

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mohamed Khider-Biskra



Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Matière

THESE

Présentée en vue de l'obtention
Du diplôme de Doctorat en Sciences
Option : chimie organique
Filière : Chimie

Présentée Par
M. Salah-Eddine RAHMANI

Thème

*Synthèse et activité de quelques composés hétérocycliques
par les réactions de Biginelli, Hantzsch et Schiff*

Soutenue le 20/12/2020
Devant le jury composé de :

Président	Mahmoud OMARI	Pr	Université de Biskra
Rapporteur	Mokhtar Boualem LAHRECH	Pr	Université de Djelfa
Examineur	Ahmed MEGHEZZI	Pr	Université de Biskra
Examineur	Djamel BARKAT	Pr	Université de Biskra
Examineur	Mohamad Ridha OUAHRANI	Pr	Université d'El-oued
Examineur	Salah-Eddine LAOUINI	MC	Université d'El-oued

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mohamed Khider-Biskra



Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Matière

THESE

Présentée en vue de l'obtention
Du diplôme de Doctorat en Sciences
Option : chimie organique
Filière : Chimie

Présentée Par
M. Salah-Eddine RAHMANI

Thème

*Synthèse et activité de quelques composés hétérocycliques
par les réactions de Biginelli, Hantzsch et Schiff*

Soutenue le 20/12/2020
Devant le jury composé de :

Président	Mahmoud OMARI	Pr	Université de Biskra
Rapporteur	Mokhtar Boualem LAHRECH	Pr	Université de Djelfa
Examineur	Ahmed MEGHEZZI	Pr	Université de Biskra
Examineur	Djamel BARKAT	Pr	Université de Biskra
Examineur	Mohamad Ridha OUAHRANI	Pr	Université d'El-oued
Examineur	Salah-Eddine LAOUINI	MC	Université d'El-oued

Remerciements

Ce travail a été réalisé sous la direction de monsieur le Professeur **Mokhtar Boualem LAHRECH**. Je tiens d'abord à le remercier sincèrement pour m'avoir apporté son soutien afin que je fasse ma thèse dans de bonnes conditions, et fait partager une partie de son savoir. Je tiens à lui témoigner ma reconnaissance pour la qualité de ses conseils et tout ce que j'ai pu apprendre en travaillant avec lui, et plus particulièrement pour ça patience, son aide scientifique et pour ses grandes qualités humaines.

Mes meilleurs remerciements s'adressent à monsieur **Mahmoud Omari** Professeur à l'Université de Biskra pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je remercie vivement monsieur **Djamel BARKAT** Professeur à l'Université de Biskra qui m'a fait l'honneur d'examiner ce travail et de faire partie du jury de cette thèse.

Je remercie également monsieur **Ahmed Meghazi** Professeur à l'Université de Biskra pour avoir accepté de faire partie de mon jury de ce travail.

Ma gratitude va aussi à monsieur le professeur **Mohamed Reda OUAHRANI** Professeur à l'Université d'El-oued pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

J'exprime aussi mes profonds remerciements à monsieur **Salah-Eddine LAOUINI** Docteur à l'Université d'El-oued d'avoir accepté l'évaluation de mon travail.

Mes remerciements vont également à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, et qui m'ont témoigné leur intérêt et leur soutien.

Dédicace

Je dédie ce travail à toute ma famille...

Salah-Eddine

Sommaire

	Page
Liste des abréviations.....	
Liste des figures.....	
Liste des schémas.....	
Liste des tableaux.....	
Introduction générale.....	2
Bibliographie.....	5
Chapitre I : 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones (DHPMs)	
I.1. Introduction.....	7
I.2. Synthèse originale.....	8
I.3. Les différents réactifs engagés dans la réaction de Biginelli	8
I.4. Mécanisme de la réaction.....	11
I.5. Intérêts biologiques des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones	14
I.5.1. Activité antibactérienne.....	14
I.5.2. Activité antifongique.....	15
I.5.3. Activité antivirale.....	16
I.5.4. Activité antitumorale.....	16
I.5.5. Activité antihypertensive.....	17
I.5.6. Activité inhibitrice des canaux de calcium.....	18
I.5.7. Activité antiinflammatoire.....	19
I.5.8. Activité antiparasitique.....	20
I.5.9. Activité antidiabétique.....	21
I.5.10. Activité antioxydante.....	21
I.5.11. Activité antithyroïdienne.....	22
I.6. Différentes méthodes de préparation.....	23
I.6.1. Par acides de Brønsted.....	23
I.6.2. Acides Lewis.....	26
I.6.3. Bases de Lewis.....	33
I.6.4. Liquids ioniques.....	34
I.6.5. Biocatalyse	34
I.6.6. Organocatalyse.....	35

I.6.7. Sonification	35
I.6.8. Microondes.....	36
I.6.9. Nanoparticules.....	36
I.6.10. Iode	38
I.6.11. Autres catalyseurs.....	38
I.7. Résultats et discussion	41
I.8. Conclusion.....	45
I.9. Partie expérimentale.....	46
I.10. Bibliographie.....	48
Chapitre II : 1,4-dihydropyridines (DHPs)	
II.1. Introduction	55
II.2. Importance médicale des 1,4-dihydropyridines.....	55
II.3. Méthodes de préparation des 1,4-DHP.....	59
II.4. Résultats et discussion	69
II.5. Conclusion.....	74
II.6. Partie expérimentale.....	75
II.7. Bibliographie.....	77
Chapitre III : Benzotriazoles (Btz)	
III.1. Introduction	81
III.2. Intérêt pharmacologique	82
III.3. Synthèse et dérivés du benzotriazole.....	85
III.3.1. Préparation de l'auxiliaire benzotriazole	85
III.3.2. Dérivés de benzotriazole.....	85
III.4. Le stress oxydant.....	97
III.4.1. Radicaux libres	97
III.4.2. Espèces réactives oxygénées	97
III.4.3. Les antioxydants.....	97
III.4.4. Classification des antioxydants.....	98
III.4.4.1. Les antioxydants endogènes.....	98
III.4.4.2. Les antioxydants exogènes.....	99
III.4.5. Méthodes d'études de l'activité antioxydante	99
III.4.5.1. Le piégeage du radical libre DPPH.....	100
III.4.5.2. FRAP.....	100

III.5. Résultats et discussion.....	101
III.5.1. Synthèse.....	101
III.5.3. Activité antioxydante.....	103
III.5.4. Conclusion.....	105
III.6. Partie expérimentale.....	106
III.6.1. Synthèse.....	106
III.6.2. Activité antioxydante.....	108
III.7. Bibliographie.....	109
Conclusion générale.....	
Annexes.....	

Liste des abréviations

°C degré Celsius

CAN Ceric Ammonium Nitrate

Cat. catalyseur

CSA l'acide sulfurique de cellulose

DBSA p-dodecylbenzensulfonique

DBSA p-dodecylbenzensulfonic acid

DHP 1,4-dihydropyridines

DHPMs 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones

DMF N,N-Diméthylformamide

DMSO Diméthylsulfoxyde

Eq Equivalent

h heure

HPLC high performane chromatographie

h ν energie photonique

IR infrarouge

MCR multicomponent reactions

mg milligramme

MHz megaHertz

min minute

ml millilitre

MW radiation microondes

OPD orthophenyldiamine

OSA acide o-sulfanilique

OSA l'acide o-sulfanilique

Pf point de fusion

PPA polyphosphoric acid

ppm partie par million

p-TSA p-toluene sulfonic acid

Rdt rendement

RMN ¹³C Résonance Magnétique Nucléaire Du Carbone 13

RMN ¹H Résonance Magnétique Nucléaire Du Proton

Temp temperature

THF tetrahydrofurane

TMSCl trimethylsilylchloride

Ts Tosylate

Liste des abréviations (suite)

TsOH acide tosylique

VIH-1 antivirale

v nombre d'onde

δ déplacement chimique

Liste figures

Fig I.1 (*S*)-monastrol

Fig I.2 4-(4-ethoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one

Fig I.3 aldéhydes dans la réaction de Biginelli

Fig I.4 Dicétone dans la réaction de Biginelli

Fig I.5 urées et thiourées dans la réaction de Biginelli

Fig I.6 structure de DHPMs

Fig I.7 DHPM antibactériens

Fig I.8 DHPMs antibactériens

Fig: I.9 DHPMs antibactériens

Fig: I.10 DHPM antibactérien

Fig: I.11 DHPM antifongique

Fig I.12 DHPM antiviral

Fig I.13 DHPMs antiviraux

Fig I.14 DHPM antitumoral

Fig I.15 DHPM antitumoral

Fig I.16 DHPM antihypertensif

Fig I.17 DHPM antihypertensif

Fig I.18 DHPM inhibiteur des canaux de calcium

Fig I.19 DHPM inhibiteur des canaux de calcium

Fig I.20 DHPMs inhibiteurs des canaux de calcium

Fig I.21 DHPM inhibiteur des canaux calcium

Fig I.22 DHPMs antiinflammatoires

Fig I.23 DHPMs antiinflammatoires

Fig I.24 DHPM antiinflammatoire

Fig I.25 DHPM antiparasitique

Fig I.26 DHPM antiparasitique

Fig I.27 DHPM antidiabétique

Fig I.28 DHPM antioxydant

Fig I.29 DHPMs antioxydants

Fig I.30 DHPM antioxydant

Fig I.31 DHPMs antithyroïdiens

Fig I.32 Spectre RMN 1H du produit *ethyl 6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate* **3a**

Fig II.1 Structure des bloqueurs des canaux calciques à base de dihydropyridines

Fig II.2 première générations des médicaments à base d'acridine

Fig II.3 deuxième générations des médicaments à base d'acridine

Fig II.4 troisième générations des médicaments à base d'acridine

Fig II.5 (suite) troisième générations des médicaments à base d'acridine

Fig II.6 Structure de l'Acridinedione

Fig II.7 Structure de 9-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione **4c**

Fig II.8 spectre RMN ¹H du composé 9-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione **4c**

Fig II.9 spectre RMN ¹³C du composé 9-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione **4c**

Fig III.1 Benzotriazoles à activité antibacterienne

Fig III.2 Benzotriazoles à activité antivirale

Fig III.3 Benzotriazoles à activité antiinflammatoire

Fig III.4 Benzotriazoles à activité analgésique

Fig III.5 Benzotriazoles à activité anticancereuse

Fig III.6 Benzotriazoles à activité antifongique

Fig III.7 Benzotriazoles à activité antiparasitique

Fig III.8 Benzotriazoles à activité antioxidative

Fig III.9 Benzotriazoles à activité anthelminthique

Fig III.10 dérivés de l'acétohydrazide 1H-Benzotriazole

Fig III.11 azetidines dérivés de benzotriazole

Fig III.12 dérivés de l'acide [(1H-benzotriazol-1-ylacetyl)amino]acétique

Fig III.13 dérivés du benzotriazole

Fig III.14 dérivés de 5- [2- (1,2,3-benzotriazole) -2-yl-méthyl] -arylidène hydrazine-1,3,4-thiadiazoles

Fig III.15 dérivés de 5-(Benzotriazole-1-yl-méthyle)-2-phényle-1,3,4-oxadiazole

Fig III.16 1-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)méthyl)naphthalen-2-ol

Fig III.17 dérivés halogénés de 2(2- Hydroxyphenyl)-2H-Benzotriazole

Fig III.18 dérivés de benzotriazole

Fig III.19 9-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acridine

Fig III.20 trifluoroacetylbenzotriazole

Fig III.21 dérivés de piperidinonebenzotriazole

Fig III.22 dérivés de benzotriazole avec motif thiazole

Fig III.23 thiophenes et thiazoles benzotriazoles

Fig III.24 benzotriazoloxazolidinone

Fig III.25 1,3,4- oxadiazole-benzotriazole

Fig III.26 Benzotriazol-hydroxy-phenyldiazenyl-methanone

Fig III.27 dérivés alkylés de benzotriazole

Fig III.28 dérivés de benzotriazol-1-yl 3,4,5-trimethoxybenzoate

Fig III.29 2-(2-hydroxyphenyl)-5-amino-2H-benzotriazole

Fig III.30 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N'-acetohydrazide

Fig III.31 dérivés de N-benzotriazol-oxo-iminoazetidine

Fig III.32 1,3,4-oxadiazole avec motif benzotriazole

Fig III.33 diazonium benzotriazoles

Fig III.34 benzotriazole N-alkylé

Fig III.35 synthèse de 1,2,4-triazole-3-thion-5-yl)méthyl-1H-benzotriazoles

Fig III.36 spectre RMN ¹H du composé **C2**

Fig III.37 variation du pourcentage de piégeage en fonction de la concentration des produits

Fig III.35 évaluation du pouvoir antioxydant par FRAP

Liste schémas

- Schéma I.1 Biginelli classique
- Schéma I.2 synthèse de 2-amino-5-carboxy-3,4-dihydropyrimidine
- Schéma I.3 mécanisme de Folkers et Johnson
- Schéma I.4 mécanisme de Sweet et Fissekis
- Schéma I.5 mécanisme de Kappe
- Schéma I.6 mécanisme de Capanec
- Schéma I.7 mécanisme de Harikrishan
- Schéma I.8 DHPMs catalysés par CF_3COOH
- Schéma I.9 DHPMs catalysés par AcOH
- Schéma I.10 DHPMs catalysés par AcOH
- Schéma I.11 DHPMs catalysés par DBSA
- Schéma I.12 DHPMs catalysés par Cl_3COOH
- Schéma I.13 DHPMs catalysés par $p\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$
- Schéma I.14 DHPMs catalysés par acide sulfamique N-alkylé
- Schéma I.15 DHPMs catalysés par l'acide sulfamique
- Schéma I.16 DHPMs catalysés par l'acide borique
- Schéma I.17 DHPMs catalysés par ZnCl_2
- Schéma I.18 DHPMs catalysés par CuI
- Schéma I.19 DHPMs catalysés par CaF_2
- Schéma I.20 DHPMs catalysés par $\text{Zn}(\text{OTf})_3$
- Schéma I.21 DHPMs catalysés par TMSCl
- Schéma I.22 DHPMs catalysés par CaCl_2
- Schéma I.23 DHPMs catalysés par CeCl_3
- Schéma I.24 DHPMs catalysés par $\text{Yb}(\text{OTf})_3$
- Schéma I.25 DHPMs catalysés par $\text{Yb}(\text{OTf})_3$
- Schéma I.26 DHPMs catalysés par $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} / \text{TMSBr}$
- Schéma I.27 DHPMs catalysés par ZrCl_4
- Schéma I.28 DHPMs catalysés par $\text{LaCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
- Schéma I.29 DHPMs catalysés par GaCl_3
- Schéma I.30 DHPMs catalysés par CaBr_2
- Schéma I.31 DHPMs catalysés par $\text{PhB}(\text{OH})_2$
- Schéma I.32 DHPMs catalysés par CuCl_2
- Schéma I.33 DHPMs catalysés par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$
- Schéma I.34 DHPMs catalysés par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$
- Schéma I.35 DHPMs catalysés par $\text{Cu}(\text{OAc})_2$
- Schéma I.36 DHPMs catalysés par PPh_3
- Schéma I.37 DHPMs catalysés par liquides ioniques
- Schéma I.38 DHPMs biocatalysés
- Schéma I.39 DHPMs catalysés par l'acide lactique
- Schéma I.40 DHPMs catalysés par jus de citron
- Schéma I.41 DHPMs préparés par sonication
- Schéma I.42 DHPMs préparés par microondes
- Schéma I.43 DHPMs préparés par microondes
- Schéma I.44 DHPMs catalysés par nano- ZnO
- Schéma I.45 DHPMs catalysés par nano- $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$

Schéma I.46 DHPMs catalysés par NiO
Schéma I.47 DHPMs catalysés par I₂
Schéma I.48 DHPMs catalysés par I₂
Schéma I.49 DHPMs catalysés par Mg/Fe hydrotalcite
Schéma I.50 DHPMs préparés sans catalyseur
Schéma I.51 Préparation des DHPMs par l'acide o-sulfanilique
Schéma I.52 Mécanisme de la réaction de préparation des DHPMs
Schéma II.1 réaction de Hantzsch
Schéma II.2 Synthèse classique de Hantzsch.
Schéma II.3 Synthèse de la 1,4-dihydropyridine en lumière visible.
Schéma II.4 Réaction de Hantzsch sur nano-Fe₂O₃.
Schéma II.5 La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par un liquide ionique de nitrate de glycine.
Schéma II.6 Réaction de Hantzsch sans solvant.
Schéma II.7 Réaction de Hantzsch catalysée par Yb(OTf)₃.
Schéma II.8. Mg₃N₂ comme source d'azote pour la synthèse des 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.9. La synthèse de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.10. Synthèse de 1,4-dihydropyridines en présence d'acide sulfurique de cellulose.
Schéma II.11. La synthèse de 1,4-dihydropyridines par MW.
Schéma II.12. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par RuCl₃.
Schéma II.13. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par nano-Co.
Schéma II.14. La synthèse de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.15. La synthèse catalysée de pyridines
Schéma II.16. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par Mg.
Schéma II.17. Synthèse de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.18. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par Al₂O₃.
Schéma II.19. Synthèse de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.20. La synthèse de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.21. La synthèse de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.22. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par MnFe₂O₄.
Schéma II.23. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par [HMIIm] HSO₄.
Schéma II.24. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par (CF₃SO₂)₂O.
Schéma II.25. Synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par Ti(OiPr)₄.
Schéma II.26. Synthèse des dérivés de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.27. Synthèse des acridines utilisant l'acide o-sulfanilique
Schéma II.28. Synthèse de 9-(4-méthoxyphényl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione **4c**
Schéma II.29. Mécanisme de synthèse des acridines
Schéma III.1. Structure chimique de 1H-benzo[d][1,2,3]triazole (BT)
Schéma III.2. Préparation du benzotriazole
Schéma III.3. Mécanisme de préparation du benzotriazole
Schéma III.4. Benzotriazole comme intermédiaire pour les éthers et les esters
Schéma III.5. Préparation des dérivés thio à l'aide du benzotriazole
Schéma III.6. Acétohydrazides dérivés du 1H-Benzotriazole.
Schéma III.7. Préparation de 4,5,6,7-tétabromo-1H-1,2,3-benzotriazole (TBBt)
Schéma III.8. Synthèse de 1-acylbenzotriazoles
Schéma III.9. Benzotriazoles alkylés
Schéma III.10. Benzotriazoles alkylés
Schéma III.11. Benzotriazole portant le motif dimedone
Schéma III.12. Synthèse de ribofuranosides de benzotriazole
Schéma III.13. Dérivés de benzotriazole
Schéma III.14. Dérivés de benzotriazole
Schéma III.15. Schéma de synthèse des produits **C1-C10**

Liste des tableaux

Tableau I.1 effet du solvant

Tableau I.2 quantité du catalyseur à utiliser

Tableau I.3 effet du température

Tableau I.4 série des DHPMs synthétisés

Tableau I.5 Données RMN ^1H (déplacements chimiques en ppm) des DHPMs

Tableau II.1: synthèse du composé **4a** dans différents solvants.

Tableau II.2 quantité du catalyseur à utiliser

Tableau II.3 Synthèse des produits **4a-g** par la réaction d'aldéhyde aromatique avec la 1,3-cyclohexanedione et l'acétate d'ammonium.

Tableau III.1 Synthèse des dérivés de benzotriazole

Tableau III.2 Analyse RMN ^1H du produit **c2**

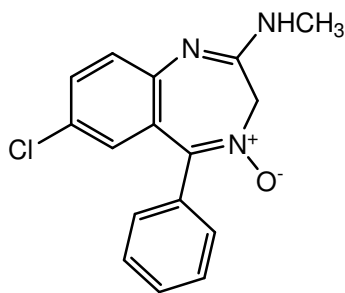
Tableau III.3 Pourcentage d'activité de piégeage par DPPH en fonction de la concentration

Tableau III.4 Absorption molaire des produits préparés

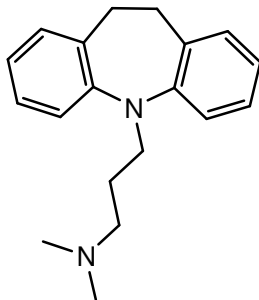
Introduction générale

Introduction générale

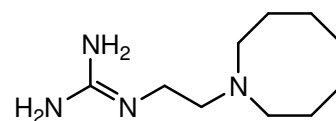
Les composés hétérocycliques azotés jouent un rôle important en chimie médicinale. Vue leur rôle dans le processus biochimique, ils ont été largement utilisés comme unité constructive dans le développement des médicaments. On trouve la majorité des médicaments introduits dans la pharmacopée, durant les dernières années, sont des composés hétérocycliques de ce type. Une grande variété des médicaments, tels que le chlordiazepoxide¹ (tranquillisant), l'imipramine² (antidépresseur), le guanéthidine³ (antihypertensif), le ketoprofen⁴, Pénicilline⁵, cephalosporin⁶, norfloxacine⁷, etc, contiennent des noyaux hétérocycliques.



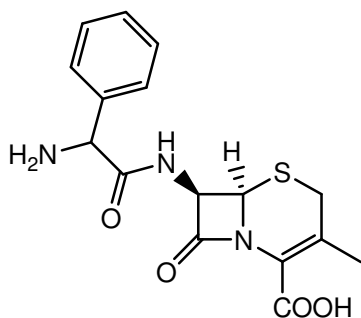
Chlordiazepoxide (Librium)



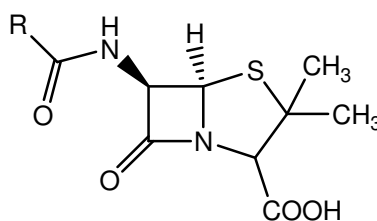
Imipramine (Tofranil)



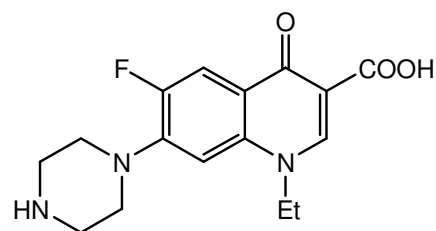
guanethidine



Cefalexin



Pénicilline



Norfloxacine (Noroxin)

Dans la littérature de la synthèse organique, on trouve plusieurs protocoles et voies de synthèse qui peuvent mener à la préparation de ces composés hétérocycliques, par des réactions chimiques en une, deux ou plusieurs étapes.

Les réactions à multicomposés (MCR), qui remontent aux années 1838 et 1850, ont été établies comme un protocole de synthèse efficace, et sa première utilisation se trouve dans la réaction de Strecker en 1850 où il a préparé des nitriles α -aminés⁸.

Ce protocole commençait à attirer l'attention des chercheurs académiciens et industriels, et être développé pour synthétiser un grand nombre de produits ayant un intérêt pharmacologique⁹.

¹ Skerritt, J. H., Johnston, G. A. *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, 89(3-4), 193-198.,

² Mayo, C. P. "Pharmacology of Antidepressants" **2001**, 76.

³ Joyce, P. I., Rizzi, D., Calo, G., Rowbotham, D. J., Lambert D. G. *Anesth. Analg.*, **2002**, 95(5), 1339-1343.

⁴ Kantor, T. G. *Pharmacotherapy*, **1986**, 6(3), 93-103.

⁵ Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.*, **1929**, 10(31), 226-236.

⁶ Dash, C. H. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1975**, 1(3), 107-118.

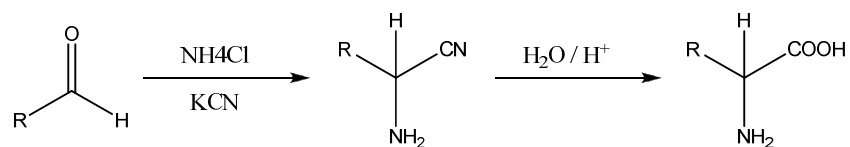
⁷ Goldstein, E. *Am. J. Med.*, **1987**, 82(6B), 3-17.

⁸ Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Ann. Chem. et Physique* **1838**, 66, 181; *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, 28, 265. 2. Strecker, A. *Ann. Chem.* **1850**, 75, 27

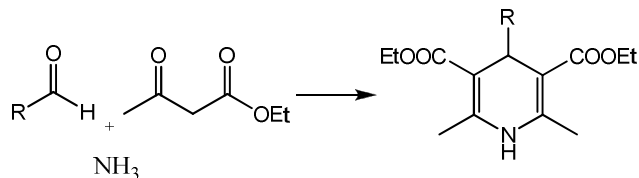
Ces réactions (MCR) permettent l'obtention de monomolécule cible à partir de 03 composants ou plus¹⁰.

Parmi les réactions évoquant le principe de plusieurs composants dans un seul pot « *one-pot* », on cite :

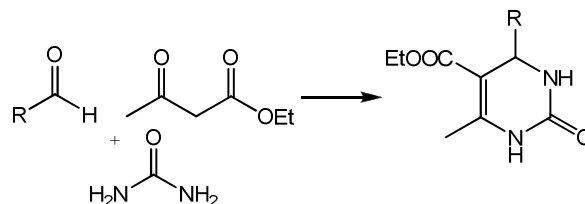
Strecker (1950):



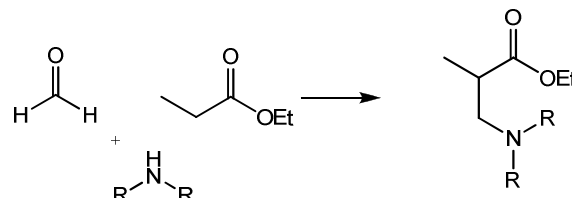
Hantzsch (1882):



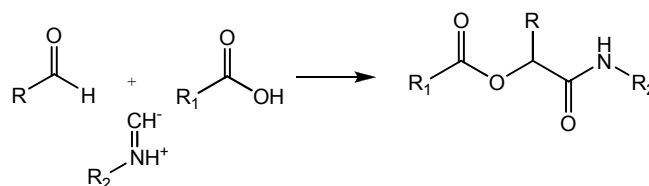
Biginelli (1891) :



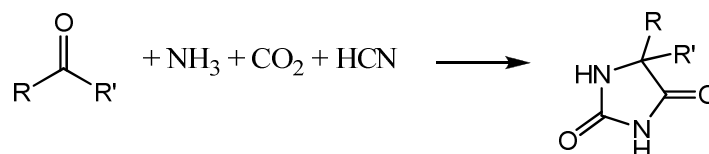
Mannich (1912) :



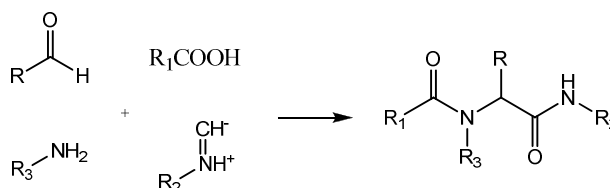
Passerini (1921) :



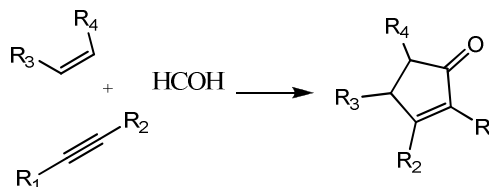
Bucherer (1934):



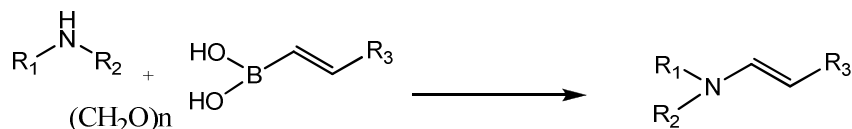
Ugi (1959):



Pauson (1973):



Petasis (1993):



⁹ T. Zarganes-Tzitzikas, A. L. Chandgude, and A. Dömling, *Chem. Rec.*, **2015**, 15(5), 981–996. E. M. M. Abdelraheem, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tluścik, and A. Dömling, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81(19), 8789–8795. E. M. M. Abdelraheem, S. Shaabani, and A. Dömling, *Drug Discov. Today Technol.*, **2018**, 29(20), 11–17.

¹⁰ a) Dömling, I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168–3210. b) Multicomponent Reactions, J. Zhu, H. Bienaymé, Eds. ; Wiley-VCH : Weinheim, **2005**.

Les réactions de Hantzsch et Biginelli ont prouvé, durant des années, leur importance et grande utilisation. Les dihydropyridines et dihydropyrimidinones représentent la classe des produits issus de ces deux réactions, et qui rentrent dans le travail de recherche réalisé dans le cadre de cette thèse, dont on a utilisé un nouveau catalyseur qui est l'acide *o*-sulfanilique pour valoriser ces réactions.

Autres composés à structures hétérocycliques substitués sont les benzotriazoles, qui ont prouvé d'être efficace dans plusieurs activités biologiques. Pour notre part, on a aussi essayé d'évaluer le pouvoir antioxydant de quelques dérivés de benzotriazole.¹¹

Notre travail se devise en trois chapitres :

Après une introduction, nous entamons le premier chapitre qui traite la partie bibliographique sur la réaction de Biginelli, ainsi que la préparation de quelques dihydropyrimidinones par cette réaction tout en utilisant l'acide *o*-sulfanilique comme catalyseur.

Dans le chapitre suivant, on a aussi préparé des dérivés acridines (dihydropyridines) par la réaction de Hantzsch catalysée par l'acide *o*-sulfanilique.

Le dernier chapitre est consacré à l'évaluation de l'activité antioxydante de quelques dérivés des acétohydrazides portant le motif benzotriazole dans leurs structures.

Une conclusion générale sera donnée à la fin du manuscrit qui englobe les différents résultats obtenus ainsi que les perspectives attendues.

¹¹ Nihad Ismail Taha, *Int. J. Org. Chem.*, **2017**, 7, 219-228. Patel JS, Garg CS, Sen DJ. *Int. J. Drug Dev. & Res.*, **2012**, 4 (2): 322-329. Praveen Kumar, Laxmi Tripathi, *Medicinal Chemistry*, **2012**, 8, 337-34. Shuai Zhang et coll. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 3723-3729. SM, Elkhawass, N.S. Habib, *J. heterocyclic chem.* **1989**, 26, 177. Kumar PB, Kini SG, Mubeen M. *Int. J. pharma biosciences*, 5(2); **2014**: 35-42.

Bibliographie

- 1) Skerritt, J. H., Johnston, G. A. *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, 89(3-4), 193-198.,
- 2) Mayo, C. P. “*Pharmacology of Antidepressants*” **2001**, 76.
- 3) Joyce, P. I., Rizzi, D., Calo, G., Rowbotham, D. J., Lambert D. G. *Anesth. Analg.*, **2002**, 95(5), 1339-1343.
- 4) Kantor, T. G. *Pharmacotherapy*, **1986**, 6(3), 93-103.
- 5) Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.*, **1929**, 10(31), 226-236.
- 6) Dash, C. H. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1975**, 1(3), 107-118.
- 7) Goldstein, E. *Am. J. Med.*, **1987**, 82(6B), 3-17.
- 8) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Ann. Chem. et Physique* **1838**, 66, 181; *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, 28, 265. 2. Strecker, A. *Ann. Chem.* **1850**, 75, 27
- 9) T. Zarganes-Tzitzikas, A. L. Chandgude, and A. Damling, *Chem. Rec.*, **2015**, 15(5), 981–996., E. M. M. Abdelraheem, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tluścik, and A. Dömling, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81(19), 8789–8795., E. M. M. Abdelraheem, S. Shaabani, and A. Dömling, *Drug Discov. Today Technol.*, **2018**, 29(20), 11–17.
- 10) a) Dömling, I. *Ugi Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210. b) Multicomponent Reactions, J. Zhu, H. Bienaymé, Eds. ; Wiley-VCH : Weinheim, **2005**.
- 11) Nihad Ismail Taha, *Int. J. Org. Chem.*, **2017**, 7, 219-228. Patel JS, Garg CS, Sen DJ. *Int. J. Drug Dev. & Res.*, **2012**, 4 (2): 322-329. Praveen Kumar, Laxmi Tripathi, *Medicinal Chemistry*, **2012**, 8, 337-34. Shuai Zhang et coll. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 3723–3729. SM, Elkhawass, N.S. Habib, *J. heterocyclic chem.* **1989**, 26, 177. Kumar PB, Kini SG, Mubeen M. *Int. J. pharma biosciences*, 5(2); **2014**: 35-42.

Chapitre I

Synthèse des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones

(DHPM)

I.1. Introduction

MCR ou réactions à composés multiples sont d'une importance croissante en chimie organique et médicinale. Durant les trente dernières années, les chercheurs, que ce soit académiciens ou industriels, ont mis des stratégies puissantes dans cet axe de synthèse¹. L'une de ces réactions proménante qui produit une classe importante des produits hétérocycliques azotés est la synthèse de Biginelli². Ainsi, les réactions multicomposés sont d'une importance considérable vue les propriétés pharmacologiques des dihydropyrimidines.

La réaction à trois composants, entre les aldéhydes aromatiques, l'urée et les esters acétoacétiques, a été découverte par le chimiste italien Pietro Biginelli en 1893². Les produits de cette réaction sont les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs). Pendant longtemps, la réaction de Biginelli n'était pas couramment utilisée, mais au cours des 20 à 30 dernières années, cette classe de composés hétérocycliques a fait l'objet d'une attention considérable en tant que type de motifs structuraux hétérocycliques privilégiés présentant un potentiel pharmacologique significatif³. Les dihydropyrimidines présentent des activités antitumorale comme le (*S*)-monastrol (**Fig I.1**), antivirale, anti-inflammatoire, anticancéreuse et antihypertensive importantes⁴ (**Fig I.2**). Par conséquent, le nombre de publications et de brevets consacrés à la synthèse de dérivés de DHPM au moyen de la réaction de Biginelli augmente chaque année. Cela peut s'expliquer par la simplicité de la procédure de synthèse, la possibilité de faire varier les réactifs, les catalyseurs et les solvants de départ, ainsi que la possibilité d'introduire des substituants qui sont facilement convertis en divers groupes fonctionnels.

Le développement rapide de la chimie combinatoire a également entraîné un intérêt accru pour la réaction de Biginelli⁵.

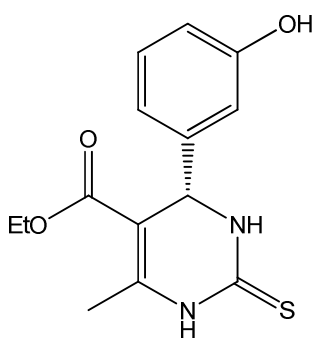


Fig I.1 (*S*)-monastrol

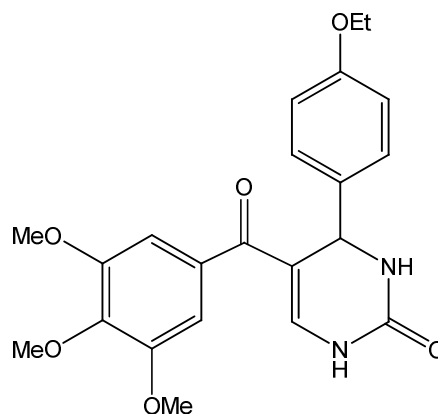


Fig I.2

¹ Bienayme, H., Hulme, C., Odon, G., Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321–3329.

² Biginelli, P. *Gazz. Chem. Ital.* **1893**, 23, 360-416.

³ (a) Dömling, A., Wang, W., Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083. (b) Merugu, R., Garimella, S., Balla, D., Sambaru, K. *Int. J. Pharm Tech Res.* **2015**, 8(6), 88.

⁴ (a) Slobbe, P., Ruijter, E., Orru, R. V. A. *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 1189. (b) Selvam, T. P., James, C. R., Dniandev, P. V., Valzita, S. K. *Res. Pharm.* **2012**, 2, 1.

⁵ Oliverio, M., Costanzo, P., Nardi, M., Rivalta, I., Procopio, A. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, 2, 1228.

I.2. Synthèse originale

La méthode classique repose sur une cyclocondensation, entre l'acétoacétate d'éthyle (a), le benzaldéhyde (b) et l'urée (c), catalysée par un acide. La réaction a été réalisée, en une seule étape « *one-pot* », et qui nécessite un chauffage au reflux dans l'éthanol avec une quantité catalytique de l'acide hydrochlorique. Le produit obtenu en fin de réaction a été identifié comme le 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (d), et cette réaction est devenue « la réaction de Biginelli », « la condensation de Biginelli » ou « la synthèse de dihydropyrimidine de Biginelli ». La réaction se déroule avec de faibles rendements et nécessite un temps relativement long (15 à 20 h). (**Schéma I.1**).

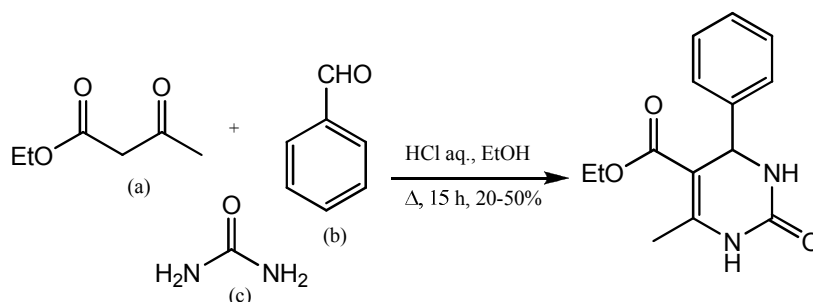


Schéma I.1 Biginelli classique

Un nombre important de travaux a été consacré à l'optimisation des conditions de réaction afin d'augmenter les rendements des DHPM cibles. L'influence des solvants et des catalyseurs sur les rendements des produits cibles obtenus dans la réaction de Biginelli a récemment été étudiée⁶. L'une des approches consiste à optimiser les solvants (acide acétique, acétonitrile, THF, DMFA, etc.) et à choisir des systèmes catalytiques appropriés. (Acides organiques et inorganiques⁷, acides de Lewis⁸, liquides ioniques⁹). Afin d'accélérer la réaction, des expériences ont été menées avec une irradiation par micro-ondes, une irradiation par infrarouge¹⁰ et des ultrasons¹¹, réduisant ainsi le temps de réaction à quelques minutes et augmentant les rendements jusqu'à 98%¹².

I.3. Les différents réactifs engagés dans la réaction de Biginelli

Le produit de la réaction de Biginelli est obtenu par une synthèse en une seule étape « *one-pot* », et qui requiert trois composants ou blocs constructeurs : l'aldéhyde, l'urée (ou la thiourée) et des composés 1,3-dicarbonylés pour former le noyau DHPM. De ces trois composants, l'aldéhyde a été largement varié (**Fig I.3**) et comprend des aldéhydes aromatiques, aliphatiques et des aryles, avec des

⁶ Alvim, H. G. O., Lima, T. B., de Oliveira, A. L., de Oliveira, H. C. B., Silva, F. M., Gozzo, F. C., Souza, R. Y., Da Silva, W. A., Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3383.

⁷ (a) Mazhukina, O. A., Platonova, A. G., Fedotova, O. V., Reshetov, P. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1278. (b) Sharma, R., Jadav, S. S., Yasmin, S., Bhatia, S., Khalilullah, H., Ahsan, M. *J. Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 636.

⁸ (a) Kurmach, M. N., Ryabitskiy, A. B., Britsun, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 49, 1770. (b) Oliverio, M., Costanzo, P., Nardi, M., Rivalta, I., Procopio, A. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, 2, 1228.

⁹ (a) Hajipour, A. R., Ghayeb, Y., Sheikhan, N., Ruoho, A. E. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 2226. (b) Alvim, H. G. O., de Lima, T. B., de Oliveira, H. C. B., Gozzo, F. C., de Macedo, J. L., Abdelnur, P. V., Silva, W. A., Neto, B. A. D. *ACS Catal.* **2013**, 3, 1420.

¹⁰ Salomom, M., Osnaya, R., Gomez, L., Arroyo, G., Delgado, F., Miranda, R. *Rev. Socied. Quim. Mexico* **2001**, 45, 206.

¹¹ Li, J.-T., Han, J.-F., Yang, J.-H., Li, T.-S. *Ultrasonics Sonochem.* **2003**, 10, 119.

¹² (a) Flores-Conde, M. I., Reyes, L., Herrera, R., Rios, H., Vazquez, M. A., Miranda, R., Tamariz, J., Delgado, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, 13, 2590. (c) Kaur, N. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 1145.

substitutions en position *o*-, *m*-, *p*- et des groupements que ce soit électroattracteurs ou électrodonneurs. De bons rendements ont été obtenus avec des aldéhydes aromatiques substitués en *m*- ou *p*- comportant des groupements électroattracteurs.

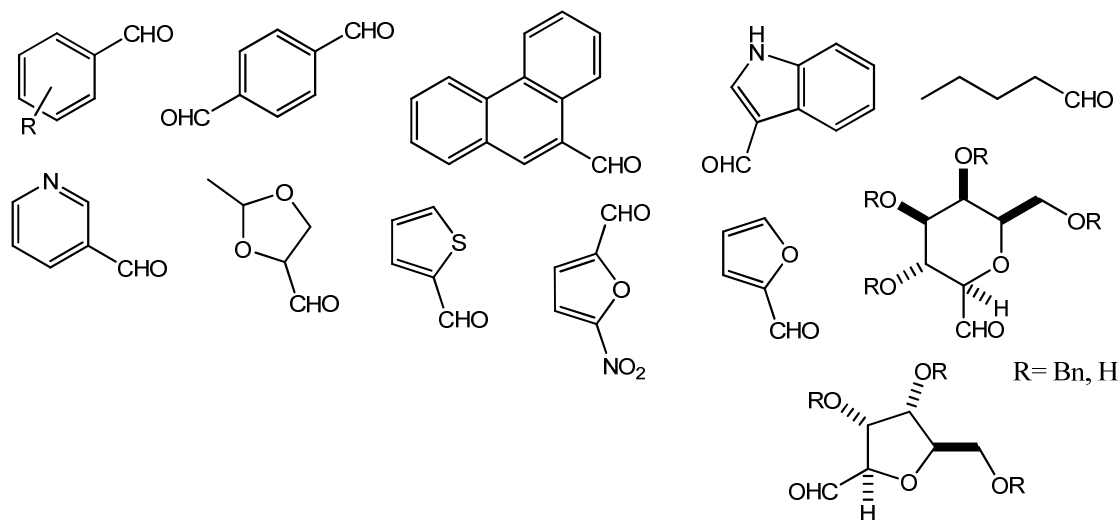


Fig I.3 Quelques aldéhydes utilisés dans la réaction de Biginelli

La diversité dans le groupement 1,3-dicarbonyle en prenant une variété des β -cétoesters, benzylacetoacetate, 2-furméthylacetoacetate. Dans des cas l'acétamide a été utilisé à la place de l'ester pour produire des pyrimidine-5-carboxamide. (**Fig I.4**)

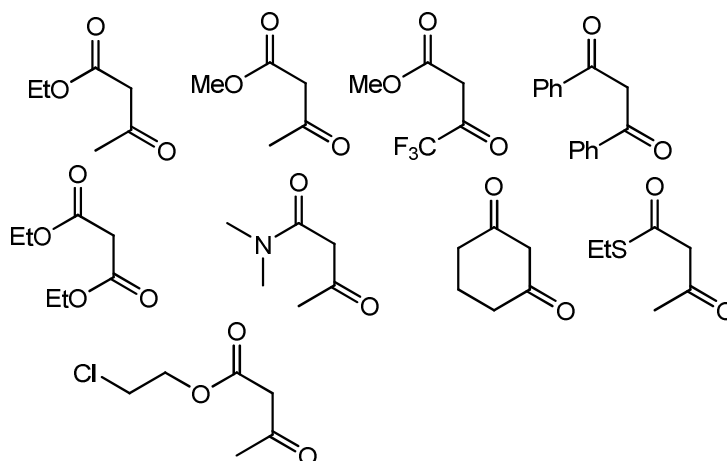


Fig I.4 Quelques composés dicétones utilisés dans la réaction de Biginelli

Des urées et thiourées substitués ont été utilisés. (**Fig I.5**) Des N1-dihydropyrimidinones substitués ont été préparés en employant des urées et thiourées comportant des alkyles. Mais les réactions avec les thiourées sont caractérisées d'un temps de réaction plus long et des rendements faibles. Dans des cas, on utilise l'isourée ou la guanidine dans des conditions basiques pour donner des N-substitués. Dans un exemple, la condensation de la guanidine ou des blocs constructeurs contenant

un atome d'azote avec un aldéhyde et β -cétoster donne le 2-amino-5-carboxy-3,4-dihydropyrimidine¹³. (Schéma I.2)

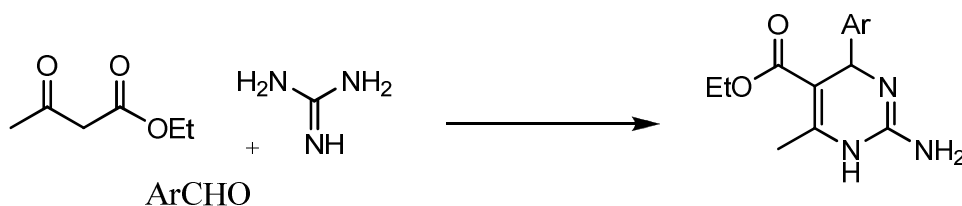


Schéma I.2 synthèse de 2-amino-5-carboxy-3,4-dihydropyrimidine

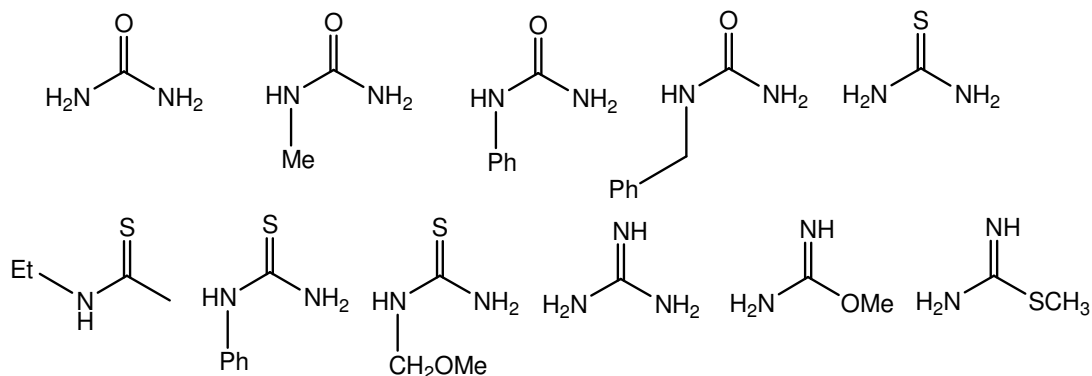


Fig I.5 Quelques urées et thio-urées utilisés dans la réaction de Biginelli

La synthèse des 2-aminodihydropyrimidinones a été réalisée, par une condensation d'une ènone avec l'acétoacétate d'éthyle et des aldéhydes substitués avec des rendements faibles, rapporté par Atwal¹⁴. Par contre, Milcent¹⁵ a obtenu de bons rendements en utilisant des β -cétosters comportant des phényles. Des dérivés de 2-aminopyridine ont été synthétisés en bons rendements utilisant l'acétate d'éthylbenzoyle¹⁶. On remarque que la structure des DHPM comporte six points divers (Fig I.6), en utilisant les trois blocs constructeurs, il est possible d'introduire des substituants sur N1, C2, C4, C5 et C6.

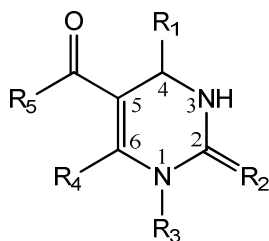


Fig I.6 structure de DHPMs

¹³ Nilson, B. L., Overman, E. L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7706.

¹⁴ Atwal, K.S., Rovnyak, G.C.; Kimball, S.D.; Floyd, D.M.; Moreland, S.; Swanson, B.N.; Gougoutas, J.Z.; Schwartz, J. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2629.

¹⁵ Milcent, R., Malanda, J. C., Barbier, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 329.

¹⁶ Kappe, C.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043.

I.4. Mécanisme de la réaction

Plusieurs groupes de recherches ont essayé de comprendre le mécanisme qui gère la réaction de Biginelli. Les premiers travaux sur le mécanisme ont été établis en 1933 par Folkers et Johnson¹⁷. Ils ont proposé que le bis-uréide (a) puisse être produit par une réaction de condensation intramoléculaire entre le benzaldéhyde et deux équivalents de l'urée. Le bis-uréide entre en réaction avec le β -cétoester pour donner l'intermédiaire (b). Ce dernier, et dans une séquence multi-étapes, conduit au produit de Biginelli. (Schéma I.3)

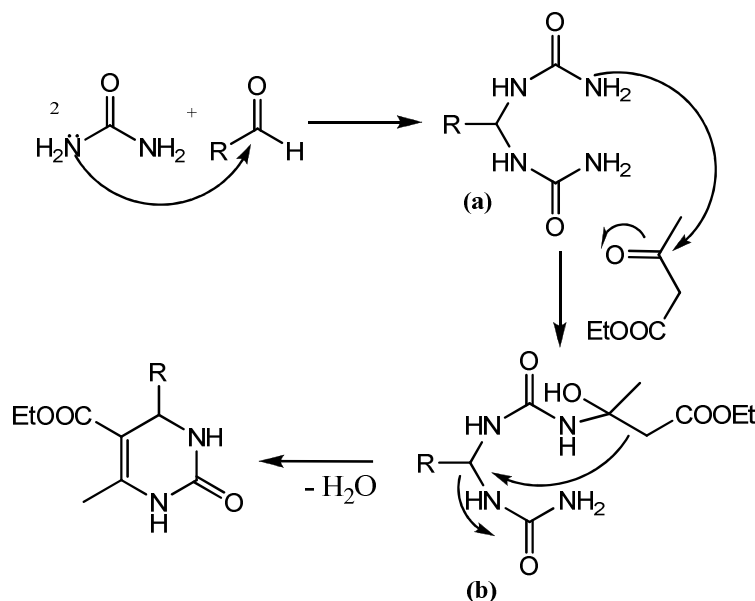


Schéma I.3 mécanisme de Folkers et Johnson

En 1973, Sweet et Fissekis ont réétudié le mécanisme de la réaction et donné une interprétation différente. L'idée est basée sur la formation d'un intermédiaire, qui est l'ion carbénium dans cette réaction, suivant une réaction d'aldolisation en milieu acide¹⁸. (Schéma I.4)

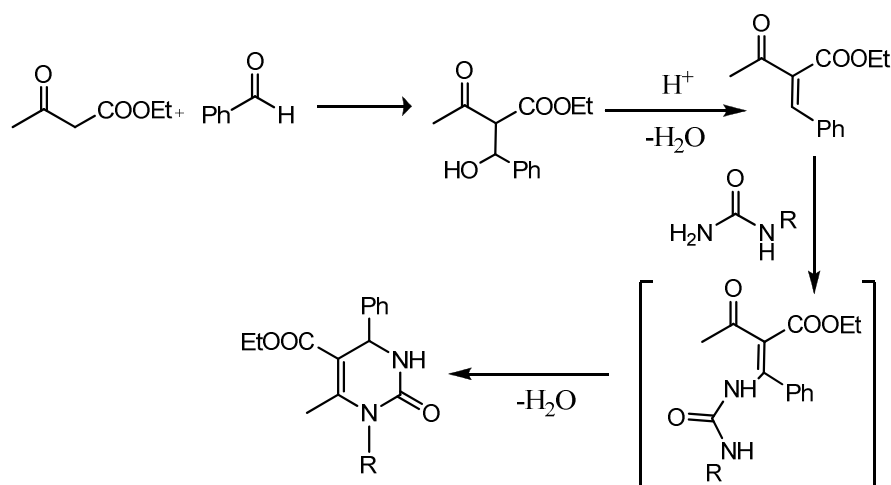


Schéma I.4 mécanisme de Sweet et Fissekis

¹⁷ Folkers, K., Johnson, T.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 3784.

¹⁸ Sweet, F.S., Fissekis, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8741.

En utilisant les techniques spectroscopiques, telles que RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, Kappe¹⁹ en 1997, a réexaminé le mécanisme de la condensation de Biginelli. Dans sa proposition, il suggère en premier lieu une addition nucléophile de l'urée sur l'aldéhyde sous conditions acides, ce qui conduit à la formation de l'intermédiaire l'ion N-acyliminium (a). Le β -cétoester est ajoutée à l'ion intermédiaire et par conséquent le cycle est fermé par l'attaque de l'amine sur le groupement carbonyle (b), et l'étape finale assure la deuxième condensation et donne le produit de Biginelli. (**Schéma I.5**)

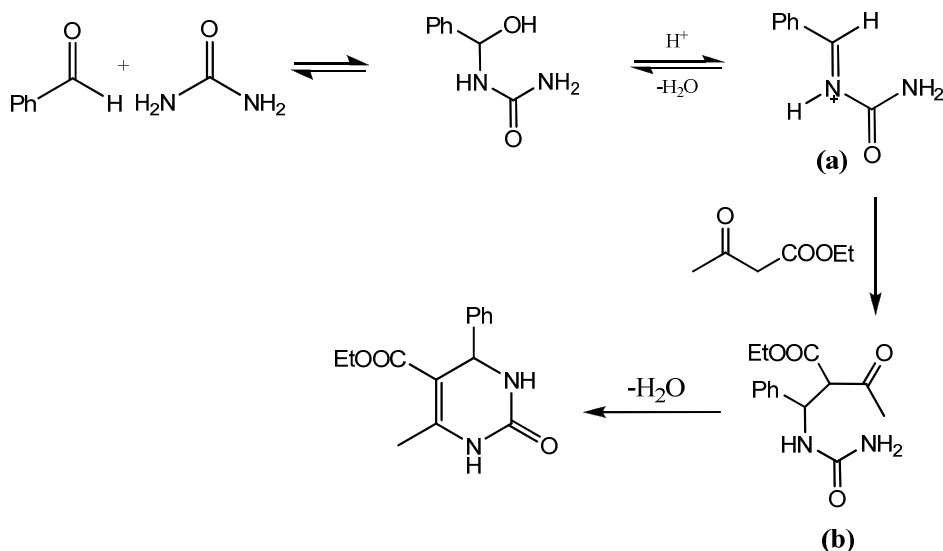


Schéma I.5 mécanisme de Kappe

Cepanec²⁰ et coll., en 2007, ont proposé une autre vue pour le mécanisme, qui passe par l'intermédiaire ureidocrotonate (a), qui entre facilement en réaction avec le benzaldéhyde pour donner le dihydropyrimidinone désiré. (**Schéma I.6**)

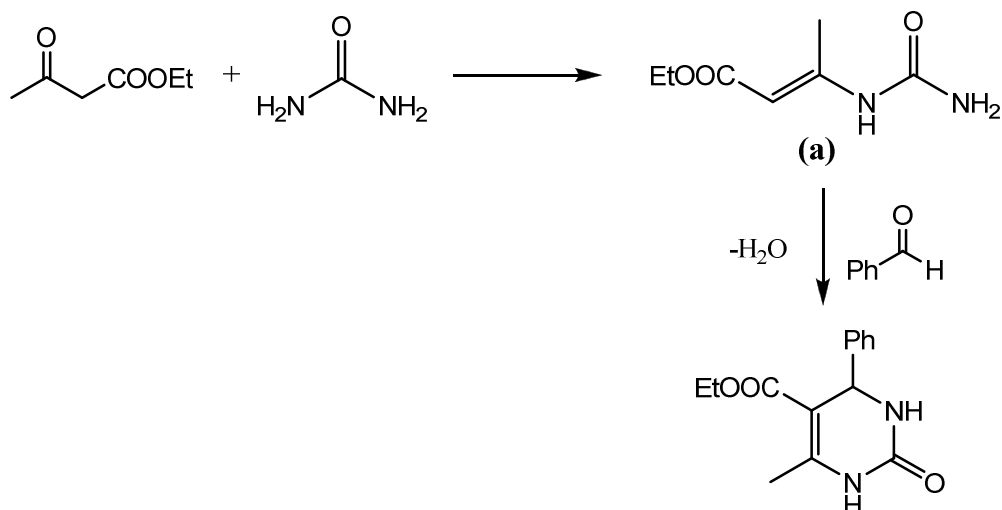


Schéma I.6 mécanisme de Cepanec

D'autres protocoles citent l'utilisation des bases telles que le K_2CO_3 , NaHCO_3 , t-BuOK.

¹⁹ Kappe, C.O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.

²⁰ Cepanec, I., Liitvic, M., Gringold, I. *Tetrahedron* **2007**, 63, 11822.

Harikrishan²¹ et coll. ont proposé un mécanisme qui repose sur une condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde et l'urée conduisant à l'ionisation du β -cétoester. (**Schéma I.7**)

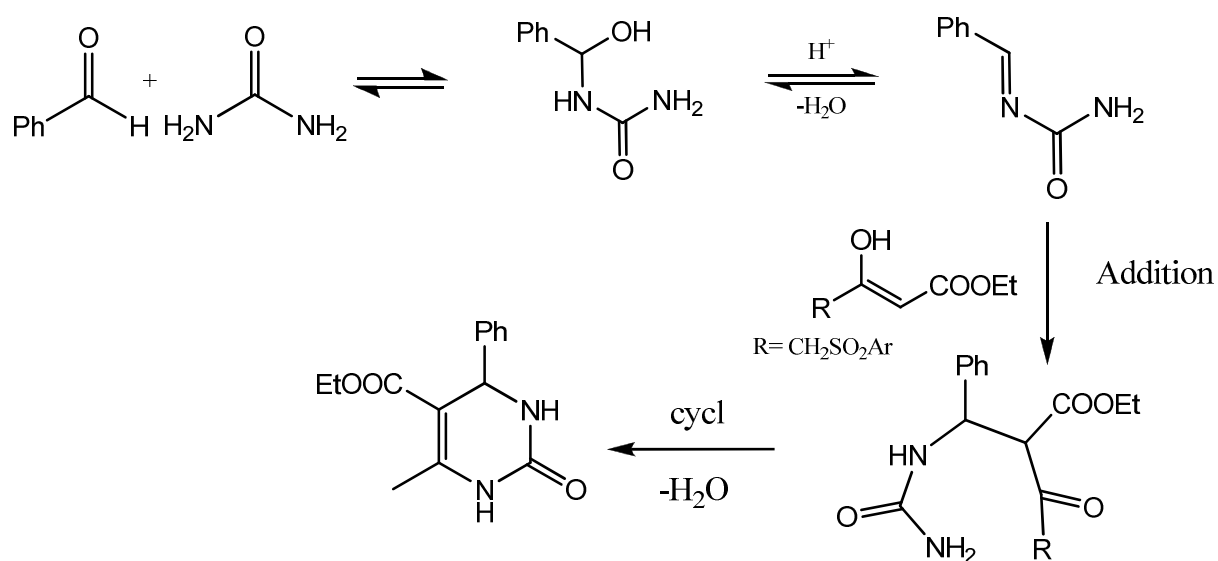


Schéma I.7 mécanisme de Harikrishan

²¹ Harikrishnan, P.S., Rajeh, S.M., Perumal, S., Al mansour, A.I. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1076.

I.5. Intérêts biologiques des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones

I.5.1. Activité antibactérienne

Akhaja et coll.²² ont préparé une série de dérivés de Tetrahydropyrimidinyl-1,3,4-thiadiazolylimino-1,3-dihydro-2H-indol-2-ones par la réaction de Biginelli. Deux produits (**Fig I.7**), dans la série préparée, ont montré une activité antibactérienne et antifongique. En plus le composé (**a**) promette d'une activité tuberculose.

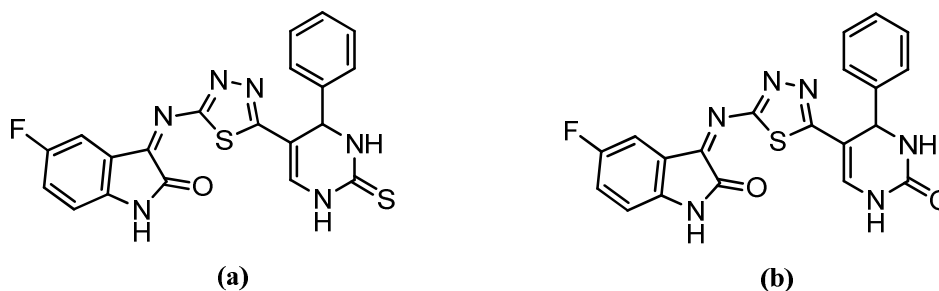


Fig I.7 DHPMs antibactériens

Une série de produits dérivés de thiophène portant un noyau pyrimidine ont été synthétisés et testés pour leur activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Candida albicans*. Trois produits (**Fig I.8**) ont montré une bonne activité contre toutes les espèces. Ce qui peut revenir à l'atome d'hydrogène sur le noyau benzénique. Le produit (**b**) a montré une forte activité contre *Candida albicans*, rapporté par K. Malani et coll.²³

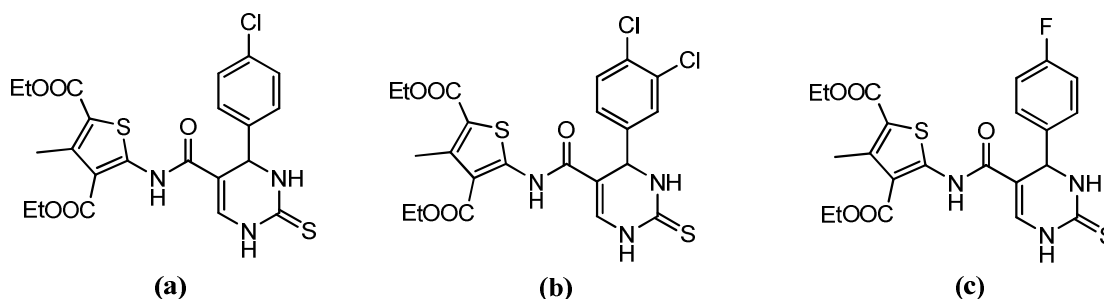


Fig I.8 DHPMs antibactériens

Attri et coll.²⁴ ont préparé une série de produits issue de la réaction de Biginelli, et qui a été testée pour son activité antimicrobienne contre quatre bactéries pathogènes humaines. Tous les produits ont montré une bonne activité

²²Akhaja T.N., Raval J.P., *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 4(6), 5573-5579

²³Malani K., Thakkar S.S., Thakur M.C., Ray A., Doshi H., *Bioorg Chem.*, **2016**, 6(8), 265-274

²⁴Attri P., Bhatia R., Gaur J., Arora B., Gupta A., Kumar N., Choi E.H. *Arab. J. Chem.* **2017**, 10, 206-214.

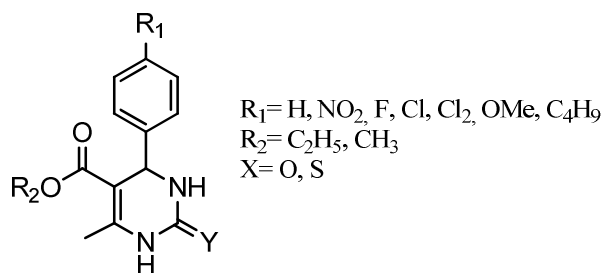


Fig: I.9 DHPMs antibactériens

Des dérivés de dihydropyrimidinones contenant du pyrazole et leurs activités antimicrobienne et cytotoxique ont été rapporté par Desai et coll. ces produits (**Fig: I.10**) ont montré une activité antimicrobienne significative.²⁵

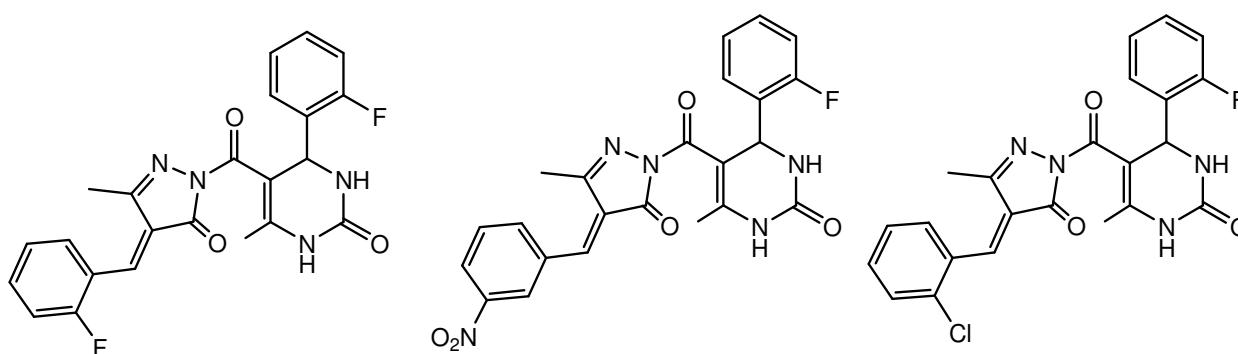


Fig: I.10 DHPMs antibactériens

I.5.2. Activité antifongique

En 2012, J. Lal et son équipe²⁶ ont étudié l'activité biologique d'une série de produits issus de la réaction de Biginelli. La majorité des produits synthétisés ont prouvé une activité antimicrobienne et antifongique. Les produits (**Fig I.11**) ont donné les meilleurs résultats antifongiques.

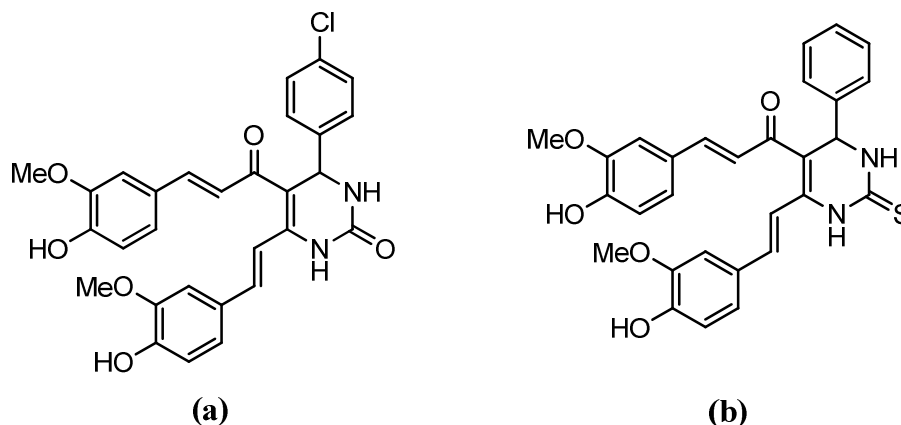


Fig: I.11 DHPMs antifongiques

²⁵ Desai N. C., Vaghani H. V., Patel B. Y., Karkar Indian T. J. *J Pharm Sci* **2018**, 80(2), 242-25

²⁶ J. Lal, S.K. Gupta, D. Thavaselvam, D.D. Agarwal, *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 2872-2876.

I.5.3. Activité antivirale

Pour améliorer l'activité antivirale des composés existants, de nouveaux 3,4-dihydropyrimidin-2(1 H)-ones et thiones ont été préparés et étudiés par Manos-Turvey et coll.²⁷ Le produit N-3 dihydropyrimidin-2(1 H)-thione (**Fig I.12**) a été trouvé comme inhibiteur de la réplication du polyomavirus dans la culture cellulaire plus que d'autres médicaments existants tel que Cidofovir.

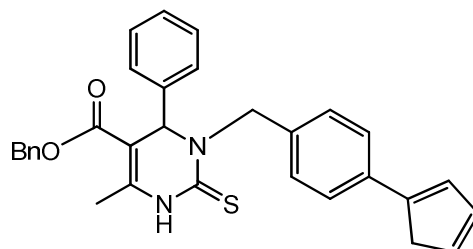


Fig I.12 DHPM antiviral

Kaoukabia et coll.²⁸ ont évalué une série de composés hybrides 1,2,3-triazoledihydropyrimidinone pour leur activité antivirale contre le virus de varicella-zoster virus (VZV). Les composés (a)-(b)-(c) (**Fig I.13**) ont montré une bonne activité.

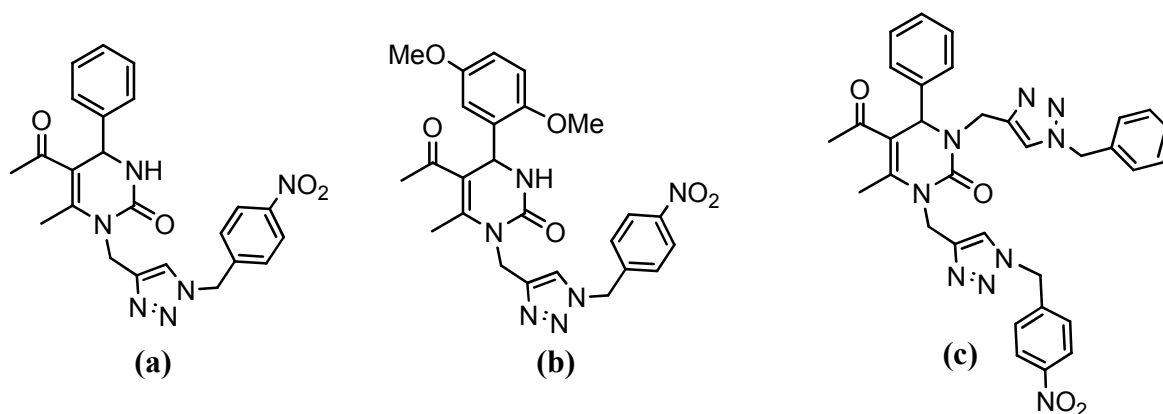


Fig I.13 DHPMs antiviraux

I.5.4. Activité antitumorale

De nouveaux dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2(1 H)-ones et thiones ont été synthétisés et étudiés par Bhat et coll.²⁹ La majorité des produits ont montré une bonne activité contre la population des cellules cancéreuses marginales. Le produit DHP-5 (**Fig I.14**) a montré un grand effet inhibiteur en phase 2 sur le développement de la tumeur xénogreffe comme c'est décrit dans une expérience réalisée sur des souris de test.

²⁷ Manos-Turvey, A., Al-Ashtal, H.A., Needham, P.G., Hartline, C.B., Prichard, M.N., Wipf, P. *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **2016**, 26, 5087-5091.

²⁸ Kaoukabia H B., Kabric Y., Curtic C., Taourirtea M., Rodriguez-Ubisd J. C., Snoecke R., Andreie G., Vanellec P., Lazrekb H. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2018**, 15(5), 772-781.

²⁹ M.A. Bhat, A. Al-Dhfyar, M.A. Al-Omar, *Molecule*, **2016**, 21, 1746.

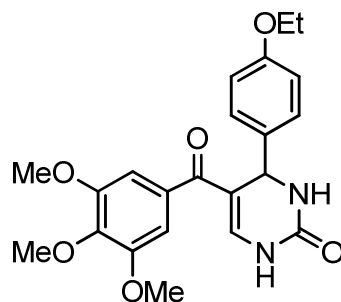


Fig I.14 DHPM antitumoral

Afin de trouver des agents thérapeutiquement potentiels, de nouveaux produits issus de la réaction de Biginelli ont été évalués pour leur activités cytotoxique et caspase, angiogenesis, redistribution des cellules, lipophilicite. Quatre 04 produits (**Fig I.15**) ont montré une excellente activité sur les cellules testes et une activation prometeuse de Ala caspase-9, d'après les travaux de Jankovic et coll.³⁰

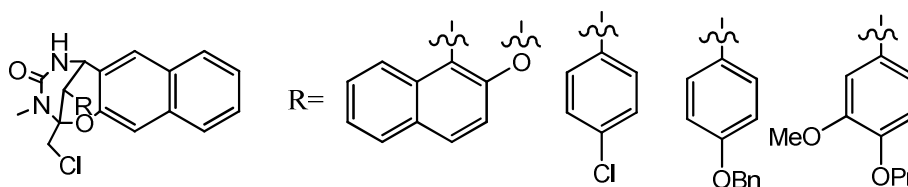


Fig I.15 DHPM antitumoral

I.5.5. Activité antihypertensive

Jetti et coll.³¹ ont trouvé que le produit (a) (**Fig I.16**) présente la meilleure activité hypertensive dans une série de dérivés de DHPMs.

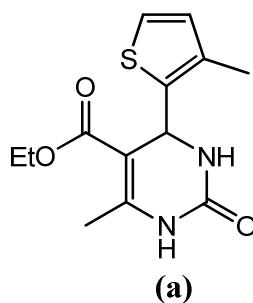


Fig I.16 DHPM antihypertensif

Rezaee et coll.³² ont préparé une série de produits (**Fig I.17**) dérivés de dihydropyrimidinones. La plupart des produits cités dans ce travail ont montré une activité inhibitrice considérable contre hydrolase-époxyde (EH).

³⁰ Nenad Janković et al. *Bioorganic Chemistry*, **2019**, 86, 569-582.

³¹ Jetti, S. R., Upadhyaya, A., Jain, S. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 4356-4366.

³² Rezaee, E., Hedayati, M., Rad, L.H., Shahhosseini, S., Faizi, M., Tabatabai, S.A. *Med. Chem. Comm.* **2016**, 7, 2128-2135.

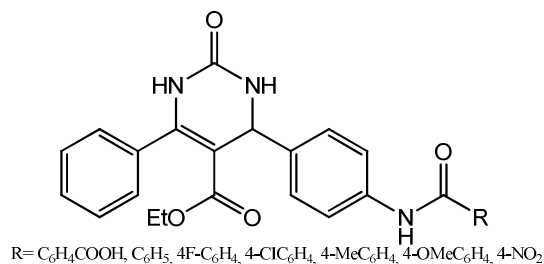


Fig I.17 DHPMs antihypertensifs

I.5.6. Activité inhibitrice des canaux de calcium

Le produit **(a)** (**Fig I.18**) a montré une très bonne activité inhibitrice des canaux de calcium, comparé au médicament Nifédipine, d'après les travaux de Chikhale et coll. Vue la ressemblance des structures entre les dihydropyridine et les dihydropyrimidinone, le Nifedipine fait partie des médicaments utilisés pour ce but.³³

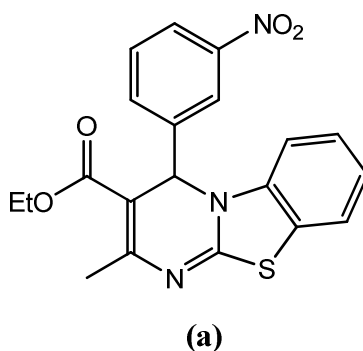


Fig I.18 DHPM inhibiteur des canaux de calcium

Un autre produit dérivé du pyrazoldihydropyrimidine **(b)** (**Fig I.19**), un antagoniste sélectif potentiel, a été choisi pour un développement clinique vue les résultats obtenus durant les tests d'effet sur les lapins, selon un rapport de Jenkins-West et coll.³⁴

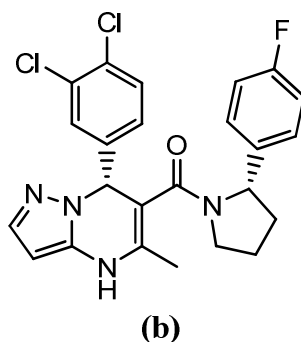


Fig I.19 DHPM inhibiteur des canaux de calcium

³³ Chikhale, R. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 6689-6713.

³⁴ Lloyd, J., Finlay, H. J., Vacarro, W., Hyunh, T., Kover, A., Bhandaru, R., Yan, L., Atwal K., Conder, M. L., Jenkins-West, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1436-1439.

Parmi les produits, déjà cités, qui ont été préparés par Jetti et coll.³⁵, le produit (c) (**Fig I.20**) présente la meilleure activité inhibitrice des canaux de calcium, et les autres produits en moyenne.

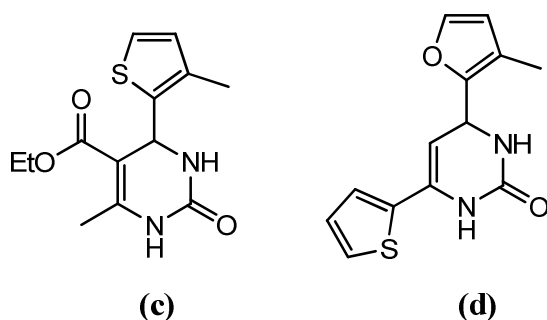


Fig I.20 DHPMs inhibiteurs des canaux de calcium

D'autres DHPMs comportent des structures bicycliques ont aussi prouvé une activité inhibitrice des canaux de calcium et qui sont sous-développement clinique (**Fig I.21**).³⁶

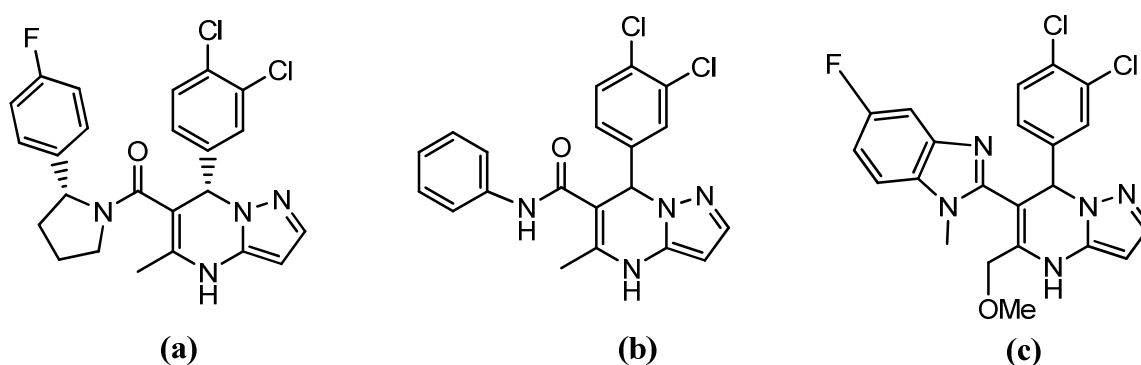


Fig I.21 DHPM inhibiteur des canaux calcium

I.5.7. Activité anti-inflammatoire

Des dérivés de l'acide 3-(4,6-disubstitué-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)propanoïque ont été synthétisés et testés pour l'activité anti-inflammatoire, d'après une étude rapportée par Mokale et coll. La majorité des produits préparés ont montré une activité significative.³⁷ (**Fig I.22**)

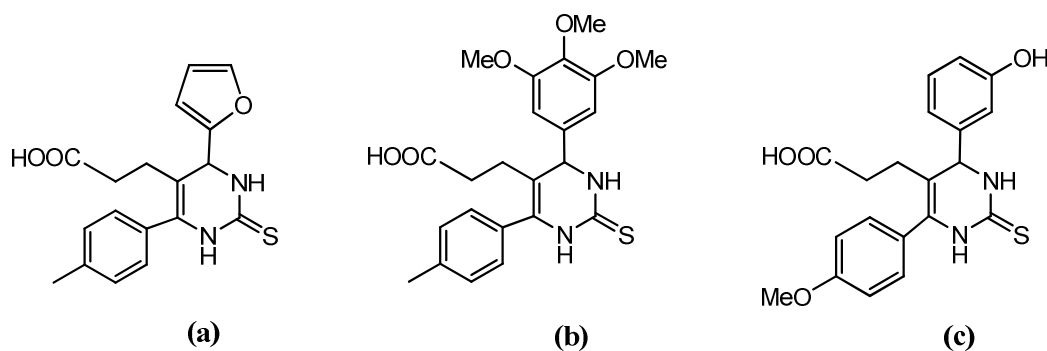


Fig I.22 DHPMs anti-inflammatoires

³⁵ Jetti, S. R., Upadhyaya, A., Jain, S. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 4356–4366.

³⁶ I. S. Zorkuna, S. S. Semra, Ç. K. Erolb *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, 14(24), 8582-8589.

³⁷ Mokale, S. N., Shinde, S. S., Elgire, R. D., Sangshetti, J. N., Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4424–4426.

MS Mohamed et coll.³⁸ ont préparé des produits issus de la réaction de Biginelli et qui prouvent d'être utiles comme agents anti-inflammatoires *in-vivo*. (Fig I.23)

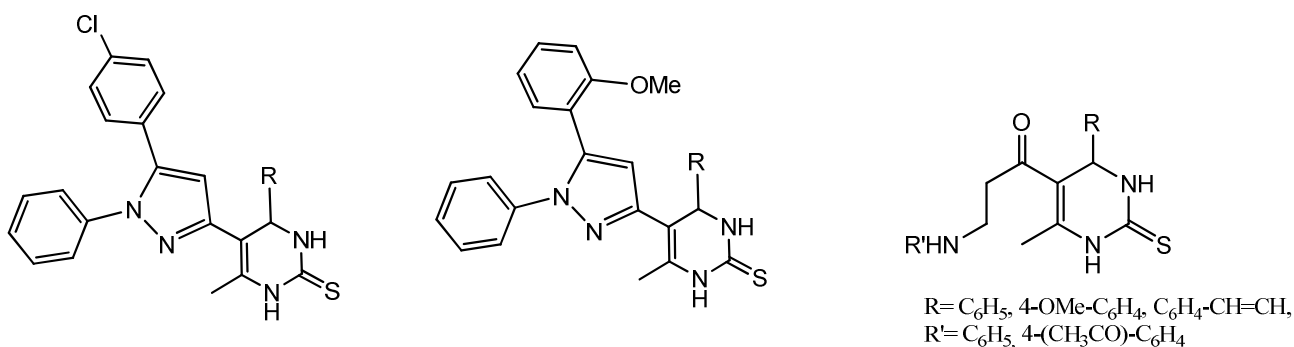


Fig I.23 DHPMs antiinflammatoires

Bhaglat et coll.³⁹ ont rapporté l'activité anti-inflammatoire de deux séries dérivés de DHPMs. Le produit (a) (Fig I.24) a montré la plus grande activité et qui a été attribuée au groupement 3-OCH₃ présent dans la structure.

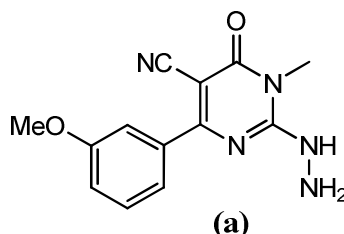


Fig I.24 DHPM anti-inflammatoire

I.5.8. Activité antiparasitique

Chiang et coll.⁴⁰ ont rapporté dans un travail qu'il est possible d'inhiber la réplication pathogénique *P.falciparum* dans les globules rouges du sang humain par des dérivés de DHPMs. (Fig I.25)

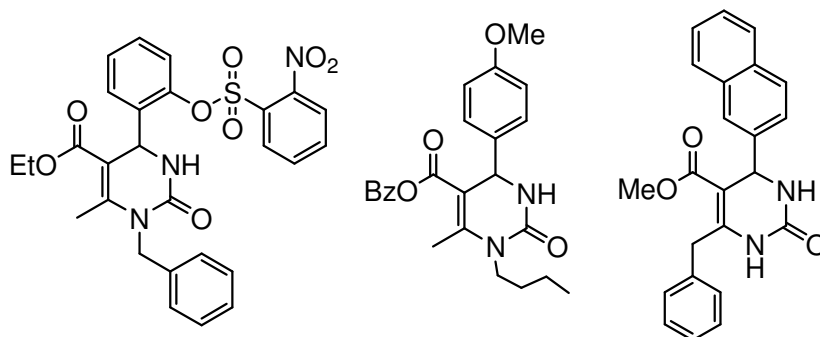


Fig I.25 DHPM antiparasitique

³⁸ Mohamed, M. S. Awad, S. M.; Zohny, Y. M.; Mohamed, Z. M. *Pharmacophore* **2012**, 3, 62–75.

³⁹ Bhaglat, C. M.; Ali, M. I.; Ramesh, B.; Ramu, G. *Arab. J. Chem.* **2014**, 7, 986–993.

⁴⁰ Chiang, A. N.; Valderramos, J. C.; Balachandran, R.; Chovatiya, R. J.; Mead, B. P.; Schneider, C.; Bell, S. L.; Klein, M. G.; Huryn, D. M.; Chen, X. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1527–1533.

Le produit (a), (Fig I.26), a montré une bonne activité antileishmaniale contre *L. Major* et *L. donovani*.⁴¹

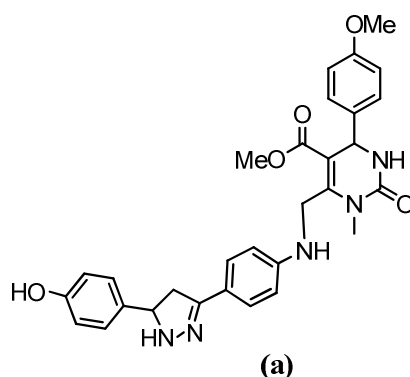


Fig I.26 DHPM antiparasitique

I.5.9. Activité antidiabétique

L' α -Amylase est l'enzyme clé dans le métabolisme des carbohydrates et cible pour le diabète type 2. Le potentiel d'inhibition de l'activité de cet enzyme est évalué dans un test *in-vitro*. Parmi les produits synthétisés par Dhumaskar et coll. Le produit ci-dessous, (Fig I.27), a montré la plus haute inhibition de l'activité de l' α -amylase.⁴²

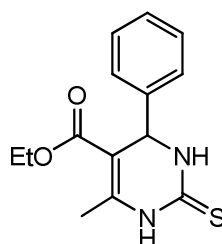


Fig I.27 DHPM antidiabétique

I.5.10. Activité antioxydante

Deux séries de produits, (Fig I.28), qui ont déjà été citées parmi les molécules ayant une activité anti-inflammatoire, rapporté par Bhalgat et coll., ont aussi montré une activité antioxydante significative, qui peut revenir à la disponibilité des groupements NH, SH et NHNH₂.⁴³

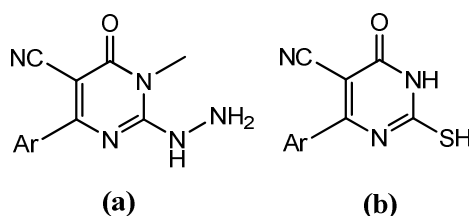


Fig I.28 DHPM antioxydant

⁴¹ Rashid, U. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 115, 230-244.

⁴² Dhumaskar, K.L., Meena, S.N., Ghadi, S.C., Tilve, S.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 2897-2899.

⁴³ Bhalgat, C. M., Ali, M. I., Ramesh, B., Ramu, G. *Arab. J. Chem.* **2014**, 7, 986-993.

Gangwar et coll.⁴⁴ ont préparé une série des dérivés de DHPMs. Dans cette série quatre produits, **a-b-c-d**, ont montré une activité antioxydante remarquable. (**Fig I.29**)

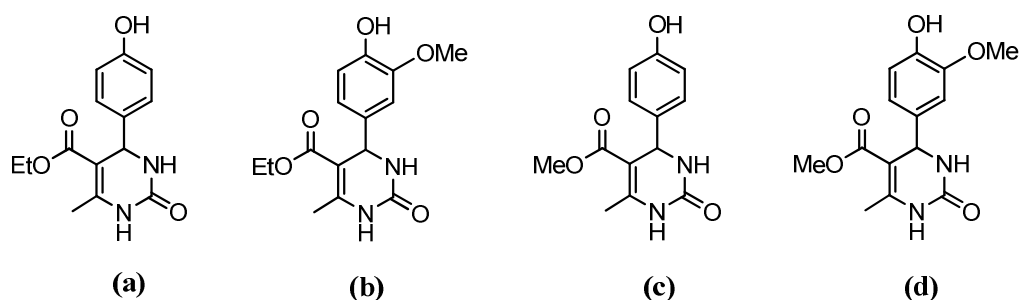


Fig I.29 DHPMs antioxydants

Une nouvelle série de dérivés DHPMs sélénosters a été synthétisée via la réaction de Biginelli, par Barbosa et coll. où tous les produits ont été testés pour leur activité antioxydante et ont montré de bons résultats et le produit dérivé de sélénium (**Fig I.30**) présente un bon profil pharmacocinétique.⁴⁵

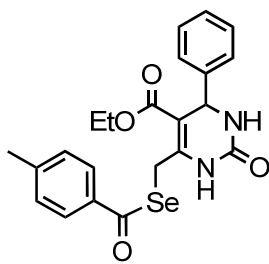


Fig I.30 DHPM antioxydant

I.5.11. Activité antithyroïdienne

Dans un travail fait par Lacotte et coll., une série des dérivés de DHPMs a été synthétisée et examinée comme inhibiteur de la NIS dans un test sur cellules. Six produits, (**Fig I.31**), ont prouvé leur capacité inhibitrice, et le dérivé **4** a eu une valeur remarquable. L'inhibition de la fonction NIS par les DHPMs a été trouvée stéréosélective.⁴⁶

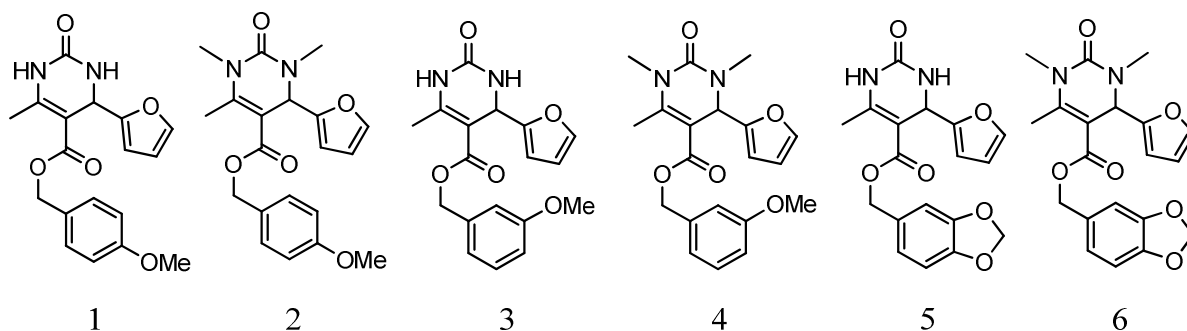


Fig I.31 DHPMs antithyroïdiens

⁴⁴ Gangwar, N., Kasana, V.K. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 4506-4511.

⁴⁵ Barbosa, F.A.R., Canto, R.F.S., Saba, S., Rafique, J., Braga, A.L. *Bioorg Med. Chem.*, **2016**, 2(4), 5762-5770.

⁴⁶ Lacotte, P., Buisson, D.-A., Ambroise, Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 6(2), 722-727.

I.6. Différentes méthodes de préparation des DHPMs

I.6.1. Utilisation des acides de Brønsted

Le 5-benzoyl-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one a été synthétisé à partir de l'énaminone, de l'aldéhyde et de l'urée / thiourée dans le diméthylformamide (DMF) rapporté par Wan et al. (Schéma I.8).⁴⁷

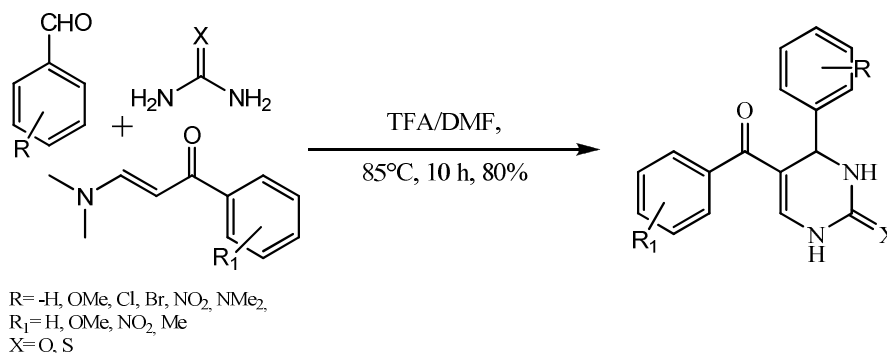


Schéma I.8 DHPMs catalysés par CF₃COOH

Une méthode très simple et facile pour la synthèse de 4-aryl-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carbamides par condensation de Biginelli en une seule étape, d'acétoacétamides, d'aldéhydes aromatiques et d'urée ou thiourée, dans une solution d'acide acétique pour obtenir le composé final avec un bon rendement à la température de reflux (Schéma I.9). La série des composés synthétisés a montré une bonne activité antioxydante.⁴⁸

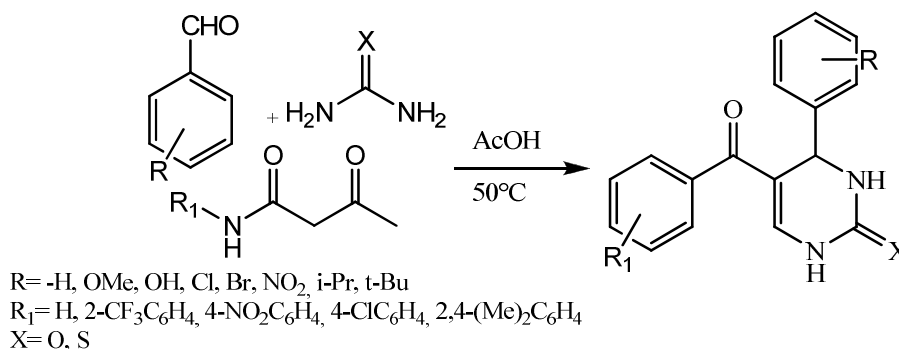


Schéma I.9 DHPMs catalysés par AcOH

Une réaction à plusieurs composants entre les dérivés cétoniques, l'aldéhyde substitué et l'urée donne des dérivés de dihydropyrimidine, qui sont le thiazole, l'imidazole et l'oxazole en présence d'acide acétique. Le composé a été synthétisé par une réaction en plusieurs étapes telle qu'une bromation, suivie d'une réaction de cyclisation à partir de la 1-cyclohexyléthanone (Schéma I.10). Le composé est complètement résolu en utilisant une HPLC chirale pour obtenir l'énantiomère pur (*R*),

⁴⁷ Wan, J. P., Pan, Y. J. *Chem. Commun.* 2009, 19, 2768–2770.

⁴⁸ Kushnir, O. V., Voloshchuk, O. N., Eften'eva, R. I., Marchenko, M. M., Vovk, M. V. *Pharm.Chem. J.* 2014, 48, 246–248.

qui décrit en outre une activité antivirale contre le VIH-1. Le groupe ester a été remplacé par des fragments bioisostériques tels que des analogues d'oxazole et de thiazole qui ont présenté une bonne activité.⁴⁹

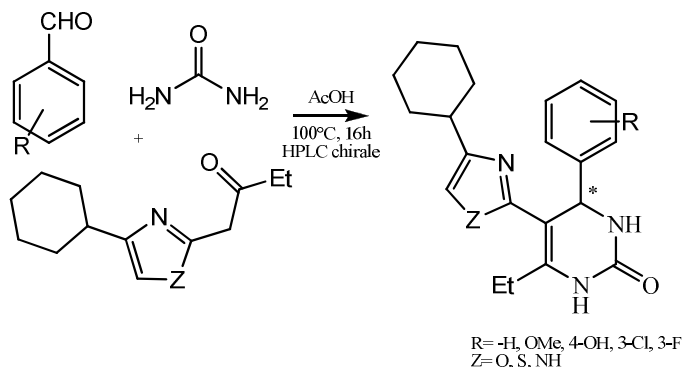


Schéma I.10 DHPMs catalysés par AcOH

Un protocole efficace utilise l'acide *p*-dodecylbenzensulfonique (DBSA) à 20 mol% catalytique dans des conditions sans solvant, a permis d'obtenir des dihydropyrimidinones avec de bons rendements, comme c'est décrit dans les travaux de M. A. Bigdeli et Coll.⁵⁰ (**Schéma I.11**)

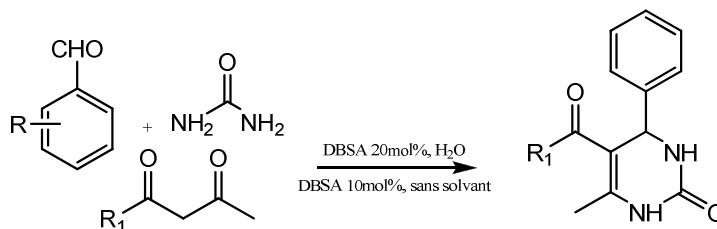


Schéma I.11 DHPMs catalysés par DBSA

Z. Karimi-Jaberi et coll. ont rapporté l'efficacité d'utiliser l'acide chloroacétique Cl_3COOH comme catalyseur dans la préparation des DHPMs. La réaction se déroule à 70°C et dans des conditions sans solvant. Les produits ont été préparés avec de bons rendements.⁵¹ (**Schéma I.12**)

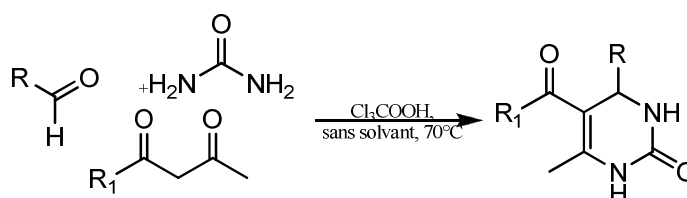


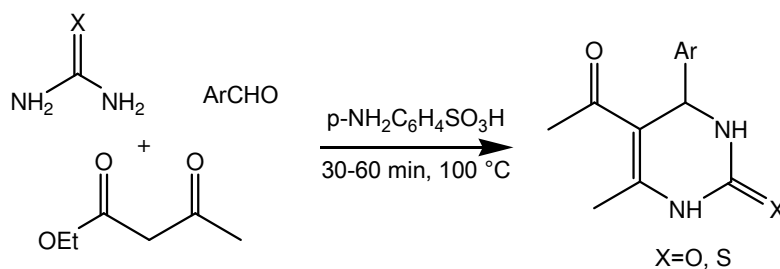
Schéma I.12 DHPMs catalysés par Cl_3COOH

L'acide *p*-aminobenzènesulphonique a été utilisé comme catalyseur à 20 mol% dans la réaction de cyclocondensation de Biginelli. Les produits ont été obtenus avec des rendements supérieurs comparant aux conditions du protocole classique.⁵²

⁴⁹ Kim, J., Ok, T., Park, C., So, W., Jo, M., Kim, Y., Seo, M., Lee, D., Jo, S., Ko, Y., Choi, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 2522–2526.

⁵⁰ Bigdeli, M.A., Gholami, G., Sheikhsosseini, E. *Chin. Chem. Lett.* 2011, 22, 903.

⁵¹ Karimi-Jaberi, Z., Sadegh Moaddeli, M., *ISRN Organic Chemistry*, vol. 2012, Article ID 474626, 4 pages, <https://doi.org/10.5402/2012/474626>.

Schéma I.13 DHPMs catalysés par *p*-NH₂C₆H₄SO₃H

Dans un autre travail, des dérivés d'acide sulfamique N-alkylés ont été appliqués dans des réactions à plusieurs composants pour la synthèse de plusieurs dihydropyrimidinones (DHPM). L'acide sulfamique N-alkylé dérivé de la benzylamine a donné de bons résultats avec un rendement environ 80%. De plus, d'excellents résultats ont été obtenus avec des organocatalyseurs à base d'acide sulfamique et de thiourée (rendements d'environ 80 à 97%), démontrant l'efficacité catalytique de nouveaux dérivés de catalyseurs à base de thiourée organosulfamique.⁵³ (Schéma I.14)

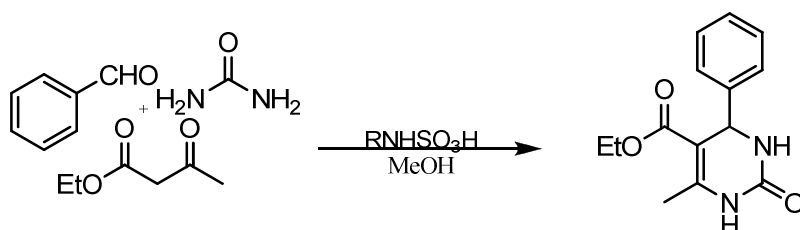


Schéma I.14 DHPMs catalysés par acide sulfamique N-alkylé

Une synthèse efficace de 3,4-dihydropyrimidinones, utilisant l'acide sulfamique comme catalyseur à partir d'un aldéhyde, d'un cétoester, d'une urée ou une thiourée, est décrite dans le cadre du chauffage conventionnel et des irradiations par micro-ondes sans solvant. Le procédé vert, assisté par micro-ondes et dans les conditions sans solvant, offre des avantages tels que des temps de réaction plus courts, un traitement simple, un excellent rendement par rapport au chauffage conventionnel.⁵⁴ (Schéma I.15)

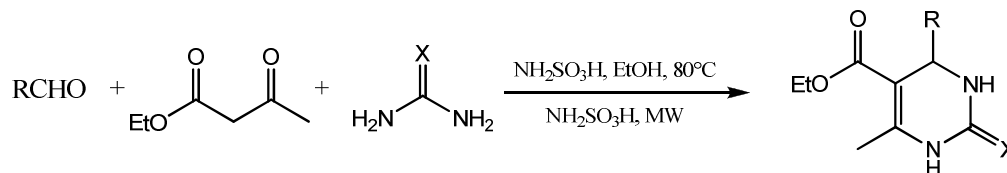


Schéma I.15 DHPMs catalysés par l'acide sulfamique

I.6.2. Utilisation des acides Lewis

Les 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -ones ont été synthétisées à partir d'aldéhydes, de cétoester et d'urée substitués en utilisant de l'acide borique comme catalyseur (Schéma I.16). Les composés

⁵² Ming Shu, Wu, X.Z., Zhang S. *Afr. J. Chem.*, **2010**, 63, 224–226.

⁵³ Marcelo G. M. D'Oca *J. Braz. Chem. Soc.*, **2018**, 29(11), 2342-2349.

⁵⁴ Pai, N., Waghmode, K., Khandekar, D. *Asian Journal of Chemistry* **2011**, 23(12), 5217-5219.

synthésisés ont montré une bonne activité anticancéreuse contre les lignées cellulaires HeLa et HepG2.⁵⁵

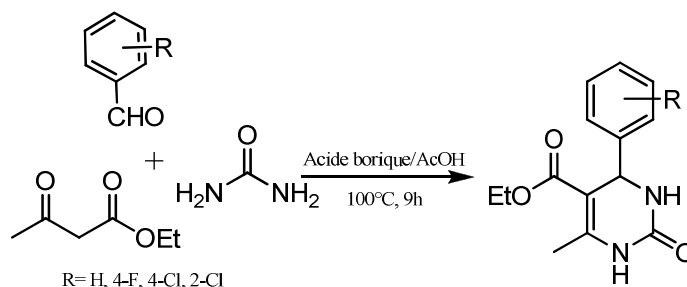


Schéma I.16 DHPMs catalysés par l'acide borique

Un nouveau dérivé de 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) –ones a été synthétisé à partir de furfuraldéhyde⁴, de dérivé dicéto^{ne} et d'urée en utilisant une réaction catalysée par ZnCl₂ dans du tétrahydrofurane (THF) (**Schéma I.17**). Il a été reconnu comme une famille d'antagonistes des récepteurs A2B2 (non xanthine).⁵⁶

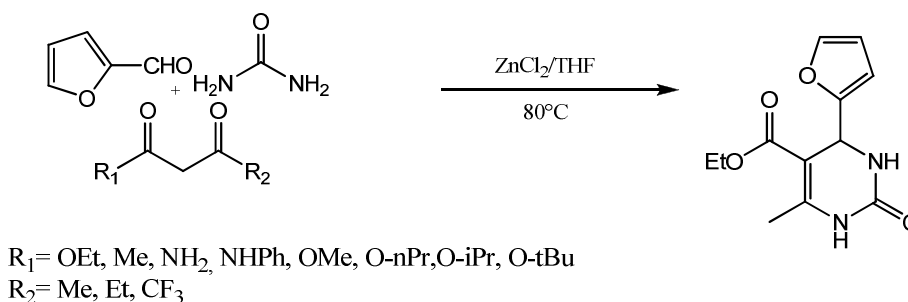


Schéma I.17 DHPMs catalysés par ZnCl₂

Dans la présente étude, Blackburn et ses collègues ont rapporté une procédure appropriée et utile pour la synthèse de 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)–ones en tant qu'inhibiteur du transporteur d'acide gras. Premièrement, ils ont synthétisé les 3,4-dihydropyrimidinones à partir d'urée, de β-cétoester et ont substitué l'aldéhyde à l'aide du catalyseur BF₃OEt₂, de l'iodure de cuivre et de l'acide acétique dans le THF (**Schéma I.18**). Tous les composés synthétisés empêchent un membre de la famille de protéines FATP [AQ]. L'ester lipophile substitué en C-5 et la substitution en para du groupe 4-aryle (les groupes optimaux étant -NO₂ et CF₃) ont conduit à des composés actifs.⁵⁷

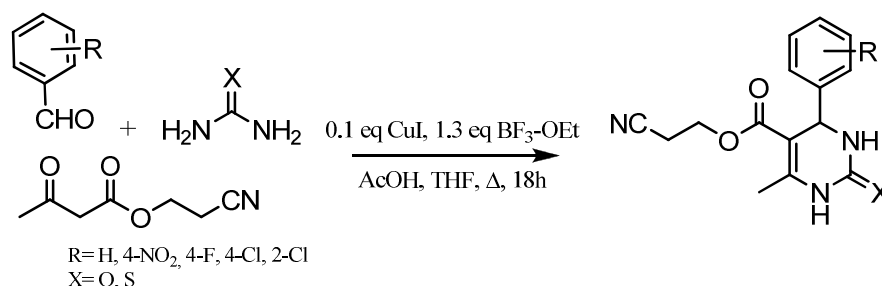


Schéma I.18 DHPMs catalysés par CuI

⁵⁵ Soumyanarayanan, U., Bhat, V. G., Kar, S. S., Mathew, J. A. *Org. Med. Chem. Lett.* **2012**, 2, 1–11.

⁵⁶ Kim, J., Ok, T., Park, C., So, W., Jo, M., Kim, Y., Seo, M., Lee, D., Jo, S., Ko, Y., Choi, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2522–2526.

⁵⁷ Blackburn, C., Guan, B., Brown, J., Cullis, C., Condon, S. M., Jenkins, T. J., Peluso, S., Ye, Y., Gimeno, R. E., Punreddy, S., Sun, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 3504–3509.

Chitra et al. ont décrit la synthèse des 4-aryl-5-isopropoxycarbonyl-6-méthyl-3,4-dihydro-pyrimidones par réaction de condensation mono-étape à trois composants d'aldéhydes substitués, de dérivés d'acétoacétate d'éthyle et de dérivés d'aminés comme l'urée ou la thiourée, avec chlorure de strontium et fluorure de calcium comme catalyseurs dans l'éthanol. Le catalyseur peut être réutilisé sans réduction d'efficacité (**Schéma I.19**). Les composés synthétisés ont montré des activités antibactériennes et antifongiques.⁵⁸

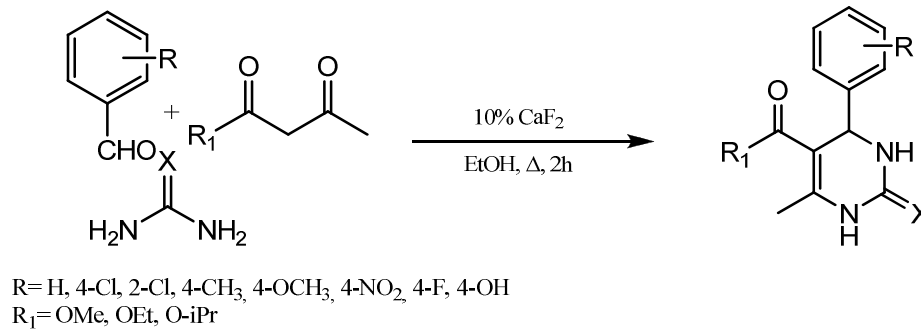


Schéma I.19 DHPMs catalysés par CaF₂

Lacotte et ses collègues ont synthétisé une série de dihydropyrimidin-2-ones en utilisant la condensation multicomposé de Biginelli. un cétoester substitué qui a ensuite été traité avec du furane-2-carbaldéhyde et des dérivés d'urée et d'urée en utilisant un catalyseur le Zn(OTf)₃ dans l'acétonitrile en tant que solvant pour isoler dérivés de dihydropyrimidin-2-ones (DHPM). (**Schéma I.20**). Après résolution par HPLC, l'énantiomère (*R*) s'est révélé plus biologiquement actif contre les résidus NIS et présentait une bonne activité antithyroïdienne.⁵⁹

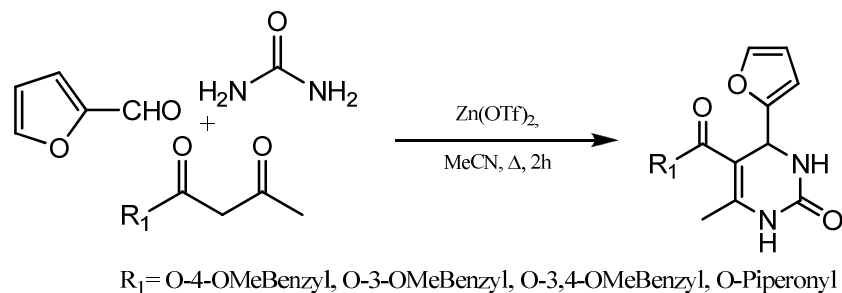


Schéma I.20 DHPMs catalysés par Zn(OTf)₃

Dans un travail cité précédemment, Wan et coll. ont préparé le 5-benzoyl-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -one à l'aide de chlorure de triméthylsilyle (TMSCl), ce dernier a prouvé son efficacité comme catalyseur en le comparant à l'acide trifluoroacétique⁶⁰.

⁵⁸ a) Chitra, S.; Pandiarajan, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2222–2224. b) Chitra, S.; Devanathan, D.; Pandiarajan, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 367–371.

⁵⁹ Lacotte, P., Buisson, D. A., Ambroise, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 722–727.

⁶⁰ Wan, J. P., Pan, Y. J. *Chem. Commun.* **2009**, 19, 2768–2770.

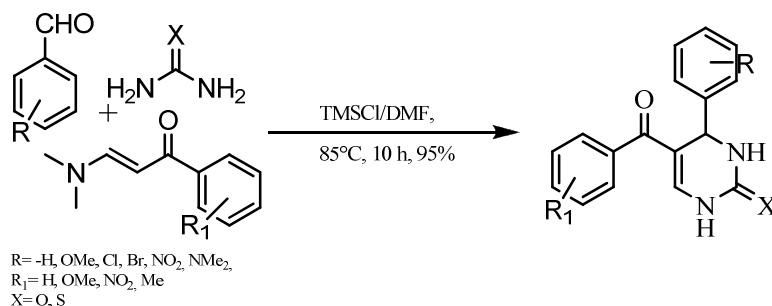
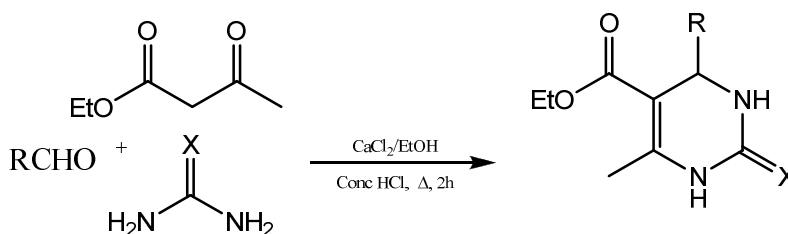
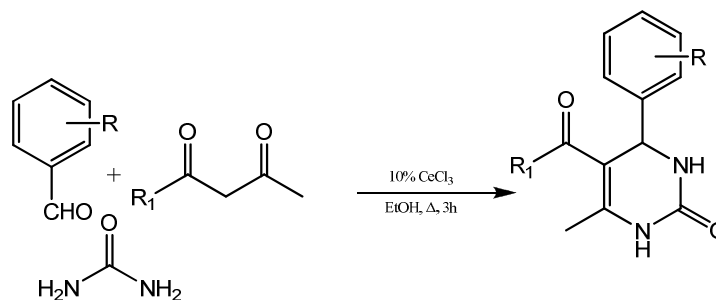


Schéma I.21 DHPMs catalysés par TMSCl

En utilisant la condensation de Biginelli à plusieurs composants, Le composé 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -ones est synthétisé à partir de benzaldéhyde, d'acétoacétate d'éthyle et d'urée ou de thiourée en présence d'une quantité catalytique de CaCl₂. Le rendement élevé des produits et des temps de réaction plus courts sont les avantages de l'irradiation par micro-ondes. (Schéma I.22). Leurs dérivés contenant de l'isatine ont montré de bonnes activités antituberculeuses, antifongiques et antibactériennes⁶¹.

Schéma I.22 DHPMs catalysés par CaCl₂

D. S. Bose et *Coll.* ont utilisé le Chlorure de Cerium III, pour catalyser la condensation de Biginelli. Le catalyseur a bien réagi en quantité de 25 mol% ; les rendements en produits formés sont très élevés, dans un temps environ 3 heures. Les conditions optimales sont représentées par le schéma suivant (Schéma I.23)⁶²:

Schéma I.23 DHPMs catalysés par CeCl₃

Crespo et autres⁶³ ont synthétisé un nouveau 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -one en tant qu'agent du VIH-1 à partir d'urée, de dicétoester et de 3-chloro, 4-hydroxybenzaldéhyde dans du THF sous forme

⁶¹ Kim, J., Park, C., Ok, T.; So, W., Jo, M., Seo, M., Kim, Y., Sohn, J. H., Park, Y., Ju, M. K. Kim, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2119–2124.

⁶² Bose, D.S., Fatima, L., Mereyala, H.B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 587.

⁶³ Crespo, A. et al. *Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 1031–1036.

de condensation Biginelli à plusieurs composants. (**Schéma I.24**). Les composés synthétisés ont montré une bonne activité anti-VIH.

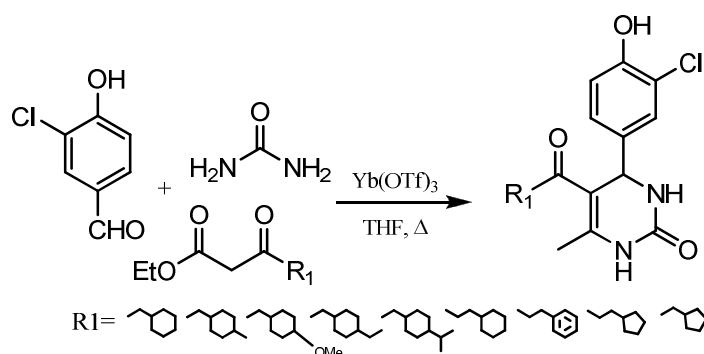


Schéma I.24 DHPMs catalysés par Yb(OTf)₃

Des analogues de lactone de 3,4-dihydropyrimidin-2 (IH) ont été synthétisés par Kim et al. produit d'addition Biginelli qui a été synthétisé par réaction de condensation en un pot du dérivé d'aldéhyde, du dérivé de β-cétoester et de l'urée en utilisant du chlorure de vanadium comme catalyseur. Dans le même travail le Yb(OTf)₃ a été utilisé pour préparer le produit désiré. (**Schéma I.25**). Les composés synthétisés présentaient une bonne activité anti-VIH⁶⁴.

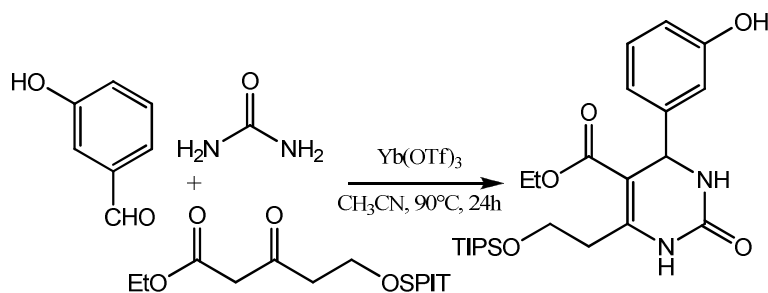


Schéma I.25 DHPMs catalysés par Yb(OTf)₃

Des dihydropyrimidinones et dihydropyrimidinéthiones ont été préparés par cyclocondensation à trois composants catalysée par FeCl₃.6H₂O / TMSBr sous irradiation par micro-ondes. Les produits préparés se révèlent être des inhibiteurs potentiels de la protéine EV71 3C.⁶⁵ (**Schéma I.26**)

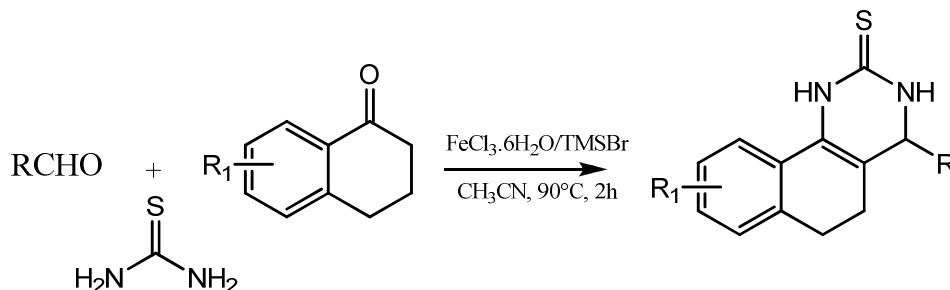


Schéma I.26 DHPMs catalysés par FeCl₃.6H₂O / TMSBr

⁶⁴ Kim, J., Ok, T., Park, C., So, W., Jo, M., Kim, Y., Seo, M., Lee, D., Jo, S., Ko, Y., Choi, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2522–2526.

⁶⁵ Fei Zhao, Xiuwen Jia, Pinyi Li, Jingwei Zhao, Jun Huang, Honglian Li and Lin Li *Molecules* **2017**, 22, 1503, doi:10.3390/molecules22091503.

Un protocole de synthèse des DHPMs a été révélé efficace en utilisant le $ZrCl_4$ à 10% comme catalyseur dans l'éthanol pendant 6 heures de reflux, comme c'est décrit dans les travaux d'Anil B Chidrawar⁶⁶. (Schéma I.27)

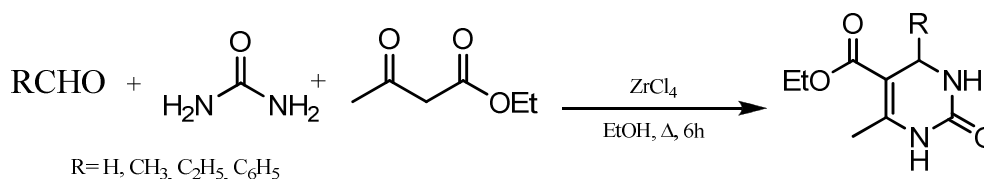


Schéma I.27 DHPMs catalysés par $ZrCl_4$

J. Lu et Coll. ont rapporté une nouvelle méthode dans le but d'améliorer le rendement des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones en employant le Chlorure de Lanthanum hydraté ($LaCl_3 \cdot 6H_2O$; 5% mmole) dans le mélange réactionnel, les rendements trouvés sont excellents (Schéma I.28).⁶⁷

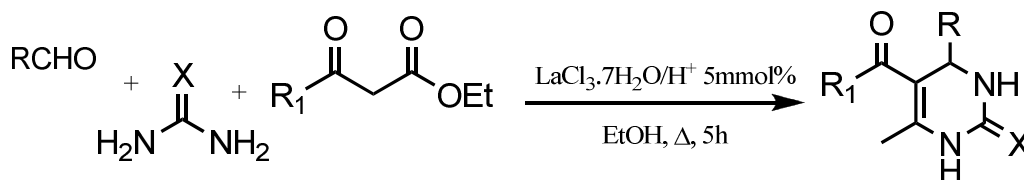


Schéma I.28 DHPMs catalysés par $LaCl_3 \cdot 6H_2O$

Haixin Yuan et coll. ont rapporté l'utilisation de chlorure de gallium (III) comme catalyseur très utile et efficace dans pour la réaction de Biginelli. La condensation d'aldéhydes aromatiques, d'acétoacétate d'éthyle et d'urée ou de thiourée a généré des produits avec d'excellents rendements dans des conditions sans solvant. Le $GaCl_3$ peut être récupéré par filtration et réutilisé directement pendant au moins quatre cycles.⁶⁸

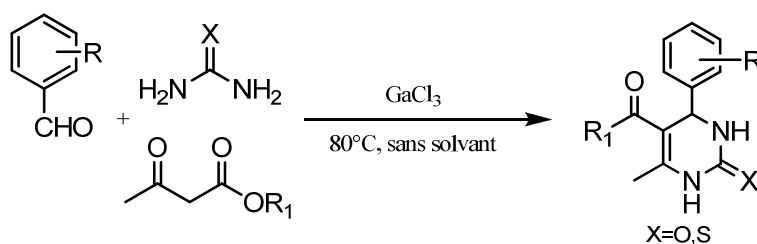


Schéma I.29 DHPMs catalysés par $GaCl_3$

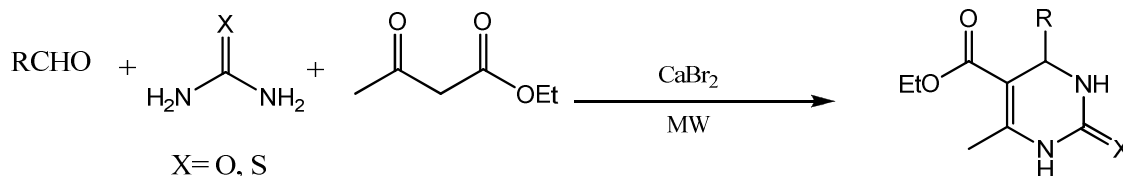
Il a été noté par Pramod Kulkarni que la réaction de cyclocondensation de Biginelli peut être efficacement réalisée en prenant 2 mol% de $CaBr_2$ comme catalyseur et sous irradiation microondes à 400 w, pendant une durée de 1,5 à 3 minutes, ce qui est bien moindre et le rendement est élevé par rapport à d'autres catalyseurs utilisant plus de 5 à 20 mol%. Une augmentation supplémentaire de la quantité de catalyseur ne montre aucune augmentation notable du rendement en produit.⁶⁹

⁶⁶ Anil B Chidrawar, *Der Pharma Chemica*, **2017**, 9(15), 86-88.

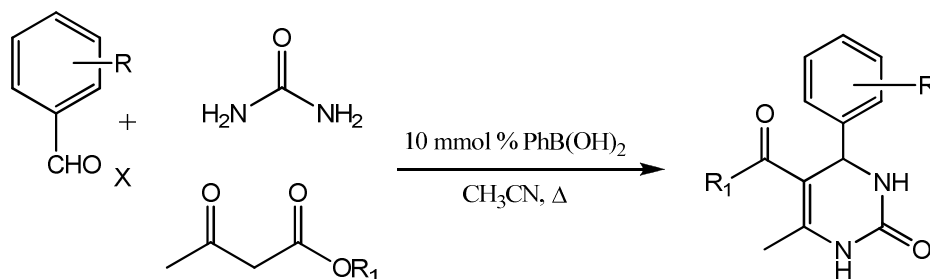
⁶⁷ Lu, J., Bai, Y., Xang, Z., Yang, B., Ma, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9075.

⁶⁸ Haixin Yuan, Kehua Zhang, Jingjing Xia, Xianhai Hu, Shizhen Yuan, *Cogent Chemistry* **2017**, 3, 1318692.

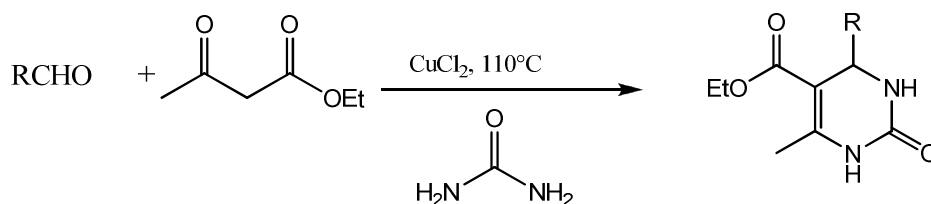
⁶⁹ Pramod Kulkarni, *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **2016**, 15(1), 71-78.

Schéma I.30 DHPMs catalysés par CaBr_2

A. Debache et son équipe ont rapporté une nouvelle synthèse efficace des dérivés des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones, via la condensation de l'aldéhyde, de l'acétoacétate d'éthyle et l'urée ou la thiourée, en la présence d'une quantité catalytique 10%mol de l'acide phenylboronique utilisé pour la première fois dans cette réaction. Ce catalyseur a prouvé son efficacité dans les travaux précédents, comme les condensations, l'amidation. Dans ce travail, une série de douze produits a été préparée à reflux dans l'acétonitrile, les rendements trouvés sont excellents dans un temps relativement court (Schéma).⁷⁰

Schéma I.31 DHPMs catalysés par PhB(OH)_2

M. Maardasi et coll. ont décrit une synthèse en un pot efficace de dihydropyrimidinones dans des conditions sans solvant, utilisant CuCl_2 comme réactif peu coûteux et facilement disponible par le biais de la réaction de condensation Biginelli de dérivés d'aldéhyde, de composés 1,3-dicarbonyle et d'urée. D'excellents rendements, des temps de réaction courts pour la formation des produits et un traitement simple sont des caractéristiques attrayantes de ce protocole écologique.⁷¹

Schéma I.32 DHPMs catalysés par CuCl_2

Naser-Esfahani et coll.⁷² ont signalé la synthèse de dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -one (thione) à l'aide de $\text{Co(NO}_3)_2$ dans des conditions sans solvant. La réaction est caractérisée par une efficacité élevée, un temps de réaction court, bons rendements, procédure expérimentale simple, disponibilité du catalyseur et conditions de réaction respectueuses de l'environnement. De plus,

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

⁷¹ Maardasi, M., Mohammadi, M. K., *International Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2016**, 6(1), 56-68.

⁷² Nasr-Esfahani M, Montazerzohori M, Aghel-Mirzaee M, kasha M. *Chill. J. Chem. Soc.* **2014**, 1, 2311-14.

l'absence de solvants organiques dans cette méthode en fait un facteur important de la technologie verte. La compatibilité avec l'environnement, une efficacité accrue et une séparation facile après la synthèse sont également considérés comme des avantages de ce catalyseur.

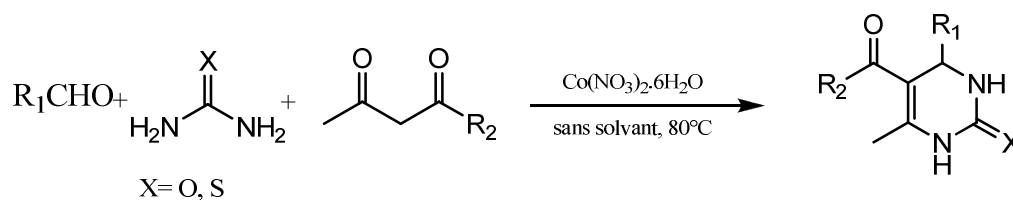


Schéma I.33 DHPMs catalysés par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$

S. Shamim et coll., dans un travail récent, ont montré l'utilité d'utiliser le $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ à 10 mol% pour catalyser les réactions de préparation des dérivés de 5-acétyl-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one dans des conditions sans solvant et à une température de 80°C .⁷³

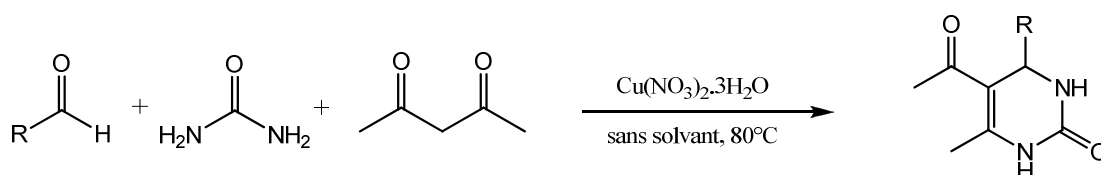


Schéma I.34 DHPMs catalysés par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$

D'autres catalyseurs ont été utilisés dans la préparation de ces produits tels que : CuCl .⁷⁴, La_2O_3 .⁷⁵

I.6.3. Utilisation de Base de Lewis comme catalyseur

Rao et coll. ont synthétisé des dérivés de dihydropyrimidinone annulés par un glycoside en utilisant une réaction à un composant à cinq composants; mélange de bêta-cétoester de butyle tertiaire, de benzaldéhyde, d'urée, d'alcool propargylique et d'azoture de glycosyle en présence d'acétate de cuivre (II) avec une liaison 1,2,3-triazole par transestérification par condensation de Biginelli (Schéma).⁷⁶

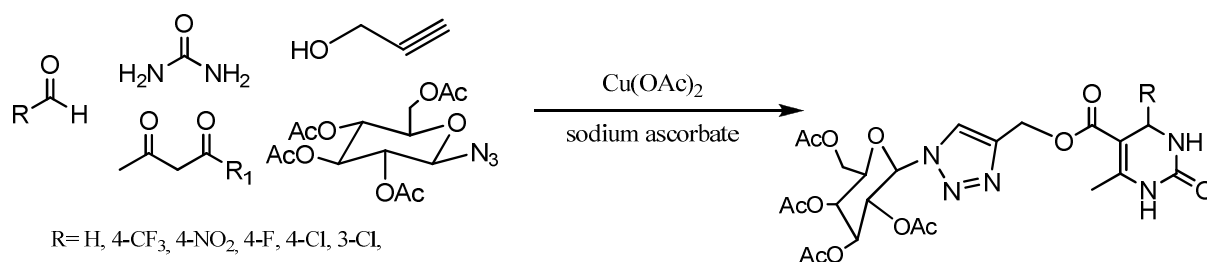


Schéma I.35 DHPMs catalysés par $\text{Cu}(\text{OAc})_2$

⁷³ Shamim, S., Khan, K. M., Salar, U., Ali, F., Lodhi, M. A., Taha, M., Khan F. A., Ashraf S., Ul-Haq Z., Ali M., Shahnaz P. *Bioorganic Chemistry* **2018**, 76, 37–52.

⁷⁴ Parvez, A., Naziyazan, P., Taibi, B. *Journal of Applied Chemistry*, vol. **2014**, Article ID 835758, 6 pages, 2014.

⁷⁵ Kuraitheerthakumaran A., Pazhamalai S., Gopalakrishnan M. *Arabian Journal of Chemistry* **2016**, 9, S461–S465.

⁷⁶ Rao, G. D., Anjaneyulu, B., Kaushik, M. P. *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 19–22.

A. Debache et son équipe ont rapporté l'utilisation de la PPh_3 comme catalyseur pour la synthèse des DHPMS dans des conditions sans solvant à 100°C .⁷⁷

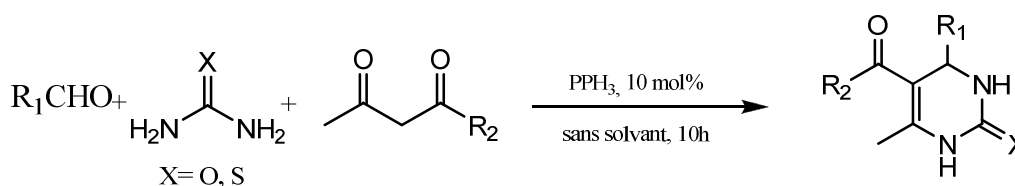


Schéma I.36 DHPMs catalysés par PPh_3

I.6.4. Utilisation des liquides ioniques

Yonghong Zhang et coll. avaient mis au point un nouveau liquide ionique acide de Brønsted [Btto] [*p*-TSA] en tant que catalyseur efficace pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones par la réaction de Biginelli à plusieurs composants dans des conditions sans solvant et ayant l'avantage de ne pas utiliser de solvants organiques et de catalyseurs métalliques.⁷⁸

Un protocole de synthèse pratique en plusieurs étapes pour préparer de nouveaux dihydropyrimidinones portant un fragment quinolynylméthoxyphényle a été mis au point à partir de 2-chloro-3-formyl quinoléines. La dernière étape consiste en une réaction Biginelli à un seul pot de multicomposants, de 4 - (((2-chloroquinoléine-3-yl) méthoxy) benzaldéhyde, d'acétoacétate d'éthyle et d'urée, catalysés par un liquide ionique dicationique (3-méthyl-1- [3 - Dibromure de (méthyl-1H-imidazolium-1-yl) propyl] - 1H-imidazolium (C3 [min] 2-2 [Br])).⁷⁹

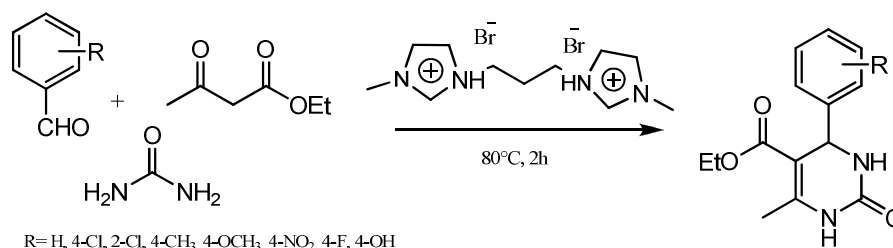


Schéma I.37 DHPMs catalysés par liquides ioniques

I.6.5. Utilisation des Biocatalyseurs

La sérumalbumine bovine (BSA) promue est simple et efficace. Elle a été mise au point pour la synthèse directe de 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -ones, notamment le monastrol, inhibiteur puissant de la kinésine Eg5, mitotique dans des conditions réactionnelles douces. Il a également été démontré que la recyclabilité du catalyseur et la synthèse à l'échelle du gramme amélioreraient l'utilité pratique du procédé.⁸⁰

⁷⁷ Debache, A., Amimour, M., Belfaitah, A., Rhouati, S., Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6119.

⁷⁸ Zhang, Y., Xiaomei, B., Huang, Z.J., Liu, C. *Molecules*, 2015, 20, 3811-820.

⁷⁹ Dhanaji, V. J., Umesh, R. P., Aparna, A. M., Jyotirling, R. M., Ramrao, A. M., *J. Chem. Sci.* Vol. 2011, 123(5), 645-655.

⁸⁰ Upendra, K. S., Rajesh, K., Nandini, S., Arun, K. S., *Amino Acids* 2013, 44, 1031-1037.

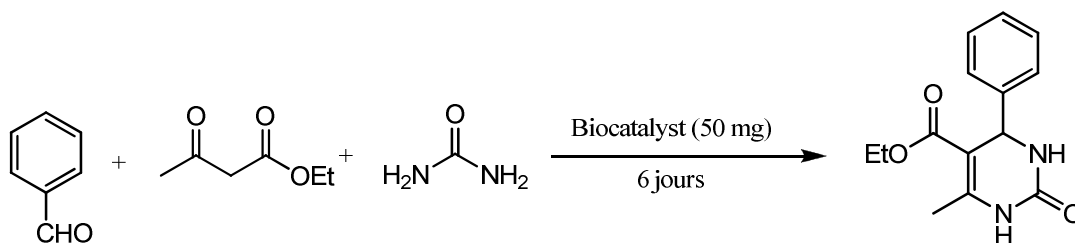


Schéma I.38 DHPMs biocatalysés

I.6.6. Utilisation des organocatalyseurs

Dans un procédé décrit par Suresh Saini et coll.⁸¹ utilise de l'acide lactique et constitue une procédure efficace, en une étape, pour la préparation de 3,4-dihydro-pyrimidin-2- (1H) avec d'excellents rendements. Le temps de réaction est considérablement réduit à 2,5 heures, contrairement à la procédure décrite qui implique un temps de réaction plus long. La présente étude décrit la toute première utilisation et activité catalytique de l'acide lactique dans la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2- (1H) -ones.

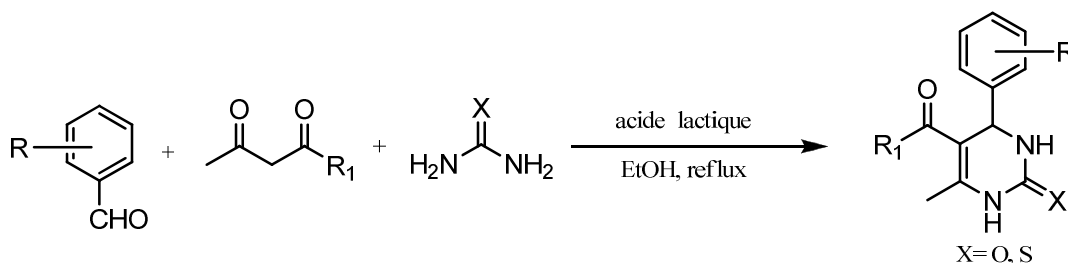


Schéma I.39 DHPMs catalysés par l'acide lactique

Une simple méthode pour la synthèse des DHPMs utilisant le jus de citron naturel (03 gouttes) sous irradiation microondes à une température de 120°C a bien présenté son avantage dans cette réaction en donnant des produits avec de bons rendements et simple traitement.⁸²

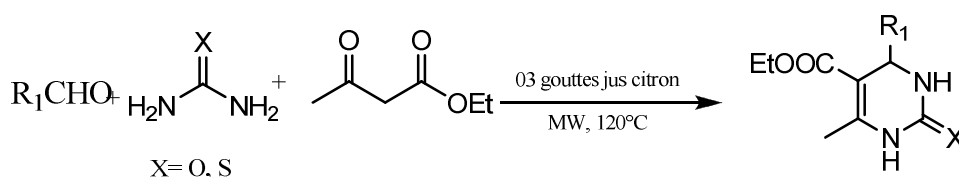


Schéma I.40 DHPMs catalysés par jus de citron

I.6.7. Utilisation de la Sonification

La condensation des aldéhydes, des cétoesters et de l'urée catalysée par le chlorure d'ammonium ou la montmorillonite KSF sans solvant conduit à des dihydropyrimidinones. Sous irradiation par ultrasons à température ambiante. Les produits Biginelli ont été obtenus avec des rendements plus élevés et dans un temps de réaction plus court.⁸³

⁸¹ Suresh Saini, A., Kumar, D., Sandhu, J. S. *Green. Chem. Lett. Rev.* **2009**, 2, 29.

⁸² Manisha, M. K., Nandkishor, D. G., Nikita, V. A. *Ind. J. chem.* **2015**, 54B, 671-675.

⁸³ Slimi H, Moussaoui Y., Bensalem R., *Journal de la Société Chimique de Tunisie*, **2012**, 14, 1-5.

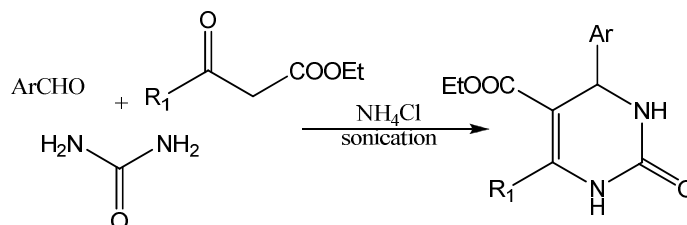


Schéma I.41 DHPMs préparés par sonication

I.6.8. Utilisation des microondes

La condensation à un composant et à trois composants de guanidine, d'éthylbenzoylacétate et de divers aldéhydes aromatiques en présence de NaHCO_3 a été étudiée par irradiation aux microondes. Les aldéhydes aromatiques portant des groupes attracteurs d'électrons subissent une condensation avec des dérivés de guanidine et d'éthylbenzoyl-acétate pour donner des dérivés d'éthyl-2-amino-4-aryl-1,4-dihydro-6-phénylpyrimidine-5-carboxylate via la réaction de Biginelli. Cependant, la réaction des aldéhydes aromatiques ayant des groupes libérant des électrons avec la guanidine et l'éthylbenzoylacétate n'a pas donné les dihydropyrimidines correspondantes.⁸⁴

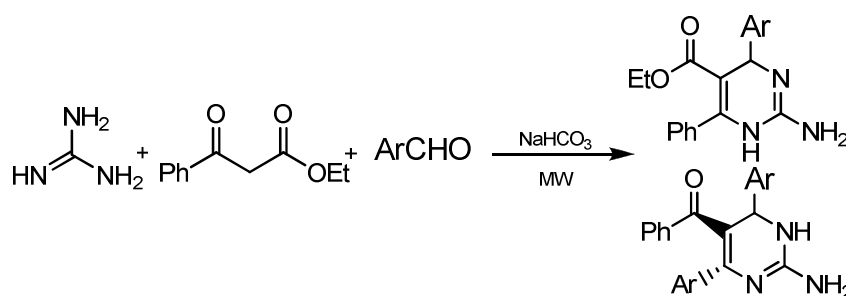


Schéma I.42 DHPMs préparés par microondes

Plusieurs 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones et 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thiones ont été synthétisés sous irradiation microondes via la réaction à composés multiples de Biginelli, en utilisant l'acide acétique comme solvant et catalyseur. Suivant ce protocole, de bons rendements ont été obtenus.⁸⁵

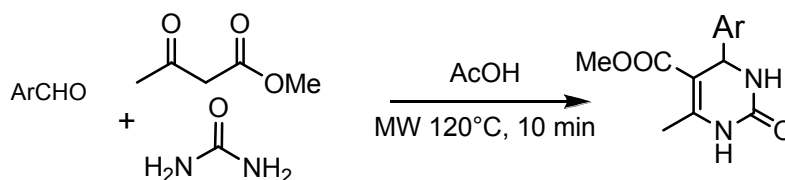


Schéma I.43 DHPMs préparés par microondes

I.6.9. Utilisation des nanoparticules

L'oxyde de nanozinc est un catalyseur efficace pour la synthèse de spirooxindoles par la condensation de Biginelli à trois composants à un composant, condensation entre l'urée, l'isatine et les

⁸⁴ Kefayati, H., Mirfarhadi, S.M., Kazemi-Rad, R. *J. Chin. Chem. Soc.* **2015**, 62, 107-111.

⁸⁵ Marta Pineiro et al. *Current Microwave Chemistry* **2014**, 1, 119-134.

composés 1,3-dicarbonyle. Le catalyseur à l'oxyde de nanozinc a un rendement plus élevé par rapport à l'oxyde de zinc en vrac en raison de la plus grande surface (**Schéma I.44**).⁸⁶

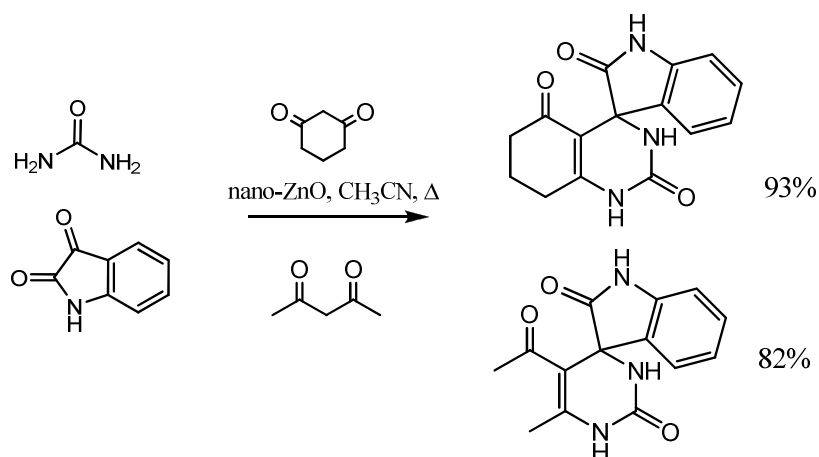


Schéma I.44 DHPMs catalysés par nano-ZnO

Une procédure efficace, durable et écologique pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones a été mise au point à l'aide d'un catalyseur nano- γ -Fe₂O₃-SO₃H séparable magnétiquement et facilement recyclable dans un milieu sans solvant soumis à un traitement thermique et sous conditions micro-ondes. La séparation magnétique facile du catalyseur élimine la nécessité d'une filtration du catalyseur après la fin de la réaction, ce qui est un attribut supplémentaire plus écologique de cette réaction.⁸⁷

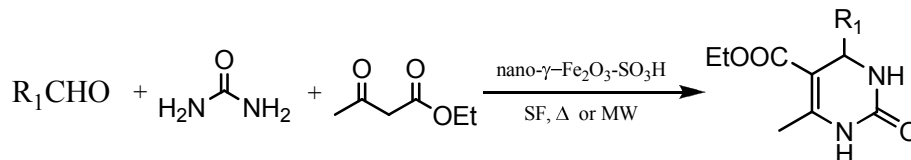


Schéma I.45 DHPMs catalysés par nano- γ -Fe₂O₃-SO₃H

Un protocole vise à étudier l'utilité d'utiliser l'oxyde de nickel (NiO) supporté sur les nanotubes de carbone à parois multiples comme un catalyseur hétérogène de la réaction de Biginelli sous irradiation par micro-ondes, rapporté par Safari, J. et coll. Une série des dérivés de 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones DHPMs a été générée par une approche de synthèse parallèle. Cette étude aidera à développer un protocole simple pour la synthèse de nombreux dérivés de DHPM à haut rendement dans un protocole écoénergétique.⁸⁸

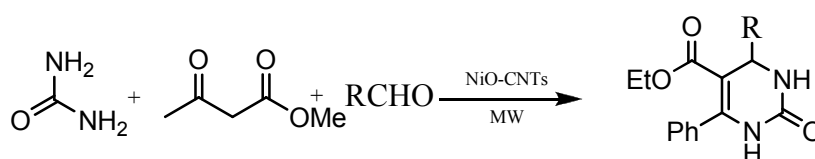


Schéma I.46 DHPMs catalysés par NiO

⁸⁶ Baghernejad, B., Khorshidi, M. *Bull. Chem. Soc. Ethiopia* 2013, 27, 309–314.

⁸⁷ Kolvari, E., Koukabi, N., Armandpour, O. *Tetrahedron* 2014, 70, 1383-1386.

⁸⁸ Safari, J. & Gandomi-Ravandi, S. *J. Iran. Chem. Soc.* 2015, 12, 147.

I.6.10. Utilisation de l'iode

Dolly Kataki et ses collaborateurs⁸⁹ ont signalé la mise au point d'une procédure en un seul procédé améliorée pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones en utilisant de l'iode comme catalyseur et une concentration de 5% est développée. Les avantages de ce procédé sont:

- l'absence de solvant
- un traitement facile
- l'utilisation d'une quantité limitée de catalyseur
- un temps de réaction court.

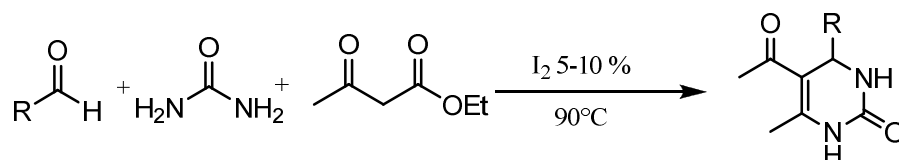


Schéma I.47 DHPMs catalysés par I₂

Haijun Qu et coll. Ont rapporté une synthèse efficace de dihydropyrimidinones catalysées par l'iode moléculaire à partir de simples urées, alkylaldéhydes et arylaldéhydes simples et facilement disponibles. Un progrès significatif a été obtenu avec une étendue de substrat extrêmement large, donnant aux DHPM correspondants des rendements raisonnables dans des conditions réactionnelles douces.⁹⁰

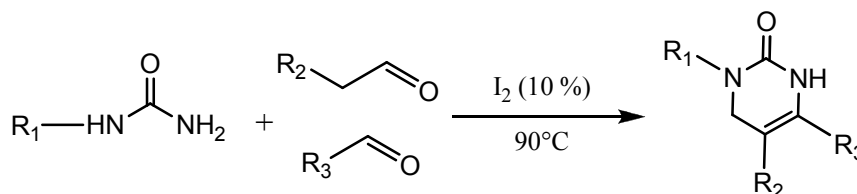


Schéma I.48 DHPMs catalysés par I₂

I.6.11. Autres catalyseurs utilisés dans la préparation des DHPMs:

Ni₂O

Jaggi Lal et ses collaborateurs ont signalé la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -one utilisant de l'oxyde de nickel (II) dans des conditions sans solvant et avec des irradiations par micro-ondes. Cela conduit à un excellent rendement. La formation du produit se produit plus rapidement sous irradiation micro-ondes. L'acétonitrile a été considéré comme le meilleur solvant. Dans la méthode actuelle, le catalyseur à base d'oxyde de nickel est peu coûteux, facilement disponible, efficace, recyclable, réutilisable et écologique.⁹¹

⁸⁹ Kataki D., Chakraborty P., Sarmah P., Phukan P. *Indian J. Chemical Tech.* **2006**, 13, 519-521.

⁹⁰ Haijun Qu, Xuejian Li, Fan Mo, and Xufeng Lin. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2846-2851.

⁹¹ Lal J., Sharma M., Sahu P. K., Agarwal D. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. India, Sect A Phys. Sci.* **2013**, 83(3), 187.

L'argile de Bromurecetyltriméthylammonium

Soheil Sayyahi et ses collaborateurs⁹² ont décrit l'utilisation de l'argile modifiée au CTAB (bromure de cetyltriméthylammonium) comme catalyseur efficace dans la synthèse de 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H) -ones dans l'eau. Cette méthodologie respectueuse de l'environnement offre de nombreux avantages. en tant que méthode écologique, procédure rentable, temps de réaction court, mise en oeuvre facile, récupération, possibilité de réutilisation de catalyseur hétérogène et rendement élevé des produits.

H₂SO₄-Silica

Seied Ali Pourmousavi et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse d'une réaction de condensation à trois composants d'aldéhydes, de composés 1,3-dicarbonyle et d'urée en utilisant du H₂SO₄-Silice comme catalyseur dans des conditions sans solvant, afin d'obtenir le composé correspondant. dihydropyrimidin-2 (1H) -one (thione) avec des rendements élevés. Contrastant avec les conditions de réponse traditionnelles de Biginelli, cette nouvelle technique a de manière fiable l'avantage de donner de bons rendements.⁹³

Amberlyst 15

Srinivasa Rao Jetti et ses collaborateurs ont signalé une méthodologie simple, efficace, respectueuse de l'environnement et améliorée pour la synthèse de 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -ones sur Amberlyst15 DRY comme catalyseur avec d'excellents rendements. non toxique, thermiquement stable et bon marché Amberlyst 15DRY, en tant que catalyseur hétérogène recyclable et réutilisable, simplifie le processus avec un peu de déchets chimiques. Parmi les divers catalyseurs acides solides, Amberlyst 15 DRY s'est avéré le catalyseur le plus efficace en termes de temps de réaction, de rendement et de facilité de traitement.⁹⁴

Mg/Fe hydrotalcite

K. S. Badheb et coll. ont décrit un procédé de synthèse des DHPMs en utilisant le Mg/Fe hydrotalcite comme base catalytique hétérogène dans des conditions sans solvant et sous une température de 55°C. ce catalyseur présente l'avantage d'être non-toxique, réutilisable et non couteux par rapport à d'autres protocoles.⁹⁵

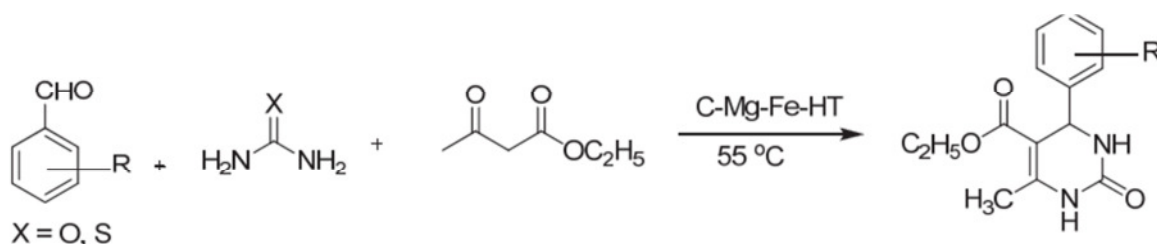


Schéma I.49 DHPMs catalysés par Mg/Fe hydrotalcite

⁹² Sayyahi, S. Jahanbakhshi S., Hindawi Z.D. *Publishing Corporation Journal of Chemistry*, **2013**, Article ID 605324, 5 pages.

⁹³ Pourmousavi, S. A., Hasani, M. *E-Journal of Chemistry*, **2011**, 8, 462-66.

⁹⁴ Jetti, S. R., Verma, D., Jain, S. *International Scholarly Research Network ISRN Organic Chemistry* **2012**, Article ID 480989, 8 pages.

⁹⁵ Vijay, V. D., Keshav, S. B., Swapnil, K. K. *Current Chemistry Letters* **2017**, 6, 77-90.

Réaction de Biginelli sans solvant et sans catalyseur

Une réaction de Biginelli sans solvants ni catalyseurs a été développée d'aldéhydes aliphatiques pour la synthèse de 4-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones utiles. La réaction peut être effectuée en une seule étape « *one-pot* » dans des conditions douces avec des aldéhydes aliphatiques et des b-céto-esters aliphatiques pour donner des 4-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-2- (1H) -ones avec des rendements de bons à excellents.⁹⁶

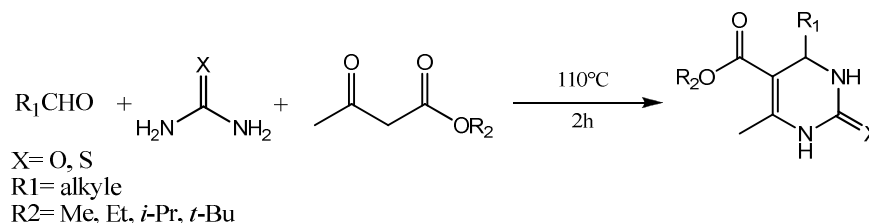


Schéma I.50 DHPMs préparés sans catalyseur

Conclusion :

Cette brève bibliographie nous montre l'intérêt qu'ont pris les composés de Biginelli ou les DHPM pendant plus d'un siècle. Ces produits ont prouvé une grande efficacité vue leurs propriétés pharmacologiques importantes. Aussi, les protocoles de synthèse des DHPM ont connu beaucoup de développement, afin de trouver des conditions optimales et nouvelles approches de synthèse. Plusieurs types de catalyseurs ont été employés dans ce but. A notre part, nous voulons donner notre contribution dans ces travaux, en valorisant certains produits, tel que l'acide o-sulfanilique, afin de prouver son utilité comme catalyseur dans ce type de réactions multicomposants.

⁹⁶ Chuanpin, Zou et al. *Chemistry Select* **2017**, 2, 8253–8255.

Dans la deuxième étape, on a évalué la quantité du catalyseur à utiliser dans la réaction, et qui a les valeurs de : 10%, 20%, et 30%. Les rendements obtenus sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau I.2 Estimation de la quantité du catalyseur à utiliser

Entrée	OSA (mole %)	Temps (min)	Rendement %
1	10	30	72
2	20	26	80
3	30	22	89

Dans la troisième étape on a aussi évalué l'effet de la température sur la réaction. Les meilleurs résultats ont été obtenus quand la réaction se déroule à 100°C.

Tableau I.3 Effet de la température sur la réaction

Entrée	OSA (mole %)	Température (°C)	Temps (min)	Rendement %
1	20	80	26	80
2	30	80	22	89
3	20	100	15	91

Après avoir défini les conditions opératoires optimales, on a procédé à travailler dans ces conditions pour préparer une série de dihydropyrimidinones/thiones, en utilisant différents aldéhydes aromatiques substitués, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée ou la thiourée, et en présence de 20 mole % de l'acide *o*-sulfanilique. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau I.4 Série des DHPMs synthétisés

Entrée	Produit	Ar	X	Temps (min)	Rdt (%)	Pf (°C)		Réf.
						mes.	lit.	
1	4a	C ₆ H ₅	O	15	91	204-206	206-208	82
2	4b	2-ClC ₆ H ₄	O	18	87	215-217	216-218	95
3	4c	4-BrC ₆ H ₄	O	20	89	213-215	212-214	51
4	4d	2-NO ₂ C ₆ H ₄	O	21	79	203-205	205-207	95
5	4e	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	O	22	88	200-202	203-205	82
6	4f	2-OHC ₆ H ₄	O	18	89	201-203	199-201	97
7	4g	4-CH ₃ C ₆ H ₄	O	23	90	210-212	213-215	51
8	4h	CH=CHC ₆ H ₅	O	23	87	223-225	225-227	51
9	4i	4-OH-3-OCH ₃ -C ₆ H ₃	O	21	90	229-231	231-233	98
10	4j	C ₆ H ₅	S	25	89	205-207	208-210	97

⁹⁷ Prasad, B. D., Girija, S. V., Ramana, H., Devilal, J., Srinivasa, Rao A. *Pharmacologia*, **2016**, 7(5), 256-263.

⁹⁸ Kamali, M. K., Shockravi, A., Saghafi Doost M., Hooshmand S.E. *Cogent Chemistry*, **2015**, 1, 1081667.

Tableau I.4 (Suite)

Entrée	Produit	Ar	X	Temps (min)	Rdt (%)	Pf (°C)		Réf
						mes.	lit.	
11	4k	2-ClC ₆ H ₄	S	28	85	215-217	216-218	98 ⁹⁹
12	4l	2-OHC ₆ H ₄	S	24	87	218-220	220-222	97
13	4m	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	S	26	84	148-150	150-152	82

Afin d'avoir les rendements optimaux, on a utilisé les réactifs en quantités proportionnelles de 1/1.5/2/0.2 de benzaldéhyde, d'acétoacétate d'éthyle, d'urée (ou thiourée) et de OSA.

Selon les résultats obtenus au cours de ce travail, on constate que nos produits sont en accord avec les produits de Biginelli préparés avec différents protocoles cités dans la littérature, et les effets du catalyseur et des solvants sont remarquables.

Tous les produits, dans toutes les réactions, ont été récupérés par simple filtration après refroidissement et lavage, ce qui rend le protocole *écopropre*.

Mécanisme

Le mécanisme qui gere cette réaction est présenté sur le schéma suivant.

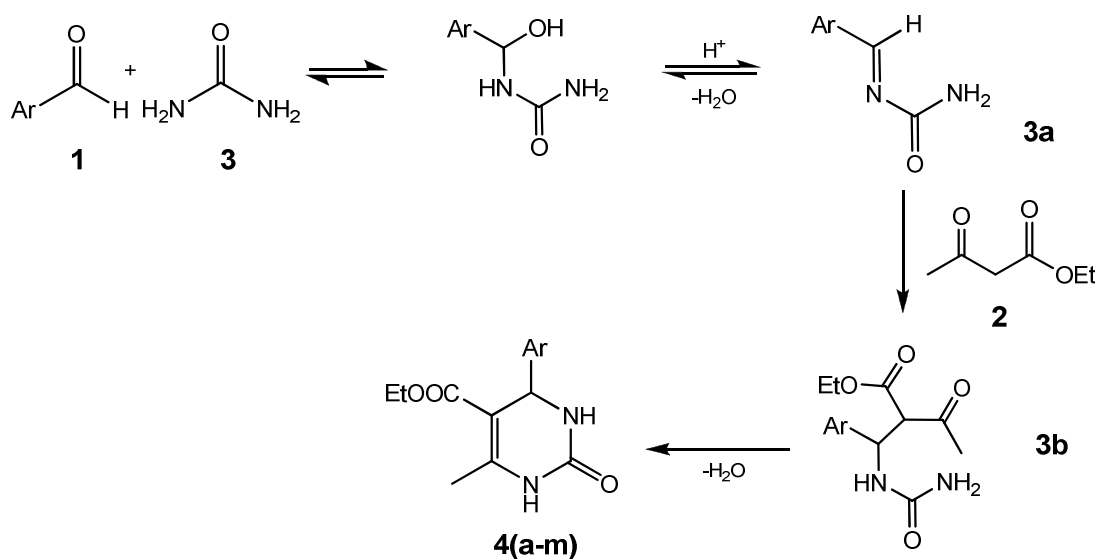


Schéma I.52 Mécanisme de la réaction de préparation des DHPMs

Ce mécanisme comprend la formation d'une acylamine **3a** (formée *in situ* entre l'aldéhyde **1** et l'urée **3**, et qui réagit avec le composé du méthylène activé **2** par l'acide, puis une cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire **3b** ; suivie par l'élimination d'une molécule d'eau, ce qui donne enfin les dihydropyrimidinones désirées.

⁹⁹ Min Zhang, Yi-Qun Li, *Synthetic Communications* **2006**, 36(7), 835-841.

Les structures des produits préparés ont été bien confirmées par les résultats des méthodes spectroscopiques RMN ^1H et IR, et sont en accord avec les produits Biginelli de la bibliographie.

Les groupements amines N1 et N3 des produits préparés (**a-l**) présentent des signaux singulets vers 9.12-10.10 ppm et 7.66-8.39 ppm pour le noyau dihydropyrimidinone/thione.

Un singulet relatif au proton H4 résonne avec une valeur entre 4.61-5.80 ppm. Le groupement méthyle sur le noyau donne un singulet entre 1.89-2.30 ppm.

Le groupement méthyle de la fonction ester donne un triplet entre 0.96-1.18 ppm, et le groupement méthylène résonne avec un quadruplet entre 3.87-4.16 ppm.

Dans les spectres infrarouges des dihydropyrimidinones, on remarque les bandes caractéristiques du noyau DHPM des liaisons NH, qui apparaissent vers 3460 et 3080 cm^{-1} . Le groupement carbonyle C=O de la fonction ester sort autour de 1700 cm^{-1} . L'autre groupement C=O de la fonction amide présente une bande vers 1650 et 1600 cm^{-1} , et pour les dihydropyrimidinone le groupement C=S sort autour de 1520 cm^{-1} .

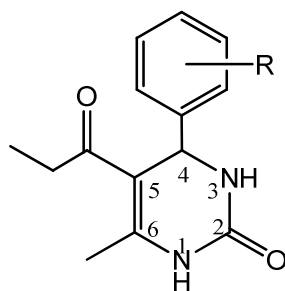


Tableau I.5 Données RMN ^1H (déplacements chimiques en ppm) des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones

Produit	Sub Ar	X	Noyau DHPM			Ar	CH ₃	Ester	
			N1H	N3H	C4H			OCH ₂	CH ₃
4a	H	O	9.23	7.77	5.18	7.27-7.32	2.27	3.97	1.09
4b	2-Cl	O	9.28	7.71	5.62	7.22-7.46	2.30	3.91	1.01
4c	4-Br	O	9.33	7.80	5.14	7.20-7.53	2.23	3.98	1.09
4d	2-NO ₂	O	9.37	7.66	5.80	7.45-7.96	2.29	3.87	0.96
4e	4-OCH ₃	O	9.17	7.69	5.11	6.86-7.18	2.25	3.97	1.10
4i	4-OH-3-OCH ₃	O	9.15	7.67	5.09	6.62-6.82	2.26	3.99	1.11
4k	2-Cl	S	9.12	7.69	4.61	6.69-7.29	1.89	4.16	1.18
4l	2-OH	S	10.10	8.39	5.09	6.71-7.06	2.18	3.96	1.18

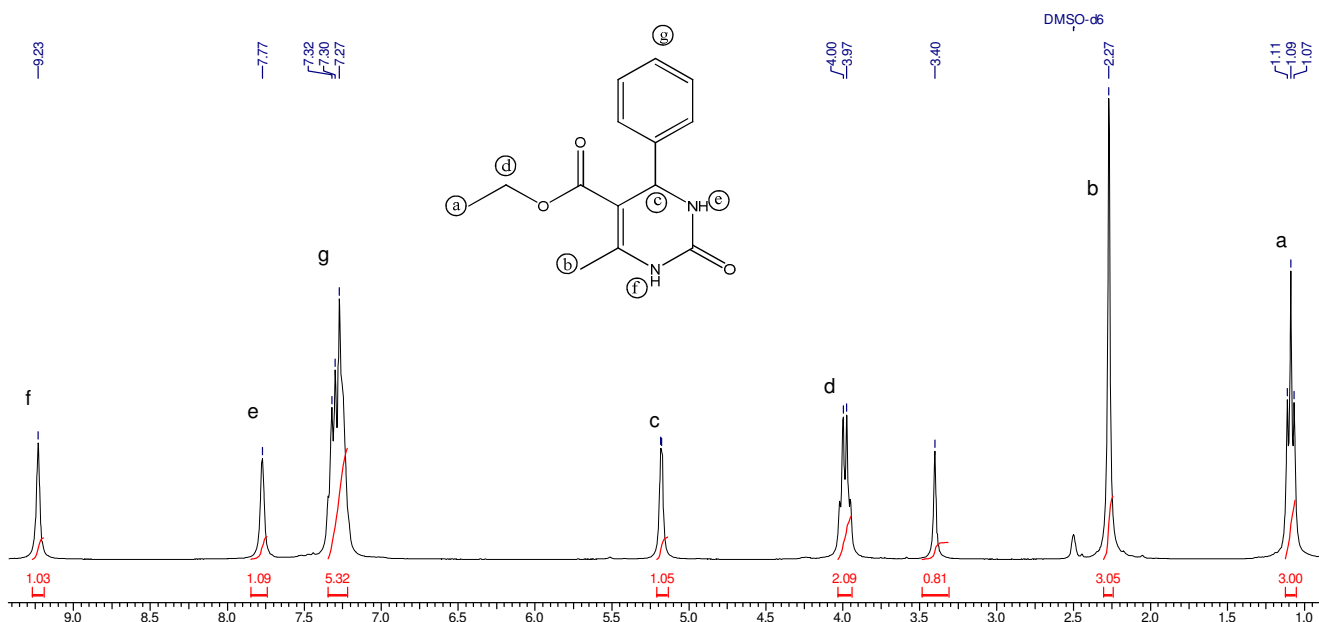


Fig I.32 Spectre RMN ^1H du produit ethyl 6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (**4a**)
(Spectre détaillé dans l'annexe)

I.8. Conclusion

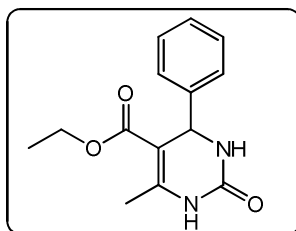
Les produits de Biginelli ou les DHPM présentent une classe importante des composés hétérocycliques obtenus par des réactions à multicomposants. Dans ce chapitre, nous avons montré leur importance pharmacologique tant qu'agents antimicrobiens, anti-inflammatoires, bloqueurs de canaux calcium, antihypertensifs, ...etc. ainsi que les différentes voies de préparation selon le concept de réactions multicomposants. Des résultats ont été obtenus, au cours de ce chapitre, concernant la synthèse de quelques dérivés de dihydropyrimidinones DHPM's en utilisant la réaction de Biginelli, par la mise en valeur d'un nouveau catalyseur, l'acide *o*-sulfanilique, qui a prouvé son efficacité à 20% mole dans des conditions sans solvant, temps court et avec de bons rendements.

I.9. Partie expérimentale

Mode opératoire générale

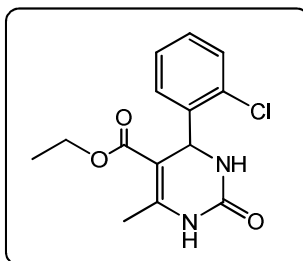
On fait réagir ensemble un mélange de (1mmole) de l'aldéhyde, (1mmole) de l'acetoacetate d'éthyle, (2mmole) de l'urée, et (20% mole) de l'acide *o*-sulfanilique (OSA), dans un milieu sans solvant et sous une température de 100°C. La réaction est suivie par CCM. En fin de réaction, le mélange est refroidi, filtré puis lavé à l'eau glacée plusieurs fois. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol. L'identification des produits se fait par point de fusion, IR et RMN ¹H.

ethyl 6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4a) :



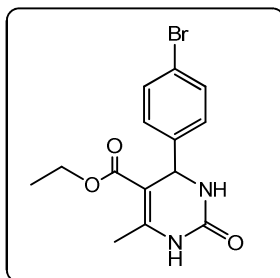
Pf. 204– 206 °C; IR (KBr) $\nu = 3117, 1701, 1648, 1222 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.23 (s, 1H, NH), 7.77 (s, 1H, NH), 7.32–7.27 (m, 5H, Ar), 5.18 (s, 1H, CH), 3.97 (q, $J = 7.05 \text{ Hz}$, 2H, CH₂), 2.27 (s, 3H, CH₃), 1.09 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH₃).

Ethyl 6-methyl-2-oxo-4-(2-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate(4b):



Pf. 215– 217 °C; IR (KBr) $\nu = 3353, 3235, 3117, 2978, 1697, 1644 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.28 (s, 1H, NH), 7.71 (s, 1H, NH), 7.22–7.46 (m, 4H, Ar), 5.62 (d, $J = 2.68$, 1H, CH), 3.91 (q, $J = 7.05 \text{ Hz}$, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.01 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH₃).

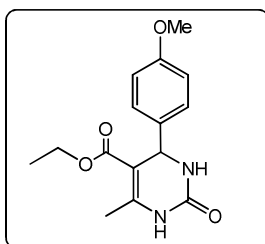
Ethyl 6-methyl-2-oxo-4-(4-bromophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate(4c):



Pf. 213 – 215 °C; IR (KBr) $\nu = 3429, 3260, 3130, 2980, 1700, 1647, 1458 \text{ cm}^{-1}$; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.33 (s, 1H, NH), 7.80 (s, H, NH), 7.53 (d, $J = 8.40 \text{ Hz}$, 2H, Ar), 7.20 (d, $J = 8.41 \text{ Hz}$, 2H,

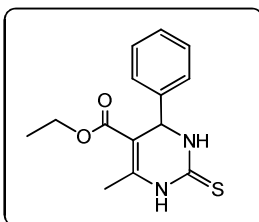
Ar), 5.14 (d, $J = 3.15$ Hz, 1H, CH), 3.98 (q, $J = 7.08$ Hz, 2H, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

ethyl 4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (4e) :



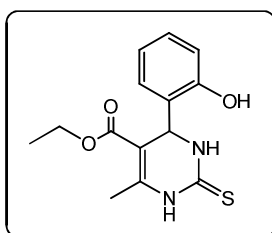
Pf. 200 – 202 °C; IR (KBr): 3240, 3100, 1710, 1650 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.17 (s, 1H, NH), 7.69 (s, 1H, NH), 6.86–7.18 (m, 4H, Ar), 5.11 (d, $J = 2.68$, 1H, CH), 3.97 (q, $J = 7.05$ Hz, 2H, CH₂), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

Ethyl 4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate(4j):



Pf. 205-207°C; IR (KBr) $\nu = 3450, 3140, 2860, 1655, 1620, 1720, 1275$ cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.12 (s, 1H, NH), 7.69 (s, 1H, NH), 6.69–7.29 (m, 4H, Ar), 4.61 (d, $J = 2.68$, 1H, CH), 4.16 (q, $J = 7.05$ Hz, 2H, CH₂), 1.89 (s, 3H, CH₃), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

Ethyl 4-(2-hydroxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate(4l):



Pf. 218-220 °C; IR (KBr) $\nu = 3280-3080, 1722, 1600, 1501$ cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8.39 (s, 1H, OH), 10.10 (s, 1H, NH), 9.53 (s, 1H, NH), 6.71–7.06 (m, 4H, Ar), 5.09 (d, $J = 2.68$, 1H, CH), 3.96 (q, $J = 7.05$ Hz, 2H, CH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

Bibliographie

- 1) Bienayme, H., Hulme, C., Odon, G., Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321–3329.
- 2) Biginelli, P. *Gazz. Chem. Ital.* **1893**, 23, 360-416.
- 3) (a) Dömling, A., Wang, W., Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083. (b) Merugu, R., Garimella, S., Balla, D., Sambaru, K. *Int. J. Pharm Tech Res.* **2015**, 8(6), 88.
- 4) (a) Slobbe, P., Ruijter, E., Orru, R. V. A. *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 1189. (b) Selvam, T. P., James, C. R., Dniandev, P. V., Valzita, S. K. *Res. Pharm.* **2012**, 2, 1.
- 5) Oliverio, M., Costanzo, P., Nardi, M., Rivalta, I., Procopio, A. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, 2, 1228.
- 6) Alvim, H. G. O, Lima, T. B., de Oliveira, A. L., de Oliveira, H. C. B., Silva, F. M., Gozzo, F. C., Souza, R. Y., Da Silva, W. A., Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3383.
- 7) (a) Mazhukina, O. A., Platonova, A. G., Fedotova, O. V., Reshetov, P. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1278. (b) Sharma, R., Jadav, S. S., Yasmin, S., Bhatia, S., Khalilullah, H., Ahsan, M. J. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 636.
- 8) (a) Kurmach, M. N., Ryabitskiy, A. B., Britsun, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 49, 1770. (b) Oliverio, M., Costanzo, P., Nardi, M., Rivalta, I., Procopio, A. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, 2, 1228.
- 9) (a) Hajipour, A. R., Ghayeb, Y., Sheikhan, N., Ruoho, A. E. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 2226. (b) Alvim, H. G. O., de Lima, T. B., de Oliveira, H. C. B., Gozzo, F. C., de Macedo, J. L., Abdelnur, P. V., Silva, W. A., Neto, B. A. D. *ACS Catal.* **2013**, 3, 1420.
- 10) Salomom, M., Osnaya, R., Gomez, L., Arroyo, G., Delgado, F., Miranda, R. *Rev. Socied. Quim. Mexico* **2001**, 45, 206.
- 11) Li, J.-T., Han, J.-F., Yang, J.-H., Li, T.-S. *Ultrasonics Sonochem.* **2003**, 10, 119.
- 12) (a) Flores-Conde, M. I., Reyes, L., Herrera, R., Rios, H, Vazquez, M. A., Miranda, R., Tamariz, J., Delgado, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, 13, 2590. (c) Kaur, N. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 1145.
- 13) Nilson, B. L., Overman, E. L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7706.
- 14) Atwal, K.S., Rovnyak, G.C., Kimball, S.D., Floyd, D.M., Moreland, S., Swanson, B.N., Gougoutas, J.Z., Schwartz, J., Smillie, K.M., Malley, M.F. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2629.
- 15) Milcent
- 16) Kappe, C.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043.
- 17) Folkers, K. , Johnson, T.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 3784.
- 18) Sweet, F.S., Fissekis, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8741.
- 19) Kappe, C.O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.
- 20) Kappe, C.O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.
- 21) Harikrishnan, P.S., Rajeh, S.M., Perumal, S., Al mansour, A.I. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1076.
- 22) Akhaja T.N., Raval J.P., *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 4(6), 5573-5579.

- 23) Malani K., Thakkar S.S., Thakur M.C., Ray A., Doshi H., *Bioorg Chem.*, **2016**, 6(8), 265-274.
- 24) Attri P., Bhatia R., Gaur J., Arora B., Gupta A., Kumar N., Choi E.H. *Arab. J. Chem.*, **2017**, 10, 206-214.
- 25) Desai N. C., Vaghani H. V., Patel B. Y., Karkar Indian T. J. *J Pharm Sci* **2018**, 80(2), 242-25.
- 26) Lal, J., Gupta, S.K., Thavaselvam, D., Agarwal, D.D., *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 2872-2876.
- 27) Manos-Turvey, A., Al-Ashtal, H.A., Needham, P.G., Hartline, C.B., Prichard, M.N., Wipf, P., Brodsky, J.L. *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **2016**, 26, 5087-5091.
- 28) Kaoukabia H B., Kabric Y., Curtic C., Taourirtea M., Rodriguez-Ubisd J. C., Snoecke R., Andreie G., Vanellec P., Lazrekb H. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2018**, 15(5), 772-781.
- 29) M.A. Bhat, A. Al-Dhfyhan, M.A. Al-Omar, *Molecule*, **2016**, 21, 1746.
- 30) Nenad Janković et al. *Bioorganic Chemistry*, **2019**, 86, 569-582.
- 31) Jetti, S. R., Upadhyaya, A., Jain, S. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 4356–4366.
- 32) Rezaee, E., Hedayati, M., Rad, L.H., Shahhosseini, S., Faizi, M., Tabatabai, S.A. *Med. Chem. Comm.* **2016**, 7, 2128-2135.
- 33) Chikhale, R. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 6689-6713.
- 34) Lloyd, J., Finlay, H. J., Vacarro, W., Hyunh, T., Kover, A., Bhandaru, R., Yan, L., Atwal K., Conder, M. L., Jenkins-West, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1436–1439.
- 35) Jetti, S. R., Upadhyaya, A., Jain, S. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 4356–4366.
- 36) İ. S. Zorkuna , S. S. Semra, Ç. K. Erolb *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, 14(24), 8582-8589.
- 37) Mokale, S. N., Shinde, S. S., Elgire, R. D., Sangshetti, J. N., Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4424–4426.
- 38) Mohamed, M. S., Awad, S. M., Zohny, Y. M., Mohamed, Z. M. *Pharmacophore* **2012**, 3, 62–75.
- 39) Bhalgat, C. M., Ali, M. I., Ramesh, B., Ramu, G. *Arab. J. Chem.* **2014**, 7, 986–993.
- 40) Chiang, A. N., Valderramos, J. C., Balachandran, R., Chovatiya, R. J., Mead, B. P., Schneider, C., Bell, S. L., Klein, M. G., Huryn, D. M., Chen, X. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1527–1533.
- 41) Rashid, U. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 115, 230-244.
- 42) Dhumaskar, K.L., Meena, S.N., Ghadi, S.C., Tilve, S.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 2897-2899.
- 43) Bhalgat, C. M., Ali, M. I., Ramesh, B., Ramu, G. *Arab. J. Chem.* **2014**, 7, 986–993.
- 44) Gangwar, N., Kasana, V.K. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 4506-4511.
- 45) Barbosa, F.A.R., Canto, R.F.S., Saba, S., Rafique, J., Braga, A.L. *Bioorg Med. Chem.*, **2016**, 2(4), 5762-5770.
- 46) Lacotte, P., Buisson, D.-A., Ambroise, Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 6(2), 722-727.
- 47) Wan, J. P., Pan, Y. *J. Chem. Commun.* 2009, 19, 2768–2770.

- 48) Kushnir, O. V., Voloshchuk, O. N., Eften'eva, R. I., Marchenko, M. M., Vovk, M. V. *Pharm.Chem. J.* 2014, 48, 246–248.
- 49) Kim, J., Ok, T., Park, C., So, W., Jo, M., Kim, Y., Seo, M., Lee, D., Jo, S., Ko, Y., Choi, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 2522–2526.
- 50) Bigdeli, M.A., Gholami, G., Sheikhhosseini, E. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 22, 903.
- 51) Karimi-Jaberi, Z., Sadegh Moaddeli, M., *ISRN Organic Chemistry*, vol. **2012**, Article ID 474626, 4 pages, <https://doi.org/10.5402/2012/474626>.
- 52) Ming Shu, Wu, X.Z., Zhang S. *Afr. J. Chem.*, **2010**, 63, 224–226.
- 53) Marcelo G. M. D'Oca *J. Braz. Chem. Soc.*, **2018**, 29(11), 2342-2349.
- 54) Pai, N., Waghmode, K., Khandekar, D. *Asian Journal of Chemistry* **2011**, 23(12), 5217-5219.
- 55) Soumyanarayanan, U., Bhat, V. G., Kar, S. S., Mathew, J. A. *Org. Med. Chem. Lett.* **2012**, 2, 1–11.
- 56) Kim, J., Ok, T., Park, C., So, W., Jo, M., Kim, Y., Seo, M., Lee, D., Jo, S., Ko, Y., Choi, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2522–2526.
- 57) Blackburn, C., Guan, B., Brown, J., Cullis, C., Condon, S. M., Jenkins, T. J., Peluso, S., Ye, Y., Gimeno, R. E., Punreddy, S., Sun, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 3504–3509.
- 58) a) Chitra, S., Pandiarajan, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2222–2224. b) Chitra, S., Devanathan, D., Pandiarajan, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 367–371.
- 59) Lacotte, P., Buisson, D. A., Ambroise, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 722–727.
- 60) Wan, J. P., Pan, Y. *J. Chem. Commun.* 2009, 19, 2768–2770.
- 61) Kim, J., Park, C., Ok, T., So, W., Jo, M., Seo, M., Kim, Y., Sohn, J. H., Park, Y., Ju, M. K. Kim, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 2119–2124.
- 62) Bose, D.S., Fatima, L., Mereyala, H.B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 587.
- 63) Crespo, A. et al. *Med. Chem. Lett.* 2013, 4, 1031–1036.
- 64) Kim, J., Ok, T., Park, C., So, W., Jo, M., Kim, Y., Seo, M., Lee, D., Jo, S., Ko, Y., Choi, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 2522–2526.
- 65) Fei Zhao, Xiuwen Jia, Pinyi Li, Jingwei Zhao, Jun Huang, Honglian Li and Lin Li *Molecules* **2017**, 22, 1503, doi:10.3390/molecules22091503.
- 66) Anil B Chidrawar, *Der Pharma Chemica*, **2017**, 9(15), 86-88
- 67) Lu, J., Bai, Y., Xang, Z., Yang, B., Ma, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9075.
- 68) Haixin Yuan, Kehua Zhang, Jingjing Xia, Xianhai Hu, Shizhen Yuan, *Cogent Chemistry* **2017**, 3, 1318692.
- 69) Pramod Kulkarni, *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **2016**, 15(1), 71-78.
- 70) Debache, A., Boumoud, B., Amimour, M., Belfaitah, A., Rhouati, S., Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5697.

- 71) Maardasi, M., Mohammadi, M. K., *International Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2016**, 6(1), 56-68.
- 72) Nasr-Esfahani M, Montazerozohori M, Aghel-Mirrezaee M, kasha M. *Chill. J. Chem. Soc.* **2014**, 1, 2311-14.
- 73) Shamim, S., Khan, K. M., Salar, U., Ali, F., Lodhi, M. A., Taha, M, Khan F. A., Ashraf S., Ul-Haq Z., Ali M., Shahnaz P. *Bioorganic Chemistry* **2018**, 76, 37–52.
- 74) Parvez, A., Naziyanaz, P., Taibi, B. *Journal of Applied Chemistry*, vol. **2014**, Article ID 835758, 6 pages, 2014.
- 75) Kuraitheerthakumaran A., Pazhamalai S., Gopalakrishnan M. *Arabian Journal of Chemistry* **2016**, 9, S461–S465.
- 76) Rao, G. D., Anjaneyulu, B., Kaushik, M. P. *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 19–22.
- 77) Debache, A., Amimour, M., Belfaitah, A., Rhouati, S., Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6119.
- 78) Zhang, Y., Xiaomei, B., Huang, Z.J., Liu, C. *Molecules*, **2015**, 20, 3811-820.
- 79) Dhanaji, V. J., Umesh, R. P., Aparna, A. M., Jyotirling, R. M., Ramrao, A. M., *J. Chem. Sci.* Vol. **2011**, 123(5), 645–655.
- 80) Upendra, K. S., Rajesh, K., Nandini, S., Arun, K. S., *Amino Acids* **2013**, 44, 1031–1037.
- 81) Suresh Saini, A., Kumar, D., Sandhu, J. S. *Green. Chem. Lett. Rev.* **2009**, 2, 29.
- 82) Manisha, M. K., Nandkishor, D. G., Nikita, V. A. *Ind. J. chem.* **2015**, 54B, 671-675.
- 83) Slimi, H., Moussaoui, Y., Bensalem, R. *Journal de la Société Chimique de Tunisie* **2012**, 14, 1-5.
- 84) Kefayati, H., Mirfarhadi, S.M., Kazemi-Rad, R. *J. Chin. Chem. Soc.* **2015**, 62, 107-111.
- 85) Marta Pineiro et al. *Current Microwave Chemistry* **2014**, 1, 119-134.
- 86) Baghernejad, B., Khorshidi, M. *Bull. Chem. Soc. Ethiopia* 2013, 27, 309–314.
- 87) Kolvari, E., Koukabi, N., Armandpour, O. *Tetrahedron* **2014**, 70, 1383-1386.
- 88) Safari, J. & Gandomi-Ravandi, S. *J. Iran. Chem. Soc.* **2015**, 12, 147.
- 89) Katak D., Chakraborty P., Sarmah P., Phukan P. *Indian J. Chemical Tech.* **2006**, 13, 519-521.
- 90) Haijun Qu, Xuejian Li, Fan Mo, and Xufeng Lin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2846–2851
- 91) Lal J., Sharma M., Sahu P. K., Agarwal D. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. India, Sect A Phys. Sci.* **2013**, 83(3), 187.
- 92) Sayyahi, S. Jahanbakhshi S., Hindawi Z.D. *Publishing Corporation Journal of Chemistry*, **2013**, Article ID 605324, 5 pages. <http://dxdoiorg/101155/2013/605324>.
- 93) Pourmousavi, S. A., Hasani, M. *E-Journal of Chemistry*, **2011**, 8, 462-66.
- 94) Jetti, S. R., Verma, D., Jain, S. *International Scholarly Research Network ISRN Organic Chemistry* **2012**, Article ID 480989, 8 pages.
- 95) Vijay, V. D., Keshav, S. B., Swapnil, K. K. *Current Chemistry Letters* **2017**, 6, 77–90.
- 96) Chuanpin, Zou et al. *Chemistry Select* **2017**, 2, 8253–8255.

- 97) Prasad, B. D., Girija, S. V., Ramana, H., Devilal, J., Srinivasa, Rao A. *Pharmacologia*, **2016**, 7(5), 256-263.
- 98) Kamali, M. K., Shockravi, A., Saghafi Doost M., Hooshmand S.E. *Cogent Chemistry*, **2015**, 1, 1081667.
- 99) Min Zhang, Yi-Qun Li, *Synthetic Communications* **2006**, 36(7), 835-841.

Chapitre II

Synthèse des 1,4-dihydropyridines

(DHP)

II.1. Introduction

Dans les réactions multicomposants un nouveau produit est formé par réaction entre trois composés ou plus. Ce type de réactions répond fortement aux exigences d'un processus respectueux de l'environnement, avec moins d'étapes synthétiques et moins de consommation d'énergie et de production de déchets. De plus, ces réactions offrent l'avantage de la simplicité et de l'efficacité synthétique par rapport aux réactions chimiques multi-étapes¹. La synthèse de dérivés hétérocycliques d'acridinedione contenant des 1,4-dihydropyridines (1,4-DHP) représente un échantillon typique d'une réaction multicomposants.

Les acridines contenant un noyau 1,4-DHP sont connues depuis plus d'un siècle, ils ont une immense importance biologique et industrielle². Les acridines ont trouvé de nombreuses applications médicales, notamment en tant qu'inhibiteurs calciques³, agents antitumoraux et molécules anti-inflammatoires⁴. En raison de l'activité hautement spécifique des acridines en tant qu'agents bloquants des canaux calciques, leurs dérivés comme la nifédipine, la félodipine et l'amlodipine ont attiré beaucoup d'attention⁵. Par exemple, la nifédipine est devenue un médicament standard pour le traitement des maladies coronariennes⁶.

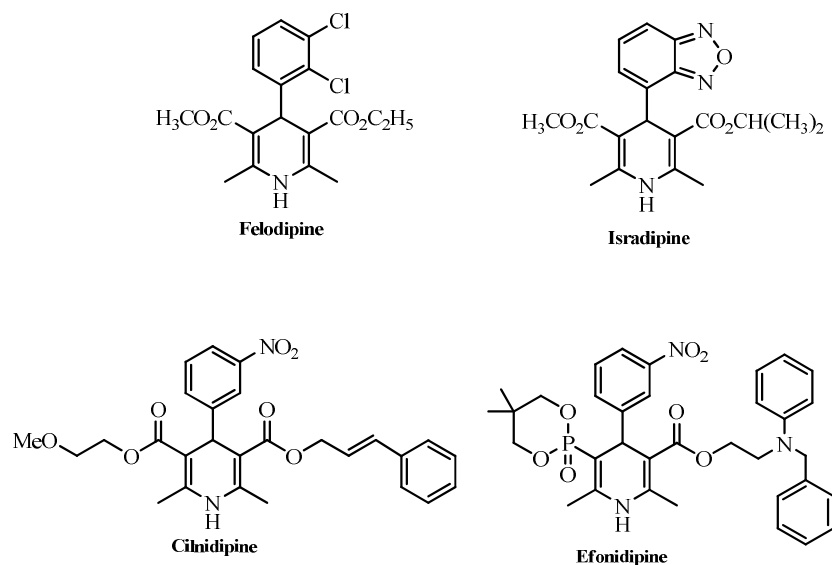


Fig II.1 Structure des bloqueurs des canaux calciques à base de dihydropyridines.

II.2. Importance médicale des 1,4-dihydropyridines :

La première synthèse de l'acridine (1,4-DHP) a été rapportée en 1881 par A Hantzsch⁷. (Schéma II.1) Il fallut 80 ans pour tester l'activité biologique de ces composés, et finalement Bossert

¹ Zarganes-Tzitzikas, T., Chandgude, A. L., and Damling, A. *Chem. Rec.* **2015**, 15(5), pp. 981–996.

² Dudognon Y., Rodriguez, J., Constantieux T., and Bugaut X. *European J. Org. Chem.* **2018**, (20), 2432–2442.

³ Bladen C. *et al. Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* **2015**, 467(6), pp. 1237–1247, 2015.

⁴ Gómez-Galeno, J. E., Hurtado, C., Cheng, J., Yardimci, C., Mercola, M., and Cashman J. R. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2018**, 28(20), pp. 3363–3367.

⁵ Park, Y.-J., Choi, J.-H., Lee, J.-H., Kwon, J.-S., Ahn, H.-J. and Kim, Y.-G. *J. Oral Med. Pain* **2017**, 42(1), 20–24.

⁶ Bisi, A., Micucci, M., Gobbi, S., Belluti, F., Budriesi, R., and Rampa, A. *Molecules* **2018**, 23(12), 1–14.

⁷ Hantzsch, A. *Ber.* **1881**, 14, 1637.

et Vater de Bayer AG ont obtenu l'acridine type 1,4-DHP synthétisé par la méthode de Hantzsch possédant une activité médicinale exceptionnelle⁸.

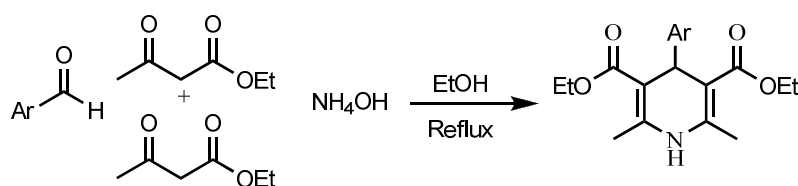


Schéma II.1 réaction de Hantzsch

Parmi les divers dérivés de l'acridine, les acridines avec le noyau 1,4-dihydropyridine (1,4-DHP) est considéré comme le constituant le plus important de ces molécules en raison de ses activités biologiques et a été reconnue comme médicament essentiel dans le traitement de l'angine et de l'hypertension⁸. Certains des dérivés de l'acridine sont commercialisés et il a été prouvé leur action pharmaceutique contre l'hypertension sanguine et diminue le passage des ions calcium à la cellule, cela se traduit par une relaxation des cellules musculaires et une diminution de la pression artérielle⁹.

Les médicaments à base d'acridine (1,4-DHP) peuvent être divisés en trois générations en fonction de leurs profils pharmacologiques et pharmacocinétiques où la nifédipine présente la première génération.

Plus de 30 ans après l'introduction de la nifédipine, de nombreux analogues d'acridine ont été synthétisés et plusieurs produits commerciaux de seconde génération sont apparus sur le marché avec une efficacité améliorée, une durée d'action plus lentes. Ces composés comprennent la nimodipine, la nisoldipine, la nitrendipine, l'amlodipine, la féléodipine, l'isradipine, la manidipine, la nicardipine et la nilvadipine¹⁰.

Les médicaments de troisième génération présentent une pharmacocinétique plus stable que ceux de deuxième génération. Des acridines (1,4-DHP) de deuxième et troisième génération sont à l'étude pour le traitement de l'hypertension, de l'angine de poitrine, de la cardiomyopathie hypertrophique. Ci-dessous, on trouve les différentes générations des médicaments à base d'acridine.

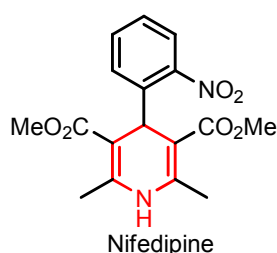


Fig II.2 Première génération des médicaments à base d'acridine

⁸ Pleiss U. J. *Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, 50(9), 818–830.

⁹ Sharma V. K., and Singh, S. K. *RSC Adv.*, **2017**, 7(5), 2682–2732.

¹⁰ Edraki, N., Mehdipour, A. R., Khoshneviszadeh, M., and Miri, R. *Drug Discov. Today* **2009**, 14(21), 1058–1066.

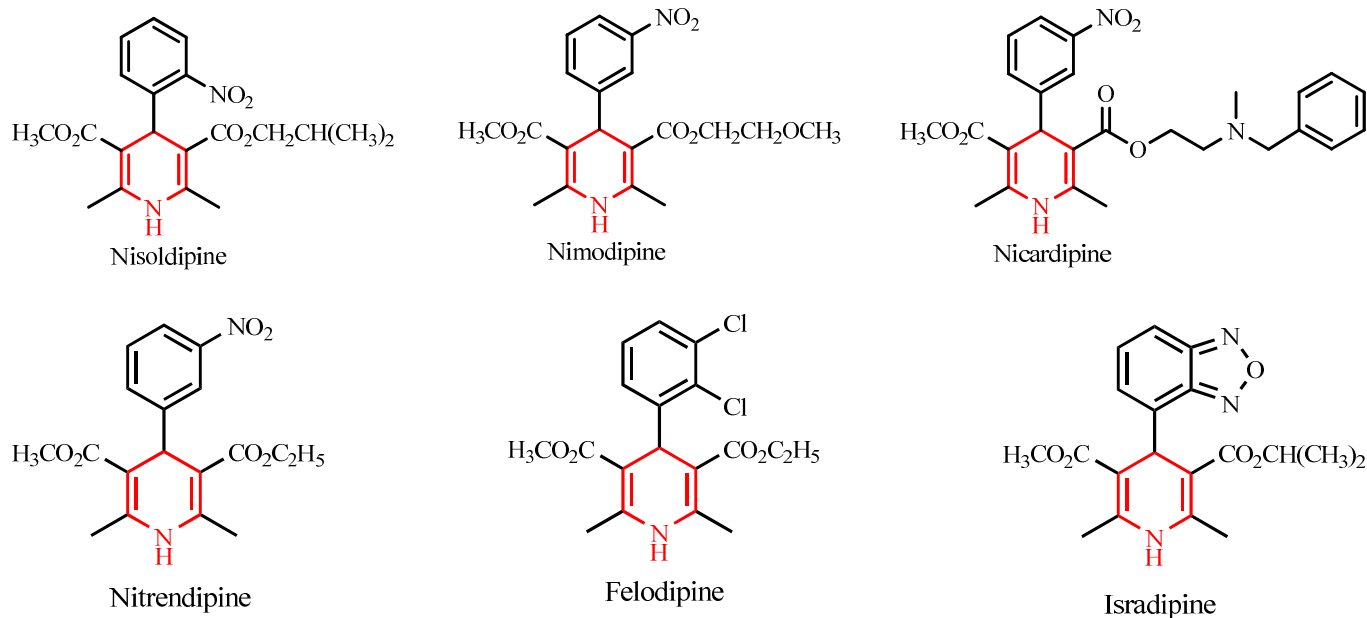


Fig II.3 Deuxième génération des médicaments à base d'acridine

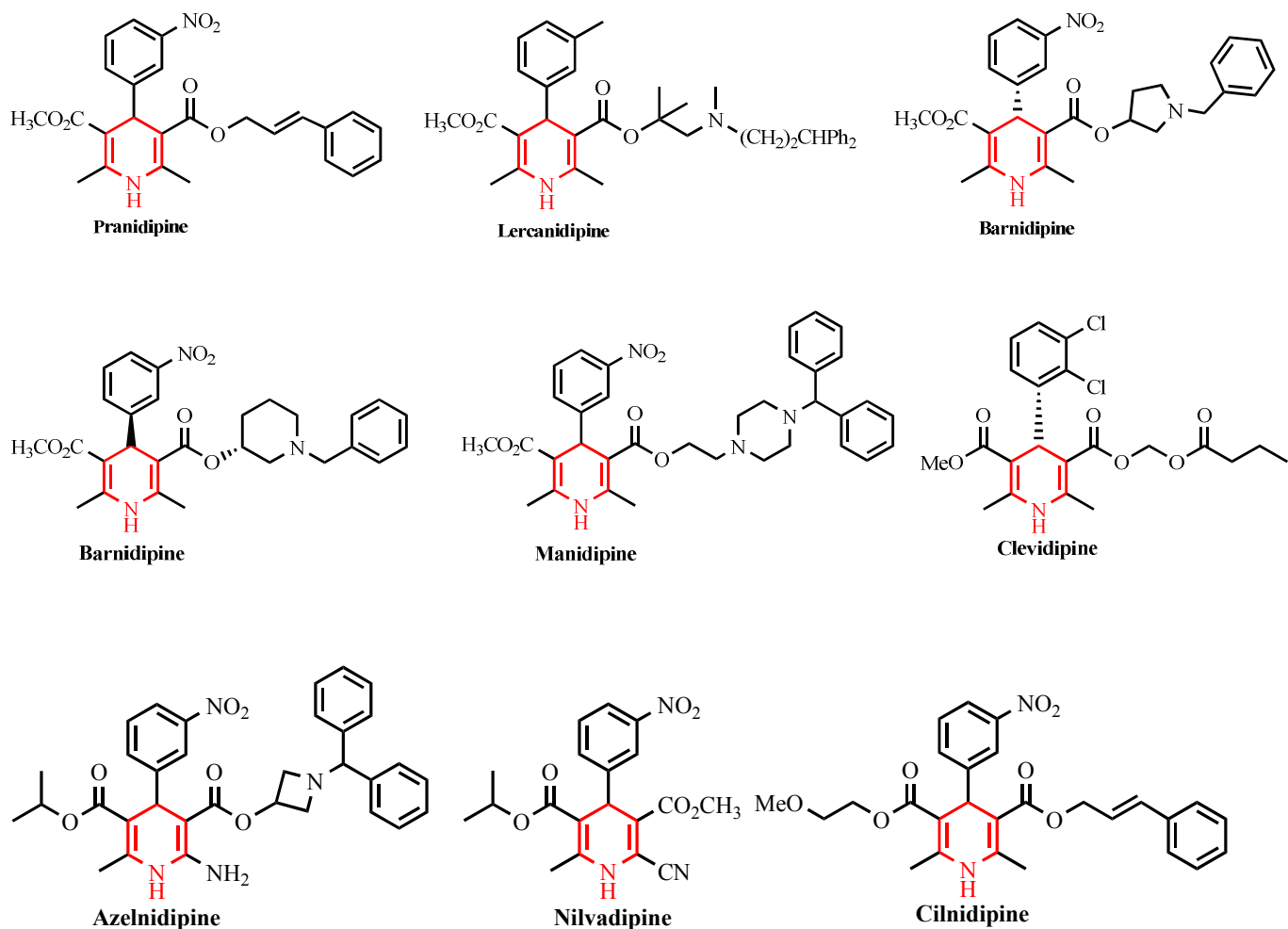


Fig II.4 Troisième génération des médicaments à base d'acridine

II.3. Méthodes de préparation des 1,4-DHP:

La réaction classique de Hantzsch est un procédé simple pour la synthèse des acridines, qui implique une condensation entre une unité d'aldéhyde, deux 1,3-dicétones et une amine catalysée par divers catalyseurs tels que l'acétate de 2-hydroxyéthylammonium¹¹, L-proline¹², [CMIM] [HSO₄]¹³, les nanoparticules de ZnO¹⁴, p-TsOH¹⁵, CAN¹⁶, Amberllyt-15¹⁷, acide p-toluènesulfonique¹⁸, acide alginique¹⁹, In(OTf)₃²⁰, NPs TPA / PAA²¹, silice-acide sulfurique²², ultrasons²³, liquides ioniques et irradiation par micro-ondes²⁴.

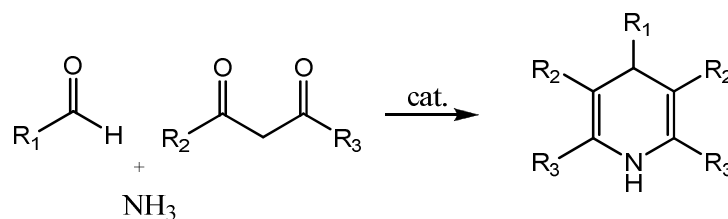


Schéma II.2 Synthèse classique de Hantzsch.

Ghose et coll. ont développé une méthode photochimique efficace pour la synthèse de acridines substituées. Ils ont décrit la condensation à trois composants du 2-méthoxybenzaldéhyde de l'acétoacétate d'éthyle et de l'ammoniac dans l'éthanol aqueux dans des conditions de lumière visible à température ambiante (Schéma II.3). Cette méthode minimise la formation des produits secondaires et nécessite moins de temps par rapport aux méthodes thermiques.²⁵

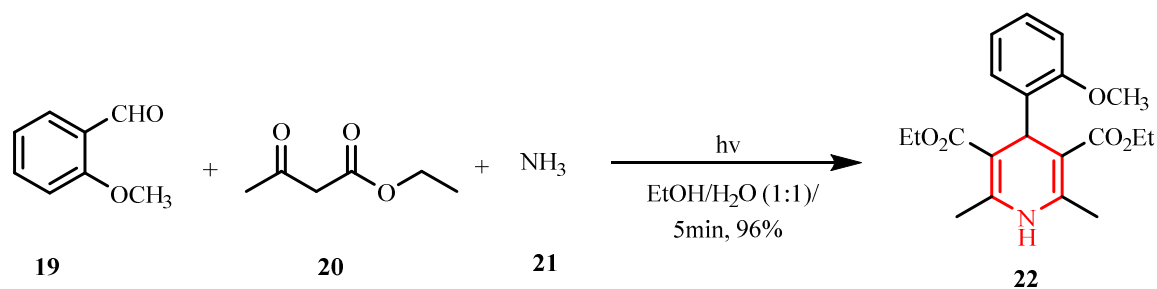


Schéma II.3 Synthèse de la 1,4-dihydropyridine en lumière visible.

¹¹ Bonacorso H. G. *et al. J. Fluor. Chem.*, **2005**, 126(9), 1384–1389.

¹² Poor Heravi M. R., and Mohammadi, P. *Agha Comptes Rendus Chim.* **2012**, 15(5), 448–453.

¹³ Kour, D., Patil, D. R., Deshmukh, M. B., Gupta, V. K., and Kant, R. *J. Crystallogr.* **2014**, 5, 1–8.

¹⁴ Nikpassand, M., Mamaghani, M., and Tabatabaeian, K. *Molecules* **2009**, 14(4), 1468–1474, 2009.

¹⁵ Jamalian, A., Miri, R., Firuzi, O., Amini, M., Moosavi-Movahedi, A. A., and Shafiee, A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, 8(4), 983–991, 2011.

¹⁶ Kidwai M., and Bhatnagar, D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51(20), 2700–2703.

¹⁷ Kaya, M., Yildirim, Y., and Çelik, G. Y. *Med. Chem. Res.* **2011**, 20(3), 293–299.

¹⁸ Putic, A., Stecher, L., Prinz, H., and Müller, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45(11), 5345–5352.

¹⁹ Marjani, A. P., Khalafy, J., and Mahmoodi, S. *General Papers ARKIVOC* **2016**, iii, 262–270.

²⁰ To, Q. H., Lee, Y. R., and Kim, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33(4), 1170–1176.

²¹ Nasr-Esfahani, M., Rafiee, Z., and Kashi, H. *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, 13(8), 1449–1461.

²² Mansoor, S. S., Aswin, K., Logaiya, K., and Sudhan, S. P. N. *J. Taibah Univ. Sci* **2014**, 8(3), 265–275.

²³ Sudha S., and Pasha, M. A. *The Scientific World Journal* **2013**, ID 930787, 1–7.

²⁴ Dougan, L., Tych, K. M., and Hughes, M. L. *Chemcomm* **2014**, 51, 800–803.

²⁵ Ghosh, S., Saikh, F., Das, J., and Pramanik, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54(1), 58–62.

Koukabi²⁶ et ses collaborateurs ont étudié la réaction du benzaldéhyde avec l'éthyle acétoacétate et de l'acétate d'ammonium en présence nanoparticules d'oxyde de fer Fe₂O₃ en tant que catalyseur acide de Lewis pour la synthèse des acridines dans des conditions de réaction modérée (**Schéma II.4**).

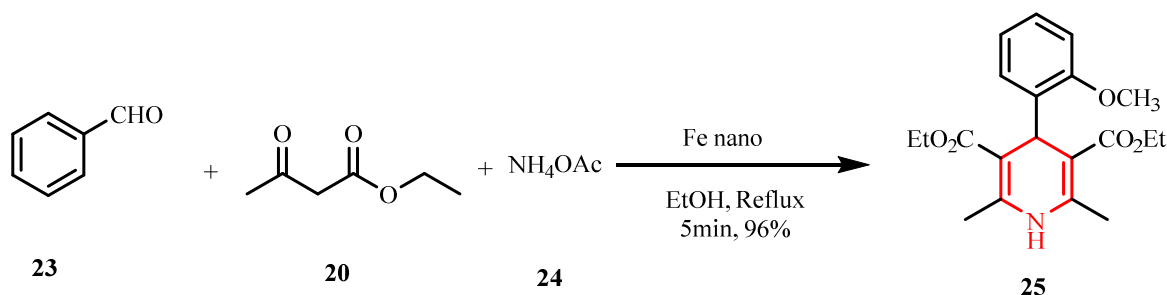


Schéma II.4 Réaction de Hantzsch sur nano-Fe₂O₃.

Kumar²⁷ et ses collaborateurs ont découvert l'efficacité catalytique du liquide ionique de nitrate de glycine (GlyNO₃) sous irradiation micro-ondes (MW) pour la synthèse multicomposante des acridines. (**Schéma II.5**) La réaction a été réalisée avec 2-thiophénecarboxaldéhyde, l'acétoacétate de méthyle et le carbonate d'ammonium dans le milieu éthanolique pour fournir de l'acridine à substituant thiophène.

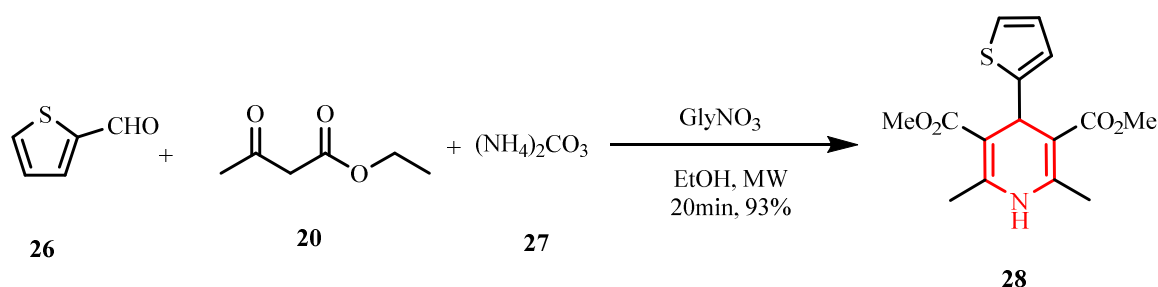


Schéma II.5 La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par un liquide ionique de nitrate de glycine.

Les dérivés d'acridines peuvent également être synthétisés sans utiliser aucun solvant avec un excellent rendement et un temps de réaction moindre en utilisant divers catalyseurs, tels que l'acide 12-tungstophosphorique (PW) supporté sur différents oxydes métalliques (SiO₂, Al₂O₃, KSF, K10). Mansoor²⁸ et al, ont synthétisé un type similaire de molécule en utilisant de l'acide mélamine trisulfonique (**Schéma II.6**) dans des conditions sans solvant.

²⁶ Koukabi, N., Kolvari, E., Khazaei, A., Zolfigol, M. A., Shirmardi-Shaghasemi, B., and Khavasi, H. R. *Chem. Commun.* **2011**, 47(32), 9230–9232.

²⁷ Kumar, R., Andhare, N. H., Shard, A., Richa, A., and Singha, A. K. *RSC Adv.* **2014**, 4(37), 19111–19121.

²⁸ Sheik Mansoor, S., Aswin, K., Logaiya, K., and Sudhan, S. P. N. *Arab. J. Chem.* **2017**, 10, S546–S553.

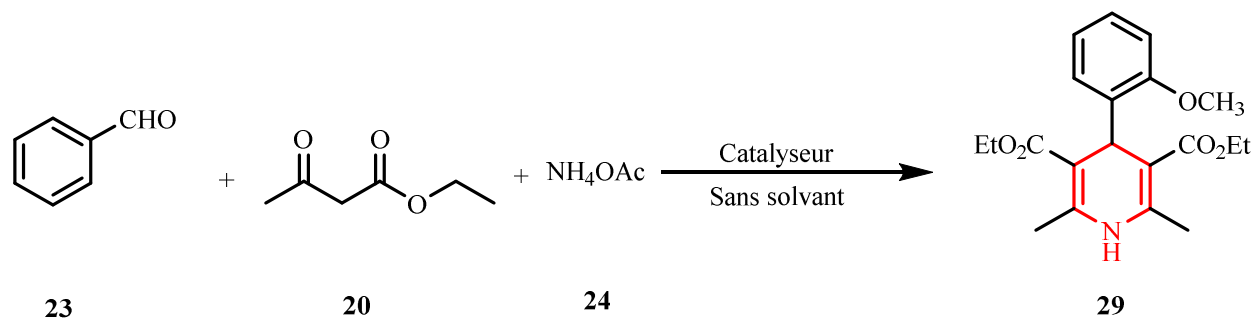
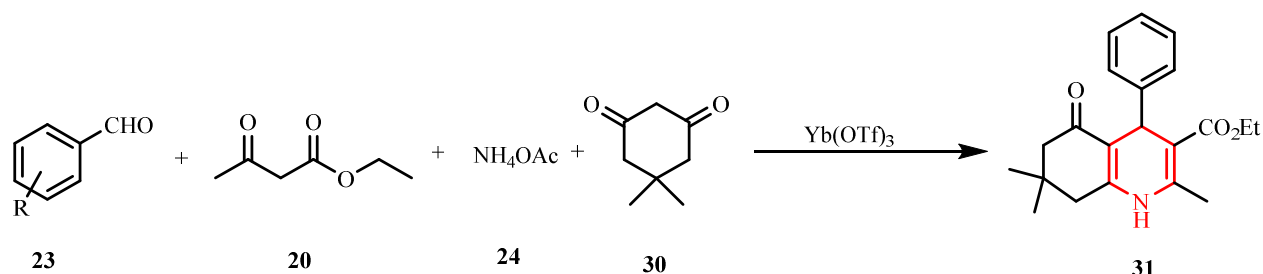
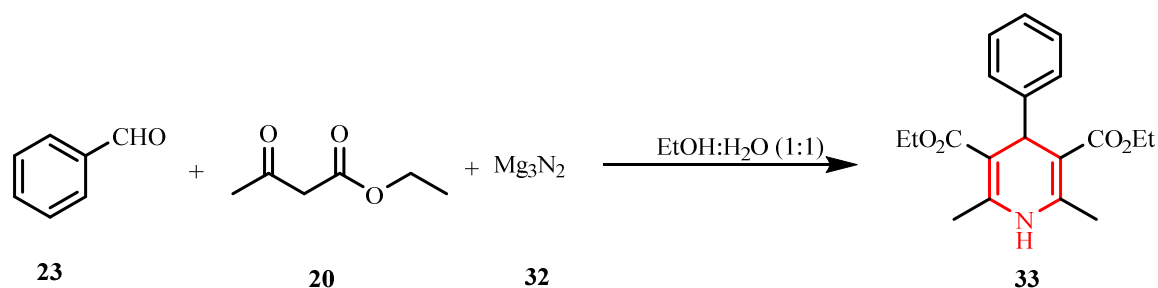


Schéma II.6 Réaction de Hantzsch sans solvant.

Evans²⁹ et autres ont signalé la synthèse des dérivés d'acridines, par la condensation d'aldéhydes aromatiques, l'acétoacétate d'éthyle, la dimédone et de l'acétate d'ammonium en utilisant un catalyseur acide de Lewis stable comme Yb(OTf)₃.

Schéma II.7 Réaction de Hantzsch catalysée par Yb(OTf)₃.

Veitch³⁰ et ses collaborateurs ont démontré l'utilité du nitrure de magnésium comme source d'ammoniac. La réaction effectuée avec l'éthyle d'acétoacétate et le benzaldéhyde pour la préparation des dérivés d'acridines avec un excellent rendement (Schéma II.8). Le rôle de ce réactif dans ces réactions est de libérer de l'ammoniac *in-situ* tout en générant un sel de magnésium qui agit comme un catalyseur acide de Lewis.

Schéma II.8. Mg₃N₂ comme source d'azote pour la synthèse des 1,4-dihydropyridines.

²⁹ Evans, C. G., Jinwal, U. K., Makley, L. N., Dickey, C. A., and Gestwicki, J. E. *Chem. Commun.* **2011**, 47(1), 529–531.

³⁰ Veitch, G. E., Bridgwood, K. L., Rands-Trevor, K., and Ley, S. V. *Synlett* **2008**, 17, 2597–2600.

Le catalyseur STA / Cr-P s'est avéré très efficace pour la réaction multicomposants, générant une variété de DHP structurellement diverses utilisant différents arylaldéhydes et chalcones avec un rendement et une pureté élevés sous irradiation micro-ondes et sans solvant (**Schéma II.9**).³¹

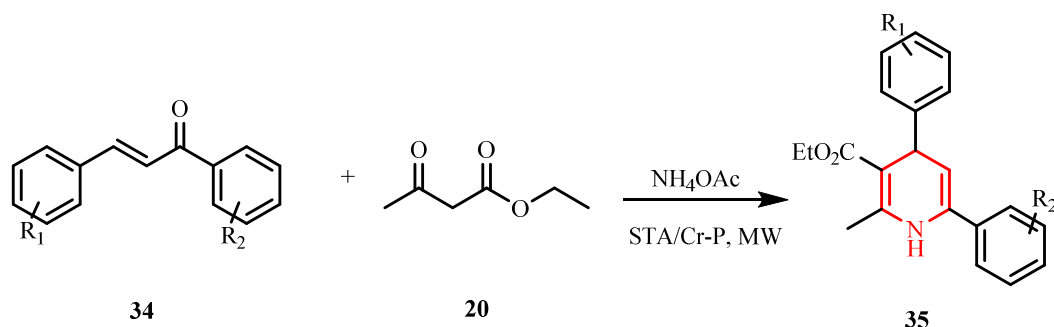


Schéma II.9. La synthèse de 1,4-dihydropyridines.

Safari³² et ses collaborateurs ont mis au point une synthèse à trois composants de dérivés d'acridines utilisant des chalcones, de l'éthyle acétoacétate et de l'acétate d'ammonium (**Schéma II.10**) dans l'acide sulfurique de cellulose (CSA) comme support solide réutilisable, en vue de la synthèse de acridines non substituées en C5.

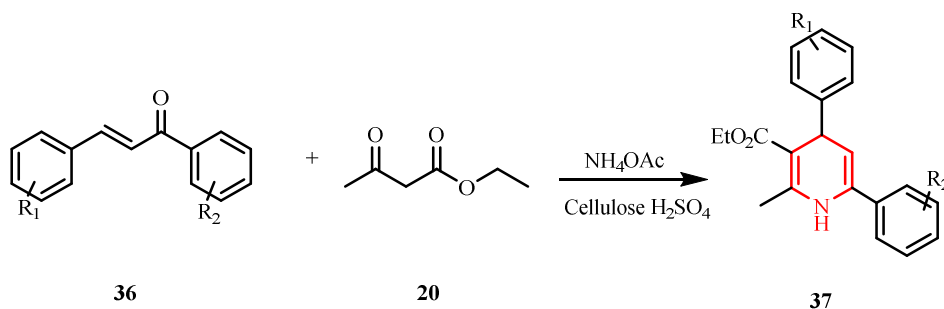


Schéma II.10. Synthèse de 1,4-dihydropyridines en présence d'acide sulfurique de cellulose.

Jiang³³ et al, ont proposé la synthèse de 1,4-dihydropyridines hexa-substituées en faisant réagir des β-arylothioamides avec des aldéhydes et des dérivés d'acétonitrile, produisant le produit intermédiaire in situ. (**Schéma II.11**).

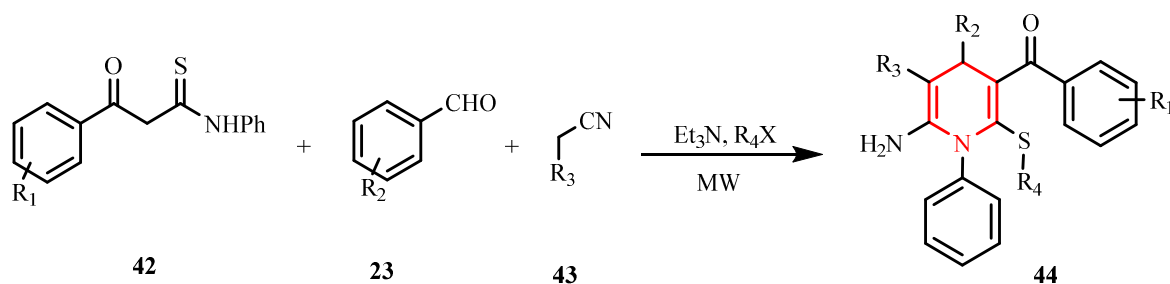


Schéma II.11. La synthèse de 1,4-dihydropyridines par MW.

³¹ Sun C. *et al.*, *Chinese J. Chem.* **2012**, 30(7), 1415–1422.

³² Safari, J., Banitaba, S. H., and Khalili, S. D. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2011**, 335(1), 46–50.

³³ Jiang, H., Ji, X., Li, Y., Chen, Z., and Wang, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9(15), 5358–5361.

Tabatabaeian³⁴ et al, ont utilisé le catalyseur homogène à base de métaux de transition $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ pour la synthèse de dérivés de pyrimido [4,5-b] quinoléine par des procédures efficaces, pratiques et respectueuses de l'environnement (**Schéma II.12**).

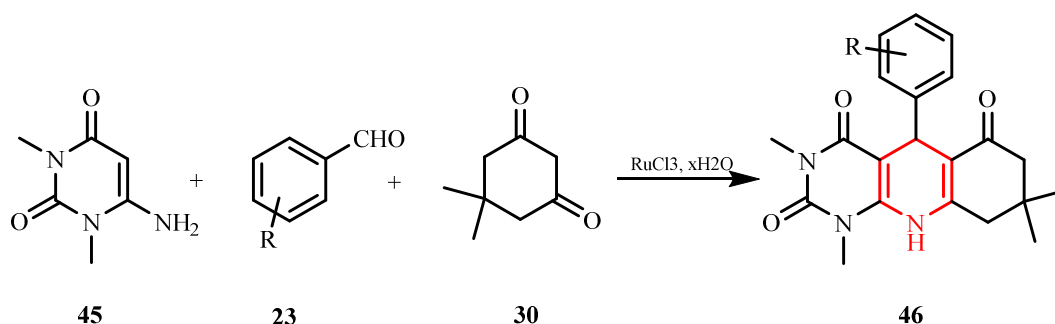


Schéma II.12. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par RuCl_3 .

La dimedone condensée avec de l'acétophénone, des aldéhydes aromatiques et de l'acétate d'ammonium en présence d'une quantité catalytique de nanoparticules de Co à la température ambiante dans des conditions sans solvant produit des acridines en C5 non substituées (**Schéma II.13**).³⁵

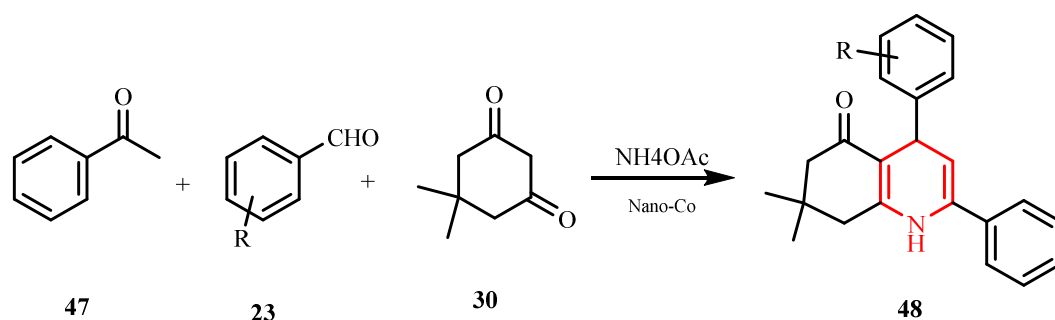


Schéma II.13. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par nano-Co.

Sammour³⁶ et al, ont utilisé de l'acétoacétate d'éthyle qui subit une condensation de Michael avec des cinnamylidène anilines pour produire un mélange des acridines de 1,4-dihydropyridine et de 1,3-dihydropyridine (**Schéma II.14**).

³⁴ Tabatabaeian, K., Shojaei, A. F., Shirini, F., Hejazi, S. Z., and Rassa M. *Chinese Chem. Lett.* **2014**, 25(2), 308–312.

³⁵ Safari, J., Banitaba, S. H., and Dehghan Khalili, S. *Chinese J. Catal.* **2011**, 32(11), 1850–1855.

³⁶ Sammour, A., Selim, M., Nour Eldeen, M. *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 139.

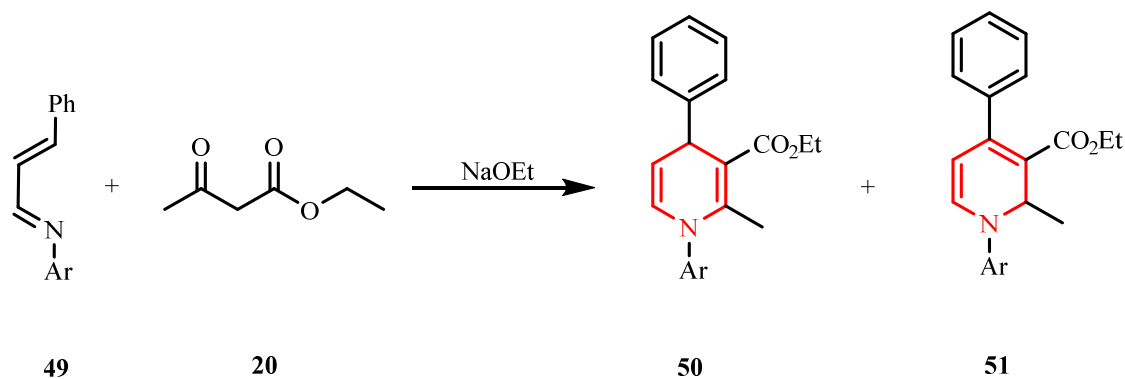


Schéma II.14. La synthèse de 1,4-dihydropyridines.

Kumar³⁷ et al, ont rapporté un couplage à trois composants du cinnamaldéhyde, de l'aniline et du β-cétoester dans des conditions sans solvant à température ambiante en utilisant un catalyseur organique telles que les acides aminés et les éphédrines. Le procédé s'est avéré très bon pour la synthèse des acridines N-substituées. Cette réaction est généralement très rapide et les produits sont obtenus avec un rendement élevé (**Schéma II.15**).

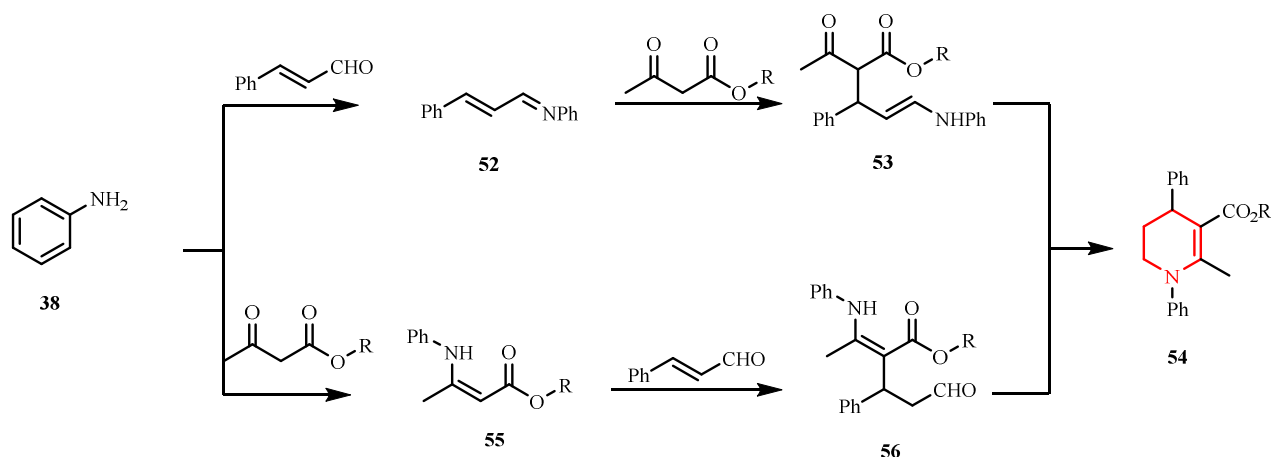


Schéma II.15. La synthèse catalysée de pyridines

Un type similaire d'acridine tétrasubstituées a été synthétisé par la réaction de cétones insaturées et d'énamines (**Schéma II.16**).³⁸

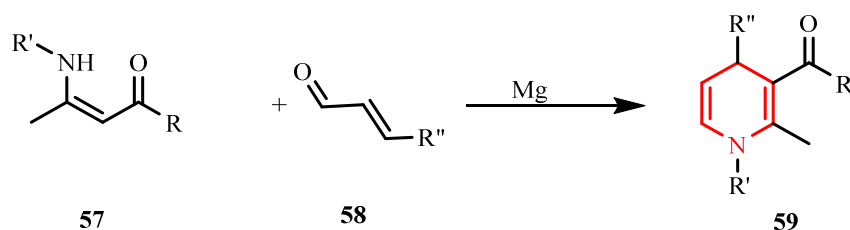


Schéma II.16. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par Mg.

³⁷ Kumar A., and Maurya, R. A. *Tetrahedron* **2008**, 64(16), 3477–3482.

³⁸ Carlone A. et al., *Synlett* **2007**, 18, 2897–2901.

En 1975, Demoulin³⁹ et al ont réalisé une thermolyse de 2-amino-1-azirines pour produire des 1-amino-2-azadiènes (**Schéma II.17**) qui subissent facilement une cycloaddition avec des oléfines électrophiles pour donner des 1,4-dihydropyridines.

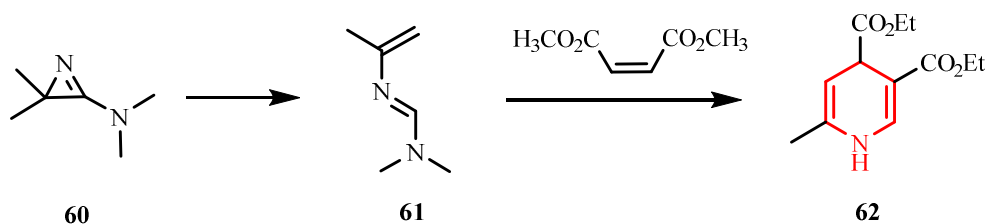


Schéma II.17. Synthèse de 1,4-dihydropyridines.

Le traitement des 6-alcoxy-1,4,5,6-tétrahydropyridines avec de l'alumine en suspension dans l'acétonitrile au reflux a donné des acridines avec un excellents rendements (**Schéma II.18**). Cette méthode a permis une synthèse efficace des acridines 5,6-unsubstituées à partir de précurseurs acycliques et facilement disponibles.⁴⁰

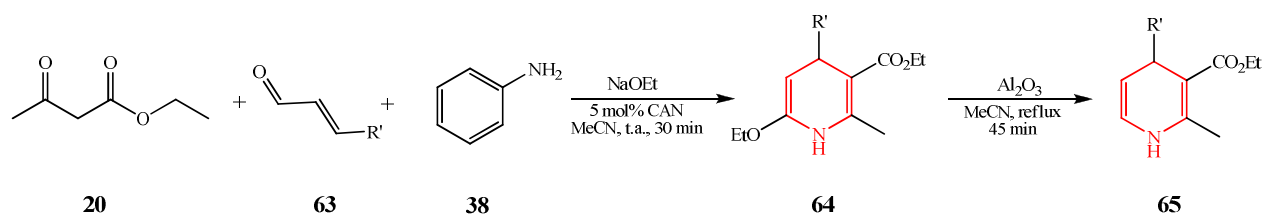


Schéma II.18. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par Al_2O_3 .

L'iminophosphorane dérivé d'éthyle de β -azidoacrylate réagit avec les cinnamylaldéhydes substitués pour donner un mélange de dérivés de 2,3-arylpypyridine et de 4-styryldihydropyridine, tandis que la réaction avec des benzaldéhydes substitués donne des dérivés de 4-aryldihydropyridine⁴¹. (**Schéma II.19**).

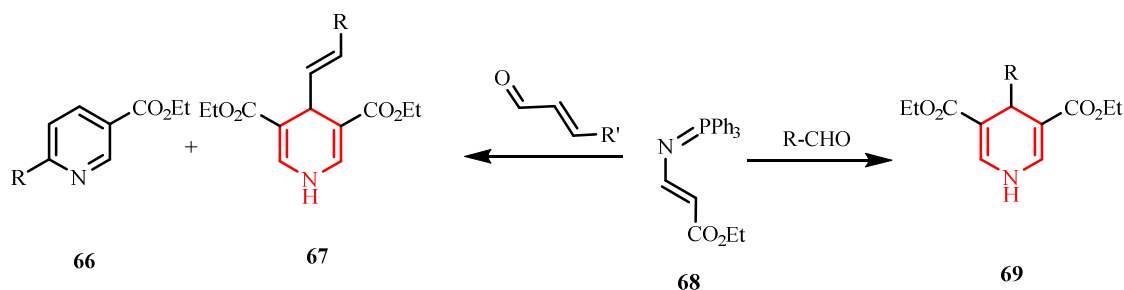


Schéma II.19. Synthèse de 1,4-dihydropyridines.

³⁹ Demoulin, A., Gorissen, H., M., Hesbain-Frisque, A., and Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97(15), 4409–4410.

⁴⁰ Maiti S., and Menéndez, J. C. *Synlett* **2009**, 14, 2249–2252.

⁴¹ Molina, P., Pastor, A., and Vilaplana, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61(23), 8094–8098.

Des N-allyl-ynamides ont également été utilisés à la place des 1,3-dicétones pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines poly fonctionnalisées (**Schéma II.20**) sur la base des réactions de lithiation, isomérisation et carbolithiation intramoléculaire.⁴²

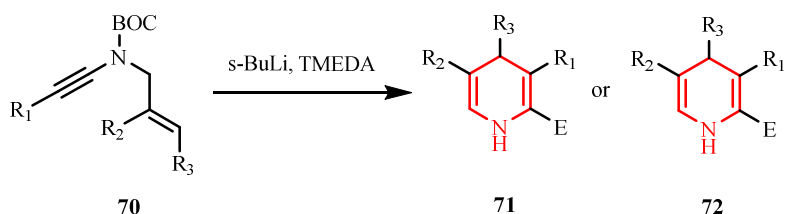


Schéma II.20. La synthèse de 1,4-dihydropyridines.

La condensation du 3-éthynyl-2,4-diformylpentane-dial avec l'aniline donne un produit de type d'acridine qui est non substitué en position 2 et 6 et donne un mélange de 4-éthynyl-1-aryl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbaldéhyde et diamine (**Schéma II.21**).⁴³

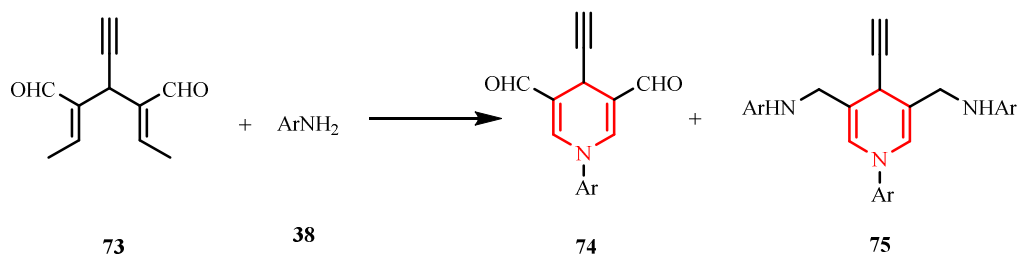


Schéma II.21. La synthèse de 1,4-dihydropyridines.

Ghahremanzadeh⁴⁴ et al ont synthétisé de nouveaux dérivés de spirooxindole en utilisant des nanoparticules de MnFe_2O_4 en tant que catalyseur magnétique efficace et hétérogène dans l'eau (**Schéma II.22**).

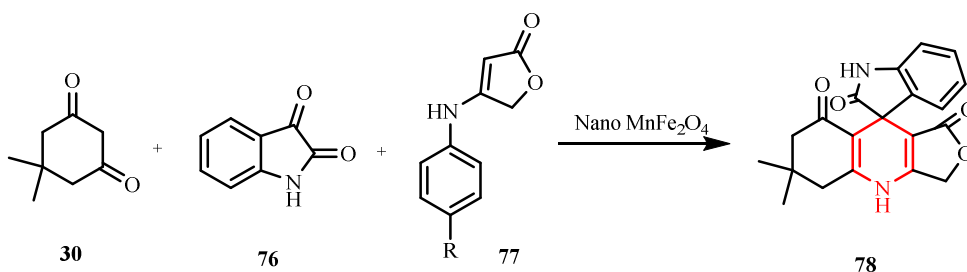


Schéma II.22. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par MnFe_2O_4 .

⁴² Evano, G., Gati, W., Couty, F., Rammah, M. B., and Rammah, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134(22), 9078–9081.

⁴³ Staninets, V. I., Giovanella, U., Botta, A. C., et al. *Applied Physics Letters* **2005**, 87, 171910.

⁴⁴ Ghahreman Zadeh, R., Rashid, Z., Zarnani, A. H., and Naeimi, H. *Appl. Catal. A Gen.* **2013**, 467, 270–278.

Une condensation inattendue a été observée pour la réaction à trois composants de la dimédone, de diverses anilines et de l'isatine, conduisant à la formation de nouvelles molécules de 2-arylpyrrolo [2,3,4-kl] acridine-1 (2H) dans le liquide ionique [HMIm] HSO₄ (**Schéma II.23**).⁴⁵

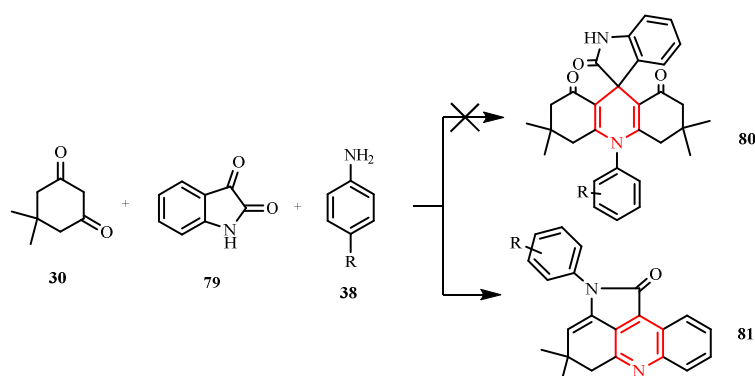


Schéma II.23. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par [HMIm] HSO₄.

Les N-arylisonicotinamides réagissent avec l'anhydride trifluorométhane sulfonique, provoquant une attaque nucléophile intramoléculaire du cycle aryle sur la position de l'intermédiaire pyridinium (**Schéma II.24**) qui se transforme en dihydropyridine spirocyclique.⁴⁶

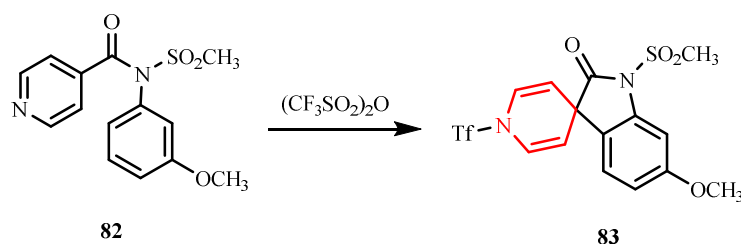


Schéma II.24. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par (CF₃SO₂)₂O.

Les pyridines substituées en position 4 par des éthers d'alkyle contenant des fragments β-dicarbonyle ont été converties en dihydropyridines 4,4-disubstituées en spirocyclique en présence de Ti(OiPr)₄ (**Schéma II.25**).⁴⁷

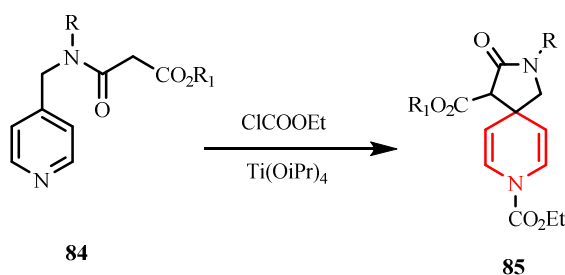


Schéma II.25 Synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par Ti(OiPr)₄.

⁴⁵ Kefayati, H., Narchin, F., and Rad-Moghadam, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53(34), 4573–4575.

⁴⁶ Arnott, G., Brice, H., Clayden, J., and Blaney, E. *Org. Lett.* **2008**, 10(14), 3089–3092.

⁴⁷ Parameswarappa S. G., and Pigge, F. *C. Org. Lett.* **2010**, 12(15), 3434–3437.

Thirumurugan⁴⁸ et al ont synthétisé composé **92** utilisant le cinnamil, la dimédone et l'acétate d'ammonium (**Schéma II.26**).

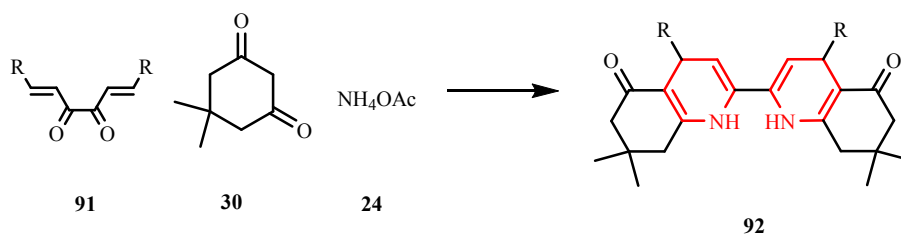


Schéma II.26. Synthèse des dérivés de 1,4-dihydropyridines.

Conclusion :

Les DHP ou acridines présentent une classe importante des composés hétérocycliques azotés, vu leurs diverses propriétés et utilisations comme pigments, agents photochimiques, plus leurs propriétés pharmacologiques telles que antifongique, anticancéreuse, antimalariale, etc. Dans leurs méthodes de préparations, les acridines sont obtenus par l'utilisation de plusieurs types de catalyseurs, améliorer les conditions opératoires et les rendements des produits cibles. Dans ce sens, on essaye de donner notre contribution par valorisation de l'acide o-sulfanilique comme catalyseur dans ce type de réactions.

⁴⁸ Thirumurugan, P., Nandakumar, A., Muralidharan, D. and Perumal, P. T. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12(1), 161–167.

II.4. Résultats et discussion

Le développement de nouvelles stratégies synthétiques pour la préparation des acridines avec des réactions plus propres qui améliorent les rendements, diminuent le temps de la réaction et facilitent la purification avec des coûts de production plus réduits présentent un intérêt d'avantage dans la chimie organique.

Dans ce contexte, nous nous sommes proposés à préparer des dérivés de 1,8-acridinediones symétriques par la réaction des aldéhydes et le 1,3-dicétone avec l'acétate d'ammonium en présence de l'acide o-sulfanilique comme catalyseur disponible et efficace.

Pour bien réaliser notre travail de synthèse, on a commencé par optimiser les conditions opératoires en utilisant un mélange de: benzaldéhyde (1 mmole), 1,3-cyclohexandione (2 mmole) et l'acétate d'ammonium (1,5 mmole).

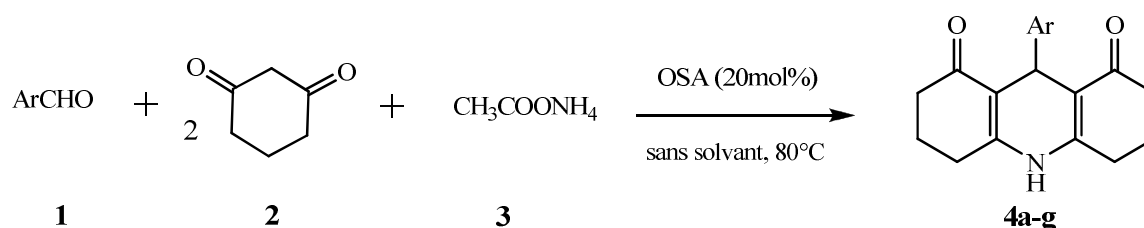


Schéma II.27 synthèse des acridines utilisant l'acide o-sulfanilique

Effet du catalyseur

Tout d'abord, une réaction non catalysée a été testée dans l'éthanol au reflux mais aucun rendement significatif n'a été obtenu, ce qui mène à prouver l'utilité du catalyseur, qui joue un rôle important dans la formation des dérivés de la 1,8-dioxodécahydroacridines. Ensuite, on a étudié la même réaction en utilisant l'acide o-sulfanilique comme catalyseur à 05 mol% dans différents solvants. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau II.1: Synthèse du composé 4a dans différents solvants.

Entrée	Solvant	Temp (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	EtOH	Reflux	6	66
2	MeCN	Reflux	8	58
3	Dioxane	Reflux	8	62
4	Sans solvant	80	4	70

D'après les résultats des rendements des produits préparés, le milieu sans solvant est le plus convenable pour réaliser notre réaction.

Pour déterminer la quantité efficace du catalyseur dans ce milieu, on a utilisé différentes concentrations sous une température de 80°C.

Tableau II.2 Estimation de la quantité du catalyseur à utiliser

Entrée	Cat (mol%)	Temps (h)	Rdt (%)
1	05	4	70
2	10	3	82
3	20	2	96
4	30	2	84

Les résultats montrent que la quantité efficace est de 20 mol%, donnant un rendement optimal de 96%.

Généralisation de la réaction

Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant le benzaldéhyde (1 eq), le 1,3-cyclohexanedione (2 eq) et d'acétate d'ammonium (1,5 eq) en présence de l'acide o-sulfanilique (0,2 eq) comme catalyseur dans un milieu sans solvant et sous une température de 80°C.

Une série d'aldéhydes aromatiques a été utilisée pour préparer divers produits 1,4-dihydropyridines portant différents groupements fonctionnels (attracteurs, donneurs).

Les décahydroacridine-1,8-diones ont été obtenues avec de bons rendements et récupérés par simple filtration.

Tableau II.3: Synthèse des produits **4a-g** par la réaction d'aldéhyde aromatique avec la 1,3-cyclohexanedione et l'acétate d'ammonium.

Entrée	Produit	Ar	Temps (h)	Rdt (%)	Pf (°C)	
					Mesuré	Lit.
1	4a	C ₆ H ₅	2	93	278-280	278-279 ⁴⁹
2	4b	2-ClC ₆ H ₅	2	96	302-304	302-304 ⁴⁹
3	4c	4-OCH ₃ C ₆ H ₅	2	97	303-305	302-304 ⁵⁰
4	4d	4-NO ₂ C ₆ H ₅	2,5	88	294-297	301-302 ⁵⁰
5	4e	4-ClC ₆ H ₅	2,5	92	301-303	295-297 ⁵⁰
6	4f	4-OHC ₆ H ₅	2	96	304-306	303-305 ⁵⁰
7	4g	4-BrC ₆ H ₅	2	94	309-311	311-312 ⁵⁰

⁴⁹ Kidwai, M. and Bhatnagar, D. *Chem. Pap.* **2010**, 64(6), 825-828.

⁵⁰ Kiani, M. and Mohammadipour, M. *RSC Adv.* **2017**, 7(2), 997-1007.

Analyse spectroscopique de 1,8-acridinediones

Certains dérivés de 1,8-dioxodécahydroacridines synthétisés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles et comparés avec les produits se trouvant dans la littérature.

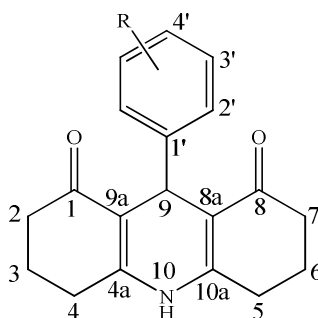


Figure II.3 Structure de l'Acridinedione.

Les spectres RMN¹H des acridines préparés présentent un singulet à 4.50-5.02 ppm pour le H-9 aliphatique tandis que le groupe NH a été observé à des déplacements chimiques de 9.22-9.42 ppm. Les signaux aromatiques H-2',3' et 4' ont été observés vers 6.52-7.41 ppm et des signaux à 1.49-2.76 ppm ont été assignés pour les protons H2, H7, H3, H6, H4 et H5. Dans les spectres RMN¹³C de ces composés, on trouve un pic caractéristique vers 192.16-194.60 ppm pour les groupes carbonyle C1 et C8, et des signaux autour de 149.60-155.49 et 109.70-113.91 ppm assignés aux atomes de carbone quaternaire C9a, C8a, C4a et C10a, et les autres pics pour les carbones C2, C7, C3, C6, C4 et C5 ont été observés autour 27.17-31.22 ppm.

9-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione (4c) :

La méthode décrite précédemment constitue donc une voie d'accès simple et efficace à cette catégorie de composés. La synthèse du composé **4c** nécessite la condensation de l'anisaldéhyde (1éq), 1,3-cyclohexanedione (2éq) et l'acétate d'ammonium (1.5éq) en présence de l'OSA (0,2éq) comme catalyseur dans milieu sans solvant pendant 2.5 h pour avoir le produit final, après recristallisation, en 97 % de rendement.

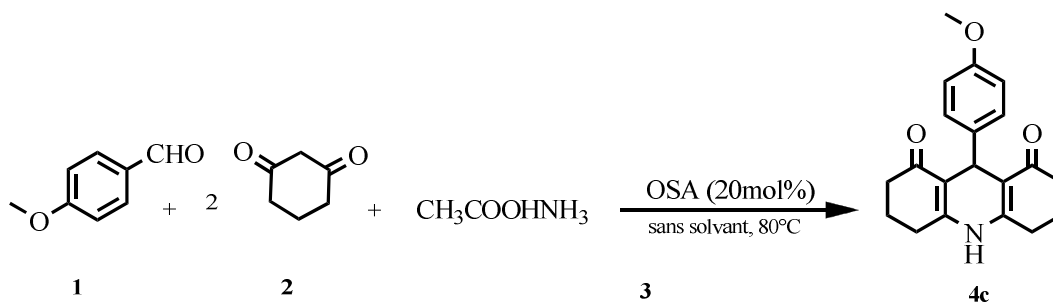


Schéma II.28 synthèse de 9-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione **4c**

Le spectre RMN ^1H du composé **4c** présente un singulet à 9,34 ppm attribué au proton amine NH, et un singulet à 4,85 ppm correspondant à H-9 qui sont des signaux caractéristiques du cycle pyridine qui forme le squelette d'acridine. Deux signaux de doublet sont observés à 7,04 et 6,71 ppm qui sont attribués aux protons aromatiques H-2' et H-3', respectivement. Le singulet à 3,66 ppm correspondant à $-\text{OCH}_3$ et les multiples apparaissant à 2,49, 2,20 et 1,78-1,91 ppm sont dus aux résonances protoniques de H2,H7, H4, H5, H3 et H6 respectivement.

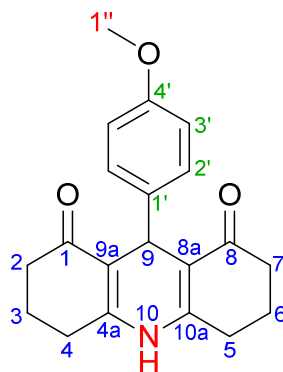


Figure II.22 Structure de 9-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione (**4c**).

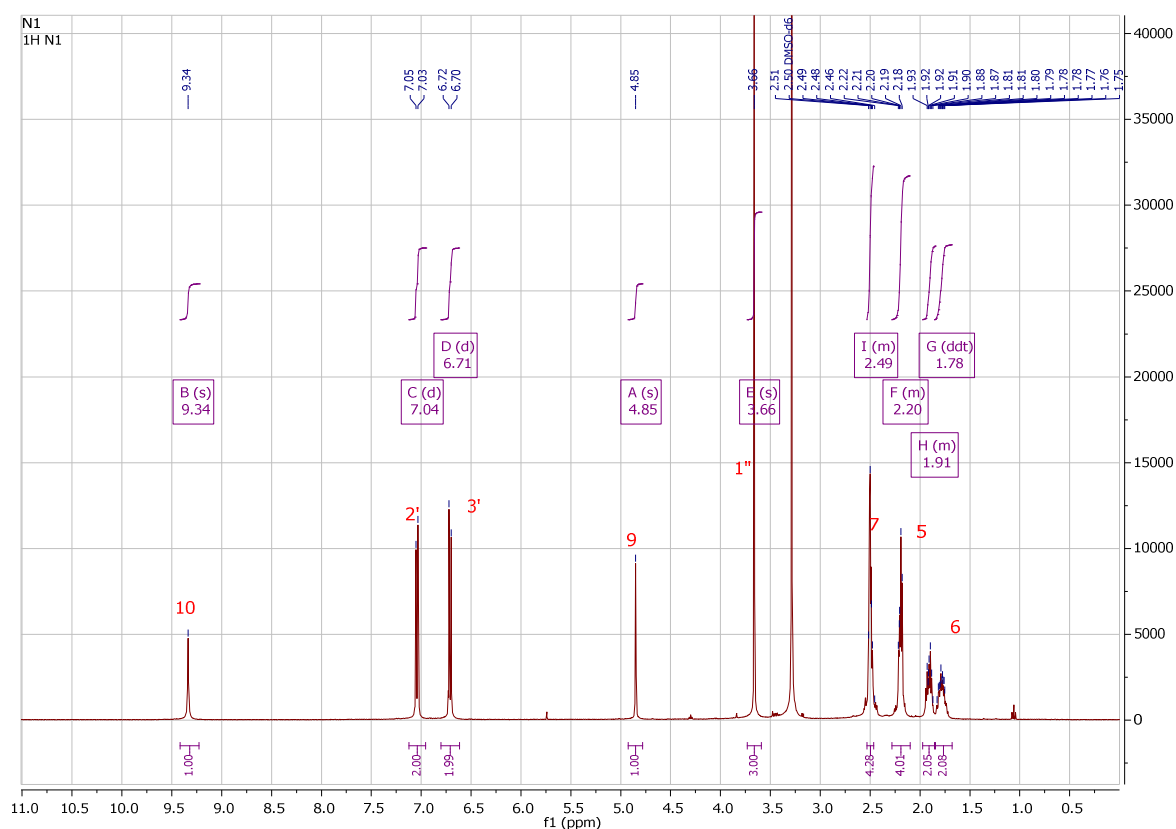


Figure II.23 spectre RMN ^1H du composé 9-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione **4c**.

Le spectre RMN ^{13}C du cycloadduit **4c** a montré deux pics à 151,44 et 113,23 ppm pour les carbones quaternaires C-4a/10a et C-9a/8a, respectivement. Les deux carbones carbonyle C-1 et C-8 ont été observés en tant que pic unique à 195,21 ppm, et le carbone C-9 a montré un pic à 31,66 ppm.

Les six groupes méthylène C-2/7, C-4/5 et C-3/6 ont été observés à 37,29, 26,80 et 21,31, respectivement. Dans le spectre de RMN-DEPT, tous les carbones de CH et CH₃ ont été observés dans la région inférieure.

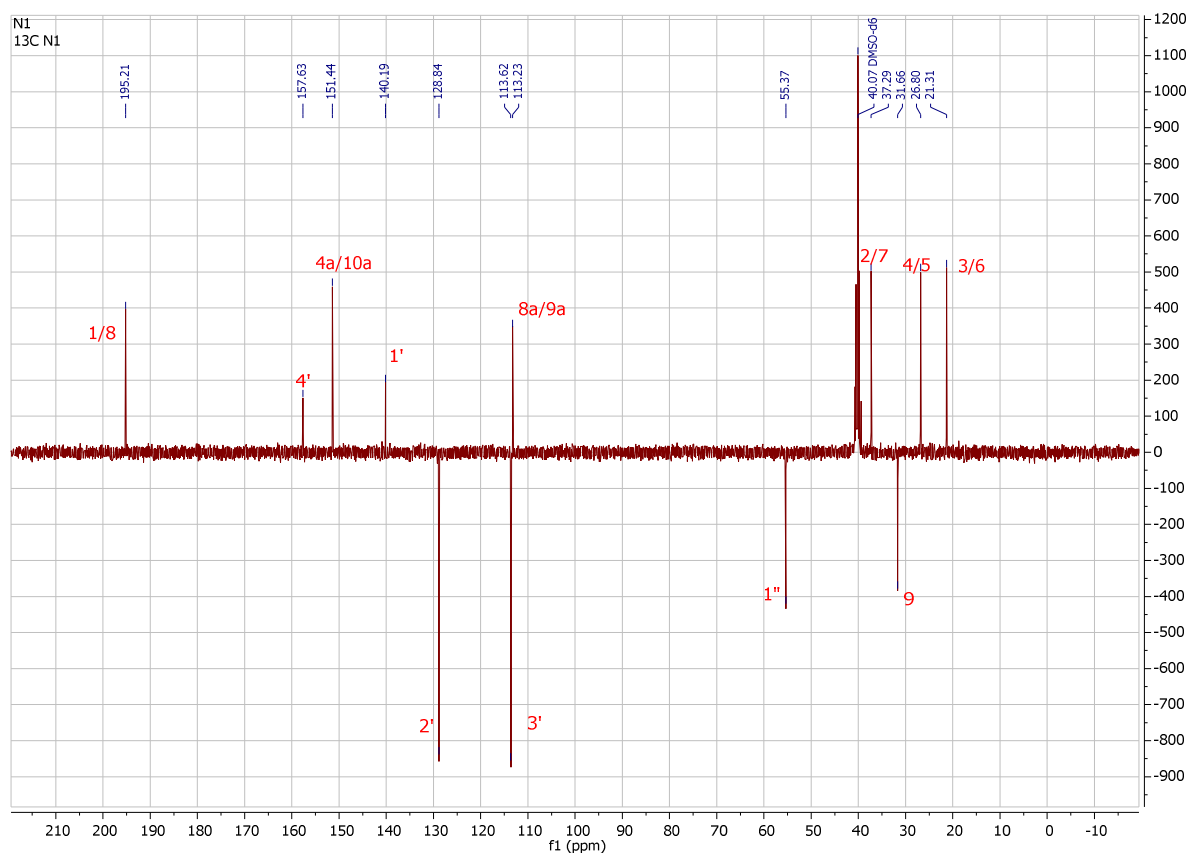


Figure II.24 spectre RMN ¹³C du composé 9-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione **4c**.

Mécanisme réactionnel proposé de la réaction:

Le mécanisme comprend, en première étape, la formation d'un intermédiaire résultant d'une condensation Knoevenagel entre un équivalent de la 1,3-dicétone et l'aldéhyde. Un autre intermédiaire, une énamine, obtenu par la condensation du deuxième équivalent de la dicétone avec l'ammoniaque. Une condensation supplémentaire entre les deux intermédiaires donne une chaîne ouverte qui sera cyclisée et déshydratée pour donner la 1,4-dihydropyridine désirée.

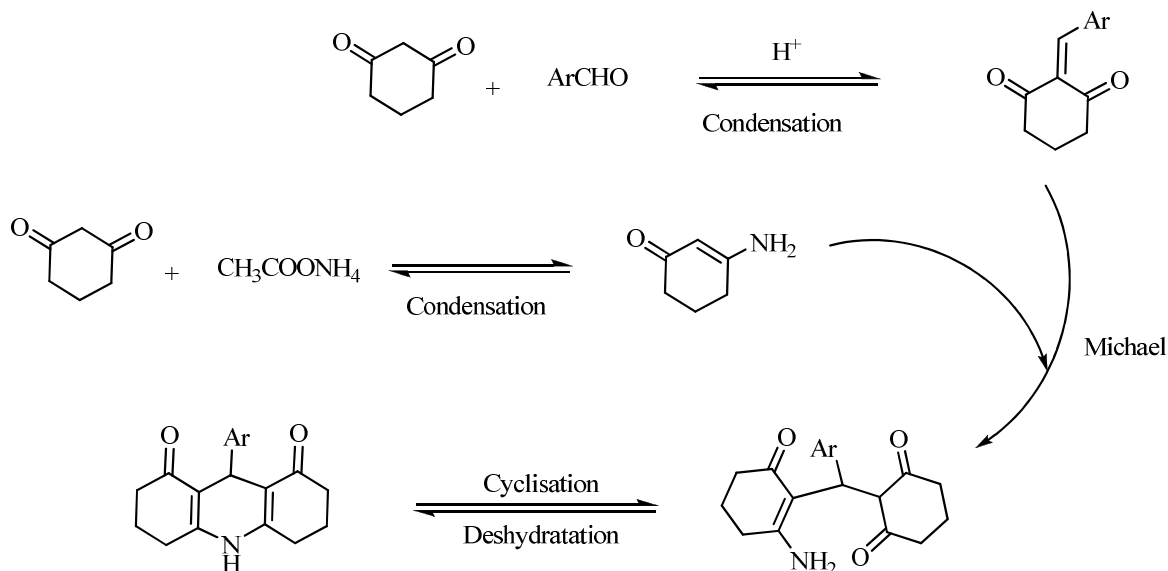


Schéma II.29 mécanisme de synthèse des acridines

II.5. Conclusion

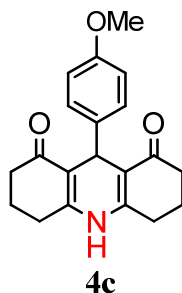
Un grand intérêt est donné à la synthèse des 1,4-dihydropyridines vu leur importance pharmacologique. Dans ce chapitre, on a décrit l'utilisation de l'acide *o*-sulfanilique pour catalyser la réaction de condensation de Hantzsch. En mettant, en une seule étape, un aldéhyde, un dicétone et l'acétate d'ammonium, les résultats obtenus ont montré l'efficacité de notre catalyseur à 20% mole. L'avantage est tiré des rendements élevés des produits préparés et le temps de réaction court.

II.6. Partie expérimentale

Mode opératoire générale

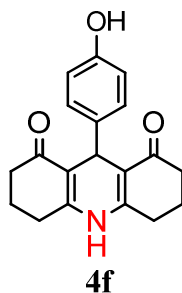
Un mélange de 10 mmole de benzaldéhyde, 1,3-cyclohexanedione 20 mmole, d'acétate d'ammonium 30 mmole et 2 mmole de l'acide *o*-sulfanilique est chauffé à 80°C, dans milieu sans solvant pendant 2 heures. La réaction est suivie par CCM. En fin de réaction, un lavage à l'eau et une recristallisation dans l'éthanol permet d'avoir un produit blanc d'un rendement de 93%.

9-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione (4c):

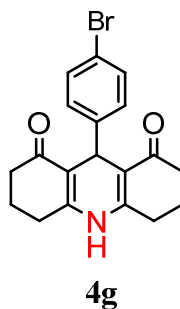


Pf . 303-305°C; Rdt = 97% ; IR (KBr, cm^{-1}) ν max: 1222 (CN stretching), 1492, 1582 (C=C stretching of aromatic ring), 1645 (C=O- of 1,3-diketone), 3023 (-CH stretching of aromatic ring), 3745 (-NH stretching). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.22 (s, 1H, NH), 7.32-7.10 (m, 2H), 6.74 - 6.52(m, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.74 -2.46 (m, 4H), 2.41 - 2.17 (m, 4H), 2.11 - 1.79 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 194.60, 153.7, 151.0, 138.30, 127.05, 113.55, 111.66, 37.07, 30.85, 26.11, 20.35.

9-(4-hydroxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione (4f):



Pf. 304-306°C; Rdt = 96%; IR (KBr, cm^{-1}) ν max: 1225 (CN stretching), 1488, 1589 (C=C stretching of aromatic ring), 1631 (C=O- of 1,3-diketone), 3061 (-CH stretching of aromatic ring), 3746 (-NH stretching). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H, NH), 9.05 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 2.69 - 2.34 (m, 4H), 2.30 - 2.06 (m, 4H), 2.04 - 1.49 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 194.27, 154.56, 150.34, 137.49, 127.76, 113.91, 112.36, 36.29, 30.45, 25.78, 20.28.

9-(4-bromophenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione (4g):

Pf. 309-311°C; Rdt 94%; IR (KBr, cm^{-1}) ν max: 1280 (CN stretching), 1520 (C=C stretching of aromatic ring), 1662 (C=O- of 1,3-diketone), 2933 (-CH stretching of aromatic ring), 3698 (-NH stretching). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.42 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 2.71 - 2.36 (m, 4H, NH), 2.32 - 2.06 (m, 4H), 2.05 - 1.53 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 192.16, 155.49, 151.17, 135.52, 128.45, 112.16, 110.14, 35.23, 29.44, 25.77, 19.94.

Bibliographie

- 1) Zarganes-Tzitzikas, T., Chandgude, A. L., and Damling, A. *Chem. Rec.* **2015**, 15(5), pp. 981–996.
- 2) Dudognon Y., Rodriguez, J., Constantieux T., and Bugaut X. *European J. Org. Chem.* **2018**, (20), 2432–2442.
- 3) Bladen C. *et al. Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* **2015**, 467(6), pp. 1237–1247, 2015.
- 4) Gómez-Galeno, J. E., Hurtado, C., Cheng, J., Yardimci, C., Mercola, M., and Cashman J. R. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2018**, 28(20), pp. 3363–3367.
- 5) Park, Y.-J., Choi, J.-H., Lee, J.-H., Kwon, J.-S., Ahn, H.-J. and Kim, Y.-G. *J. Oral Med. Pain* **2017**, 42(1), 20–24.
- 6) Bisi, A., Micucci, M., Gobbi, S., Belluti, F., Budriesi, R., and Rampa, A. *Molecules* **2018**, 23(12), 1–14.
- 7) Hantzsch, A. *Ber.* **1881**, 14, 1637.
- 8) Pleiss U. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, 50(9), 818–830.
- 9) Sharma V. K., and Singh, S. K. *RSC Adv.*, **2017**, 7(5), 2682–2732.
- 10) Edraki, N., Mehdipour, A. R., Khoshneviszadeh, M., and Miri, R. *Drug Discov. Today* **2009**, 14(21), 1058–1066.
- 11) Bonacorso H. G. *et al. J. Fluor. Chem.*, **2005**, 126(9), 1384–1389.
- 12) Poor Heravi M. R., and Mohammadi, P. Agha *Comptes Rendus Chim.* **2012**, 15(5), 448–453.
- 13) Kour, D., Patil, D. R., Deshmukh, M. B., Gupta, V. K., and Kant, R. *J. Crystallogr.* **2014**, 5, 1–8.
- 14) Nikpassand, M., Mamaghani, M., and Tabatabaeian, K. *Molecules* **2009**, 14(4), 1468–1474, 2009.
- 15) Jamalian, A., Miri, R., Firuzi, O., Amini, M., Moosavi-Movahedi, A. A., and Shafiee, A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, 8(4), 983–991, 2011.
- 16) Kidwai M., and Bhatnagar, D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51(20), 2700–2703.
- 17) Kaya, M., Yildirim, Y., and Çelik, G. Y. *Med. Chem. Res.* **2011**, 20(3), 293–299.
- 18) Putic, A., Stecher, L., Prinz, H., and Müller, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45(11), 5345–5352.
- 19) Marjani, A. P., Khalafy, J., and Mahmoodi, S. *General Papers ARKIVOC* **2016**, iii, 262–270.
- 20) To, Q. H., Lee, Y. R., and Kim, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33(4), 1170–1176.
- 21) Nasr-Esfahani, M., Rafiee, Z., and Kashi, H. *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, 13(8), 1449–1461.
- 22) Mansoor, S. S., Aswin, K., Logaiya, K., and Sudhan, S. P. N. *J. Taibah Univ. Sci* **2014**, 8(3), 265–275.
- 23) Sudha S., and Pasha, M. A. *The Scientific World Journal* **2013**, ID 930787, 1–7.
- 24) Dougan, L., Tych, K. M., and Hughes, M. L. *Chemcomm* **2014**, 51, 800–803.
- 25) Ghosh, S., Saikh, F., Das, J., and Pramanik, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54(1), 58–62.
- 26) Koukabi, N., Kolvari, E., Khazaei, A., Zolfigol, M. A., Shirmardi-Shaghasemi, B., and Khavasi, H. R. *Chem. Commun.* **2011**, 47(32), 9230–9232.

- 27) Kumar, R., Andhare, N. H., Shard, A., Richa, A., and Singha, A. K. *RSC Adv.* **2014**, 4(37), 19111–19121.
- 28) Sheik Mansoor, S., Aswin, K., Logaiya, K., and Sudhan, S. P. N. *Arab. J. Chem.* **2017**, 10, S546–S553.
- 29) Evans, C. G., Jinwal, U. K., Makley, L. N., Dickey, C. A., and Gestwicki, J. E. *Chem. Commun.* **2011**, 47(1), 529–531.
- 30) Veitch, G. E., Bridgwood, K. L., Rands-Trevor, K., and Ley, S. V. *Synlett* **2008**, 17, 2597–2600.
- 31) Sun C. *et al.*, *Chinese J. Chem.* **2012**, vol. 30(7), 1415–1422.
- 32) Safari, J., Banitaba, S. H., and Khalili, S. D. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2011**, 335(1), 46–50.
- 33) Jiang, H., Ji, X., Li, Y., Chen, Z., and Wang, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9(15), 5358–5361.
- 34) Tabatabaeian, K., Shojaei, A. F., Shirini, F., Hejazi, S. Z., and Rassa M. *Chinese Chem. Lett.* **2014**, 25(2), 308–312.
- 35) Safari, J., Banitaba, S. H., and Dehghan Khalili, S. *Chinese J. Catal.* **2011**, 32(11), 1850–1855.
- 36) Sammour, A., Selim, M., Nour Eldeen, M. *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 139.
- 37) Kumar A., and Maurya, R. A. *Tetrahedron* **2008**, 64(16), 3477–3482.
- 38) Carlone A. *et al.*, *Synlett* **2007**, 18, 2897–2901.
- 39) Demoulin, A., Gorissen, H., M., Hesbain-Frisque, A., and Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97(15), 4409–4410.
- 40) Maiti S., and Menéndez, J. C. *Synlett* **2009**, 14, 2249–2252.
- 41) Molina, P., Pastor, A., and Vilaplana, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61(23), 8094–8098.
- 42) Evano, G., Gati, W., Couty, F., Rammah, M. B., and Rammah, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134(22), 9078–9081.
- 43) Staninets, V. I., Giovanella, U., Botta, A. C., et al. *Applied Physics Letters* **2005**, 87, 171910.
- 44) Ghahreman Zadeh, R., Rashid, Z., Zarnani, A. H., and Naeimi, H. *Appl. Catal. A Gen.* **2013**, 467, 270–278.
- 45) Kefayati, H., Narchin, F., and Rad-Moghadam, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53(34), 4573–4575.
- 46) Arnott, G., Brice, H., Clayden, J., and Blaney, E. *Org. Lett.* **2008**, 10(14), 3089–3092.
- 47) Parameswarappa S. G., and Pigge, F. C. *Org. Lett.* **2010**, 12(15), 3434–3437.
- 48) Thirumurugan, P., Nandakumar, A., Muralidharan, D. and Perumal, P. T. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12(1), 161–167.
- 49) Kidwai, M. and Bhatnagar, D. *Chem. Pap.* **2010**, 64(6), 825–828.
- 50) Kiani, M. and Mohammadipour, M. *RSC Adv.* **2017**, 7(2), 997–1007.

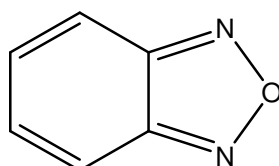
Chapitre III

Synthèse des Benzotriazoles

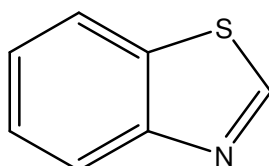
(Btz)

III.1. Introduction

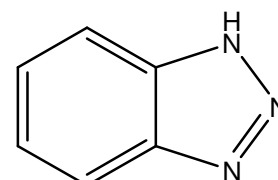
Les composés hétérocycliques sont des composés organiques ayant un ou plusieurs hétéroatomes dans l'anneau hétérocyclique, et qui constituent le plus grand et varié des composés organiques. Ils peuvent être obtenus en substituant un ou plusieurs hétéroatomes comme l'azote, l'oxygène et le soufre dans un composé carbocyclique, ce qui constitue l'objectif principal, pour préparer des biomolécules spécifiques, dans les processus de découverte de nouveaux médicaments.



Benzoxadiazoles



Benzothiazoles



Benzotriazoles

Les benzazoles ont pris un grand intérêt dans la chimie pharmaceutique vue leurs propriétés et applications. Ces composés contenant trois hétéroatomes, tels que les benzoxadiazoles, benzothiazoles et benzotriazoles, ont été largement étudiés pour leur grande spectre d'activité biologique. Un auxiliaire synthétique est n'importe quelle entité chimique servant comme support ou aide dans la synthèse de molécules. Cet auxiliaire devrait avoir certaines caractéristiques telle que son introduction au début de la séquence de synthèse soit facile. Le 1H-benzo[d][1,2,3]triazole (BT) (**Schéma III.1**) fait partie de ces auxiliaires dans la synthèse organique et surtout dans la préparation des composés pharmacologiquement actifs. Son utilité et polyvalence a été très bien montré par la contribution des travaux de Katritzky et collègues.¹

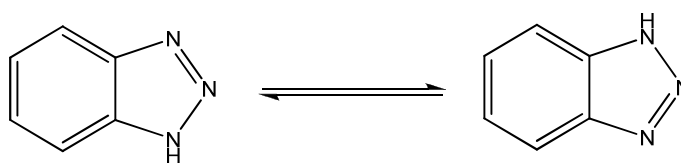


Schéma III.1 Structure chimique de 1H-benzo[d][1,2,3]triazole (BT)

Les benzotriazoles forment une classe importante des composés organiques en raison de leur utilisation en synthèse organique et chimie pharmaceutique². Ils participent bien dans la préparation

¹ a) Katritzky, A.R., Xiangfu L, Wei-Quang F. *Synthesis* **1994**, 445-56. b) Katritzky A.R. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36(6),1501-22. c) Katritzky A.R., Rogovoy, B.V. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4586–4593. d) Katritzky, A.R., Stanislaw, R. *Chem. Rev.* **2010**,110, 1564–1610. e) Katritzky, A.R., Stanislaw, R. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7063–7120

² Eicher, T., Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley- VCH GmbH & Co. K Ga A, Weinheim,(**2003**).

des produits organiques tels que : les β -cetoamides, aldehydes³, β -cetoesters⁴, liquides ioniques, en acylation et thioacylation⁵.

Le cycle de benzène dans la molécule permet au noyau benzotriazole d'avoir un système conjugué pour faire des interactions π - π , et les trois atomes d'azote lui permet aussi pour établir des liaisons hydrogénéés et liaisons coordination, pour cela les dérivés benzotriazoles sont prêts à être liés avec une variété d'enzyme et récepteurs dans le système biologique, via diverses interactions non-covalentes, donnant un large spectre d'activités biologiques. Encore plus, les composés benzotriazoles peuvent lier avec différents ions métalliques pour produire des benzotriazoles contenant des complexes métalliques, ainsi ils peuvent avoir la double activité des benzotriazoles eux-mêmes et les agents supramoléculaires. Pour toutes ces raisons le motif benzotriazole a été employé pour construire des molécules innovantes pour médicaments.

III.2. Intérêt pharmacologique des benzotriazoles

Les dérivés de benzotriazoles sont dotés de plusieurs activités pharmacologiques telles que : antibactérienne⁶,

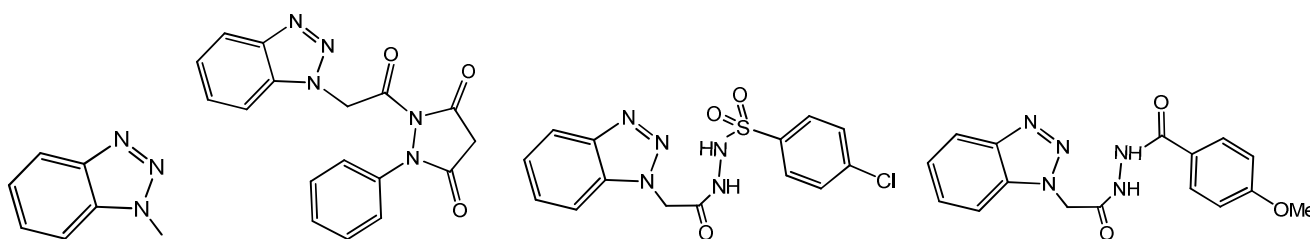


Fig III.1 Benzotriazoles à activité antibactérienne

antivirale⁷,

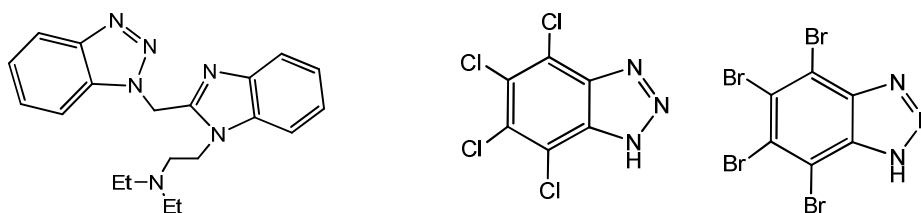


Fig III.2 Benzotriazoles à activité antivirale

³ Katritzky, A. R., Fang, Y., Silina, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7622.

⁴ Katritzky, A. R., Wang, Z., Wang, M., Wilkerson, C. R., Hall, C. D., Akhmedov, N. G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6617.

⁵ a) Zhang, S., Hou, Y., Huang, W., Shan, Y. *Electrochim. Acta*, **2005**, 50, 4097. b) Katritzky, A. R., Yang, B., Semenzin, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 726. c) Katritzky, A. R., Witek, R. M., Rodriguez-Garcia, V., Mohapatra, P. P., Rogers, J. W., Cusido, J., Abdel-Fattah, A. A. A., Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7867.

⁶ Suma B. V., Natesh N. N., Venkataramana C. H. S., Jays J., and Madhavan V. *Int. J. Ph. Sces* **2012**, 4, 169-173. Damu, G.L., Cui, S.F., Peng, X.M., Wen, QM, Cai, G.X., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 3605-3608. Muvvala, S., Ratnakaram, V. *Bulg. Chem. Commun.* **2014**, 46, 25-30.

⁷ Kang, I-J., Wang, L-W., Yeh, T-K., Lee, C., Lee, Y-C., Hsu, S-J., Wu, Y-S., Wang, J-C., Chao, Y-S., Yueh, A. *Bioorg Med Chem* **2010**, 18:6414-6421. Sakthi, S., Periyasamy, S., Sampath, K., Clercq, ED. *Int. J. Pharmacy and Pharm.* **2010**, 2, 71-79.

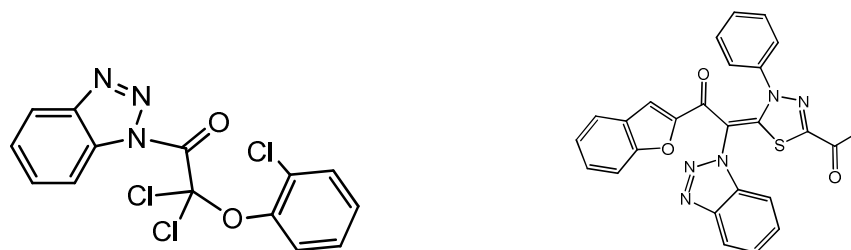
anti-inflammatoire⁸,

Fig III.3 Benzotriazoles à activité anti-inflammatoire

analgesique⁹,

Fig III.4 Benzotriazoles à activité analgésique

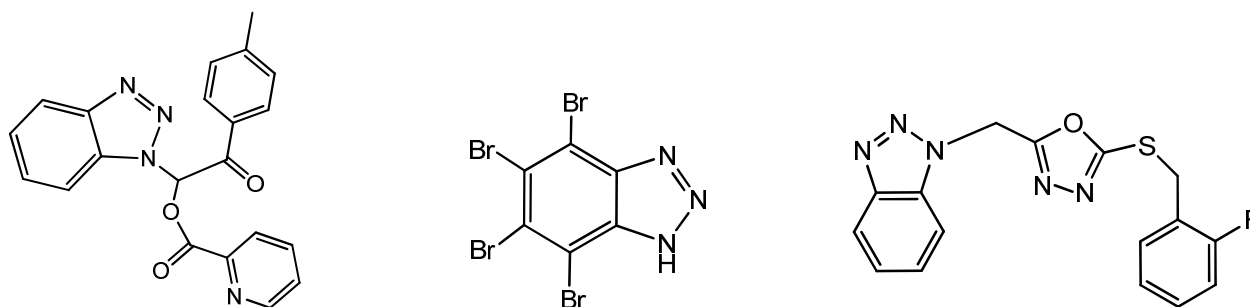
anticancéreuse¹⁰,

Fig III.5 Benzotriazoles à activité anticancéreuse

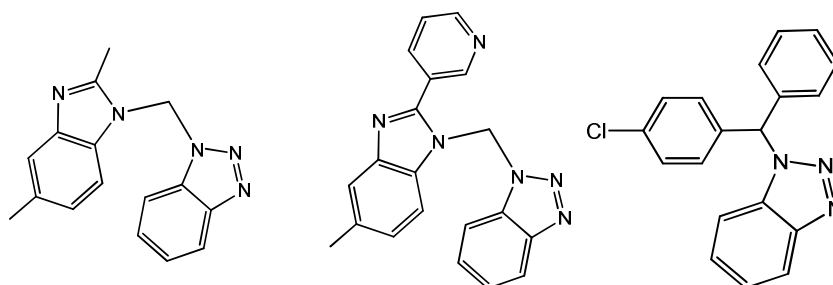
antifongique¹¹,

Fig III.6 Benzotriazoles à activité antifongique

antiparasitaire¹²,

⁸ Jamkhandi, C. M., Kumbhar, P. S., Disouza, J. I., and Patil, S. M: *Eur. J. Pha. Med. Res.* **2015**, 2, 1004-1010. Bovens, S., Kaptur, M., Elfringhoff, ASc., Lehr, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2107-2111.

⁹ Asati, K. C., Srivastava, S. K., and Srivastava, S. D. *Indian journal of chemistry*, **2006**, 45(B), 526-531.

¹⁰ Patil, G. K., Patil, H. C., Patil, I. M., Borse, S. L., and Pawar, S. *J. Phar. Ph. Sciences*, **2015**, 4, 532-548. Ren, Y., Zhang, L., Zhou, C. H., and Geng, R. *X. Medicinal Chemistry* **2014**, 4, 640-662. Entezar, M., Safari, M., Hekmati, M., Hekmat, S., Azin, A. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 487-495.

¹¹ Jamkhandi, C.M., Disouza, J. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2013**, 5, 225-228. Ackermann, P., and Schellenbaum, M., Washington, DC **1994**, U.S. Patent No. 5, 322: 853. Sudhir, M., Nadh, R., Radhika, S. *Drug Invention Today* **2013**, 5, 126-132.

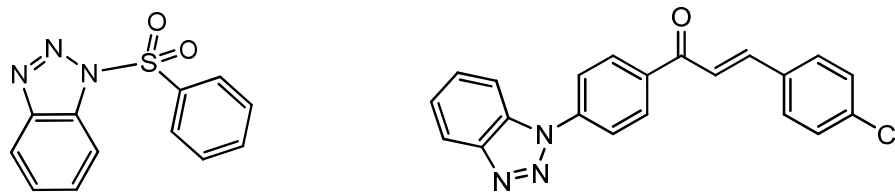


Fig III.7 Benzotriazoles à activité antiparasitique

antioxydative¹³,

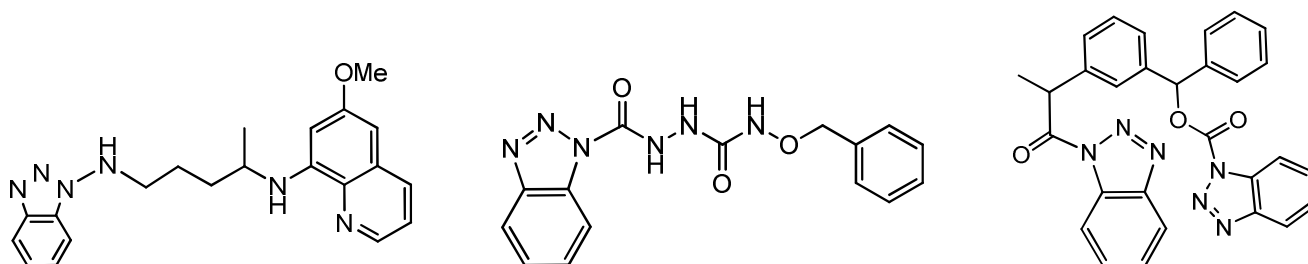


Fig III.8 Benzotriazoles à activité antioxydative

et anthelminthique¹⁴.

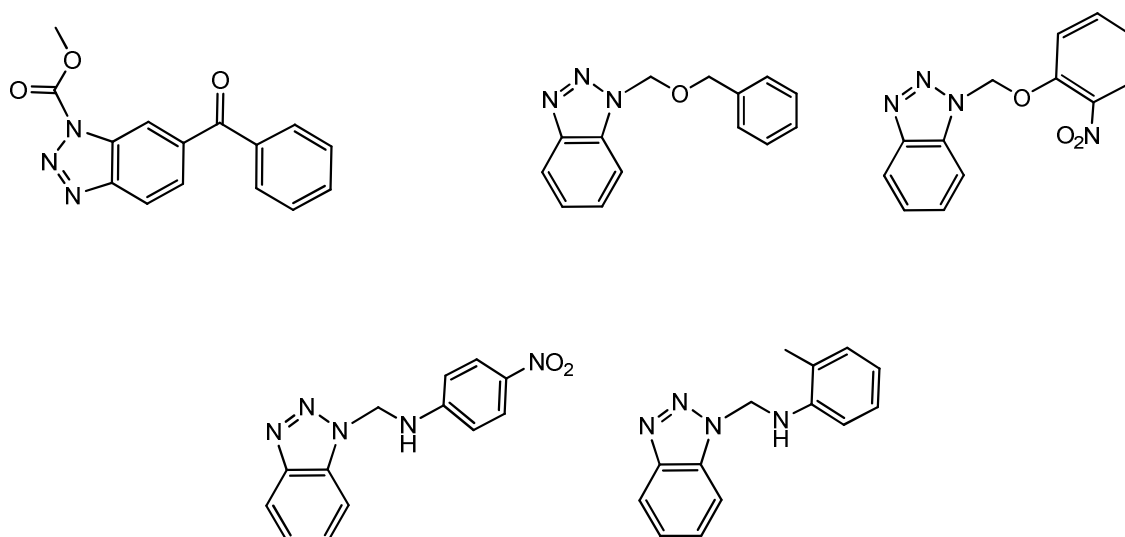


Fig III.9 Benzotriazoles à activité anthelminthique

Les antioxydants sont des agents réducteurs qui sont employés pour stabiliser quelques radicaux libres qui ont produit comme résultat de métabolisme cellulaire. Certains de ces radicaux libres ou espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont néfastes pour la cellule et la stabilisation de ces radicaux est nécessaire pour le fonctionnement ou la protection approprié de la cellule.

¹² Yin, B.T., Yan, C.Y., Peng, X.M., Zhang, S.L., Rasheed, S., et al., *Eur J Med Chem* **2014**, 71, 148-159. Becerra, M.C., Guinazu, N., Hergert, L.Y., Pellegrini, A., Mazzieri, M.R., et al., *Exp. Parasitol.* **2012**, 131, 57-62.

¹³ Perkovic, I., Butula, I., Kralj, M., Martin K. I., Balzarini, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 51, 227-238. Jamkhandi, C.M., Disouza, JI. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2013**, 5, 249-253.

¹⁴ Sudhir, M.S., Nadh, R.V., *J. Pharm. Res.* **2013**, 7, 47-52. Pawar, SS, Gorde, PL, Kakde, RB, *Arch. Appl. Sci. Res.* **2010**, 2, 80-85.

Certains produits alimentaires comme des légumes et des fruits agissent en tant qu'antioxydants¹⁵. L'activité antioxydante a été rapportée pour les oxadiazoles¹⁶, les benzodiazepines¹⁷, les thiazolidinone¹⁸, les thiazoles¹⁹, les benzimidazoles²⁰, et les extraits des plantes²¹, et évaluée par plusieurs méthodes²².

III.3. Synthèse et dérivés du benzotriazole:

Différentes techniques et modes de synthèse des dérivés de benzotriazole ont été rapportées dans plusieurs travaux²³.

III.3.1. Préparation de l'auxiliaire benzotriazole :

Une quantité de 1.08g d'o-phénylènediamine a été ajoutée à un mélange de 1.20g (1.15 ml) d'acide acétique glaciale et de 3 ml de l'eau, qui a été refroidie à 15°C et agité. Une solution de 0.75g de nitrite de sodium dans 2 ml d'eau a été ajoutée au mélange précédent. La température du mélange atteint 85°C puis refroidie lentement. Après refroidissement au bain de glace le solide obtenu est séparé par filtration. La recristallisation donne un produit qui a une température de fusion de 96-99°C.²⁴

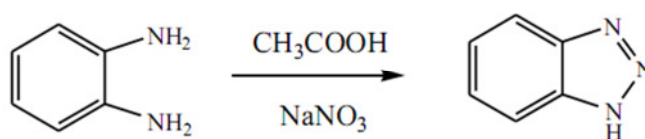


Schéma III.2 préparation du benzotriazole

C'est une réaction de cyclocondensation de l'OPD avec le nitrite de sodium dans l'acide acétique. Conversion de la diamine en monodérivé de diazonium se fait par cyclisation spontanée.

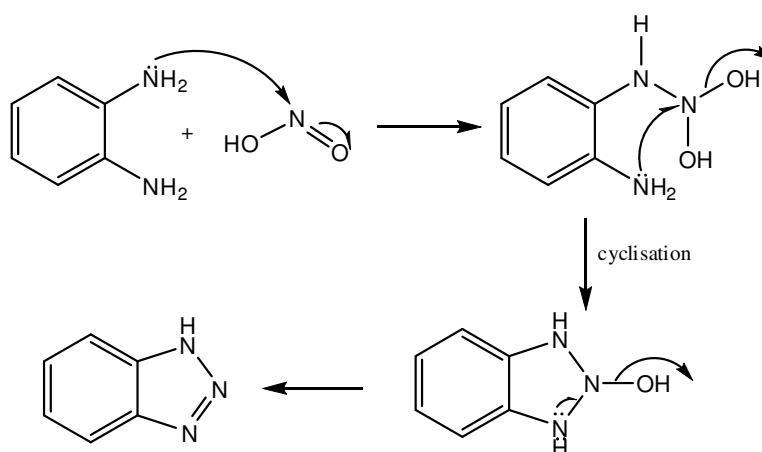


Schéma III.3 mécanisme de préparation du benzotriazole

¹⁵ Harasym, J., Oledzki, R., *Nutrition* **2014**, 30, 511–517.

¹⁶ Rambabu Gundla et al. *Chemistry Select* **2018**, 3, 10305–10310.

¹⁷ Biradar, J.S. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, **2018**, 11(1), 70-77.

¹⁸ Djukic, M. et al. *Chemico-Biological Interactions* **2018**, 286, 119–131.

¹⁹ Valentin, Z. et al. *FARMACIA*, **2018**, 66, 4.

²⁰ Odame F. et al. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2018**, 32(2), 271-284.

²¹ Srivastava R. et al. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* **2018**, 7(3), 1499-1504.

²² Nur Alam, M. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **2013**, 21, 143–152.

²³ Suma, B., Natesh, N., Venkataramana, C., Jays, J., Madhavan, V. *Int. J. Pharm. Sces.* **2012**, 4, 169-173.

²⁴ Furmiss, B., Hannaford, A., Smith, P., Tatchell, A. *Vogel's textbook of practical organic chemistry*. Pearson **2008**, 5, 1163.

III.3.2. Dérivés de benzotriazole

Le benzotriazole a été utilisé comme un intermédiaire très efficace dans la préparation des éthers et esters²⁵ et dans d'autres travaux rapportés par Katritzky²⁶.

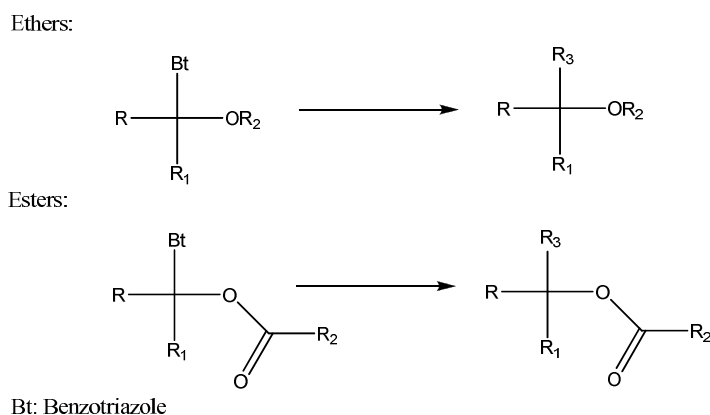


Schéma III.4 benzotriazole comme intermédiaire pour les éthers et les esters

Cette molécule de Benzotriazole a été aussi utilisée dans la préparation de thioureas, thioamides, thionoesters, thiocarbamates, dithiocarbamates, thiocarbonates, et dithiocarbonates dans des conditions très douces et avec de bons rendements.²⁷

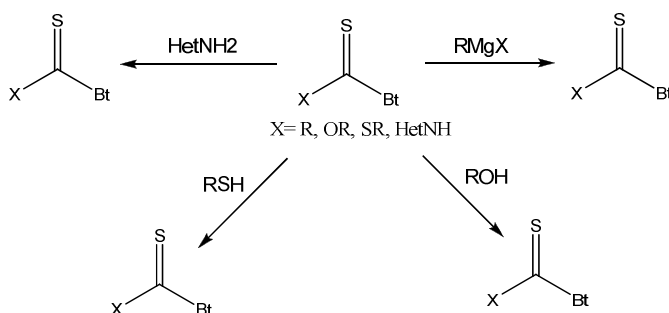


Schéma III.5 préparation des dérivés thio à l'aide du benzotriazole

Récemment, N. I. Taha²⁸ et al. ont, avec succès, synthétisé l'éthyl-1H- benzotriazole-1-ylacetate 1 qui a été engagé avec l'hydrazine, sous conditions micro-ondes, pour former (1H- benzotriazole-1-yl) l'acétohydrazide, ce dernier a été utilisé pour préparer des acétohydrazides dérivés de 1H-Benzotriazole.

²⁵ Katritzky, A. R., Rachwawl, S., Hitchins, C. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 2683.

²⁶ Katritzky, A. R., Fang, Y., Silina, A. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7622. Katritzky, A. R., Wang, Z., Wang, M., Wilkerson, C. R., Hall, C. D., Akhmedov, N. G. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 6617.

²⁷ Katritzky, A. R., Witek, R. M., Rodriguez-Garcia, V., Mohapatra, P. P. Rogers, J. W., Cusido, J., Abdel-Fattah, A., Steel, P. J. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7866.

²⁸ Nihad Ismail Taha, *International Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 7, 219-228.

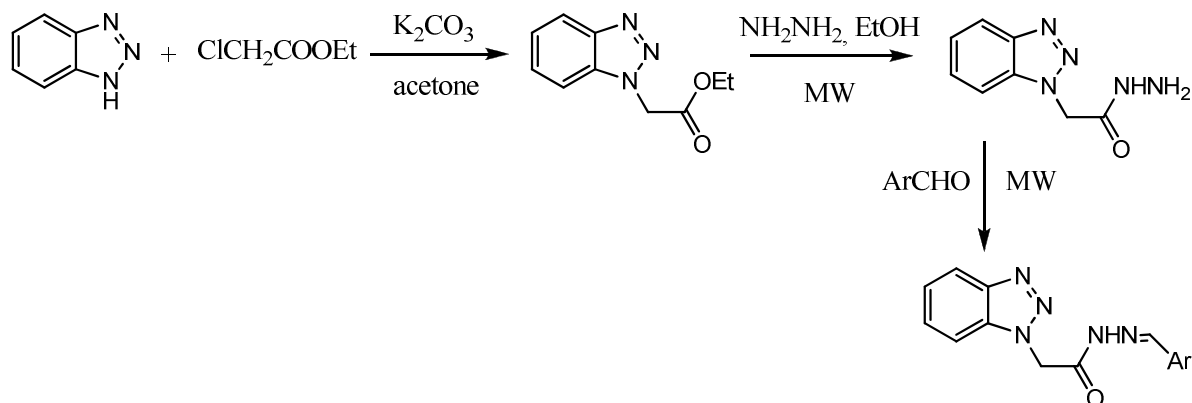


Schéma III.6 acétohydrazides dérivés du 1H-Benzotriazole.

Dans des réactions similaires, Patel²⁹ et al. ont préparé des dérivés de l'acétohydrazide 1H-Benzotriazole par des réactions avec les chlorures de sulfonyle et de benzoyle et évalué leurs activités antibactérienne et antifongique.

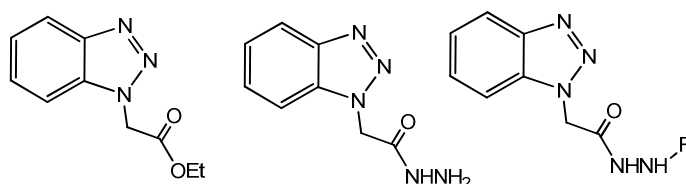


Fig III.10 dérivés de l'acétohydrazide 1H-Benzotriazole

Des azétidinones dérivés de benzotriazole ont été préparés par Adesh³⁰ et al. Sous conditions conventionnelles et microondes. Ces produits ont été évalués pour leurs activités antimicrobienne et activité antituberculeuse contre *Mycobacterium tuberculosis* H37RV.

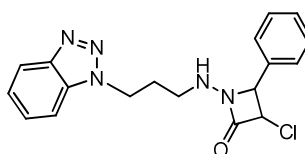
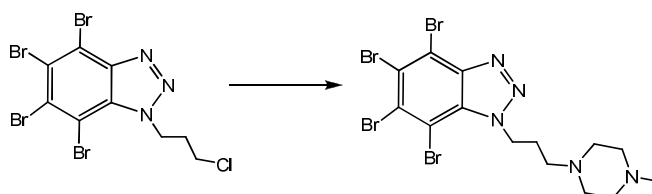


Fig III.11 azétidinones dérivés de benzotriazole

A. Najda-Bernatowicz³¹ et al ont rapporté la synthèse de nouveaux dérivés de 4,5,6,7-tétrabromo-1H-1,2,3-benzotriazole (TBBt), et l'évaluation de leur effet sur l'activité de la protéine kinase humaine CK2 a été examiné.



²⁹ Patel, J.S., Garg, C.S., Sen, D.J. *Int. J. Drug Dev. & Res.*, **2012**, 4(2), 322-329.

³⁰ Dubey A., Srivastava, S.K., Srivastava, S.D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2011**, 21(1), 569-573.

³¹ A Najda-Bernatowicz et al (2009). *Synthesis Bioorg Med Chem*;17:1573-78.

Schéma III.7 préparation de 4,5,6,7-tetrabromo-1H-1,2,3-benzotriazole (TBBt)

Quelques dérivés de l'acide [(1H-benzotriazol-1-ylacetyl)amino]acétique ont été obtenus par réaction de 1 H -benzotriazol-1-yl acetylchloride avec des acides aminés dans un travail décrit par C. M. Jamkhandi³².

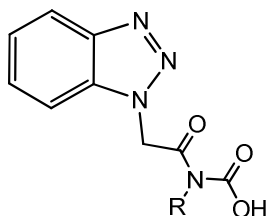


Fig III.12 dérivés de l'acide [(1H-benzotriazol-1-ylacetyl)amino]acétique

La préparation des 1-acylbenzotriazoles a été décrite dans un travail fait par Claudio Pereira³³ et al. où ils utilisent des radiations ultrasons, pendant un court temps, pour faire réagir tous les réactifs.

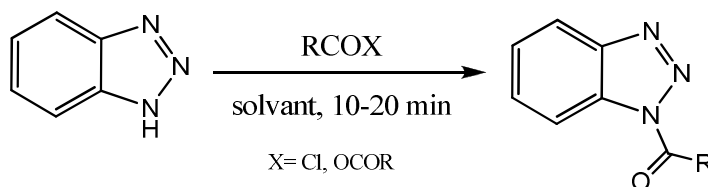


Schéma III.8 synthèse de 1-acylbenzotriazoles

Z. Rezaei³⁴ et al. ont synthétisé et évalué une nouvelle série de dérivés du 1,2,4-triazole et du benzotriazole en tant qu'inhibiteurs du 14-déméthylase du cytochrome.

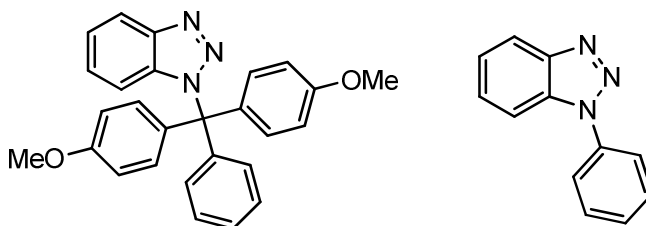


Fig III.13 dérivés du benzotriazole

DK Shukla³⁵ et al. ont synthétisé des dérivés de 5- [2- (1,2,3-benzotriazole) -2-yl-méthyl] -arylidène hydrazine-1,3,4-thiadiazoles et évalué leurs activités antifongique et antimicrobienne.

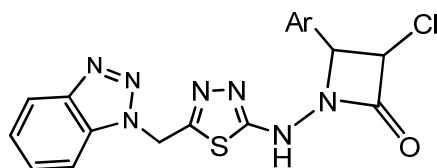


Fig III.14 dérivés de 5- [2- (1,2,3-benzotriazole) -2-yl-méthyl] -arylidène hydrazine-1,3,4-thiadiazoles

³² Jamkhandi, C. M., Disouza J. *Research J. Pharm. and Tech.* **2012**, 5(9), 1197-1200.

³³ Claudio, M.P., Pereira, H. A., Stefani, K. P. Guzenc and Aline T.G., *Letters in Organic Chemistry*, **2007**, 4, 43.

³⁴ Rezaei, Z., Khabnadideh, S., Pakshir, K., Hossaini, Z., Amiri, F., Assabour, E. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 44(7), 3064-3067.

³⁵ Shukhla, D. and Srivastava, S.D. *Indian J. Chem.*, **2008**, 47B, 463-469.

Des produits ont été préparés par alkylation du benzotriazole avec des halogénures d'alkyle sous irradiations microondes et évalués pour leur activité antimicrobienne³⁶.

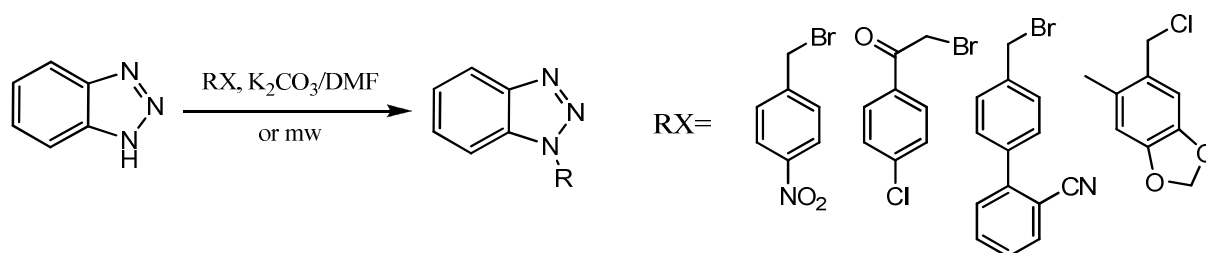


Schéma III.9 benzotriazoles alkylés

Pour élucider la relation entre structure chimique et activité antimicrobienne, une série de dérivés de benzotriazole portant des groupements diphenyle et halogénure de phényle, pharmaceutiquement important, a été préparée. Les composés synthétisés ont été testés *in-vitro* pour évaluer leur activité antimicrobienne.³⁷

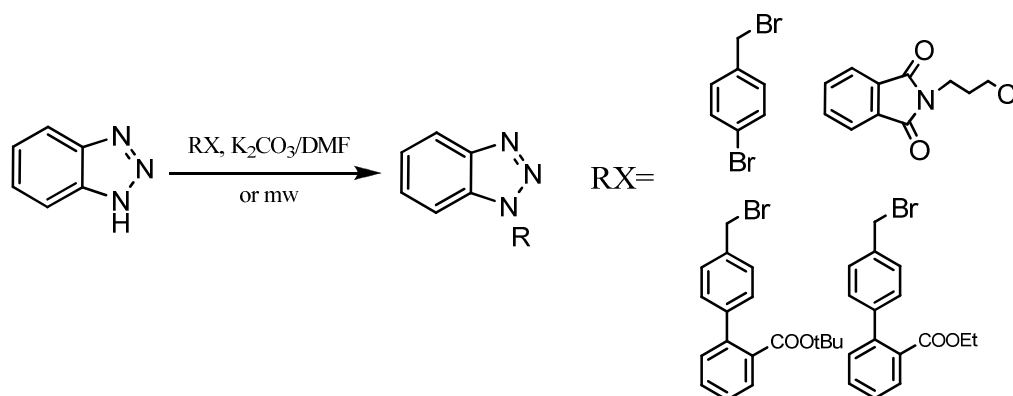


Schéma III.10 benzotriazoles alkylés

Bennamane³⁸ et al ont rapporté la préparation des dérivés de benzotriazole portant le motif dimedone par une réaction de cyclisation des enaminones dans des conditions acides.

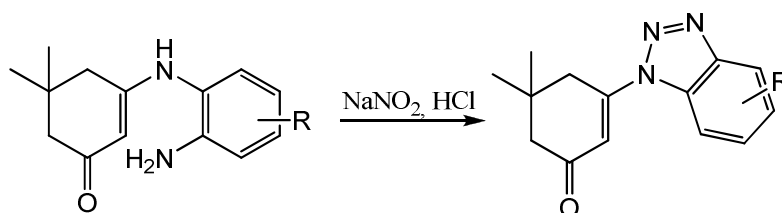


Schéma III.11 benzotriazole portant le motif dimedone

M bretner³⁹ et al. ont synthétisé des ribofuranosides de benzotriazole par la méthode de condensation de Vorbruggen. Dans cette méthode la sililation avec HMDS et TCS suivis de traitement avec ABR 5

³⁶ Nanunja, S. et coll. *Bioorg. Med. Chem. Let.* **2006**, 15, 16(4), 999- 1004.

³⁷ Ningegowda, R., Kavitha, C.V. *Letters in Drug Design & Discovery*, **2009**, 6, 502-507.

³⁸ Bennamane, N., Kaoua, R., Hammal L., and Kolli, B. *Org. Commun.*, **2008**, 1 (3), 62.

³⁹ Bretner, M., Baier, A., Kopanska, K., Najda, A., Schoof, A., Reinholz, M., Lipniacki, A., Piasek, A., Kulikowski, T. and Borowski, P. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* **2005**, 16 (5), 315.

dans l'acétonitrile et en présence de TMS-triflate a donné des ribofuranosides de benzotriazole avec de bons rendements.

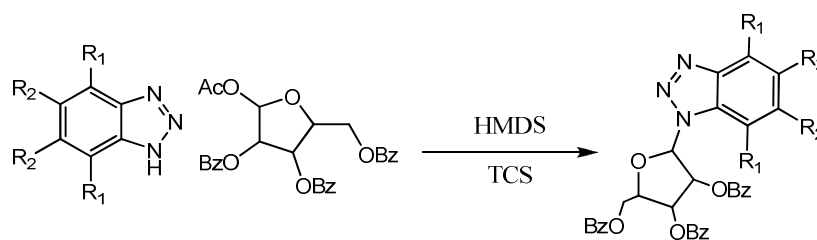


Schéma III.12 synthèse de ribofuranosides de benzotriazole

Jamkhandi⁴⁰ et al. ont cité la préparation Des dérivés de N-Phénylacétamide et de l'acide acetylcabamique de benzotriazole évalué leur activité antioxydante par la Méthode de réaction de Griess.

Une série des dérivés de benzotriazole a été préparée en utilisant un intermédiaire cristallin d'oxirane et évaluée pour son activité inhibitrice contre certaines bactéries, rapporté par Patel⁴¹ et coll.

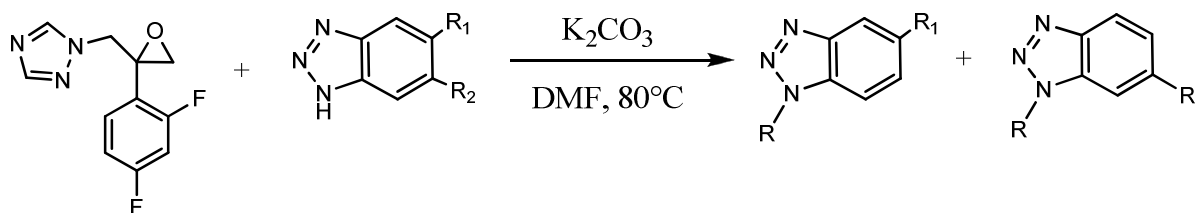


Schéma III.13 dérivés de benzotriazole

Rakesh⁴² S. et al. Ont synthétisé le 5-(Benzotriazole-1-yl-méthyle)-2-phényle-1,3,4-oxadiazole et t leurs dérivés. ces composés ont motré une bonne activité antifongique.

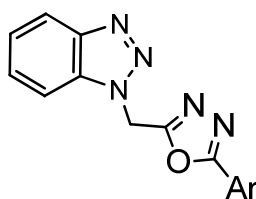


Fig III.15 dérivés de 5-(Benzotriazole-1-yl-méthyle)-2-phényle-1,3,4-oxadiazole

Augusto rivera⁴³ et al. ont rapporté la préparation des dérivés de benzotriazole par des réactions type-Mannich dans lesquelles le benzotriazole réagit avec du formaldéhyde et le naph-2-ol utilisés au lieu des phénols.

⁴⁰ Jamkhandi et al. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2013**, 5(2), 249-253.

⁴¹ Patel, P. D., Patel, M. R., Kocsis, B., Kocsis, E., Graham, S. M., Warren, A. R., Nicholson, S. M., Billack, B., Fronczek, F. R., and Talele, T. *European journal of medicinal chemistry*, **2010**, 45, 2214-2222.

⁴² Saini, R., Chaturvedi, S., Narayan, K., Kushwaha, S., *Der Pharma Chemica*, **2010**, 2(2), 297-302.

⁴³ Rivera, A., Duarte, Y., González-Salas, D., Ríos-Motta, J. and Zaragoza, G. *Molecules*, **2009**, 14, 1234.

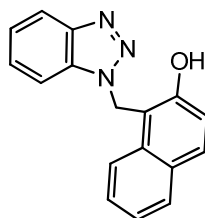


Fig III.16 1-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)methyl)naphthalen-2-ol

Des dérivés de 2(2- Hydroxyphenyl)-2H-Benzitriazole Halogénés ont été rapporté sous numeros de brevets 4999433 par Helmute et Klaus⁴⁴.

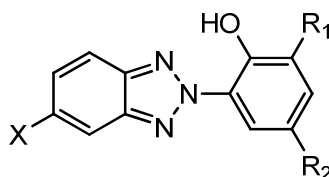


Fig III.17 dérivés halogénés de 2(2- Hydroxyphenyl)-2H-Benzitriazole

S.S. Pawar⁴⁵ et al. Ont synthétisé des dérivés par condensation de N1-(chlorométhyle)benzotriazole avec des composés substitués d'hydroxyle et amines. Les composés ont été examinés pour l'activité anthelminthique et se sont avérés pour montrer une activité significative.

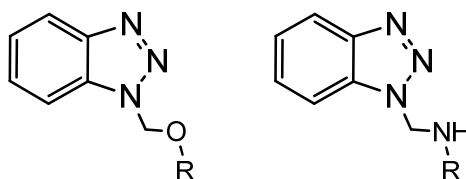


Fig III.18 dérivés de benzotriazole

Singh⁴⁶ et coll ont décrit la preparation de 9-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acridine.

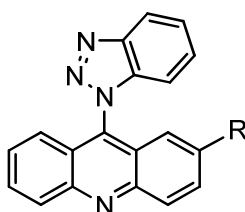


Fig III.19 9-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acridine

Le trifluoroacetylbenzotriazole a été utilisé comme un simple agent de trifluoroacetylation pour amines et alcools⁴⁷.

⁴⁴ Helmute, P.B., Klaus, M.L. (1991). *Process for the preparation of Benzotriazole derivatives*. US Patent 4,999,433, Mar 1991.

⁴⁵ Pawar, S., Gorde1, P. L., Kakde, R. B., Scholars Research Library, *Archives of Applied Science Research*, **2010**, 2 (1), 80-85.

⁴⁶ Singh N. P., Kumar R., Prasad D. N., and Sharma S: *International Journal of Biological Chemistry* **2011**; 5: 193-199.

⁴⁷ Katritzky, A. R., Yang, B., Semenzin, D. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 726.

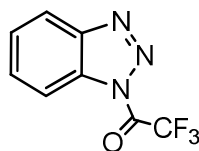


Fig III.20 trifluoroacetylbenzotriazole

Jeong⁴⁸ et al. ont synthétisé des dérivés de piperidinonebenzotriazole et évalué leurs activités antibactérienne et antifongique.

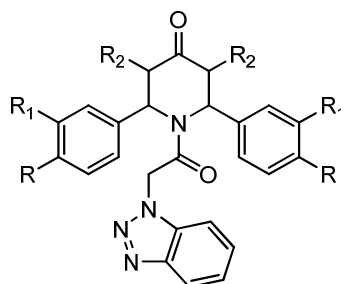


Fig III.21 dérivés de piperidinonebenzotriazole

Bobade⁴⁹ et al. ont rapporté la synthèse des dérivés de benzotriazole portant un motif de thiazole, et évalué leurs activités antibactérienne et antifongiques.

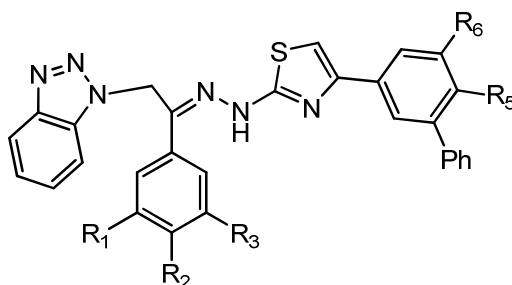


Fig III.22 dérivés de benzotriazole avec motif thiazole

David⁵⁰ et al. ont rapporté, dans un brevet sous numéro 4996326, où des composés avec de longues chaînes alkylés et portant des motifs esters ont été utilisés pour préparer des dérivés de 2-(2-Hydroxyphenyl)-benzotriazole.

Dawood⁵¹ et al. ont obtenu des thiophènes et thiazoles, en plusieurs étapes, à partir de 2-bromoacetylbenzofuran et 1H-benzotriazole.

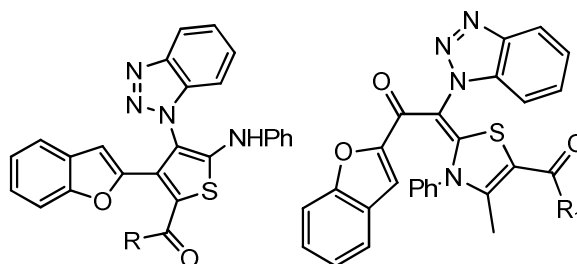


Fig III.23 thiophènes et thiazoles benzotriazoles

⁴⁸ Ramachandran, R., Rani, M., Senthan, S., Jeong, Y. T. and Kabilan, S. *European journal of medicinal chemistry* **2011**, 46, 1926-1934.

⁴⁹ Gaikwad, N. D., Patil, S. V., and Bobade, V. D. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* **2012**, 22, 3449-3454.

⁵⁰ David, G., Mario, S., John, R. (1991). US Patent 4,996,326, Feb 1991.

⁵¹ Dawood, K. M., Abdel-Gawad, H. A., Raghav, EA., Ellithy, M. and Mohammad, H. A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 2, 3672-3680.

Prasad PD⁵² et al. ont pu synthétiser des dérivés substitués de benzotriazolyloxazolidinone.

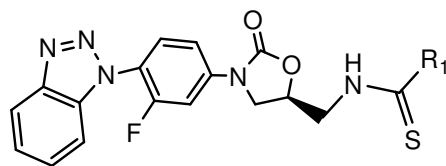


Fig III.24 benzotriazolyloxazolidinone

Somani⁵³ et al. ont rapporté la synthèse des 1,3,4-oxadiazole par cyclisation de 1,2,3-benzo[d]triazole-1-ylacetic hydrazide et évalué leur activité antibactérienne.

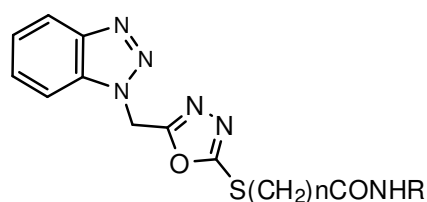


Fig III.25 1,3,4-oxadiazole-benzotriazole

Benzotriazol-hydroxy-phenyldiazenyl-methanone a été préparé et évalué pour son activité anti-inflammatoire, en plus d'étudier le QSAR de ses dérivés en utilisant les modèles de Hansch et Wilson⁵⁴.

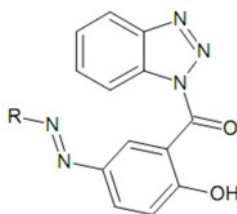


Fig III.26 Benzotriazol-hydroxy-phenyldiazenyl-methanone

Z. Rezaei⁵⁵ et al. ont rapporté la synthèse de quelques dérivés de benzotriazole et évalué leurs pouvoirs antibactérien et antifongique.

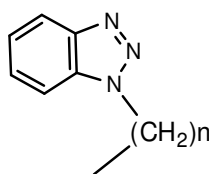


Fig III.27 dérivés alkylés de benzotriazole

Nouria A. Al-Awadi⁵⁶ et coll. ont rapporté la préparation de nouveaux dérivés de benzotriazole utilisés dans la synthèse des complexes

⁵² Prasad P.D., Prathap S.N., Vijaykumar J.P., Sanjay J., Sudershan K.A., Neelima, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 3002–3005.

⁵³ Somani Rakesh R., Shiordkar Prabakar Y., Kadam Vilasrao J. *Chinese. Chem.*, **2005**, 26, 1727-1731.

⁵⁴ Jamkhandi, C., Kumbhar, P., Disouza, J., and Patil, S. M. *European Journal of Pharmaceutical and medical research*, **2015**, 2, 1004-1010.

⁵⁵ Khabnadideh, S., Rezaei, Z., Pakshir, K., Zomorodian, K., and Ghafari N *Research Pharm. Science*, **2012**, 7, 65-72.

⁵⁶ Al-Awadi N. A., et coll. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, **2008**, 10, 1155.

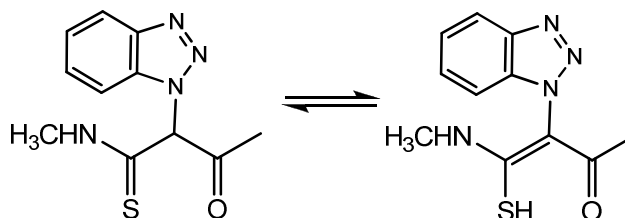


Schéma III.14 dérivés de benzotriazole

Une série des dérivés de benzotriazol-1-yl 3,4,5-triméthoxybenzoates a été préparée et évaluée pour leur activité antiproliférative et antibactérienne, dans les travaux de Jie Fu⁵⁷.

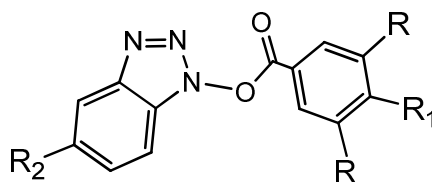


Fig III.28 dérivés de benzotriazol-1-yl 3,4,5-triméthoxybenzoate

2-(2-hydroxyphényl)-5-amino-2H-benzotriazole a été préparé et soumis à une réaction d'acylamidation pour donner trois nouveaux absorbeurs des rayons ultraviolet⁵⁸.

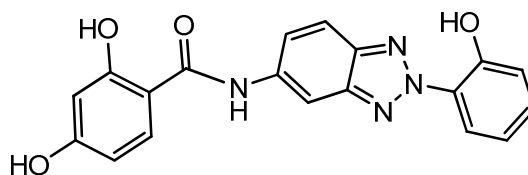


Fig III.29 2-(2-hydroxyphényl)-5-amino-2H-benzotriazole

Des dérivés de 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N'-acétohydrizide ont été préparés et évalués pour leur activité anticonvulsante et neurotoxique⁵⁹.

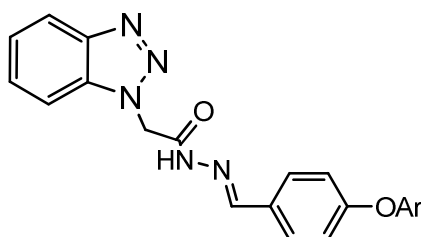


Fig III.30 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N'-acétohydrizide

Une série de dérivés de N-benzotriazol-oxo-iminoazetidine a été synthétisée et évaluée pour des activités antibactérienne, antifongique et antituberculeuse⁶⁰.

⁵⁷ Jie Fu et al, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 8457–62.

⁵⁸ Yan Yan Yan, Hong Qi Li, Xue Dan He, Bing Nan Mu, *Advanced Materials Research* **2011**, 233, 219-224.

⁵⁹ Kumar, P., Tripathi, L. *Medicinal Chemistry*, **2012**, 8, 337-340.

⁶⁰ Sharma et al., *J. Sci. I. R. Iran*, **2012**, 23(2), 139-146.

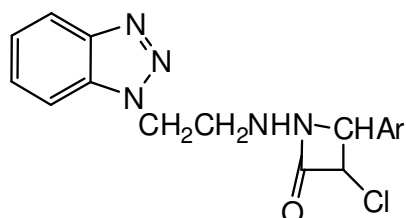


Fig III.31 dérivés de N-benzotriazol-oxo-iminoazetidine

Zhang S.⁶¹ et al. Ont conçu et synthétisé une série de nouveaux dérivés 1,3,4-oxadiazole contenant motif benzotriazole en tant qu'inhibiteurs potentiels focaux d'adhérence de kinase (FAK).

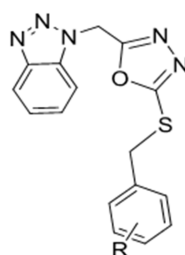


Fig III.32 1,3,4-oxadiazole avec motif benzotriazole

Radhika Sugreevu⁶² et al ont pu synthétiser des dérivés de benzotriazole en utilisant des sels de diazonium sous conditions ultrasoniques.

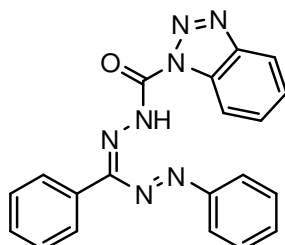


Fig III.33 diazonium benzotriazoles

Khalafi A. et coll.⁶³ ont décrit une méthode de N-alkylation régiosélective du benzotriazole en présence de SiO₂ et K₂CO₃ et TBAB sous conditions microondes.

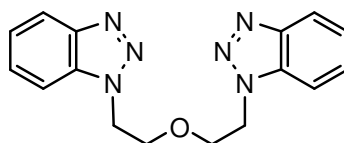


Fig III.34 benzotriazole N-alkylé

Une série de 1,2,4-triazole-3-thion-5-yl)methyl-1H-benzotriazoles a été préparée par cyclisation des carbonylmethyl-benzotriazolethiosemicarbazides, dans un travail fait par S.M.Elkhawass⁶⁴ et al.

⁶¹ Shuai Zhang et coll. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2013**, 21, 3723–3729.

⁶² Radhika Sugreevu et al. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2016**, 5(3), 1759-1764.

⁶³ Khalafi-Nezhad, A., Zare, A. R., Parhami, A., Soltani Rad, M. N. and Nejabat, G. R. *J. Iranian Chem. Soc.*, **2007**, 4(3), 271-278.

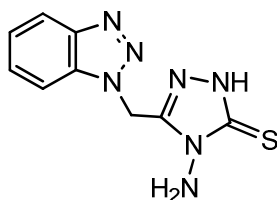


Fig III.35 synthèse de 1,2,4-triazole-3-thion-5-yl)methyl-1H-benzotriazoles

Conclusion :

Comme on peut le voir ci-dessus, les composés à base de benzotriazole et avec leurs propriétés bioactives, sont devenus de plus en plus importants dans le domaine de la chimie médicinale. Quelques benzotriazoles tels que le vorozole et le TBB (4,5,6,7-tétrabromo-1H-benzotriazole) ont été utilisés cliniquement comme agents anticancéreux. De nouveaux médicaments ont été préparés par l'introduction du motif benzotriazole sur des médicaments déjà disponibles, ce qui a amélioré et donné de nouveaux mécanismes d'action. Les dérivés de benzotriazole ont bien prouvé leur utilité comme agents antibactériens, antifongiques, antiviraux, etc. Dans le but de contribuer à la valorisation de ces produits, on a trouvé qu'il est intéressant d'évaluer l'activité antioxydante de quelques produits portant le motif benzotriazole.

III.4. Le stress oxydant

Le stress oxydant a été décrit comme un facteur étiologique crucial impliqué dans diverses maladies chroniques humaines telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et neurovégétative, inflammation, diabète mellitus et vieillissement. Ces dommages sont réalisés par l'attaque des radicaux libres sur divers biomolécules, en particulier les protéines, les lipides et l'ADN, ayant finalement comme conséquence la dégradation et la mort de cellules.⁶⁵

III.4.1. Radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique (atome ou molécules) contenant un électron non apparié, qui le rend instable. Ce déséquilibre n'est que transitoire et est comblé par l'acceptation d'un autre électron ou par le transfert de cet électron libre sur une autre molécule.⁶⁶ Un radical libre est une espèce chimique, molécule, morceau de molécules ou simple atome, capable d'avoir une existence indépendante (libre) en contenant un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié sur une orbitale). Cela lui confère une grande réactivité donc une demi-vie très courte. En effet, ce radical

⁶⁴ Elkhawass S., Habib N. *J. heterocyclic chem.* **1989**, 26, 177.

⁶⁵ Ghedadba, N., Hambab, L. *Phytotherapie* **2015**, 13(2), 118-129.

⁶⁶ Afonso, V. *Revue du rhumatisme*, **2007**, 74(7), 636-643.

libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable : il va donc réduire en oxydant un autre composé.⁶⁷

III.4.2. Espèces réactives oxygénées

Les principales espèces réactives oxygénées (ROS) physiologiques sont les intermédiaires métaboliques entre l'oxygène et l'eau (radical superoxyde (O^{2-}), et le radical hydroxyle ($OH\cdot$), ainsi que le monoxyde d'azote ($NO\cdot$) mais aussi certains dérivés réactifs non radicalaires dont la toxicité est plus importante, que le peroxyde d'hydrogène et le peroxydinitrite.⁶⁸

III.4.3. Les antioxydants

Les antioxydants sont des molécules naturelles ou synthétiques qui possèdent la propriété de protéger les tissus vivants d'être endommagés par les radicaux libres. Donc inhiber les processus d'oxydation dans ces phases initiales.

Le pouvoir antioxydant est un caractère déterminant de la tendance d'une molécule de piéger les radicaux libres en faible concentration et de grande efficacité.⁶⁹

III.4.4. Classification des antioxydants

Les antioxydants sont classés comme suit :

III.4.4.1. Les antioxydants endogènes

L'organisme humain possède un système enzymatique, constitué principalement de trois enzymes : la SOD, la catalase et la glutathion peroxydase (GPx). Ces trois enzymes ont une action complémentaire sur la cascade radicalaire au niveau du super oxyde et du peroxyde d'hydrogène, conduisant finalement à la formation d'eau et d'oxygène moléculaire.

Le superoxyde dismutase

Le rôle déterminant du superoxyde dismutase (SOD) dans les systèmes de défenses antioxydants dans l'organisme est connu depuis 1968.⁷⁰ On sait que l'ion super oxyde O^{2-} est le point de départ de la chaîne de production des radicaux libres. Or, dès ce stade précoce le SOD inactive l'ion superoxyde en le transformant en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 celui-ci est ensuite rapidement catabolisé par la catalase et les peroxydases en dioxygène O_2 et en molécule d'eau H_2O ainsi différentes études ont confirmé que la production de H_2O_2 sous l'action de la soude était bien le facteur déclenchant des

⁶⁷ Goudable, J., Favier, A., *Nute clin. Metabol.*, **1997**, 11, 20-115.

⁶⁸ Halliwell, B., *Brit. J. pharmacol.* **2004**, 142, 31-2.

⁶⁹ Pincemail, J., *Nutrition clinique et métabolisme*, **2002**, 16(4), 233-239.

⁷⁰ Fridovich, I., *Free Radical Biology and Medicine*, **1988**, 5, 363-369.

mécanismes naturels de défense antioxydants la soude apparait donc comme l'enzyme clé de la défense naturelle contre les radicaux libres.⁷¹

La catalase

Elle réduit l'H₂O₂ en libérant de l'oxygène et l'eau elle est localisée surtout dans les peroxysomes elle n'élimine pas la totalité du peroxyde d'hydrogène, mais son rôle est très important surtout en présence d'ion ferreux.⁷²

La glutathion peroxydase

La glutathion peroxydase est une seleno-enzymes dont deux (dans la foie) sont présents dans le cytosol et en tiers de mitochondries. Elle catalyse la réaction d'hydroperoxydes avec le glutathion réduit pour former le disulfure de glutathion et le produit de réduction de l'hydroperoxyde. La glutathion peroxydase se trouve dans tous les tissus et présente sous quatre isoenzymes différentes : la glutathion peroxydase et la glutathion peroxydase extracellulaire, le phospholipide hydro peroxyde glutathion peroxydase et la glutathion peroxydase gastro-intestinale.⁷³

Les chelateurs des métaux de transition

Comme le fer et le cuivre impliqués dans la génération de radicaux libres peuvent prévenir les oxydations. Ces chelateurs forment des complexes ou des composés de coordination avec les métaux. Ils inhibent ainsi le cycle redox du métal ou forment des complexes métalliques insolubles. Ce sont des protéines telles que la transferrine, la ferritine, la lactalbumine qui séquestre le fer, la ceruloplasmine et l'albumine qui séquestre le cuivre. De nombreuses petites molécules peuvent également chélater ou complexer le fer. C'est le cas des acides phosphoriques, citrique, succinique, ascorbique, nitrilotriacétique, phytique (plantes), la desferrioxamine, l'edta, le detapac. Certains de ces complexes peuvent être pro-oxydants. Les flavonoïdes sont de bons chelateurs du fer ce qui est l'un des mécanismes de leur activité antioxydante.⁷⁴

III.4.4.2. Les antioxydants exogènes

De nombreuses molécules issues de l'alimentation : vitamine, nutriments, composés naturels sont considérées comme antioxydants. Citons à titre d'exemple, les vitamines :

La vitamine E

⁷¹ Menvielle-bourg, F. *Springer*, 2005, 3, 118-121.

⁷² Von Ossowski, I., Hausner, G., Loewen, P.C. *Journal of Molecular Evolution* 1993, 37(1), 71-76. Deisseroth, A., Dounce, A. L. *Physiological Reviews* 1970, 50(3), 319-375.

⁷³ Paglia, D., Valentine, W. J. *Tab. Elim. Med.* 1967, 70, 69-158.

⁷⁴ Cillard, J., Cillard, P., *OCL* 2006, 13(1), 28.

Elle intervient directement au niveau des membranes biologiques où elle piège les radicaux libres avant qu'ils n'atteignent leurs cibles. Elle exerce aussi d'autres rôles ; elle relève l'activité de certains enzymes affectée, et elle corrige également les conséquences d'un déficit en sélénium.⁷⁵

La vitamine C

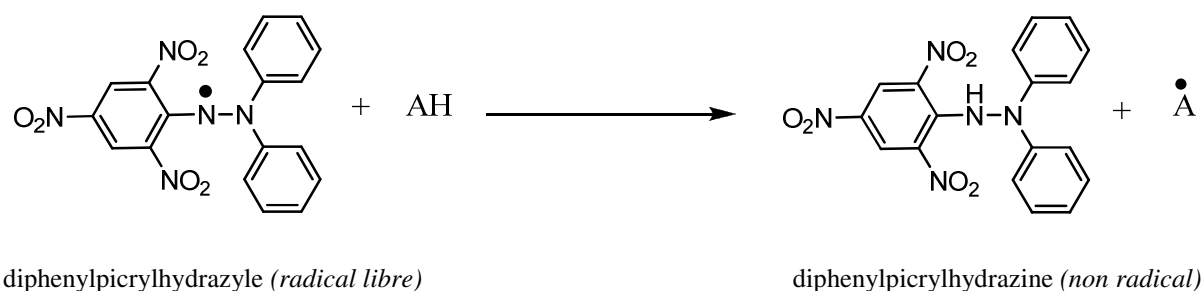
La vitamine C ou l'acide ascorbique est l'antioxydant hydrosoluble majeur. Elle se trouve dans le cytosol et dans les fluides extracellulaires ; elle peut capter directement l'O₂. Et l'OH. Elle peut aussi réduire le radical α -tocophérol aussi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E

III.4.5. Méthodes d'études de l'activité antioxydante

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer l'activité antioxydante *in vitro* par le piégeage de différents radicaux libres, comme les peroxydes ROO. Par les méthodes ORAC (oxygène radical absorbance capacity) et trap (total radical trapping antioxidant parameter) ; les ions ferriques par la méthode FRAP (ferric ion reducing antioxidant parameter) ; ou les radicaux ATBS (sel d'ammonium de l'acide ééazino bis(3éthylbenzothiazoline)6sulfonique), ainsi que la méthode utilisant le radical libre DPPH (diphénylpicrylhydrazyle). Parmi ces méthodes on cite :

Le piégeage du radical libre DPPH:

Le DPPH (1,1-diphényl-2-picryl hydrazyl) est un radical libre stable de couleur violacée qui absorbe à 517 nm. En présence de composés anti radicalaires, le radical DPPH est réduit et change de couleur en virant au jaune. Les absorbances mesurées à 517 nm servent à calculer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH, qui est proportionnel au pouvoir anti radicalaire de l'échantillon.



FRAP :

Cette méthode mesure l'aptitude des antioxydants à réduire les ions ferreux. elle est basée sur la réduction du complexe ferrique de 2,3,5-triphényl-1,3,4-triaza-2-azoniacyclopenta-1,4-diène chlorure (TPTZ) à la forme ferreux sous un pH acide. Cette réduction est suivie en mesurant le changement dans l'absorption à une longueur d'onde de 593 nm.⁷⁶

⁷⁵ Evans, J. *Endocrine Reviews* **2002**, 23(5),599-622.

⁷⁶ Benzie, F.F. and Strain, J.J. *Methods in Enzymology* **1999**, 299:15-23.

III.5. RESULTATS ET DISCUSSION

III.5.1. Synthèse

Le schéma synthétique pour préparer les dérivés de benzotriazolacétohydrazide requièrent, en premier lieu, la préparation du noyau hétérocyclique Benzotriazole (**Bt**) sur lequel une substitution avec du chloroacétate a été réalisée pour avoir l'ester **B1** 1H-benzotriazol-1-ylacetate.⁶

Le ester ainsi obtenu a été converti en hydrazide **B2** sous reflux à l'aide de l'hydrazine hydrate.⁷⁷

L'hydrazide du Benzotriazole **B2** a été condensé avec une série des aldéhydes aromatiques pour obtenir les dérivés **C1-C10** qui représentent des acétylhydrazides portant le motif benzotriazole.

(Schéma III.15)

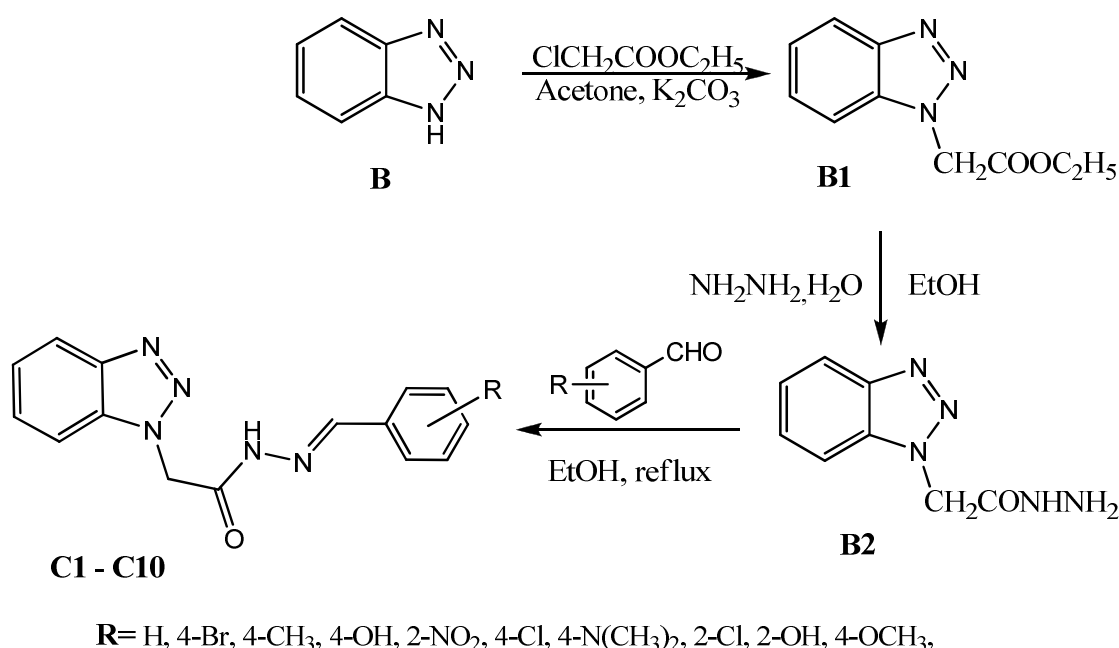


Schéma III.15

Les produits préparés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III.1 Synthèse des dérivés de benzotriazole

Entrée	Produit	R	Rendement (%)	Pf (°C)	Pf (°C) Lit.
1	C1	H	83	166	162-164
2	C2	4-Br	85	240	245-247
3	C3	4-CH ₃	76	210	213-215
4	C4	4-OH	81	237	235-237
5	C5	2-NO ₂	72	198	193-195
6	C6	4-Cl	83	214	212-214
7	C7	4-N(CH ₃) ₂	78	270	264-266
8	C8	2-Cl	80	215	210-212
9	C9	2-OH	79	232	230-232
10	C10	4-OCH ₃	88	145	141-143

⁷⁷ Kumar, P., Kini, S., Mubeen, M. *Inter. J. Pharm. Biosces.* **2014** 5(2), 35-42.

III.5.2. Données spectrales

L'identification des produits préparés a été confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H et IR.

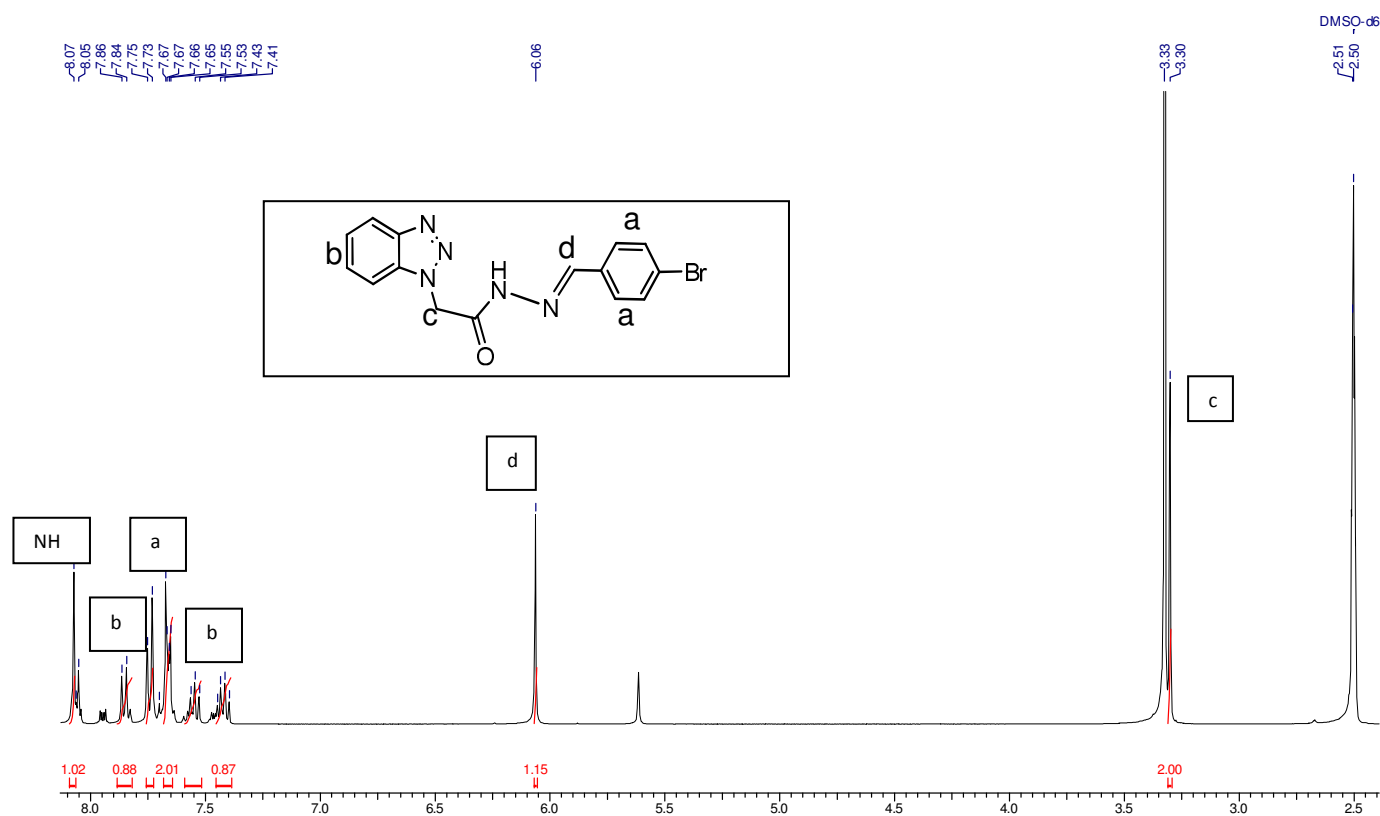


Fig III.36 spectre RMN ^1H du composé C2

D'après le spectre RMN ^1H du produit C2, l'attribution des pics aux protons correspondants sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III.2 Analyse RMN ^1H du produit C2

Déplacement chimique (ppm)	pic	multiplicité	Nbre de Protons
3.30	c	s	2H
6.06	d	s	1H
7,43-7,40	b	m	1H
7,56-7,53	b	m	1H
7,65	b	d	1H
7,84	b	d	1H
7,67	a	d	2H
7,73	a	d	2H
8,07	NH	s	1H

On trouve un pic singulet à 8,07 ppm attribué au proton de CH, des pics multiples entre 7,84-7,40 qui résonnent pour les protons aromatiques. Un pic singulet à 6,06 ppm pour le proton NH et un autre singulet à 3,30 ppm pour les protons CH₂. Ce qui confirme la structure du produit désiré.

III.5.3. Activité antioxydante

Tous les produits préparés ont fait l'objet d'un test d'activité antioxydante par deux méthodes. On a utilisé la méthode de piégeage des radicaux libre DPPH, et la méthode de réduction ferrique FRAP.

La méthode DPPH

Dans cette méthode, l'activité antioxydante des produits préparés et de l'oxydant standard (acide ascorbique) vis-à-vis du radical DPPH a été évaluée à l'aide d'un spectrophotomètre en suivant la réduction de ce radical libre qui s'accompagne par son passage de la couleur violette du DPPH[•] à la couleur jaune du DPPH-H mesurable à 517 nm. Cette capacité de réduction est déterminée par une diminution de l'absorbance induite par des substances anti-radicalaires. Le pourcentage de l'activité de piégeage des produits préparés a été calculé pour différentes concentrations, et les résultats trouvés sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III.3 Pourcentage d'activité de piégeage par DPPH en fonction de la concentration

Produit	Concentration (µg/ml)				Moyenne
	50	100	150	200	
C1	10,2	26,6	46,1	60,8	35,93
C2	7,9	18,8	33,4	43,6	25,93
C3	14,3	27,7	52,4	65,5	39,98
C4	20,3	30,2	59,7	72,9	45,78
C5	8,2	19,4	38,2	45,3	27,78
C6	10,9	22,4	50,3	58,8	35,60
C7	9,6	16,3	42,1	48,4	29,10
C8	6,4	19,2	35,1	51,2	27,98
C9	13,4	26,7	52,2	69,5	40,45
C10	14,6	32,6	55,3	77,5	45,00
STD	32,1	47,6	81,9	97,3	64,73

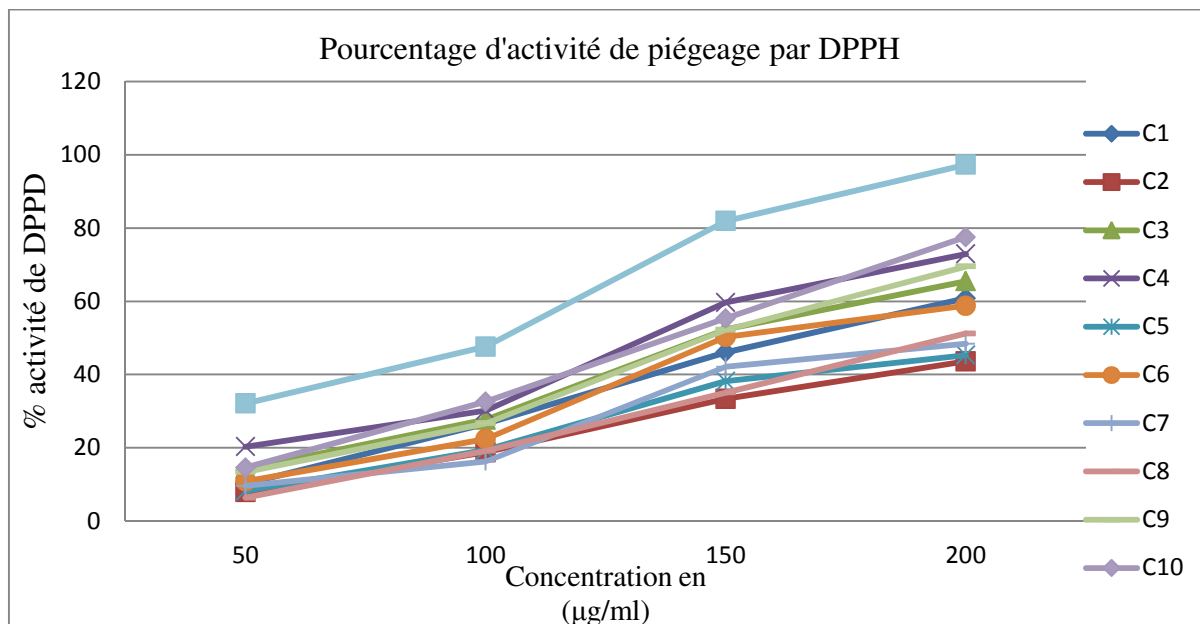


Fig III.37 variation du pourcentage de piégeage en fonction de la concentration des produits

Les composés C3, C4, C9 et C10 ont montré une bonne activité, dans ces tests, en utilisant l'acide ascorbique comme standard. Plus la valeur de piégeage est élevée plus l'activité antioxydante est meilleure.

La méthode FRAP

Le test FRAP ou le pouvoir antioxydant reducteur ferrique a été mesuré en utilisant la méthode de Benzie et strain. Cette méthode est basée sur l'évaluation du pouvoir reducteur d'un antioxydant, en le reagissant avec le complexe Fe^{3+} -TPTZ (tripyridyltriazine ferrique) et produisant le Fe^{2+} -TPTZ (tripyridyltriazine ferreux) coloré.

Les résultats obtenus des produits testés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III.4 Absorption molaire des produits préparés

Produit	($\text{l.mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
C1	735
C2	536
C3	832
C4	877
C5	674
C6	771
C7	682
C8	663
C9	801
C10	851
STD	983

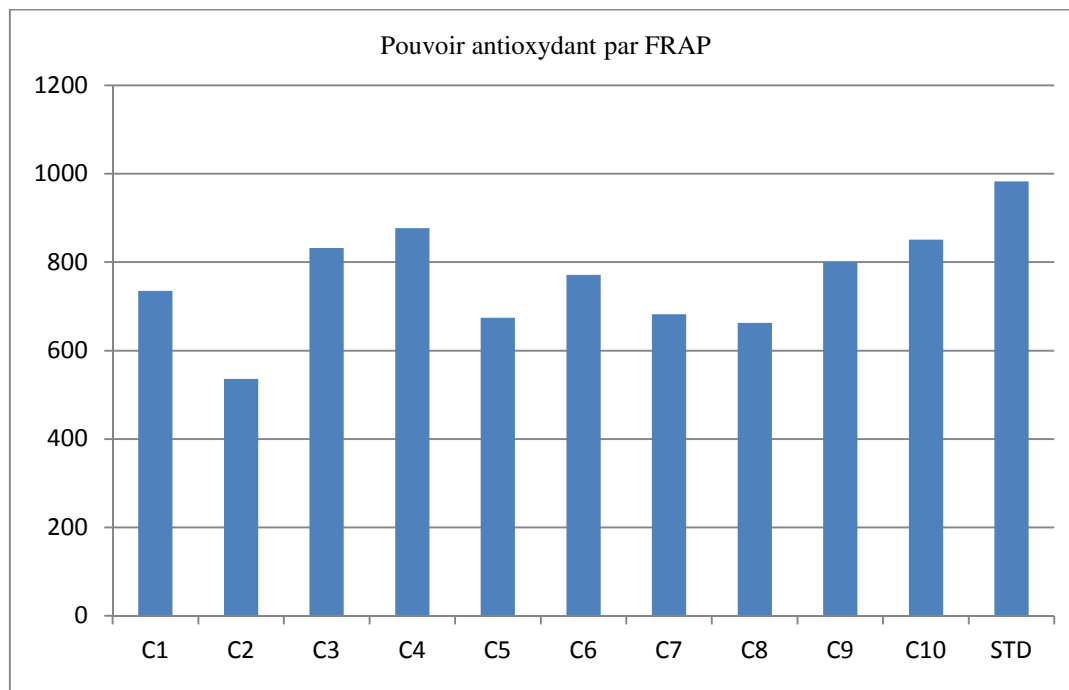


Fig III.35 évaluation du pouvoir antioxydant par FRAP

D'après les résultats obtenus des tests de l'activité antioxydante par la méthode de FRAP, on trouve que les composés C3, C4, C9 et C10 présentent une bonne activité avec des valeurs proches de celles de l'acide ascorbique (standard).

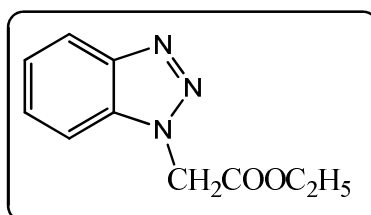
III.5.4. Conclusion

Des dérivés de benzotriazole de type acétohydrazides C1-C10 ont été préparés selon le plan réactionnel (**Schéma III.15**). Les composés préparés ont été caractérisés par les spectroscopies IR et RMN ^1H et ils ont fait l'objet d'un test du pouvoir antioxydant en utilisant deux méthodes (le piégeage des radicaux libres DPPH et la réduction ferrique FRAP). Quatre 04 produits C3, C4, C9 et C10 ont montré une bonne activité antioxydante avec un standard (l'acide ascorbique) dans les deux méthodes.

III.5.5. Partie expérimentale

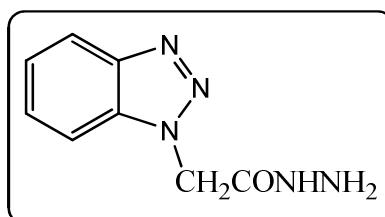
Synthèse

Préparation de ethyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acetate B1



10 mmole du benzotriazole a été mis en reflux avec 10 mmole de chloroacétate d'éthyle et 01 g de K_2CO_3 dans 30 ml d'acétone pendant 10 heures. La réaction est suivie par CCM. En fin de réaction, on évapore le solvant et récupère un produit blanc recristallisé dans l'éthanol. (Pf : 61-63°C, Rdt : 80%).

Préparation de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acetohydrazide B2

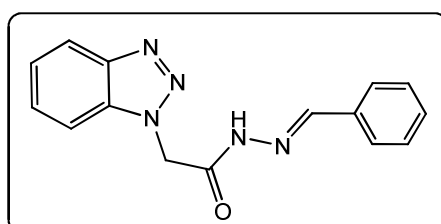


Un mélange de l'hydrazine hydraté 80% (50 mmole) et le produit B1 (10 mmole) dans 20 ml d'éthanol est porté au reflux pendant quatre 04 heures. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol. (Pf : 168-170°C, Rdt : 65%).

Preparation des bases de Schiff 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]Triazol-1-yl)-N'-(Substituted Benzylidene)Acetohydrazide (C1-C10)

L'hydrazide du benzotriazole B2 (10 mmole) a été mise en réaction sous reflux avec une série d'aldéhydes aromatiques (10 mmole) dans 20 ml d'éthanol, pendant six heures, et en présence de l'acide acétique comme catalyseur. La réaction est suivie par CCM. Enfin de réaction, le produit obtenu est recristallise dans l'éthanol.

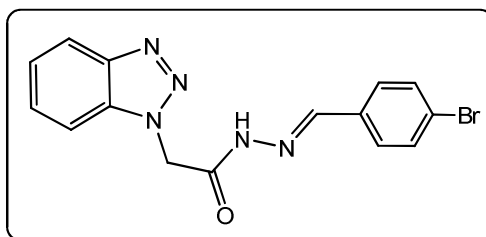
2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-N'-benzylideneacetohydrazide C1



Pf: 166°C ; Rdt 83 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3029(C-H), 1727(C=O), 1658(C=N), 1373(C-N). ^1H NMR (DMSO d_6): δ (ppm) 4.8 (s, 2H), 7.1-8.0 (m, 9H), 8.1 (s, 1H).

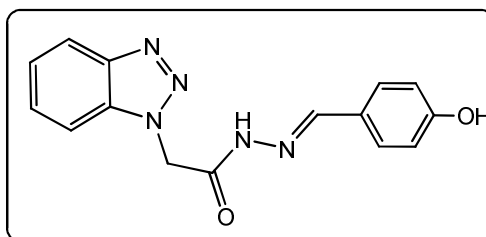
2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-N'-(4-bromobenzylidene)acetohydrazide C2



Pf: 240°C; Rdt 85 %;

IR (KBr, cm^{-1}): 2935(C-H), 3367 (NH), 1646(C=O), 1572(C=N). ^1H NMR (DMSO d_6): δ (ppm) 4.8 (s, 2H), 7.1-9.5 (m, 8H), 8.0(s, 1H), 8.2(s, 1H)

22-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-N'-(4-hydroxybenzylidene)acetohydrazide C4

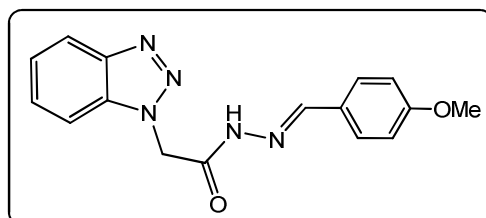


Pf: 237°C; Rdt 81 %;

IR (KBr, cm^{-1}): 3327 (NH), 2967 (CH), 1651 (C=N), 1690(C=O).

^1H NMR (DMSO d_6): δ (ppm) 4.8 (s, 2H), 7.4-9.3 (m, 7H), 8.1(s, 1H), 8.2(s, 1H)

222-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-N'-(4-methoxybenzylidene)acetohydrazide C10



Pf: 145°C; Rdt 88 %;

IR (KBr, cm^{-1}): 2789 (C-H), 1713(C=O), 1651(C=N), 1341(C-N). ^1H NMR (DMSO d_6): δ (ppm) 3.7 (s,3H), 4.8 (s, 2H), 6.8-9.2 (m, 8H), 8.06 (s, 1H), 8.1 (s, 1H)

Activité antioxydante

Test DPPH

Dans cette méthode, des solutions à différentes concentrations, des produits à tester, ont été préparées à partir d'une solution stock de 5mg/ml, pour avoir les dilutions nécessaires. Dans des tubes à essai, on met 150 µl d'une solution de DPPH (0,004% p/v) et compléter le volume jusqu'à 3ml à l'aide de la solution de l'échantillon. Après agitation par vortex, les tubes sont incubés à température ambiante pendant 30 minutes. La lecture est effectuée par la mesure de l'absorbance à 517 nm. Les résultats sont exprimés en tant qu'activité antiradicalaire ou l'inhibition des radicaux libres en pourcentage (%) en utilisant la formule suivante :

$$\% = \left(1 - \frac{\text{Abs ech}}{\text{Abs cont}} \right) \times 100$$

Où :

% : pourcentage de l'activité antiradicalaire

Abs ech : absorbance de l'échantillon

Abs cont : absorbance du contrôle

Test de FRAP

Dans ce protocole, 0,5 ml de l'échantillon est ajouté à 3 ml du réactif de FRAP. Ce dernier est préparé à partir d'un mélange de l'acetate Buffer (300 Mm à pH=3,6), une solution de TPTZ 10 mM (dans HCl 40 mM) et 20 mM d'une solution chlorure de fer, avec les proportions 10:1:1 (v/v/v). le mélange est incubé à 37°C pendant 10 minutes. L'absorbance est mesuré à 593 nm sur un spectrophotometre.

Bibliographie

- 1) a) Katritzky, A.R., Xiangfu L, Wei-Quang F. *Synthesis* **1994**, 445-56. b) Katritzky A.R. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36(6),1501-22. c) Katritzky A.R., Rogovoy, B.V. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4586–4593. d) Katritzky, A.R., Stanislaw, R. *Chem. Rev.* **2010**,110, 1564–1610. e) Katritzky, A.R., Stanislaw, R. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7063–7120.
- 2) Eicher, T., Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley- VCH GmbH & Co. K Ga A, Weinheim,(**2003**).
- 3) Katritzky, A. R., Fang, Y., Silina, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7622.
- 4) Katritzky, A. R., Wang, Z., Wang, M., Wilkerson, C. R., Hall, C. D., Akhmedov, N. G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6617.
- 5) a) Zhang, S., Hou, Y., Huang, W., Shan, Y. *Electrochim. Acta* , **2005**,50, 4097. b) Katritzky, A. R., Yang, B., Semenzin, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 726. c) Katritzky, A. R., Witek, R. M., Rodriguez-Garcia, V., Mohapatra, P. P. Rogers, J. W., Cusido, J., Abdel-Fattah, A. A. A., Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7867.
- 6) Suma B. V., Natesh N. N., Venkataramana C. H. S., Jays J., and Madhavan V. *Int. J. Ph. Sces* **2012**, 4, 169-173. Damu, G.L., Cui, S.F., Peng, X.M., Wen, QM, Cai, G.X., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 3605-3608. Muvvala, S., Ratnakaram, V. *Bulg. Chem. Commun.* **2014**, 46, 25–30.
- 7) Kang, I-J., Wang, L-W., Yeh, T-K., Lee, C., Lee, Y-C., Hsu, S-J., Wu, Y-S., Wang, J-C., Chao, Y-S., Yueh, A. *Bioorg Med Chem* **2010**,18:6414–6421. Sakthi, S., Periyasamy, S., Sampath, K., Clercq, ED. *Int. J. Pharmacy and Pharm.* **2010**, 2, 71-79.
- 8) Jamkhandi, C. M., Kumbhar, P. S., Disouza, J. I., and Patil, S. M: *Eur. J. Pha. Med. Res.* **2015**, 2, 1004-1010. Bovens, S., Kaptur, M., Elfringhoff, ASc., Lehr, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2107–2111.
- 9) Asati, K. C., Srivastava, S. K., and Srivastava, S. D. *Indian journal of chemistry*, **2006**, 45(B), 526-531.
- 10) Patil, G. K., Patil, H. C., Patil, I. M., Borse, S. L., and Pawar, S. *J. Phar. Ph. Sciences*, **2015**, 4, 532-548. Ren, Y., Zhang, L., Zhou, C. H., and Geng, R. X. *Medicinal Chemistry* **2014**, 4, 640-662. Entezar, M., Safari, M., Hekmati, M., Hekmat, S., Azin, A. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 487-495.
- 11) Jamkhandi, C.M., Disouza, J. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2013**, 5, 225-228. Ackermann, P., and Schellenbaum, M., Washington, DC **1994**, U.S. Patent No. 5, 322: 853. Sudhir, M., Nadh, R., Radhika, S. *Drug Invention Today* **2013**, 5, 126–132.
- 12) Yin, BT., Yan, C.Y., Peng, X.M., Zhang, S.L., Rasheed, S., et al., *Eur J Med Chem* **2014**, 71, 148-159. Becerra, M.C., Guinazu, N., Hergert, L.Y., Pellegrini, A., Mazzieri, MR., et al., *Exp. Parasitol.* **2012**, 131, 57-62.

- 13) Perkovic, I., Butula, I., Kralj, M., Martin K. I., Balzarini, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 51, 227-238. Jamkhandi, C.M., Disouza, JI. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2013**, 5, 249–253.
- 14) Sudhir, M.S., Nadh, R.V., *J. Pharm. Res.* **2013**, 7, 47–52. Pawar, SS, Gorde, PL, Kakde, RB, *Arch. Appl. Sci. Res.* **2010**, 2, 80–85.
- 15) Harasym, J., Oledzki, R., *Nutrition* **2014**, 30, 511 –517.
- 16) Rambabu Gundla et al. *Chemistry Select* **2018**, 3, 10305–10310.
- 17) Biradar, J.S. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, **2018**, 11(1), 70-77.
- 18) Djukic, M. et al. *Chemico-Biological Interactions* **2018**, 286, 119–131.
- 19) Valentin, Z. et al. *FARMACIA*, **2018**, 66, 4.
- 20) Odame F. et al. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2018**, 32(2), 271-284.
- 21) Srivastava R. et al. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* **2018**, 7(3), 1499-1504.
- 22) Nur Alam, M. *Saudi Pharmaceutical Journal*, **2013**, 21, 143–152.
- 23) Suma, B., Natesh, N., Venkataramana, C., Jays, J., Madhavan, V. *Int. J. Pharm. Sces.* **2012**, 4, 169-173.
- 24) Furmiss, B., Hannaford, A., Smith, P., Tatchell, A. *Vogel's textbook of practical organic chemistry. Pearson.* **2008**, 5, 1163.
- 25) Katritzky, A. R., Rachwawl, S., Hitchins, C. *Tetrahydron*, **1991**, 47, 2683.
- 26) Katritzky, A. R., Fang, Y., Silina, A. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7622. Katritzky, A. R., Wang, Z., Wang, M., Wilkerson, C. R., Hall, C. D., Akhmedov, N. G. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 6617.
- 27) Katritzky, A. R., Witek, R. M., Rodriguez-Garcia, V., Mohapatra, P. P. Rogers, J. W., Cusido, J., Abdel-Fattah, A., Steel, P. J. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7866.
- 28) Nihad Ismail Taha, *International Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 7, 219-228.
- 29) Patel, J.S., Garg, C.S., Sen, D.J. *Int. J. Drug Dev. & Res.*, **2012**, 4(2), 322-329.
- 30) Dubey A., Srivastava, S.K., Srivastava, S.D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2011**, 21(1), 569–573.
- 31) Najda-Bernatowicz, A. *et al Synthesis Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1573–78.
- 32) Jamkhandi, C. M., Disouza J. *Research J. Pharm. and Tech.* **2012**, 5(9), 1197-1200.
- 33) Claudio, M.P., Pereira, H. A., Stefani, K. P. Guzenc and Aline T.G., *Letters in Organic Chemistry*, **2007**, 4, 43.
- 34) Rezaei, Z., Khabnadideh, S., Pakshir, K., Hossaini, Z., Amiri, F., Assabour, E. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 44(7), 3064–3067.
- 35) Shukhla, D. and Srivastava, SD. *Indian J. Chem.*, **2008**, 47B, 463-469.
- 36) Nanunja, S. et coll. *Bioorg. Med. Chem. Let.* **2006**, 15, 16(4), 999- 1004.
- 37) Ningegowda, R., Kavitha, C.V. *Letters in Drug Design & Discovery*, **2009**, 6, 502-507.
- 38) Bennamane, N., Kaoua, R., Hammal L., and Kolli, B. *Org. Commun.*, **2008**, 1 (3), 62.

- 39) Bretner, M., Baier, A., Kopanska, K., Najda, A., Schoof, A., Reinholz, M., Lipniacki, A., Piasek, A., Kulikowski, T. and Borowski, P. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* **2005**, 16 (5), 315.
- 40) Jamkhandi et al. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2013**, 5(2), 249-253.
- 41) Patel, P. D., Patel, M. R., Kocsis, B., Kocsis, E., Graham, S. M., Warren, A. R., Nicholson, S. M., Billack, B., Fronczek, F. R., and Talele, T. *European journal of medicinal chemistry*, **2010**, 45, 2214-2222.
- 42) Saini, R., Chaturvedi, S., Narayan, K., Kushwaha, S., *Der Pharma Chemica*, **2010**, 2(2), 297-302.
- 43) Rivera, A., Duarte, Y., González-Salas, D., Ríos-Motta, J. and Zaragoza, G. *Molecules*, **2009**, 14, 1234.
- 44) Helmut, P.B., Klaus, M.L. (1991). *Process for the preparation of Benzotriazole derivatives*. US Patent 4,999,433, Mar 1991.
- 45) Pawar, S., Gorde, P. L., Kakde, R. B., Scholars Research Library, *Archives of Applied Science Research*, **2010**, 2 (1), 80-85.
- 46) Singh, N. P., Kumar, R., Prasad, D. N., and Sharma, S. *International Journal of Biological Chemistry* **2011**, 5, 193-199.
- 47) Katritzky, A. R., Yang, B., Semenzin, D. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 726.
- 48) Ramachandran, R., Rani, M., Senthana, S., Jeong, Y. T. and Kabilan, S. *European journal of medicinal chemistry* **2011**, 46, 1926-1934.
- 49) Gaikwad, N. D., Patil, S. V., and Bobade, V. D. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* **2012**, 22, 3449-3454.
- 50) David, G., Mario, S., John, R. (1991). US Patent 4,996,326, Feb 1991.
- 51) Dawood, K. M., Abdel-Gawad, H. A., Raghav, E. A., Ellithey, M. and Mohammad, H. A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 2, 3672-3680.
- 52) Prasad P.D., Prathap S.N, Vijaykumar J.P., Sanjay J., Sudershan K.A., Neelima, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 3002–3005.
- 53) Somani Rakesh R., Shiordkar Prabakar Y., Kadam Vilasrao J. *Chinese. Chem*, **2005**, 26, 1727-1731.
- 54) Jamkhandi, C., Kumbhar, P., Disouza, J., and Patil, S. M. *European Journal of Pharmaceutical and medical research*, **2015**, 2, 1004-1010.
- 55) Khabnadideh, S., Rezaei, Z., Pakshir, K., Zomorodian, K., and Ghafari N *Research Pharm. Science*, **2012**, 7, 65-72.
- 56) Al-Awadi N. A., et coll. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, **2008**, 10, 1155.
- 57) Jie Fu et al, *Bioorg. Med. Chem*, **2010**, 18, 8457–62.
- 58) Yan Yan Yan, Hong Qi Li, Xue Dan He, Bing Nan Mu, *Advanced Materials Research* **2011**, 233, 219-224.

- 59) Kumar, P., Tripathi, L. *Medicinal Chemistry*, **2012**, 8, 337-34.
- 60) Sharma et al., *J. Sci. I. R. Iran*, **2012**, 23(2), 139-146.
- 61) Shuai Zhang et coll. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2013**, 21, 3723–3729.
- 62) Radhika Sugreevu et al. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2016**, 5(3), 1759-1764.
- 63) Khalafi-Nezhad, A., Zare, A. R., Parhami, A., Soltani Rad, M. N. and Nejabat, G. R. *J. Iranian Chem. Soc.*, **2007**, 4(3), 271-278.
- 64) Elkhawass S., Habib N. *J. heterocyclic chem.* **1989**, 26, 177.
- 65) Ghedadba, N., hambab, L. *Phytotherapie* **2015**, 13(2), 118-129.
- 66) Afonso, V. *Revue du rhumatisme*, **2007**, 74(7), 636-643.
- 67) Goudable, J., Favier, A., *Nute clin. Metabol.*, **1997**, 11, 20-115.
- 68) Halliwell, B., *Brit. J. pharmacol.* **2004**, 142, 31-2.
- 69) Pincemail, J., *Nutrition clinique et métabolisme*, **2002**, 16(4), 233-239.
- 70) Fridovich, I., *Free Radical Biology and Medicine*, **1988**, 5, 363-369.
- 71) Menvielle-bourg, F. *Springer*, **2005**, 3, 118-121.
- 72) Von Ossowski, I., Hausner, G., Loewen, P.C. *Journal of Molecular Evolution* 1993, 37(1), 71–76. Deisseroth, A., Dounce, A. L. *Physiological Reviews* **1970**, 50(3), 319–375.
- 73) Paglia, D., Valentine, W. *J. Tab. Elim. Med.* **1967**, 70, 69-158.
- 74) Cillard, J., Cillard, P., *OCL* **2006**, 13(1), 28.
- 75) Evans, J. *Endocrine Reviews* **2002**, 23(5), 599-622.
- 76) Benzie, F.F. and Strain, J.J. *Methods in Enzymology* **1999**, 299:15-23.
- 77) Kumar, P., Kini, S., Mubeen, M. *Inter. J. Pharm. Biosces.* **2014**, 5(2), 35-42.

Conclusion générale

Conclusion générale

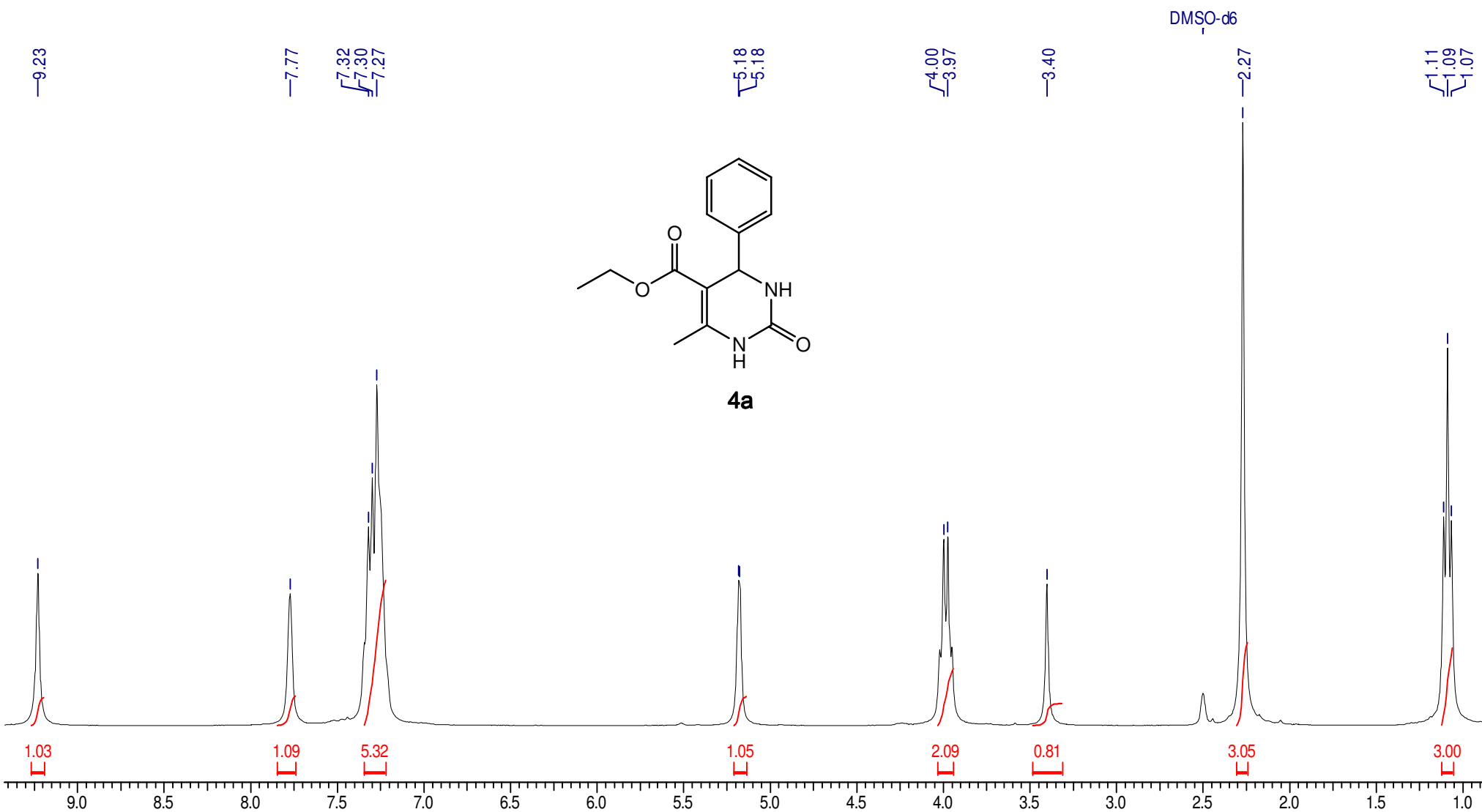
Les produits de Biginelli ou les DHPM présentent une classe importante des composés hétérocycliques obtenus par des réactions à multicomposants. Dans ce chapitre, nous avons montré leur importance pharmacologique en tant qu'agents antimicrobiens, anti-inflammatoires, bloqueurs de canaux calcium, antihypertenseurs, ...etc. ainsi que les différentes voies de préparation selon le concept de réactions multicomposants. Des résultats ont été obtenus, au cours de ce chapitre, concernant la synthèse de quelques dérivés de dihydropyrimidinones DHPM's en utilisant la réaction de Biginelli, par la mise en valeur d'un nouveau catalyseur, l'acide *o*-sulfanilique, qui a prouvé son efficacité à 20% mole dans des conditions sans solvant, temps court et avec de bons rendements.

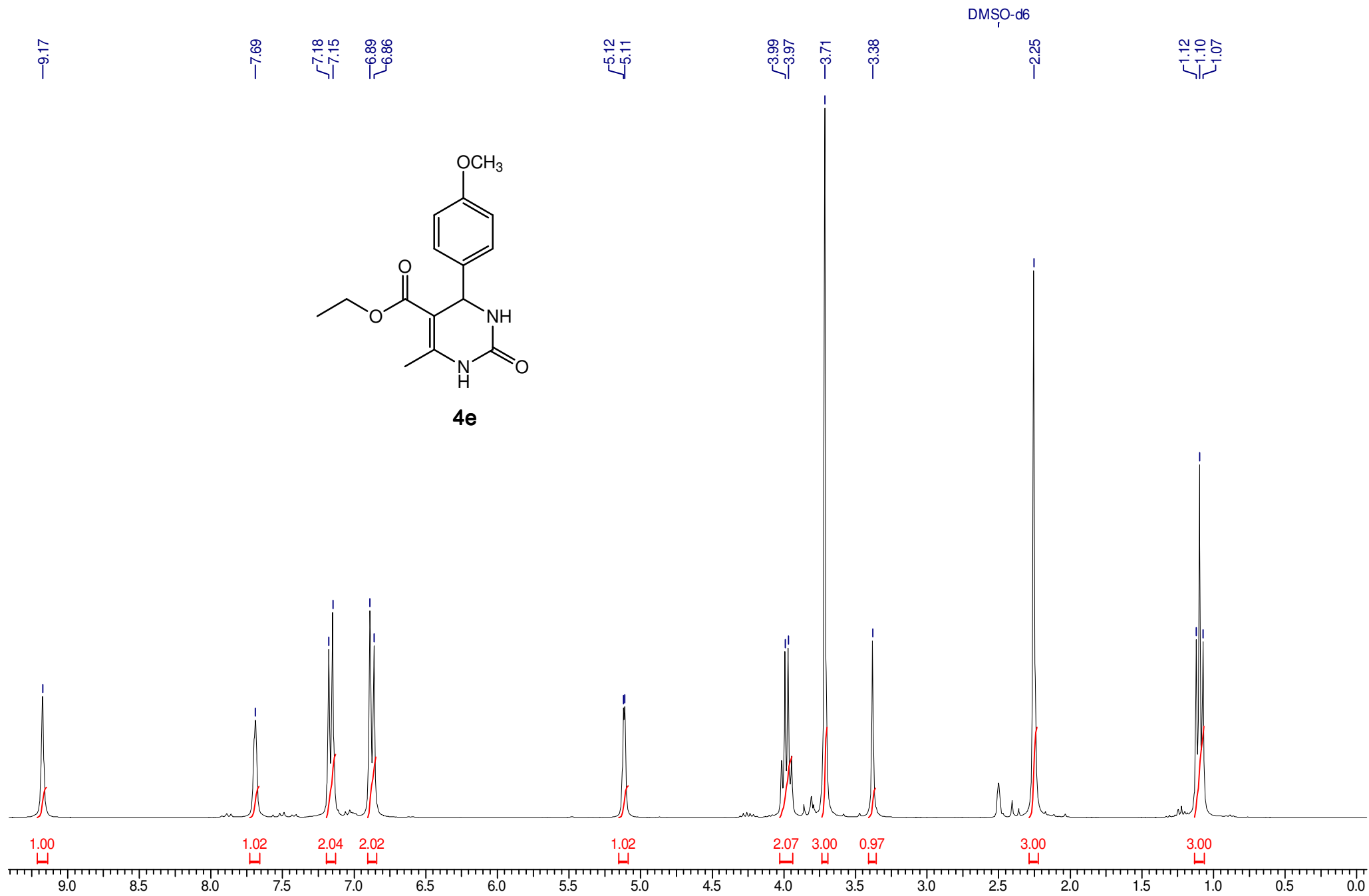
Dans le deuxième chapitre, un grand intérêt est donné à la synthèse des 1,4-dihydropyridines DHP vue leur importance pharmacologique. Dans ce chapitre, on a décrit l'utilisation de l'acide *o*-sulfanilique pour catalyser la réaction de condensation de Hantzsch. En mettant, en une seule étape, un aldéhyde, un dicétone et l'acétate d'ammonium, les résultats obtenus ont montré l'efficacité de notre catalyseur à 20% mole. L'avantage est tiré des rendements élevés des produits préparés et le temps de réaction court.

Des dérivés de benzotriazole de type acétohydrazides, dans le dernier chapitre, ont été préparés selon un plan réactionnel. Les composés préparés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles : IR et RMN ¹H et ils ont fait l'objet d'un test du pouvoir antioxydant en utilisant deux méthodes (le piégeage des radicaux libres DPPH et la réduction ferrique FRAP). Quatre 04 produits ont montré une bonne activité antioxydante avec un standard (l'acide ascorbique) dans les deux méthodes.

Annexes

Annexe chapitre I





9.15

8.92

7.67

6.82

6.74

6.71

6.65

6.62

5.09

5.09

4.03

4.01

3.99

3.96

3.73

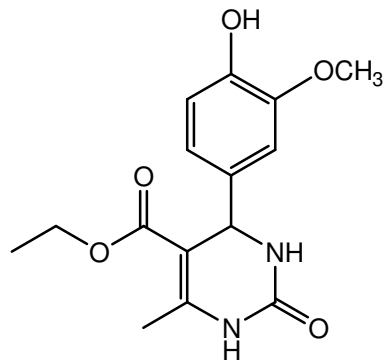
3.45

2.26

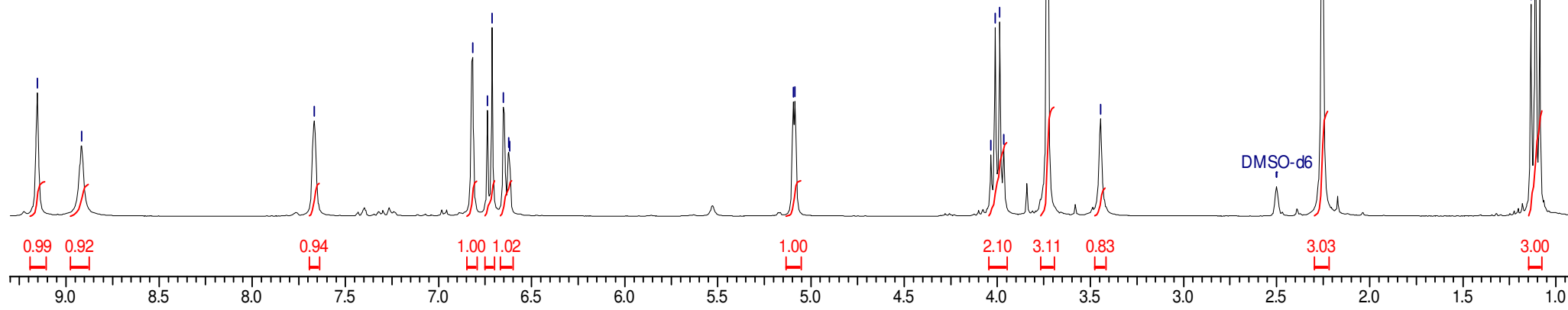
1.13

1.11

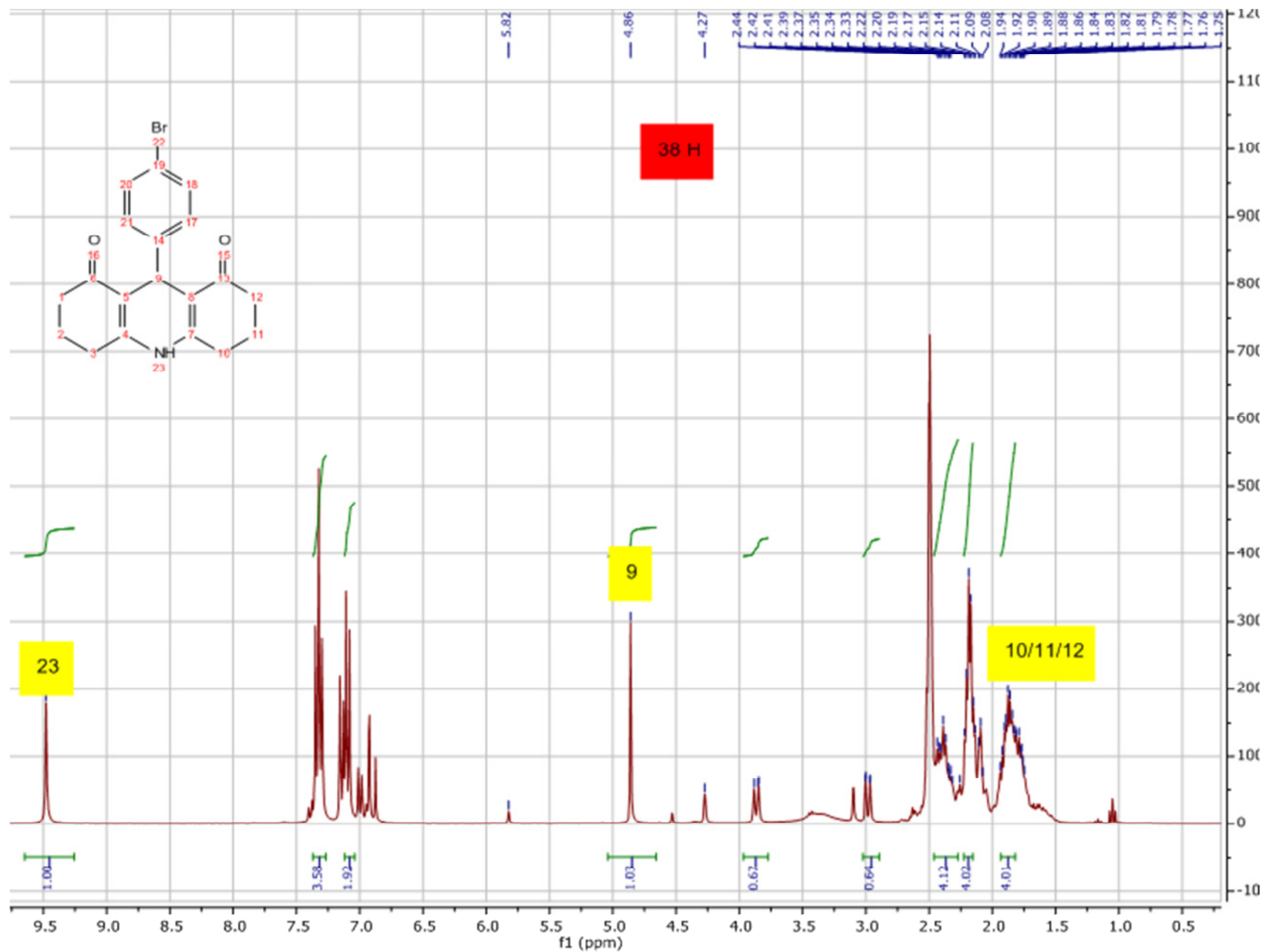
1.09

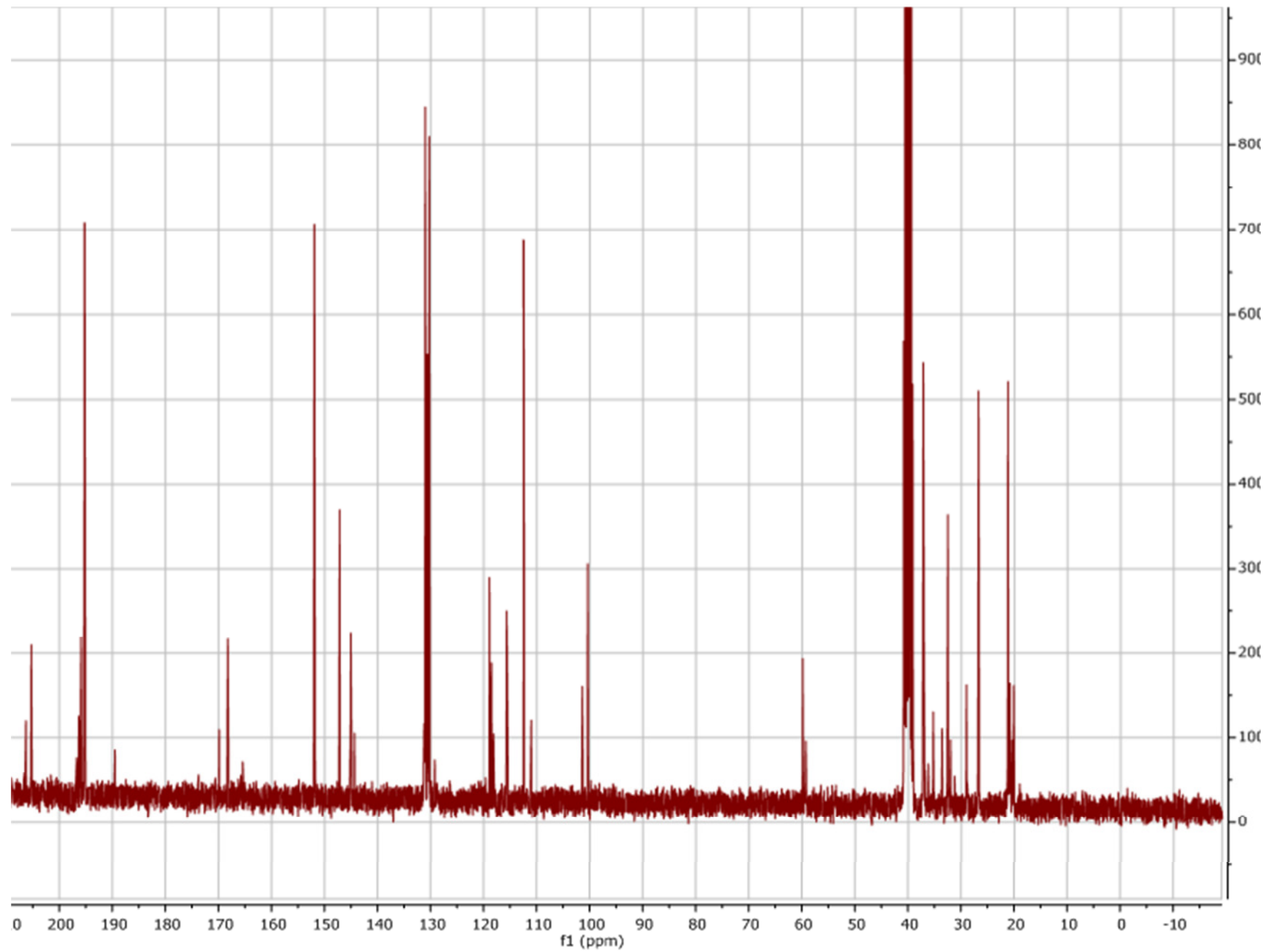


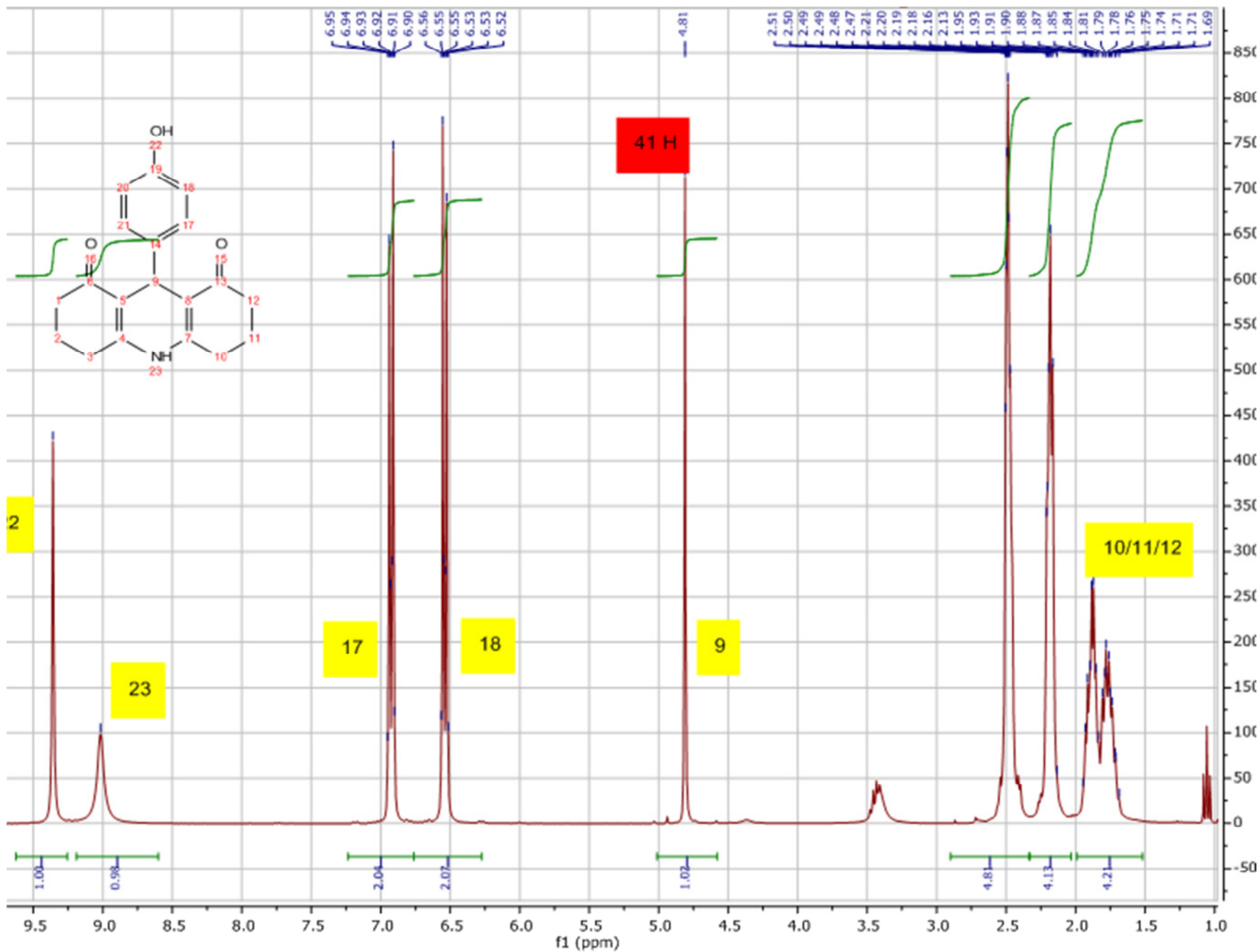
4m

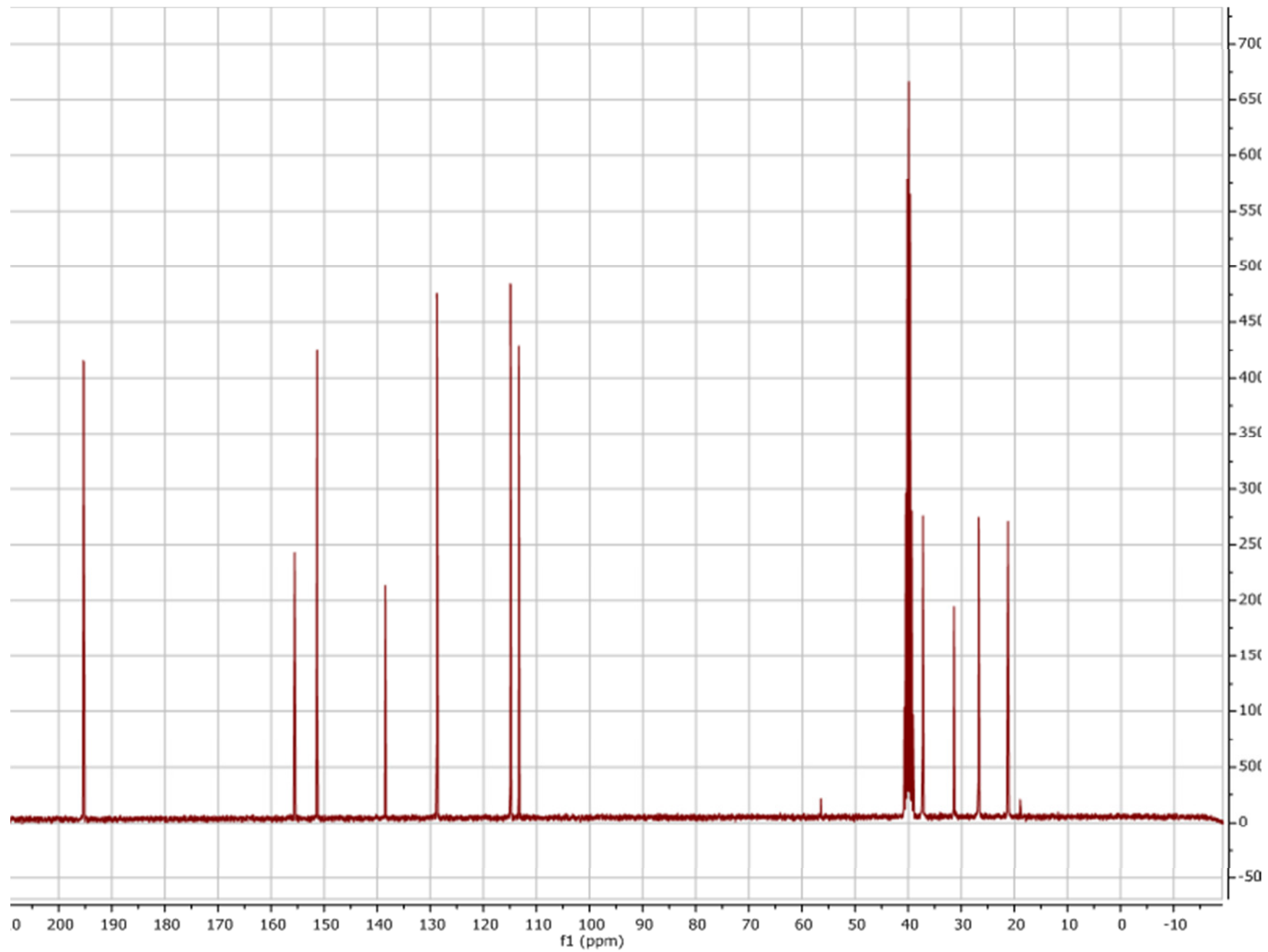


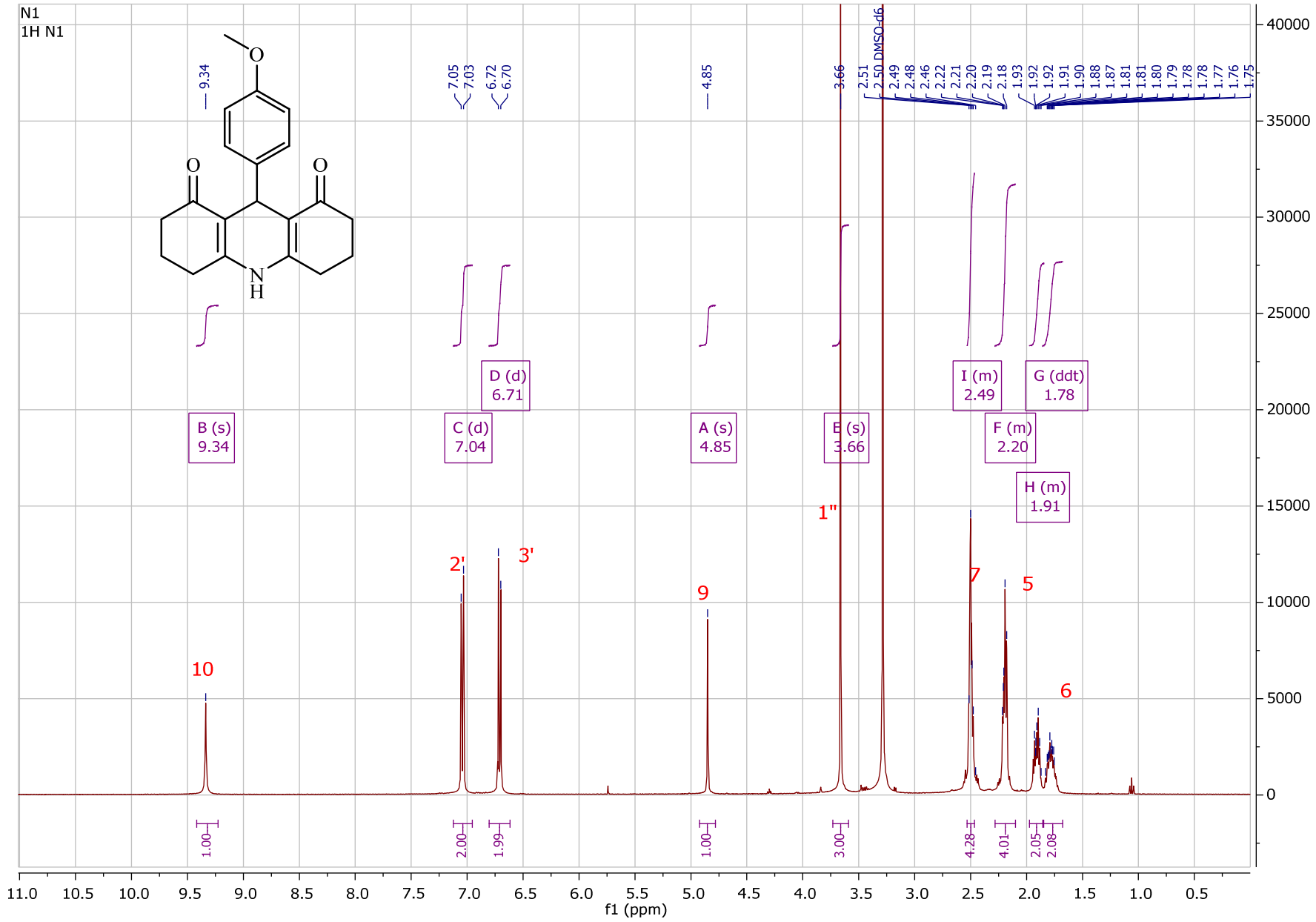
Annexe chapitre II

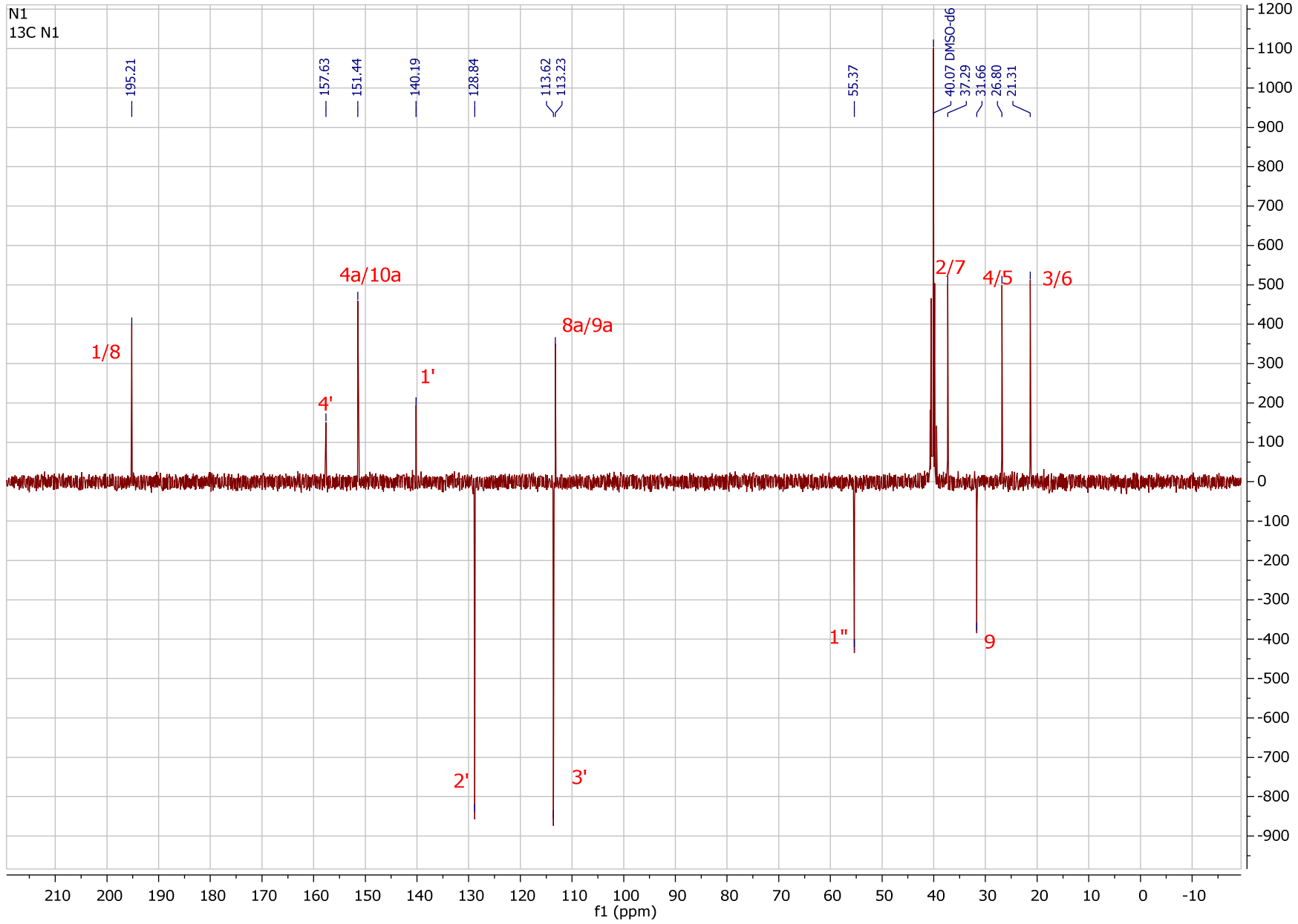




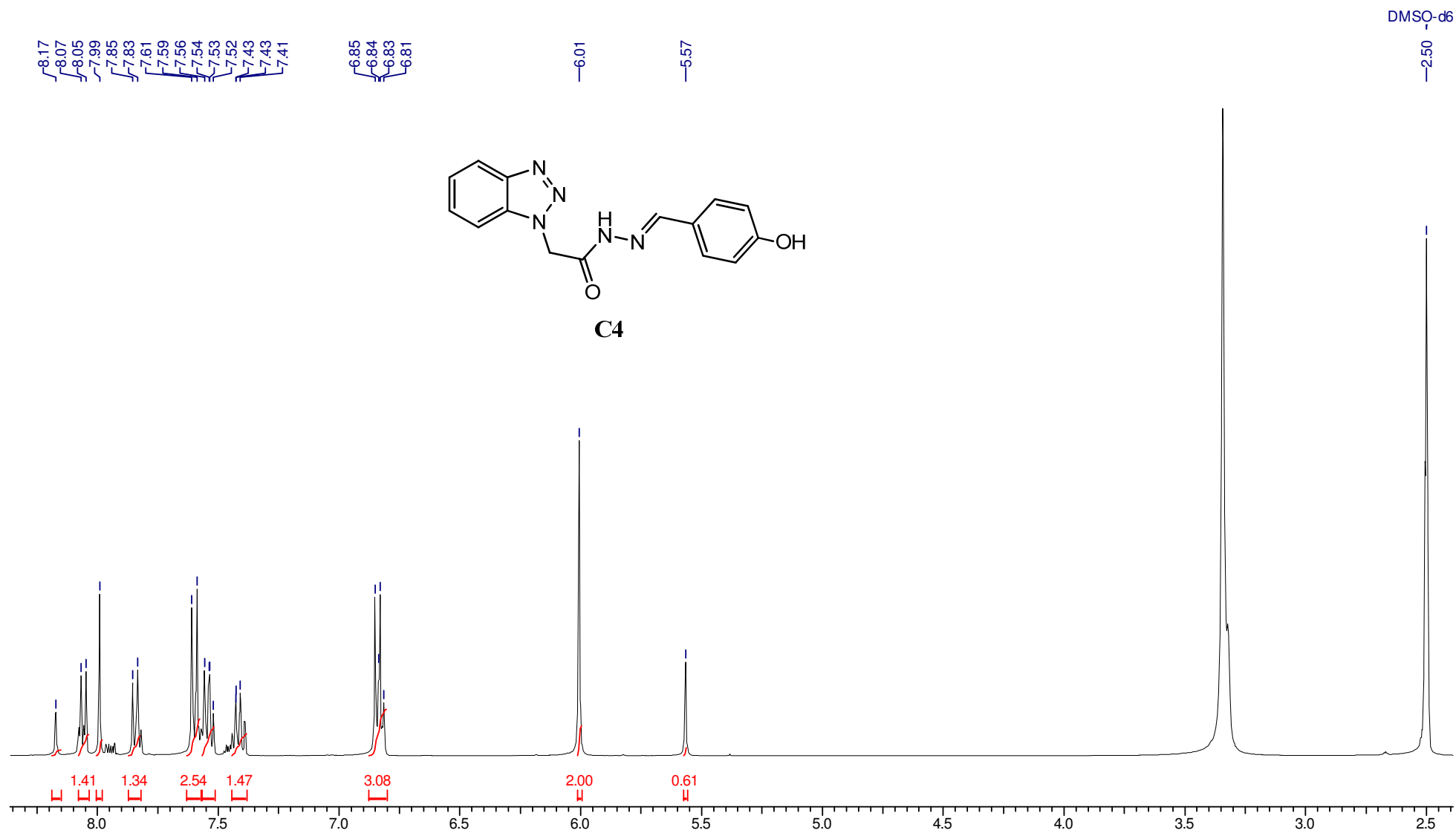


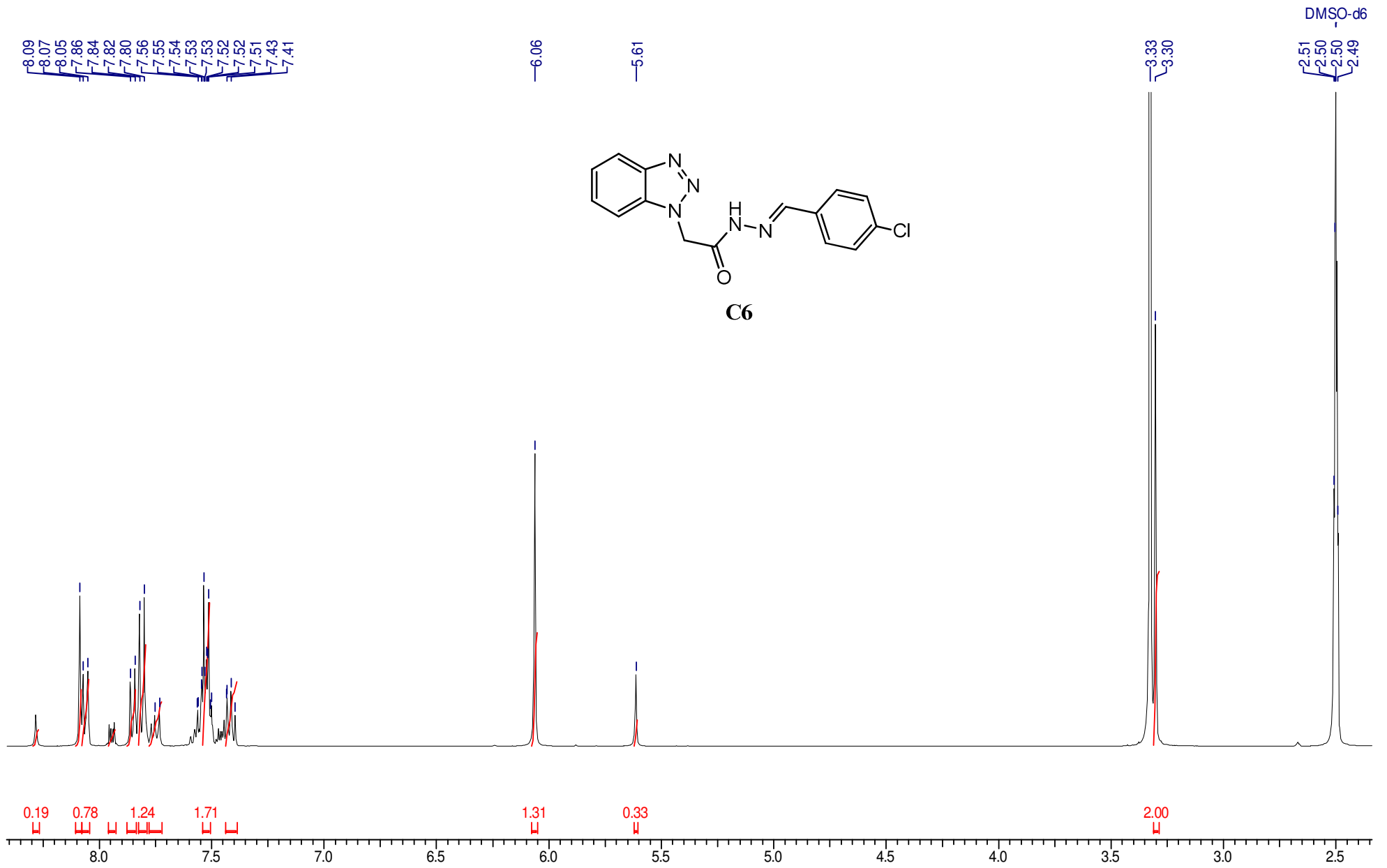


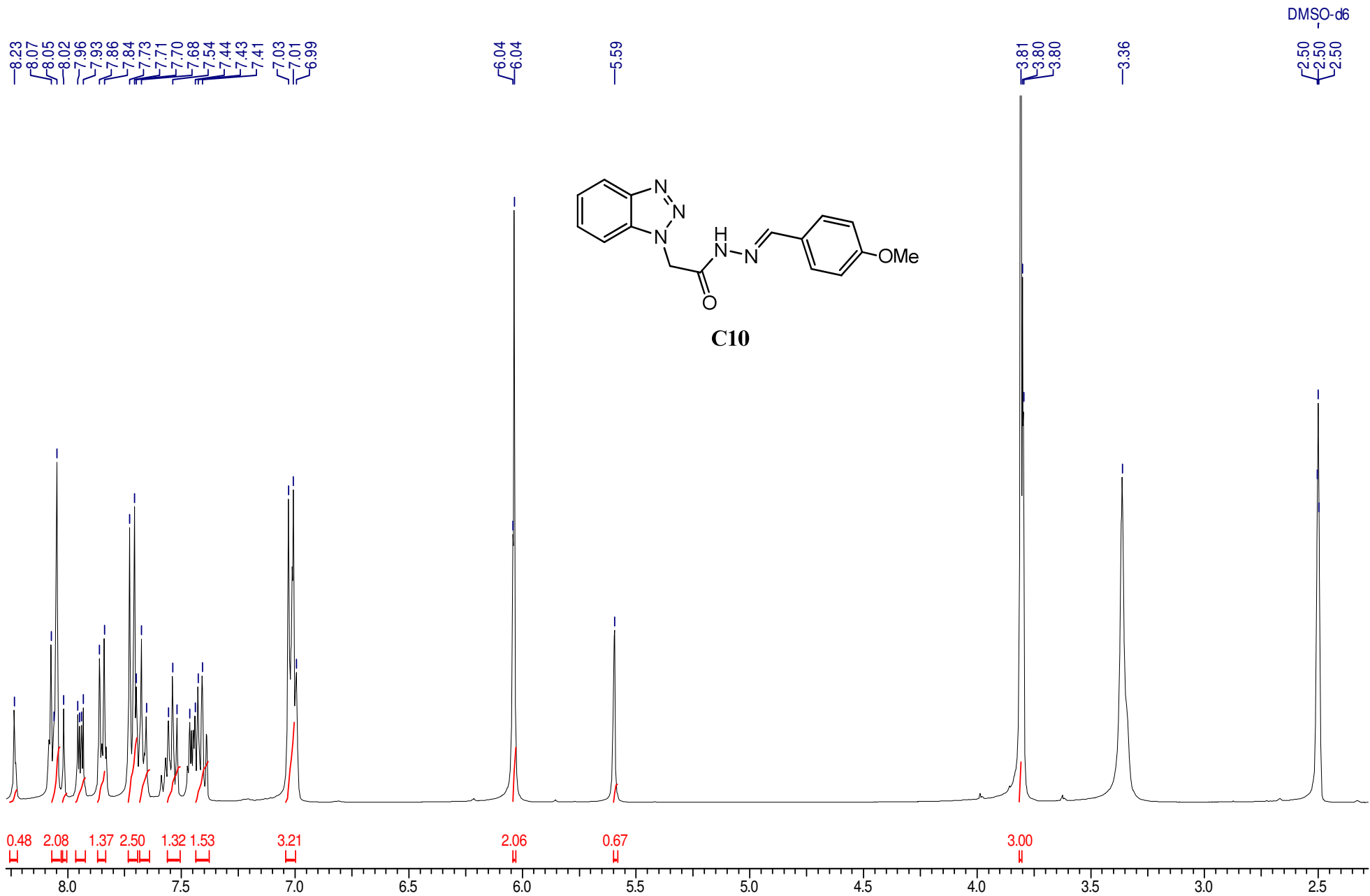


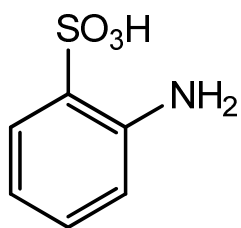


Annexe chapitre III









Aniline-2-sulfonic acid

Synonym: **2-Aminobenzenesulfonic acid, *o*-Sulfanilic acid, Orthanilic acid**

- CAS Number [88-21-1](#)
- Linear Formula $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$
- Molecular Weight 173.19
- Beilstein/REAXYS Number 1309204
- EC Number [201-810-9](#)
- MDL number [MFCD00007705](#)
- PubChem Substance ID [24891357](#)
- NACRES NA.22
- [Acidity](#) ($\text{p}K_a$) 2.46 (H_2O)

<https://www.sigmaaldrich.com>



O-SULFANILIC ACID AS A NEW CATALYST FOR BIGINELLI TYPE COMPOUNDS UNDER SOLVENT-FREE CONDITIONS

Salah-Eddine Rahmani^{*1,2}, Mokhtar Lahrech², Mohamed Reda Ouahrani³

¹Department of Sciences of Matter, Faculty of Exact Sciences, Natural and Life Sciences, Mohamed Khider University, Biskra 07000, Algeria.

²Laboratory of Organic Chemistry and Natural Substances, Ziane Achour University, Djelfa 17000, Algeria

³Department of Chemistry, Echahid Hamma Lakhdar University, El-Oued 39000, Algeria

*E-mail: rahmanidz@yahoo.fr

Abstract :

Biginelli derivatives (3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones) were synthesized by three component cyclocondensation of ethylacetoacetate, arylaldehydes, urea and thiourea under solvent-free conditions and using *o*-Sulfanilic acid as catalyst. The protocol is featured by high yields, easy workup, short reaction time and solvent-free conditions.

Keywords: *o*-Sulfanilic acid; Dihydropyrimidinones; Dihydropyrimidinthiones; Solvent-free.

Introduction:

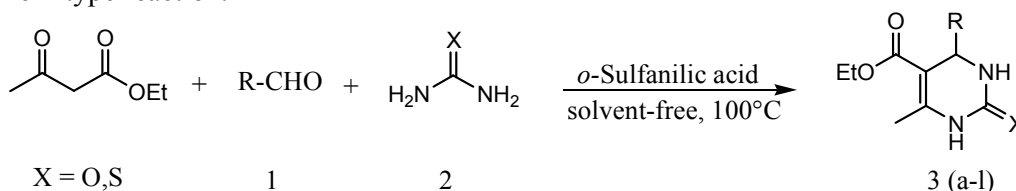
In 1893, Biginelli[1] synthesized for the first time the so called 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones compounds by reacting together in one-pot using ethylacetoacetate with aromatic aldehydes and urea. This type of reaction belongs to the category of MRC (Multi-Component Reactions) which have an increasing importance in pharmaceuticals. These Biginelli compounds have attracted much more attention of organic chemists because of their pharmacological and biological properties such as antibacterial[2], antifungal[3]antiviral [4],anticancer[5], anti-inflammatory[6], antitumor[7], antihypertensive[8], calcium channel inhibitor[9], antioxidant[10].

Many synthetic protocols have been used to improve the preparation of Biginelli derivatives (DHMP'S) by using different types of catalysts such as CdCl₂[11], NH₄Cl[12], HCOOH [13], HCl/EtOH[14], TaBr₅[15], L-ascorbic acid [16], ZrCl₄[17], Fe(OTs)₃[18], CaF₂[19], NaIO₄[20], Fe(OTf)₃[21], Y(NO₃)₃.6H₂O[22], LaCl₃/ClCH₂COOH[23], AlCl₃.6H₂O[24], *p*-TsOH [25],HmimHSO₄-NaNO₃[26], ClSO₃H [27],SiO₂.TTC[28],LaCl₃-GRAPHITE[29],H₄PMo₁₁VO₄₀[30],Bi(NO₃)₃[31],Nebivolol nanoparticles[32], CaBr₂[33],InBr₃[34],FeCl₃.6H₂O/TMSBr[35], Granite or quartz[36],Mg/Fe hydrotalcite[37], DBSA [38],NaHSO₄-Red Sea Sand[39], Cl₃CCOOH [40],lime juice[41], Melamine trisulfonic acid[42],as well as the use of ultrasound and microwave irradiation[43].

Most of the presented catalysed reaction conditions suffer from the use of expensive reagents, long reaction times, toxic solvents, strong acidic conditions and low yields.

In this work, we report our results for the synthesis of some DHPM's by one-pot three component cyclocondensation reaction of ethylacetoacetate, aromatic aldehyde and urea using *o*-Sulfanilic acid as a catalyst under solvent-free conditions.

Therefore, the search for more efficient procedures to prepare DHMP's is still being of big interest. Many catalysts have been used to develop this type of reactions under mild conditions. Some catalysts like *p*-aminobenzene sulfonic acid [44], N-alkylated sulfamic acid [45], sulfamic acid or silica sulfiric acid [46] have been utilized to synthesise these DHMP's. For this, we found it worth evaluating the effectiveness to use *o*-Sulfanilic acid as catalyst in Biginelli type reaction.



Scheme 1 Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones

Results and discussion

To investigate the reaction conditions, the reaction of benzaldehyde, ethylacetoacetate and urea was used as a model reaction. The amount of the catalyst affects mainly the efficiency of the reaction. We note that no product was obtained even after 60 min which indicates that the use of the catalyst is necessary for the reaction. Our reactions were carried out under solvent-free conditions. The results (**table 1**) show that the use of 20% of catalyst referring to benzaldehyde at 100°C is the most efficient and the yield obtained was 91% with a 1:1:2:0.2 of benzaldehyde, ethylacetoacetate, urea and *o*-Sulfanilic acid for 15 min under solvent-free conditions (**scheme 1**).

Table 1: Reaction of benzaldehyde, ethyl acetoacetate and urea (1:1:2) under solvent-free

Entry	Cat. (mol%)	Time (min)	Temperature (°C)	Yield (%)
1	10	30	80	72
2	20	26	80	80
3	30	22	80	89
4	20	15	100	91

Cat: *o*-Sulfanilic acid

In a typical way, different aromatic aldehydes carrying electron-withdrawing or electron-donating substituents have been used to produce the corresponding 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones in good yields (**table 2**). The use of thiourea instead of urea gave the corresponding thiones derivatives of 3,4-dihydropyrimidinones in good yields. In this method we use low cost reagents affording different Biginelli products in high yields and short times.

Table 2: *o*-Sulfanilic acid catalyzed synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/-thiones under solvent-free at 100 °C.

Compounds	R	X	Time (min)	Yield (%)	mp(°C, found)	mp(°C, lit) [ref]
3a	C ₆ H ₅	O	15	91	204-206	206-208 [47]

3b	2-ClC ₆ H ₄	O	18	87	215-217	216-218 [48]
3c	4-BrC ₆ H ₄	O	20	89	213-215	212-214 [40]
3d	2-NO ₂ C ₆ H ₄	O	21	79	203-205	205-207 [48]
3e	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	O	22	88	200-202	203-205 [47]
3f	2-OHC ₆ H ₄	O	18	89	201-203	199-201 [49]
3g	4-CH ₃ C ₆ H ₄	O	23	90	210-212	213-215 [40]
3h	CH=CHC ₆ H ₅	O	23	87	223-225	225-227 [40]
3i	C ₆ H ₅	S	25	89	205-207	208-210 [49]
3j	2-ClC ₆ H ₄	S	28	85	215-217	216-218 [50]
3k	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	S	26	84	148-150	150-152 [47]
3l	2-OHC ₆ H ₄	S	24	87	218-220	220-222 [49]

Experimental section

All the chemicals were purchased from MERCK and used as received. Melting points of the synthesized products compounds were measured using Kofler melting point apparatus and are uncorrected. The purity of the compounds was confirmed by TLC using silica gel plates with ethyl acetoacetate and petroleum ether (1:1) as eluent. IR spectra were obtained on a Shimadzu Spectrometer IR-435 using KBR disk. The ¹H NMR were recorded on Bruker 300 MHz in DMSO-*d*₆/CDCl₃.

General procedure for synthesis of 3,4- dihydropyrimidin-2(1H)-ones/-thiones

Aromatic aldehyde (1mmol), ethylacetoacetate (1mmol), Urea or thiourea (2mmol), and *o*-Sulfanilic acid (20mol%) were taken in a round bottom flask and contents were heated on oil bath at 100°C for the indicated time in table. the progress of reactions was monitored by TLC. After completion of the reaction, a solid was obtained and the mixture was cooled to room temperature. The product so formed was separated by filtration and recrystallized using ethanol.

Selected Physical and Spectral Data

Ethyl 6-methyl-2-oxo-4-(2-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate(3b): m.p. 215–217°C; IR (KBr) ν = 3353, 3235, 3117, 2978, 1697, 1644 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.28 (s, 1H, NH), 7.71 (s, 1H, NH), 7.22–7.46 (m, 4H, Ar), 5.62 (d, *J*=2.68, 1H, CH), 3.91 (q, *J*= 7.05 Hz, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.01 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, CH₃).

Ethyl 6-methyl-2-oxo-4-(4-bromophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinecarboxylate(3c): m.p. 213–215°C; IR (KBr) ν = 3429, 3260, 3130, 2980, 1700, 1647, 1458 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.33 (s, 1H, NH), 7.80 (s, H, NH), 7.53 (d, *J*= 8.40 Hz, 2H, Ar), 7.20 (d, *J*= 8.41 Hz, 2H, Ar), 5.14 (d, *J*= 3.15 Hz, 1H, CH), 3.98 (q, *J*= 7.08 Hz, 2H, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.09 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, CH₃).

Ethyl 6-methyl-4-(2-nitrophenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate(3d): m.p. 203–205°C; IR (KBr): 3240, 3100, 1710, 1650 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.37 (s, 1H, NH), 7.66 (s, 1H, NH), 7.45–7.96 (m, 4H, Ar), 5.80 (d, *J*= 2.68, 1H, CH), 3.87 (q, *J*= 7.05 Hz, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 0.96 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, CH₃).

Ethyl 4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate(3j):

m.p. 215-217°C; IR (KBr) ν = 3450, 3140, 2860, 1655, 1620, 1720, 1275 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.12 (s, 1H, NH), 7.69 (s, 1H, NH), 6.69–7.29 (m, 4H, Ar), 4.61 (d, J = 2.68, 1H, CH), 4.16 (q, J = 7.05 Hz, 2H, CH₂), 1.89 (s, 3H, CH₃), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

Ethyl 4-(2-hydroxyphenyl)-6-methyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate(3l):

m.p. 218-220°C; IR (KBr) ν = 3280–3080, 1722, 1600, 1501 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8.39 (s, 1H, OH), 10.10 (s, 1H, NH), 9.53 (s, 1H, NH), 6.71–7.06 (m, 4H, Ar), 5.09 (d, J = 2.68, 1H, CH), 3.96 (q, J = 7.05 Hz, 2H, CH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

Conclusion:

In conclusion, we have explored the use of *o*-Sulfanilic acid as catalyst for the synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones and their corresponding thiones. Their preparation has been performed at 100°C under solvent free conditions. This protocol presents the advantages of high yields, easy workup, short reaction time and solvent-free conditions.

Acknowledgements

We wish to thank the chemistry department of Ziane Achour University in Algeria for supporting this work.

References

- [1] Biginelli, P., *Gazz. Chim.Ital.* **1893**, 23, 360.
- [2] Akhaja T.N., Raval J.P., *Eur. J. Med. Chem.* **2011**,46, 5573-5579.
- [3] Chen Q, Zhu XL, Jiang LL, Liu ZM, Yang GF., *Eur J Med Chem.* **2008**, 43(3):595-60.
- [4] Kim J., Ok T., Park C., So W., Jo M., Kim Y., Seo M., D. Lee, S. Jo, Ko Y., *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 2522-2526.
- [5] Kaur, N., Kaur, K., Raj, T., Kaur, G., Singh, A., Aree, T., Park, S. J., Kim, T., Singh, J. N., *Tetrahedron*, **2015**, 71, 332–337.
- [6] Mokale, S. N., Shinde, S. S., Elgire, R. D., Sangshetti, J. N., Shinde, D. B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4424–4426.
- [7] Agbaje, O. C., Fadeyi, O. O., Fadeyi, S. A., Myles, L. E., Okoro, C. O., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 989–992.
- [8] Alam, O., Khan, S. A., Siddiqui, N., Ahsan, W., Verma, S. P., Gilani, S. J., *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5113–5119.
- [9] Chikhale R., Thorat S., Pant A., Jadhav A., Thatipamula K.C., Bansode R., *Bioorg Med. Chem.*, **2015**, 23, 6689-6713.
- [10] Bhalgat, C. M.; Ali, M. I., Ramesh, B.; Ramu, G., *Arab. J. Chem.* **2014**, 7, 986–993.
- [11] Narsaiah A.V., Basak A.K., Nagaiah K., *Synthesis*, **2004**, 1253.
- [12] Slimi H. et al., *J. Soc. Chim. Tunisie*, **2012**, 14, 1-5.
- [13] Cheng J., Qi D. Y., *Chin. Chem. Lett.*, **2007**, 18 (6), 647 – 650.
- [14] Svetlik, J., Kettmann, V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1062.
- [15] Naseem Ahmed, Johan E. van Lier, *Tetrahedron. Lett.*, **2007**, 48: 5407-5409.
- [16] Manisha M Kodape *Ind. J. Chem.* **2015**, 54B, 671-675.
- [17] Rodríguez-Domínguez J. C., Bernardi D., Kirsch G., *Tetrahedron. Lett.*, **2007**, 48, 5777–5780.

- [18] Starceovich T. J., Laughlin Thomas J., Mohan Ram S., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54 (8) 983 – 985.
- [19] Chitra S., Pandiarajan K., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50: 2222-2224.
- [20] Jing, X., Li, Z., Pan, X., Shi, Y., Yan, C., *J. Iran. Chem. Soc.*, **2009**, 6, 514.
- [21] Adibi H, Samimi K. A., Beygzadeh M, *CatalCommun.*,**2007**, 8, 2119.
- [22] Nandurkar, N.S., Bhanushali, M.J., Bhor, M.D., Bhanage, B.M., *J .Mol. Cata.A: Chem.*, **2007**, 271: 14-17.
- [23] Khajesamani, H., Pouramiri, B., Kermany, E., khabazzadeh, H., *Journal of sciences, Islamic Republic of Iran*, **2014**, 25, 323.
- [24] Sandhu J. *Indian Journal Of Chemistry*, **2010**, 49B, 360-363.
- [25] Jin T., Zhang S., Li T., *Synth Commun.*,**2002**, 32, 1847.
- [26] Garima Srivastava, V. P., Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6436.
- [27] Kotharkar, S., Nagawade, R., Shinde, D. *Ukrainica Bioorganica Acta*, **2006**, 2, 17.
- [28] Vishvanath D. Patil, Prathamesh V. Gidh, Amruta M. Salve, *Der Chemica Sinica*, **2017**, 8(2):247-253.
- [29] Khabazzadeh H., Saidi K., Sheibani H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 278.
- [30] Maradur S. P., Gokavi G. S., *Catal Commun.*,**2007**, 8, 279.
- [31] Ming, L., Si G.W., Rong W.L., Feng L.Y., Zheng Y.H., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 258: 133- 138.
- [32] Khaskel A. et al. *Canadian Journal of Chemistry*, **2018**, 96(12), 1021-1025.
- [33] Kulkarni P. *J. Mar. Chim. Heterocycl.* **2016**, 15(1), 71-79.
- [34] Maskrey T.S., Frischling M. C., Rice M.L., Wipf P., *Front. Chem.***2018**, 6:376-384.
- [35] Zhao F. et al. *Molecules* **2017**, 22, 1503.
- [36] Elmaghraby A. M., Mousa I. A., Harb A. A., Mahgoub M. Y., *ISRN Organic Chemistry*, **2013**, Article ID 706437, 13p.
- [37] Dabholkar Vijay V., Badhe Keshav S., Kurade Swapnil K., *Current Chemistry Letters*, **2017**, (6), 77–90.
- [38] Bigdeli Mohammad A. et al., *Chinese Chemical Letters*, **2011**, 22, 903–906.
- [39] Ganie P., Bhardewaj A., *I.J.S.R.*, **2013**, 5(4), 400-404.
- [40] Karimi-Jaberi Z., Moaddeli M. Sadegh, *ISRN Organic Chemistry*, vol. **2012**, Article ID 474626, 4 pages, <https://doi.org/10.5402/2012/474626>.
- [41] Hazeri N. et al., *Iran. J. Org.Chem.*, **2014**, 6(1), 1187-1192 .
- [42] Shirini, F.; Zolfigol, M. A.; Albadi, J., *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 22, 318.
- [43] Marta Pineiro et al., *Current Microwave Chemistry*, **2014**, 1, 119-134.
- [44] Ming Shu Wu, *S. Afr. J. Chem.*, **2010**, 63, 224–226.
- [45] Marcelo G. M. D’Oca *J. Braz. Chem. Soc.*, **2018**, 29(11), 2342-2349,
- [46] Chen W.-Y., Qin S.-D., Jin J.-R. *Synthetic Communications*, **2007**, 37: 47 – 52.
- [47] Pai N., Waghmode K., Khandekar D., *Asian Journal of Chemistry*, **2011**, 23(12), 5217-5219.
- [47] kodape Manisha M., Gawhale Nandkishor D., Awjare Nikita V., *Ind J Chem*, 54B, 671-675.
- [48] Dabholkar V. V. et al., *Current Chemistry Letters*, **2017**, 6, 77–90.
- [49] Prasad B. Durga, Sastry V. G., Ramana H., Devilal J., SrinivasaRao A., *Pharmacologia*, **2016**, 7(5): 256-263.
- [50] Kamali M. et al., *Cogent Chemistry*, **2015**, 1: 1081667.
<http://dx.doi.org/10.1080/23312009.2015.1081667>.

Received on April 2, 2019.

RESEARCH ARTICLE

Evaluation of the Antioxidant Activity of some Hydrazone Schiff's bases bearing Benzotriazole Moiety

Salah Eddine Rahmani^{1*}, Mokhtar Lahrech²

¹Laboratory of Organic Chemistry and Natural Substances, University of Djelfa, 17000, ALGERIA.

²Department of Biology, Faculty of Life and Natural Sciences, University of Djelfa, 17000, ALGERIA.

*Corresponding Author E-mail: *rahmanidz@yahoo.fr

ABSTRACT:

In our work, a series of substituted hydrazone Schiff's bases of N-benzylideneacetohydrazide 2-(1H-benzo[d][1,2,3] triazol-1-yl)- (**B3-B12**) were synthesized from the benzotriazole hydrazide and with the use of various aromatic aldehydes. The structure of the synthesized compounds was confirmed by IR, ¹HNMR and Mass spectra. All the compounds were screened for in vitro antioxidant activity by DPPH scavenging and FRAP assay. The results show that all the compounds have significant antioxidant activity. Compounds substituted with electron donating groups like methoxy and hydroxyl showed higher antioxidant activity.

KEYWORDS: Benzotriazole, Schiff base, DPPH, FRAP.

INTRODUCTION:

In 1864, Hugo Schiff was the first who had ever made a great effort for the synthesis of imine¹. Schiff base compounds have taken much interest in synthetic chemistry. They are used as substrates in the preparation of a number of industrial and biologically active compounds via different synthetic approaches. In the Hydrazone Schiff bases, the pharmacophore (-CO-NHN=C) is reported to be the cause of biological activity of Schiff bases of hydrazones². Consequently, all the compounds containing this active moiety form an important group of medicinal and pharmaceutical agents³, such as anticancer⁴, antibacterial⁵, antifungal⁶, anti-convalescent⁷, anti-depressant⁸, antioxidant⁹, antimalarial¹⁰, hydrazones are also known for their use in agrochemical industry¹¹.

In recent years, a large number of compounds containing benzotriazole system have been investigated through different synthetic approaches. They are widely used in many important fields such as chemical synthesis¹², materials¹³, water research¹⁴, corrosion inhibitors¹⁵.

Pharmalogical studies of the 1h-benzotriazol nucleus have been shown to possess a broad spectrum of biological activities¹⁶ which include anticonvulsant¹⁷, anti inflammatory¹⁸, antifungal¹⁹, analgesic²⁰, antitumor agents²¹, anticancer²², antiparasitic²³, antiviral²⁴, antimicrobial²⁵, and Antioxidative²⁶. In addition to these considerable biological applications. They also form an important group of intermediates, protecting groups and final products in organic synthesis²⁷.

In the present work, we have synthesized ten hydrazone Schiff bases **B3-B12** from the reaction of benzotriazole hydrazide with substituted aromatic benzaldehydes and evaluated there *in vitro* antioxidant activity by DPPH and FRAP assays.

MATERIAL AND METHODS:

All solvents and chemicals were of commercial reagent grade and used as they are received. Melting points are taken in an open capillary tube. The purity of the compound was confirmed by TLC using silica gel precoated plates of 0.25 mm thickness with ethyl acetate and petroleum ether (1:1) as eluent. IR spectra were recorded in KBr on Perkin Elmer FTIR spectrometer. The ¹HNMR were recorded on Bruker 300 MHz in DMSO-d₆.

Experimental:

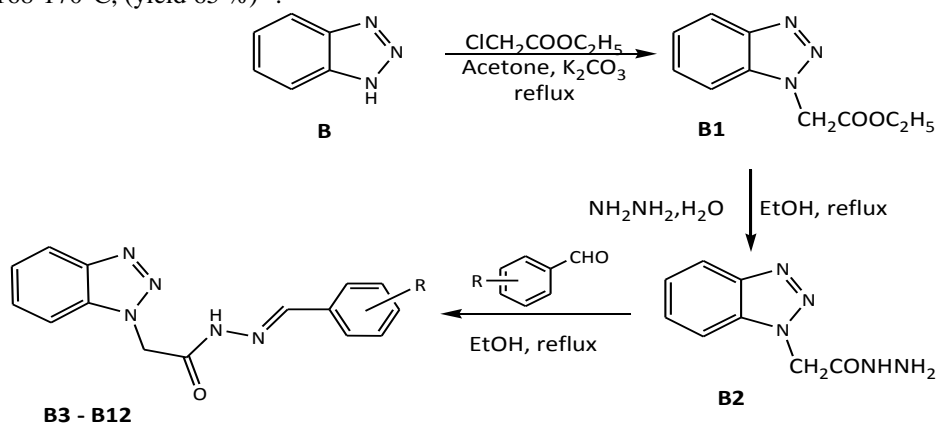
Preparation of Ethyl Benzotriazole Acetate (B1):

(0.01 mol) of benzotriazole was refluxed with (0.01 mol) of ethylchloroacetate and (1.0 gm) of potassium

carbonate in (30 mL) of dry acetone for 10 hr. After completion of the reaction acetone was removed and the residue crystallized from ethanol giving a white solid, Mp: 61-63°C, (yield 80%)²⁸.

Preparation of 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]Triazol-1-yl)Acetohydrazide (B2):

A mixture of hydrazine hydrate 80% (0.05 mol, 0.25 ml) and ethyl 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acetate **B1** (0.01 mol) in absolute ethanol (20 ml) were refluxed for 4 h. The reaction mixture was cooled and poured into water. The crude product was filtered off and recrystallized from ethanol to give the desired hydrazide. Mp: 168-170°C, (yield 65 %)²⁹.



R:
B3:H; **B4:**4-Br; **B5:**4-CH₃; **B6:**4-OH; **B7:**2-NO₂; **B8:**4-Cl; **B9:**4-N(CH₃)₂; **B10:**2-Cl; **B11:**2-OH; **B12:**4-OCH₃;

Fig. 1: Scheme of synthesis

2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-N-benzylideneacetohydrazide (B3):

Yield 83 %; Mp: 166°C
 IR (KBr, cm⁻¹): 3029(C-H), 1727(C=O), 1658(C=N), 1373(C-N). MS: 279(M+).
 1H NMR (DMSO d₆): δ (ppm) 4.8 (s, 2H), 7.1-8.0 (m, 9H), 8.1 (s, 1H).

N-(4-bromobenzylidene)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acetohydrazide (B4):

Yield 85 %; Mp: 240°C
 IR (KBr, cm⁻¹): 2935(C-H), 3367 (NH), 1646(C=O), 1572(C=N). MS: 315(M+).
 1H NMR (DMSO d₆): δ (ppm) 4.8 (s, 2H), 7.1-9.5 (m, 8H), 8.0(s, 1H), 8.2(s, 1H)

N-(4-methylbenzylidene)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acetohydrazide (B5):

Yield 76 %; Mp: 210°C
 IR (KBr, cm⁻¹): 2792(C-H), 1715(C=O), 1630(C=N), 1358(C-N). MS: 294(M+).
 1H NMR (DMSO d₆): δ (ppm) 2.3 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 7.1-8.0 (m, 8H), 8.1 (s, 1H)

N-(4-hydroxybenzylidene)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acetohydrazide (B6):

Yield 81 %; Mp: 237°C

Preparation of Schiff bases 2-(1H-Benzo[d][1,2,3]Triazol-1-yl)-N'-(Substituted Benzylidene)Acetohydrazide (B3-B10):

Hydrazide derivative of benzotriazole **B2** (0.01mol) was refluxed with different substituted aromatic aldehydes in equimolar ratio, in 20 ml of methanol, for 6 hrs in the presence of catalytic amount of glacial acetic acid. The reaction mixture was cooled to room temperature, and poured into crushed ice. The resulting mixture was filtered and the solid obtained was washed with cold water dried and recrystallized from ethanol.

IR (KBr, cm⁻¹): 3327 (NH), 2967 (CH), 1651 (C=N), 1690(C=O). MS: 326(M+).

1H NMR (DMSO d₆): δ (ppm) 4.8 (s, 2H), 7.4-9.3 (m, 7H), 8.1(s, 1H), 8.2(s, 1H)

N-(2-nitrobenzylidene)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acetohydrazide (B7):

Yield 72 %; Mp: 198°C
 IR (KBr, cm⁻¹): 3324 (NH), 2982 (CH), 1729(C=O), 1698 (C=N). MS: 325(M+).
 1H NMR (DMSO d₆): δ (ppm) 4.8 (s, 2H), 7.6-9.2 (m, 8H), 8.1(s, 1H), 8.2(s, 1H)

N-(4-chlorobenzylidene)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acetohydrazide (B8):

Yield 83 %; Mp: 214°C
 IR (KBr, cm⁻¹): 3315 (NH), 2929 (CH), 1675 (C=N), 1715(C=O). MS: 315(M+).
 1H NMR (DMSO d₆): δ (ppm) 4.8 (s, 2H), 7.2-9.3 (m, 8H), 8.1(s, 1H), 8.2(s, 1H)

N-(4-dimethylaminobenzylidene)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acetohydrazide (B9):

Yield 78 %; Mp: 270°C
 IR (KBr, cm⁻¹): 3365 (NH), 2910 (CH), 1587 (C=N), 1705(C=O). MS: 323(M+).

¹H NMR (DMSO *d*₆): δ (ppm) 2.9 (s, 6H), 4.8 (s, 2H), 6.6-9.2 (m, 8H), 8.1(s, 1H), 8.2(s, 1H)

N-(2-chlorobenzylidene)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acetohydrazide (B10):

Yield 80 %; Mp: 215°C

IR (KBr, cm⁻¹): 3310 (NH), 2913 (CH), 1663 (C=N), 1712(C=O).MS: 315(M⁺).

¹H NMR (DMSO *d*₆): δ (ppm) 4.8 (s, 2H), 7.2-9.3 (m, 8H), 8.1(s, 1H), 8.2(s, 1H)

N-(2-hydroxybenzylidene)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acetohydrazide (B11):

Yield 79 %; Mp: 232°C

IR (KBr): 3042(C-H), 3358 (NH), 1702(C=O), 1641(C=N). MS: 309(M⁺).

¹H NMR (DMSO *d*₆): δ (ppm) 3.6 (s,3H), 4.7 (s, 2H), 6.7-9.4 (m, 8H), 8.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H)

N-(4-methoxybenzylidene)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acetohydrazide (B12):

Yield 88 %; Mp: 145°C

IR (KBr, cm⁻¹): 2789 (C-H), 1713(C=O), 1651(C=N), 1341(C-N). MS: 309(M⁺).

¹H NMR (DMSO *d*₆): δ (ppm) 3.7 (s,3H), 4.8 (s, 2H), 6.8-9.2 (m, 8H), 8.06 (s, 1H), 8.1 (s, 1H)

Antioxidant Activity:

For screening the antioxidant activity, two *in vitro* methods, DPPH scavenging and FRAP are used.

DPPH assay:

The free radical scavenging activities of the synthesized compounds S1-S6 were determined by using DPPH method³⁰.

All the Schiff bases were dissolved in DMSO and diluted to prepare the stock solution 5mg/ml. 150µl of freshly prepared DPPH solution (0.004% w/v) was taken in test tubes and stock solutions of the derivatives were added followed by serial dilutions (50 µg to 200 µg) to every test tube and the final volume was made to 3 ml with methanol. After 30 min, the absorbance was read at 517 nm using a spectrophotometer. Ascorbic acid was used as a reference standard (STD) and dissolved in methanol to make the stock solution with the same concentration (5 mg/ml). The control sample was prepared containing the same volume without any derivative and reference (ascorbic acid). Methanol was used as blank. The difference in absorbance between a test sample and a control was considered as activity. The obtained results are presented in fig. 2.

FRAP assay:

The FRAP assay was performed using Benzie and Strain method³¹. The principle of this method is based on the reduction of (TPTZ) ferric-tripyridyltriazine complex to its ferrous, coloured form in the presence of antioxidants. 300 mmol/l acetate buffer and 10 mmol/l of 2,4,6-tripyridyl-s-triazine (TPTZ) in a solution of 40 mmol/l (HCl) and 20 mmol/l of ferric chloride

(FeCl₃·6H₂O) were mixed in the ratio of 10:1:1 to form the FRAP reagent. 0.5 ml of test sample and 3 ml of FRAP reagent were vortexed. Absorbance was measured at 593 nm, and readings were calculated after calibration. The obtained results are presented in fig. 3.

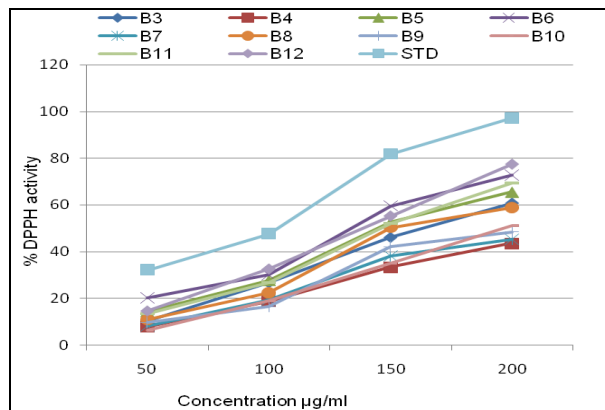


Fig. 2: DPPH scavenging activity

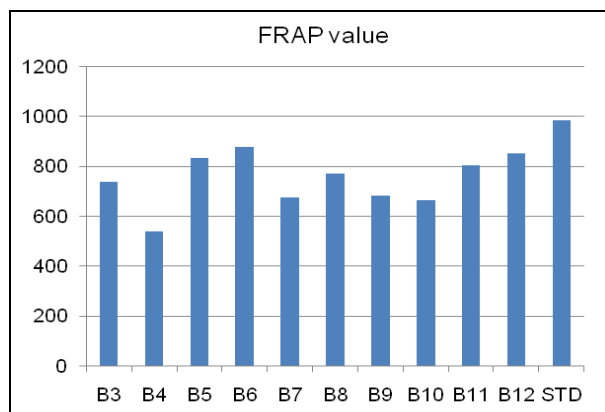


Fig. 3: FRAP value

RESULTS AND DISCUSSION:

In this work, some hydrazone Schiff's bases were synthesized, in good yield, by refluxing an equimolar mixture of hydrazides and aldehydes by adding catalytic amount of acetic acid over a period of 6 hrs, the reactions were monitored by TLC. The melting points of all synthesized compounds were found in open capillary tubes and readings were uncorrected. The synthesized compounds were confirmed by *m/z* value of molecular ion peak in mass spectroscopy.

The formation of the title compounds is indicated by the disappearance of peak due to NH₂ of the starting material in IR and ¹HNMR spectrum of all the compounds. The IR spectrum showed the presence of peak absorbed in between at 1580-1700 cm⁻¹, 2780-3050 cm⁻¹ due to -C=N stretching, =C-H stretching and ¹HNMR spectrum showed the presence of singlet at due to =CH group, and aryl groups at δ 6.6-9.5 of the all synthesized compounds. The mass spectrum of the

compound showed molecular ion peaks corresponding to their molecular formula.

The synthesized compounds were screened for their *in vitro* antioxidant activity by DPPH scavenging and FRAP methods show good antioxidant activity, using ascorbic acid as standard. Compounds **B3**, **B5**, **B6**, **B8**, **B11** and **B12** gave better scavenging ability in both assays (DPPH and FRAP) as shown in fig.2 and fig. 3.

CONCLUSION:

A series of hydrazone schiff bases were prepared by reaction of benzotriazol hydrazide with various aromatic aldehydes. Synthesized compounds were characterized by spectral data and evaluated for *in vitro* antioxidant activity by DPPH and FRAP assays. Among the synthesized compounds **B3**, **B5**, **B6**, **B8**, **B11** and **B12**, which are having electron donating groups on the phenyl ring exhibiting good activity with maximum scavenging free radical. Therefore, new ways, for possible pharmacophoric modifications, may help in exploiting the antioxidant activity.

ACKNOWLEDGEMENTS:

We are thankful to the Head of the Chemistry and Biology departments at Djelfa University for continued support of our work.

REFERENCES:

- Schiff H. Justus Liebigs Annalen Der Chemie, 131; 1864:118-119
- Al-Amiry AA et al. Antioxidant antimicrobial and theoretical studies of the thiosemicarbazone derivative Schiff base 2-(2-imino-1-methylimidazolidin-4-ylidene) hydrazinecarbothioamide (IMHC), Organic and Medicinal Chemistry Letters, 4(2); 2012: 2-4
- Singh VP, Katiyar A and Singh S. Synthesis characterization of some transition metal(II) complexes of acetone p-amino acetophenone salicyloyl hydrazone and their antimicrobial activity, Biomaterials, 21(4); 2008: 491-493
- Popp FD and Kirsch WJ., Synthesis of Potential Anticancer Agents V. Schiff Bases and Related Compounds, Journal of Organic Chemistry, 26; 1961: 3858-3860. Andreani A et al. Study on compounds with potential antitumor activity III Hydrazone derivatives of 5-substituted 2-chloro-3-formyl-6-methylindole, Farmaco Sci, 34; 1979: 132-138
- Sithambaram KM, Jagadesh PD and Poojary B., Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14; 2006: 7482-7489
- Ozdemir A et al. Studies on hydrazone derivatives as antifungal agents, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 23; 2008: 470-475
- Jain JS et al. Synthesis and evaluation of Schiff bases for anticonvulsant and behavioural depressant properties, Central nervous system agents in medicinal chemistry, 7; 2007: 200-204
- Ergenç N, Günay NS, Demirdamar R. Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry, 33; 1998: 143-148
- Fareed G et al. Structure activity relationship: antioxidant potential of some novel Schiff bases containing benzophenone moiety. International Journal of Current Pharmaceutical Research, 5; 2013: 61-64
- Walcourt A et al. Novel aroylhydrazone and thiosemicarbazone iron chelators with anti-malarial activity against chloroquine-resistant and -sensitive parasites. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 36; 2004: 401-405
- Gaur S. Physico-chemical and biological properties of Mn(II), Co(II), Ni(II) and Cu(II) chelates of schiff bases. Asian Journal of Chemistry, 15; 2003: 250-254
- Swamy SN et al. Microwave assisted synthesis of N-alkylated benzotriazole derivatives: antimicrobial studies. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16; 2006: 999-1004
- Kim J-H et al. Benzotriazole-based donor-acceptor type semiconducting polymers with different alkyl side chains for photovoltaic devices. Solar Energy Materials and Solar, 108; 2013: 113-125
- Muller A et al. Identification of ozonation by-products of 4- and 5-methyl-1H-benzotriazole during the treatment of surface water to drinking water. Water Research, 46; 2012: 681-686
- Khaled KF, Fadl-Allah SA, Hammouti B. Some benzotriazole derivatives as corrosion inhibitors for copper in acidic medium: Experimental and quantum chemical molecular dynamics approach. Materials Chemistry and Physics, 117; 2009: 151-158
- Katritzky AR, Verma AK, Chandra HR. Novel Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydropyrazino[1,2-a]indoles. Journal of Organic Chemistry, 68; 2003: 4938-4940
- Kamal MD et al. Synthesis, anticonvulsant, and anti-inflammatory. evaluation of some new benzotriazole and benzofuran-based heterocycles. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14; 2006: 3672-3680
- Emami S et al. Stereoselective synthesis and antifungal activity of (Z)-trans-3-azoyl-2-methylchromanone oxime ethers. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12; 2004: 5881-5889
- Sudhir MS, Nadh RV, Radhika S. Antifungal activities of novel 1, 2, 3-benzotriazole derivatives synthesized by ultrasonic and solvent-free conditions. Drug Invention Today, 5; 2013: 126-132
- Al-Soud YA, Al-Masoudi NA, Ferwanah AS. Synthesis and properties of new substituted 1,2,4-triazoles: potential antitumor agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11; 2003: 1701-8
- Biagi G et al. New 5-substituted-1-(2-hydroxybenzoyl)-benzotriazoles, potassium channel activators. Il Farmaco, 56; 2001: 827-834
- Najda-Bernatowicz A et al. Synthesis of new analogs of benzotriazole, benzimidazole and phthalimide-potential inhibitors of human protein kinase CK2. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17; 2009: 1573-1578
- Jamkhandi CM, Disouza JI. Evaluation of Antioxidant Activity for Some Benzotriazole Substituted with N-Phenylacetamide and acetylcarbamic acid Derivatives, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 5; 2013: 249-253
- Tonelli M et al. Antiviral activity of benzimidazole derivatives. I. Antiviral activity of 1-substituted-2-[(benzotriazol-1/2-yl)methyl]benzimidazoles. Chemistry & Biodiversity, 5(11); 2008: 2386-2401.
- Damu, G.L.V. et al. A series of naphthalimide azoles: Design, synthesis and bioactive evaluation as potential antimicrobial agents. Science China Chemistry, 56; 2013: 952-969
- Jain NP et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of N-(Alkyl or Aryl)-2-(1H-benzotriazol-1-yl) acetamide derivatives. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 4; 2013: 1470-1480
- Kumar Reddy ALV, Niren EK. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Hydrazones Bearing Biphenyl Moiety and Vanillin Based Hybrids. Oriental Journal of Chemistry, 33(2); 2017: 971-978
- Suma BV et al. Synthesis of 2- (substituted)-5-(benzotriazolomethyl)-1,3,4oxadiazole for anti-fungal activity. International Journal of Pharmaceutical Sciences, 4; 2012: 169-173
- Kumar PB, Kini SG, Mubeen M. Synthesis, antimicrobial and docking studies of novel benzotriazole derivatives. International Journal of pharma and bio sciences, 5(2); 2014: 35-42
- Kumar CSC et al. Structural Correlation of Some Heterocyclic Chalcone Analogues and Evaluation of Their Antioxidant Potential. Molecules, 18; 2013: 11996-12011
- Benzie IF, Strain J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power the FRAP assay, Journal of Analytical Biochemistry, 239; 1996: 70-6

المخلص: خضعت تفاعلات بيجينلي و هانتزش إلى قدر كبير من التطور، كتفاعلات معيارية للتفاعلات متعددة المكونات (MCR) ، من أجل تحضير منتجات ذات أهمية دوائية مختلفة. أثبت حمض الأورثوسولفانيليك (OSA) فعاليته كمحفز (بنسبة 20% مول) في تفاعل بيجينلي لتحضير مركبات ديهيدروبيريميدينون في ظروف خالية من المذيبات وفي وقت قصير. كان نفس المحفز مهمًا، بنسبة 20 % فقط، في تحضير ثنائي هيدروبيريدين ، منتجات هانتزش ، في ظل ظروف خالية من المذيبات ، مع عوائد جيدة وفي وقت قصير ، أثناء مقارنة نتائجنا بالبيانات الموجودة في الأدبيات. أيضًا، تم اختبار قواعد شيف التي تحمل وحدة بنزوتريازول (Btz) من أجل قوتها المضادة للأكسدة وكانت النتائج التي تم الحصول عليها ، باستخدام طرق DPPH و FRAP ، مرضية للغاية.

الكلمات المفتاح: بيجينلي، هانتزش، حمض اورثو سولفانيليك، شيف، بنزوتريازول، مضاد للأكسدة.

Abstract: The Biginelli and Hantzsch reactions have undergone a great deal of development, as standard reactions of multicomponent reactions (MCR), in order to prepare products of various pharmacological interests. Orthosulfanilic acid (OSA) has been shown to be effective as a catalyst (20% mol) in the Biginelli reaction to prepare dihydropyrimidinones under solvent-free conditions and in a short time. The same catalyst was of importance in the preparation of the dihydropyridines, Hantzsch products, at only 20% under solvent-free conditions, with good yields and in a short time, while comparing our results with the data in the literature. The Schiff bases carrying the Benzotriazole (Btz) unit were tested for their antioxidant power and the results obtained, by the DPPH and FRAP methods, were very satisfactory.

Keywords: Biginelli, Hantzsch, o-sulfanilic acid, Schiff, Benzotriazole, antioxidant activity.

Résumé : Les réactions de Biginelli et Hantzsch ont connu beaucoup de développement, comme réactions type des réactions à multi-composants (MCR), afin de préparer des produits à intérêt pharmacologique varié. L'acide ortho-sulfanilique (OSA) a prouvé son efficacité comme catalyseur (20% mole) dans la réaction de Biginelli pour préparer les dihydropyrimidinones dans des conditions sans solvant et dans temps court. Le même catalyseur a été d'importance dans la préparation des dihydropyridines, produits de Hantzsch, à seulement 20 % dans des conditions sans solvant, avec de bons rendements et dans un temps court, tout en comparant nos résultats avec les données de la littérature. Les bases de Schiff portant le motif Benzotriazole (Btz) ont été testées pour leur pouvoir antioxydant et les résultats obtenus, par les méthodes DPPH et FRAP, étaient très satisfaisants.

Mot clés : Biginelli, Hantzsch, acide o-sulfanilique, Schiff, Benzotriazole, pouvoir antioxydant.