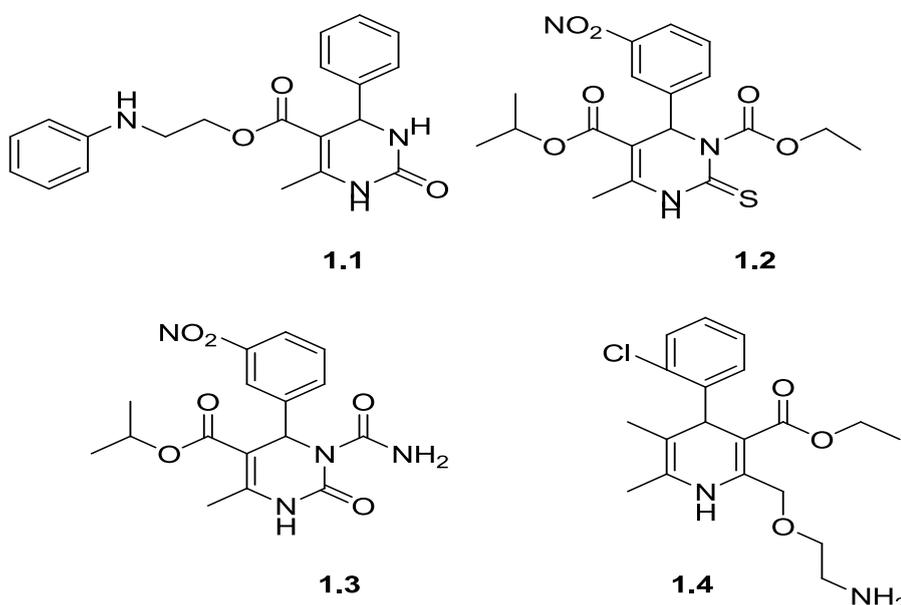


I.1. Intérêt biologique des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs)

Les DHPMs modulateurs des canaux de calcium ont été rapportées pour la première fois par Khanina et ses collaborateurs, qui ont démontré que l'ester β -aminoéthyl **1.1** possède une activité hypotensive modérée.¹⁵ Atwal a décrit une série plus potentielle des DHPMs en utilisant les dérivés de la thiourée **1.2**. La modification de Subtle a résulté dans la préparation de SQ32926 **1.3** qui manifeste *in vitro* une grande activité hypotensive par rapport à la Nifedipine, combinée avec une efficacité comparable *in vivo* avec une durée d'action similaire à l'amlodipine **1.4**, de la seconde génération des DHPs commerciales.¹⁶



Les composés DHPMs fonctionnalisées en position N-3 sont d'intérêt biologique spécial. Ils sont connus d'être d'excellents modulateurs de canaux de calcium, par exemple les dérivés **1.3** (SQ 32926) et **1.11** (SQ 32547), ou alors des récepteurs adrénergiques α ^{1a17}. Du fait que les analogues des DHPM fonctionnalisées en N-3 sont pharmacologiquement très intéressants, l'investigation pour de nouvelles DHPMs fonctionnalisées avec un potentiel pharmacologique similaire à celui des DHPs a été largement évoquée. On cite par exemple l'idée de remplacer l'amide en position N-3 de la DHPM par la moitié 1,2,4-oxadiazole, cet hétérocycle est très connu d'augmenter les effets pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* pour les activités anti-agrégation et anti-thrombotique.¹⁸

¹⁵ Khanina, E. L.; Siliniece, G.; Ozols, J.; Duburs, G.; Kimenis, A. *Khim.-Farm. Zh.* **1987**, 21,948.

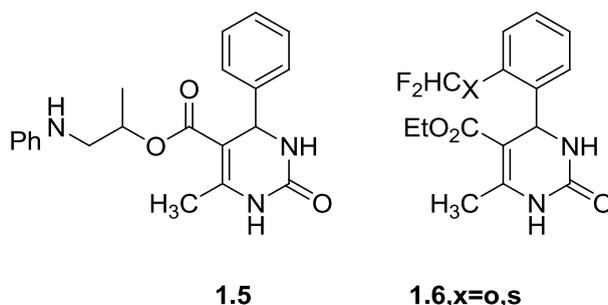
¹⁶ Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806.

¹⁷ Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35,1043.

¹⁸ Bethge, K.; Pertz, H. H.; Rehse, K. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, 338, 78.

1.1.1 Les DHPMs Modulateurs de canaux de calcium:

Les 4-aryl-1,4-dihydropyridines comme la nifedipine, sont la classe la plus étudiée en tant que modulateurs de canaux de calcium et depuis leur introduction en médecine en 1975, elles sont devenues presque indispensables pour le traitement des maladies cardiovasculaires comme l'hypertension, l'arythmie cardiaque et l'angine.¹⁹ L'activité cardiovasculaire des DHPMs a été étudiée pour la première fois par Khanina et Coll. en 1978, qui a rapporté que les esters β -aminoacétyl de type **1.5** exhibaient une activité anti-hypertensive modérée ainsi que des propriétés dilatatrices coronariennes.²⁰ Le même équipe a décrit ensuite que les analogues difluorométhoxylés de type **1.6** ont montré des niveaux similaires de l'activité cardiovasculaire.²¹



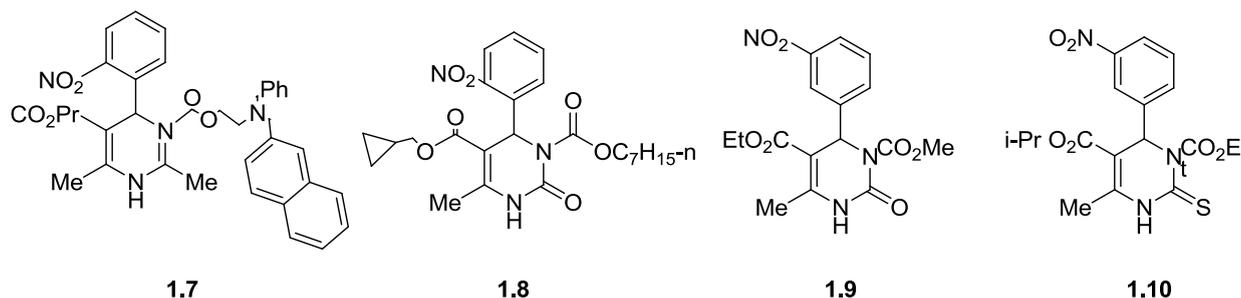
D'autres modifications structurales ont mené aux DHPMs ayant un groupement ester en position N3 comme par exemple les composés. **1.7-1.8**.²² Le composé **1.7** s'est montré comme un agent vasodilatateur très potentiel. Le manque de l'activité anti-hypertensive *in vivo* de ces composés décrit par Atwal et Coll. est dû à leur métabolisme rapide.

¹⁹ Janis R.A., Silver P.J., Triggle D.J. *Adv. Drug Res.* **1987**, 16, 309.

²⁰ Khanina E.L., Siliniece G., Ozols J., Duburs G., Kimenis A. *Khim.-Farm. Zh.* **1978**, 12, 72.

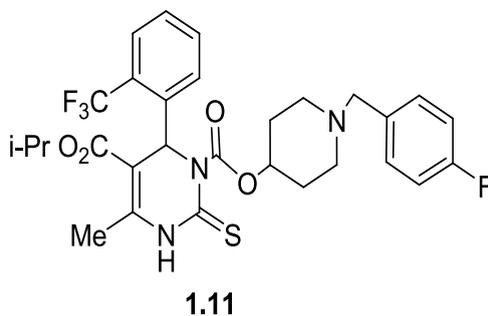
²¹ Kastron V.V., Vitolin R.O., Khanina E.L., Duburs G., Kimenis A. *Khim.-Farm. Zh.* 1987, 21, 948.

²² (a) Cho, H.; Ueda, M.; Shima, K.; Mizuno, A.; Hayashimatsu, M.; Ohnaka, Y.; Takeuchi, Y.; Hamaguchi, M.; Aisaka, K.; Hidaka, T.; Kawai, M.; Takeda, M.; Ishihara, T.; Funahashi, K.; Satah, F.; Morita, M.; Noguchi, T. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2399. (b) 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.



Les DHPMs modifiées **1.3** (SQ 32926) et **1.11** (SQ 32547)²³ sont par contre douées d'activité anti-hypertensive orale nettement supérieure, ceci est expliqué par le fait que ces composés sont oralement bio-accessibles grâce à leur stabilité relative. Ces deux composés ont montré également des propriétés anti-ischémiques dans des modèles animaux.²⁴ La résolution des énantiomères du composé **1.3** a démontré que l'activité biologique désirée réside seulement dans l'énantiomère *R* qui est très similaire avec sa potentialité et sa longue durée d'action avec l'amlodipine.²⁵ Le composé **1.11** contenant un simple groupement amine sur le substituant en N3 a été synthétisé en 1992 et son énantiomère *R* a été identifié d'avoir une activité aussi comparable à l'amlodipine. En général, la relation structure-activité des DHPMs bloqueurs de canaux de calcium a été rapportée.²⁶

En plus de leur utilisation comme agents anti-hypertensifs, les DHPMs bloqueurs de canaux de calcium sont également employées comme agents de traitement de l'anxiété²⁷ et le dysfonctionnement du nerf optique.²⁸



²³ Rovnyak, G.C.; Atwal, K.S.; Hedberg, A.; Kimball, S.D.; Moreland, S.; Gougoutas, J.Z.; O'Reilly, B.C.; Schwartz, J.; Malley, M.F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254.

²⁴ Grover G.J., Dzwonczyk S., McMullen D.M., Normandin D.E., Parham C.S., Sleph P.G., Moreland S., *J. Cardiovasc. Pharm.* **1995**, *26*, 289.

²⁵ Atwal, K.S.; Swanson, B.N.; Unger, S.E.; Floyd, D.M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B.C. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 806.

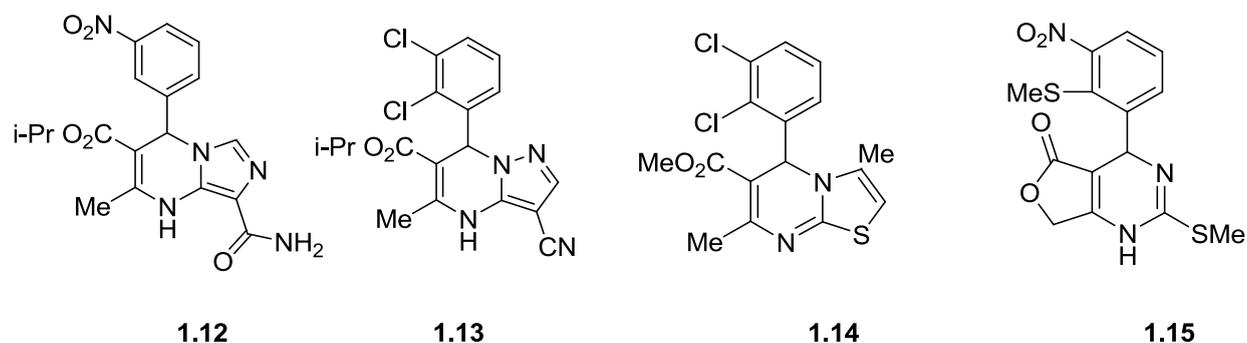
²⁶ G.C. Rovnyak ; K.S. Atwal ; A. Hedberg ; S.D. Kimball ; S. Modberg ; S.D. Kimball ; S. Moreland ; J.Z. Gougoutas ; B.C. O'Reilly ; J. Schwartz M.F. Malley, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 3254.

²⁷ Horovitz, Z.P. *Eur. Pat. Appl.* EP **1990**, *400*, 665 [*Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 64793].

²⁸ Crosson, C.E.; Potter, D.E.; Ondetti, M.A.; Floyd, D.; Aberg, G. PTC Int. Appl. WO **1990**, *6*, 118 [*Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 157224w].

Des études pharmacologiques détaillées par Rovnyak et Coll. sur des séries de DHPMs ont mené à une relation structure-activité bloqueuse de canaux de calcium des DHPMs fonctionnalisées en N3 de type **1.7-1.11**. En effet, il a été démontré que les substituants en *ortho* et/ou en *mé*ta du cycle aromatique sont essentiels pour une activité optimale *in vitro*. Similairement il a été trouvé que le groupement ester en C5 est déterminant majeur de la potentialité. En plus, ils ont déterminé que l'ordre de l'activité décroissante de l'hétéroatome en position 2 est: S > O > N.

on plus, les DHPMs monocycliques représentées sur le schéma précédent, ou incorporant des hétéro ou des carbocycles liés aux positions C5/C6 ou C2/N3 du noyau DHPM possèdent des propriétés bloqueuses des CCs remarquablement intéressantes.²⁹

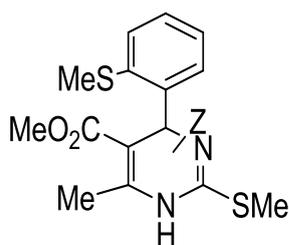


Parmi plusieurs études de la relation structure-fonction des DHPs,³⁰ il reste à discuter les exigences conformationnelles des interactions des DHPs sur les récepteurs et en particulier les distinctions moléculaires entre les activités antagoniste et agoniste. Basée sur des études avec un site d'un seul énantiomère bien distingué de DHPM, Rovnyak et Coll. ont proposé un nouveau model des sites de fixation pour les DHPs/DHPMs modulateurs des CCs.³¹ Le comportement de la liaison compétitive entre la nifedipine et les DHPMs **1.16-1.17** sur le même récepteur a été prouvé par des ligands radioactifs.

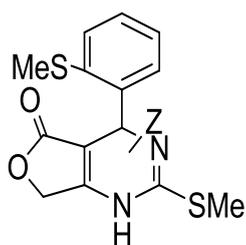
²⁹ (a) Atwal, K.S.; Moreland, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 291. (b) Alajarin, R.; Vaquero, J.J.; Alvarez-Builla, J.; Fau de Casa-Juana, M.; Sunkel, C.; Priego, J.G.; Gomez-Sal, P.; Torres, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 323.

³⁰ Triggle, D.J.; Langa, D.A.; Janis, R.A. *Med. Res. Rev.* **1989**, *9*, 123.

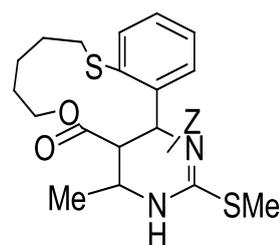
³¹ Rovnyak, G.C.; Kimball, S.D.; Beyer, B.; Cucinotta, G.; Di-Marco, J.D.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J.P.; Zhang, R.; Moreland, S. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 119.

Z=H,NO₂

1.16

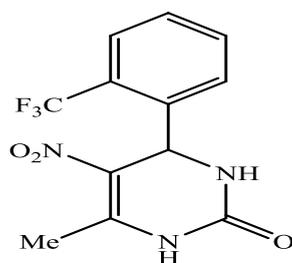
Z=H,NO₂

1.17

Z=H,NO₂

1.18

Dans leur model, Rovyanok et Coll. ont proposé que la modulation des CCs dépend de la configuration absolue du C4, ainsi l'orientation du groupement aryl agit comme un Switch moléculaire de l'activité antagoniste (aryl en haut) et agoniste (aryl en bas) (composé **1.19**). Il est remarquable de noter qu'il a été proposé que le coté gauche seulement des DHPs/DHPMs est essentiel pour l'activité. Dans ce contexte, Remennikov et Coll.³² ont étudié le potentiel pharmacologique de quelques modèles des DHPMs substituées en C5 par un groupement nitro et ont remarqué qu'ils ont un intérêt particulier car ces composés sont des aza-analogues du Bay K8644 qui est un agent antagoniste/agoniste des CCs. Cependant, des détails sur l'activité de l'énantiomère individuel **1.19** on été également rapportés.³³



1.19

I.1.2 Antagonistes des récepteurs α_{1a} adrénérgiques:

L'hyperplasia prostatique bénigne (BPH) est un élargissement progressif de la prostate résultant de plusieurs symptômes irritatifs et obstructifs.³⁴ L'incidence de la BPH augmente avec l'avancement en âge de sorte que 70% des hommes âgés de plus de 70 ans manifestent des symptômes associés avec cette maladie.³⁵

³² Remennikov, G.Y.; Shavaran, S.S.; Kurilenko, L.K.; Boldyrev, I.V.; Klebanov, B.M.; Kuchar, V.P. *Khim.-Farm. Zh.* **1991**, 25, 35.

³³ Remennikov, G.Y.; Shavaran, S.S.; Boldyrev, I.V.; Kapran, N.A.; Kurilenko, L.K.; Schevchuk, V.G.; Klebanov, B.M. *Khim.-Farm. Zh.* **1994**, 28, 25.

³⁴ Kirby, R.S.; Ballard, S.; Blagg, J. "Benign Prostatic Hyperplasia", éd. Fox D., Gower Medical, London, **1993**.

³⁵ Berry, S.J.; Coffey, D.S.; Walsh, P.C.; Ewing, L.I. *J. Urol.* **1984**, 132, 474.

Les antagonistes non sélectifs des récepteurs α_{1a} adrénergiques telle la terazosine, sont actuellement employés dans le traitement de la BPH.³⁶ Il a été rapporté cependant que le potentiel des antagonistes α_{1a} se corrèle bien avec l'affinité de fixation du sup-type α_{1a} avec un récepteur humain cloné. Plusieurs efforts sont accentués pour le développement de nouveaux récepteurs α_{1a} sélectifs avec des effets secondaires moindres que celles associés avec les sup-types précédents.

I.1.3 Les DHPMs inhibiteurs de la kinésie mitotique:

Une stratégie commune dans la thérapie du cancer est de développer des médicaments interrompant le cycle cellulaire durant le stage mitotique. Les composés qui perturbent la polymérisation causant l'arrêt du cycle cellulaire dans la mitose, est dû à la perturbation du microtubule dynamique normal qui est nécessaire pour le mouvement des chromosomes. Une variété de ces médicaments qui se fixe au tubuline et inhibent ainsi l'assemblage spinal sont actuellement utilisés dans la thérapie du cancer.³⁷ En triant 16320 membres d'une librairie de molécules, Mayer et Coll. ont récemment identifié la DHPM simple **1.20** comme une molécule cellulièrement perméable et bloque l'assemblage spinal mitotique bipolaire des cellules mammalien et ainsi causer l'arrêt du cycle cellulaire.³⁸ En combinant plusieurs essais, il a été établi que le monastrol **1.20** bloque la mitose par l'inhibition spécifique de l'activité mitotique de la kinésie Eg5, qui est une protéine motrice nécessaire pour la bipolarité spinale. Le monastrol est la seule molécule cellulièrement perméable connue à l'heure actuelle comme inhibiteur de la kinésie mitotique Eg5 et peut être considéré comme un leader pour le développement de nouveaux médicaments anticancéreux. Intéressamment, la DHPM **1.21** qui a une structure très proche du monastrol est dépourvue par contre de cette activité, tandis que son analogue **1.22** est capable de déstabiliser les microtubules grâce à ces propriétés colchicinales.³⁹

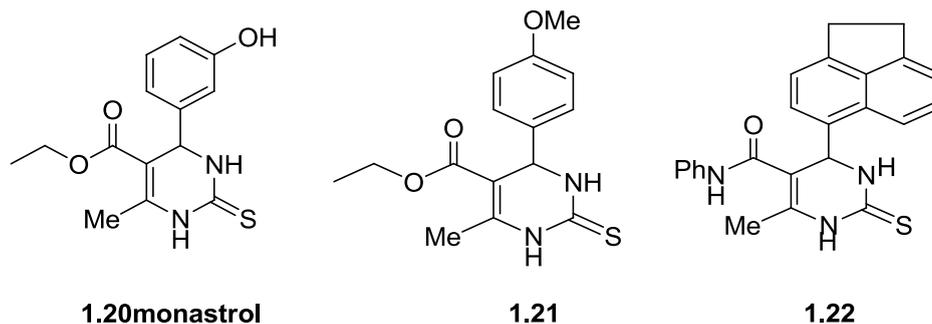
³⁶ Roehrborn C.G., Oesterling J.E., Auerbach S., Kaplan S.A., Lloyd L.K., Milam D.F., Padley R.J. *Urology* **1996**, *47*, 159.

³⁷ Jordan, A.; Hadfield, J.A.; Lawrence, N.J.; McGown, A.T. *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259.

³⁸ Mayer, T.U.; Kapoor, T.M.; Haggarty, S.J.; King, R.W.; Schreiber, S.L.; Mitchison, T.J. *Science* **1999**, *286*, 971.

³⁹ Haggarty, S.J.; Mayer, T.U.; Miyamoto, D.T.; Fathi, R.; King, R.W.; Mitchison, T.J.; Schreiber, S.L. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 275.

⁴⁰ Russowsky, D.; Lopes, F.A.; da Silva, V.S.S.; Canto, K.F.S.; D'Oca, M.G.M.; Godoi, M.N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165.



I.1.4 Les DHPMs agents antibactériens:

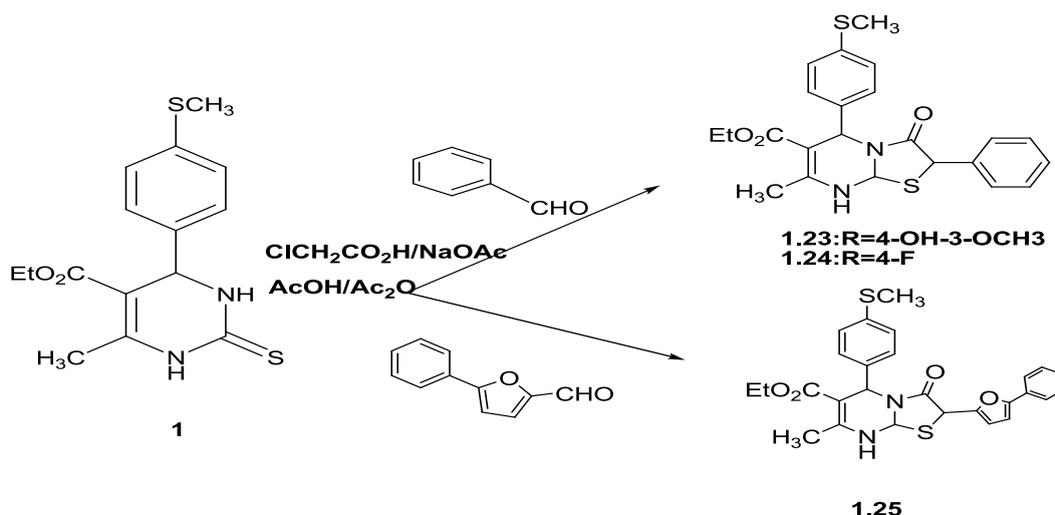
Les 4-(4-méthylthiophényl)-5-carbéthoxy-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione **1** ont été préparés selon la condensation de Biginelli en présence du $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ suivant une procédure décrite dans la littérature.⁴⁰ Ce composé a été utilisé dans la synthèse d'autres séries de nouveaux hétérocycles. Les produits 2-(arylidène/5-arylfurfurylidène)-5-(4-méthylthiophényl)-6-carbéthoxy-7-méthyl-5H-thiazolo[2,3-b]-pyrimidin-3-ones **2** et **3** ont été obtenus par une réaction en une seule étape mettant en jeu le composé **1**, l'acide monochloroacétique et les arylaldéhydes ou arylfurfuraldéhydes correspondants en présence d'acétate de sodium anhydre dans l'acide acétique (schéma 1).

Ces composés originaux ont été testés pour leur activité antibactérienne contre quatre souche notamment l'*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et la *Klebsiella pneumoniae* par la méthode de diffusion des disques.

L'activité antifongique a été également recherchée et les souches telles l'*Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* et la *Penicillium marneffeii* ont été employées par la méthode de dilution.

Les résultats de cette étude⁴¹ ont révélés que tous les produits testés ont montré une bonne inhibition à 10 mg/ml de concentration. Le criblage par composé a indiqué que la DHPM **1.23** a une excellente activité contre les souches bactériennes décrites précédemment. Aussi, le composé **1.24** a montré une très bonne activité antifongique sur toutes les souches étudiées.

⁴¹ Ashok, M.; Holla, B.S.; Kumari N.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 380.



I.1.5. Les DHPMs antioxydants:

L'objectif d'une étude menée par H.A. Stefani et Coll. est d'évaluer le potentiel antioxydant d'une nouvelle série de dihydropyrimidin-(2H)-ones. La procédure décrit un protocole simple et intéressant pour l'obtention des dihydropyrimidin-(2H)-ones avec de bons rendements.

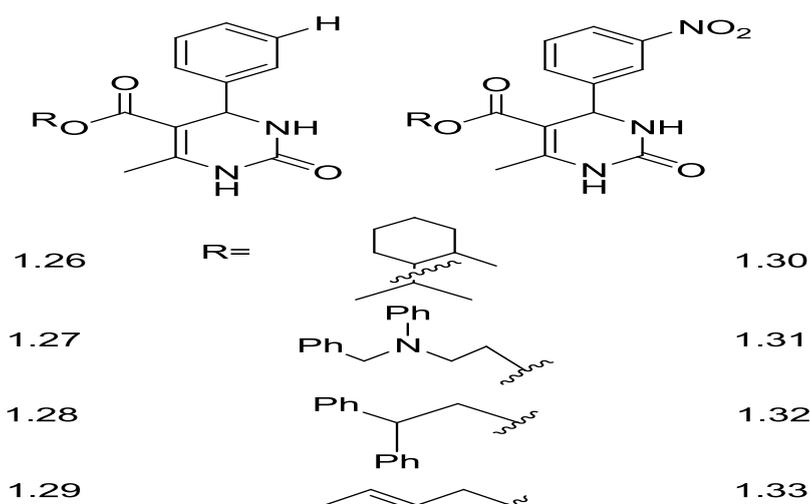
La cyclocondensation d'un β -cétoester avec un aldéhyde aromatique, l'urée et le chlorure d'ammonium dans le méthanol absolu a été conduite dans un bain d'eau d'un ultra-son avec une fréquence de 40 kHz et une puissance de 130 W, à 60 °C pendant 2.5 à 5 heures. Les dihydropyrimidin-(2H)-ones correspondantes ont été obtenues après élimination du solvant et purifiées par chromatographie sur colonne de silice. On note que tous les β -cétoesters, ont été préparés par transestérification de l'acétoacetate de *tert*-butyle avec les alcools correspondants.⁴²

Ces produits ont été testés s'ils sont pharmacologiquement actifs comme agents antioxydants.

En effet, tous les produits sélectionnés sont doués de cette activité. Ils ont trouvé que les composés **1.27** et **1.31** exhibent une forte activité envers la peroxydation des lipides induite par Fe + EDTA. Bien que les autres ont montré par les essais fluorimétriques qu'ils ont le potentiel de réduire les niveaux des espèces réactives d'oxygène (ROS).⁴³

⁴² Taber, D.F.; Amedio, J.C.; Patel, Y.K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3618.

⁴³ Stefani, H.A.; Oliveira, C.B.; Almeida, R.B.; Pereira, C.M.P.; Braga, R.C.; Cella, R.; Borges, V.C.; Savegnago, L.; Nogueira, C.W. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 513.



I.1.6. Les DHPMs anti-arythmiques:

Selon une modification de la condensation classique de Biginelli, une série de 4-aryl-5-nitro-6-phényl-3,4-dihydro-(1*H*)pyrimidin-2-ones **1.34** a été synthétisée en 57-64% de rendements. Ce processus implique une cyclocondensation en une seule étape d'un α -nitroacétophénone avec un aryl- ou hétéroarylaldehyde et l'urée dans l'isopropanol en présence du HCl concentré.

Les composés **1.34** ont révélé une activité anti-arythmique significative envers deux types d'arythmie du rat. Les modèles arythmiques ont été induits par le chlorure de calcium et l'hydrochlorure de l'épinephrine. Les critères d'une action positive ont complété les signes du manque de l'arythmie. En effet, les résultats de ces tests ont montré que l'activité anti-arythmique moyenne de ces composés par administration intra-péritonéal est plus grande que celle de la Lidocaine et la Quinidine (médicaments de références) par un facteur de 31 et 15 respectivement, avec le modèle d'arythmie du chlorure de calcium, et par un facteur de 21 et de 8, respectivement, avec le modèle de l'hydrochlorure de l'épinephrine.⁴⁴

O. Arkadiy et Coll.⁴⁵ ont étudié l'activité anti-arythmique des composés **1.34** sur les rats par injection intraveineuse. L'activité des 4,6-di(het)aryl-5-nitro-3,4-dihydropyrimidin-(1*H*)-2-ones a été testées sur deux types expérimentaux d'arythmie du rat. Avec le modèle d'arythmie induit par CaCl₂, quelques agents ont montré une grande activité anti-arythmique avec un manque d'influence sur la pression artérielle.

⁴⁴ Sedova, V. F.; Voevoda, T. V.; Tolstikova, T. G.; Shkurko, O. P. *Khim.-Pharm. Zh.* **2002**, 36, 4.

⁴⁵ Bryzgalov, A.O.; Dolgikh, M.P.; Sorokina, I.V.; Tolstikova, T.G.; Sedova V.F.; Shkurko, O.P. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 1418.

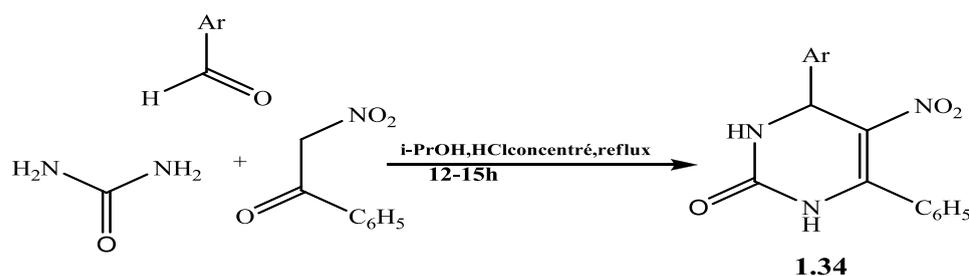


Schéma 2: DHPMs anti-arythmiques

I.1.7. Autres effets biologiques des DHPMs:

Les composés de Biginelli ont montré une gamme variée d'activités biologiques. En 1930, les dérivés simples tels le composé **1.37** ont prouvé leur efficacité en tant qu'agents de la protection de la laine contre les mites.⁴⁶ Plus tard, l'intérêt a été focalisé sur l'activité antivirales des composés de Biginelli,⁴⁷ ce qui a mené éventuellement au développement de la nitractin **1.35** qui a une excellente activité contre les virus du trachome.⁴⁸ Ce même composé exhibe également une activité antibactérienne modérée.⁴⁹

Les pyrimidine-5-carboxamides de type **1.36** sont rapportés de posséder une activité anti-carcinogénique.⁵⁰ Les activités anti-inflammatoires,⁵¹ analgésiques⁵² et inhibitrices de l'agrégation des plaquettes de sang ont été également trouvées pour un bon nombre de dérivés.⁵³

La DHPM **1.38** est très utile en tant que facteur antagoniste activant les plaquettes,⁵⁴ tandis que d'autres composés sont de bons inhibiteurs de la prise élevée de l'adénosine par les thrombocytes.⁵⁵

⁴⁶ Hentrich, W.; Schepss, W. (*I.G. Farbenind.*) *D.R.P.*, **1930**, 547, 057 [*Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige (Friedländer, E. Ed.)* **1932**, 25, 2590]

⁴⁷ Mckinstry, D.W.; Reading, E.H. *J. Franklin Inst.*, **1944**, 237, 422.

⁴⁸ Hurst, E.W.; Hull, R. *J. Med. Pharm. Chem.* **1961**, 3,215.

⁴⁹ Matsuda, T.; Hirao, I. *Nippon Kag. Zass.* 1965, 86,1195.

⁵⁰ Kato, T. *Japan. Kokai Tokkyo Koho JP*, **1984**, 59, 190, 974 [*Chem. Abstr.*, **1985**, 102, 132067].

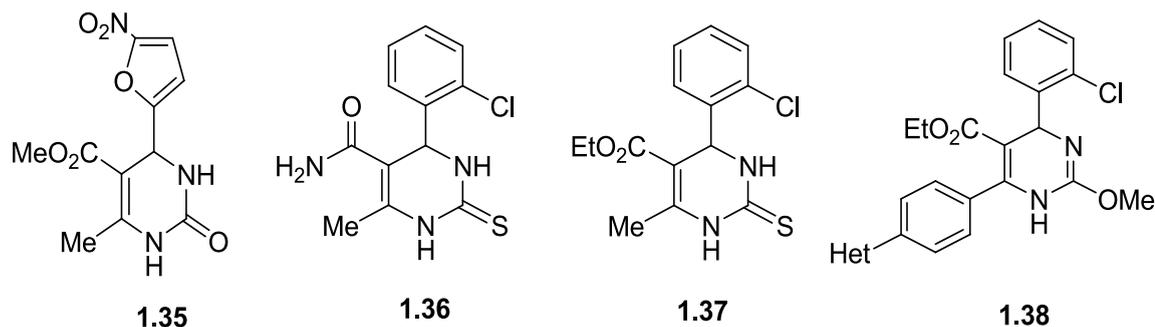
⁵¹ (a) Toozkoparan, B.; Ertan, M.; Krebs, P.; Läge, M.; Kelicen, P.; demirdamar, R. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **1998**, 331, 201. (b) Toozkoparan B.; Ertan M.; Kelicen P.; demirdamar R. *Farmaco*, **1999**, 54, 588. (c) Bózsing, D.; Sohár, P.; Gigler, G.K. *Eur. J. Med. Chem.*, **1996**, 31, 663.

⁵² Y.S. Sadanandem ; M.M. Shetty ; P.V. Diwan, *Eur. J. Med. Chem.*, **1992**, 27, 87.

⁵³ (a) Toozkoparan, B.; Akgün, H.; Ertan, M.; Sara, Y.; Ertekin, N. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **1995**, 328, 169. (b) Cooper, K. *Chem. Abstr.*, **1985**, 102, 132067 (Pfizer Ltd.) *PCT Int. Appl.*, **1990**, WO, 11281.

⁵⁴ Cooper, K. (Pfizer Ltd.) *PCT Int. Appl. WO* **1990** 11, 281. [*Chem. Abstr.*, **1991**, 114, 143437f].

⁵⁵ Siliniece, G.; Kimenis, A. *Farmacol. Neurotroponykh Sredstv.* **1978**, 135 [*Chem. Abstr.*, **1980**, 92, 69368t].



I.2. Méthodes de synthèse des DHPMs:

I.2.1. La synthèse originale de Biginelli:

En 1893, le chimiste Italien Pietro Biginelli (de l'université de Florence) a rapporté pour la première fois, la réaction de cyclocondensation (catalysée par les acides) de l'acétoacétate d'éthyle **2**, le benzaldéhyde **1a**, et l'urée **3'**.⁵⁶ La réaction a été simplement achevée en chauffant un mélange de ces trois composants dissolus dans l'éthanol avec une quantité catalytique de HCl à la température de reflux. Le produit de cette nouvelle synthèse à trois composants et en une seule étape qui se précipite en refroidissant le mélange a été identifié comme la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (schéma **3**).⁵⁷ Cette réaction est connue sous le nom de la "réaction de Biginelli", "condensation de Biginelli" ou "la synthèse des dihydropyrimidines de Biginelli".

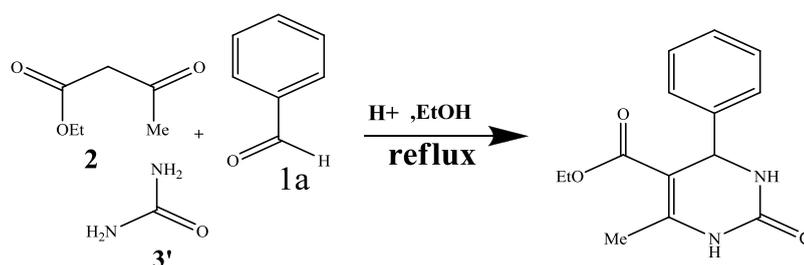


Schéma 3: Synthèse originale des 3,4-dihydropyrimidines de Biginelli.

⁵⁶ Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360. Dans les 54 pages de son article, Biginelli a commenté que ses recherches ont été inspirées des travaux antérieurs sur les condensations biomoléculaires urée-aldéhyde et urée- β -cétoester, respectivement.

⁵⁷ Dans des publications précédentes, Biginelli a proposé une structure linéaire au lieu de la structure correcte des DHPMs: (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1891**, 21, 497. (b) Biginelli, P. *Chem. Ber.* **1891**, 24, 1317

Bien que les exemples préliminaires de processus de cette cyclocondensation typiquement implique un β -cétoester, un aldéhyde aromatique et l'urée, l'ampleur de cette synthèse hétérocyclique est maintenant étendue considérablement par la variation de tous les trois blocs de cette synthèse, ceci a permis l'accès à une large gamme de dérivés de la pyrimidine multifonctionnalisés. Pour ce noyau particulier, l'abréviation DHPM a été adoptée dans la littérature et même dans ce chapitre.

I.2.2. Etudes du mécanisme réactionnel:

Au cours de la dernière décennie, le mécanisme de la réaction de Biginelli a été le sujet de quelques débats. Les travaux antérieurs de Folkers et Johnson suggèrent que le bisurée **1.41**, le premier produit de la condensation biomoléculaire entre le benzaldéhyde **1a** et l'urée **3'**, est le premier intermédiaire dans cette réaction.⁵⁸ En 1973 Sweet et Fissekis ont proposé un chemin différent et suggèrent que l'ion carbénium **1.43**, produit par une réaction d'aldolisation en milieu acide du benzaldéhyde **1a** avec l'acétoacétate d'éthyle **2** est formé dans la première étape.⁵⁹ Le mécanisme a été réinvestigué en 1997 en utilisant les spectroscopies RMN ^1H et ^{13}C et les expériences de piégeage. Il est bien établi que l'étape clé de cette séquence implique la formation de l'ion intermédiaire N-acyliminium du type **1.40** à partir de l'aldéhyde **1a** et l'urée **3'** précurseurs (schéma 4).⁶⁰ L'interception de l'ion iminium **1.40** par l'acétoacétate d'éthyle **2**, présumablement à travers son tautomère énol, produit une chaîne ouverte uréide **1.42**, qui se cyclise par la suite en hexahydropyrimidine **1.45**. L'élimination de l'eau de **1.45** conduit finalement au produit DHPM **5a**. Le mécanisme de la réaction peut être donc classé comme un α -amidoalkylation, ou plus spécifiquement comme un α -uréidoalkylation.⁶¹ L'alternative du mécanisme de l'ion carbénium **1.42** ne constitue pas un chemin majeur, cependant, des petites quantités de l'énone **1.44** sont souvent observées comme un produit secondaire. Justifiant ce mécanisme, les urées (ou thiourées) monosubstituées donnent exclusivement les DHPMs N1-alkylées, tandis que les urées N,N'-disubstituées ne réagissent pas sous ces conditions. Bien que l'ion N-acyliminium **1.40** ne soit pas directement isolé ou observé, davantage d'évidences pour le mécanisme proposé ont été obtenues par l'isolation des intermédiaires **1.42** et **1.45** (schéma 4), en employant des acétoacétates stériquement encombrés⁶² ou déficitaires d'électrons.⁶³

⁵⁸ Folkers, K.; Johnson, T.B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3781.

⁵⁹ Sweet, F.S.; Fissekis, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741.

⁶⁰ Kappe, C.O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.

⁶¹ Petersen, H. *Synthesis* **1973**, 243.

⁶² Hu, E.H.; Sidler, D.R.; Dolling, U.-H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454.

⁶³ Kappe, C.O.; Falsone, S.F. *Synlett* **1998**, 718.

La stéréochimie relative dans l'hexahydropyrimidine **1.45** a été établie par les analyses RX.⁶⁴ En effet, un nombre d'hexahydropyrimidines très proche de **1.45** ont été synthétisés en utilisant des 1,3- dicarbonyles perfluorés ou des β -cétoesters dans la condensation de Biginelli.⁶⁵ L'élucidation du mécanisme de cette réaction a suscité un intérêt renouvelé pour améliorer l'efficacité de ce processus. Les nouveaux catalyseurs en particulier, les acides de Lewis, sont maintenant utilisés pour favoriser la formation et l'interception de l'ion N-acyliminium intermédiaires. Il est proposé que ces acides de Lewis stabilisent les ions N-acyliminium de type **1.40** par coordination avec l'urée oxygène. Dans certains cas, une chélation du composé 1,3-dicarbonylé **2** par l'acide de Lewis stabilisant l'énol tautomère a été également déduite.

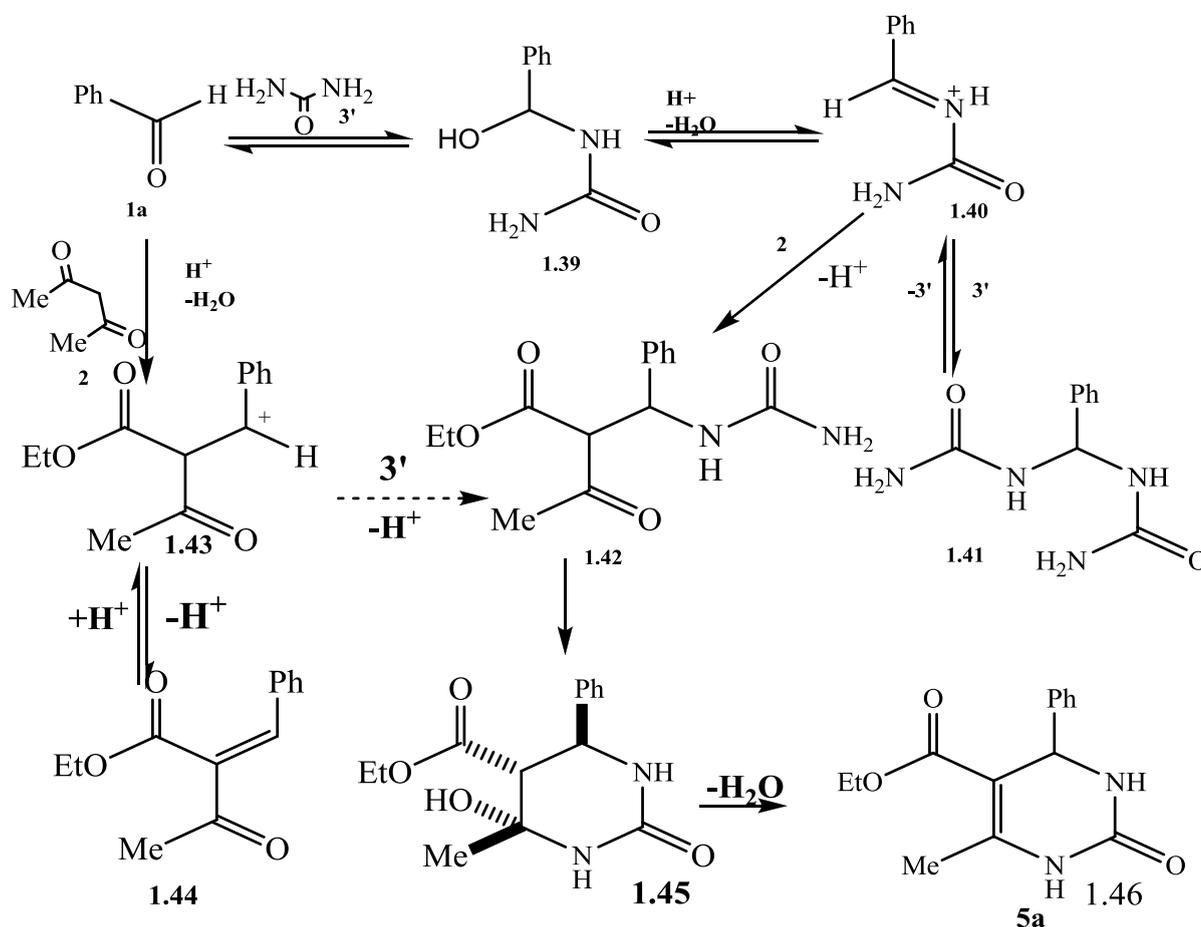


Schéma 4: Mécanisme de la réaction de Biginelli.

⁶⁴ Kappe, C.O.; Falsone, F.S.; Fabian, W.M.F.; Belaj, F. *Heterocycles* **1999**, *51*, 77.

⁶⁵ (a) Saloutin, V.I.; Burgat, Ya.V.; Kuzueva, O.G.; Kappe, C.O.; Chupakhin, O. N. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *103*, 17. (b) Reddy, C.V.; Mahesh, M.; Raju, P.V.K.; Babu, T. R.; Reddy, V.V.N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2657

I.2.3. Les Composants de la réaction de Biginelli ou les "Building Blocks"

Parmi les trois blocs qui construisent la réaction de Biginelli c'est l'aldéhyde qui peut être varié sur une grande échelle. En général, la réaction marche bien avec les aldéhydes aromatiques. Ceux-ci peuvent être substitués en positions *ortho*, *méta* ou *para* avec des groupements donneurs ou électro-attracteurs. Des bons rendements sont souvent obtenus avec les aldéhydes comportant des substituants électro-attracteurs en positions *méta* ou *para*. Pour les benzaldéhydes *o*-substitués ayant des substituants volumineux, les rendements peuvent être significativement médiocres. Les aldéhydes hétérocycliques dérivés du furane, thiophène, et pyridine donnent généralement les DHPMs correspondants en rendements acceptables.

Les aldéhydes aliphatiques donnent typiquement des rendements modérés dans la réaction de Biginelli sauf si des conditions réactionnelles spéciales sont adoptées, comme la catalyse par les acides de Lewis ou des méthodes sans solvant, ou par l'emploi des aldéhydes dans des formes protégées. Les DHPMs C4- non substituées peuvent être préparées selon la même méthode en employant des synthons convenables de formaldéhyde.⁶⁶ Les aldéhydes qui sont dérivés des carbohydrates sont d'un intérêt très particulier, dans les transformations similaires, les DHPMs ayant une moitié sucre en position 4 (analogues de C-nucléoside) sont obtenus.⁶⁷

Dans certains cas, les acides aminés masqués⁶⁸ et les bisaldéhydes ont été également utilisés comme syntones dans la réaction de Biginelli.⁶⁹

Traditionnellement, les acétoacétates d'alkyles simples sont employés comme carbonyles à CH-acide, mais d'autres types des esters 3-oxoalcanoïques ou les thioesters peuvent aussi être utilisés avec succès. Avec les 4-chloroacétoacétate de méthyle, par exemple, les 6-chlorométhyl-DHPMs correspondants, ont été obtenus et peuvent servir pour d'autres transformations synthétiques.⁷⁰ Par analogie, Les esters benzoylacétiques ont été utilisés mais donnent les produits désirés avec de rendements moyens après un total de condensations assez lentes. Les acétoacétamides primaires, secondaires et tertiaires peuvent remplacer les esters pour produire les pyrimidine-5-carboxamides. En plus, les β -dicétones ont servi comme substrats efficaces dans les réactions de Biginelli.

⁶⁶ Singh, K.; Singh, J.; Deb, P. K.; Singh, H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12873.

⁶⁷ (a) Lopez Aparicio, F.J.; Lopez Herrera, F.J. *Carbohydr. Res.* **1979**, 69, 243. (b) Valpuesta Fernandez, M.; Lopez Herrera, F.J.; Lupion Cobos, T. *Heterocycles* **1986**, 24, 679. (c) Valpuesta Fernandez, M.; Lopez Herrera, F.J.; Lupion Cobos, T. *Heterocycles* **1988**, 27, 2133. (d) Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4495.

⁶⁸ Dondoni, A.; Massi, A.; Minghini, E.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6172.

⁶⁹ Shaker, R.M.; Mahmoud, A.F.; Abdel-Latif, F. F. Phosphorus, *Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2000**, 160, 207.

⁷⁰ Pérez, R.; Beryozkina, T.; Zbruyev, O. I.; Haas, W.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 501.

Les condensations peuvent être achevées en employant les β -dicétones cycliques comme la cyclohexane-1,3-dione⁷¹ ou autres composés similaires.⁷²

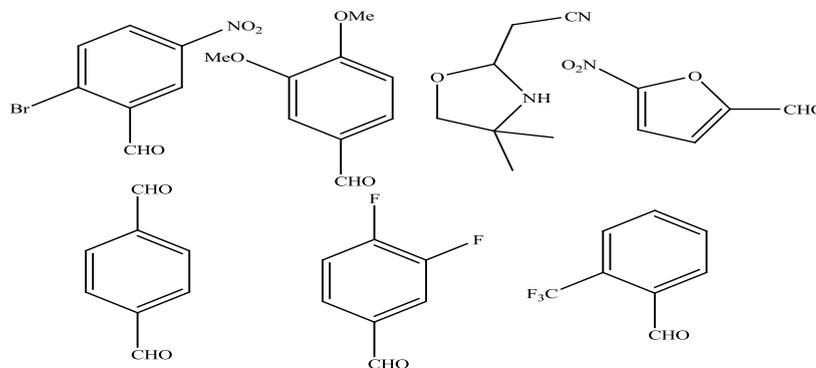


Figure1: Les aldéhydes utilisés dans la réaction de Biginelli.

Si on a besoin de préparer un dérivé DHPM non substitué en C6, l'ester 3-oxopropanoïque correspondant dans lequel la fonction aldéhyde est masquée comme un acétal, peut être employé.⁷³ Hormis les esters à CH acide et les composés carbonylés, le nitroacétone peut servir à la préparation des 5-nitro-DHPMs avec de très bons rendements.⁷⁴

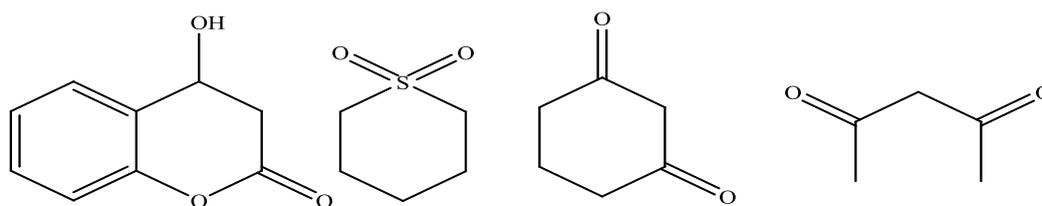


Figure2: Les composés 1,3-dicarbonylés utilisés dans la réaction de Biginelli.

L'urée est le composé de la réaction de Biginelli qui met les plus restrictions à cette réaction en terme de diversité structurales permittées. Donc, la plupart des exemples publiés impliquent l'urée elle même.

⁷¹ Mayer, K. K.; Dove, S.; Pongratz, H.; Ertan, M.; Wiegrebe, W. *Heterocycles* **1998**, *48*,1169.

⁷² Brahmabhatt, D. I.; Raolji, G. B.; Pandya, S. U.; Shashi, U.; Pandya, U. R. *Indian J. Chem. B.* **1999**, *35*,317.

⁷³ Barrow, J. C. Nantermet, P. G. Selnick, H. G. Glass, K. L. Rittle, K. E. Gilbert, K. F. Steele, T. G. Homnick, C. F. Freidinger, R. M. Ransom, R.W.; Kling, P.; Reiss, D.; Broten, T.P.; Schorn, T.W.; Chang, R.S.L.; O'Malley, S.S.; Olah, T.V.; Ellis, J.D.; Barrish, A.; Kassahun, K.; Leppert, P.; Nagarathnam, D.; Forray, C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2703.

⁷⁴ Remenikov, G.Y. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1997**, 1587.

Cependant, les alkyles des urées monosubstituées réagissent généralement bien pour donner des bons rendements des DHPMs N1-substituées.

La thiourée et les thiourées substituées suivent les mêmes règles générales comme celles des urées, mais avec des temps de réaction prolongées pour atteindre des conversions complètes

Il est également possible de faire réagir l'urée ou la thiourée protégées (isourées) ou les guanidines sous des conditions faiblement basiques.⁷⁵ Cette dernière méthode, qui utilise les énonés précondensées **1.44**, a été fréquemment référée à une condensation selon la modification d'Atwal.⁷⁶

Une étude bibliographique avec environ 650 produits regroupant tous les dérivés dihydropyrimidines de type **5a** préparés via des réactions à trois composants de Biginelli après l'année 2001 a été publiée.⁷⁷

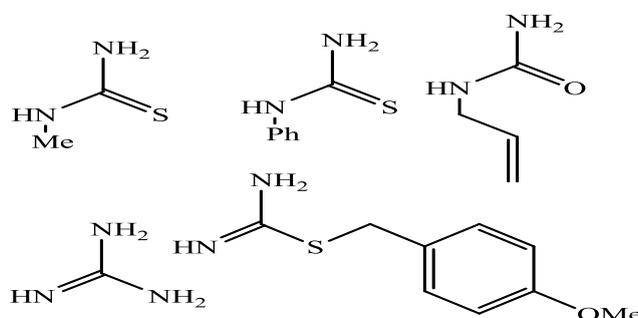


Figure3: Les dérivés de l'urée utilisés dans la réaction de Biginelli.

I.2.4. Méthodes de synthèse améliorées des DHPMs:

Aujourd'hui il existe une grande variété de conditions réactionnelles convenables pour effectuer la réaction de condensation de Biginelli. Pour la condensation de l'acétoacétate d'éthyle avec le benzaldéhyde et l'urée, au moins 100 conditions expérimentales différentes sont maintenant connues. Traditionnellement, la condensation de Biginelli est réalisée dans un solvant comme l'éthanol ou le méthanol, mais plus récemment les solvants aprotiques comme par exemple le tétrahydrofurane,⁷⁸ le dioxane⁷⁹ ou l'acétonitrile⁸⁰ ont été utilisés avec succès. Dans certains cas, il est nécessaire d'utiliser l'acide acétique comme solvant de cette réaction.⁸¹

⁷⁵ Vanden Eynde, J.J.; Hecq, N.; Kataeva, O.; Kappe, C.O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1785.

⁷⁶ (a) Atwal, K.S.; Rovnyak, G.C.; O'Reilly, B.C.; Schwartz, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5898. (b) Atwal, K.S.; O'Reilly, B.C.; Gougoutas, J.Z.; Malley, M.F. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1189. (c) O'Reilly, B.C.; Atwal, K.S. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1185.

⁷⁷ Kappe, C. O.; Stadler, A. *Org. React.* **2004**, *63*, 1.

⁷⁸ (a) Wipf, P.; Cunningham, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7819. (b) Baruah, P.P.; Gadhwal, S.; Prajapati, D.; Sandhu, J.S. *Chem. Lett.* **2002**, 1038.

⁷⁹ Valverde, M.G.; Dallinger, D.; Kappe, C.O. *Synlett* **2001**, 741.

⁸⁰ (a) Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T.N.B. *Synlett* **2001**, 863. (b) Paraskar, A.S.; Dewkar, G.K.; Sudalai, G.K.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3305. (c) Maiti, G.; Kundu, P.; Guin, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2757. (d) Sabitha, G.; Kumar Reddy, G.S.K.; Reddy, C.S.; Yadav, J.S. *Synlett* **2003**, 858.

⁸¹ (a) Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Reddy, E.J.; Ramalingam, T. *J. Chem. Res. (S)* **2000**, 354. (b) Jauk, B.; Pernat, T.; Kappe, C.O. *Molecules* **2000**, *5*, 227. (c) Folkers, K.; Harwood, H.J.; Johnson, T.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3751.

C'est particulièrement important dans les cas où la condensation d'un aldéhyde aromatique et urée conduit à la précipitation d'un dérivé bisuréide insoluble de type **1.9**, qui ne doivent pas continuer de réagir suivant le chemin désiré quand on a utilisé l'éthanol. Les réactions de Biginelli dans l'eau,⁸² les liquides ioniques⁸³ sont également connus. Une méthode récente d'exécuter la condensation sans aucun solvant,⁸⁴ avec les composants mêmes adsorbés sur un support inorganique⁸⁵ ou dans la présence d'un catalyseur convenable.⁸⁶

La condensation de Biginelli est généralement lente à température ambiante, alors l'activation par le chauffage est nécessaire. Hormis les méthodes traditionnelles de chauffage, les micro-ondes employant quelques systèmes solvants-catalyseurs ont été utilisées pour abréger significativement les temps de réaction.⁸⁷

Il est même faisable d'accomplir les réactions de Biginelli par activation ultra-son,⁸⁸ par irradiation IR⁸⁹ ou par des méthodes photochimiques.⁹⁰

Puisque le rapport molaire des différents composants est d'une influence extrême, les réactions de Biginelli emploient généralement un excès du 1,3-dicarbonyle ou l'urée, plutôt d'utiliser l'excès de l'aldéhyde. D'habitude, les produits DHPMs sont très peu solubles dans les solvants comme le méthanol ou l'éthanol à température ambiante, le traitement de la réaction (work-up) nécessite dans la plupart des cas, l'isolement de produit par une simple filtration, il est également possible de faire précipiter le produit par l'addition d'eau.

I.2.4.1. Utilisation des acides de Brønsted:

C. Jiang et Coll.⁹¹ ont décrit une synthèse des dihydropyrimidinones assistée par les irradiations micro-ondes en une seule étape en utilisant l'acide formique comme catalyseur sans l'emploi d'aucun solvant organique.

⁸² Bose, D.S.; Fatima, L.; Mereyala, H. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 587.

⁸³ Peng, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5917.

⁸⁴ (a) Ranu, B.C.; Hajra, A.; Dey, S.S. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 817. (b) Kidawi, M.; Saxena, S.; Mohan, R.; Venkataramanan, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1845.

⁸⁵ Bigi, F.; Carloni, S.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Sartori, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3465.

⁸⁶ Ma, Y.; Qian, C.; Wang, L.M.; Yang, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864.

⁸⁷ (a) Tu, S.J.; Zhou, J.F.; Cai, P.J.; Wang, H.; Feng, J.C. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 147. (b) Banerjee, K.; Mitra, A.K. *J. Ind. Chem. Soc.* **2003**, *80*, 51.

⁸⁸ Li, J.-T.; Han, J.-F.; Yang, J.-H.; Li, T.-S. *Ultrasonics Sonochem.* **2003**, *10*, 119.

⁸⁹ Salomom, M.; Osnaya, R.; Gomez, L.; Arroyo, G.; Delgado, F.; Miranda, R. *Rev. Socied. Quim. Mexico* **2001**, *45*, 206.

⁹⁰ Foroughifar, N.; Mobinikhaledi, A.; Jirandehi, H.; Fathinejad, H.; *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 495.

⁹¹ Jiang, Ch.; You, Q.D. *Chinese Chem. Lett.* **2007**, *18*, 647.

Les conditions réactionnelles ont été optimisées par l'utilisation du benzaldéhyde, acétylacétate d'éthyle et l'urée comme réactifs. Après le chauffage des trois composants sous irradiations micro-ondes à 120 W pendant 4 min.

De même, une série d'aldéhydes ont subi cette condensation pour donner toute une variété de composés 3,4-dihydropyrimidones correspondants avec de très bons rendements (77–94% pour les aldéhydes aromatiques et 60–70% pour les aliphatiques). Cette nouvelle procédure offre les produits désirés avec des temps de réactions très réduits (3–8 min).

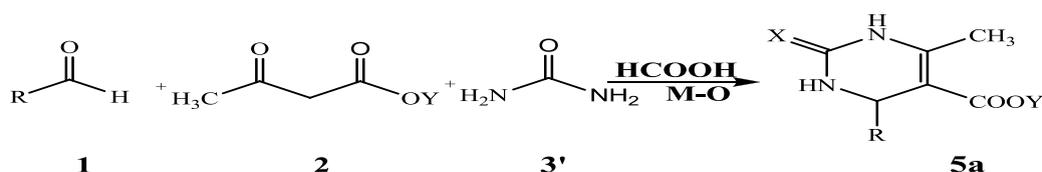


Schéma5: synthèse des DHPMs par les acides de Brønsted

Des résultats similaires ont été également obtenus en se servant seulement de 10 mol% de l'acide chloroacétique sous des conditions exemptes de solvants. A partir des résultats réunis dans le tableau ci-dessous, on a montré que le rendement de produit désiré dans la présence de ce catalyseur est meilleur par rapport à d'autres acides de Brønsted.

Dans tous les cas étudiés, cette réaction a procédé aisément pour donner les DHPMs attendues avec des rendements satisfaisants et ce avec une gamme variée d'aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques et même avec les aldéhydes aliphatiques qui donnent les produits correspondants en rendements assez acceptables.⁹²

Tableau 1. Comparaison entre les résultats de la préparation de 5-éthoxycarbonyl-6-méthyl-4-phényl-3,4- dihydropyrimidin-2(1*H*)-one en utilisant différents acides de Brønsted.

Catalyseur (10 mol%)	Rendement (%)
acide chloroacétique	92
acide acétique	80
acid phosphotungstique	87
acide phosphomolybdique	80
acide potassium sulfate	78
acide trifluoroacétique	72
acide bromoacétique	80
acide trichloroacétique	71
acide <i>p</i> -toluenesulfonique	88

⁹² (a) Zolfigol, M.A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9509. (b) Mirjalili, B.F.; Zolfigol, M.A.; Bamoniri, A. *J. Korean Chem. Soc.* **2001**, 45, 546; (c) Zolfigol, M.A.; Bamoniri, A. *Synlett* **2002**, 1621. (d) Zolfigol, M.A.; Madrakian, E.; Ghaemi, E. *Molecules* **2002**, 7, 734. (e) Mirjalili, B.F.; Zolfigol, M.A.; Bamoniri, A. *Molecules* **2002**, 7, 751. (f) Zolfigol, M.A.; Shirini, F.; Choghamarani, A.G.; Mohammadpoor-Baltork, I. *Green Chem.* **2002**, 4, 562.

La condensation-cyclisation des dérivés du benzaldéhyde avec des β -cétoesters avec l'urée ou la thiourée peut être catalysée efficacement par un système $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$.⁹³ Cette transformation qui procède simplement à reflux de l'éthanol pendant 6 heures, a permis une synthèse *one-pot* des 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones et -thiones avec des rendements supérieurs à 84%.⁹⁴

I.2.4.2. Utilisation des acides de Lewis:

J. Lu et Y. Bai⁹⁵ ont décrit que le chlorure de fer peut catalyser efficacement la réaction de Biginelli. Une année plus tard, l'emploi de chlorure de nickel comme catalyseur de la synthèse des DHPMs a été également rapportée par le même groupe. Il s'agit d'une nouvelle combinaison *one pot* qui non seulement préserve la simplicité de la réaction de Biginelli, mais produit aussi les DHPMs en excellents rendements. Avec seulement 2.5 équiv. de ce de leur part, L-W. Xu et Coll.⁹⁶ ont préparé une série de DHPMs par le biais de la réaction de Biginelli catalysée par le chlorure de fer et en présence de TMSCl .

Les produits sont obtenus avec de bons rendements et ce pour les aldéhydes comportant des groupements électro-attracteurs de même que les groupements électro-donneurs. La réaction se procède à température ambiante contrairement à la méthode originale avec $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ qui nécessite des températures élevées.⁹⁷

La réaction de Biginelli activée par quelques catalyseurs dans la présence de $\text{Si}(\text{OEt})_4$ a montré des différences significatives dans leurs activités: $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et CuCl_2 sont assez efficaces pour cette réaction mais FeCl_3 anhydre était plus efficace, alors il a été sélectionné pour la préparation d'une série de DHPMs à partir des aldéhydes aliphatiques, aromatiques ou α,β -insaturés. Avec l'acétoacétate d'alkyles et l'urée, il est à noter que la diminution des rendements de certaines réactions est causée principalement par la polymérisation du β -cétoester avant sa condensation avec l'adduit issu de l'urée et l'aldéhyde.

⁹³ (a) Zolfigol, M.A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9509. (b) Mirjalili, B.F.; Zolfigol, M.A.; Bamoniri, A. *J. Korean Chem. Soc.* **2001**, 45, 546; (c) Zolfigol, M.A.; Bamoniri, A. *Synlett* **2002**, 1621. (d) Zolfigol, M.A.; Madrakian, E.; Ghaemi, E. *Molecules* **2002**, 7, 734. (e) Mirjalili, B.F.; Zolfigol, M.A.; Bamoniri, A. *Molecules* **2002**, 7, 751. (f) Zolfigol, M.A.; Shirini, F.; Choghamarani, A.G.; Mohammadpoor-Baltork, I. *Green Chem.* **2002**, 4, 562.

⁹⁴ Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M.A.; Bodaghi Fard, M.A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2889.

⁹⁵ Lun, J.; Bai, Y. *Synthesis* **2002**, 466.

⁹⁶ Xu, L-W.; Wang, Z-T.; Xia, Ch-G.; Li, L.; Zhao, P-Q. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 2608.

⁹⁷ Lu, J.; Ma, H. *Synlett* **2000**, 63.

Pour éviter cette réaction secondaire, l'acétoacétate d'alkyle est ajouté goutte à goutte sur un mélange de l'urée et de l'aldéhyde, $\text{Si}(\text{OEt})_4$ (1 équiv.) et FeCl_3 (10 mol %) chauffés à reflux de l'isopropanol. Suivant ce mode d'addition, une augmentation des rendements des 3,4-DHPMs correspondantes a été réalisée.⁹⁸

Par l'emploi de même catalyseur, de nouveaux substrats ont été proposés pour l'extension de cette réaction polyvalente menant directement aux 3,4-DHPMs non substituées en C-5. A présent, peu d'articles ont décrit la synthèse de ces composés selon des méthodes en plusieurs étapes⁹⁹ terminant par la saponification de l'ester en C-5 de la pyrimidinone suivie d'une décarboxylation.¹⁰⁰ Cependant la méthode suivie par Z.-T. Wang et coll.¹⁰¹ via la réaction de Biginelli a donné les produits souhaités en une étape dans laquelle ils ont fait réagir à la place des composés 1,3-dicarbonylés, des cétones avec un seul groupe carbonyle tels que la 3,4-dihydronaphthalèn-1(2H)-one et les dérivés de l'acétophénone par l'emploi de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1 mmol). Ils ont trouvé également que l'addition de TMSCl au mélange réactionnel a pour effet d'obtenir de bons résultats par rapport aux rendements réalisés ultérieurement après un temps relativement long (12h).

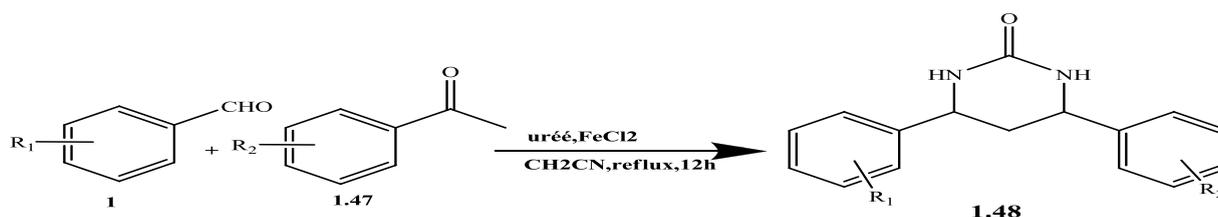


Schéma6: synthèse des DHPMs par les acides de Lewis

On est parvenu à accéder à la même série de produits par des réactions catalysées avec 20% molaire de ZnI_2 sous micro-ondes (750 W) après 8 minutes d'irradiations. Les DHPMs non substituées en position 5 ont été obtenues avec des rendements de l'ordre de 71-96%.¹⁰² D'autre part, B. K. Banik et Coll.¹⁰³ ont trouvé que sous irradiations micro-onde, le nitrate de bismuth catalyse avec succès cette cyclocondensation de Biginelli. En effet, les 3,4-DHPMs ont été isolées en excellents rendements après 4 à 5 min en utilisant 2 mol % du nitrate de bismuth sans solvants.

⁹⁸ Cepanec, I.; Litvić, M.; Bartolinčić, A.; Lovric, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4275.

⁹⁹ Bussolari, J.C.; McDnnell, P.A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6777.

¹⁰⁰ (a) Steele, T.G.; Coburn, C.A.; Patane, M.A.; Bock, M.G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9315; (b) Schramm, H.W.; Treiber, J.; Schubert-Zsilavec, M. *Sci. Pharm.* **1991**, *59*, 191; (c) Zigeuner, G.; Knopp, C.; Blaschke, H. *Montash. Chem.* **1976**, *107*, 587. (d) Abelman, M.M.; Smith, S. C.; James, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4559.

¹⁰¹ Wang, Z.-T.; Xu, L.-W.; Xia, Ch.-G.; Wang, H.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7951.

¹⁰² Liang, B. Wang, X. Wang, J.-X. Du, Z. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1981.

¹⁰³ Banik, B.K.; Reddy, A.T.; Dattab, A.; Mukhopadhyay, Ch. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7392.

Le chlorure de zirconium(IV) qui est un acide de Lewis catalyseur de l'amination électrophile des arènes activées,¹⁰⁴ la transthioacétylation des acétals,¹⁰⁵ la désoxygénation des N-oxydes hétérocycliques,¹⁰⁶ la réduction des composés nitro,¹⁰⁷ la conversion des composés carbonylés en 1,3-oxathiolanes¹⁰⁸ et les réactions bien documentées de Friedel-Crafts, ainsi que plusieurs autres transformations dont la réaction de Biginelli. En effet, Ch. V. Reddy et Coll. ont rapportée une méthode simple et efficace pour la synthèse des 3,4-DHPMs par l'utilisation de tétrachlorure de zirconium comme catalyseur. La réaction du benzaldéhyde avec l'acétoacétate d'éthyle et l'urée dans la présence de 10 mol% de $ZrCl_4$ à reflux de l'éthanol conduit à la formation des produits correspondants avec des rendements de l'ordre de 90%.¹⁰⁹

Cette méthode a été appliquée sur une large variété d'aldéhydes aromatiques comportant des substituants électro-attracteurs ou donneurs donnant lieu aux DHPMs correspondantes en rendements excellents avec une très bonne pureté.

De même, une synthèse simple des 3,4-DHPMs et thiones en utilisant le chlorure de titane ($TiCl_4$) comme catalyseur. Le $TiCl_4$ qui est un acide de Lewis fort, utilisé souvent pour la conversion des arylcétones en N-alkylimines, la condensation aldolique des arylcétones avec les arylaldéhydes et dans l'addition de type Michael des silyl énoles sur les α,β -étones, ..., etc. Le mélange à trois composants d'un aldéhyde, un composé 1,3-dicarbonylé et l'urée ou la thiourée a été chauffé à reflux de l'éthanol et en présence d'une quantité catalytique du $TiCl_4$ (0.2 équiv.) pour donner les 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones ou thiones correspondantes avec des rendements variant entre 85 et 95%.¹¹⁰

Dans des conditions expérimentales analogues, la réaction de Biginelli catalysée par le chlorure de vanadium, mettant en jeu six dérivés β -céto esters tels que le dimédone et les 4-hydroxycoumarines, dix différents aldéhydes et l'urée ou la thiourée, a été réalisée lors d'une synthèse de toute une librairie de dihydropyrimidinones comptant 48 composés obtenus tous avec des rendements quasi-quantitatifs.¹¹¹ ont examiné l'activité catalytique de cet acide vis-à-vis la réaction de Biginelli et ont trouvé qu'avec seulement 20 mol% de SmI_2 , les produits DHPMs attendus ont été obtenus avec 32 à 95% de rendement.

¹⁰⁴ Lenarsic, R.; Kocevar, M.; Polanc, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2558.

¹⁰⁵ Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Karimi, B. *Synlett* **1999**, 3, 319.

¹⁰⁶ Chary, K. P.; Mohan, G. H.; Iyengar, D. S. *Chem. Lett.* **1999**, *12*, 1339.

¹⁰⁷ Chary, K. P.; Ram, S. R.; Mohan, G. H.; Iyengar, D. S. *Synlett* **2000**, 5, 683.

¹⁰⁸ Karimi, B.; Seradj, H. *Synlett* **2000**, 6, 805

¹⁰⁹ Venkateshwar Reddy, Ch.; Mahesh, M.; Raju, P. V. K.; Ramesh Babu, T.; Narayana Reddy, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2657.

¹¹⁰ Nagawade, R. R.; Kotharkar, S. A.; Shinde, D. B. *Mendeleev Commun.* **2005**, *15*, 150.

¹¹¹ Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, K. B.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6497.

D.S. Bose et Coll.¹¹² ont étudié une méthode générale et pratique de la réaction de cyclocondensation de Biginelli en employant le chlorure de cérium heptahydraté comme catalyseur. Pour cela, trois modes opératoires ont été utilisés: le reflux traditionnel de l'éthanol, de l'eau et sous des conditions exemptes de solvants. De très bons résultats ont été réalisés en employant 25 mol% de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ à reflux de l'éthanol.

De leur part, M. Gohain et Coll.¹¹³ ont procédé à la préparation des DHPMs par la méthode classique de Biginelli en utilisant le sulfate de cuivre pentahydraté ou le chlorure de cuivre dihydraté comme catalyseurs de cette réaction avec 0.1 et 0.05 équiv respectivement. Les réactions menées avec ces catalyseurs, sans solvants et dans des micro-ondes, ont montré une très bonne efficacité en produisant les DHPMs correspondantes avec d'excellents rendements.

Les triflates de lanthanides sont actuellement d'un grand intérêt. À l'encontre des acides de Lewis usuels qui sont piégés par l'atome d'azote des imines et des amines et se décomposent facilement en présence de l'eau, les triflates des lanthanides sont assez stables dans l'eau et sont généralement utilisables plusieurs fois. Y. Ma, et Coll.¹¹⁴ ont préparé des séries de DHPMs par l'utilisation de quelques trifluorométhanesulfonates des lanthanides y compris $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, et $\text{La}(\text{OTf})_3$ et ont conclu que les meilleurs résultats sont obtenus via des réactions avec 5mol% de triflate d'ytterbium à 100 °C sans solvants. La généralisation de ces conditions sur une variété d'aldéhydes a mené à la synthèse des dihydropyrimidinones substituées avec des rendements de 81 à 99%. De même, le triflate de bismuth (III) a été utilisé efficacement dans cette réaction. Ce catalyseur est facilement préparé à partir d'oxyde de bismuth et l'acide triflique. Les résultats obtenus par l'utilisation de 2 mol% de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ont permis l'obtention des DHPMs différemment substituées avec des rendements quantitatifs.¹¹⁵

On trouve également que le chlorure d'indium (InCl_3) a été utilisé comme un catalyseur puissant garantissant une haute régio- et chimio-sélectivité dans plusieurs transformations organiques¹¹⁶ notamment les réactions de couplage à 2 ou à 3 composants.¹¹⁷

De même, il a été utilisé avec succès par B.C. Ranu et Coll.¹¹⁸

¹¹² Bose, D.S.; Liyakat, F.; Mereyala, H.B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 587.

¹¹³ Gohain, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J.S. *Synlett* **2004**, 235.

¹¹⁴ Ma, Y.; Quian, Ch.; Wang, L.; Yang, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864.

¹¹⁵ Varla, R.; Alam, M.M.; Adapa, S.R. *Synlett* **2003**, 67.

¹¹⁶ (a) Loh, T.-P.; Pei, J.; Lin, M. *Chem. Commun.* **1996**, 2315. (b) Loh, T.-P.; Wei, L.-L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *63*, 8212.

¹¹⁷ (a) Ranu, B.C.; Hajra, A.; Jana, U. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1141. (b) Ranu, B.C.; Hajra, A.; Jana, U. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 531.

¹¹⁸ Ranu, B.C.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270.

Par analogie, l'utilisation de l'acide borique en tant que catalyseur de cette réaction a été réalisée par S. Tu et Coll.¹¹⁹ Il s'agit d'une synthèse simple des DHPMs par l'emploi d'une quantité catalytique (0.20 équiv.) de H_3BO_3 avec un mélange d'aldéhydes, des composés 1,3-dicarbonylés et l'urée dans le rapport 1:1:1.2 dans l'acide acétique glacial à 100°C pendant 0.5–2 h. Les résultats ont montré qu'une série d'aldéhydes aromatiques ont subi cette cyclocondensation pour donner des rendements de 86 à 97% des produits désirés.

S.J. Tu et Coll.¹²⁰ ont décrit pour la première fois la synthèse des bis (dihydropyrimidinone-4-yl)benzène catalysée par l'acide borique. La réaction de l'aldéhyde isophtalique ou téréphtalique avec l'urée ou la thiourée et un composé 1,3-dicarbonylé dans l'acide acétique glacial et en présence d'une quantité catalytique de l'acide borique à 100°C donne les bis DHPMs en excellents rendements 83-94%. Quand on a utilisé le glyoxal comme un dialdéhyde, on a obtenu un autre dérivé DHPM non désiré avec un plusieurs produits secondaires.

Les acides boroniques sont de bons catalyseurs de nombreuses transformations organiques notamment la condensation aldolique de Mukayama et l'amidation des acides carboxyliques avec les amines. L'intérêt synthétique de ces catalyseurs s'est développé largement par l'utilisation des dérivés chiraux des acyloxyboranes ou des alkyldichloroboranes, en effet, ils ont été employés avec succès dans les réactions d'allylation énantiosélectives.¹²¹

Les conditions optimisées utilisent les rapports 1/1/1.5/0.1 respectivement de l'acétoacétate d'éthyle, des aldéhydes, l'urée ou la thiourée et de l'acide phénylboronique à la température de reflux de l'acétonitrile, et donnent les dérivés 3,4-dihydropyrimidinones correspondantes avec de très bons rendements (70-97%).¹

Cette réaction peut également être catalysée avec seulement 1 % molaire de triflate de strontium $Sr(OTf)_2$ avec un gain d'activité et sous des conditions plus environnementales, la réaction étant réalisée sans solvant. Les rendements des 3,4-DHPMs obtenues après 4 heures, sont élevés dans le cas d'aldéhydes aromatiques, et la réaction est efficace avec l'urée comme avec la thiourée.¹²³

¹¹⁹ Tu, S.; Fang, F.; Miao, Ch.; Jiang, H.; Feng, Y.; Shi, D.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6153.

¹²⁰ Tu, S.-J.; Zhu, X.-T.; Fang, F.; Zhang, X.-J.; Zhu, S.-L.; Li, T.-J.; Shi, D.-Q.; Wang, X.-S.; Ji, S.-J. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 596.

¹²¹ Ishihara, K. "Organoboronic Acids and Organoboronic Acids as Bronsted-Lewis Acid Catalyst in Organic Synthesis."; Hall, G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.

¹²² Debache, A.; Boumoud, B.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5697.

¹²³ Su, W.; Li, J.; Zhengb, Z.; Shen, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6037.

Dans des conditions expérimentales analogues, la réaction de Biginelli catalysée par le chlorure de vanadium, mettant en jeu six dérivés β -céto esters tels que le dimédone et les 4-hydroxycoumarines, dix différents aldéhydes et l'urée ou la thiourée, a été réalisée lors d'une synthèse de toute une librairie de dihydropyrimidinones comptant 48 composés obtenus tous avec des rendements quasiment quantitatifs.¹²⁴

Les résultats d'optimisation des conditions réactionnelles en utilisant les sels de cuivre comme par exemple: CuCl, CuCN, Cu(OAc)₂.H₂O, CuSO₄.5H₂O et Cu(OTf)₂ comme catalyseurs de la réaction de Biginelli ont montré que la condensation se procède avec très bien avec seulement 1 mol% de Cu(OTf)₂ à température ambiante et donne les 3,4-DHPMs avec de très bons rendements. Après l'achèvement de la réaction le produit est simplement isolé par filtration. Le filtrat qui contient le catalyseur a été traité davantage avec les réactifs, on a constaté une légère baisse de rendement (de 65 à 80% après la cinquième fois) des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. Le Cu(OTf)₂ a été utilisé après 6 mois de stockage et les résultats de la réaction reste inchangés. Cette étude a démontré que ce catalyseur stable peut être réutilisé efficacement dans la condensation de Biginelli.¹²⁵

L'utilisation du ferrocène comme un équivalent du groupement phényle en synthèse organique est effectuée lorsque on veut employer des substituants contenant des métaux encombrés et capable d'agir comme des sonde électrochimiques dans les processus de transfère d'électrons.¹²⁶

Récemment, un intérêt grandissant pour la préparation d'hétérocycles substitués par le ferrocène s'est développé dans le but de les utiliser en tant que ligands fonctionnalisés et aussi pour des fins biologiques.¹²⁷

Il a été démontré précédemment que les halogénures d'indium (InY₃ avec: Y= Cl, Br) sont de bons catalyseurs de la réaction de Biginelli.¹²⁸

¹²⁴ Sabitha, G.; Reddy, G.S.K.K.; Reddy, K.B.; Yadav, J.S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6497.

¹²⁵ Paraskar, A.S.; Dewkar, G. K.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3305.

¹²⁶ (a) Molina, P.; Tárraga, A.; Curiel, D.; Velasco, M.D. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *258*, 637. (b) Tang, L.F.; Jia, W.L.; Wang, Z.H.; Chai, J.F.; Wang, J.T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *209*, 637.

¹²⁷ (a) Molina, P.; Tárraga, A.; Curiel, D.; Ramirez de Arellano, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1417. (b) Pike, A.R.; Ryder, L.C.; Horrocks, B.R.; Clegg, W.; Elsegood, M.R.J.; Connolly, B.A.; Houlton, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2891. (c) Ma, H.R.; Hou, Y.H.; Bai, Y.J.; Lu, J.; Yang, B.Q. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *742*, 637. (d) Delhaes, L.; Biot, C.; Berry, L.; Maciejewski, L.A.; Camus, D.; Brocard, J.S.; Dive, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2739.

¹²⁸ Pour des méthodes récentes de la préparation des DHPMs voir: Fu, N.Y.; Yuan, Y.F.; Cao, Z.; Wang, S.W.; Wang, J.T.; Peppe, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801.

I.2.4.4. Utilisation des bases de Brønsted:

Les acides arylalcanoïques sont parmi les classes les plus étudiées des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens¹²⁹ comme le Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen, etc. en dépit de des efforts de recherche intensifs, dans ces dernières années, un grand intérêt s'est concentré sur l'activité anti-inflammatoire du noyau pyrimidine.¹³⁰ En effet, S.S. Bahekar et D.B. Shinde ont synthétisé les acides [4,6-(diaryl)-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydro-pyrimidin-5-yl]-acétiques et ont étudié leur activité anti-inflammatoire.¹³¹ Ces composés ont été préparés par une condensation catalysée par K_2CO_3 , de l'acide β -aroylpropanoïque avec la thiourée et un aldéhyde approprié avec de bons rendements (55–78%).

Ces composés ont été sujets à des tests préliminaires de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* selon la méthode de Winter.¹³² Le pourcentage de la réduction de l'inflammation après 3 h d'administration a été enregistré et comparé avec celui observé chez les animaux traités avec la référence standard (Diclofenac). Tous les composés ont présenté un potentiel anti-inflammatoire surtout pour ceux qui comportent un *p*-méthylphényl, *p*-méthoxyphényl ou *p*-chlorophényl en C-4 ou un phényl en C-6. Cependant, l'activité est diminuée par la présence du groupement phényl ou d'un hétérocycle en position 4.

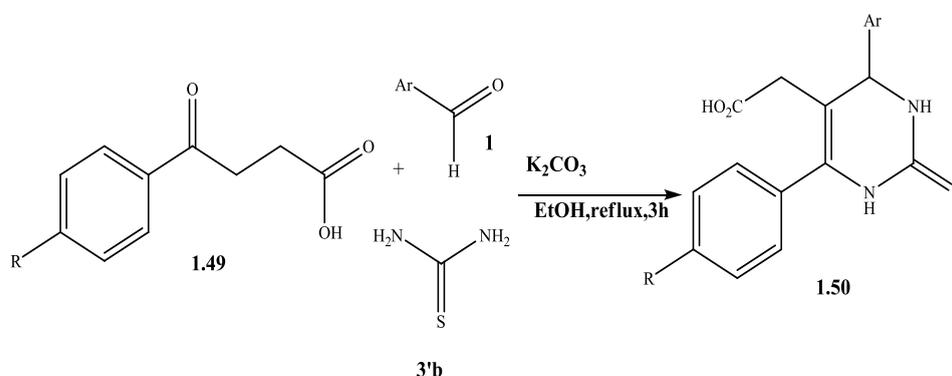


Schéma 7: synthèse des DHPMs par les bases de Brønsted

¹²⁹ (a) Andrisano, M. G.; Di Bella, M.; Ferrari, P.; Raffa, L.; Baggio, G. G. *Farmaco* **1981**, *36*, 905. (b) Raffa, L.; Di Bella, M.; Ferrari, P.; Monzani, A.; Andrisano, M. G.; Baggio, G. *Farmaco* **1979**, *34*, 199.

¹³⁰ Tozkoparan, B.; Yarim, M.; Sarac, S.; Ertan, M.; Kelicen, P.; Altinok, G.; Demirdamar, R. *Arch. Phar.* **2000**, *333*, 415.

¹³¹ Bahekar, S.S.; Shinde, D.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1733.

¹³² Winter, C.A.; Fisle, E.A.; Nuss, G.W. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1962**, *111*, 544.

Une méthode impliquant une synthèse *one-pot* des composés 2-amino-5-cyano-6-hydroxy-4-arylpurimidines en utilisant des aldéhydes, le cyanoacétate d'éthyle et l'hydrochlorure de guanidine a été décrite.¹³³ Par exemple, le mélange équimolaire de 3-chlorobenzaldéhyde et de cyanoacétate d'éthyle avec NaOH (0.4 g dans 5 ml d'eau) est laissé sous agitation pendant 10 minutes, suivie par l'addition de l'hydrochlorure de guanidine puis laissé à reflux de l'éthanol. Après refroidissement, la réaction a été versée sur un mélange d'eau-glace puis neutralisée par HCl, et le produit désiré a été séparé par filtration. La même réaction a été étalée avec succès sur toute une variété d'aldéhydes aliphatiques, aromatiques et hétéroaromatiques.

L'étude de l'activité antibactérienne via la méthode de diffusion des composés synthétisés a montré une très bonne activité contre les bactéries testées. Parmi ces composés, la 2-amino-5-cyano-6-hydroxy-4-phénylpyrimidine qui s'est révélée sélectivement très efficace contre la bactérie à gram positifs *S. Aureus*. Ils ont conclu également que les substituants sur le cycle aromatique réduit ces propriétés biologiques.

I.2.4.5. Utilisation des liquides ioniques:

Les liquides ioniques ont attirés l'attention des chimistes grâce à leurs propriétés physicochimiques uniques.¹³⁴ A cause de leur pression de vapeur très basse, les espèces ioniques ont l'avantage de ne pas contribuer à l'émission provoquée par les composés organiques volatiles. Ils ont été référés comme des solvants de choix pour plusieurs transformations¹³⁵ y compris les réactions de Biginelli, Diels–Alder, Wittig, Pechman, et dans la réaction de benzoination, l'hydrogénation catalytique ou dans quelques réactions catalysées par les enzymes.¹³⁶

La synthèse de Biginelli a été investiguée par l'emploi des liquides ioniques chloroaluminates en tant que solvants et de catalyseurs acides de Lewis.¹³⁷ En effet, la préparation des DHPMs dans la présence de $[bmim]Cl_2 \cdot AlCl_3$ dont la composition est exprimée en fonction de la fraction molaire d' $AlCl_3$, par conséquent, si cette fraction est de l'ordre de 0 à 0.5, 0,5 ou de 0.5 à 0.67, Les liquides ioniques correspondants sont classés comme basiques, neutre ou acide respectivement

¹³³ Deshmukh, M.B. Salunkhe, S.M. Patil, D.R. Anbhule, P.V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2651.

¹³⁴ (a) Walton, T. *Chem. Ber.*, **1999**, *99*, 2071. (b) Wassercheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 3772.

¹³⁵ (a) Mantel, M.F. *Chem. Eng. News*, **1998**, *76*, 32. (b) Zhao, D.; Wu, M.; Kou, Y.; Min, E. *Catalysis Today*, **2002**, *74*, 157.

¹³⁶ Peng, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5917.

¹³⁷ Bahekar, S.S.; Kotharkar, S.A.; Shinde, D.B. *Mendeleev Commun.* **2004**, *14*, 210.

La réaction des (thio) urées avec les aldéhydes et les β -cétoesters a été effectuée avec des liquides ioniques différents. Les seuls résultats positifs ont été obtenus dans le cas des liquides ioniques acides.

J. C. Legeay et Coll.¹³⁸ ont développé la synthèse des DHPMs fonctionnalisées en N-3 avec un groupe 1,2,4-oxadiazole via la condensation à trois composants de Biginelli et suivant la méthodologie de synthèse organique en phases liquides ioniques.¹³⁹

L'emploi des polymères supports est une méthode très attractive grâce aux processus de purification faciles permettant l'élimination de l'excès de réactifs et des produits secondaires. De même, l'utilisation des supports en polyéthylène glycol (PEGs) et PEG-greffés sur le polystyrène a été employée avec succès grâce à leurs stratégies de chimie en phase homogène. En effet, ils ont préparé quelques 3,4-DHPMs nouveaux fonctionnalisées en N-3 avec la moitié 1,2,4-oxadiazole en six étapes

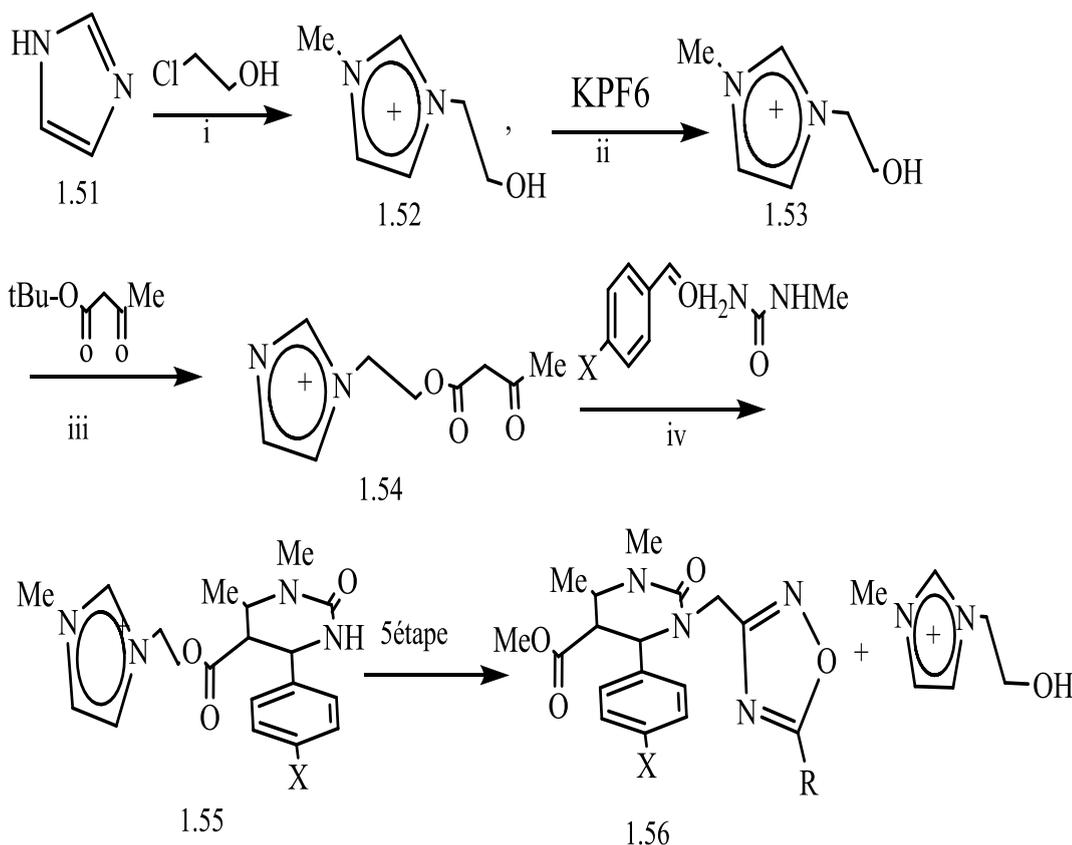


Schéma 8: synthèse des DHPMs par des liquides ioniques

Conditions réactionnelles: (i) chloroéthanol (1 équiv.), M-O; (ii) KPF6 (1 équiv.), MeCN, 25°C, 18 h; (iii) acétoacétate de *tert*-butyle (2.6 équiv.); (iv) 100°C, HCl cat., 60 min.

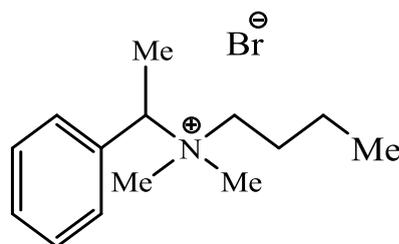
¹³⁸ Legeay, J.C.; Toupet, L.; Vanden Eynde, J. J.; Bazureau, J. P. *Arkivoc* **2007**, 13.

¹³⁹ Legeay, J.C.; Vanden Eynde, J.J.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1063.

Le corps 3,4- DHPM a été préparé dans la première étape par une condensation de Biginelli suivie par une N-alkylation avec le chloroacétonitrile. En suite, le groupement nitrile lié avec l'hétérocycle 3,4-DHPM a été quantitativement transformé en amidoxime. L'addition d'un anhydride aliphatique ou d'un acide carboxylique aromatique sur l'amidoxime produit la 1,2,4-oxadiazole attendue via l'intermédiaire O-acylamidoxime greffé sur la PLI et lié à la 3,4-DHPM en utilisant deux méthodes convergentes.

Après un clivage par une transestérification sous des conditions simples, les composés désirés ont été obtenus avec un rendement total très bon.

De même, le bromure de N-Butyl-N,N-diméthyl- α -phényléthylammonium **1.57**¹⁴⁰ s'est avéré très efficace pour catalyser la réaction de condensation de Biginelli. La réaction s'effectue à 100°C sans aucun solvant et donne les dihydropyrimidinones correspondantes avec des rendements élevés.¹⁴¹



1.57

I.2.4.6. Utilisation des hétéropolyacides:

Les acides hétérogènes solides sont très avantageux par rapport aux acides homogènes car ils peuvent être récupérés facilement des mélanges réactionnels par filtration et peuvent être réutilisés sans perdre leur efficacité.¹⁴²

Parmi plusieurs catalyseurs hétérogènes, les hétéropolyacides sont les plus utilisés à cause de leur flexibilité, non toxicité, compatibilité environnementale et leur manipulation simple.¹⁴³

Les hétéropolyacides sont utilisées fréquemment dans divers processus de la synthèse organique fine et autres transformations chimiques,¹⁴⁴ ainsi que dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique,¹⁴⁵ et employés comme catalyseurs dans quelques réactions en phase liquide y compris la déshydratation,¹⁴⁶ l'alkylation,¹⁴⁷ et l'estérification.¹⁴⁸

¹⁴⁰ Reddy, Ch.V.; Mahesh, M.; Raju, P.V.K.; Reddy, V.V.N. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2797.

¹⁴¹ Reddy, K.R.; Reddy, Ch.V.; Mahesh, M.; Raju, P.V.K.; Reddy, V.V.N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8173.

¹⁴² (a) Mizuno, N.; Misuno, M. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 199. (b) Kozhevnikov, I.V. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1995**, 37, 311.

¹⁴³ (a) Okuhara, T.; Mizuno, N.; Misuno, M. *Applied Catal. A* **2001**, 222, 63. (b) Kozhevnikov, I.V. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 171.

¹⁴⁴ (a) Thomas, J.M.; Zamaraev, K.I. "Perspectives in Catalysis A, Chemistry for the 21st Century Monograph", **1992**, p. 341. (b) Kozhevnikov, I.V. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1995**, 37, 311.

¹⁴⁵ Okuhara, T.; Mizuno, N.; Misuno, M. *Adv. Catal.* **1996**, 41, 221.

¹⁴⁶ Mison, M.; Noriji, N. *Appl. Catal.* **1990**, 1, 64.

¹⁴⁷ Izumi, Y.; Hasebe, R.; Urabe, K. *J. Catal.* **1983**, 84, 402.

¹⁴⁸ Soeda, H.; Okuara, T.; Misuno, M. *J. Mol. Cat.* **1992**, 74, 247.

Ils sont très réactifs par rapport aux catalyseurs acides conventionnels organiques ou inorganiques, récupérés facilement des milieux réactionnels par une simple filtration et peuvent être réutilisés sans activation.

Parmi les hétéropolyacides, on trouve les acides du tungstène qui sont largement utilisés à cause de leur forte acidité et leur stabilité thermique. L'acide 12-tungstophosphorique ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) a été employé par M.M. Heravi et Coll.¹⁴⁹ comme catalyseur recyclable de la réaction de cyclocondensation de Biginelli. Ils ont obtenu les dihydropyrimidinones correspondantes avec des rendements quantitatifs.

Ce catalyseur supporté sur du gel de silice a été utilisé également par E. Rafiee et F. Shahbazi.¹⁵⁰ En effet, l'utilisation de 4.5 mol% du mélange $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ avec les trois composants de la réaction de Biginelli a permis la préparation des DHPMs avec d'excellents rendements.

Le même groupe a employé des hétéropolyacides autres que l'acide $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ (PW) pour vérifier leur activité catalytique vis-à-vis cette réaction. En effet, ils ont utilisé le $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ (SiW) et le $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (PMo) avec 0.05 et 0.08 équiv. et ont trouvé qu'ils donnent des résultats similaires.¹⁵¹

J.S. Yadav et Coll.¹⁵² ont décrit un protocole efficace de la préparation des produits de Biginelli impliquant une condensation en une seule étape à 3 composants par l'emploi du sel de l'acide 12-tungstophosphorique ($\text{Ag}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) comme un catalyseur hétérogène solide dans l'eau à 80°C. La comparaison entre cet HPA et autres acides solides comme par exemples l'argile KSF, la résine acide Amberlyst-15 et la silice lavée à l'acide sulfurique ($\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$) a été étudiée pour cette réaction. Parmi ces catalyseurs, ce sel d'argent a été supérieur en termes de conversion et de temps de réaction. Des rendements comparables ont été atteints en utilisant cet HPA supporté sur la silice (Schéma 9).

L'acide 11-molybdo-1-vanadophosphorique $\text{H}_4\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$, a été également employé avec succès et donne les DHPMs attendues avec de bons rendements.¹⁵³

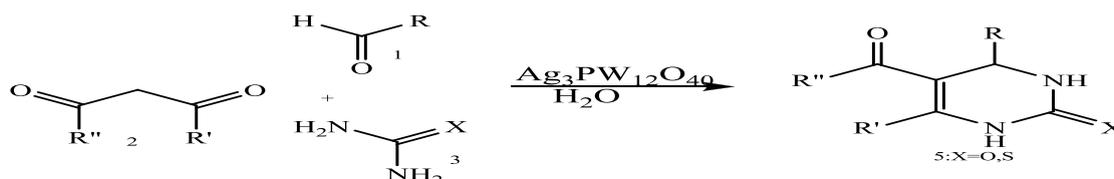


Schéma 9: synthèse des DHPMs par des hétéropolyacides

¹⁴⁹ (a) Heravi, M.M.; Derikvand, F.; Bamoharram, F.F. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2005**, 242, 173.

(b) Heravi, M.M.; Bakhtiari, K.; Bamoharram, F.F. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 373.

¹⁵⁰ Rafiee, E.; Shahbazi, F. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2006**, 250, 57.

¹⁵¹ Rafiee, E.; Jafari, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 2463.

¹⁵² Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Sridhar, P.; Reddy, J.S.S.; Nagaiah, K.; Lingaiah, N.; Saiprasad, P.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 552.

¹⁵³ Maradur, S.P.; Gokavi, G.S. *Catal. Commun.* **2007**, 8, 279.

I.2.4.7. Utilisation de polymères:

Kappe et Coll.¹⁵⁴ ont trouvé que l'ester polyphosphate (PPE) est un promoteur efficace de la réaction Biginelli. La préparation des DHPMs par cette méthode a été faite selon des conditions opératoires et un workup très simples, et dans la plupart des cas, les produits de cette réaction ont été obtenus avec des rendements quasi-quantitatifs. De plus, les variations des trois composants de la réaction sont tolérées. Les dihydropyrimidinones issues de cette synthèse ne sont pas contaminées par des résidus de métaux lourds, ceci est extrêmement important dans la mesure où on a pensé à synthétiser des ingrédients pharmacologiquement actifs. Kappe a raisonné que le succès de sa méthode est due probablement aux interactions spécifiques entre le PPE et l'ion N-acyliminium intermédiaire, et aux propriétés déshydratantes conduisant la réaction le long du chemin désiré.

Malheureusement, l'ester polyphosphate ne peut pas être éliminé et doit être fraîchement préparé avant son utilisation.

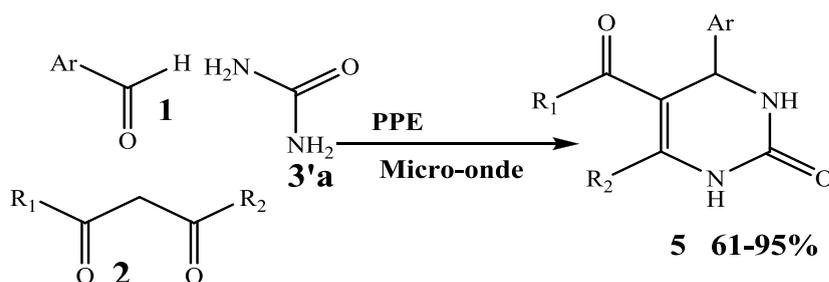


Schéma 10: synthèse des DHPMs par de polymères

F.L. Zumpe et Coll.¹⁵⁵ ont cherché pour une alternative commercialement accessible du PPE. Ainsi, ils ont pensé que d'autres réactifs de phosphore ayant des propriétés déshydratantes, peuvent également catalyser la réaction de Biginelli. En effet, ils ont trouvé que l'anhydride propanophosphorique (®T3P),¹⁵⁶ utilisé habituellement dans les synthèses des peptides¹⁵⁷ et la formation des hétérocycles substituée peut être un bon remplaçant du PPE.¹⁵⁸

¹⁵⁴ (a) Kappe, C.O.; Falson, S.F. *Synlett* **1998**, 718; (b) Kappe, C.O.; Kumar, D.; Varma, R.S. *Synthesis* **1999**, 799.

¹⁵⁵ Zumpe, F.L.; Flüb, M.; Schmitz, K.; Lender A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1421.

¹⁵⁶ ®T3P est une marque commerciale déposée du Clariant et peut être obtenu en 50% solution dans l'acétate d'éthyle, DMF ou autres solvants.

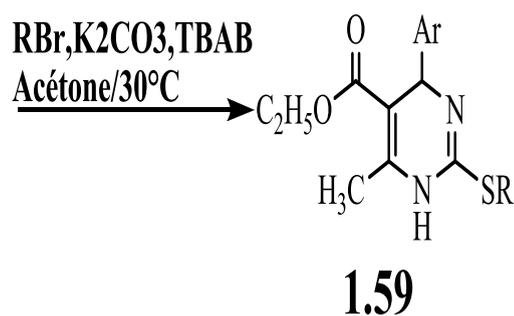
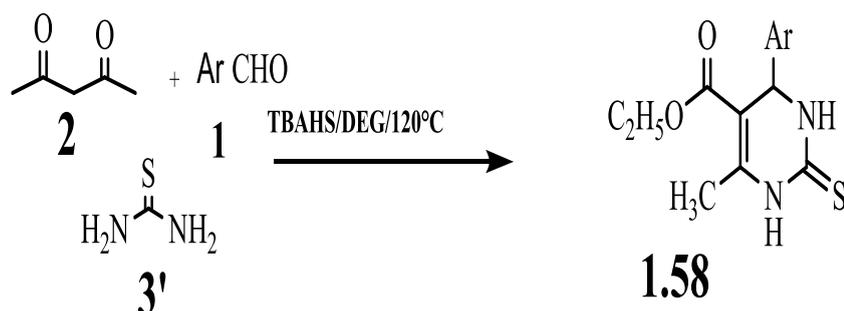
¹⁵⁷ Escher, R.; Büning, P. *Angew. Chem.* **1986**, 98, 264.

¹⁵⁸ Brevet: Höchst WO99/37620.

La procédure générale implique la réaction du benzaldéhyde (5 mmol), l'acétoacétate d'éthyle (6 mmol) et l'urée (6 mmol) dans l'acétate d'éthyle. Le ®T3P (5 mmol) est ensuite ajouté et le mélange sera chauffer à reflux pendant 6 heures.

De même, Polshettiwar et Varma¹⁵⁹ ont pu préparer les dérivés de 4-aryl-3,4-Dihydropyrimidithione avec de très bons rendements sous catalyse de l'acide polystyrènesulfonique (APPS) dans l'eau et sous l'irradiation de micro-ondes.

Une série de 2-sulfanyl-6-méthyl-1,4-dihydropyrimidines a été synthétisée avec des rendements quasi-quantitatifs par l'alkylation dans l'acétone anhydre des esters 5-méthyl-6-phényl-2-thioxo-1,2,3,6-tétrahydropyrimidine-4-carboxylate d'éthyle avec différents halides d'alkyles dans la présence de K₂CO₃ anhydre et une quantité catalytique de bromure de tétra-butylammonium. Les composés obtenus ont été évalués pour leur activité anti-filarial contre un parasite lymphatique filarial humain en l'occurrence la *Brugia malayi* (souche sub-périodique) *in vitro* et *in vivo* à des différentes concentrations et ce selon les méthodes décrites.¹⁶⁰ Un de ces composés a montré une activité anti-filarial très prometteuse.¹⁶¹



Ar=naphthyl,3-nitrophényl,4-méthoxy phényl,4-fluorophényl,4-chlorophényl,thiophene

R=Benzyl,pentyl,
butyl,Tetradecyl

¹⁵⁹ Polshettiwar, V.; Varma, R.S. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7343.

¹⁶⁰ (a) Murthy, P.K.; Chatterjee, R.K. *Curr. Sci.* **1999**, 77, 1084e1089. (b) Lammler, G.; Wolf, E. *Tropenmed. Parasitol.* **1977**, 28, 205.

¹⁶¹ Singh, B.K.; Mishra, M.; Saxena, N.; Yadav, G.P.; Maulik, P.R.; Sahoo, M.K.; Gaur, R.L.; Murthy, P.K.; Tripathi, R.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2717.

Récemment, Sabitha et Coll.¹⁶² ont décrit une autre méthode efficace pour l'obtention des produits de Biginelli. Il s'agit d'utiliser un catalyseur comportant l'oxyde de cérium supporté sur un polymère vinylpyridine (4vp-co-dvb). La réaction effectuée dans l'eau à 80°C donne des rendements généralement bons.

I.2.4.8. Utilisation des levures et des résines:

K. Singh et Coll.¹⁶³ ont rapporté une nouvelle méthode hautement efficace permettant la synthèse rapide des DHPMs N,N'-disubstituées sans l'emploi de catalyseurs complexes. La procédure suivie implique le chauffage à 130°C sans solvants, un aldéhyde, un composé à méthylène activée, la N,N'-diméthylurée en présence d'une quantité catalytique de la résine échangeuse d'ions Dowex-50W (Schéma 11). La Dowex-50W est utilisée dans la condensation des DHPMs comme catalyseur hétérogène qui peut être récupérée aisément à la fin de la réaction par une simple filtration du résidu dilué dans l'acétate d'éthyle.

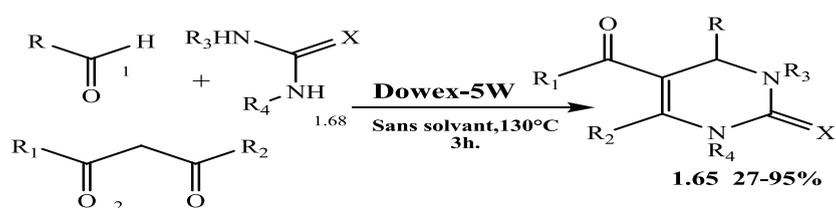


Schéma 11: utilisation de Dowex-50W dans la condensation des DHPMs

La catalyse de la réaction de Biginelli par d'autres résines échangeuses d'ions a été également rapportée dans la littérature. En effet, on a réalisé cette condensation sous l'action de Nafion NR-50. Cette méthode donne les DHPMS désirées avec bons rendements même avec les aldéhydes aliphatiques (82-85%).¹⁶⁴

I.2.4.9. Utilisation d'autres catalyseurs:

T.S. Jin et Coll.¹⁶⁵ ont rapporté la synthèse des dihydropyrimidinones catalysée par l'acide amidosulfonique (dont il en ressort plusieurs applications telles que les réactions d'estérification, de préparation des amines par décarbonylation des carboxamides avec l'hypochlorite de sodium et dans la synthèse des anthroquinonecarboxamides à partir des acides anthroquinonecarboxyliques¹⁶⁶) avec des rendements modérés nécessitant des temps de réactions prolongés sous les conditions de chauffage à reflux.

¹⁶² Sabitha, G.; Reddy, K.B.; Yadav, J.S.; Shailaja, D.; Sivudu, K.S. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8221

¹⁶³ Singh, K.; Arora, D.; Singh, S. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4205.

¹⁶⁴ Joseph, J.K.; Jain, S.L.; Sain, B. *J. Mol. Catalysis A : Chemical*, **2006**, 247, 99.

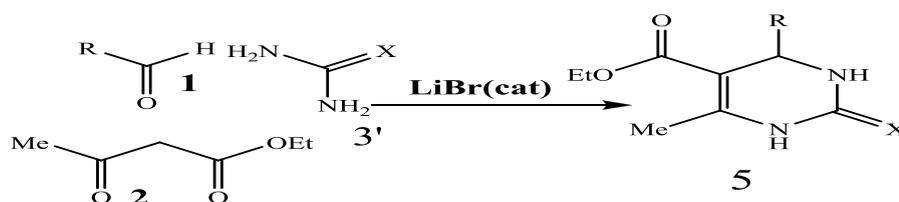
¹⁶⁵ Jin, T.S.; Zhang, S.L.; Zhang, S.Y.; Guo, J.J.; Li, T.S. *J. Chem. Res.* **2002**, (S), 37.

¹⁶⁶ Benson, G.A.; Spillane, W.J. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 151.

De mêmes, J.-T. Li et Coll.¹⁶⁷ ont décrit récemment une procédure douce pour la synthèse des dihydropyrimidinones via la condensation à température ambiante des aldéhydes, β -cétoesters et l'urée par l'emploi de $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ (0.75 éq.) comme catalyseur et sous les irradiations ultrasons. Les résultats ont été très améliorés par rapport à la synthèse classique et ce en terme de rendements ou de temps de réactions.

Il a été également démontré que les sels triflimides de métaux¹⁶⁸ tel le $\text{Ni}(\text{NTf}_2)_2$, $\text{Cu}(\text{NTf}_2)_2$ et $\text{Yb}(\text{NTf}_2)_3$, exhibaient une activité catalytique supérieur dans l'eau¹⁶⁹ de cette réaction par rapport aux triflates correspondants. Dans l'objectif d'améliorer davantage les rendements, des quantités catalytiques des acides de Brønsted (5 mol%) ont été ajoutées pour faciliter la formation de l'ion acyliminium. En effet, l'addition de l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, HCl ou $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ a augmenté considérablement les rendements des réactions catalysées par initialement par 5 mol% de $\text{Ni}(\text{NTf}_2)_2$ et $\text{Cu}(\text{NTf}_2)_2$ seuls, de 25-88% à 71-95%.¹⁷⁰

Le bromure de lithium est employé dans diverses transformations chimiques¹⁷¹ comme l'acylation de Friedel-Crafts, la préparation des acylals, la transestérification, le rearrangement des époxydes et la condensation de Knoevenagel,... etc. L'utilisation de LiBr comme catalyseur de la synthèse des dihydropyrimidinones a fait l'objet d'une synthèse décrite par G. Maiti et Coll.¹⁷² en faisant réagir une série d'aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques avec 1.2 éq. d'acétoacétate d'éthyle et une quantité équivalente de l'urée ou de la thiourée dans la présence de 10 mol% de LiBr à reflux d'acétonitrile (Schéma 15).



¹⁶⁷ Li, J.-T.; Han, J.-F.; Yang, J.-H.; Li, T.-S. *Ultrasonics Sonochem.* **2003**, *10*, 119.

¹⁶⁸ (a) Earle, E.J.; Hakala, U.; McAuley, B.J.; Nieuwenhuyzen, M.; Ramani, A.; Seddon, K. *Chem. Commun.* **2004**, 1368. (b) Baudry, D.B.; Dormond, A.; Duris, F.; Bernard, J.M.; Desmurs, J.R. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 233. (c) Mikami, K.; Kotera, O.; Motoyama, Y.; Tanaka, M. *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, *1*, 10. (d) Ishihara, K.; Karumi, Y.; Kubota, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1996**, 839. (e) Mikami, K.; Kotera, O.; Motoyama, Y.; Sakaguchi, H.; Maruta, M. *Synlett* **1996**, 171.

¹⁶⁹ La réaction de Biginelli dans l'eau pure a été rapportée par plusieurs groupes de chercheurs (a) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Pednekar, S.; Ganguly, S.N.; Dand, H.; He, W.; Mandadi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 19013. (b) Yadav, J.S.; Reddy, B.V.S.; Sridhar, P.; Reddy, J.S. S.; Nagaiah, K.; Lingaiah, N.; Saiprasad, P.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 552. (c) Bose, D.S.; Fatima, L.; Mereyala, H.B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 587; (d) Bigi, F.; Carloni, S.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Sartori, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3465.

¹⁷⁰ Suzuki, I.; Suzumura Y.; Takeda, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7861.

¹⁷¹ (a) Ono, F.; Negoro, R.; Sato, T. *Synlett* **2001**, 1581. (b) Pushin, A. N.; Tkachenko, S. E.; Martynov, I. V. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1988**, *299*, 154.

¹⁷² G. Maiti, P. Kundu, C. Guin, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2757.

L'iodotriméthylsilane avec sa bonne réactivité est connu dans un large spectre d'applications synthétiques.¹⁷³ En utilisant ce réactif, G. Sabitha et ses collaborateurs¹⁷⁴ ont rapporté que les DHPMs de Biginelli peuvent être obtenues avec des rendements quantitatifs. La procédure expérimentale est similaire à celles décrites précédemment avec un aldéhyde, un β -cétoester, l'urée et le TMSCl avec les proportions respectives: 1/1/1.2/0.8 et en présence de 0.8 équivalent de NaI.

L'hydrogénosulfate de potassium (KHSO₄) s'est montré très efficace comme catalyseur de la réaction de Biginelli entre un aldéhyde, l'urée ou la thiourée et l'acétoacétate d'éthyle ou la cyclohexane-1,3-dione pour donner lieu à des DHPMs variées. Les réactions se déroulent à 100°C dans le glycol avec l'implication de 0.25 mmol du catalyseur.¹⁷⁵

Le chlorure d'ammonium a été également employé avec succès comme un catalyseur de plusieurs transformations organiques.¹⁷⁶ La préparation des 3,4-DHPMs avec le NH₄Cl comme un catalyseur disponible et très peu coûteux sous des conditions neutres et exemptes de solvants a été achevée par A. Shaabani et Coll.¹⁷⁷ La méthode suivie donne de très bons rendements et évite les difficultés associées avec l'emploi des solvants organiques. De même, E.H. Hu et Coll.¹⁷⁸ ont décrit l'augmentation des rendements d'obtention de ces composés par l'utilisation d'un mélange catalytique composé de 1.3 équivalent de BF₃.OEt et 10 mol % de CuCl utilisé pour activer le groupement carbonyle ainsi que la même quantité de l'acide acétique. Ce mélange même est déjà connu dans l'addition de type Michael sur les cétones α,β -insaturées via un complexe bore-cuivre.¹⁷⁹

I.2.5. Méthodes de synthèse asymétriques:

La catalyse asymétrique reste un domaine très important pour la synthèse des médicaments biologiquement très actifs. En suivant immédiatement les premiers exemples de la catalyse enzymatique¹⁸⁰ et non enzymatique¹⁸¹ en 1858 et 1908 respectivement, il y a eu une légère progression dans ce domaine jusqu'au travail extraordinaire de Wilkinson en 1966 de l'hydrogénation des alcènes.¹⁸²

¹⁷³ (a) Olah, G.A.; Narang, S.C. *Tetrahedron* **1982**, 38, 2225. (b) Sabitha, G.; Yadav, J.S. *Synth. Commun.* **1982**, 28, 3065. (c) Sabitha, G.; Abraham, S.; Reddy, B.V.S.; Yadav, J.S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1569.

¹⁷⁴ Sabitha, G.; Reddy, G.S.K.K.; Reddy, Ch.S.; Yadav, J.S. *Synlett* **2003**, 858.

¹⁷⁵ Tu, S.; Fang, F.; Zhu, S.; Li, T.; Zhang, X.; Zhuang, Q. *Synlett* **2004**, 537.

¹⁷⁶ (a) Shaabani, A. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 672. (b) Shaabani, A.; Lee, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5833. (c) Shaabani, A.; Bazgir, A.; Teimouri, F.; Lee, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5165. (d) Shaabani, A.; Ameri, M. *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 100.

¹⁷⁷ Shaabani, A.; Bazgir, A.; Teimouri, F.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 857.

¹⁷⁸ Hu, E.H.; Sidler, D.R.; Dolling, U-H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3454.

¹⁷⁹ Kocovsky, P.; Dvorak, D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5015.

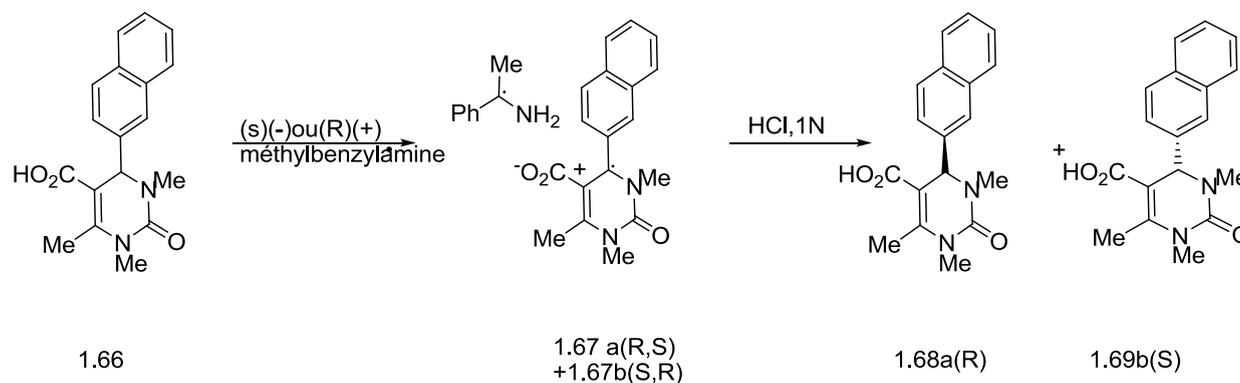
¹⁸⁰ Pasteur, L. *Compt Rend. Acad. Sci.* **1858**, 46, 15.

¹⁸¹ Bredig, G.; Fajans, K. *Ber Dtsch Schem. Ger.* **1908**, 41, 752.

¹⁸² Osborn, J. A.; Jardine, F. S.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc.* **1966**, 11711.

Ce n'est que pendant l'année 1970 que les excès énantiomériques ont été atteints avec la cyclopropanation¹⁸³ et les réactions d'hydrogénation.¹⁸⁴ Actuellement, plusieurs réactions peuvent être effectuées avec des rendements et des ee élevés, néanmoins un grand progrès est en cours pour les rendre économiquement plus efficaces et même sur le plan environnemental et ce en les couplant avec des réactions multicomposant.

Dans les premières expériences menées par C.O. Kappe et Coll.¹⁸⁵ pour la synthèse des produits de Biginelli d'une manière stéréosélective, ils ont employé l'acide (*R,R*)-tartrique comme catalyseur acide chirale, n'a donnée aucune énantiosélectivité. Une quantité équimolaire de ce catalyseur a augmenté les rendements des DHPMs comparés avec la méthode originale qui utilise l'acide chlorhydrique comme catalyseur.¹⁸⁶



Les variantes asymétriques de la réaction de Biginelli sont très intéressantes car elles donnent accès à des DHPMs énantiomériquement purs et donc biologiquement très importantes.¹⁸⁷

L'influence de la configuration absolue au centre stéréogénique C4 des 3,4-DHPMs sur l'activité biologique a été bien documentée par G.C. Rovnyak et Coll..¹⁸⁸ Par exemple dans le composé SQ32926, **3**, l'énantiomère *R* traite exclusivement les effets thérapeutiques désirés à savoir l'activité anti-hypertensive.¹⁸⁹

¹⁸³ Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1975** 31, 1707.

¹⁸⁴ Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481.

¹⁸⁵ Kappe, C.O.; Uray, G.; Roschger, P.; Lindner, W.; Kratky, C.; Keller, W. *Tetrahedron*, **1992** 48, 5473.

¹⁸⁶ Kappe, C.O.; Roschger, P. *J. Heterocycl. Chemistry* **1989**, 26, 55.

¹⁸⁷ Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806.

¹⁸⁸ Rovnyak, G.C.; Kimball, S.D.; Beyer, B.; Cucinotta, G.; DiMarco, J.D.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J.P.; Zhang, R.; Moreland, S. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 119.



(rac)

L'accès aux DHPMs énantiomériquement purs et de plus en plus requis pour le développement des médicaments utiles de ce type de structure. En absence de synthèse asymétriques connues pour cet hétérocycle, on s'est intéressé à la synthèse chimio-enzymatique pour l'obtention des DHPMs purs. Ceux-ci sont obtenus habituellement par la résolution classique du racémique des acides carboxyliques correspondants,¹⁹⁰ par la séparation des dérivés diastéréoisomères ayant des auxiliaires chiraux en N3,¹⁹¹ ou par HPLC énantiosélective.¹⁹²

La première application de la résolution cinétique catalysée par une lipase pour la synthèse des DHPMs énantiomériquement purs a été rapportée par B. Schnell et Coll..¹⁹³ Cette méthode est très intéressante car elle a permis la préparation du (*R*)-SQ32926 qui est un agent anti-hypertensif très puissant.

I.2.6. Autres méthodes:

La préparation des uraciles substitués en N-1 et/ou en N-3 a été largement étudiée grâce à leurs activités biologiques considérables¹⁹⁴ et grâce à leurs utilisations comme précurseurs d'oligonucléotides ou d'analogues polymériques des acides nucléiques.¹⁹⁵

Ces hétérocycles peuvent être préparés suivant plusieurs procédures notamment la réaction de Biginelli,¹⁹⁶ bien qu'il existe également une nouvelle approche développée dans ce sens.¹⁹⁷ Cette méthode¹⁹⁸ qui est basée sur la réaction de Fischer des complexes d'alkynylalkoxycarbènes avec les urées substituées a donné les composés d'uracil par oxydation du cycloadduit métallo-pentacarbonyle.

¹⁸⁹ Atwal, K.S.; Swanson, B.N.; Unger, S.E.; Floyd, D.M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B.C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806.

¹⁹⁰ Kappe, C.O.; Uray, G.; Roschger, P.; Lindner, W.; Kratky, C.; Keller, W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5473.

¹⁹¹ Rovnyak, G.C.; Atwal, K.S.; Hedberg, A.; Kimball, S.D.; Moreland, S.; Gougoutas, J.; O'Reilly, B.C.; Schwatz, J.; Malley, M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3255.

¹⁹² Kleidermegg, O.P. Kappe, C.O. *Tetrahedron: Assymetry* **1997**, *8*, 2057.

¹⁹³ Schnell, B.; Strauss, U.T.; Verdino, P.; Faber, K.; Kappe, C.O. *Tetrahedron: Assymetry* **2000**, *11*, 1449.

¹⁹⁴ (a) Williams, M.; Jarvis, M. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 1173. (b) Czernecki, F.; Ezzituoni S., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7325.

¹⁹⁵ (a) voir par exemple: Gi, H.-L.; Xiang, Y.; Schinazi, R.F.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 88. (b) Yashima, E.; Tajima, T.; Miyauchi, N. *Biopolymers* **1992**, *32*, 811.

¹⁹⁶ Kappe, C.O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.

¹⁹⁷ Polo, R.; Moretó, J.M.; Schick, U.; Ricart, S. *Organometallics* **1998**, *17*, 2135.

¹⁹⁸ (a) Spinella, A.; Caruso, T.; Pastore, U.; Ricart, S. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 266. (b) Della Sala, G.; Artillo, A.; Ricart, S.; Spinella A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1623.

F. Sweet et J.D. Fissekis¹⁹⁹ ont décrit une méthode différente pour l'obtention des dihydropyrimidinones à partir d'une variété de précurseurs. Les produits majoritaires de la condensation du 3-méthoxyacrylate avec l'urée ou la méthylurée sont les 5-carbométhoxy-4-carboxyméthyl-1,4-diméthyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinones et leur dérivés N1-méthylés, constatant que les dérivés dicarboxylés (les 5-carbométhoxy-4-méthyl-3,4-DHPMs et les 5-carbométhoxy-1,4-diméthyl-3,4-DHPMs) ont été obtenus lors de la même condensation comme des produits secondaires de la réaction.

"La modification d'Atwal"²⁰⁰ est une variante de la réaction de Biginelli avec les mêmes réactifs mais qui se fait en plusieurs étapes. Le mode opératoire consiste à faire réagir en présence d'une base faible (NaHCO₃), l'urée ou thiourée protégées avec une énone, produite ultérieurement par une condensation de type Knoevenagel entre l'aldéhyde et le β -cétoester. La déprotection des 1,4-dihydropyrimidines obtenues à l'aide de l'acide chlorhydrique ou par TFA/EtSH permet d'accéder aux dihydropyrimidinones souhaitées.

Shutalev et coll.²⁰¹ ont décrit une autre voie, tout à fait efficace et permet la préparation des produits de Biginelli avec des bons rendements. Leur méthode fondée sur la condensation d'une α -tosylurée (ou thiourée) substituée avec l'énolate d'un β -cétoester, suivie d'une réaction de déshydratation des 4-hydroxyhexahydropyrimidine-2-ones (ou thiones) résultantes .

¹⁹⁹ Sweet, F.; Fissekis, J.D. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741.

²⁰⁰ Atwal, K.S.; Rovnyak, G.C.; O'Reilly, B.C.; Schwartz, J. *Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5898.

²⁰¹ Shutalev, A.D.; Kishko, E.A.; Sivova, N.V.; Kuznetsov, A.Y. *Molecules*, **1998**, *3*, 100.