.48 ppm) respectivement, notant que le proton H2 n'apparaît pas dans quelques cas (4d, 4i, 4h).

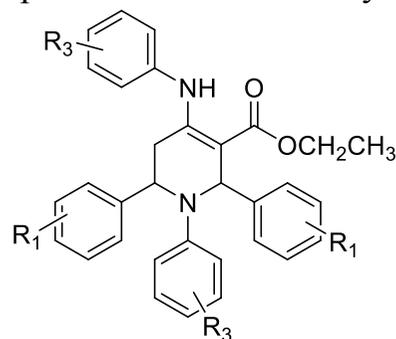
Les protons des deux groupements méthylène et méthyl de la fonction ester apparaissent comme prévu dans la zone habituelle (4.32-4.55 ppm) et (1.47-1.53 ppm) sous forme de multiplet d'intégration 2H et triplet d'intégration 3H respectivement, cependant, le groupement méthyle de la fonction ester  $\text{COOCH}_3$ , résonne sous forme de singulet d'intégration 3H vers 3.95 ppm.

Les protons aromatiques de même apparaissent dans la zone habituelle entre 6-8 ppm avec des intégrales et des multiplicités dépendante des substituants porté par ce cycle.

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

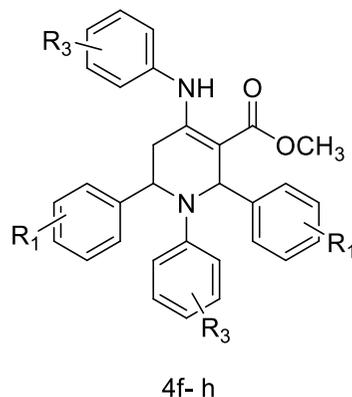
L'attribution des principaux signaux en RMN  $^{13}\text{C}$  est résumée dans le tableau.2.5 et 2.6. L'analyse spectral nous a permis d'identifier les différents signaux caractéristiques des composés synthétisés, dont :

- Le carbone du groupement carbonyle de la fonction ester ( $\text{C}=\text{O}$ ) est représenté par un signal vers les champs faibles entre (167.7-169 ppm).
- Le signal du carbone quaternaire C4 apparait à environ 155 ppm.
- Les signaux des carbones aromatiques résonnent dans la zone habituelle comprise entre 112.8-151.8 ppm.
- Le signal correspondant au carbone C3 apparait à environ 98 ppm, cependant ceux des carbones C2 et C6 apparaissent vers 56 ppm et 58 ppm respectivement.
- Le signal du carbone C5 apparait vers 34-38 ppm.
- Enfin, les signaux correspondant aux carbones des groupements méthylène et méthyle de la fonction ester résonnent vers 60 ppm et 15 ppm respectivement, tant dis que celui du groupement  $\text{CH}_3$  de la fonction ester  $\text{COOCH}_3$  résonne vers 51.7 ppm.

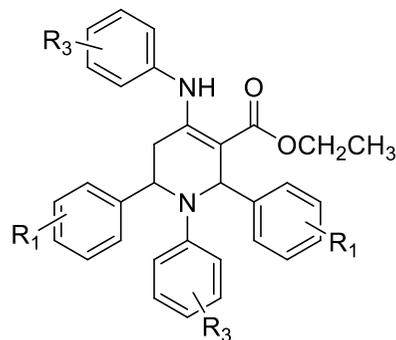
**Tableau.II.3** : Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  des tetrahydropyridine ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

4a- e, 4i

THP	NH	H-5	H-5'	H-6	H-2	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		CH arom	Sub arom
						CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		
4a	10.37, s, 1H	2.88, dd, 1H, $J=15.0, 2.2$ Hz	2.94, dd, 1H, $J=15.0, 2.2$ Hz	5.20, s, 1H	6.33, s, 1H	4.32- 4.50, m, 2H	1.53, t, 3H, $J=7.0$ Hz	m, 20 H, CHarom	-
4b	10.34, s, 1H	2.78, dd, 1H, $J=12.0, 2.8$ Hz	2.88, dd, 1H, $J=9.9, 5.3$ Hz	5.06, s, 1H	6.41, s, 1H	4.32- 4.53, m, 2H	1.49, t, 3H, $J=7.1$ Hz	6.44 (dd, 2H, $J=6.1, 1.3$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 6.51 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.08- 7.29 (m, 10H)	-
4c	10.32, s, 1H	2.77, dd, 1H, $J=15.2, 2.7$ Hz	2.86, dd, 1H, $J=15.2, 5.3$ Hz	5.11, s, 1H	6.38, s, 1H	4.34- 4.49, m, 2H	1.49, t, 3H, $J=7.1$ Hz	6.44 (dd, 2H, $J=7.7, 2.0$ Hz), 6.49 (d, 1H, $J=8.18$ Hz), 7.02- 7.25 (m, 9H), 7.41 (d, 2H, $J=2.5$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J=2.6$ Hz)	-
4d	10.36, s, 1H	2.91, m, 2H		5.30, s, large, 1H	-	4.36- 4.54, m, 2H	1.52, t, 3H, $J=7.1$ Hz	6.41- 6.45 (m, 5H), 6.73 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.06 (s, 1H), 7.10- 7.19 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 8.18 (t, 4H, $J=8.2$ Hz)	-
4e	10.36, s, 1H	2.82, dd, 1H, $J=12.6, 2.5$ Hz	2.93, dd, 1H, $J=9.6, 5.4$ Hz	5.18, s, large, 1H	6.48, s, 1H	4.34- 4.55, m, 2H	1.52, t, 3H, $J=7.1$ Hz	6.35 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 6.59 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.65 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.09- 7.30 (m, 11H), 7.27 (d, 2H, $J=8.0$ Hz),	2.39, s, 6H, 2CH <sub>3</sub>
4i	10.22, s, 1H	2.63, dd, 1H, $J=15.3, 2.6$ Hz	2.80, dd, 1H, $J=15.2, 5.5$ Hz	5.04, s, 1H	-	-	1.47, t, 3H, $J=7.1$ Hz	6.35- 6.40 (m, 4H), 6.72- 6.90 (m, 4H), 7.03 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J=11.1$ Hz), 7.37- 7.43 (m, 4H)	-

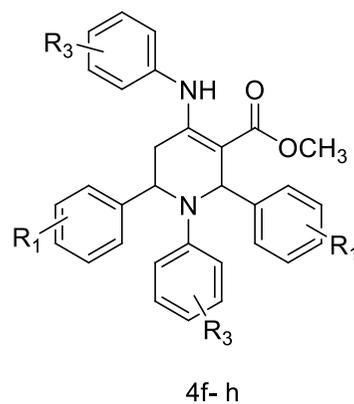
**Tableau.II.4** : Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  des tetrahydropyridine ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

THP	NH	H-5	H-5'	H-6	H-2	OCH <sub>3</sub>	CH arom	Sub arom
<b>4f</b>	10.20, s, 1H	2.75, dd, 1H, $J=$ 15.2, 2.7 Hz	2.82, dd, 1H, $J=$ 15.2, 5.3 Hz	5.22, s, 1H	6.35, s, 1H	3.94, s, 3H	6.52- 7.42 (m, 20 H, CHarom)	-
<b>4g</b>	10.30, s, 1H	2.79, dd, 1H, $J=$ 15.2, 2.7 Hz	2.88, dd, 1H, $J=$ 15.2, 5.3 Hz	5.15, s, 1H	6.41, s, 1H	3.97, s, 3H	6.44 (dd, 2H, $J=$ 7.6, 2.1 Hz), 6.55 (d, 2H, $J=$ 8.1 Hz), 7.09 (d, 2H, $J=$ 1.4 Hz), 7.12- 7.30 (m, 10H)	-
<b>4h</b>	10.28, s, 1H	2.76, d, 1H, $J=$ 15.2 Hz	2.86, dd, 1H, $J=$ 15.1, 5.1 Hz	5.11, s, 1H	-	3.95, s, 3H	6.41- 6.49 (m, 4H), 6.68 (t, 3H, $J=$ 7.0 Hz), 7.02 (d, 2H, $J=$ 8.0 Hz), 7.10 (d, 2H, $J=$ 7.8 Hz), 7.14- 7.22 (m, 5H), 7.42 (d, 4H, $J=$ 7.7 Hz)	-

**Tableau.II.5** : Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  des tetrahydropyridine ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

4a- e, 4i

THP	CO	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH arom	Sub arom
4a	168.7	55.4	98.5	156.5	34.0	58.6	60.1	15.2	113.3- 147.3	-
4b	167.9	54.6	97.6	155.4	33.6	57.3	59.6	14.7	112.8- 146.4	-
4c	168.4	55.2	98.1	156.3	34.1	57.9	60.3	15.3	113.4- 146.9	-
4d	167.7	55.3	97.0	155.4	38.0	57.5	60.4	15.0	113.0- 151.8	-
4e	168.7	55.2	98.7	156.5	34.1	58.4	60.1	15.2	113.3- 147.5	21.5, 21.6, 2CH <sub>3</sub>
4i	168.5	55.9	98.1	156.3	34.1	58.1	60.5	15.3	114.4- 143.1	-

**Tableau.II.6** : Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  des tetrahydropyridine ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

THP	CO	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	OCH <sub>3</sub>	CH arom	Sub arom
<b>4f</b>	168.8	55.2	98.0	156.5	34.2	57.8	51.7	113.4 - 146.9	-
<b>4g</b>	167.8	55.2	98.0	156.5	34.2	57.8	51.7	113.4 - 146.9	-
<b>4h</b>	169.0	55.4	98.0	156.7	34.3	58.1	51.9	113.5 - 147.0	-

*Partie*

---

*Expérimentale*

## II.5. Partie expérimentale

### Synthèse des tétrahydropyridines

#### *1-Mode opératoire générale de la synthèse des dérivés de la tétrahydropyridine 4*

Un mélange de 2 mmol de dérivé d'aniline, 1 mmol acétoacétate d'éthyle ou méthyle, et 10 % mol de  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  et 4 ml d'éthanol est chauffé à 80 °C sous agitation magnétique pendant 20 min. après les 20 min on ajoute au mélange 2 mmol de l'aldéhyde toujours en maintenant l'agitation jusqu'à la fin de la réaction qui sera indiquée par la CCM, où on obtient un précipité dense. Le solide obtenu est ensuite filtré et lavé avec un mélange eau-éthanol froid, puis purifié par une simple recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle-éthanol donnant lieu à un produit final pur (Schéma 2.18). Tous les dérivés de la tétrahydropyridine sont connus et sont caractérisés par leur T fus. , IR et par  $\text{RMN}^1\text{H}$  et  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  et ces données sont tous en parfait accord avec leurs structures attendues.

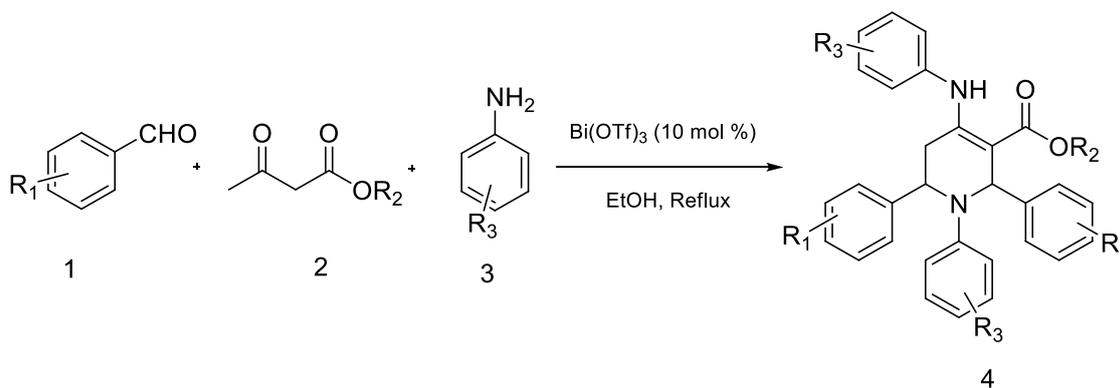
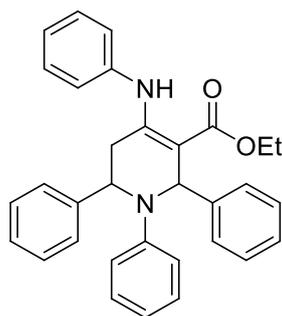


Schéma 2.18

**Synthèse de 1,2,6-triphényl-4-(phénylamino)-1,2,5,6-tétrahydropyridine-3-carboxylate d'éthyle (4a)**



4a

**Rendement** = 66 %

Cristaux blanc

*T<sub>f</sub>* = 171-173 °C

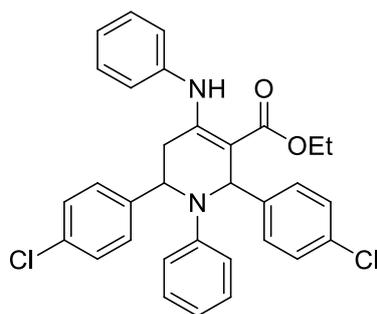
**Formule brute:** C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Masse moléculaire:** 474.58 g.mol<sup>-1</sup>

**IR (KBr):**  $\nu$  cm<sup>-1</sup> = 3244 (N-H), 1651 (C=O), 1589 (C=C).

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 1.53 (3H, t, *J*=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2,88 (1H, dd, *J*=15.0, 2.2 Hz, H-5), 2.94 (1H, dd, *J*=15.0, 2.2 Hz, H-5'), 4.32- 4.5 (2H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 5.2 (1H, s, H-6), 6.33 (1H, s, H-2), 6.54-7.40 (20H, m, Ar-H), 10.37 (1H, s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 15.2; 34.0 (C-5); 55.4(C-2); 58.6 (C-6); 60.1; 98.5 (C-3); 113.3; 116.5; 126.1; 126.2; 126,7; 127.0; 127.6; 128.7; 129.1; 129.3; 129.4; 138.2; 143.1; 144.4; 147.3; 156.5 (C-4); 168.7 (C=O).

**Synthèse de 2,6-bis(4-chlorophényl)-1-phenyl-4-(phénylamino)-1,2,5,6-tétrahydropyridine-3-carboxylate d'éthyle (4b)**



4b

**Rendement** = 82%

Cristaux blanc

$T^{\circ}f$  = 236-238 °C

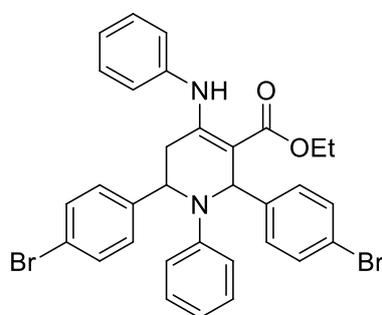
**Formule brute:** C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>. **Masse moléculaire:** 614.56 g.mol<sup>-1</sup>

**IR (KBr):**  $\nu$  cm<sup>-1</sup> = 3421 (N-H), 1647 (C=O), 1512 (C=C, alcène), 752 (C-Cl).

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 1.49 (3H, t,  $J=7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2,78 (1H, dd,  $J=12.4$ , 2.8 Hz, H-5), 2.88 (1H, dd,  $J=9.9$ , 5.3 Hz, H-5'), 4.32- 4.53 (2H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 5.06 (1H, s, H-6), 6.41 (1H, s, H-2), 6.44 (2H, dd,  $J=6.1$ , 1.3 Hz, Ar-H), 6.50 (1H, d,  $J= 8.2$  Hz, Ar-H), 6.51 (1H, t,  $J= 7.2$  Hz, Ar-H), 7.08-7.29 (10H, m, Ar-H), 10.34 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 14.7; 33.6 (C-5); 54.6 (C-2); 57.3 (C-6); 59.8; 97.6; 112.8; 116.6; 125.6; 125.9; 127.7; 128.0; 128.3; 128.7; 129.0; 129.1; 132.0; 132.7; 137.5; 140.8; 142.3; 146.4; 155.7 (C-4); 167.9 (C=O).

**Synthèse de 2,6-bis(4-bromophényl)-1-phényl-4-(phénylamino)-1,2,5,6-tétrahydropyridine-3-carboxylate d'éthyle (4c)**



4c

**Rendement** = 73 %

Cristaux blanc

$T^{\circ}f = 238-240\text{ }^{\circ}C$

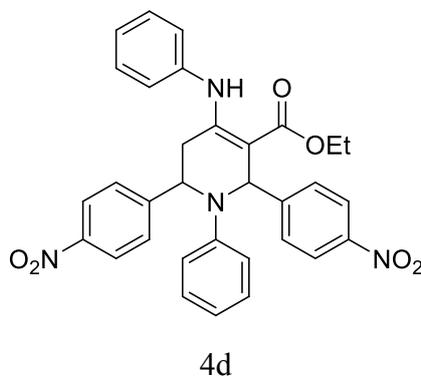
**Formule brute:**  $C_{32}H_{28}N_2O_2Br_2$ . **Masse moléculaire:**  $630.05\text{ g.mol}^{-1}$

**IR (KBr):**  $\nu\text{ cm}^{-1} = 3232\text{ (N-H)}; 1651\text{ (C=O)}; 1597\text{ (C=C)}$ .

**$^1\text{H NMR (250 MHz, CDCl}_3)$**   $\delta$ : 1.49 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.77 (1H, dd,  $J=15.2, 2.7\text{ Hz}$ , H-5), 2.86 (1H, dd,  $J=15.2, 5.3\text{ Hz}$ , H-5'), 4.34- 4.49 (2H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 5.11 (1H, s, H-6); 6.38 (1H, s, H-2), 6.44 (2H, dd,  $J=7.7, 2.0\text{ Hz}$ ; Ar-H), 6.49 (2H, d,  $J=8.18\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.68 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 7.02-7.25 (9H, m, Ar-H), 7.41 (2H, d,  $J=2,5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.44 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 10.32 (1H s, NH),

**$^{13}\text{C NMR (62.5 MHz, CDCl}_3)$**   $\delta$ : 15.3; 34.1 (C-5); 55.2 (C-2); 57.9 (C-6); 60.3; 98.1; 113.4; 117.2; 120.2; 120.7; 121.4; 126.1; 126.4; 128.6; 128.9; 129.5; 131.8; 132.2; 138.0; 141.9; 143.4; 146.9; 156.3 (C-4); 168.4 (C=O).

**Synthèse de 2,6-bis(4-nitrophényl)-1-phényl-4-(phénylamino)-1,2,5,6-tétrahydropyridine-3-carboxylate d'éthyle (4d)**



**Rendement** = 75 %

Cristaux jaunes

$T^{\circ}f = 246-248\text{ }^{\circ}C$

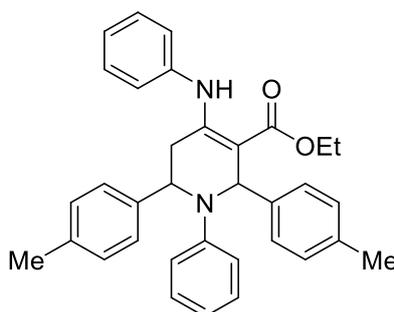
**Formule brute:**  $C_{32}H_{28}N_4O_6$ . **Masse moléculaire:**  $556.58\text{ g.mol}^{-1}$

**IR (KBr):**  $\nu\text{ cm}^{-1} = 3244\text{ (N-H)}; 1651\text{ (C=O)}; 1597\text{ (C=C)}$ .

**$^1\text{H NMR (250 MHz, CDCl}_3)$**   $\delta$ : 1.52 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.91 (2H, m, H-5, H-5'), 4.36-4.56 (2H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 5.30 (1H, s large, H-6), 6.41-6.45 (5H, m, Ar-H), 6.73 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.06 (1H, s, Ar-H), 7.10-7.19 (3H, m, Ar-H), 7.55 (4H, m, Ar-H), 8.18 (4H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ , Ar-H), 10.36 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.0; 38.0 (C-5); 55.3 (C-2); 57.5 (C-6); 60.4; 97.0; 113.0; 117.8; 123.9; 124.1; 125.6; 126.5; 127.4; 127.5; 129.3; 129.5; 137.3; 145.9; 146.9; 147.4; 149.9; 151.8; 155.4 (C-4); 167.7 (C=O).

**Synthèse de 1-phényl-4-(phénylamino)-2,6-di-*p*-tolyl-1,2,5,6-tétrahydropyridine-3-carboxylate d'éthyle (4e)**



4e

**Rendement** = 61 %

Cristaux blanc

$T^{\circ}f$  = 234-236 °C

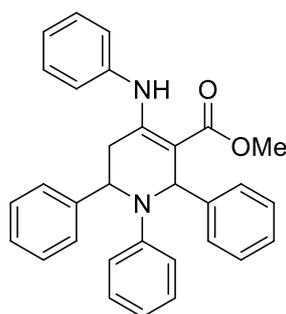
**Formule brute:**  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ . **Masse moléculaire:** 502.63  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**IR (KBr):**  $\nu\text{ cm}^{-1}$  = 3232 (N-H), 1651 (C=O), 1597 (C=C).

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (3H, t,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.39 (6H, s, 2 $\text{CH}_3$ ), 2.82 (1H, dd,  $J=12.6, 2.5$  Hz, H-5), 2.93 (1H, dd,  $J=9.6, 5.4$  Hz, H-5'), 4.34- 4.55 (2H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 5.18 (1H, s large, H-6), 6.35 (2H, d,  $J=8.2$  Hz, Ar-H), 6.48 (1H, s, Ar-H), 6.59 (2H, d,  $J=8.4$  Hz, Ar-H), 6.65 (1H, t,  $J=7.2$  Hz, Ar-H), 7.09-7.30 (11H, m, Ar-H), 7.27 (2H, d,  $J=8.0$  Hz, Ar-H), 10.36 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.2; 21.5; 21.6; 34.1 (C-5); 55.2 (C-2); 58.4 (C-6); 60.1; 98.7; 113.3; 116.4; 126.0; 126.2; 126.7; 126.9; 129.2; 129.3; 129.4; 129.7; 136.2; 137.0; 138.4; 140.1; 144.4; 147.5; 156.5 (C-4); 168.7 (C=O).

**Synthèse de 2,6-bis(4-chlorophényl)-1-phényl-4-(phénylamino)-1,2,5,6-tétrahydropyridine-3-carboxylate d'éthyle (4f)**



4f

**Rendement** = 70 %

Cristaux blanc

$T^{\circ}f$  = 200-202 °C

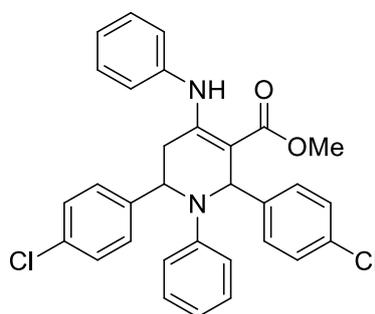
**Formule brute:** C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Masse moléculaire:** 460.55 g.mol<sup>-1</sup>

IR (KBr),  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3421 (N-H), 1651 (C=O), 1597 (C=C).

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm, ( $J$ , Hz): 2.79 (1H, dd,  $J$ = 15.0, 2.3 Hz, H-5), 2.91 (1H, dd,  $J$ = 15.0, 5.5 Hz, H-5'), 3.97 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 5.19 (1H, s, H-6), 6.29 (1H, s, H-2), 6.31-6.67 (m, 5H, Ar-H), 7.07-7.36 (m, 15H, Ar-H), 10.21 (1H, s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm: 33.7 (C-5); 51.2 (OCH<sub>3</sub>); 55.2 (C-2); 58.3 (C-6); 97.9; 113.0; 116.2; 125.9; 126.5; 126.0; 126.5; 126.7; 127.3; 128.4; 128.8; 128.9; 129.0; 137.9; 142.8; 144.0; 147.0; 156.4 (C-4); 168.7 (C=O).

**Synthèse de 2,6-bis(4-chlorophényl)-1-phenyl-4-(phénylamino)-1,2,5,6-tétrahydropyridine-3-carboxylate d'éthyle (4g)**



4g

**Rendement** = 66 %

Cristaux blanc

$T^{\circ}f$  = 200-202 °C

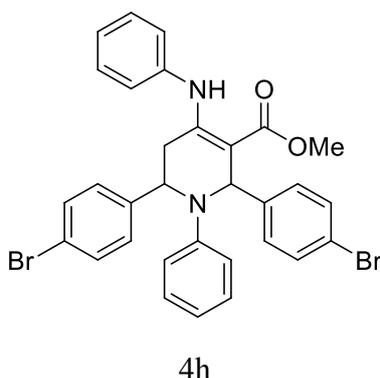
**Formule brute:** C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. **Masse moléculaire:** 529.54 g.mol<sup>-1</sup>

**IR (KBr):**  $\nu$  cm<sup>-1</sup> = 3240 (N-H), 1659 (C=O), 1589 (C=C), 744 (C-Cl).

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 2.79 (1H, dd,  $J$ = 15.2, 2.7 Hz, H-5), 2.88 (1H, dd,  $J$ = 15.2, 5.3 Hz, H-5'), 3.97 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 5.15 (1H, s, H-6), 6.41 (1H, s, Ar-H), 6.44 (2H, dd,  $J$ = 7.6, 2.1 Hz, Ar-H), 6.55 (2H, d,  $J$ = 8.1 Hz, Ar-H), 7.09 (2H, d,  $J$ = 1.4 Hz, Ar-H), 7.12-7.30 (10 H, m, Ar-H), 10.3 (1H, s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 34.2 (C-5); 51.7; 55.2 (C-2); 57.8 (C-6); 98.0; 113.4; 117.2; 126.2; 126.5; 128.2; 128.5; 128.9; 129.3; 129.5; 129.6; 132.6; 133.4; 138.1; 141.4; 142.8; 146.9; 156.5 (C-4); 168.8 (C=O).

**Synthèse de 2,6-bis(4-bromophényl)-1-phenyl-4-(phénylamino)-1,2,5,6-tétrahydropyridine-3-carboxylate d'éthyle (4h)**



Cristaux blanc

$T^{\circ}f$  = 228-230 °C

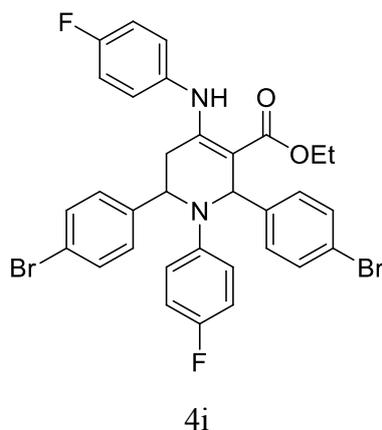
**Formule brute:** C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. **Masse moléculaire:** 616.54 g.mol<sup>-1</sup>

**IR (KBr):**  $\nu$  cm<sup>-1</sup> = 3240 (N-H), 1655 (C=O), 1593 (C=C), 744 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 2.76 (1H, d,  $J$ =15.2 Hz, H-5), 2.86 (1H, dd,  $J$ =15.1, 5.1 Hz, H-5'), 3.95 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 5.11 (1H, s large, H-6), 6.41-6.49 (4H, m, Ar-H), 6.68 (3H, t,  $J$ =7.0 Hz, Ar-H), 7.02 (2H, d,  $J$ =8.0 Hz, Ar-H), 7.10 (2H, d,  $J$ =7.8 Hz, Ar-H), 7.14-7.22 (5H, m, Ar-H), 7.42 (4H, d,  $J$ =7.7 Hz, Ar-H), 10.28 (1H, s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 34.3(C-5); 51.9; 55.4 (C-2); 58.1 (C-6); 98.0; 113.5; 117.4; 120.9; 121.6; 126.4; 126.8; 128.8; 129.1; 129.7; 132.0; 132.4; 138.2; 142.1; 143.5; 147.0; 156.7 (C-4); 169.0 (C=O).

**Synthèse de 2,6-bis(4-bromophényl)-1-(4-fluorophényl)-4-(4-fluorophénylamino)-1,2,5,6-tétrahydropyridine-3-carboxylate d'éthyle (4i)**



Cristaux blanc

$T^{\circ}f = 240-242\text{ }^{\circ}C$

**Formule brute:**  $C_{32}H_{26}N_2O_2Br_2F_2$ . **Masse moléculaire:**  $666.03\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**IR (KBr):**  $\nu\text{ cm}^{-1} = 3232\text{ (N-H)}, 2982\text{ (C=O)}, 1585\text{ (C=C)}, 810\text{ (C-Br)}\text{ cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1.47 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.63 (1H, dd,  $J=15.3, 2.6\text{ Hz}$ , H-5), 2.80 (1H, dd,  $J=15.2, 5.5\text{ Hz}$ , H-5'), 5.04 (1H, s larg, H-6), 6.35- 6.40 (4H, m, Ar-H), 6.72-6.90 (4H, m, Ar-H), 7.03 (2H, d,  $J= 8.4\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.14 (2H, d,  $J= 11.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.37- 7.43 (4H, m, Ar-H), 10.22 (1H, s,  $\text{NH}$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 15.3; 31.5; 34.1 (C-5); 55.9 (C-2); 58.1 (C-6); 60.5; 98.1; 114.4; 114.5; 115.8; 116.2; 120.9; 121.7; 128.4; 128.5; 128.7; 131.9; 132.4; 134.1; 141.9; 143.1; 156.3 (C-4); 168.5 (C=O).

## II.6. Conclusion:

Nous avons développé dans ce deuxième chapitre une méthode douce et efficace pour la synthèse des dérivés de la pipéridine hautement fonctionnalisés, en utilisant comme catalyseur le  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ . Il s'agit d'une réaction multicomposants, en une étape, entre un aldéhyde aromatique, l'aniline ou l'un de ses dérivés et un composé  $\beta$ -cétoester dont les proportions 2 :1 :2 respectivement.

Les principaux avantages de ce protocole sont la simplicité de manipulation, l'emploi de catalyseur peu coûteux, les conditions de réactions douces, la facilité d'isolement des produits finaux, la diminution des étapes de synthèse, l'économie de temps et d'atomes. De plus nous avons obtenus les molécules cibles avec de bons rendements qui ont été caractérisés sans difficulté particulière.

## *Chapitre III*

---

### *Synthèse de nouveaux dérivés*

*de la 2-hydroxy-1,4*

*benzoxazine*

*Partie 1*

---

*Synthèse des amines  
secondaire*

# *INTRODUCTION*

---

### III.1.1. Introduction

Les composés azotés présentent depuis longtemps une classe importante pour les chimistes sur le plan synthétique, grâce à leurs propriétés particulières venant de la présence d'un ou plusieurs atomes d'azote.

Les amines secondaires sont parmi les composés azotés les plus utilisés en synthèse organique ; ce sont également des synthons utiles pour plusieurs produits naturels et des molécules bioactives. <sup>(171)</sup> Ces propriétés particulières leur ont donné une très grande importance dans l'industrie pharmaceutique et agrochimique et diverses applications telles que : anesthésiques, pesticides, bactéricides,... <sup>(172, 173)</sup>

En raison de leurs activités physiologiques intéressantes, les amines secondaires en particulier, sont extrêmement importantes comme pharmacophores dans de nombreux composés biologiquement actifs, qui ont beaucoup été vantés dans le domaine de la découverte des médicaments (drug discovery). Le motif  $R_2NH$  est présent dans pratiquement toutes les classes de médicaments : anti-tumoraux, anti-infectieux, anti-inflammatoires, médicaments du système nerveux central...etc. <sup>(174,175)</sup>

Les synthèses des amines ont peut-être reçu plus d'attention que la préparation de nombreux autres groupes fonctionnels en chimie organique. <sup>(176)</sup> Avec la croissance du répertoire de molécules azotées biologiquement actives, le besoin de méthodes de synthèse

---

<sup>171</sup> R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron*, **2001**, (57), 7785.

<sup>172</sup> P. C. Kearney, D. D. Kaufman, «*Herbicides: Chemistry, Degradation, and Mode of Action*» Eds. Marcel Dekker, New York, **1988**, 301 and 335.

<sup>173</sup> S. A. Lawrence, «*Amines: Synthesis, Properties and Applications*», Cambridge University, Cambridge, **2004**.

<sup>174</sup> S. S. Insaf, D. T. Witak, *Synthesis*, **1999**, (3), 435.

<sup>175</sup> P. O. Anderson, J. E. Knoben, W. J. Troutman, «*Handbook Of Clinical Drug Data*», 10<sup>ème</sup> ed., Ed. Mc GRAW-HILL, Inc, New York, **2002**.

<sup>176</sup> B. R. Brown, «*The Organic Chemistry Of Aliphatic Nitrogen Compounds* » Oxford University, New York, **1994**.

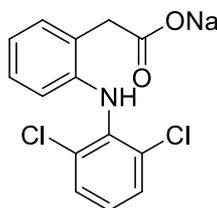
efficaces pour préparer des amines comme intermédiaire utiles pour un grand nombre de transformations conduisant à plusieurs autres classes de produits azotés.<sup>(177)</sup>

Dans cette première partie de ce chapitre, nous allons donner un aperçu général sur l'intérêt biologique des amines secondaires ainsi que les plus importantes méthodes de synthèses de ces composés.

### III.1.2. Intérêts biologiques des amines secondaires

#### II.1.2.1. Les amines secondaires et l'activité anti-inflammatoire

Quelques molécules ayant le groupement caractéristique des amines secondaires dans leurs squelettes de base, sont douées d'une activité anti-inflammatoire, tel que le Diclofénac<sup>(178)</sup> qui a été classé parmi les médicaments possédant une activité anti-inflammatoire non stéroïdienne puissante (AINS). Ce médicament est employé dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques, ainsi que le traitement de courte durée de l'arthrose et le rhumatisme inflammatoire.



Diclofénac

3.1

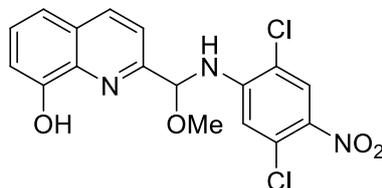
**Figure 3.1**

<sup>177</sup> a) C. A. Buhler, D. E. Pearson, « *Survey Of Organic Synthesis* »; Wiley-Interscience, New York, **1970**, (1), 413-512. b) O. Mitsunobo, « *Comprehensive Organic Synthesis* », B. M. Trost, I. Fleming, Eds. Pergamon: Oxford, **1991**, (6), 65.

<sup>178</sup> P. O. Anderson, J. E. Knoben, W. J. Troutman, « *Handbook Of Clinical Drug Data* », 10<sup>ème</sup> ed., Ed. Mc GRAW-HILL, Inc, New York, **2002**, p 26.



Certains dérivés quinoléiques contenant la fonction amine intégrée dans leurs structures présentent une bonne activité antifongique, tel que le composé 2-[(2,5-dichloro-4-nitrophénylamino) méthoxyméthyl] quinoléine-8-ol. <sup>(181)</sup>



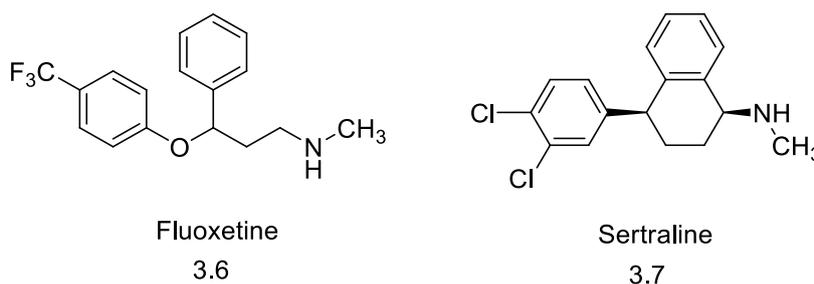
2-[(2,5-dichloro-4-nitrophénylamino)méthoxyméthyl]quinoléine-8-ol

3.5

**Figure 3.4**

#### III.1.2.4. Les amines secondaires, des antidépresseurs

L'activité antidépressive a été manifestée par le Fluoxetine et la Sertraline ayant une activité inhibitrice de la recapture neuronale de la sérotonine, ainsi que celle de la norépinéphrine. Egalement, ces composés sont aussi des inhibiteurs faibles de la dopamine, où ils sont appliqués dans le traitement de diverses maladies, y compris la boulimie nerveuse, la dépression des troubles obsessionnelles, et les troubles dysphoriques prémenstruelle.....etc. <sup>(182)</sup>



Fluoxetine  
3.6

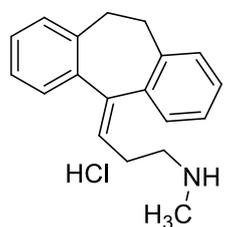
Sertraline  
3.7

**Figure 3.5**

<sup>181</sup> R. Musiol, J. Jampilek, V. Buchta, L. Silva, H. Niedbala, B. Podeszwa, A. Palka, K. Majerz-Maniecka, B. Oleksynd, J. Polanski, *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, 14, 3592.

<sup>182</sup> J. A. Donald, « *Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery* », 6<sup>ème</sup> ed. Ed. Wiley Interscience, **2003**, Vol. 6, p 849.

Par ailleurs, la Nortriptyline <sup>(183)</sup> a été employée surtout pour le traitement de la dépression, l'anxiété, les douleurs chroniques, les migraines et autres douleurs.



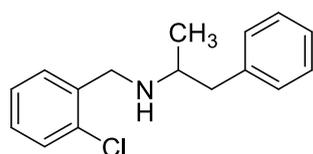
Nortriptylamine

3.8

**Figure 3.6**

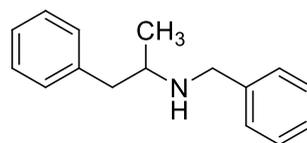
### III.1.2.5. Les amines secondaires, des stimulants du système nerveux

Quelques dérivés de l'amphétamine ont été connus par leur activité stimulante du système nerveux central; on peut citer le Clobenzorex, la norbenzphétamine, la Methamphétamine et la MDMA (Méthylènedioxyamphétamine). Ces composés possèdent des propriétés vasoconstrictrices et anorexigènes et sont très utiles dans le domaine de la thérapie. <sup>(184)</sup>



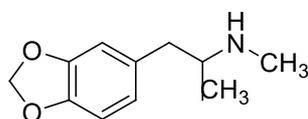
3.9

Clobenzorex



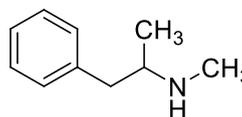
3.11

Norbenzphétamine



3.10

MDMA (ecstasy)



3.12

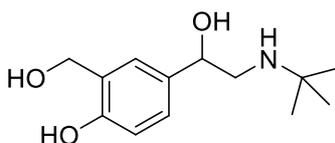
Methamphétamine

<sup>183</sup> P. O. Anderson, J. E. Knoben, W. J. Troutman, « *Handbook Of Clinical Drug Data* », 10<sup>ème</sup> ed., Ed. Mc GRAW-HILL, Inc, New York, 2002, p 925.

<sup>184</sup> Marie-hélène Ghysel, « *Toxicologie et Pharmacologie Médicolégales* », scientifique et médicale Elsevier, 1998, p465.

**Figure 3.7****III.1.2.6. Les amines secondaires, des bronchodilatateurs**

Parmi les agonistes des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques ayant une durée d'action courte, l'Albuterol (Ventoline<sup>®</sup>, Volmax<sup>®</sup>, Proventil<sup>®</sup>), ce composé présente la fonction d'amine secondaire dans sa structure de base et il est préconisé dans quelques cas tels que l'asthme et les maladies respiratoires chroniques vu son effet de soulagement de bronchospasmes.<sup>(185)</sup>



Albuterol

3.13

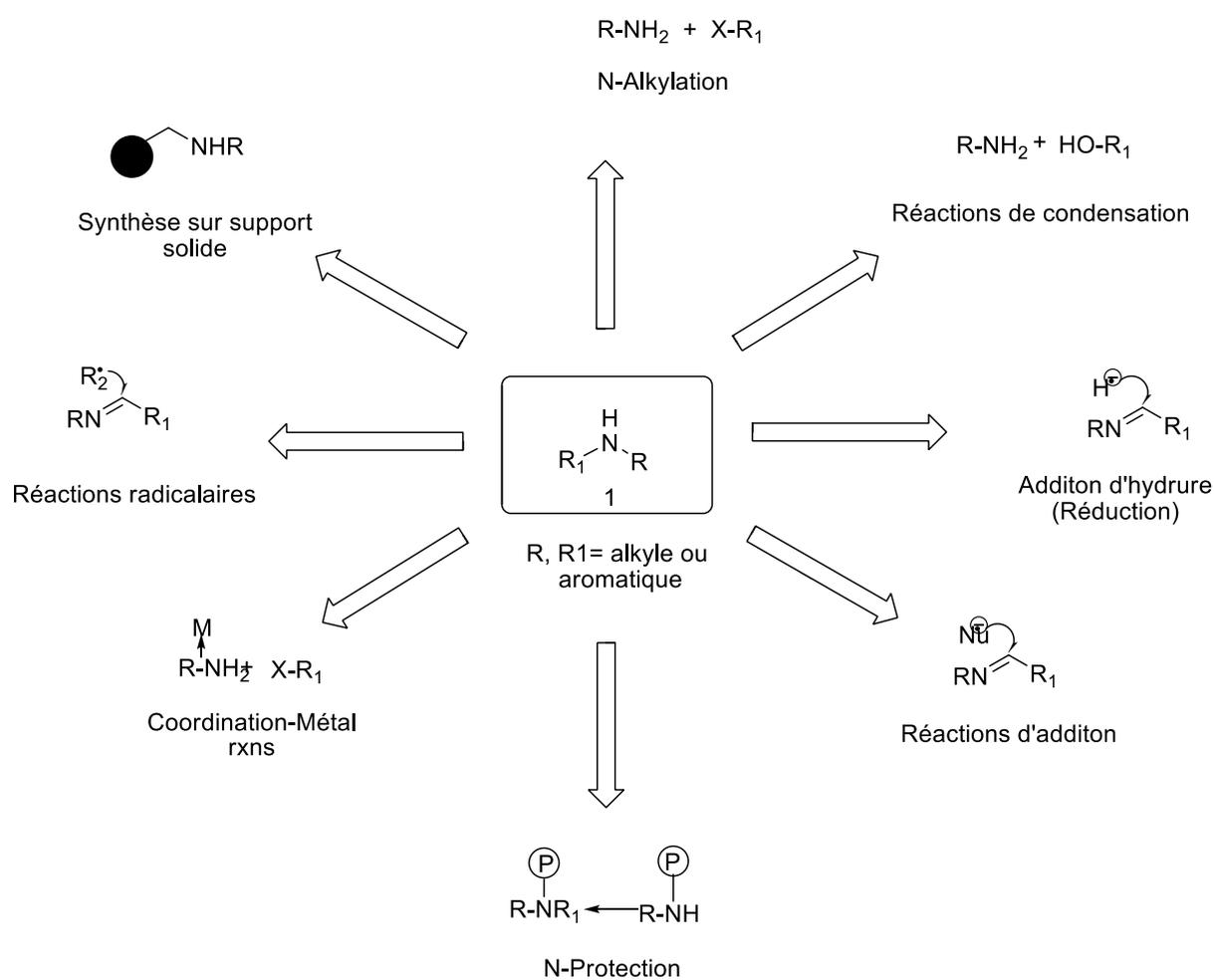
**Figure 3.8**

---

<sup>185</sup> D. P. Tashkin, J. W. Jenne, « *Bronchial asthma: mechanisms and therapeutics* » 3<sup>ème</sup> ed., Ed. Little Brown, Boston, 1993, p 700.

### III.1.3. Méthodes de synthèse des amines secondaires

Les amines secondaires sont des unités structurales qui font partie de nombreuses molécules naturelles et synthétiques, et qui peuvent être utilisées comme support pour des manipulations ultérieures. Cependant, malgré l'intérêt qu'elles présentent, les méthodes traditionnelles pour la formation des amines secondaires sont parfois incertaines à cause des conditions de réaction rudes, les rendements faibles en général et/ou les faibles sélectivités chimiques. <sup>(186, 1)</sup>



**Schéma 3.1**

<sup>186</sup> M. S. Gibson, In *the chemistry of the Amino Group*; S. Patai, Ed.; Interscience, New York, **1968**, p 37.

Les amines secondaires peuvent être préparées par diverses méthodes, le schéma illustré ci-dessus (Schéma 3.1) est une brève classification de la majorité des méthodes traditionnelles rapportées dans la littérature pour la synthèse de ces composés, parmi lesquelles des procédures et des conditions appropriées peuvent être convenablement choisies pour accéder à l'amine secondaire désirée avec succès. <sup>(1)</sup> Nous proposons ci-dessous quelques méthodes de synthèse des amines secondaires les plus importantes et les plus couramment utilisées.

### III.1.3.1. Préparation des alkyl amines secondaires

#### III.1.3.1.1. Par N-alkylation des amines primaires

La N-alkylation est en principe la méthode directe la plus couramment utilisée pour accéder à la formation des amines secondaires, <sup>(187)</sup> elle peut être réalisée à partir des dérivés halogénés ou bien à partir des alcools.

#### A partir des dérivés halogénés

Le traitement des amines primaires avec des halogénures d'alkyle ou l'un de leurs composés équivalents (ex : dialkyl sulfates ou sulfonates) est connu sous le nom "d'alkylation de Hofmann" (Schéma 3.2). <sup>(188)</sup> Toutefois, malgré que la réaction parait simple, sa valeur synthétique étant limitée à cause de la polyalkylation donnant lieu à un mélange d'amines primaires, secondaires et tertiaires, ainsi que des sels d'ammonium quaternaires. <sup>(189)</sup>

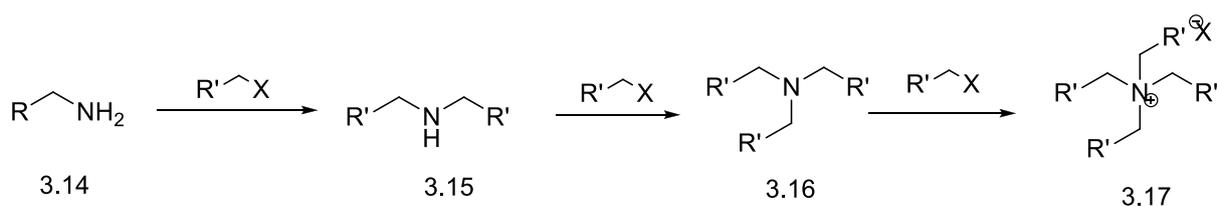


Schéma 3.2

<sup>187</sup> A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, *Comprehensive Organic Functional Group Transformation*, Pergamon, New York, **1995**, Vol 2, p 30.

<sup>188</sup> A. W. Hoffmann, *Philos. Trans.* **1850**, CXL, 93.

<sup>189</sup> O. Mitsunobo, *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds., Pergamon: Oxford, **1991**, Vol 6, p 65.

D'après les méthodes traditionnelles, les amines secondaires **3.15** peuvent être obtenues d'une manière prédominante par traitement d'un halogénure d'alkyle avec un excès d'amine primaire **3.14**.<sup>(190)</sup> Ce processus est toujours coûteux (gaspillage), surtout dans le cas d'utilisation des amines chirales.

Gatto et son équipe<sup>(191)</sup> ont rapporté la synthèse de 1,10-dibenzyl-4,7-dioxa-1,10-dibenzyl-1,10-diazadécane **3.20** avec d'excellents rendements et cela en faisant réagir le 1,2-bis(2-chloroéthoxy)éthane **3.19** avec un excès de 16 fois de la quantité de benzylamine **3.18** à des températures élevées (Schéma 3.3).

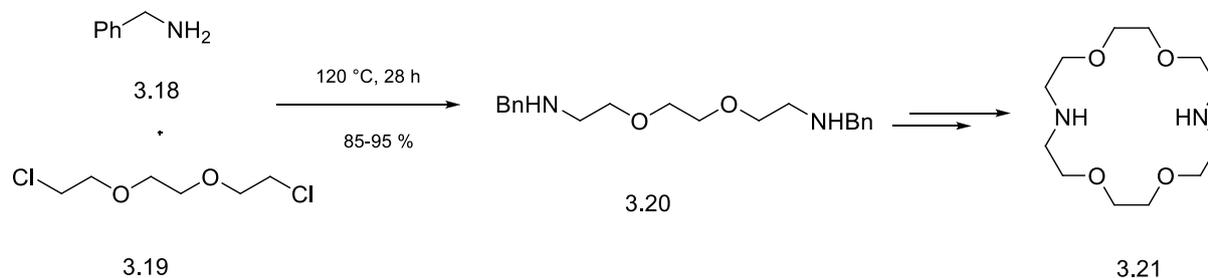


Schéma 3.3

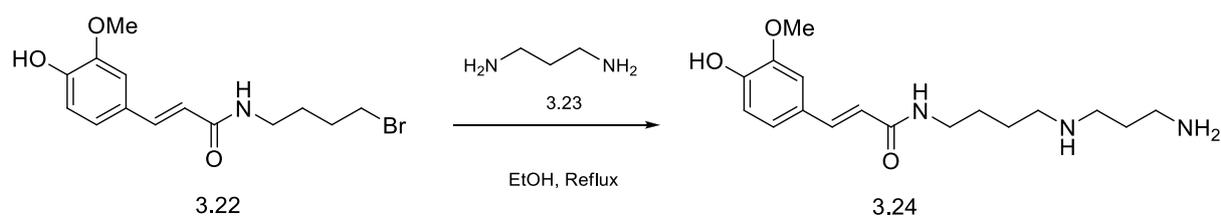
L'excès de l'amine de départ certainement aide à éliminer la polyalkylation, et le reste du benzylamine a été enlevé ensuite par distillation. Le composé **3.20** a été utilisé comme intermédiaire essentiel dans la synthèse du 4,13-diaza-18-crown-6 **3.21** qui est connu par ses propriétés de chélation des métaux.

La N-alkylation est possible à effectuer dans le cas des di- et polyamines. La synthèse de N<sup>8</sup>-ferulylspermidine a été rapportée par Ramiandrasoa et ses coll.,<sup>(192)</sup> en procédant à une N-alkylation en traitant le bromure **3.22** avec un excès de 1,3-diaminopropane **3.23** à reflux d'éthanol donnant lieu au mono-acyl triamine **3.24** avec un rendement de 68 % (Schéma 3.4). Cette réaction était chimiosélective vu que l'addition 1,4- a été contenue par l'excès de diamine.

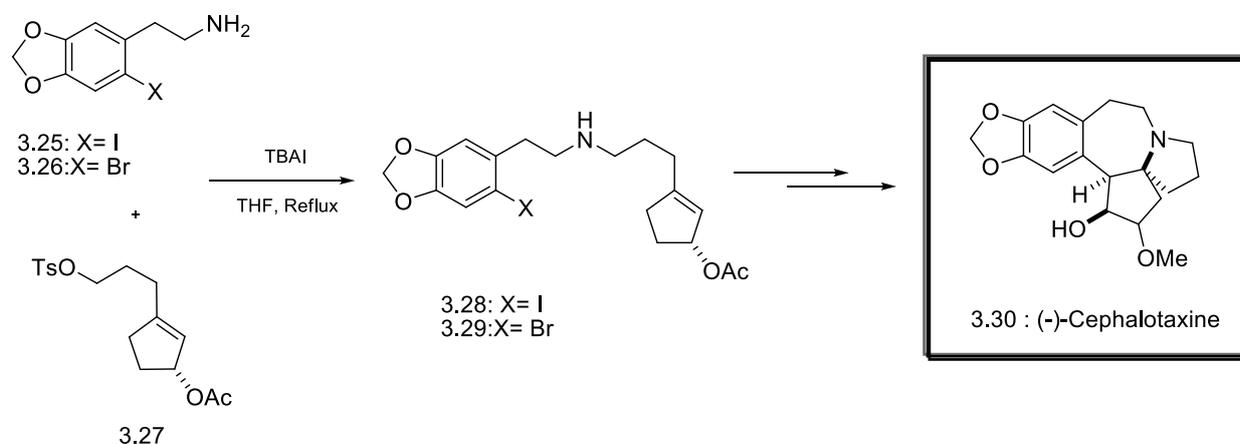
<sup>190</sup> G. Solomons, C. Fryhle, *Organic Chemistry*, Wiley: New York, **2000**, p 957.

<sup>191</sup> V. J. Gatto, S. R. Miller, G. W. Gokel, *Organic Synthesis Collect.* Wiley: New York, **1973**, Vol. 1, p 447.

<sup>192</sup> F. Ramiandrasoa, M.-L. Milat, G. Kunesch, S. Chuilon, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1365.



Depuis que les alcools ont émergé parmi les matériaux de départ polyvalents en synthèse organique, les alcools protégés tels que les sulfonates, alkyl phosphates et l'alkyl phosphites, ont été connus en tant que bons groupements partants dans la réaction de N-alkylation.<sup>(193)</sup> Tietze a rapporté dans l'un de ses articles la synthèse de (-)-cephalotaxine **3.30** (Schéma **3.5**), à partir d'amines primaires **3.25** et **3.26** qui subissent une N-alkylation avec le tosylate **3.27**, donnant lieu aux amines secondaires **3.28** et **3.29** avec d'excellents rendements variant entre 70-90 %. Ces molécules offrent une fonctionnalité propre à la cyclisation catalysée par le Palladium, formant ainsi le fragment amine spirocyclique de la (-)-cephalotaxine.



### A partir des alcools

Une autre voie d'accès aux amines secondaires, connue depuis le début du siècle, est l'alkylation directe des amines primaires par les alcools. Typiquement, cette réaction s'effectue uniquement en présence d'un catalyseur métallique (Schéma **3.6**), et la première N-alkylation des amines avec les alcools a été réalisée en présence de ThO<sub>2</sub> comme catalyseur.

<sup>193</sup> D. D. Reynolds, W. O. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1591.

<sup>(194)</sup> Les alcools ont été aussi soumis à la condensation avec les amines primaires en présence de catalyseurs à base de métaux de transitions tels que le nickel, <sup>(195)</sup> le rhodium <sup>(196)</sup> et le ruthénium <sup>(197)</sup> pour donner des amines secondaires.

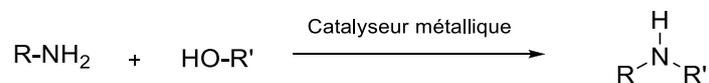


Schéma 3.6

Un protocole de N-alkylation du benzylamine **3.14** avec divers alcools **3.31**, en phase gazeuse en présence de  $\gamma$ -alumine a été rapporté par A. Valot et coll. <sup>(198)</sup> (Schéma 3.7) Cette réaction a présenté une haute sélectivité dans le sens de la formation d'amine secondaire **3.32** et non l'amine tertiaire **3.33**.

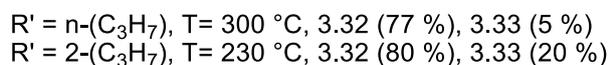
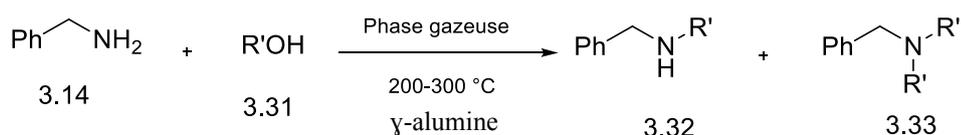


Schéma 3.7

L'utilisation du  $\gamma$ -alumine comme catalyseur dans des conditions sans solvant a offert à ce protocole la simplicité et la facilité de mis en œuvre, l'économie et le respect de l'environnement par rapport aux méthodes qui utilisent des catalyseurs métalliques chers et des solvants toxiques : ce protocole a été appliqué avec un grand nombre d'alcools et d'amines.

<sup>194</sup> P. Sabatier, A. C. R. Mailhe, *Hebd. Seances, Acad. Sci.* **1909**, 148, 998.

<sup>195</sup> R. G. Rice, E. J. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4052.

<sup>196</sup> Y. Watanab, Y. Tsuji, Y. Ohusuji, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2667.

<sup>197</sup> A. Baiker, J. Kijenski, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1985**, 27, 653.

<sup>198</sup> F. Valot, F. Fache, R. Jacquot, M. Spagnol, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3689.

Autrement, J. E. Nordlander et coll. <sup>(199)</sup> ont rapporté la synthèse des amines secondaires allyliques par une voie différente à partir de la réaction des amides avec les alcools allyliques via une réaction de type Mitsunobu. Alors, en faisant réagir le N-Benzyl-2,2,2-trifluoroacétamide **3.35** avec le (*E*)-but-2-èn-1-ol **3.34** en présence de TMAD-Bu<sub>3</sub>P donnant lieu au (*E*)-N-benzyl-N-(but-2-èn-1-yl)-2,2,2-trifluoroacétamide, **3.36**, ce dernier subit une réaction d'hydrolyse facilement en (*E*)-N-benzylbut-2-èn-1-amine. **3.37** (Schéma 3.8)

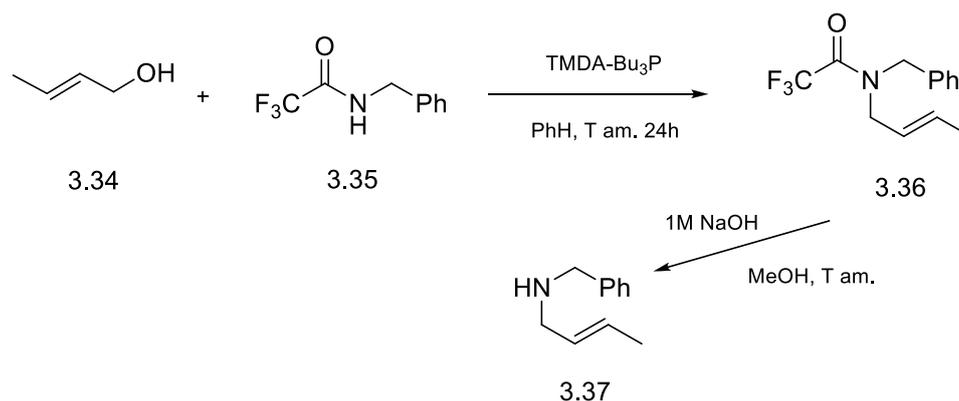


Schéma 3.8

### A partir des oléfines

L'une des méthodes efficace et économique pour la synthèse des amines secondaires aliphatiques à partir d'oléfines est l'hydroaminométhylation, <sup>(200)</sup> cette réaction se déroule en cascade, dans laquelle s'effectue une séquence réactionnelle d'hydroformylation d'une oléfine en aldéhyde suivie par une amination réductive.

La première hydroaminométhylation des oléfines avec l'ammoniac (NH<sub>3</sub>) avec une haute sélectivité a été décrite par Beller et coll. <sup>(201)</sup> Cette réaction a fourni des amines secondaires aliphatiques en utilisant le système catalytique (Rh/Ir). (Schéma 3.9)

<sup>199</sup> J. E. Nordlander, D. B. Eatalane, T. H. Eberlein, L. V. Farkas, R. S. Howe, R. M. Stevens, N. A. Tripoulas, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4987.

<sup>200</sup> S. Sheradsky, *The Chemistry Of Functional Groups, Supplement F, pt. 1*; Wiley: New York, **1982**, P 395.

<sup>201</sup> B. Zimmermann, J. Herwig, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 2372.

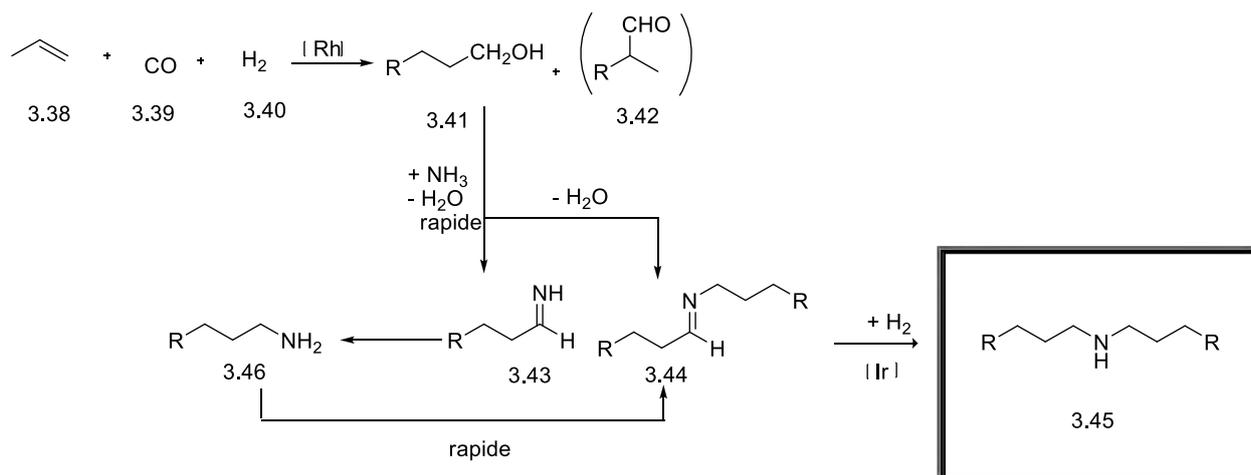


Schéma 3.9

L'amine primaire **3.46** ainsi que la secondaire **3.45** peuvent être formées par cette méthode, dont la sélectivité est supérieure à 90%. Cependant, on peut jouer sur les conditions de la réaction dans le sens de former uniquement l'amine secondaire par une simple variation des ratios oléfine/ $\text{NH}_3$ .

En plus de l'hydroaminométhylation, l'hydroamination a prouvé être une voie élégante et efficace pour la synthèse des amines secondaires.<sup>(202)</sup> En effet, la synthèse de l'amine tétracyclique MK-801 via l'hydroamination d'une certaine d'alcènes catalysée par le lanthanide a été rapportée par Molander et coll.<sup>(203)</sup> (Schéma 3.10)

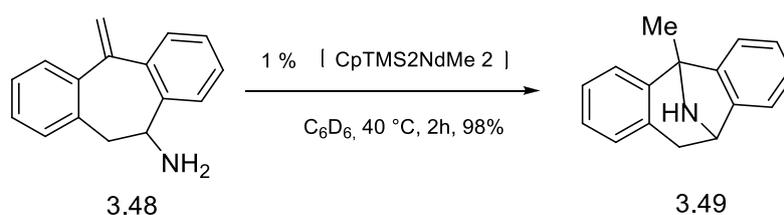


Schéma 3.10

### A partir des organoboranes

Autres voies pour accéder aux amines substituées sont les méthodologies qui utilisent les organoboranes. Brown a été le pionnier dans ce domaine et plusieurs mises au point ont été

<sup>202</sup> G. A. Molander, *Chemtracts*, **1998**, 11, 237.

<sup>203</sup> G. A. Molander, E. D. Dowdy, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6515.

écrites sur ce sujet. <sup>(204)</sup> En outre, les amines secondaires peuvent être générées à partir des dérivés N-chlorés des amines primaires, <sup>(205)</sup> ou via les azides organiques en utilisant les trialkylboranes. <sup>(206)</sup> Phanstiel et son équipe ont rapporté la synthèse des amines secondaires via une N-(benzoloxy)amine, en utilisant des réactifs organoboranes. <sup>(207)</sup> (Schéma 3.11).

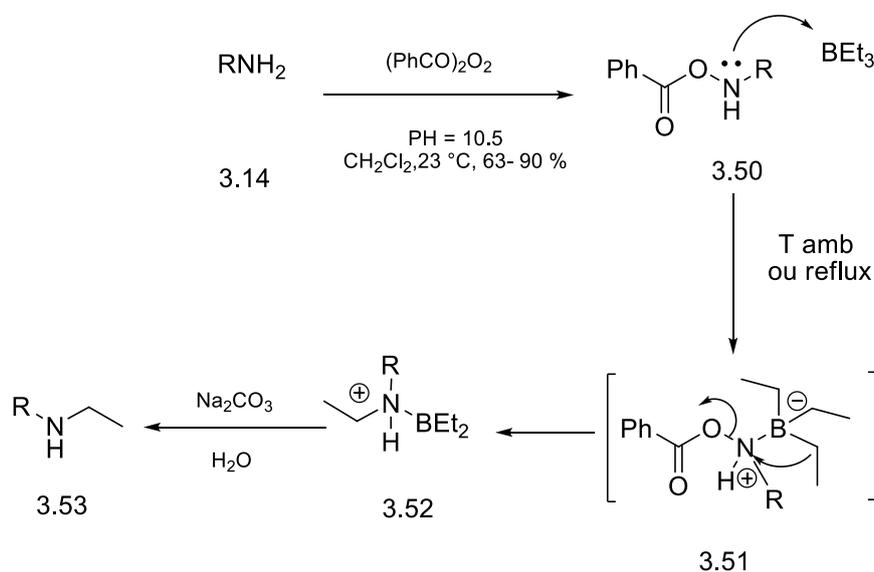


Schéma 3.11

La réaction consiste à convertir une variété d'amines primaires **3.14**, dans un premier temps en N-(benzoloxy) amines **3.50** via une oxydation *in situ*, en utilisant le peroxyde de benzoyle. Les amines activées ainsi préparées sont transformées en leurs dérivés N-éthylamines en présence de triéthylborane passant par le complexe **3.51**, où l'étape de N-éthylation dépend du couvremment stérique du groupement R.

### III.1.3.1.2. Par addition aux imines, aziridines, et carbonyles

#### Par addition d'hydrures

- Alkylation réductrice via l'imine

<sup>204</sup> H. C. Brown, A. M. Salunkhe, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1170.

<sup>205</sup> G. W. Kabalka, Z. Wang, *Organometallics*, **1989**, 8, 1093.

<sup>206</sup> A. Suzuk, S. Sono, M. Itoh, H. C. Brown, M. Midland, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4329.

<sup>207</sup> IV. O. Phanstiel, Q. X. Wang, D. H. Powell, M. P. Ospina, B. A. Leeson, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 803.

L'une des plus pratiques méthodes pour la synthèse des amines secondaires implique la réduction complète de certaines fonctions par l'emploi de divers agents réducteurs,<sup>(208)</sup> d'où l'alkylation réductrice dans laquelle se fait le traitement d'une amine primaire par un aldéhyde ou une cétone en présence d'un agent réducteur approprié (par exemple le  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ), constitue une méthode parmi les méthodes les plus largement utilisées pour la préparation des amines secondaires.<sup>(209)</sup> Les méthodes de réduction peuvent être effectuées aussi en utilisant l'hydrogénation catalytique,<sup>(210)</sup>  $\text{NaBH}_4$ ,<sup>(211)</sup> l'acide formique<sup>(212)</sup> ...etc. En effet, la polyalkylation peut être évitée en utilisant moins de 1 équivalent du composé carbonyle relativement à l'amine, et ce par les stratégies de phases en solution.<sup>(213)</sup>

Trost et coll. ont rapporté la synthèse de (-)-galanthamine **3.56**<sup>(214)</sup> avec une énantiométrie sélective totale. La réaction constitue une amination réductive de l'aldéhyde **3.54** par la formation de l'imine avec le méthylamine, suivie par une réduction avec le  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ . L'amine secondaire résultant a été ensuite piégée sous forme *tert*-butyl carbamate protégé **3.55** avec d'excellent rendement (83 %), pour donner à la fin après quelques étapes le (-)-galanthamine. (Schéma 3.12).

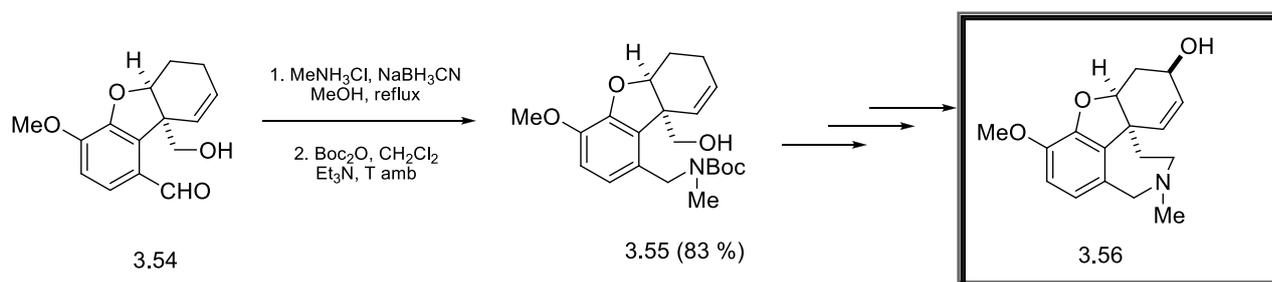


Schéma 3.12

Egalement, la chaîne latérale polyaminée de l'antibiotique squalamine **3.59** a été facilement obtenue par l'amination réductrice en utilisant une cétone **3.58** avec la spermidine protégée **3.57** (Schéma 3.13). Lors du traitement avec le TFA, une déprotection simultanée se

<sup>208</sup> W. S. Emerson, *Org. React.* **1948**, 4, 174.

<sup>209</sup> R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897.

<sup>210</sup> M. Freifelder, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis: Procedures and Commentary*; Wiley: New York, **1978**, Chapitre 10.

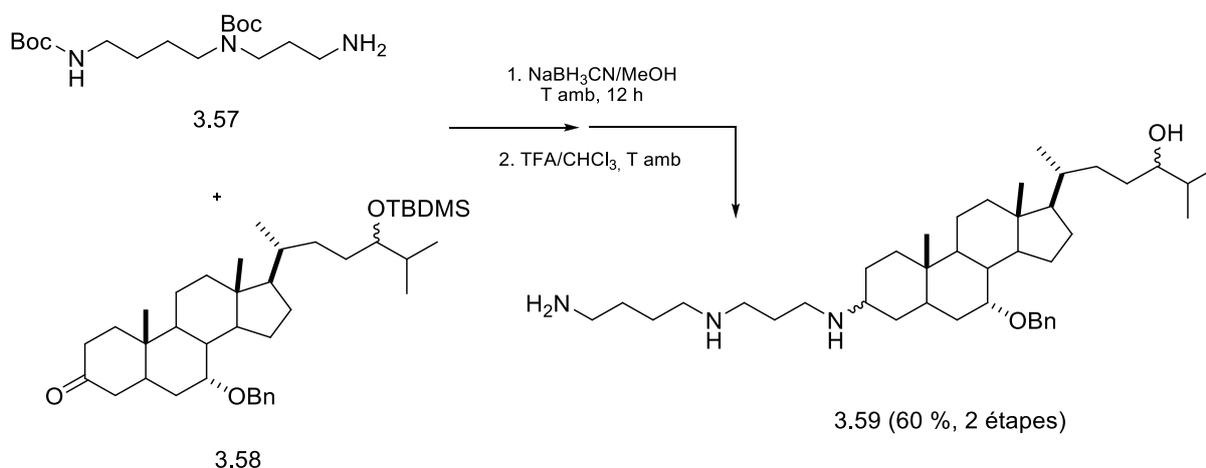
<sup>211</sup> N. Gribble, *Synthesis*, **1987**, 709.

<sup>212</sup> J. March, *Advanced Organic Chemistry*; Wiley: New York, **1992**, p899.

<sup>213</sup> A. K. Szardenings, T. S. Burkoth, G. C. Look, D. A. Campbell, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6722.

<sup>214</sup> B. M. Trost, F. D. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11262.

fait sur les groupements Boc et TBDMS donnant lieu à un mélange d'isomères  $\alpha$  et  $\beta$  avec un rendement de 60% après deux étapes.<sup>(215)</sup>



**Schéma 3.13**

- Addition d'hydrures aux carbonyles

Parfois l'alkylation réductrice est remplacée par d'autres approches alternatives telles que la réduction des amides<sup>(216)</sup> plus précisément les peptides et les imides<sup>(217)</sup> où l'hydrure d'aluminium<sup>(218)</sup> et le borhydrure<sup>(219)</sup> représentent les réactifs typiques de ces réductions. Malgré que le diborane constitue l'un des réactifs courants pour la synthèse des amines secondaires, ses procédures traditionnelles sont parfois encombrantes.<sup>(220)</sup> Le clivage du

<sup>215</sup> A. D. Pechilus, III, F. H. Bellevue, C. L. Cioffi, S. G. Trapp, J. P. Fojtik, A. A. McKitty, W. A. Kinney, L. L. Frye, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5121.

<sup>216</sup> S. Salomaa, *The Chemistry Of the Carbonyl Group*, Wiley: New York, **1996**, Vol 1, p 177.

<sup>217</sup> P. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3861.

<sup>218</sup> M. A. Challis, *The Chemistry Of Amides*; Wiley: New York, **1970**, p 795.

<sup>219</sup> S. Kuehne, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2082.

<sup>220</sup> H. C. Brown, P. Heim, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 912.

borane-amine résultant nécessite des conditions fortes d'acide (reflux de HCl 1N), qui ne sont pas compatibles avec les réactions effectuées sur support solide. <sup>(221)</sup>

Depuis que ces conditions dures peuvent causer une épimérisation, le développement de méthodes alternatives douces a été discuté. Hall et coll. <sup>(222)</sup> ont rapporté une procédure oxydative, douce et pratique pour la synthèse des amines secondaires **3.62** via la réduction de l'amide secondaire correspondant **3.60** par le diborane. L'utilisation d'une solution basique d'iode a permis le clivage oxydatif rapide de l'intermédiaire boron-amine **3.61**. (Schéma 3.14)

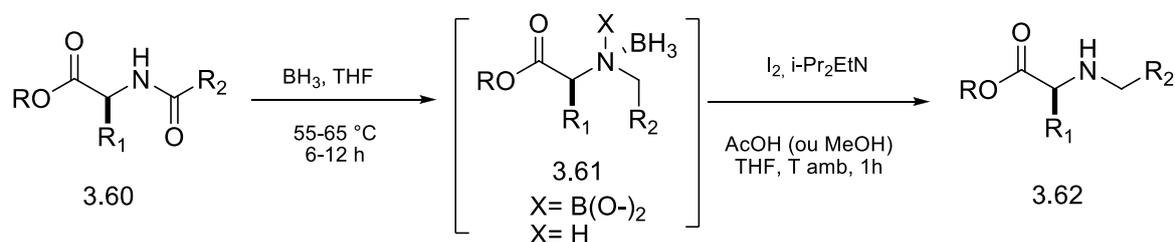


Schéma 3.14

### Par autres additions nucléophiles

En plus de l'alkylation réductrice, l'addition de nucléophiles avec une résonance stabilisée tels que les énols et les énolates aux dérivés fonctionnalisés comme les imine (N-benzylidène) et les sels d'iminium, est aussi une voie répandue pour accéder aux amines secondaires, <sup>(223)</sup> où la réaction de type Manich représente l'un des exemples. <sup>(224)</sup> Un des travaux intéressants rapporté, a été décrit par Troin dans la synthèse de dihydropyridine **3.66**, qui représente l'un des alcaloïdes importants. <sup>(225)</sup> D'après leurs approche, le crotonaldéhyde **3.63** subit une réaction de type Manich avec un aminocétal, résultant ainsi l'amine secondaire **3.65** (Rdt 79%; de > 95%), après le traitement de l'imine intermédiaire **3.64** avec l'acide *p*-toluènesulfonique à 70 °C dans le toluène pendant 12h. Des modifications, déprotection et

<sup>221</sup> A. Nefzi, J. M. Ostresh, J.-P. Meyer, R. A. Houghten, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 931.

<sup>222</sup> D. G. Hall, C. K. Laplante, S. Manku, J. Nagendran, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 698.

<sup>223</sup> M. Gaudry, Y. Jasar, T. Buikhac, A. Marquet, *Org. Synth.* **1980**, 59, 153.

<sup>224</sup> M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1044.

<sup>225</sup> S. Ciblat, P. Besse, V. Papastergiou, H. Veschambre, J.-L. Canet, Y. Troin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 2221.

isolation ultérieures ont fourni le (+)-dihydropyridine **3.66** comme illustré dans le (schéma **3.15**).

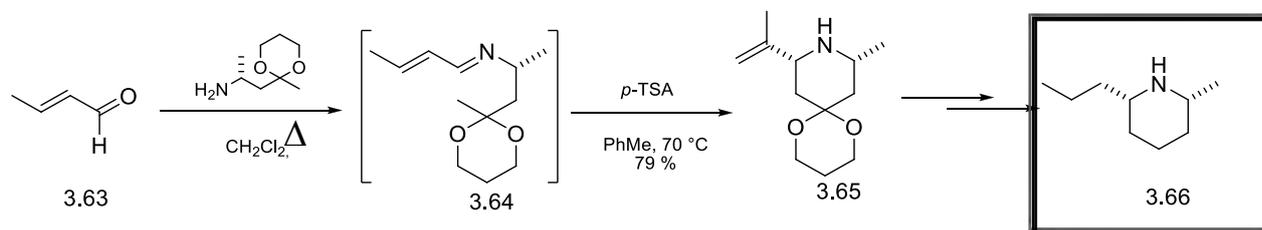


Schéma 3.15

Une autre transformation importante pour la synthèse des dérivés d'amines secondaires est la réaction des aziridines ou d'ion aziridinium avec les nucléophiles. Une courte communication a été publiée concernant ce sujet.<sup>(226)</sup> Comme illustré sur le (schéma **3.16**), l'ouverture du (R)-N-tosylaziridine avec le réactif de Grignard dérivant du composé **3.67** en présence de  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  a fourni l'amine secondaire **3.68** avec un rendement quantitatif. Cette nouvelle approche par rapport aux préparations efficaces des amines énantiomériquement pures a été bien utilisée comme une étape clé dans la synthèse totale du produit naturel Korupensamine D **3.69**.<sup>(227)</sup>

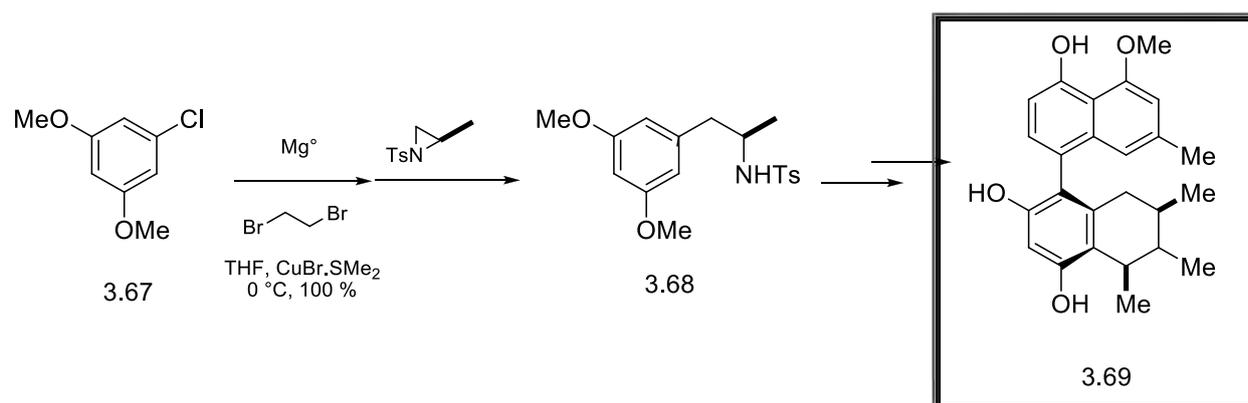


Schéma 3.16

### III.1.3.2. Préparation des amines secondaires aromatiques

<sup>226</sup> A. Laurent, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1983**, 92, 797.

<sup>227</sup> T. R. Hoye, M. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3099.

Les amines secondaires aromatiques jouent un rôle très important dans divers domaines, <sup>(228)</sup> y compris les applications industrielles, pharmaceutiques et agrochimiques. A un niveau industriel, ces composés ont servi comme des antioxydants dans la pétrochimie, pour les processus de fabrication des polymères et du caoutchouc. <sup>(229)</sup> Ils ont bien servi aussi dans des applications telles que la photographie, la xéroxographie, les peintures et le matériel électronique. <sup>(230)</sup> Le plus important est que les amines aromatiques N-alkylées sont largement employées dans la synthèse de beaucoup de produits pharmaceutiques et selon une étude de 1994 a montre qu'un nombre significatif de vingt top-ventes des produits pharmaceutiques contiennent des liaisons carbone-azote. <sup>(231)</sup>

Les amines secondaires aromatiques peuvent être préparées selon les mêmes méthodes de synthèse des amines secondaires non aromatiques telles l'alkylation des aryles amines primaires, l'alkylation réductrice (addition aux imines) et les réactions catalysées par les métaux. Dans ce qui suit nous présentons quelques méthodes de synthèse des amines secondaire aromatiques.

#### III.1.3.2.1. Par N-alkylation des aryl amines primaires

La N-alkylation des amines aromatiques est réalisée d'habitude par traitement d'une amine avec un halogénure en présence d'une base (le carbonate de potassium en général), et dans quelques cas par l'addition de l'iodure de potassium pour promouvoir la réaction. <sup>(232)</sup> Cependant, la synthèse sélective des N-alkylanilines est parfois compliquée à cause des difficultés d'empêcher la formation du N,N-dialkylaniline correspondant. Buchwald et son équipe dans l'un de leurs rapports intéressants parlant sur une nouvelle synthèse des tetrahydropyrrolquinoléine ont démontré une transformation synthétique très utile. <sup>(233)</sup> La bromation du 4-aminovertrol **3.70** avec  $\text{Bu}_4\text{NBr}_3$ , suivie par une mono-N-alkylation en

---

<sup>228</sup> M. S. Gibson, *In The Chemistry Of the Amino Group*; S. Patai, Ed.; Wiley-Interscience: New York, **1986**; p 61.

<sup>229</sup> A. J. Epstein, A. G. MacDiarmid, *Synth. Met.* **1995**, 69, 179.

<sup>230</sup> J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805.

<sup>231</sup> A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 112.

<sup>232</sup> X. Li, E. A. Mintz, X. R. Bu, O. Zehnder, C. Bosshard, P. Gunter, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 5785.

<sup>233</sup> J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7215.

utilisant le 4-bromo-1-butène avec  $K_2CO_3$  et NaI en tant qu'agents promoteurs, a fourni la dialcylamine **3.72** avec d'excellent rendement. Schéma 3.17

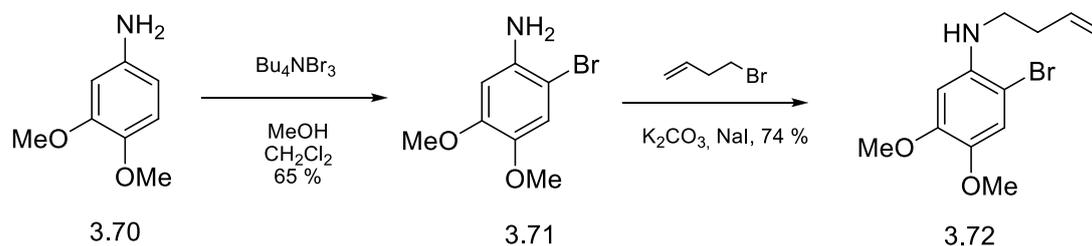


Schéma 3.17

### III.1.3.2.2. Par addition aux imines

L'alkylation réductrice est l'une des voies directe pour la génération des amines secondaires avec une efficacité remarquable en synthèse organique. Divers anilines N-alkylées peuvent être préparées via l'alkylation réductrice des amines aromatiques primaires avec différents composés carbonylés, en utilisant plusieurs catalyseurs métalliques tels que sulfates de platine, palladium et rhodium. <sup>(234)</sup>

Une autre méthode intéressante, concerne l'alkylation des amines aromatiques rapportée par Gribble en utilisant les acides carboxyliques liquides et le tétrahydroborate de sodium. <sup>(235)</sup> Liberator de sa part a étendu le domaine de cette méthode à la N-alkylation des amines avec les acides carboxyliques solides. <sup>(236)</sup> Au cours de cette investigation, il a été constaté que le traitement du 1,4-benzothiazines **3.73** avec  $\text{NaBH}_4$  dans l'acide acétique pur comme solvant, a donné lieu au dihydro-1,4-benzothiazines **3.74** avec d'excellents rendements. (Schéma 3.18)

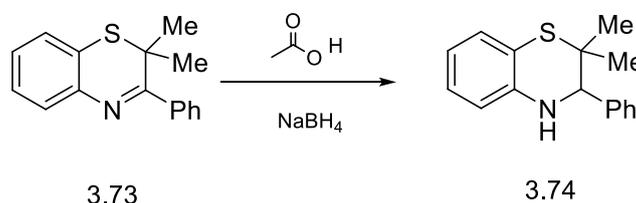


Schéma 3.18

<sup>234</sup> R. E. Malz, H. Greenfield, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1991**, 59, 351.

<sup>235</sup> G. W. Gribble, P. D. Lord, J. Skotnicki, S. E. Dietz, J. T. Eaton, J. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7812.

<sup>236</sup> P. Marchini, G. Liso, A. Reho, F. Liberatore, F. M. Moracci, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3453.

*Résultats*  
*&*  
*Discussion*

---

### III.1.4. Travaux réalisés

En continuation de nos travaux de recherche sur les réactions à composants multiples, nous avons développé une nouvelle voie alternative pour la synthèse multi étapes des 2-hydroxy-1,4-benzoxazines à travers la réaction multicomposants de Petasis, mettant en jeu une amine secondaire, l'acide arylboronique et le glyoxal.

D'après les travaux rapportés dans la littérature, les amines secondaires, comme nous l'avons vu, peuvent être préparées selon de nombreuses méthodes. Pour notre cas, la synthèse des amines secondaires a été réalisée par la réduction de la fonction imine (qui est issue à partir des dérivés carbonylés (aldéhyde ou cétone)) en amine, où nous avons employé le  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  comme agent réducteur adéquat, en présence de quelques gouttes de  $\text{HCl}$ .

La stratégie proposée implique l'utilisation des 2-benzylaminophénols comme réactifs dont les préparations ont été effectuées par la condensation de 2-aminophénol substitué (1) avec un aldéhyde aromatique (2), suivie par une réduction, et a conduit avec des rendements excellents aux produits attendus. Ces intermédiaires clé ont réagi après avec l'acide arylboronique (5) et le glyoxal (6) dans le méthanol à température ambiante pour fournir le composé cible 1,4-benzoxazine (7) avec de bons rendements. (Schéma 3.19)

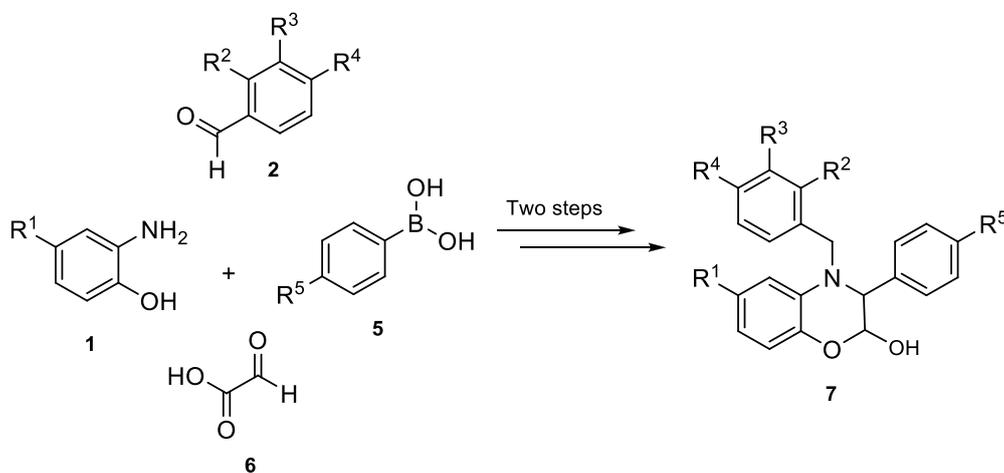


Schéma 3.19

#### I. Préparation des amines secondaires par la méthode de l'amination réductrice

Pour la synthèse des 2-(4-alkylbenzylamino)phénols, la réaction de l'amination réductrice était la méthode suivie pour accéder à une librairie d'amines secondaires. La méthode consiste en une réaction en deux étapes : la première étape est la formation de

l'imine qui se fait par une condensation équimolaire entre le 4-alkyl-2-aminophénol (**1**) (1 éq.), avec un aldéhyde aromatique (**2**) (1 éq.), dans le méthanol anhydre ou bien le dichlorométhane, à température ambiante. La réaction s'est déroulée dans des conditions douces pendant 24h et a bien fourni l'imine correspondante sur laquelle on a procédé directement à la deuxième étape, c'est-à-dire la réduction, sans l'avoir isolée.

On a tout d'abord commencé nos recherches sur la formation de l'amine secondaire à partir des imines, par le choix de l'agent réducteur qui nous permettrait d'avoir les produits désirés avec de très bons rendements. Nous avons testé deux agents qui sont commercialement disponibles et qui sont le borohydrure de sodium  $\text{NaBH}_4$  et le cyanoborohydrure de sodium  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ .

Nous avons débuté cette étape en effectuant la réduction par addition de  $\text{NaBH}_4$  sur les imines dans le but d'obtenir les amines correspondantes. Malheureusement, nous avons obtenu des résultats insatisfaisants, vu les rendements faibles des amines obtenues, ainsi que les temps de réaction trop longs. Du fait que cette réduction était incertaine, nous nous sommes orientés vers l'emploi de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  qui s'est avéré être un excellent agent de réduction et les résultats obtenus en amines secondaires ont été très satisfaisants avec d'excellents rendements (Schéma 3.20).

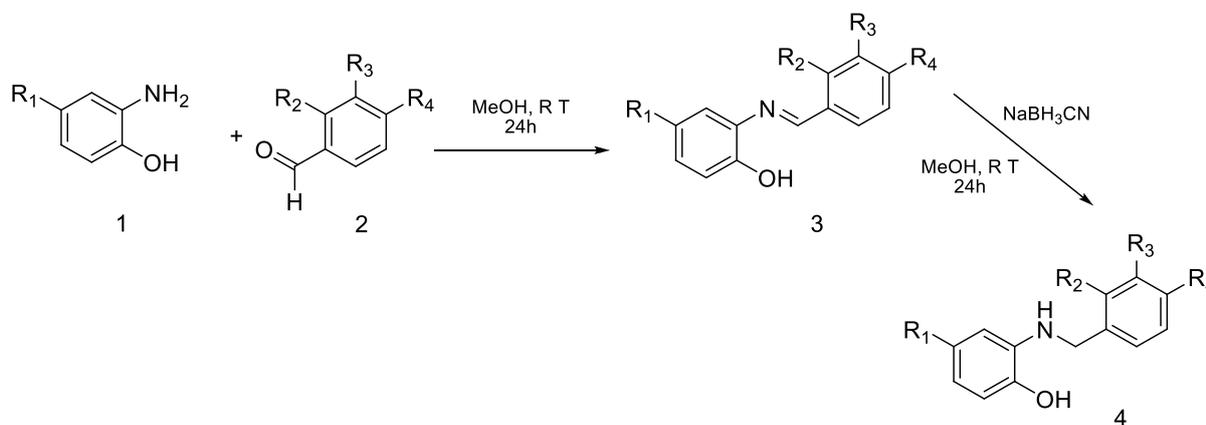
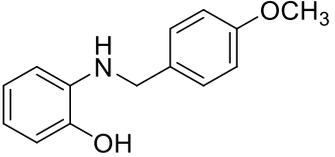
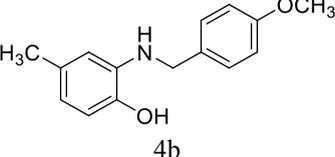
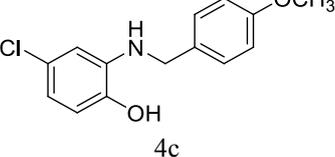
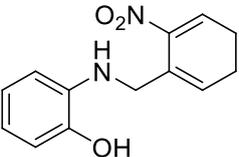
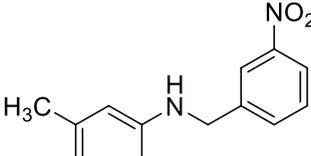


Schéma 3.20

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 3.1.1 ci-dessous.

Tableau III.1.1 : synthèse de 2-benzylaminophénols 4. <sup>a</sup>

Entré	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	2-(benzylamino)phenols	Rendement <sup>b</sup> (%)	M.p. (°C)
1	H	H	H	OCH <sub>3</sub>		83	104-106
2	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>		84	136-138
3	Cl	H	H	OCH <sub>3</sub>		60	148-150
4	CH <sub>3</sub>	H	H	Br		90	86-90
5	H	NO <sub>2</sub>	H	H		75	90-92
6	H	NO <sub>2</sub>	H	H		95	120-122

<sup>a</sup> : Conditions de la reactions (1) (1 mmol), (2) (1 mmol) dans le méthanol (5 ml) à température ambiante pendant 24 h, après on ajoute NaBH<sub>3</sub>CN en maintenant l'agitation pendant 24 h. <sup>b</sup> : Les rendements isolés.

La plupart des réactions effectuées ont fourni les amines secondaires correspondantes avec des rendements stisfaisants variant entre 60% et 95% sans avoir besoin d'aucune purification et les temps de réaction ont varié entre 18h et 24h. D'après le tableau on remarque que le meilleur rendement a été obtenu avec l'aldéhyde porteur du groupement nitro (NO<sub>2</sub>) (entrée 6).

On a procédé à l'identification des structures des amines secondaires par les méthodes d'identification usuelles dont l'infrarouge, la RMN du proton et la RMN carbone 13.

### En spectroscopie IR :

Les amines secondaires sont en général caractérisées par la présence de la fonction amine NH, dans notre cas les résultats obtenus en spectroscopie Infrarouge (IR) montrent l'absence de la bande ( $\nu_{C=O}$ ) caractéristique de la fonction carbonyle des aldéhydes, et la présence de deux bandes, la première caractéristique de la fonction OH du groupement hydroxyle ( $\nu_{OH}$ ), entre 3333- 3492  $cm^{-1}$ , la deuxième caractéristique du groupement NH de la fonction amine ( $\nu_{NH}$ ), résonne dans l'intervalle 3013-3063  $cm^{-1}$ .

### En spectroscopie RMN $^1H$ :

L'analyse spectrale des amines secondaires synthétisées, révèle l'absence du signal correspondant au proton de l'aldéhyde, et l'apparition de deux nouveaux signaux, l'un sous forme de singulet d'intégration 2H vers 4.19-4.63 ppm, correspond aux protons du groupement méthylène de la fonction amine ( $\underline{CH_2-NH}$ ), et l'autre sous forme d'un large singulet d'intégration 1H dans les champs plus faibles vers 4.68-9.47 ppm, qui correspond aux protons des groupements (N-H) et (OH), mais parfois on observe l'absence des signaux correspondants à ces deux groupement, vu le fort déblindage de ces derniers ce qui ne permet pas de les montrer sur le spectre. Les protons aromatiques résonnent dans la zone habituelle comprise entre 6.24-8.15 ppm, dont la multiplicité dépend du substituant porté par le noyau et diffère d'un composé à l'autre.

Les protons des groupements méthyles et méthoxys portés par le noyau aromatique résonnent vers 2.21-2.25 et 3.71-3.84 ppm respectivement, sous forme de singulet d'intégration 3H.

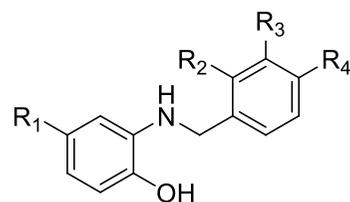
### En spectroscopie RMN $^{13}C$ :

Les structures des amines préparées ont été identifiées aussi par la RMN du carbone 13 et confirmées par la présence des signaux suivants :

Le signal qui apparait entre 141.8-144.9 ppm correspond au carbone porteur du groupement hydroxyle (C-OH), tant dis que le carbone caractéristique du groupement méthylène lié à la fonction amine ( $CH_2-NH$ ) résonne vers 46.4-48.1 ppm. Le carbone C2 apparait dans l'intervalle 136.3-138.9 ppm, et les autres carbones aromatiques résonnent dans la zone

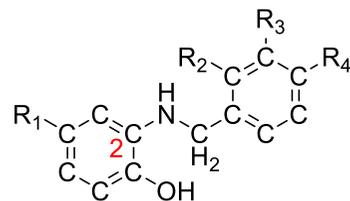
connue 110.6-159.0 ppm et enfin les signaux qui apparaissent dans les champs forts vers 55.4 et 21.1 ppm, sont ceux correspondant aux carbones des groupements méthoxy et méthyle respectivement.

Les résultats des déplacements chimiques ainsi que les constantes de couplages des différents protons des amines secondaires ainsi que les déplacements chimiques des principaux pics des carbones sont rassemblés dans le tableau **3.1.2** et le tableau **3.1.3** respectivement.

Tableau III.1.2 : Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  des 2-(benzylamino)phénols ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

4a-f

Amine	NH	OH	CH <sub>2</sub> N	Sub arom	CH Ar
4a	9.34, s, 1H	5.17, s, 1H	4.20, s, 2H, CH <sub>2</sub>	R <sup>4</sup> : 3.71 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	7.27 (d, 2H, $J=7.9$ Hz); 6.87 (d, 2H, $J=8.0$ Hz); 6.67 (d, 1H, $J=7.3$ Hz); 6.56 (t, 1H, $J=7.2$ Hz); 6.40 (d, 2H, $J=7.1$ Hz)
4b	-	-	4.26, s, 2H, CH <sub>2</sub>	R <sup>4</sup> : 3.80 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ); R <sup>1</sup> : 2.23 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	7.31 (d, 2H, $J=8.0$ Hz); 6.88 (d, 2H, $J=8.4$ Hz); 6.62 (s, 1H); 6.49 (s, 1H); 6.40 (s, 1H)
4c	-	-	4.19, s, 2H, CH <sub>2</sub>	R <sup>4</sup> : 3.84 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	7.32 (d, 2H, $J=8.6$ Hz); 6.92 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.66-6.54 (m, 3H)
4d	-	4.68, s, 1H	4.68, s, 2H, CH <sub>2</sub>	R <sup>1</sup> : 2.25 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	7.48 (d, 2H, $J=8.3$ Hz); 7.27 (d, 2H, $J=8.3$ Hz); 6.63 (d, 1H, $J=8.3$ Hz); 6.47 (s, 1H); 6.45 (s, 1H)
4e	5.52, s, 1H	9.47, s, 1H	4.63, s, 2H, CH <sub>2</sub>	-	8.05 (d, 1H, $J=8.0$ Hz); 7.67-7.47 (m, 3H); 6.69 (d, 1H, $J=7.0$ Hz); 6.54-6.38 (m, 2H); 6.24 (d, 1H, $J=7.5$ Hz)
4f	6.37, s, 1H	8.28 s large, 1H	4.44, s, 2H, CH <sub>2</sub>	R <sup>1</sup> : 2.21 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	8.15 (d, 2H, $J=7.4$ Hz); 7.75 (d, 1H, $J=7.7$ Hz); 7.53 (t, 2H, $J=8.0$ Hz); 6.66 (d, 1H, $J=7.7$ Hz); 6.45 (d, 1H, $J=7.8$ Hz)

Tableau III.1.3 : Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  des 2-(benzylamino)phénols ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

4a-f

Amine	<u>COH</u>	<u>CH<sub>2</sub>N</u>	C2	C arom	Subst arom
<b>4a</b>	144.5	46.4	137.6	158.4 ( <u>COCH<sub>3</sub></u> ); 132.7 - 110.6 (CH arom)	R = H; 55.4 (R' = OCH <sub>3</sub> )
<b>4b</b>	141.8	48.1	137.4	158.9 ( <u>COCH<sub>3</sub></u> ); 132.0 - 112.7 (CH arom)	21.4 (R = CH <sub>3</sub> ); 55.5 (R' = OCH <sub>3</sub> )
<b>4c</b>	141.7	47.7	136.3	159.0 ( <u>COCH<sub>3</sub></u> ); 129.0 - 111.5 (CH arom)	R = Cl; 55.4 (R' = OCH <sub>3</sub> )
<b>4d</b>	141.2	47.9	136.7	138.7; 131.8 - 113.1 (CH arom)	21.2 (R = CH <sub>3</sub> ); R' = Br
<b>4e</b>	144.9	44.7	137.3	148.9; 136.7 - 110.6	-
<b>4f</b>	142.1	47.5	138.9	148.5; 140.9; 133.3 - 112.7	21.1 (R = CH <sub>3</sub> )

*Partie*

---

*Expérimentale*

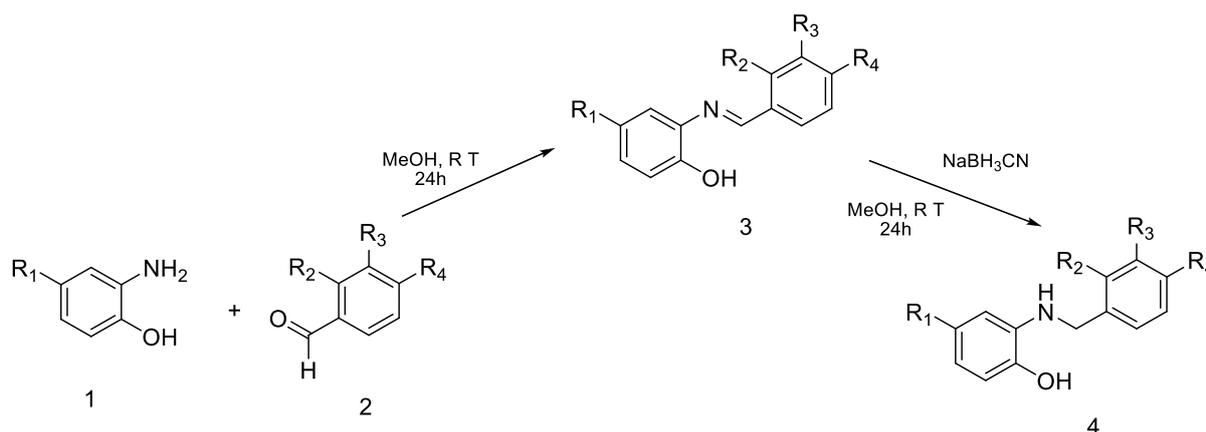
### III.1.5. Partie expérimentale

#### Synthèse des amines secondaires

##### *1-Mode opératoire général de la synthèse des 2-(benzylamino)phénols 4a-f*

Dans un ballon de 25 ml, on dissout 3 mmol du 2-aminophénol ou l'un de ses dérivés (1) et 3 mmol d'un dérivé du benzaldéhyde dans 10 ml de méthanol. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 24 h (la réaction est suivie par CCM). Après formation de l'imine (3), on additionne un excès de NaBH<sub>3</sub>CN (9 mmol) et quelques gouttes de HCl en maintenant l'agitation. Après 24 h d'agitation, le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacé, après filtration et lavage et séchage du précipité formé on obtient un produit final pur.

Tous les amines synthétisées sont obtenues avec une haute pureté et sont prêtes à être utilisées sans autre purification, et les rendements sont excellents.



#### Synthèse de 2-(4'-méthoxybenzylamino)phénol (4a)



**4a**

**Rendement** = 83 %

Solide orange clair

$T^{\circ}f = 104-106$

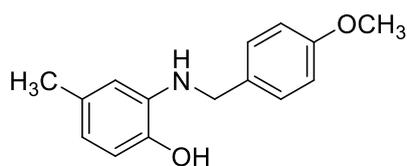
**Formule brute:** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>. **Masse moléculaire:** 229.27 g.mol<sup>-1</sup>

**IR (KBr) :**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3333; 1601.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 9.34 (s, 1H, NH) ; 7.27 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, CH arom.); 6.87 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, CH arom.); 6.67 (d, 1H, *J*=7.3 Hz, CH arom.); 6.56 (t, 1H, *J*=7.2 Hz, CH arom.); 6.40 (d, 2H, *J*=7.1 Hz, CH arom.); 5.17 (s, 1H, OH) ; 4.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$ : 158.4; 144.5; 137.6; 132.7; 128.8; 120.0; 116.2; 114.1; 113.7; 110.6; 55.4; 46.4.

#### Synthèse de 4-méthyl-2-(4'-méthoxybenzylamino)phénol (4b)



**4b**

**Rendement** = 84 %

Solide crème

$T^{\circ}f = 136-138$

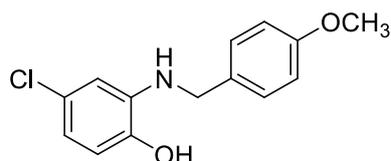
**Formule brute:** C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>. **Masse moléculaire:** 243.30 g.mol<sup>-1</sup>

**IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3492; 1618.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 7.31 (d, 2H, *J*=8.0 Hz, CH arom); 6.88 (d, 2H, *J*=8.4 Hz, CH arom.); 6.62 (s, 1H, CH arom.); 6.49 (s, 1H, CH arom.); 6.40 (s, 1H, CH arom.); 4.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 158.9; 141.8; 137.4; 132.0; 130.5; 129.2; 117.7; 114.3; 114.2; 112.7; 55.5; 48.1; 21.4.

#### Synthèse de 4-Chloro-2-(4'-méthoxybenzylamino)phénol (4c)

**4c**

**Rendement** = 60 %

Solide marron clair

*T<sup>°</sup>f* = 148-150

**Formule brute:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>Cl. **Masse moléculaire:** 263.77 g.mol<sup>-1</sup>

**IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3495; 1609; 822.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 7.32 (d, 2H, *J*=8.6 Hz, CH arom.); 6.92 (d, 2H, *J*=8.7 Hz, CH arom.), 6.66-6.54 (m, 3H, CH arom.); 4.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 159.0; 141.7; 129.0; 116.4; 114.8; 114.2; 111.5; 55.4; 47.7.

#### Synthèse de 4-méthyl-2-(4'-bromobenzylamino)phénol (4d)

**4d**

**Rendement** = 90 %

Solide crème

*T<sup>°</sup>f* = 86-90

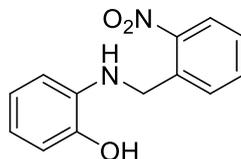
**Formule brute:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NOBr. **Masse moléculaire:** 243.30 g.mol<sup>-1</sup>

**IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3055; 1601.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 7.48 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, CH arom.); 7.27 (d, 2H, *J*=8.3 Hz, CH arom.); 6.63 (d, 1H, *J*=8.3 Hz, CH arom.); 6.47 (s, 1H, CH arom.); 6.45 (s, 1H, CH arom.); 4.68 (s, 1H, OH); 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 141.2; 138.7; 136.7; 131.8; 129.3; 121.0; 119.7; 118.2; 114.4; 113.1; 47.9; 21.2.

### Synthèse de 2-(2'-nitrobenzylamino)phénol (4e)



**4e**

**Rendement** = 75 %

Solide marron cristallin

*T<sub>f</sub>* = 90-92

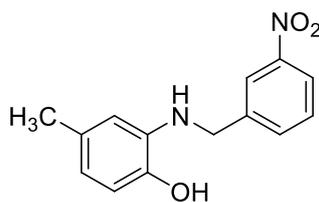
**Formule brute:** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. **Masse moléculaire:** 244.27 g.mol<sup>-1</sup>

**IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3364; 1524.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 9.47 (s, 1H, OH); 8.05 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, CH arom.); 7.67-7.47 (m, 3H, CH arom); 6.69 (d, 1H, *J*=7.0 Hz, CH arom.); 6.54-6.38 (m, 2H, CH arom.); 6.24 (d, 1H, *J*=7.5 Hz, CH arom); 5.52 (t, 1H, *J*=6.1 Hz, NH); 4.63 (d, 2H, *J*=6.1 Hz, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 148.9; 144.9; 137.3; 136.7; 134.5; 130.0; 128.7; 125.6; 120.4; 117.1; 114.3; 110.6; 44.7.

### Synthèse de 4-méthyl-2-(3'-nitrobenzylamino)phénol (4f)



**4f**

**Rendement** = 95 %

Solide jaune

*T<sub>f</sub>* = 120-122

**Formule brute:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. **Masse moléculaire:** 244.27 g.mol<sup>-1</sup>

**IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3549; 3040.

**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 8.28 (s large, 1H, OH); 8.15 (d, 2H,  $J=7.4$  Hz, CH arom.); 7.75 (d, 1H,  $J=7.7$  Hz, CH arom.); 7.53 (t, 2H,  $J=8.0$  Hz, CH arom.); 6.66 (d, 1H,  $J=7.7$  Hz, CH arom.); 6.45 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, CH arom.); 6.37 (s, 1H, NH); 4.44 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 148.5; 142.1; 140.9; 138.9; 133.3; 131.2; 129.5; 122.2; 118.1; 117.4; 114.3; 112.7; 47.5; 21.1.

### III.1.6. Conclusion

Pour leurs activités biologiques intéressantes, les amines secondaires présentent un grand intérêt. En plus de ces intérêts biologiques, les amines secondaires constituent des intermédiaires très importants dans beaucoup de transformations chimiques pour la synthèse des composés azotés.

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons rapporté un rappel bibliographique sur l'importance des amines secondaires ainsi que les plus importantes propriétés biologiques de ces molécules. Les méthodes de synthèse les plus couramment utilisées ont également été examinées.

Nous avons, ensuite, préparé une série de six amines secondaires via une réaction d'amination réductrice en deux étapes passant par la formation de l'imine suivie d'une réduction par le cyanoborhydruure de sodium.

Tous les composés ont été obtenus avec d'excellents rendements, et ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles, dont la RMN  $^1\text{H}$ , la RMN  $^{13}\text{C}$  et l'infrarouge et sont tous en accord avec ce qui est attendu.

## *Partie 2*

---

# *Synthèse des dérivés du 2-hydroxy-1,4-benzoxazines*

# *INTRODUCTION*

---

### III.2.1. Introduction

Les dérivés de la benzoxazine sont des molécules très importantes utilisées en synthèse organique dans l'élaboration des composés synthétiques. Depuis la première isolation du 2,4-dihydroxy-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (DIBOA) et 2,4-dihydroxy-7-methoxy-(2*H*)-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (DIMBOA), les phytochimistes se sont intéressés à ces molécules. Ainsi, elles ont été étudiées comme systèmes hétérocycliques importants car fréquemment autant que squelettes appropriés pour la synthèse des composés biologiquement actifs.<sup>(237)</sup>

Par ailleurs, la structure de 1,4-benzoxazine<sup>(238)</sup> fait partie de plusieurs substances naturelles, ainsi que des molécules pharmacologiquement actives. Par exemple, belpharin **3.75** et autres glucosides avec le squelette 2-hydroxy-2*H*-1,4-benzoxazine isolés à partir des plantes graminées tels que maïs, riz et seigle ont été suggéré comme facteurs de résistance des plantes contre les maladies microbiennes et les insectes.<sup>(239)</sup> Le fragment 1,4-benzoxazine est aussi présent dans divers antibiotiques tel que C-1027 **3.76**, qui est un ingrédient actif des antibiotiques anti-tumoraux.<sup>(240)</sup> (Figure 3.9) De plus, certaines 1,4-benzoxazines ont présenté les activités pharmacologiques suivantes : antagonistes de canaux calciques, dépresseurs de système nerveux central, analgésiques, et autres....<sup>(241)</sup>

Du point de vue chimique, les 1,4-benzoxazines sont des molécules intéressantes, qui peuvent trouver des applications très importantes comme intermédiaires clé dans divers

---

<sup>237</sup> S. Nadeem, A. Ruhi, M. A. Shamsher, A. Waquar, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2010**, 2(4), 309.

<sup>238</sup> G. P. Ellis, *Synthesis of fused Heterocycles*; John Wiley and Sons, **1987**; 55.

<sup>239</sup> a) P. K. Hietala, A. I. Virtanen, *Acta Chem. Scand.* **1960**, 14, 502; b) T. Nagao, H. Otsuka, H. Kohda, T. Sato, K. Yamasaki, *Phytochemistry*, **1985**, 24, 2959; c) H. Hartenstein, D. Sicker, *Phytochemistry*, **1994**, 827; d) H. Hartenstein, J. Klein, D. Sicker, *Indian J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 2, 151.

<sup>240</sup> N. Matzanke, W. Lowe, S. Perachon, P. Sokoloff, J.-C. Schwartz, H. Stark, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 791.

<sup>241</sup> a) C. F. Turk, J. Krapcho, I. M. Michel, I. Weinryb, *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 729 ; b) E. Blattes, B. Lockhart, P. Lestage, L. Schwendimann, P. Gressens, M.-B. Fleury, M. LARGERON, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1282; c) G. Thuillier, J. Laforest, P. Bessim, J. Bonnet, J. Thuillier, *Eur. J. Med. Chem.* **1975**, 10, 37; d) M. Kajino, Y. Shibouta, K. Nishikawa, K. Meguro, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 2896; e) A. Basudeb, M. Sukhendu, P.K. Dutta, C. Chowdhury, *Synlett.* **2004**, 14, 2449; f) A. S. Bourlot, I. Sánchez, G. Dureng, G. Guillaumet, R. Massingham, A. Monteil, E. Winslow, M. D. Pujol, J. Y. Mèrou, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3142.

protocoles synthétiques dirigés vers la préparation des systèmes polyhétérocycliques bioactifs.  
(242)

Dans la 2<sup>ème</sup> partie de ce chapitre, nous allons présenter un aperçu sur les plus intéressantes propriétés biologiques des 1,4-benzoxazines ainsi que quelques méthodes de synthèse de ces composés.

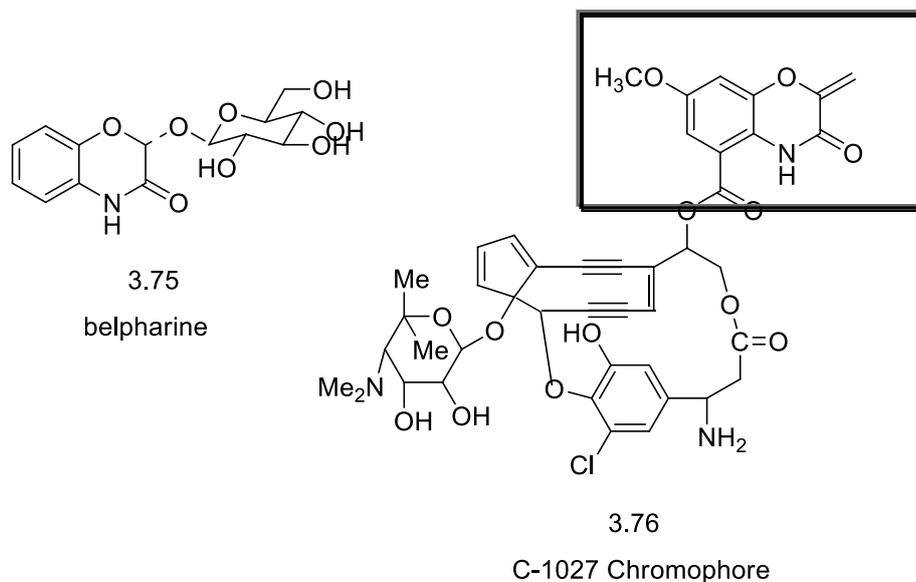


Figure 3.9

### III.2.2. Propriétés biologiques des 1,4-benzoxazines

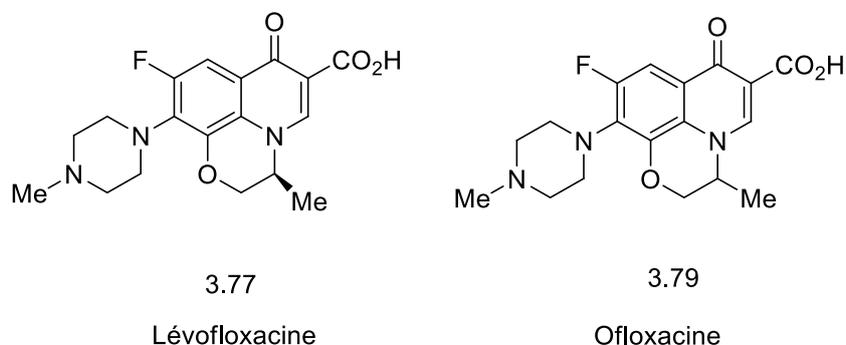
#### III.2.2.1. Les 1,4-benzoxazines et les activités antibactérienne et antifongique

La Lévofloxacine (LEV) **3.77** est décrite comme étant la deuxième génération des quinolones avec la Ciprofloxacine (CIPRO) **3.78** et l'Ofloxacine (OFL) **3.79**, elle a été mise au point en 1996 aux Etats Unis.<sup>(243)</sup> La Levofloxacine est le (S)-(-) isomère de l'Ofloxacine qui est un agent antibactérien très puissant, d'où cette propriété pharmacologique qui résulte

<sup>242</sup> A. Basudef, B.M. Sukhendu, P.K. Dutta, C. Chowdhury, *Synlett.* **2004**, 2449.

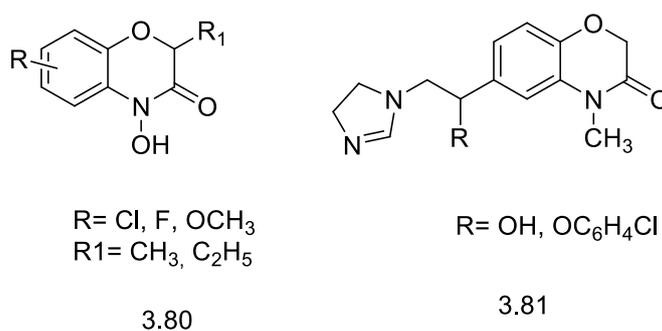
<sup>243</sup> R. C. Allen, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1984**, 22, 117.

de la stéréoconfiguration du carbone asymétrique C-3 dans le noyau oxazine. En effet, la Lévofoxacine a présenté plus d'activité contre les bactéries à gram-positive et gram-négative, et s'est avérée moins toxique que l'Ofloxacine.<sup>(244)</sup> (Figure 3.10)



**Figure 3.10**

Quelques 4-hydroxy-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ones **3.80** ont été synthétisées par Ozden et al.<sup>(245)</sup> Ces composés ont été testés pour leur activité antibactérienne contre *S. aureus*, *E. Coli* et *C. albicans*. Dans l'ensemble, les dérivés chlorosubstitués ont présenté une meilleure activité que les autres dérivés. Parmi lesquelles, les composés ayant une chaîne alkyle longue en position 2 du noyau benzoxazine ont montré une bonne activité antifongique.



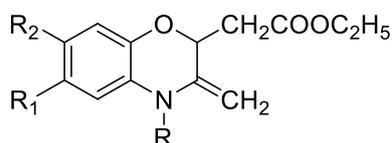
**Figure 3.11**

<sup>244</sup> a) D. Bouzard, In *Antibiotics and Antiviral Compounds*; K. Krohn, H. A. Rirst, H. Maag, Eds.; VCH: Weinheim, 1993; b) *Quinolone Antibacterial Agents*; D. C. Hoope, J. S. Wolfson, Eds.; ASM: Washington, 1993.

<sup>245</sup> S. Ozden, A. Ozturk, H. Goker, N. Altanlar, *IL Farma. c*, 2000, 55, 715.

Par ailleurs, Fringuelli et coll. <sup>(246)</sup> de leur part ont réalisé la synthèse des 1,4-benzoxazine dérivés d'imidazole **3.81**, et ont examiné leur éventuelle activité antifongique. Les résultats obtenus au cours de cette étude ont montré que les composés synthétisés ont présenté principalement une activité *in vivo* contre un modèle murin expérimental de la candidose, mais que bien souvent n'avaient pas une activité *in vitro*. (Figure **3.11**) En outre, les dérivés de 1, 4 benzoxazine ont également montré une activité immunomodulatrice.

Egalement, de nouveaux dérivés 1,3-dihydro-3-oxo-4,6,7-trisubstitued-2H-1,4-benzoxazine-2-acétate d'éthyle **3.82** ont été synthétisés par Alper-Hayta et al. <sup>(247)</sup>, où l'activité antibactérienne des composés a été étudiée en utilisant la technique de dilution en double série, contre les bactéries à gram positif et gram négatif, ainsi que quelques espèces de *Candida* par rapport aux médicaments classiques (standard drugs) (Figure **3.12**).



R= H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>= H, Cl, CH<sub>3</sub>  
R<sub>2</sub>= H, NO<sub>2</sub>

3.82

**Figure 3.12**

### III.2.2.2. Les 1,4-benzoxazines, des modulateurs de canaux de potassium

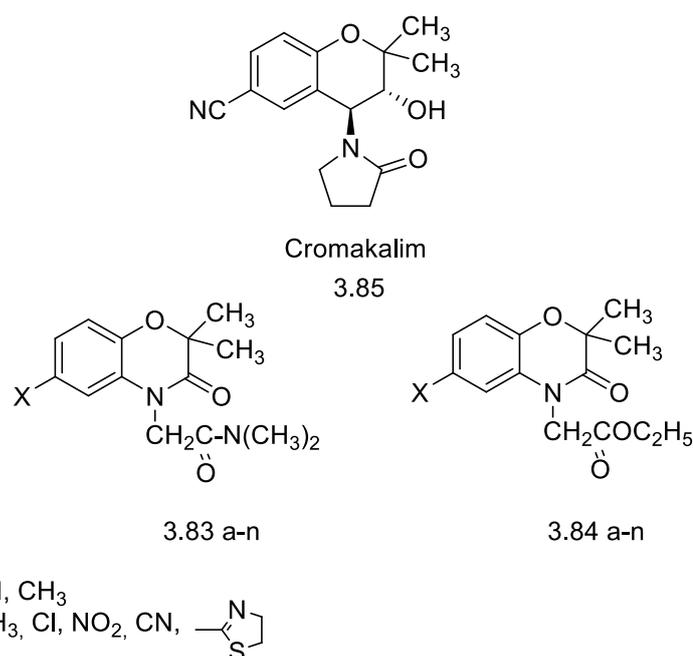
Les canaux de potassium sont exceptionnellement différents sur le plan de diversité ainsi que celui de fonction. Ils jouent un rôle important et complexe dans la fonction électrique et mécanique d'une large variété de tissus, y compris les muscles lisses, muscles cardiaque et les glandes. <sup>(248)</sup> Une variété de sous types de canaux de K<sup>+</sup> ont été identifiés et caractérisés. <sup>(249)</sup>

<sup>246</sup> R. Fringuelli, D. Pietrella, F. Schiaffella, A. Guarraci, S. Perito, F. Bistoni, A. Vecchiarilli, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1681.

<sup>247</sup> S Alper-Hayta, E. Aki-Sener, B. Tekiner-Gulbas, I. Yildiz, I. Yalcin, N. Alanlar, *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 1398.

<sup>248</sup> D.W. Robertson, M.I. Steinberg, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1529.

Le mécanisme d'action de la cromakalim comme étant un médicament anti-hypertensif a été étudié et il a été suggéré que son activité relaxante est associée avec l'hyperpolarisation des membranes cellulaires, due à une diminution dans la conductivité externe de  $K^+$ . C'est en **1998** que Giuseppe Caliendo et coll. ont synthétisé les dérivés de 1,4-benzoxazine de type **3.83** et **3.84** désignés comme étant des analogues de cromakalim **3.85**, où ils les ont testé par des essais pharmacologiques. (Figure **3.13**).<sup>(250)</sup>



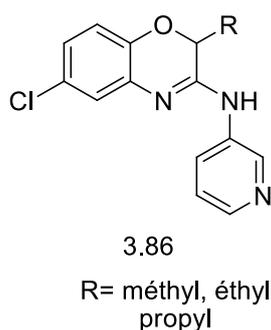
**Figure 3.13**

A travers ce travail, il a été démontré que les modifications faites sur la molécule de cromakalim peuvent mener à de nouveaux composés avec une activité d'ouverture de canal de  $K^+$ . Tant dis que les composés **3.83 a-n** ont montré une pauvre activité, les composés **3.84 a-n** ont révélé des propriétés vasorelaxantes intéressantes. Particulièrement, les deux composés **3.84c** et **3.84d** ont présenté un profil pharmacologique similaire à celui montré par la cromakalim.

<sup>249</sup> a) K. Ho, C.G. Nicholay, W.J. Lederer, J. Lytton, P.M. Vassilev, M.V. Kanazirske, S.C. Hebert, *Nature*, **1993**, 362, 31; b) T.C. Hamilton, A.H. Weston, *Gen. Pharmacol.* **1989**, 20, 1; c) J.C. Clampham, T.C. Hamilton, S.D. Longmann, *Arzneim. Forsch.* **1981**, 385.

<sup>250</sup> G. Caliendo, P. Grieco, E. Perissutti, V. Santagada, A. Santini, S. Albrizio, C. Fattorusso, A. Pinto, R. Sorrentino, *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 957.

Plus tard, D. Tricarico et coll. <sup>(251)</sup> en **2003** ont rapporté une étude concernant la synthèse de nouveaux dérivés de 1,4-benzoxazine **3.86**. Ces molécules ont été testées pour leur activité agoniste sur les canaux de potassium  $K^+$  sensible à l'ATP ( $K_{ATP}$ ) des fibres musculaires squelettiques des rats. Les nouvelles modifications impliquent l'introduction des substituants alkyles tels que méthyle, éthyle et propyle ( $-C_3H_7$ ), en position 2 du noyau benzoxazine, tant dis que le groupe pharmacophore critique a été conservé pour conférer les propriétés agonistes. (Figure **3.14**).



**Figure 3.14**

Les effets de ces nouvelles molécules ont été comparés avec ceux du cromakalim en présence ou en absence d'ATP interne ( $10^{-4}$  M), les résultats obtenus ont suggéré que ces molécules et la cromakalim agissent sur les canaux musculaires  $K_{ATP}$  en se liant sur deux sites récepteurs qui ont des actions opposées.

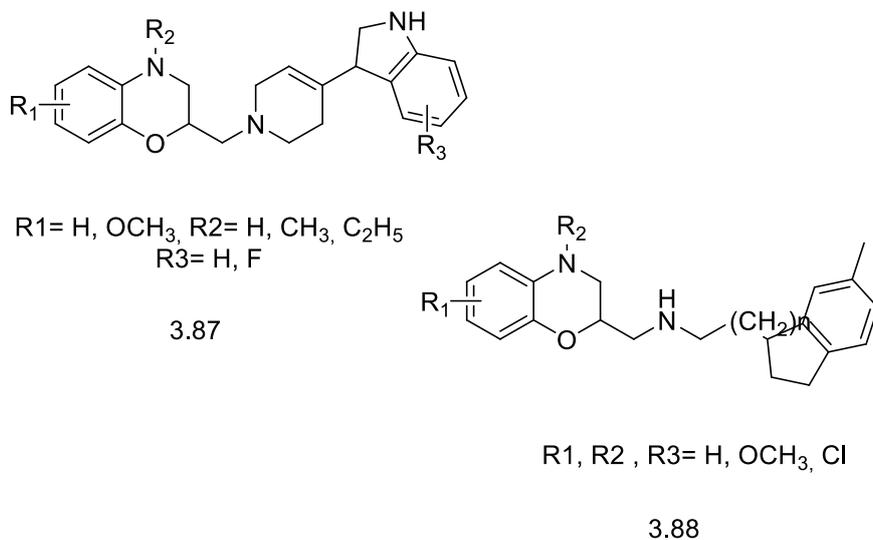
### III.2.2.3. Les 1,4-benzoxazines, des antidépresseurs

La dépression ou dépression nerveuse est une maladie chronique qui implique un désordre neurologique. Elle est répandue plus particulièrement dans le monde occidental, et probablement les causes principales de cette véritable épidémie mondiale sont le stress ou encore la solitude croissante, ainsi que les problèmes socio-économiques. La plupart des médicaments antidépresseurs soulagent les malades, cependant ils présentent des effets secondaires indésirables. Probablement la classe de médicaments les plus utilisés sont les **ISRS** (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) comme la fluoxétine, le citalopram

<sup>251</sup> D. Tricarico, M. Barbieri, L. Antonio, P. Tortorella, F. Loiodice, D. C. Camerino, *British J. Of Pharmacol.* **2003**, 139, 255.

ou la paroxétine : ces composés ont eu un grand succès dans le traitement de la dépression et des maladies connexes. Les **ISRS** agissent en bloquant la recapture neuronale de la sérotonine (5-HT), en augmentant la concentration des 5-HT synaptique et ainsi augmentent l'activation des récepteurs post-synaptiques 5-HT. <sup>(252)</sup>

La synthèse de deux nouvelles classes des analogues de benzoxazines 3-indol alkyle amine **3.88** et le benzoxazine 3-indol tétrahydropyridine **3.87**, ainsi que l'étude de la relation structure-activité (SAR) ont été rapportées par Zhou et coll. <sup>(253)</sup> (Figure 3.15)



**Figure 3.15**

Ce groupe a découvert que la partie benzoxazine peut être utilisée pour englober à la fois le pharmacophore 5-HT<sub>1A</sub> ainsi que le fragment transporteur 5-HT pour accéder aux activités des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et ISRS. La sélectivité sur le récepteur  $\alpha 1$  a été améliorée dans plusieurs composés, bien que la plupart des composés de ces deux classes sont avérés fonctionner comme des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>.

#### III.2.2.4. Les 1,4-benzoxazines et l'activité antituberculeuse

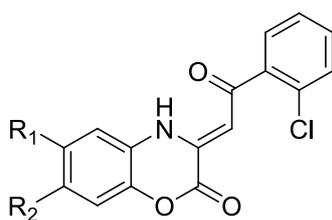
<sup>252</sup> a) P. Blier, R. Bergerpm, *J. Clin. Psychiat.* **1998**, 16; b) D. S. Kreiss, I. Lucki, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 274, 219; c) S. Hjorth, S. B. Auerbach, *Behav. Brain Res.* **1996**, 73, 281.

<sup>253</sup> D. Zhou, B.L. Harrison, U. Shah, T.H. Andree, G.A. Hornby, R. Scerni, L.E. Schechter, D.L. Smith, K.M. Sullivan, R.E. Mewshaw. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1338.

L'apparition de la résistance multi-médicamenteuse (MDR-TB) et de la résistance intensivement médicamenteuse (XDR-TB) aux souches de mycobactérie de tuberculose représentent une grave menace pour la santé humaine. Par conséquent, de nouveaux médicaments qui sont actifs contre les bactéries résistantes aux médicaments et qui raccourcissent également la durée de la chimiothérapie sont nécessaires. <sup>(254)</sup>

La ménaquinone (Vitamine K1) est une naphtoquinone polyisoprénylée, dont les électrons font la navette entre des complexes de protéines membranaires, dans la chaîne de transport d'électrons. Egalement, elle est considérée comme une composante essentielle de cette chaîne, dans de nombreux agents pathogènes, et par conséquent, les enzymes sont considérées comme cible médicamenteuse potentielle dans la biosynthèse du ménaquinone, pour le développement de nouveaux agents antibactériens. <sup>(255)</sup>

D'ailleurs, l'équipe de X. Li a identifié une série de 1,4-benzoxazines avec une activité antibactérienne prometteuse *in vitro* envers la *M. tuberculosis* H37Rv. <sup>(256)</sup> (Figure 3.16) Ces composés ont été identifiés par dépistage d'une librairie de composés contre la 1,4-dihydroxy-2-naphtoyl-CoA synthase (DHNA-CoA) (MenB) dans la voie de biosynthèse de la ménaquinone *M. tuberculosis*. Cependant, les données actuelles de SAR suggèrent que ces composés agissent en se liant à des cibles supplémentaires dans la cellule. Ces molécules constituent une base pour le développement de nouveaux agents antimycobactériens qui pourraient éventuellement conduire à la découverte de nouvelles thérapies pour le traitement des patients atteints de tuberculose.



3.89 : R1 = Me, R2 = H  
3.90 : R1 = H, R2 = Me

<sup>254</sup> a) A. Kochi, *Tubercle*, **1991**, 72, 1; b) B. R. Bloom, C. J. L. Murray, *Science*, **1992**, 257, 1055.

<sup>255</sup> a) T. P. Begley, C. Kinsland, S. Taylor, M. Tandon, R. Nicewonger, M. Wu, H. J. Chiu, N. Kelleher, N. Campobasso, Y. Zhang, In *Biosynthesis—Polyketides and Vitamins. Topics in Current Chemistry*; F. J. Leeper, J. C. Vederas, Eds.; Springer: Berlin, **1998**; Vol. 195, p 93; b) R. Meganathan, *Vitam. Horm.* **2001**, 61, 173; c) J. J. Truglio, K. Theis, Y. Feng, R. Gajda, C. Machutta, P. J. Tonge, C. Kisker, *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 42352.

<sup>256</sup> X. Li, N. Liu, H. Zhang, S. E. Knudson, R. A. Slayden, P. J. Tonge, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6306.

Figure 3.16

### III.2.2.5. Autres activités biologiques et pharmacologique des 1,4-benzoxazines

En raison de l'augmentation spectaculaire de l'espérance de vie, l'incidence des individus affligés de troubles associés au vieillissement est à la hausse, ce qui représente un problème de santé majeur. Les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, et la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ainsi que l'AVC ischémique affectent des millions de personnes chaque année et perturbent la qualité de vie des patients. Ainsi il y a une énorme charge financière sur la société. Une caractéristique de ces maladies est la perte anormale des neurones. Actuellement, il n'existe pas de stratégies efficaces pour prévenir la mort neuronale dans ces pathologies.

Dans ce cadre, Lulu Wang et coll.<sup>(257)</sup> ont pu identifier de nouveaux dérivés 2-arylidine et 2-hatarylidine de 1,4-benzoxazine, qui se sont avérés des composés hautement protecteurs dans le modèle des cultures de tissus neurodégénératifs.

Par ailleurs, pour le traitement des désordres neurodégénératifs, inflammatoires ou cardiovasculaires, les inhibiteurs de *nitric oxid synthase* (NOS) **3.91**, **3.92** contenant le motif 1,4-benzoxazine ont été rapportés par G. A. Burton et coll.<sup>(258)</sup> et P. Hoelscher et coll.<sup>(259)</sup> respectivement. (Figure 3.17)

---

<sup>257</sup> L. Wang, H. Ankati, S. K. Akubathini, M. Balderamos, C. A. Storey, A. V. Patel, V. Price, D. Kretzschmar, E. R. Biehl, S. R. D'Mello, *J. Neurosci Res.* **2010**, 88, 1970.

<sup>258</sup> G. A. Burton, H. Rehwinkel, S. Jaroch, P. Hoelscher, D. Suelzle, M. Hillmann, F. M. McDonamd, *WO Patent Appl.* **2000**, 0017173.

<sup>259</sup> P. Hoelscher, R. Jautelat, H. Rehwinkel, S. Jaroch, D. Suelzle, M. Hillmann, G. A. Burton, F. M. McDonamd, *WO Patent Appl.* **2001**, 0181324.

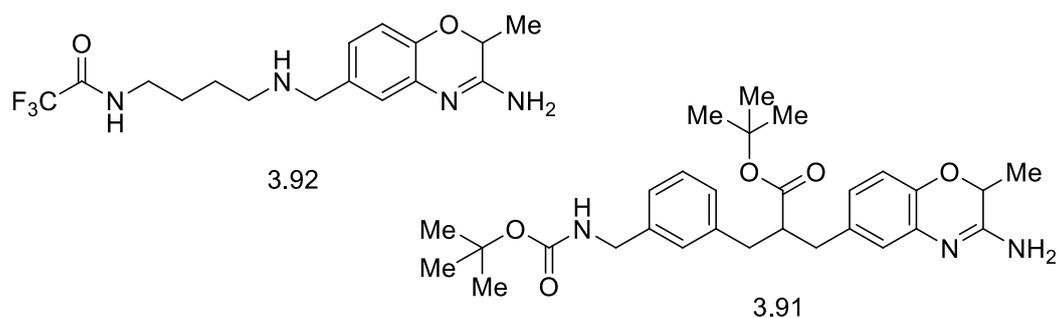
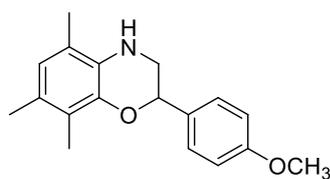


Figure 3.17

Les maladies de prions sont des maladies neurodégénératives fatales, caractérisées par la conversion de la structure de la protéine prion cellulaire normale, la PrP<sup>c</sup> à une iso-forme anormale structurée, agrégée et partiellement résistante aux protéases, appelée PrP<sup>sc</sup>. Malgré que des recherches importantes aient été dirigées vers le développement de traitements ciblant les prions, il n'existe toujours pas de traitement curatif de cette maladie. <sup>(260)</sup>

Dans un effort pour identifier de nouveaux inhibiteurs de la formation de prion, plusieurs dérivés de 5,7,8-triméthyl-1,4-benzoxazine ont été évalués *in vitro* pour leur efficacité aux niveaux d'expression de PrP<sup>c</sup> normale et sa conversion en isoformes anormales PrP<sup>sc</sup> dans un modèle de culture de cellules infectées par la tremblante. <sup>(261)</sup> Le composé le plus puissant était le 2-(4-méthoxyphényl)-5,7,8-triméthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine **3.93**, avec un effet de diminution de la formation de la PrP<sup>sc</sup>, établissant ainsi une classe de composés avec une utilisation thérapeutique prometteuse contre les maladies à prions. (Figure 3.18).



3.93

2-(4-méthoxyphényl)-5,7,8-triméthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine

Figure 3.1

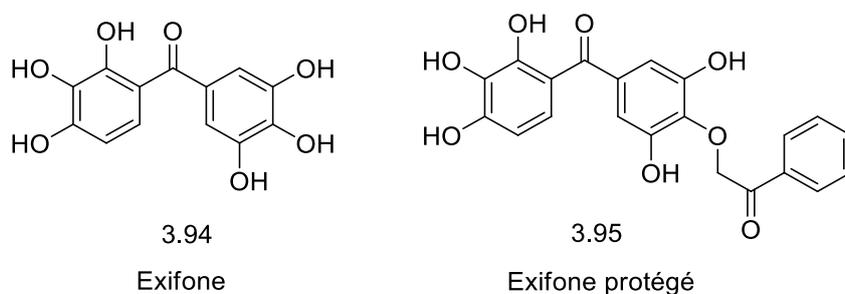
<sup>260</sup> S. B. Prusiner, Shattuck lecture--neurodegenerative diseases and prions. *N. Engl. J. Med.* **2001**, 344, 1516.

<sup>261</sup> F. Koukoulis, I. Paspaltsis, E. salta, K. Xanthopoulos, E. N. Koini, T. calogeropoulou, T. sklaviadis, *Prion*, **2012**, 6 (5), 1.

### III.2.3. Méthodes de synthèse des 1,4-benzoxazines

L'Exifone (Adlone<sup>R</sup>) **3.94** <sup>(262)</sup> est une molécule faisant partie de la série des benzophénones, qui a été lancée en France en 1988. Il a été indiqué pour le traitement des troubles cognitifs, et il a été rapporté avec un nombre important de propriétés pharmacologiques, notamment l'activation de l'oxygène neuronal et le métabolisme du glucose, l'antagonisme de déficience de la neurotransmission aminergique induite par l'ischémie temporaire.

En outre, l'Exifone a démontré des propriétés remarquables contre les radicaux libres qui ont été considérés comme un facteur étiologique dans le vieillissement pathologique. Malheureusement, en 1990, en raison de rapports d'hépatotoxicité associée avec le produit, l'enregistrement a été révoqué et l'Exifone a été retiré du marché.



**Figure 3.19**

Dans ce contexte, il a été intéressant de synthétiser d'autres molécules dérivant de ce produit, avec plus d'activité et moins de toxicité.

C'est en 1995 que M. LARGERON et coll. <sup>(263)</sup> ont rapporté une voie appropriée pour la synthèse de nouveaux dérivés de 1,4-benzoxazine **3.96**, **3.97** et **3.98**, à travers la réaction des ortho-quinones générées par voie chimique ou électrochimique avec les aminoalcools dans le méthanol, où le composé **3.96** a été synthétisé à partir de l'Exifone protégé **3.95**. Ces composés ont montré des propriétés pharmacologiques intéressantes parmi toute la série.

<sup>262</sup> A. Rancurel, G. Grenier (Pharmascience laboratoires) Fr. Patent Appl. 77 00706, January 12, 1977.

<sup>263</sup> M. LARGERON, H. Dupuy, M. -B. Fleury, *Tetrahedron*, **1995**, 51 (17), 4953.

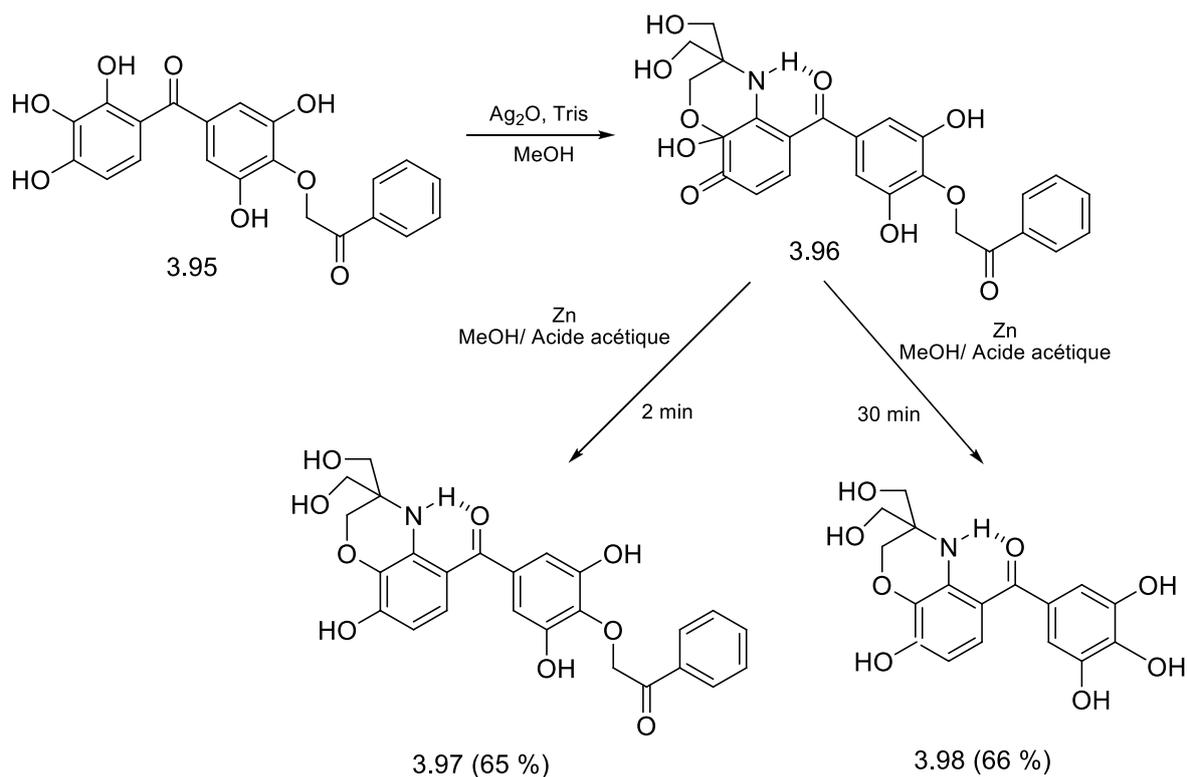


Schéma 3.19

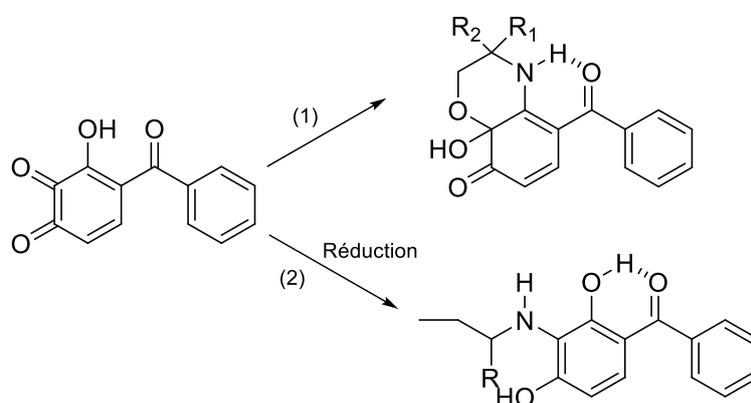
Deux méthodes ont été employées pour la synthèse des dérivés de 1,4-benzoxazine **3.97** et **3.98**. La première méthode, s'effectuant par voie électrochimique, consiste en une électrolyse du composé **10** en utilisant une électrode de mercure ( $E = -1200$  mV s.c.e), sous azote à une température de 25 °C et après traitement, les composés **11** et **12** ont été obtenus avec de très bons rendements (70 % et 80 % respectivement). Tant dis que la méthode chimique permet d'effectuer la réduction du composé **10** en utilisant la poudre de zinc (Zn) en présence d'acide acétique dans le méthanol et après traitement adéquat les composés **3.97** et **3.98** sont obtenus avec des rendements de 65% et 66% respectivement.

L'étude de l'activité pharmacologique a révélé que les composés **3.96**, **3.97** et **3.98** ont été identifiées environ 5 fois plus actifs que l'Exifone. En outre, des expériences de cytotoxicité récentes dans les hépatocytes de rats, effectuées dans les Laboratoires Rhône-

Poulenc Rorer <sup>(264)</sup>, ont indiqué que ces composés étaient beaucoup moins toxiques que l'Exifone et ainsi, ces nouveaux composés ont été protégés par un brevet. <sup>(265)</sup>

Au cours de leurs investigations visant à la préparation de molécules d'intérêt biologique et un peu plus tard, le même groupe de M. LARGERON a pensé à développer une procédure simple qui permettrait l'offre rapide d'un grand nombre de dérivés de 1,4-benzoxazine pour un examen préliminaire *in vitro*. <sup>(266)</sup> Ils ont envisagé quelques modifications sur leur procédure électrochimique précédente, où ils ont choisis de remplacer le (2,3,4-trihydroxyphényl)phényl méthanone par le dérivé 2-méthoxy correspondant en tant que produit de départ.

Étant donné que le groupe méthoxy constitue un meilleur groupement partant que le groupe hydroxy, ils ont pensé que la réaction de substitution en position 2 de l'intermédiaire électro-généré la 3,4-quinone **3.99** aurait lieu avant la réaction d'addition en position 3. Deuxièmement, afin d'augmenter encore la variété des molécules soumises à l'évaluation biologique, ils ont prévu d'introduire un groupement amino en position 8 du cycle 1,4-benzoxazine.



**Schéma 3.20**

<sup>264</sup> H. Toutain, Rhône-Poulenc Rorer laboratoires, personal results.

<sup>265</sup> M. B. Fleury, J. M. Maurette, M. LARGERON (Pharmascience laboratoires) Fr. Patent Appl. 9315836 december 29, **1993**, PCT/FR 94/01557, december 29, **1994**.

<sup>266</sup> M. LARGERON, M. -B. Fleury, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8999.

Donc, la réaction de la 3,4-quinone **3.99** avec des aminoalcools électro-générés conduit aux espèces intermédiaires 1,4-benzoxazine-8-one. Celui-ci peut subir une réaction d'addition ultérieure d'une amine en position 8 donnant après réduction électrochimique, huit nouveaux dérivés 8-amino-1,4-benzoxazine **3.100**. La séquence complète peut être réalisée en un seul récipient, sans isolement des produits intermédiaires.

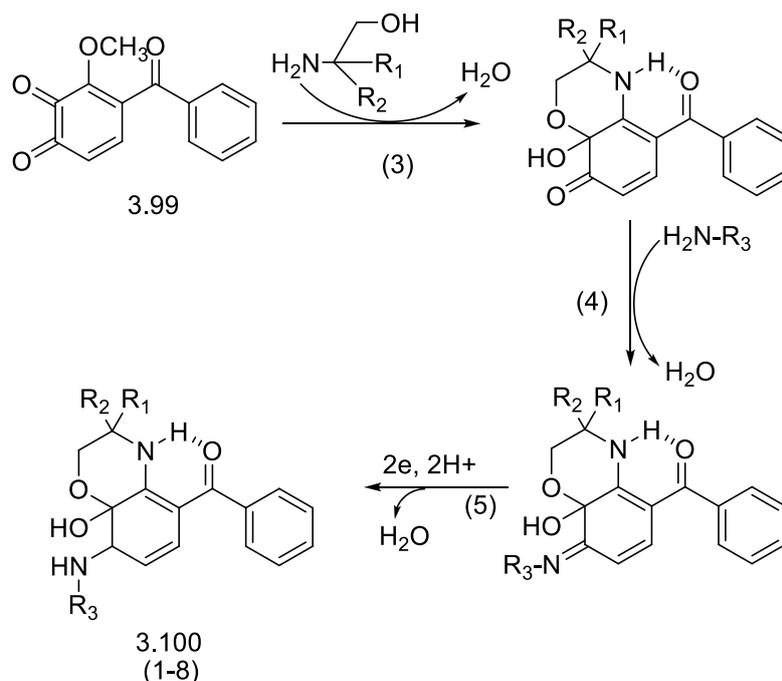


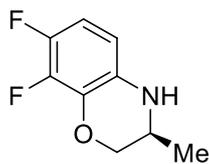
Schéma 3.21

Le (S)-(-)-7,8-difluoro-3,4-dihydro-3-méthyl-2H-1,4-benzoxazine **3.102** est un précurseur utile pour la synthèse de la lévofloxacine **3.77**,<sup>(267)</sup> un agent antibactérien puissant sur le marché, de la troisième génération des quinolones, comme on l'a déjà vu dans les propriétés des 1,4-benzoxazines. Plusieurs procédures pour la préparation de cet intermédiaire ont été rapportées,<sup>(268)</sup> cependant, ces processus souffrent de faibles rendements, faible pureté optique, ou de difficulté de mise en oeuvre. Donc le développement de nouvelles quinolones a amené S. B. Kang et coll. à examiner des itinéraires pour arriver à

<sup>267</sup> a) I. Hayakawa, S. Atarashi, S. Yokohama, M. Imamura, K. Sakano, M. Furukawa, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, 29, 163; b) S. Atarashi, S. Yokohama, K. Yamazaki, K. Sakano, M. Imamura, I. Hayakawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1896.

<sup>268</sup> S. Atarashi, H. Tsurumi, T. Fujiwara, I. Hayakawa, *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, 28, 329; b) K. Sakano, S. Yokohama, I. Hayakawa, S. Atarashi, S. Kadoya, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, 51, 1265.

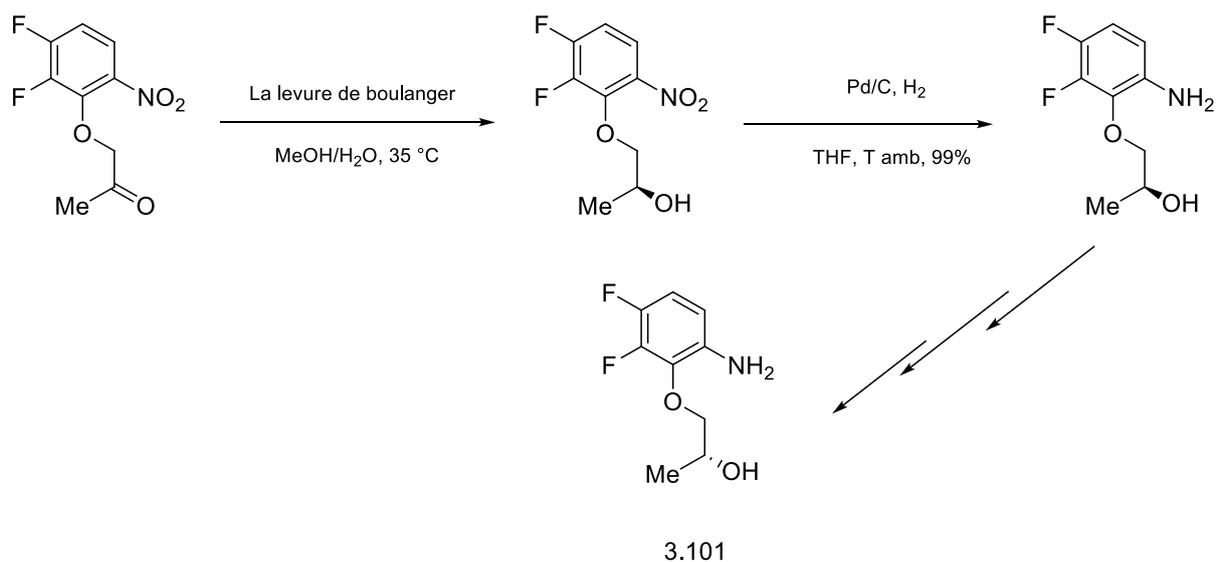
l'intermédiaire **3.102** clé à partir du composé (R)-(-)-1-(6-amino-2,3-difluorophénoxy)-2-propanol **3.101**.<sup>(269)</sup>



3.102

**Figure 3.20**

La procédure rapportée consiste à la synthèse du composé **3.102** à partir de **3.101** déjà préparé (schéma 3.20), par une réaction de cyclisation intramoléculaire de type Mitsunobu, en présence de  $\text{ZnCl}_2$ . Egalement, ils ont constaté que le traitement de **3.101** avec  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CCl}_4$  et  $\text{ZnCl}_2$  permet facilement sa cyclisation en **3.102**.



3.101

**Schéma 3.22**

Un élément clé de cette approche est la cyclisation énantiosélective de l'amine aromatique primaire pour former la liaison C-N avec un bon rendement.

<sup>269</sup> S. B. Kang, E.J. Ahn, Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (52), 9317.

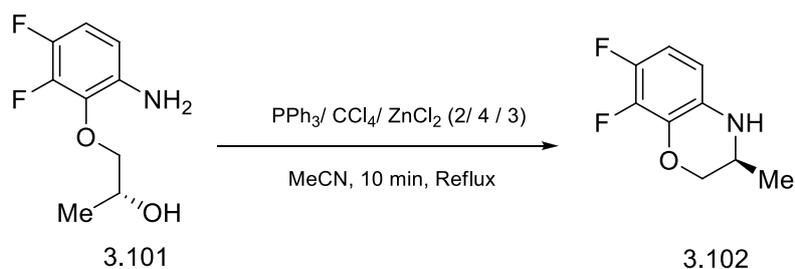


Schéma 3.23

La réaction entre la triphénylphosphine et le diméthyl acétylèndicarboxylate DMAD en présence de 2-aminophénol, 3-aminophénol, 4-aminophénol et le 2-amino-3-hydroxypyridine a conduit aux sels de vinylphosphonium, qui subissent une addition de Michael avec la base conjuguée de l'aminophénol ou l'aminohydroxypyridine pour produire des systèmes hétérocycliques synthétisés hautement fonctionnalisés d'intérêt potentiel. <sup>(270)</sup>

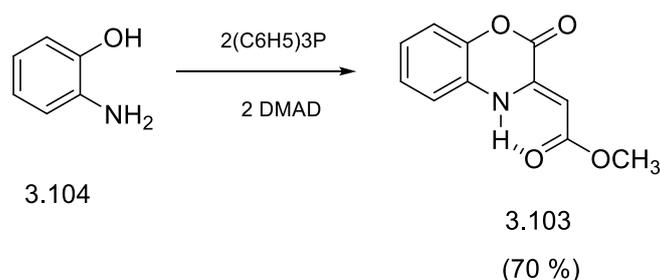


Schéma 3.24

De leur part, Isabel Sánchez et coll. <sup>(271)</sup> ont montré que la synthèse de 1,4-benzoxazines 2,3-disubstituées dont la lactone tricyclique **3.110**, qui est considéré comme intermédiaire clé dans la synthèse de systèmes polyhétérocycliques, est réalisable à partir de précurseurs facilement disponibles. Le schéma **3.35** et **3.26** résument la séquence réactionnelle.

<sup>270</sup> I. Yavari, M. Adib, L. Hojabri, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 6895.

<sup>271</sup> I. Sánchez, N. López, M. Dolors Pujol, *ARKIVOC*, **2006** (i), 81.

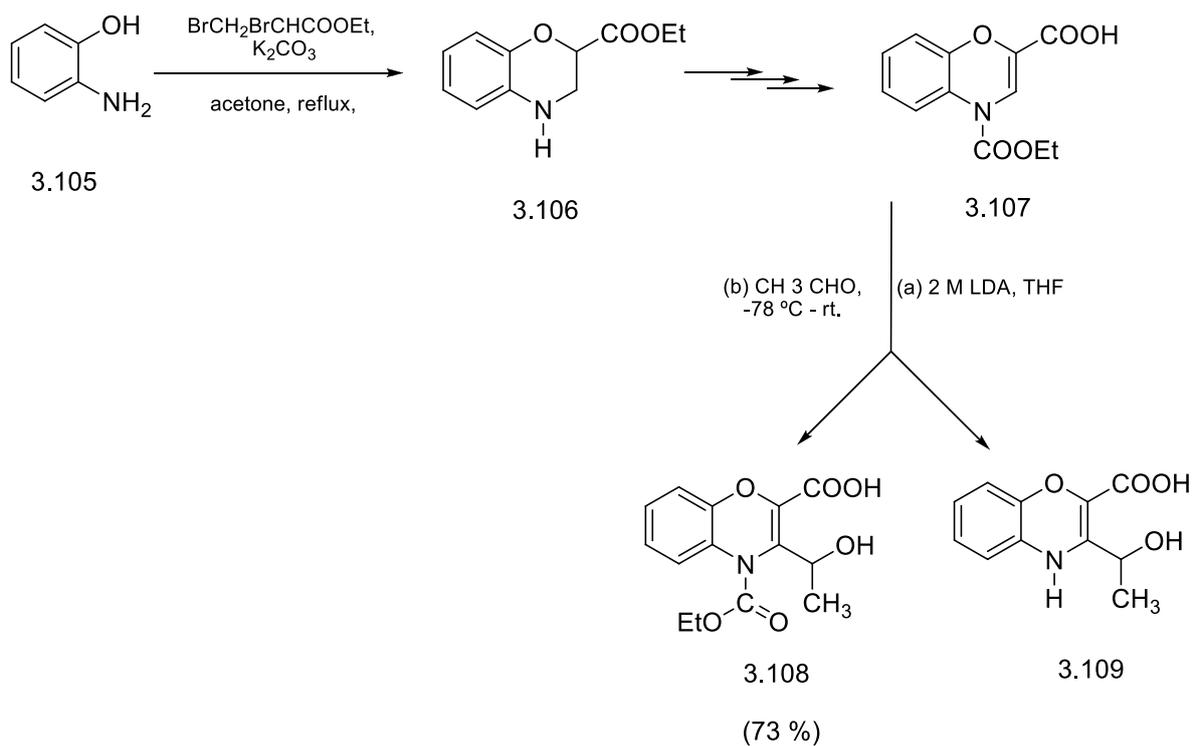


Schéma 3.25

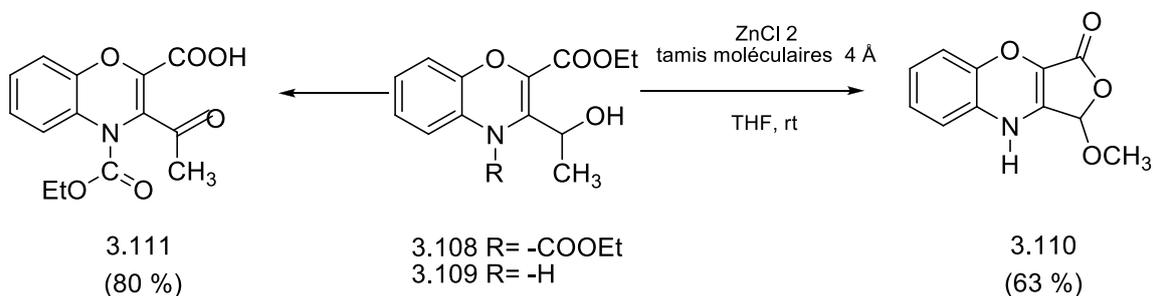


Schéma 3.26

Alors, pour la synthèse des 1,4-benzoxazines 2,3-disubstituées, Isabel Sánchez et coll. avaient besoin de l'ester **3.106**, qui a été préparé selon une méthodologie décrite, <sup>(272)</sup> par condensation du 2,3-dibromopropionate d'éthyle avec le 2-aminophénol en présence de carbonate de sodium anhydre. Le traitement de l'ester **3.106**, après plusieurs étapes, fournit le composé **3.107** possédant la fonction acide carboxylique. Le groupe carbamate était résistant à l'attaque au C=O, et peut être lithié sans difficulté en ortho avec LDA dans le THF à -78 °C.

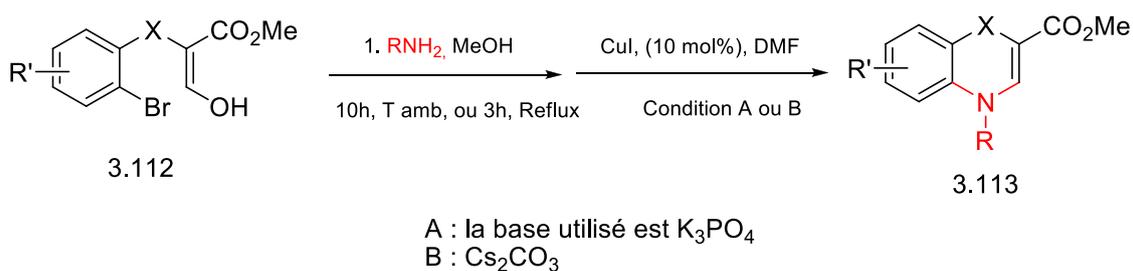
<sup>272</sup> T. Gryglewska, R. Gryglewska, *Dissert. Pharm. Pharmacol.* **1969**, 21, 25.

Le composé lithié réagit avec l'acétaldéhyde donnant les benzoxazines alkylées en 3 (**3.108** ou **3.109**).

Des conditions telles que le solvant, la température ou du processus d'agitation (agitation magnétique ou ultrasonique) ont été examinées et modifiées pour parvenir à la lactone attendue. La déshydratation de **3.109** en lactone correspondante a été effectuée en présence de  $\text{ZnCl}_2$  et de tamis moléculaires 4 Å dans le THF anhydre,<sup>(273)</sup> à température ambiante.

Dès la fin des années 1990, les réactions donnant accès à la formation des liaisons C-X, catalysées par le cuivre ont reçu une attention considérable. Le faible coût, la faible toxicité et la grande stabilité des catalyseurs de cuivre, ainsi que la simplicité de ligands de soutien couramment utilisés font de la réaction de couplage croisée catalysée par le cuivre un choix privilégié en synthèse organique. Un certain nombre de protocoles de synthèse utiles ont été mis au point pour la synthèse d'une large gamme de composés organiques dans des conditions douces avec l'utilisation d'une combinaison appropriée de la source de cuivre, la base, le ligand, et le solvant.<sup>(274)</sup>

A partir de phénoxyacétates bromosubstitués en ortho ou (phenylthio) acétates et des amines primaires, divers 4*H*-1,4-benzoxazines N-substituées ont été synthétisées avec des rendements modérés à élevés, en utilisant la cyclisation de type Ullmann catalysée par  $\text{CuI}$  comme étape clé.<sup>(275)</sup> (Schéma **3.27**)



**Schéma 3.27**

<sup>273</sup> M. Mateu, A. S. Capilla, Y. Harrak, M. D. Pujol, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5241.

<sup>274</sup> H. Rao, H. Fu, *Synlett*. **2011**, 745; b) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2010**, 1, 13.

<sup>275</sup> F. Melkonyan, A. Topolyan, A. Karchava, M. Yurovskaya, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 6826.

F. Melkonyan et al. ont révélé que cette réaction ne s'effectue qu'à des températures élevées (+ 85 °C), où un certain nombre de groupes alcoxy, fluoro, bromo, le groupe cyclopropyle, alcoxycarbonyl sont bien tolérés dans les conditions de la réaction. Cette méthode utilise CuI comme catalyseur peu coûteux sans avoir besoin de ligand, ce qui représente un avantage significatif par rapport à d'autres protocoles.

Le développement de nouvelles méthodes pour la synthèse des molécules chirales est un challenge important pour les chimistes de synthèse organique. Généralement les différents énantiomères présentent des activités biologiques différentes.<sup>(276)</sup> Dans les systèmes biologiques, les enzymes catalysent les réactions avec une excellente sélectivité pour la synthèse d'un seul énantiomère. Ces catalyseurs naturels ont inspiré les chimistes à développer une variété de catalyseurs synthétiques non enzymatiques, qui peuvent catalyser les réactions avec une sélectivité importante.

Au cours des dernières années, de grands progrès ont été réalisés dans le développement de la méthodologie de couplage croisé.<sup>(277)</sup> Les applications prépondérantes de la chimie de couplage croisé, en particulier les réactions de formation de la liaison C-N, sont importantes dans la chimie médicinale, pour les sociétés pharmaceutiques et dans les laboratoires universitaires.

C'est dans ce cadre que s'inscrit le travail développé par R. Koteshwar Rao et G. Sekar<sup>(278)</sup> qui ont exploré une nouvelle méthode de résolution cinétique basée sur une réaction de couplage, par l'utilisation du palladium commercialement disponible comme source de métal avec le support de ligand chélatant chiral, afin de concevoir un système catalytique chiral plus simple et plus efficace pour la synthèse de *trans*-1,4-benzoxazines optiquement actifs.

---

<sup>276</sup> a) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer, **1999**; b) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Wiley, **2000**.

<sup>277</sup> a) J. F. Hartwig, *Nature*, **2008**, 455, 314; b) D. Prim, J.-M. Campagne, D. Joseph, B. Andrioletti, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2041; c) J. F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2046.

<sup>278</sup> R. Koteshwar Rao, G. Sekar, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 948.

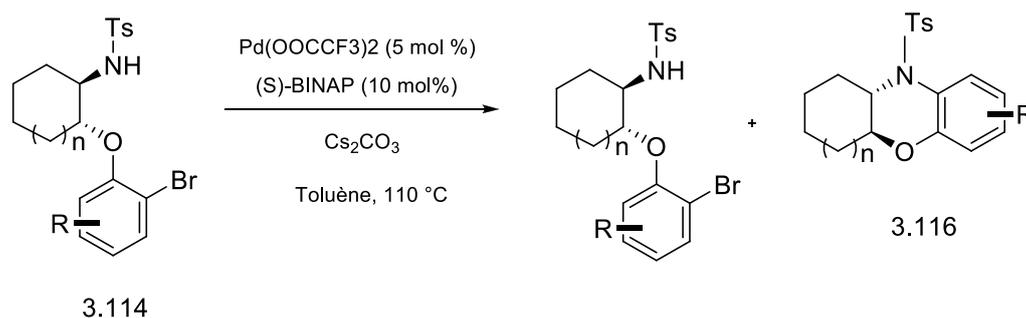


Schéma 3.28

Les conditions de la résolution ont été optimisées en jouant sur différents paramètres dont le ligand chiral, la source du palladium, le solvant et la base utilisée. Les conditions qui ont donné les meilleurs résultats étaient : (S)-BINAP (10 mol%)/ Pd(OOCCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %)/ Toluène/ Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, après avoir choisi le produit de départ qui a été le produit bromé parmi les autres précurseurs halogénés (X= Br), comme le montre le Schéma 3.28.

Ce protocole a permis d'accéder aux énantiomères d'une nouvelle classe de dérivés de la 1,4-benzoxazine optiquement actives.

D. Zhang et coll. ont développé dans un de leur article récent <sup>(279)</sup> une nouvelle voie de synthèse de dérivés de 1,4-benzoxazine stéréo-sélectives à partir des aryl méthyl cétones facilement disponibles via une réaction en deux étapes. La première étape consiste en une condensation entre les dérivés d'aminophéol et le 2-méthylthio-1,4-ènediones, préalablement préparé, dans le *t*-BuOH, donnant lieu aux 1,4-benzoxazines correspondantes avec d'excellents rendements variant entre 85% et 97%, alors que la deuxième étape s'agit d'une méthylation inattendue des 1,4-benzoxazines déjà synthétisées par traitement avec hydrochlorure d'hydroxylamine en présence d'oxyde de cuivre CuO, à reflux de méthanol et a fourni les 1,4-benzoxazines méthylées avec de bons rendements. (Schéma 3.29). La simplicité des substrats, les excellents rendements et la simplicité d'utilisation sont les majeurs avantages de ce protocole.

Tous les produits des deux étapes ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles en plus que leurs structures aient été confirmées aussi par la diffraction des rayons X.

<sup>279</sup> D. Zhang, Y. Yang, M. Gao, W. Shu, L. Wu, Y. Zhu, A. Wu, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 1849.

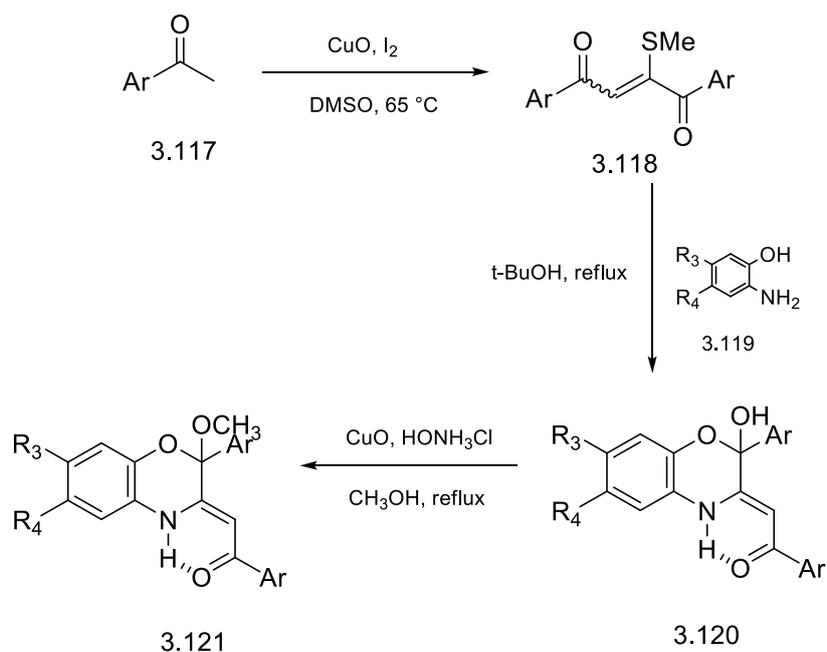


Schéma 3.29

Les dérivés de 2*H*-1,4-benzoxazine amidines sont des médicaments qui agissent en tant que modulateurs des muscles squelettiques et canaux  $\text{K}^+$  sensibles à l'ATP (KATP) des cellules pancréatiques bêta.<sup>(280)</sup> Dans le but d'évaluer l'influence de la configuration absolue sur l'activité biologique de ces médicaments, L. Piemontese et al.<sup>(281)</sup> Ont rapporté l'optimisation d'une nouvelle voie de synthèse pour l'obtention des deux énantiomères de certains de ces composés avec des rendements améliorés et un excès énantiomérique élevé.

<sup>280</sup> D. Tricarico, J. F. Rolland, G. Cannone, A. Mele, V. Cippone, A. Laghezza, G. Carbonara, G. Fracchiolla, P. Tortorella, F. Loiodice, D. Conte Camerino, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, 340, 266; b) D. Tricarico, M. Barbieri, L. Antonio, P. Tortorella, F. Loiodice, D. C. Camerino, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 139, 255; d) D. Tricarico, A. Mele, G. M. Camerino, A. Laghezza, G. Carbonara, G. Fracchiolla, P. Tortorella, F. Loiodice, D. C. Camerino, *Mol. Pharmacol.* **2008**, 74, 50.

<sup>281</sup> L. Piemontese, A. Laghezza, G. Fracchiolla, G. Carbonara, P. Tortorella, F. Loiodice, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, 24, 791.

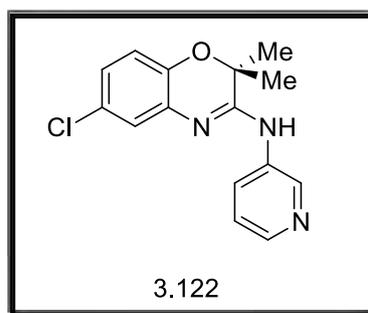


Figure 3.21

Le composé **3.122** a été choisi pour l'étude préliminaire dans le but d'identifier le meilleur chemin à suivre, où différentes tentatives ont été effectuées pour obtenir les deux énantiomères de ce composé. Toutes les voies de synthèse incluent la mise en jeu des intermédiaires clés 6-chloro-2-méthyl-2H-1,4-benzoxazine-3-ones **3.123a**, **3.123b** obtenus par nitration de l'acide (S)- ou (R)-2-(4-chloro-phénoxy)propanoïque respectivement, suivie d'une réduction-cyclisation en une seule étape en présence du fer dans l'acide chlorhydrique comme le montre le schéma **3.30**.

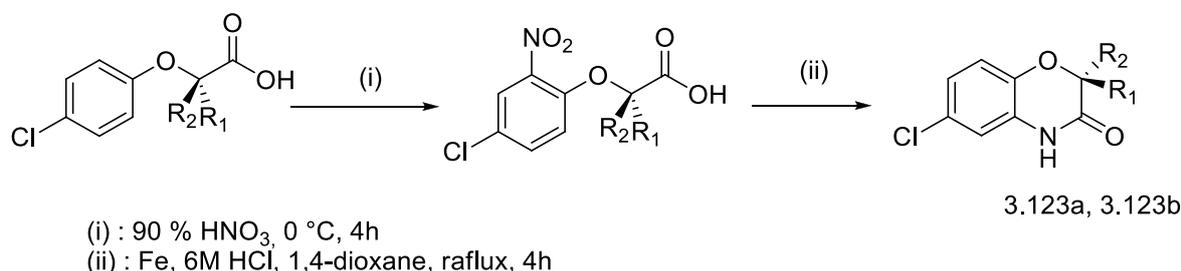
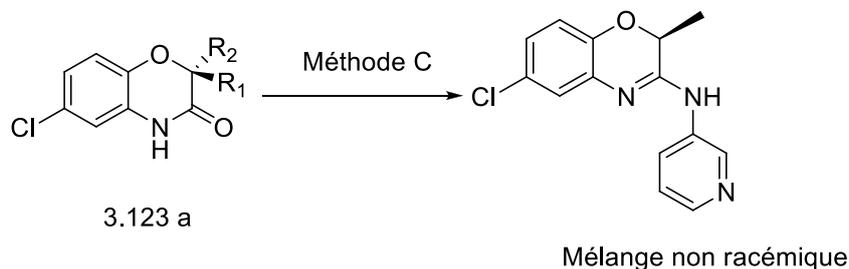


Schéma 3.30

Par la suite différentes conditions de réaction ont été étudiées pour l'optimisation de la voie conduisant à (R)- ou (S)-**3.122**, d'où 3 méthodes ont été testées (méthodes A, B et C). La méthode C s'est avérée la meilleure parmi les autres méthodes proposées. En effet, elle transforme en une seule étape les composés **3.123a-b** en intermédiaires imido chlorure correspondants avec le POCl<sub>3</sub>, et facilement les convertit en (S)- ou (R)-**3.122** par une condensation douce avec la 3-aminopyridine. (Schéma **3.31**). Notant que cette procédure a été

rapportée précédemment dans la littérature, mais elle n'a pas été appliquée pour la préparation des amidines chirales optiquement actives.<sup>(282)</sup>



Méthode C : 3-amino-pyridine, Et<sub>3</sub>N, POCl<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN anhydre, T amb, 4h

**Schéma 3.31**

### III.2.4. La réaction de Petasis

Au cours des deux dernières décennies, les organoboranes sont devenus des éléments importants dans la chimie organique moderne de synthèse. En plus d'être considérés comme partenaires particulièrement précieux dans de nombreuses synthèses ciblées, ils ont récemment trouvé une application très intéressante dans plusieurs réactions multi-composantes.<sup>(283)</sup>

En 1993 une nouvelle synthèse des allylamines via la condensation entre les amines et le *p*-formaldéhyde, suivie d'une addition de l'acide alkénylboronique a été publiée. Cette réaction a été rapportée par A. Petasis et I. Akritopoulou qui ont décrit le premier exemple de la réaction de ce type, nommée également réaction de Petasis.<sup>(284)</sup>

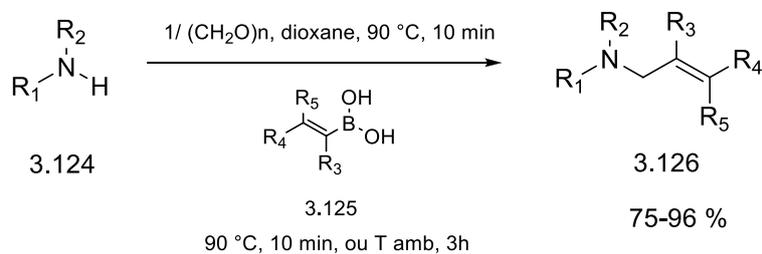
La réaction typique de Petasis implique deux étapes comme on l'a déjà mentionné, la première étape consiste en la réaction d'une amine secondaire **3.124** (y compris des amines dialkyles, cycliques, acycliques) avec le *p*-formaldéhyde qui ont été chauffées à une température de 90 °C pendant 10 min, alors que la deuxième étape s'agit de l'addition de

<sup>282</sup> a) G. J. Reddy, D. Manjula, S. K. Rao, *Heterocycl. Commun.* **2006**, 12, 19; b) R.; Barbieru, W. Grahn, H. Hartmann, D. Pratt, P. G. Jones, *Heterocycles*, **2004**, 63, 249.

<sup>283</sup> a) J. Zhu, H. Bienayme, Eds., Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**; b) C. de Graaff, E. Ruijter, R. V. Orru, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3969.

<sup>284</sup> N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583.

l'acide (E)-alkénylboronique **3.125** en une seule étape en maintenant l'agitation toujours à la même température pendant une autre dizaine de minutes, ou à température ambiante pendant 3h. Cette réaction a fourni l'amine allylique comme le montre le schéma **3.30**.



**Schéma 3.32**

Dans ce qui suit nous rapportons un petit rappel bibliographique sur quelques méthodes de synthèse via la réaction de Petasis.

### III.2.4.1. L'emploi du glyoxal et ses dérivés

Les  $\alpha$ -oxoaldéhydes, tels que le glyoxal et ses dérivés se sont avérés des substrats appropriés pour la réaction de Petasis, lorsqu'ils sont mis à réagir avec des amines possédant un groupement hydroxy en position  $-\beta$ .<sup>(285)</sup>

#### III.2.4.1.1. Avec les amino-alcools

Le cycle morpholine-2-ol, a été identifié comme étant l'élément structural central de nombreux composés biologiquement actifs. Les hétérocycles de ce type tel que **3.130** sont facilement préparé via la condensation de 2- aminoéthanol, **3.128** un acide boronique **3.129** et le glyoxal ou l'un de ses dérivés **3.127**<sup>(286, 287)</sup> (Schéma **3.33**). Le processus a été étendu plus tard à la synthèse directe à quatre composants de morpholine-2-amines, après une simple addition d'une amine au mélange brut sous les irradiations micro ondes.<sup>(288)</sup> La réduction

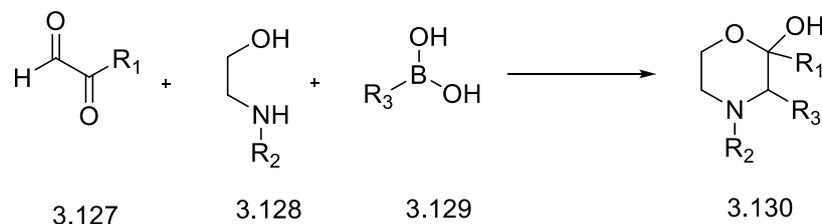
<sup>285</sup> B. Carboni, F. Berrée, Section 1.2.1.7, *Multicomponent Reactions*, **2013**, 1.

<sup>286</sup> F. Berrée, A. Debache, Y. Marsac, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3591.

<sup>287</sup> F. Berrée, A. Debache, Y. Marsac, B. Collet, P. Girard-Le Bleiz, B. Carboni, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4027.

<sup>288</sup> T. Régnier, F. Berrée, O. Lavastre, B. Carboni, *Green Chem.* **2007**, 9, 125.

avec le  $\text{LiAlH}_4$  peut être effectuée pour donner les aminodioles ou les diaminoalcools correspondants.



**Schéma 3.33**

Ce processus a fourni des composés avec une diastéréosélectivité modérée à bonne et elle dépend de la nature et la position de substituant aminoalcool, où la diastéréosélectivité a été étudiée en utilisant le 2-aminoalcool chiral.

P. J. Pye et coll. <sup>(289)</sup> ont rapporté une méthode de synthèse asymétrique élégante basée sur l'emploi d'un groupement chiral l'aminoalcool de départ, et la transformation asymétrique induite par cristallisation. Ce processus donne accès à l'intermédiaire clé **3.131** dans la synthèse d'Aprepitat qui est une substance de l'inhibiteur P. (Schéma **3.34**)

<sup>289</sup> P. J. Pye, K. Rossen, S.A. Weissman, A. Maliakal, R. A. Reamer, R. Ball, N. N. Tsou, R. P. Volante, P. J. Reider, *Chem.-Eur. J.* **2002**, 8, 1372.

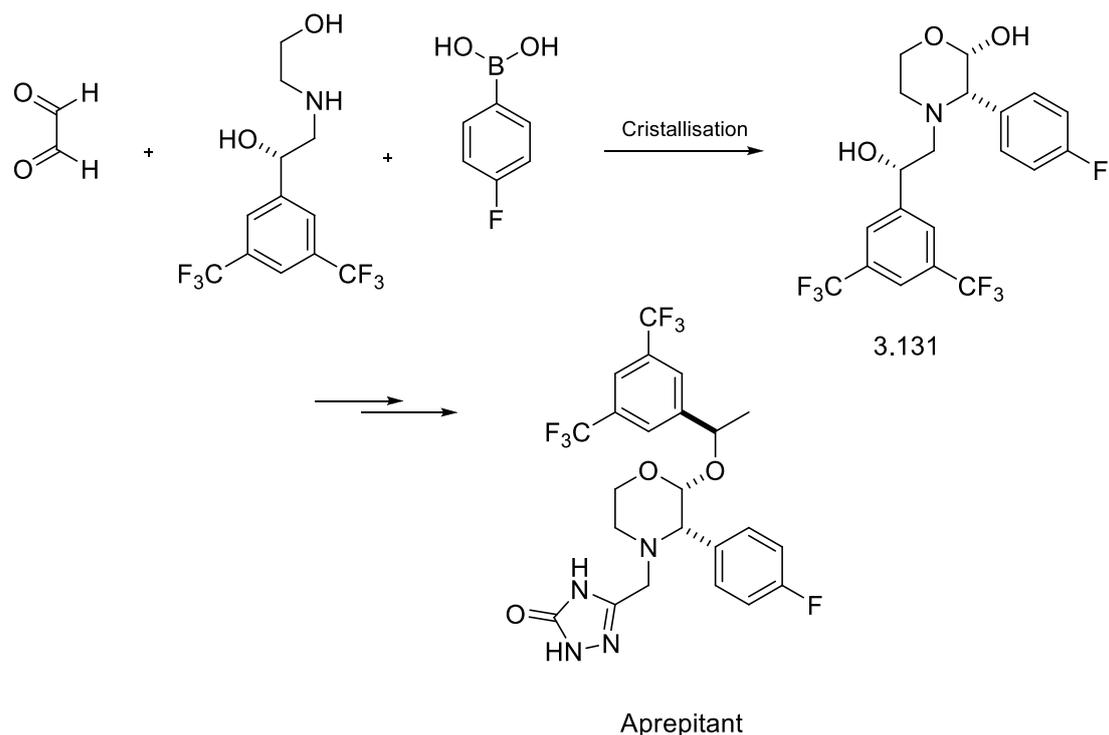


Schéma 3.34

#### III.2.4.1.2. Avec les diamines

M. Ayaz et son équipe ont rapporté récemment la synthèse des quinoxalines **3.133**, passant par un produit de Petasis **3.132**.<sup>(290)</sup> La réaction des benzène-1,2-diamines monoprotégées, les arylglyoxals et les acides aryl- ou 2-phénylvinyl boroniques a été effectuée dans différents milieux à des températures diverses et dans différents solvants. Ceci a permis à M. Ayaz et coll.<sup>(291)</sup> de déduire que le dichlorométhane et l'acétonitrile sont les meilleurs solvants, avec un temps de réaction nécessaire de 18h à température ambiante (>70 % de rendement), ou de 15 min à 120 °C sous les irradiation de micro ondes (>90 % de rendement). Le produit de Petasis est par la suite soumis à une déprotection en milieu l'acide, une cyclo-déshydratation et une oxydation pour fournir les quinoxalines correspondantes. (Schéma 3.35)

<sup>290</sup> M. Ayaz, J. Dietrich, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 42, 3591.

<sup>291</sup> M. Ayaz, J. Dietrich, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 42, 3591.

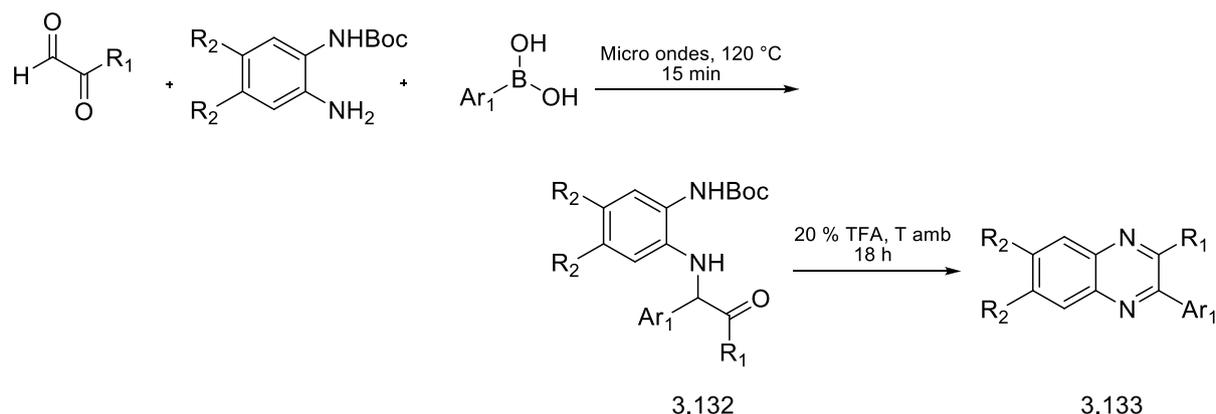


Schéma 3.35

### III.2.4.2. L'emploi de l'acide glyoxylique et ses dérivés

Tandis que de nombreux composés sont utilisés dans la réaction de Petasis, l'acide glyoxylique est certainement parmi les substrats les plus fréquemment utilisés. Il offre un accès facile aux  $\alpha$ -aminoacides, une classe de composés qui sont essentiels dans la nature et la synthèse organique.<sup>(292)</sup>

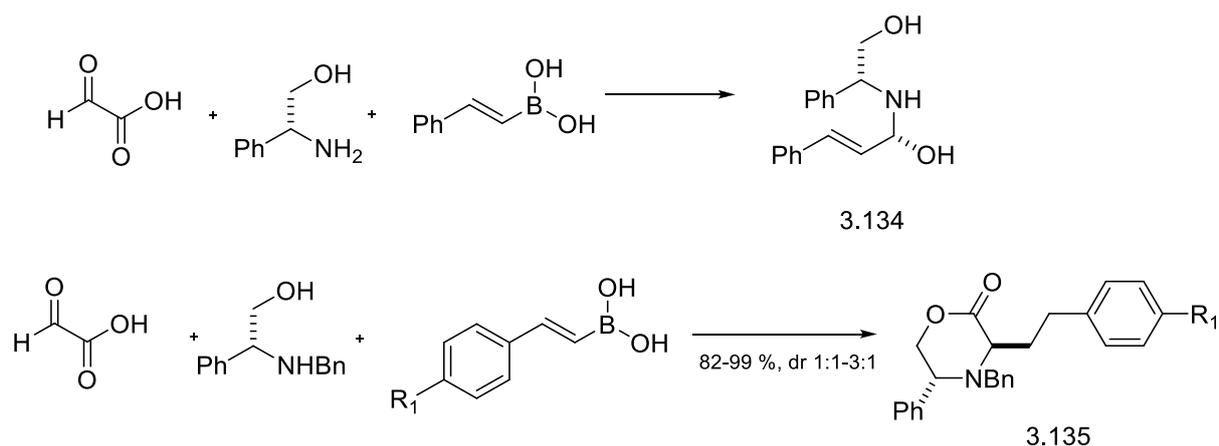
#### III.2.4.2.1. Avec les aminoalcools et les 1,2-diamines

Le (R)- et (S)-2-phénylglycinol sont des amines chirales appropriées pour la réaction de Petasis donnant lieu aux  $\alpha$ -aminoacides **3.134** avec de bons rendements, mais avec une diastéréosélectivité basse. (dr 3.3:1 pour l'isomère –R)<sup>(293)</sup> Initialement, la réaction a été rapportée en procédant avec de meilleurs niveaux de stéréosélectivité (dr jusqu'à >95 :5 pour l'isomère –R), et cette différence a due à l'étape de purification qui implique une filtration directe du produit final à partir du mélange brut<sup>(294)</sup> (Cristallisation fractionnée).

<sup>292</sup> a) S. Lou, S. E. Schuas, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6922; b) R. Grigg, V. Sridharan, A. Thayaparan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9017; c) R. Frauenlob, C. Garcia, G. A. Bradshaw, H. M. Burke, E. Bergin, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4445.

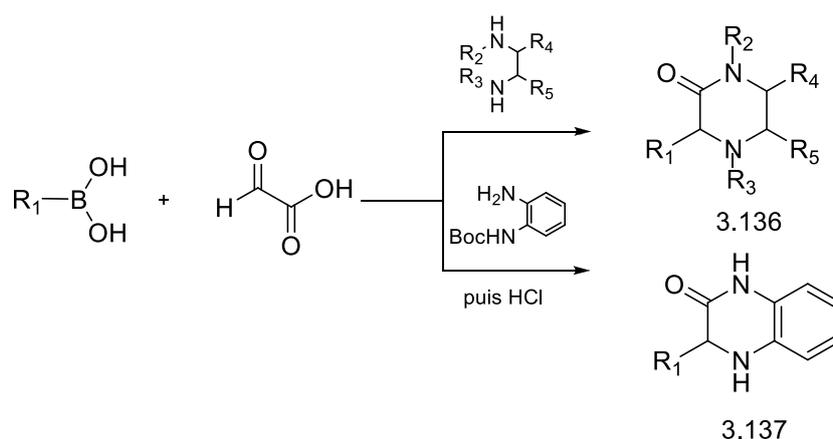
<sup>293</sup> Q. I. Churches, H. E. Stewart, S. B. Cohen, A. Shröder, P. Turner, C. A. Hutton, *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 687.

<sup>294</sup> N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445.

**Schéma 3.36**

La réaction de dérivés N-benzylés de 2-phénylglycinol avec l'acide glyoxylique et divers acides 2-phénylvinylboroniques résultent en une cyclisation directe pour aboutir au *trans*-benzylmorpholine-2-ones **3.135**. (Schéma **3.36**)

De la même façon, les 1,2-diamines réagissent avec l'acide glyoxylique et l'acide alkényl-, aryl- ou hétéroaryl boronique pour donner les pipérazine-2-ones correspondantes **3.136** via un processus en une seule étape. L'emploi de benzène-1,2-diamine monoprotégé, donne les 3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-ones **3.137** (Schéma **3.37**), où les rendements des produits synthétisés sont compris entre 35-90 %.<sup>(295)</sup>

**Schéma 3.37**

<sup>295</sup> N. A. Petasis, Z. D. Patel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9607.

*Résultats*  

---

*&*  
*Discussion*

### III.2.5. Travaux réalisés

#### - Préparation des 1,4-benzoxazines par la réaction de Petasis

En s'inspirant des travaux de A. Debache <sup>(2)</sup> h dans la synthèse des 2-hydroxymorpholine et de C. Chebah dans la synthèse des 1,4-benzoxazines <sup>(3)</sup>, nous avons pu préparer une série de 2-hydroxy-1,4-benzoxazine suivant une réaction de type Petasis, en faisant réagir un aminoalcool préalablement préparé, un acide boronique, et du glyoxal.

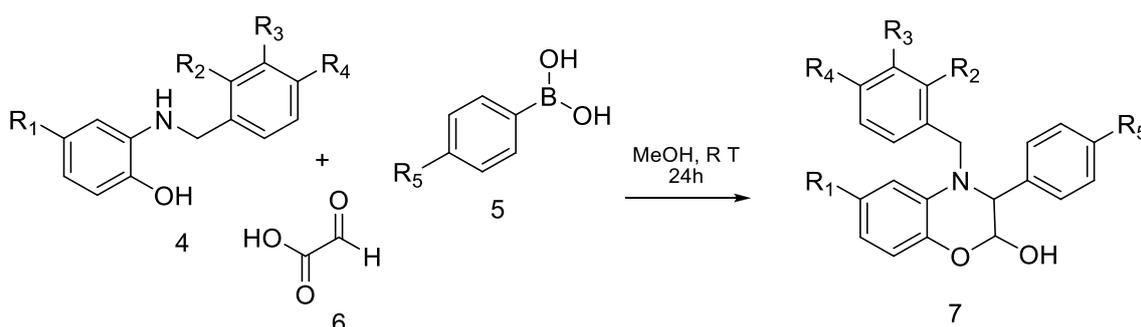


Schéma 3.38

La synthèse des 1,4-benzoxazines est réalisée selon une procédure simple. Il s'agit d'une condensation entre les trois réactifs qui sont mis à réagir ensemble sans aucune précaution particulière, dans le méthanol à température ambiante pendant 24h, et les produits obtenus sont soumis à une purification par la méthode de chromatographie sur colonne de gel de silice, où l'éluant utilisé est le dichlorométhane. Les produits ont été obtenus avec des rendements qui varient entre 46 et 89%.

Les propriétés physiques des 2-hydroxy-1,4-benzoxazines ainsi que les rendements des produits synthétisés sont résumés dans le tableau 3.2.1.

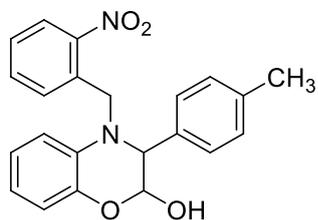
Tableau 3.2.1 : synthèse des 2-hydroxy-1,4-benzoxazine 7.<sup>a</sup>

Entré	Amines secondaires	R <sup>5</sup>	1,4-Benzoxazines	M. p. (° C)	Rendement <sup>b</sup> (%)	dr <sup>c</sup>
1	4a	H		170-171	56	83/17

7a

2

4a

CH<sub>3</sub>

141-143

46

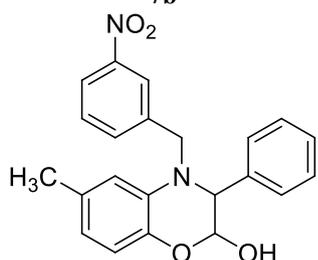
90/10

7b

3

4b

H



125-127

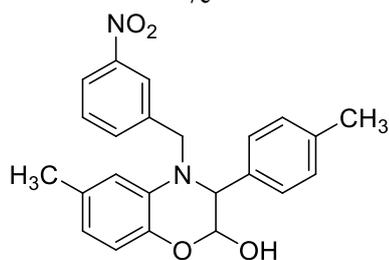
64

85/15

7c

4

4b

CH<sub>3</sub>

160-162

38

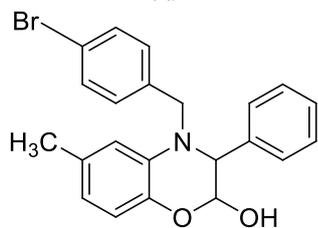
95/5

7d

5

4c

H



131-132

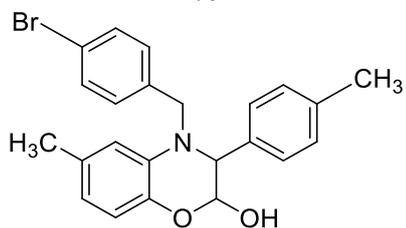
72

90/10

7e

6

4c

CH<sub>3</sub>

132-134

86

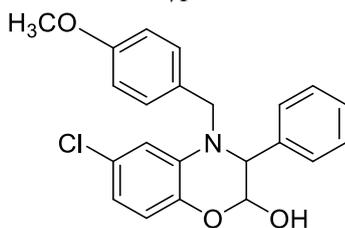
97/3

7f

7

4d

H

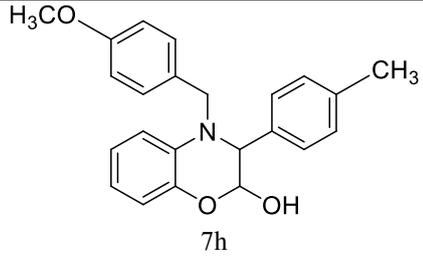
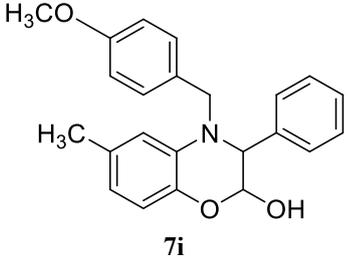


huile

70

90/10

7g

8	4e	CH <sub>3</sub>	 7h	huile	76	95/5
9	4f	H	 7i	huile	89	86/14

<sup>a</sup>: Conditions de la reactions: 4 (1 mmol), (5) (1 mmol), 6 (1 mmol) dans le méthanol (5 ml) à température ambiante pendant 24 h. <sup>b</sup>: Les rendements isolés après purification. <sup>c</sup>: Déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

La réaction s'effectue avec la création de deux centres asymétriques, alors on obtient dans certains cas un mélange de diastéréoisomères. Les rapports diastéréoisomériques (ratio) ont été mesurés par RMN <sup>1</sup>H à 250 MHz dans CDCl<sub>3</sub>, en calculant le rapport des intégrales des signaux correspondants aux protons diastéréoisomérique méthylénique dans l'intervalle 4-5 ppm où le ratio dépend des substituants sur les différentes positions du noyau 1,4-benzoxazine. Les rapports diastéréoisomériques des composés **7a-7i** sont cités sur le tableau

Dans le cas des composés **7d**, **7f**, **7h** on remarque l'absence du signal correspondant à des diastéréoisomères visibles en RMN <sup>1</sup>H, ce qui nous a permis de déduire que ces composés possèdent un excès diastéréoisomérique supérieur ou égal à 95 %, sachant que la sensibilité de la RMN généralement permet de détecter jusqu'à 5% de diastéréoisomères. Alors ces résultats nous ont orientés à conclure que les pourcentages diastéréoisomériques dépendent de la nature du radical porté par l'acide boronique, ainsi que celui porté par l'atome d'azote.

Tenant compte des travaux antérieurs rapportés sur la réaction borono-Mannich avec le glyoxal et les résultats que nous avons obtenus (en particulier en RX), on a tenté de proposer un mécanisme plausible pour la formation des dérivés de 2-hydroxy-1,4-benzoxazine **7** comme le montre le schéma ci-dessous. (Schéma **3.39**)

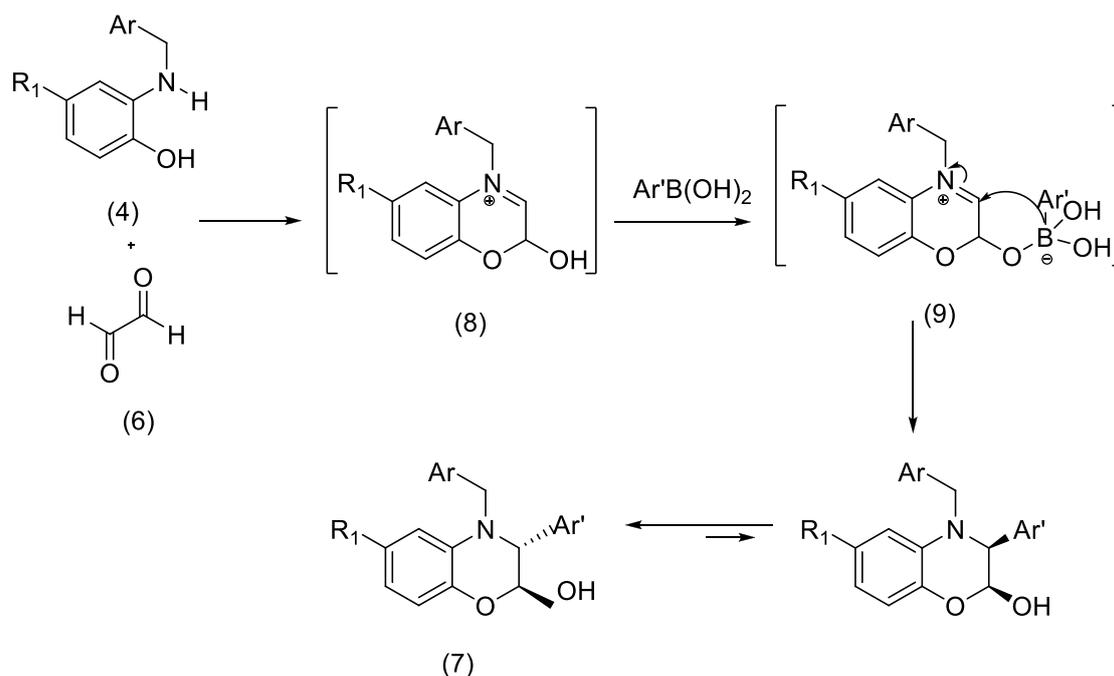


Schéma 3.39

Le mécanisme proposé implique une condensation initiale entre le 2-(arylméthylamino)phénol **4** et le glyoxal **6** donnant lieu à un intermédiaire iminium cyclique **8**. La coordination entre la fonction hydroxyle de cette espèce et l'atome de bore de l'acide boronique **5** conduit à la formation d'un autre intermédiaire borylé d'une coordination tétraédrique **9** qui subit un transfert irréversible du groupement aryle pour générer le *cis* 2-hydroxy-1,4-benzoxazines **7**. L'équilibre de l'hémiacétal après réarrangement intramoléculaire fournit l'isomère *trans*.

Les structures des produits synthétisés ont été aisément établies par les méthodes spectroscopiques suivantes:

### Spectroscopie IR :

Parmi les bandes présentent dans le spectre IR des 1,4-benzoxazines :

- Une bande caractéristique du **C-O** : autour e  $1202\text{ cm}^{-1}$
- Une bande caractéristique du **C-N** : entre  $1338\text{-}1348\text{ cm}^{-1}$
- Une bande caractéristique de la liaisons **O-H** entre  $3410\text{-}3444\text{ cm}^{-1}$
- Une bande caractéristique du **C=C** aromatiques entre  $1607\text{-}1613\text{ cm}^{-1}$

### Spectroscopie RMN $^1\text{H}$ :

Les données fournies par cette technique sont rassemblées dans le tableau **3.2.2**.

A travers l'analyse effectuée sur les spectres RMN  $^1\text{H}$ , l'attribution de tous les protons des produits 7a-7i a été facilement faite. En effet, les 1,4-benzoxazines synthétisées sont caractérisées principalement par la présence de deux signaux qui correspondent aux deux protons H-2 et H-3, venant de la cyclisation entre le glyoxal et l'amine secondaire, et ce dans l'intervalle 4.48-5.60 ppm et 4.41-5.56 ppm respectivement, où on remarque que ces deux signaux apparaissent soit sous forme d'un singulet d'intégration 1H, soit d'un doublet et d'un singulet respectivement, dans le cas du couplage du proton H-2 uniquement avec le OH, et enfin sous forme d'un doublet de doublet, et un doublet respectivement, dans le cas du couplage du proton H-2 avec le OH et le H-3 en même temps.

On observe également deux autres pics caractéristiques, ceux des protons méthyléniques Ha et Hb qui apparaissent dans l'intervalle 4.15-4.62 ppm et 4.72-5.60 ppm respectivement sous forme de doublet d'intégration 1H.

Ainsi, le proton du groupement hydroxyle apparaît sous forme de singulet d'intégration 1H ou de doublet dans le cas du couplage avec le proton H-2, vers 3.25-4.14 ppm.

Les protons des groupements méthyle et méthoxy liés au noyau aromatique résonnent vers 2.22-2.40 ppm et 3.83 ppm respectivement, sous forme de singulet.

Enfin, les protons aromatiques résonnent dans la zone habituelle des aromatiques, dans notre cas elle est comprise entre 6.41-8.28 ppm, où la multiplicité diffère d'un composé à l'autre, tout dépend des substituants portés par le noyau aromatique.

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

Tous les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  sont clairs et sont en concordance avec ce qui est attendu. Dans l'ensemble des spectres on remarque la présence des deux pics caractéristiques du noyau 1,4-benzoxazine, ceux du C-2 et C-3 qui apparaissent entre 91.5-93.1 ppm et 62.8-64.4 ppm respectivement où l'examen de ces carbones a montré que ce sont des carbones tertiaires.

Le carbone du groupement méthylène apparaît entre 50.2-52.3 ppm, cependant les signaux qui apparaissent à champs fort 55.3- 21.9 ppm sont attribués aux carbones des groupements méthyles et méthoxy, et enfin, le reste des signaux est attribué au carbones aromatiques et sont situés dans la zone attendue, dans notre cas entre 110.2-159.1 ppm. Tous ces résultats sont récapitulés dans le tableau **3.2.3**.

## Spectroscopie de masse

**Tableau 3.2.2** : Résultats des spectres de Masse des différentes 1,4-benzoxazines

Composé	Masse calculée	Masse trouvé
<b>7a</b>	[(M+H) <sup>+</sup> ] 363.1345	[(M+H) <sup>+</sup> ] 363.1347
<b>7b</b>	[(M+H) <sup>+</sup> ] 377.1501	[(M+H) <sup>+</sup> ] 377.1523
<b>7c</b>	[(M+H) <sup>+</sup> ] 377.1501	[(M+H) <sup>+</sup> ] 377.1519
<b>7d</b>	[(M+H) <sup>+</sup> ] 391.1658	[(M+H) <sup>+</sup> ] 391.1660
<b>7e</b>	[(M+H) <sup>+</sup> ] 410.0756	[(M+H) <sup>+</sup> ] 410.0793
<b>7f</b>	[(M+Na) <sup>+</sup> ] 446.07316	[(M+Na) <sup>+</sup> ] 446.0732
<b>7g</b>	[(M+Na) <sup>+</sup> ] 404.10294	[(M+Na) <sup>+</sup> ] 404.1028
<b>7h</b>	[(M+Na) <sup>+</sup> ] 384.15756	[(M+Na) <sup>+</sup> ] 384.1577
<b>7i</b>	[(M+Na) <sup>+</sup> ] 384.15756	[(M+Na) <sup>+</sup> ] 384.1577

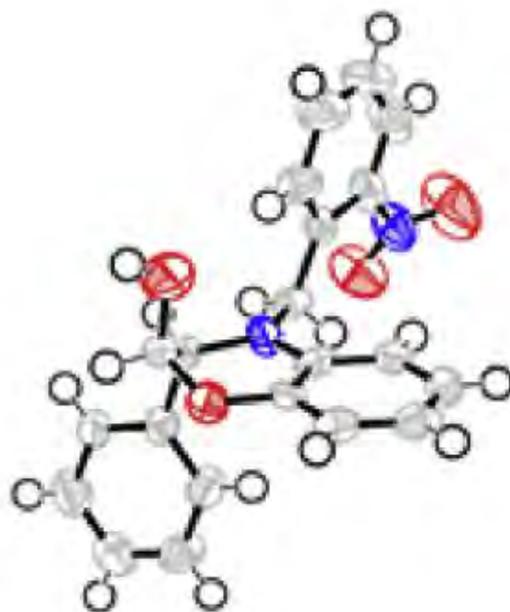
Tous les spectres de masse montrent le pic moléculaire  $[M+H]^+$  ou le pic correspondant à  $[M+Na]^+$  dans quelques cas. Les structures des composés préparés ont été confirmées avec une grande certitude grâce aux spectres de masse, les résultats sont rassemblés dans le tableau **3.2.4**.

### Etude cristallographique

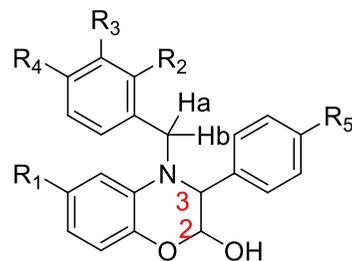
Dans le but de bien comprendre le mécanisme réactionnel de la formation des 1,4-benzoxazines et pour affecter la configuration *trans* de l'isomère principale, une analyse cristallographique aux rayons X a été effectuée sur le composé **7a**,<sup>(296)</sup> notant que sa cristallisation a été effectuée dans le dichlorométhane et les cristaux ont été obtenus par une lente cristallisation à froid dans ce solvant. Cette étude nous a permis de déterminer la position du groupement hydroxy qui est situé en position axiale à l'état solide. (Figure **3.22**)

<sup>296</sup>

L. Chouguiat, R. Boulcina, S. Bouacida, H. Merazig, A. Debache, *Acta Crystallogr. Sect. E*, **2014**, 70, 0863.

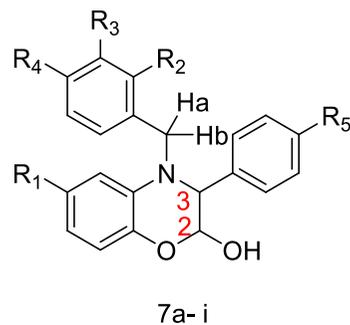


**Figure 3.22** : ORTEP du 1,4-benzoxazine **7a**.

**Tableau III.2.3** : Spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  des 1,4-benzoxazines ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

7a-i

Entrée	Ha	Hb	H2	H3	OH	Sub arom	CH arom
							8.09 (d, 1H, $J=7.5$ Hz); 7.91 (d, 1H, $J=7.5$ Hz); 7.56 (t, 1H, $J=7.5$ Hz); 7.42 (t, 1H, $J=7.5$ Hz); 7.33-7.30 (m, 3H); 7.21-7.18 (m, 2H); 6.92-6.83 (m, 2H); 6.74-6.67 (m, 1H); 6.45 (d, 1H, $J=7.5$ Hz)
	4.62, d, 1H, $J=18.5$ Hz	5.06, d, 1H, $J=18.5$ Hz	5.60, s, 1H	4.51, s, 1H	3.26, s, 1H, OH	-	
	4.58, d, 1H, $J=18.7$ Hz	5.01, d, 1H, $J=18.5$ Hz	5.56, s, 1H	4.46, s, 1H	3.43, s, 1H, OH	2.32 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	8.05 (d, 1H, $J=8.0$ Hz); 7.9 (d, 1H, $J=8.0$ Hz); 7.53 (t, 1H, $J=7.7$ Hz); 7.41 (t, 1H, $J=8.5$ Hz); 7.21-7.08 (m, 4H); 6.88-6.79 (m, 2H); 6.67 (t, 1H, $J=7.5$ Hz); 6.41 (d, 1H, $J=7.7$ Hz)
	4.35, d, 1H, $J=17.0$ Hz	4.77, d, 1H, $J=17.3$ Hz	4.48, s, 1H	5.56, s, 1H	3.25, s, 1H, OH	2.22 (s, 3H, CH <sub>3</sub> )	8.2 (s, 1H), 8.1 (d, 1H, $J=8.2$ Hz); 7.7 (d, 1H, $J=7.5$ Hz); 7.53 (t, 1H, $J=7.8$ Hz); 7.36-7.27 (m, 3H); 7.23-7.13 (m, 2H); 6.80 (d, 1H, $J=7.3$ Hz); 6.52 (d, 1H, $J=7.7$ Hz); 6.40 (s, 1H)
	4.37, d, 1H, $J=17.2$ Hz	4.78, d, 1H, $J=17.2$ Hz	5.57, dd, 1H, $J=5.3; 1.6$ Hz	4.49, d, 1H, $J=1.6$ Hz	3.46, d, 1H, $J=5.3$ Hz, OH	2.36, s, 3H, CH <sub>3</sub> ; 2.24, s, 3H, CH <sub>3</sub>	8.28 (s, 1H); 8.12 (d, 1H, $J=9.3$ Hz); 7.79 (d, 1H, $J=7.7$ Hz); 7.52 (t, 1H, $J=7.9$ Hz); 7.18-7.09 (m, 4H); 6.82 (d, 1H, $J=7.9$ Hz); 6.55 (d, 1H, $J=9.2$ Hz); 6.41 (s, 1H)
	4.16, d, 1H, $J=17.0$ Hz	4.68, d, 1H, $J=16.0$ Hz	5.50, d, 1H, $J=6.3$ Hz	4.41, s, 1H	3.38, d, 1H, $J=5.5$ Hz, OH	2.26, s, 3H, CH <sub>3</sub>	7.45 (d, 2H, $J=7.5$ Hz); 7.32-7.30 (m, 3H); 7.24-7.21 (m, 4H); 6.80 (d, 1H, $J=8.2$ Hz); 6.55-6.52 (m, 3H)
	4.22, d, 1H, $J=16.5$ Hz	4.72, d, 1H, $J=16.5$ Hz	5.55, dd, 1H, $J=6.3, 1.5$ Hz	4.46, d, 1H, $J=1.3$ Hz	3.77, d, 1H, $J=6.4$ Hz, OH	2.31, s, 3H, CH <sub>3</sub> ; 2.40, s, 3H, CH <sub>3</sub>	7.52 (d, 2H, $J=8.4$ Hz); 7.30 (d, 2H, $J=8.2$ Hz); 7.28-7.11 (m, 4H); 6.83 (d, 1H, $J=7.8$ Hz); 6.60-6.51 (m, 2H)
	4.16, d, 1H, $J=15.9$ Hz	4.67, d, 1H, $J=15.8$ Hz	5.52, s, 1H	4.46, s, 1H	4.14, s, 1H, OH	3.83, s, 3H, OCH <sub>3</sub>	7.35-7.32 (m, 3H); 7.26 (d, 2H, $J=8.6$ Hz); 7.15-7.14 (m, 2H); 6.90 (d, 2H, $J=8.6$ Hz); 6.81 (d, 1H, $J=8.4$ Hz); 6.79 (s, 1H); 6.76 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz)
	4.21, d, 1H, $J=15.6$ Hz	4.67, d, 1H, $J=15.6$ Hz	5.55, s, 1H	4.47, s, 1H	3.82, s, 1H, OH	3.85, s, 3H, OCH <sub>3</sub> ; 2.40, s, 3H, CH <sub>3</sub>	7.32 (d, 2H, $J=8.4$ Hz); 7.24-7.10 (m, 4H); 6.99-6.93 (m, 4H); 6.88-6.76 (m, 2H)
	4.15, d, 1H, $J=15.4$ Hz	4.76, d, 1H, $J=15.6$ Hz	5.50, d, 1H, $J=7.6$ Hz	4.43, s, 1H	3.67, d, 1H, $J=6.5$ Hz, OH	3.84, s, 3H, OCH <sub>3</sub> ; 2.30, s, 3H, CH <sub>3</sub>	7.35-7.27 (m, 4H); 7.20-7.17 (m, 2H); 6.95-6.86 (m, 2H); 6.83 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz); 6.69 (s, 1H); 6.59 (t, 1H, $J=7.9$ Hz)

**Tableau III.2.4** : Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$  des 1,4-benzoxazines ( $\delta$  ppm,  $J$  Hz)

Entrée	C2	C3	CH <sub>2</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	C arom
7a	92.7	64.3	50.2	-	-	-	148.1 – 110.6
7b	92.4	63.6	49.9	-	-	20.8 (CH <sub>3</sub> )	145.0 – 110.2
7c	91.5	63.4	50.9	20.4 (CH <sub>3</sub> )	-	-	147.8 – 110.4
7d	93.1	64.4	52.3	21.8 (CH <sub>3</sub> )	-	21.9 (CH <sub>3</sub> )	149.2 – 111.9
7e	91.6	62.8	50.8	20.6 (CH <sub>3</sub> )	-	-	137.5 – 110.7
7f	92.6	63.4	51.6	21.4 (CH <sub>3</sub> )	-	21.2 (CH <sub>3</sub> )	137.0 – 117.4
7g	92.6	62.8	51.6	-	55.4 (R <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub> )	-	159.1 – 110.9
7h	92.6	62.8	51.5	-	55.3 (R <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub> )	21.2 (CH <sub>3</sub> )	140.2- 111.3
7i	92.4	62.8	51.3	21.4 (CH <sub>3</sub> )	55.5 (R <sup>4</sup> = OCH <sub>3</sub> )	-	138.4 – 111.8

*Partie*

---

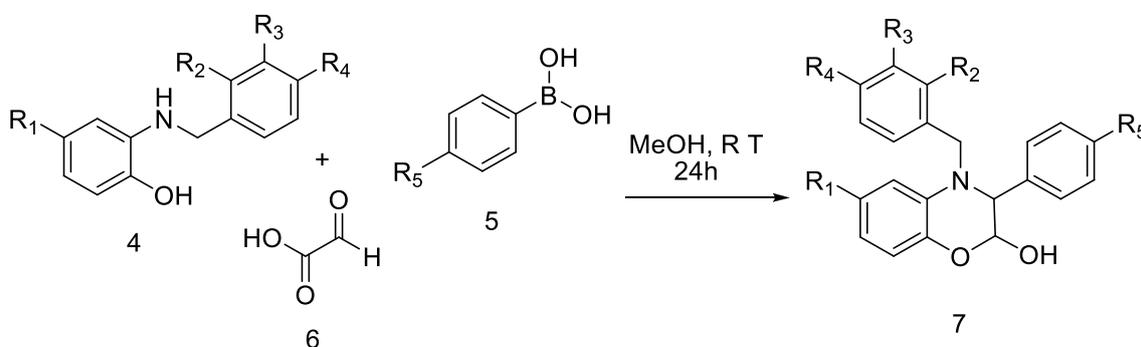
*Expérimentale*

### III.2.7. Partie expérimentale

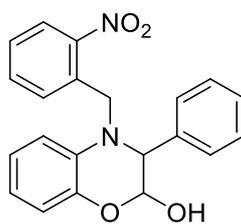
#### - Synthèse des 1,4-benzoxazines

1-Mode opératoire générale de la synthèse des dérivés de 1,4-benzoxazine 7a-i

Dans un ballon de 25 ml muni d'un barreau magnétique, on place 1 mmol de 2-(arylméthylamino)phénol (**4**) (préalablement synthétisé dans la première partie), on lui ajoute 1 mmol d'acide boronique (**5**) et 1 mmol du glyoxal (**6**) dans 5 ml de méthanol. On laisse le mélange réactionnel sous agitation magnétique, à température ambiante, pendant 24. On évapore le solvant sous vide, puis le produit est purifier ensuite par chromatographie éclairée sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane).



#### Synthèse de 4-(2-nitrobenzyl)-3-phényl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ol (**7a**)



**7a**

$m_{\text{pure}} = 197$  mg à partir de 359 mg produit brute, après colonne. **Rendement** = 56 %

Cristaux jaunes

$T^{\circ}f = 170-171$

**Formule brute:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ . **Masse moléculaire:**  $350.38 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

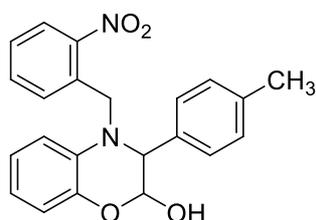
**IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3429, 2920, 1608, 1512, 1250, 1036.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz)**  $\delta$ : 8.09 (d, 1H,  $J=7.5$  Hz, CH arom.); 7.91 (d, 1H,  $J=7.5$  Hz, CH arom.); 7.56 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz, CH arom.); 7.42 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz, CH arom.); 7.33-7.30 (m, 3H, CH arom.); 7.21-7.18 (m, 2H, CH arom.); 6.92-6.83 (m, 2H, H arom.); 6.74-6.67 (m, 1H, CH arom.); 6.45 (d, 1H,  $J=7.5$  Hz, CH arom.); 5.60 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 5.06 (d, 1H,  $J=18.5$  Hz, H<sub>b</sub>); 4.62 (d, 1H,  $J=18.5$  Hz, H<sub>a</sub>); 4.51 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 3.26 (s, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 148.1; 141.1; 139.7; 138.3; 134.1; 134.0; 133.7; 129.0; 130.0; 128.3; 128.0; 126.9; 125.3; 122.9; 117.9; 117.5; 110.6; 92.7; 64.3; 50.2.

**HRMS:** (M+Na)<sup>+</sup> calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>= 363.1345, trouvé 363.1347.

**4-(2-nitrobenzyl)-3-*p*-tolyl -3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-2-ol (7b)**



**7b**

**m<sub>pure</sub>** = 168 mg à partir de 325 mg produit brute, après colonne. **Rendement** = 46 %

Cristaux brunes

**T<sub>f</sub>** = 141-143

**Formule brute:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. **Masse moléculaire:** 364.41 g.mol<sup>-1</sup>

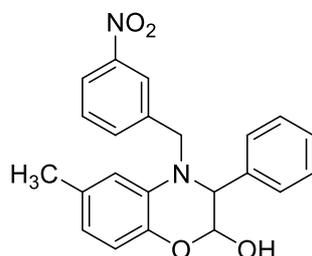
**IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3444, 1608, 1526, 1338, 1203, 1093 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz)**  $\delta$ : 8.05 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, CH arom.); 7.9 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, CH arom.); 7.53 (t, 1H,  $J=7.7$  Hz, CH arom.); 7.41 (t, 1H,  $J=8.5$  Hz, CH arom.); 7.21-7.08 (m, 4H, CH arom.); 6.88-6.79 (m, 2H, CH arom.); 6.67 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz, CH arom.); 6.41 (d, 1H,  $J=7.7$  Hz, CH arom.); 5.56 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 5.01 (d, 1H,  $J=18.7$  Hz, H<sub>b</sub>); 4.58 (d, 1H,  $J=18.7$  Hz, H<sub>a</sub>); 4.46 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 3.43 (s, 1H, OH); 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 145.0; 139.5; 138.0; 135.0; 133.6; 129.2; 128.6; 127.6; 126.4; 124.9; 122.5; 117.5; 117.1; 110.2; 92.4; 63.6; 49.9; 20.8.

**HRMS:** (M+Na)<sup>+</sup> calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>= 377.1501, trouvé 377.1523.

## 4-(3-nitrobenzyl)-6-méthyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ol (7c)



7c

**m** pure = 234 mg à partir de 391 mg produit brute, après colonne. **Rendement** = 64 %

Cristaux fine jaune

*T*<sup>°f</sup> = 125-127

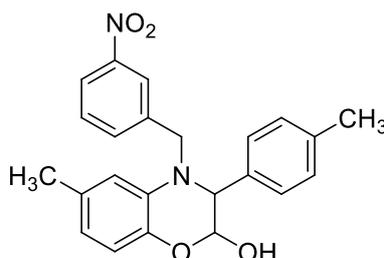
**Formule brute:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. **Masse moléculaire:** 364.41 g.mol<sup>-1</sup>

**IR (KBr)**  $\nu$ : 3420, 1615, 1517, 1351, 1210, 1088 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz)**  $\delta$ : 8.2 (s, 1H, CH arom.), 8.1 (d, 1H, *J*=8.2 Hz, CH arom.); 7.7 (d, 1H, *J*=7.5 Hz, CH arom.); 7.53 (t, 1H, *J*=7.8 Hz, CH arom.); 7.36-7.27 (m, 3H, CH arom.); 7.23-7.13 (m, 2H, CH arom.); 6.80 (d, 1H, *J*=7.3 Hz, CH arom.); 6.52 (d, 1H, *J*=7.7 Hz, CH arom.); 6.40 (s, 1H, CH arom.); 5.56 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 4.77 (d, 1H, *J*=17.3 Hz, H<sub>b</sub>); 4.48 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 4.35 (d, 1H, *J*=17.0 Hz, H<sub>a</sub>); 3.25 (s, 1H, OH); 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 147.8; 139.6; 137.5; 136.7; 132.4; 132.0; 131.5; 128.9; 128.1; 127.4; 126.1; 121.4; 121.0; 117.8; 116.6; 110.4; 91.5; 63.4; 50.9; 20.4.

**HRMS:** (M+Na)<sup>+</sup> calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> = 377.1501, trouvé 377.1519.

4-(3-nitrobenzyl)-6-méthyl-3-*p*-tolyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ol (7d)

7d

$m_{\text{pure}} = 142$  mg à partir de 303 mg produit brute, après colonne. **Rendement** = 38 %

Cristaux jaune

$T^{\circ}f = 160-162$

**Formule brute:**  $C_{22}H_{22}N_2O_4$ . **Masse moléculaire:**  $378.42 \text{ g.mol}^{-1}$

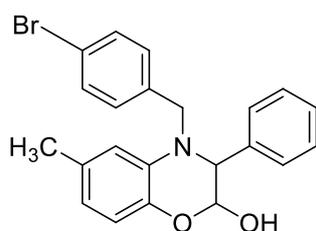
**IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3423, 1613, 1527, 1348, 1207, 1089  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Hz)  $\delta$ :** 8.28 (s, 1H, CH arom.); 8.12 (d, 1H,  $J=9.3$  Hz, CH arom.); 7.79 (d, 1H,  $J=7.7$  Hz, CH arom.); 7.52 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz, CH arom.); 7.18-7.09 (m, 4H, CH arom.); 6.82 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz, CH arom.); 6.55 (d, 1H,  $J=9.2$  Hz, CH arom.); 6.41 (s, 1H, CH arom.); 5.57 (dd, 1H,  $J=5.3$ ; 1.6 Hz,  $H_2$ ); 4.78 (d, 1H,  $J=17.2$  Hz,  $H_b$ ); 4.49 (d, 1H,  $J=1.6$  Hz,  $H_3$ ); 4.37 (d, 1H,  $J=17.2$  Hz,  $H_a$ ); 3.46 (d, 1H,  $J=5.3$  Hz, OH); 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ :** 149.2; 141.2; 138.7; 138.2; 135.9; 134.0; 133.5; 132.9; 130.4; 130.2; 127.5; 122.9; 122.4; 119.2; 118.0; 111.9; 93.1; 64.6; 52.3; 21.9; 21.8.

**HRMS:**  $(M+\text{Na})^+$  calculé pour  $C_{23}H_{23}N_2O_4 = 391.1658$ , trouvé 391.1660.

**4-(3-bromobenzyl)-6-méthyl-3-phényl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ol (7e)**



**7e**

$m_{\text{pure}} = 301$  mg à partir de 486 mg produit brute, après colonne. **Rendement** = 72 %

Cristaux crème

$T^{\circ}f = 131-132$

**Formule brute:**  $C_{22}H_{20}NO_2\text{Br}$ . **Masse moléculaire:**  $420.29 \text{ g.mol}^{-1}$

**IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3411, 1614, 1516, 1486, 1286, 1047.

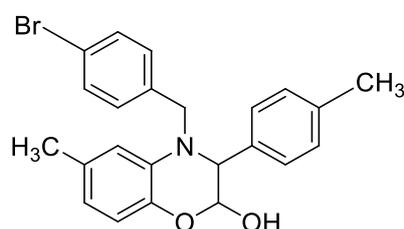
**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Hz)  $\delta$ :** 7.45 (d, 2H,  $J=7.5$  Hz, CH arom.); 7.32-7.30 (m, 3H, CH arom.); 7.24-7.21 (m, 4H, CH arom.); 6.80 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, CH arom.); 6.55-6.52 (m, 3H, CH

arom.); 5.50 (d, 1H,  $J=6.3$  Hz, H<sub>2</sub>); 4.68 (d, 1H,  $J=16$  Hz, H<sub>b</sub>); 4.41 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 4.16 (d, 1H,  $J=17$  Hz, H<sub>a</sub>); 3.38 (d, 1H,  $J=5.5$  Hz, OH); 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 137.5; 136.8; 136.0; 132.8; 131.4; 131.0; 128.3; 128.0; 127.9; 127.7; 127.3; 126.2; 120.2; 117.7; 116.5; 110.7; 91.6; 62.8; 50.8; 20.6.

HRMS: (M+Na)<sup>+</sup> calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>BrNO<sub>2</sub> = 410.0756, trouvé 410.0793.

4-(4-bromobenzyl)-6-méthyl-3-*p*-tolyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-2-ol (7f)



7f

**m** pure = 373 mg à partir de 486 mg produit brute, après colonne. **Rendement** = 86 %

**Rendement** = 86 %

Solide blanc

*T*<sup>°f</sup> = 132-134

**Formule brute:** C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>Br. **Masse moléculaire:** 434.32 g.mol<sup>-1</sup>

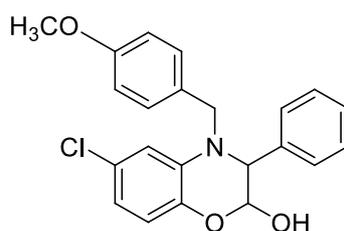
**IR (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3468, 1608, 1516, 1354, 1088, 744.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *J* Hz)  $\delta$ : 7.52 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz, CH arom.); 7.30 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz, CH arom.); 7.28-7.11 (m 4H, CH arom.); 6.83 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz, CH arom.); 6.60-6.51 (m, 2H, CH arom.); 5.55 (dd, 1H,  $J=6.3, 1.5$  Hz, H<sub>2</sub>); 4.72 (d, 1H,  $J=16.5$  Hz, H<sub>b</sub>); 4.46 (d, 1H,  $J=1.3$  Hz, H<sub>3</sub>); 4.22 (d, 1H,  $J=16.5$  Hz, H<sub>a</sub>); 3.77 (d, 1H,  $J=6.4$  Hz, OH); 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 137.0 ; 135.4; 133.9; 132.3; 132.0; 129.7; 129.2; 128.9; 128.6; 127.1; 121.1; 118.6; 117.4; 92.6; 63.4; 51.6; 21.4; 21.2.

HRMS: (M+Na)<sup>+</sup> calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub>Na = 446.07316, trouvé 446.0732.

4-(4-méthoxybenzyl)-6-chloro-3-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-2-ol (7g)

**7g**

$m_{\text{pure}} = 266$  mg à partir de 486 mg produit brute, après colonne. **Rendement** = 70 %

**Rendement** = 70 %

Huile brune

**Formule brute:**  $C_{22}H_{20}NO_3Cl$ . **Masse moléculaire:**  $381.89 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

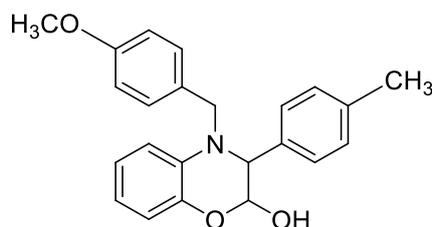
**IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3437; 2924; 2951; 1701; 1605; 1512; 814  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $J$  Hz)  $\delta$ :** 7.35- 7.32 (m, 3H, CH arom.); 7.26 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, CH arom.); 7.15- 7.14 (m, 2H, CH arom.); 6.90 (d, 2H,  $J=8.6$  Hz, CH arom.); 6.81 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz, CH arom.); 6.79 (s, 1H, CH arom.); 6.76 (dd,  $J=8.3, 2.2$  Hz, CH arom.); 5.52 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ); 4.67 (d, 1H,  $J=15.8$  Hz,  $\text{H}_b$ ); 4.46 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ); 4.16 (d, 1H,  $J=15.9$  Hz,  $\text{H}_a$ ); 4.14 (s, 1H, OH); 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 159.1; 138.7; 138.1; 135.4; 128.4; 128.3; 127.7; 127.0; 125.4; 118.3; 117.3; 114.4; 110.9; 92.4; 62.8; 60.6; 55.4; 51.6.

**HRMS:**  $(\text{M}+\text{Na})^+$  calculé pour  $C_{22}H_{20}ClNO_3Na = 404.10294$ , trouvé 404.1028.

**4-(4-méthoxybenzyl)-3-*p*-tolyl -3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-2-ol (7h)**

**7h**

$m_{\text{pure}} = 274$  mg à partir de 486 mg produit brute, après colonne. **Rendement** = 76 %

**Rendement** = 76 %

Huile transparente

**Formule brute:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. **Masse moléculaire:** 361.42 g.mol<sup>-1</sup>

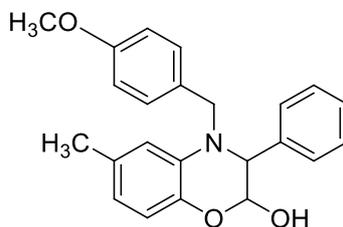
**IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 3433; 2924; 1608; 1508; 1250; 1038.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz)  $\delta$ :** 7.32 (d, 2H, *J*=8.4Hz, CH arom.); 7.24- 7.10 (m, 4H, CH arom.); 6.99- 6.93 (m, 4H, CH arom.); 6.88- 6.76 (m, 2H, CH arom.); 5.55 (br s, 1H, H<sub>2</sub>); 4.76 (d, 1H, *J*=15.6 Hz, H<sub>b</sub>); 4.47 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 4.21 (d, 1H, *J*=15.6, H<sub>a</sub>); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.82 (br s, 1H, OH); 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 140.2; 137.7; 135.3; 134.4; 129.5; 128.5; 127.0; 122.7; 118.0; 117.5; 114.3; 111.3; 92.6; 62.8; 55.3; 51.5; 21.2.

**HRMS:** (M+Na)<sup>+</sup> calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>Na = 384.15756, trouvé 384.1577.

**4-(4-méthoxybenzyl)-6-méthyl-3-phényl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-ol (7i)**



**7i**

**m<sub>pure</sub>** = 321 mg à partir de 486 mg produit brute, après colonne. **Rendement** = 89 %

**Rendement** = 89 %

Huile transparente

**Formule brute:** C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. **Masse moléculaire:** 361.42 g.mol<sup>-1</sup>

**IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>:** 3433; 3036; 2924; 1608; 1508; 1250; 1038.

**<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, J Hz)  $\delta$ :** 7.35-7.27 (m, 4H, CH arom.); 7.20- 7.17 (m, 2H, CH arom.); 6.95-6.86 (m, 2H, CH arom.); 6.83 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, CH arom.); 6.69 (s, 1H, CH arom.); 6.59 (t, 1H, *J*=7.9 Hz, CH arom.); 5.50 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, H<sub>2</sub>); 4.76 (d, 1H, *J*=15.6 Hz,

H<sub>b</sub>); 4.43 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 4.15 (d, 1H, *J*=15.4 Hz, H<sub>a</sub>); 3.84 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>); 3.67 (d, 1H, *J*=6.5 Hz, OH); 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 138.4; 137.8; 134.4; 132.2; 129.5; 128.9; 128.6; 128.0; 127.1; 118.5; 117.3; 114.3; 111.8; 92.4; 62.8; 55.3; 53.5; 51.3; 21.4.

HRMS: (M+Na)<sup>+</sup> calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>Na = 384.15756, trouvé 384.1577.

## *Conclusion générale*

---

## Conclusion Générale

Le travail réalisé au cours de cette thèse, présenté dans ce manuscrit, a pour objectif l'étude de nouvelles voies d'accès à des molécules de classes de composés biologiquement intéressants, via des réactions à composants multiples.

Dans le premier chapitre, après avoir passé en revue les intérêts biologiques ainsi que les méthodes de préparation les plus significatives rapportées dans la littérature, nous avons étudié l'effet catalytique du *t*-butoxyde de potassium sur la réaction de Hantzsch et nous avons proposé une procédure simple, efficace de synthèse des 1,4-dihydroxydihydropyridines et des polyhydroquinoléines. Il s'agit d'une polycondensation, d'une part, d'un dérivé du benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium en présence de 10 mol% du *t*-butoxyde de potassium pour la préparation des dihydropyridines et d'autre part entre un dérivé du benzaldéhyde, la dimédone, l'acétoacétate d'éthyle et l'acétate d'ammonium en présence de 10 mol% du *t*-butoxyde de potassium pour la préparation des polyhydroquinoléines.

Le deuxième chapitre a été consacré à la mise au point d'une méthode douce et efficace pour la synthèse des dérivés de pipéridine hautement fonctionnalisés, en utilisant comme catalyseur le triflate de bismuth ( $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ). Il s'agit d'une réaction multicomposants, en une étape, entre un aldéhyde aromatique, l'aniline ou l'un de ses dérivés et un composé  $\beta$ -cétoester dont les proportions 2 : 1 : 2 respectivement.

Dans la première partie de troisième chapitre, après un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse les plus couramment utilisées des amines secondaires (importants intermédiaires réactionnels dans la synthèse des dérivés azotés) et les plus importantes propriétés biologiques de ces molécules, nous avons, ensuite, préparé une série de six amines secondaires via une réaction d'amination réductrice en deux étapes passant par la formation de l'imine suivie d'une réduction par le cyanoborhydruure de sodium.

Dans la deuxième partie de ce dernier chapitre, nous avons rapporté une étude bibliographique sur la synthèse des 1,4-benzoxazines incluant les différentes propriétés biologiques de ces composés ainsi que les plus importantes méthodes de synthèse rapportées dans la littérature.

Egalement, nous avons préparé une série de neuf dérivés originaux de la 2-hydroxy-1,4-benzoxazine via une réaction à trois composants de type Petasis.

Les principaux avantages de tous ces nouveaux protocoles sont la simplicité de manipulation, l'emploi de catalyseur peu coûteux, les conditions de réactions douces, la facilité d'isolement des produits finaux, la diminution des étapes de synthèse, l'économie de temps et d'atomes. De plus nous avons obtenus les molécules cibles avec de bons rendements qui ont été caractérisés sans difficulté particulière. Tous les composés ont été obtenus avec d'excellents rendements, et ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles, dont la RMN  $^1\text{H}$ , la RMN  $^{13}\text{C}$  et l'infrarouge et sont tous en accord avec ce qui est attendu.

La fonctionnalisation ciblée de la plupart des molécules préparées permettra l'accès à de nombreuses banques de nouvelles structures qui peuvent présenter des propriétés biologiques intéressantes : ceci constitue des perspectives prometteuses dans la synthèse en série hétérocyclique.

Il est à noter que chaque partie traitée a été sanctionnée par une publication dans des journaux de la spécialité.

Les 2-hydroxy-1,4-benzoxazines peuvent être des intermédiaires très intéressants pour accéder à de nouvelles molécules par fonctionisation du groupement hydroxyle : cela constitue de perspectives prometteuses dans la synthèse de dérivés potentiellement actifs sur le plan biologique.

## Résumé

Le travail entrepris à travers cette thèse entre dans le cadre du développement de nouvelles méthodes de synthèse de molécules d'intérêt biologique, dont l'objectif principale était de réaliser des réactions à composants multiple donnant lieu à des molécules originales.

Cette thèse est composée de trois chapitres principaux : le premier et le deuxième ont fait l'objet de l'étude de nouvelles voies de synthèse des 1,4-dihydropyridines et des polyhydroquinoline via la réaction de Hantzsch, et la synthèse des tétrahydropyridines hautement fonctionnalisées respectivement et ce en utilisant deux nouveaux catalyseurs pour ces synthèses. Alors que le troisième chapitre contient deux parties : dans la première partie on a réalisé la synthèse d'une gamme d'amines secondaires qui ont servi comme produits de départ pour la deuxième partie, qui traite de la préparation d'une série de nouveaux dérivés de la 4-hydroxy-1,4-benzoxazine synthétisé, en une seule étape, via la réaction de Petasis.

Dans le premier chapitre, nous avons décrit l'utilisation d'un catalyseur inédit dans la réaction multicomposants de Hantzsch. Il s'agit du *t*-BuOK qui est un catalyseur de type base, utilisé avec une quantité catalytique de 10 %mol il a conduit à des séries de 1,4-dihydropyridines et de polyhydroquinolines avec des rendements bons à excellents.

Dans le deuxième chapitre, nous avons étudié la synthèse de tétrahydropyridines mais en employant un catalyseur de type acide de Lewis. Il s'agit d'un dérivé de triflate : le Bi(OTf)<sub>3</sub>, qui a montré une bonne activité catalytique envers cette synthèse et a conduit à l'obtention de molécules désirées avec de bons rendements.

Finallement, dans la première partie du dernier chapitre nous avons réalisé la synthèse d'une série d'amines secondaire, via la réaction d'amination réductrice. Par contre, dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons préparé une série de 2-hydroxy-1,4-benzoxazines selon une réaction de type Petasis, où la réaction consiste en une cyclocondensation entre l'aminoalcool préalablement préparé dans la première partie, un acide boronique, et le glyoxal. Cette réaction nous a permis d'obtenir neuf nouveaux produits avec des rendements bons à excellents qui ont fait l'objet d'une publication.

Mots clés : 1,4-dihydropyridine, polyhydroquinoléine, Hantzsch, *t*-BuOK, tétrahydropyridines, Bi(OTf)<sub>3</sub>, 4-hydroxy-1,4-benzoxazine, amines secondaire, amination réductrice, Petasis.

## Abstract

The work undertaken through this thesis is part of the development of new synthetic methods leading to biologically interesting molecules, whose main objective was to carry out multicomponent reactions resulting in original molecules.

This thesis is divided into three main chapters: the first and the second were the subject of the study of new synthetic routes to 1,4-dihydropyridine via Hantzsch reaction, and the synthesis of highly functionalized tetrahydropyridines respectively and using two new catalysts for these syntheses. However, the third chapter contains two parts: in the first part we realized the synthesis of a range of secondary amines which have served as the starting material for the second part, which deals with the preparation of a series of new derivatives 4-hydroxy-1,4-benzoxazine synthesized via the reaction Patai.

In the first chapter, we have described the use of a novel catalyst in the multicomponent Hantzsch reaction. The *t*-BuOK which is a basic catalyst was used with a catalytic amount of 10 mol% and led to a series of 1,4-dihydropyridine and polyhydroquinolines with good to excellent yields.

Like in the second chapter, we studied the synthesis of tetrahydropyridine but using a Lewis acid catalyst. It is a derivative of triflates: Bi(OTf)<sub>3</sub>, which showed good catalytic activity enables this synthesis and leads to the production of desired molecules in good yields.

Finally, in the first part of the last chapter we have synthesized a series of secondary amines via reductive amination reaction. However, in the second part of this chapter we have prepared a series of 2-hydroxy-1,4-benzoxazine in a Patai type reaction, where the reaction is a cyclocondensation between the amino alcohol previously prepared in the first Part, boronic acid, and glyoxal. This reaction has allowed us to get nine new products with good to excellent yields, which were the subject of a paper.

Keywords: 1,4-dihydropyridine, polyhydroquinoline, Hantzsch, *t*-BuOK, tetrahydropyridines, Bi(OTf)<sub>3</sub>, 4-hydroxy-1,4-benzoxazine, secondary amines, reductive amination, Patai.

## للمخصص

العمل الذي يقدمه من الال هذه الأطروح هي دخلفي إطار تطوي أساليب جديدة لاصطناع جزيئات ذات أهمية بيولوجية، يُمكن أن ال هدف تطوي سي هوقتي يتفاعلات مع عدد ال كيونات، مؤتي قبذل ك ال جزيئات تطوي. نناقس م هذه الأطروح الة ثلاث تصول رئيسية: الفصل الأول والثاني يتناول موضوع واسعة طرق الاصطناع الجديدة ل4,1- هي دروي بيولوجي ولويولوجي ولويولوجي عبتفاعل طتش ويتتراهي دروي بيولوجي غلي الوظيفية لحي التولاي وذلك باستخدام حفز جدي ينل هذتلفاعلات تبين م ليضوي الفصل الثالث لحي جزيئين في ال جزء الأول قمن لباصل طاع م مجموعة من الأهيئات التي كمل تبتمبله ال مادة الأوبي قمل جز لثلي ال الذي يتتاولي حضي رللسلة من مشتقات جديدة ل4- هي درلئسي-4, ابن زوكزاي نتم لبرن طاع طع عن طوي قفاع لبياسي س.

في الفصل الأول، قمن لباصل تصول باستخدام عامل حفز جدي في تفاعله مع عدد ال كيونات ل طتش، تتخالف يرباعي بيوتولي داليتواسي وم والذي ك ان تبتمبله م حفز من نوع عدة وذلك باستخدام كهيبة 10% مول، يُن أدى الهل لسللة من مع مردود جيد م هو لال في الفصل الثاني يُن سوتفاعله لبرن اعالتراهي دروي بيولوجي ولكن بتوظيف حفز من نوع حمض "لئسي" والذي يتخالف ي تفاعلات الئسي موث، ال الذي أظمن شاطت خيزي ميب خصوص هذتلفاعله و أدى إلى نتاج ل جزيئات ال مطلوب ب مردود جيد.

وأخبر في ال جزء الأول من الفصل الثالث قمن لباصل اصطناع لئسي من الأهيئات التي لية عن طوي قفاع إرجاع يُن بيين م قمن لباصل اصطناع لئسي-4, ابن زوكزاي ن عبتفاعله لبياسي س في ال جزء الثاني من هذالفصل مبيتي تتخالف ي تفاعله لحي حول الئسي الم سبلقت حضي رللسلة ل جزء الأول حمض بورويك والحي لئسي ال. وقد س م هذتلفاعله لباصل لئسي س عة مرلفات جديدة ذات مردود جيد التي كملت موضوع نضش ور.

مفهي حل لظ: 1,4- هي دروي بيولوجي ولويولوجي ولويولوجي، طتش، رباعي بيوتواسي و قمتراهي دروي بيولوجي، تفاعلات الئسي موث، 4 هي درلئسي-4, ابن زوكزاي ن، الأهيئات التي تتفاعله إرجاع يُن بي، بياسي س.