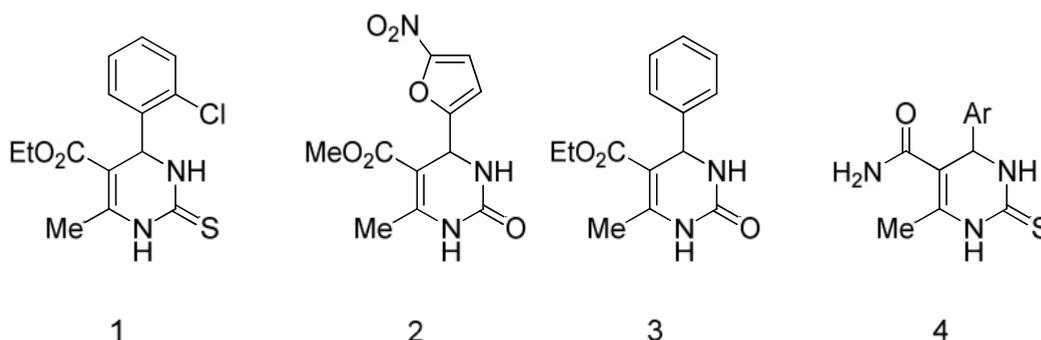


Chapitre I

I/ Intérêts biologiques

Les composés de Biginelli montrent depuis longtemps une diverse gamme d'activités biologiques. Dès 1930, des dérivés simples, tel que le dérivé (1), ont été utilisés comme agents de protection des laines contre les mites [17]. Plus tard, un intérêt particulier a été concentré sur l'activité antivirale de composés de Biginelli [18] menant, par la suite, au développement du dérivé (2) qui possède une excellente activité contre les virus du groupe de trachome [19-21]. Le même composé exhibe également une activité antibactérienne modeste [22]. Ainsi le dérivé (3) et certains analogues ont été examinés en tant qu'agents antitumoraux et ont montré un effet contre par exemple, le carcinosarcome du marcheur « Walker carcinosarcoma » chez les rats et les souris [23-25]. De plus, il est rapporté que les dérivés de la pyrimidine-5-carboxamide de type (4) possèdent une activité anticarcinogénique [26]. Des propriétés anti-inflammatoires [27,28], analgésiques [28] et activité inhibitrice d'agrégation de plaquettes de sang ont été également prouvées [29,30].



Durant ces dernières années, l'intérêt porté à ces composés s'est accru rapidement, essentiellement à cause des propriétés pharmacologiques intéressantes de molécules analogues que sont des dérivés de la dihydropyrimidine (DHP) (produits de Hantzsch) [31,32].

Dans le but de développer des propriétés biologiques ciblées, des études intéressantes de la géométrie de produits de Biginelli ont été entreprises pour bien comprendre l'interaction de DHPM avec les cibles biologiques [33-39], des résultats très importants ont été tirés et qui se résument comme suit:

Chapitre I

- la molécule de DHPM est chirale, et lorsque les études de relation structure/activité ont été réalisées en 1995 par Rovnyak et coll. [38], il est apparu qu'un seul énantiomère est un antagoniste des récepteurs de canaux de calcium alors que l'autre énantiomère joue le rôle d'un agoniste (Figure1). Il a été de même montré qu'un seul énantiomère possède un effet antiprolifératif.
- la présence des substituants du noyau aromatique en position *ortho* et/ou *méta* est essentielle pour réaliser une activité *in vitro* optimale. L'activité dépend également du groupement alkyle de la fonction ester en position C5. Aussi la substitution en N-3 augmente l'activité ainsi que l'hétéroatome de la position 2 et l'ordre d'activité est : S>O>N (figure1).

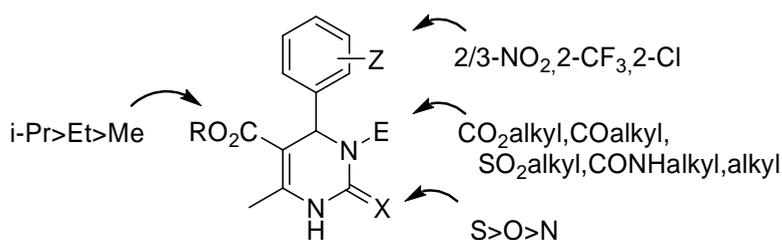


Figure1: relation générale structure/ activité de DHPM

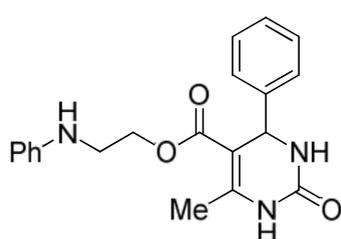
Dans ce qui suit nous allons donner des exemples explicatifs:

I-1/ Modulateurs des canaux de calcium :

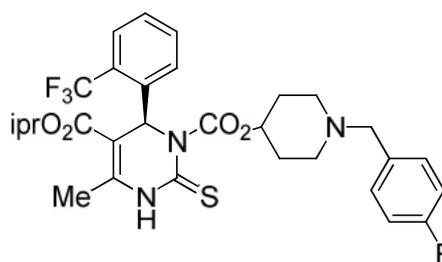
Les 4-aryl-1,4-dihydropyridines (produit de Hantzsch), telles que la nifedipine et ses Analogues nitrendipine et nimodipine, etc.... sont les modulateurs de canaux de calcium les plus étudiés, et depuis leur introduction dans la médecine clinique en 1975, ils sont devenus presque indispensables pour le traitement des maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension et l'angine de poitrine [40,41]. Ultérieurement, [42]. En effet, il est doué d'une activité, *in vitro*, hypotensive modérée accompagnée d'une propriété de dilatation des vaisseaux. Depuis 1986, le nombre de publications et de brevets traitant de l'activité cardiovasculaire des dihydropyrimidinones a rapidement augmenté mais aucun dérivé certains produits de Biginelli, identifiés comme aza-analogues des produits de Hantzsch, ont exhibé des propriétés de modulateurs des canaux de calcium *in vitro* plus ou moins intéressantes. Le premier dérivé qui a montré une activité cardiovasculaire est le composé (5), découvert par Khanino et collaborateurs en 1978 n'a montré une activité antihypertensive significative *in vivo* [31, 43-46]. Il a fallu apporter des modifications par substitution en N-3 [47-49] pour enfin

Chapitre I

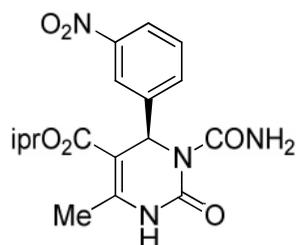
arriver au développement des agents oraux antihypertensifs durables et efficaces tel que SQ 32926. Notant qu'après la résolution des μ énantiomères de SQ 32926, il est démontré que l'activité biologique désirée réside seulement dans l'énantiomère (*R*) [50], qui a prouvé un pouvoir et une durée d'action comparables à ceux des dihydropyridines (amlodipine). De même, en 1992, un autre dérivé N-3 substitué, SQ 32547, a été synthétisé et l'énantiomère (*R*) est encore plus performant que l'amlodipine [51].



5



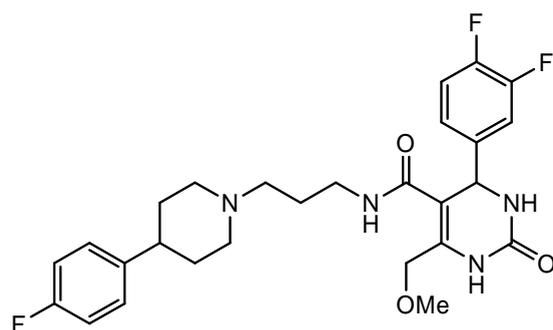
(*R*)-SQ32547



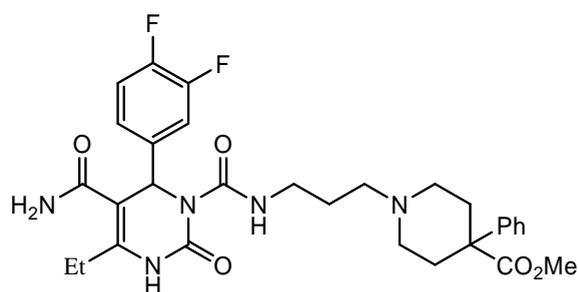
(*R*)-SQ₃₂₉₂₆

I-2/ Antagonistes de récepteur de 1 α -adrénergique :

L'hyperplasie prostatique est une maladie bénigne mais handicapante qui survient chez des sujets âgés. Parmi les premiers produits efficaces proposés le SNAP 6201 [52], qui présente une bonne affinité et excellente sélectivité envers les récepteurs 1 α adrénergiques mais seulement *in vitro*. L'optimisation chimique de cette molécule a permis de développer des dérivés extrêmement performants, tel que le produit (6), qui décline une bonne affinité et excellente sélectivité envers les récepteurs 1 α adrénergiques *in vitro*, et les tests *in vivo* réalisés sur les rats et les chiens confirment ces résultats [53].



6



SNAP6201

I-3/ Activité antiproliférative :

Les kinésies participent activement à l'ensemble des évènements mitotiques et représentent une alternative potentielle pour lutter contre la prolifération cellulaire.

Parmi ces moteurs mitotiques, Eg5 est la cible la plus étudiée. L'inhibition d'Eg5 stoppe alors la prolifération cellulaire et peut conduire à la mort cellulaire.

A ce jour, une dizaine d'inhibiteurs d'Eg5 ont été identifiés par criblage phénotypique [54]. Ces molécules ciblent spécifiquement le domaine moteur de kinésine et bloquent l'activité ATPasique basale stimulée par les microtubules. Le premier inhibiteur spécifique d'Eg5 découvert, en 1999, par criblage phénotypique, est le monastrol [32], ce qui a encore augmenté l'intérêt porté aux produits de Biginelli et peut être conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux. Il est montré que l'énantiomère (S) du monastrol est plus actif que la forme (R) [55] et la position de la fonction hydroxyle portée par le noyau phénolique joue un rôle important dans l'interaction monastrol-Eg5 [56]. L'ensemble des données des études réalisées sur cette molécule ont permis de développer des analogues de monastrol plus performants tels que : diméthylénastrone [57], ce composé est 100 fois plus efficace *in vitro* et *in cellulo* que le monastrol et peut être considéré comme un agent thérapeutique potentiel. Le 5-furanoyl-4-(3-hydroxy-phényl)-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyridine(7) [58] est 4 à 5 fois plus active que le monastrol, et l'activité de l'énantiomère (R)- mon-97 a été également prouvée [59] (Figure 2).

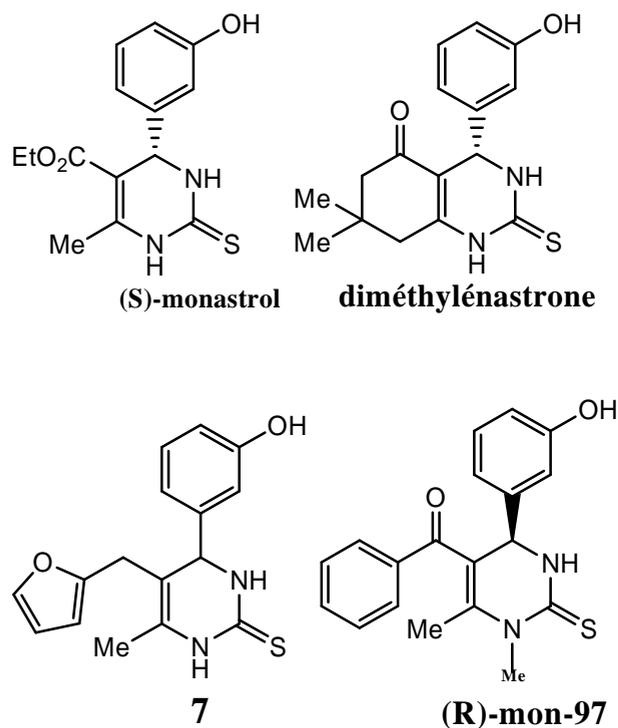
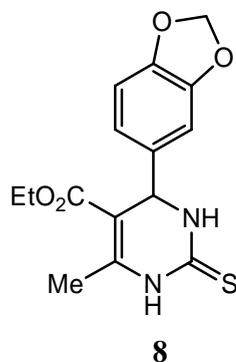


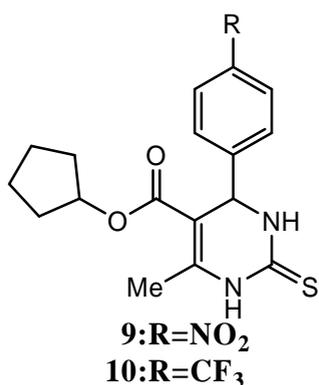
Figure2

Une étude importante a été rapportée récemment concernant l'activité antiproliférative Demonastrol, oxomonastrol et huit autres oxo et thio analogues contre sept lignées cellulaires tumorales humaines. Les résultats montrent que le monastrol est plus actif que son oxo analogue, par exemple, contre HT-29 (cancer du côlon), ce qui montre l'importance de l'atome de soufre dans l'activité anti-proliférative. De plus, trois thio-analogues apparaissent comme ayant des propriétés anti-prolifératives remarquables surtout le dérivé (8) qui présente une activité 30 fois plus efficace que le monastrol contre HT-29 [60].



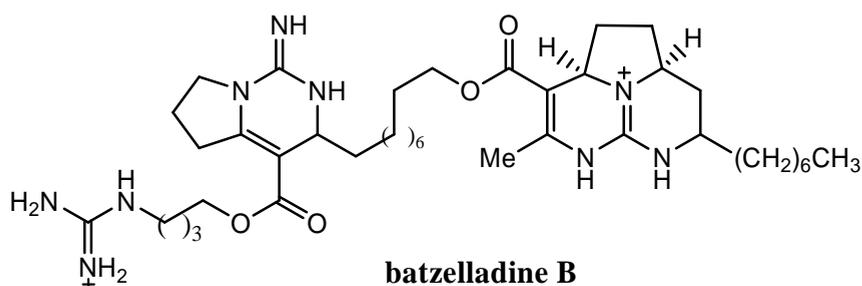
I-4/ Inhibiteurs de transporteur d'acides gras (FATP4 : fattyacide transporter) :

Le blocage de l'absorption des graisses (triglycérides) par l'administration d'un agent anti-absorbant est important pour le traitement de l'obésité. Plusieurs 4-aryldihydropyrimidinones ont été identifiées et se trouvent être efficaces comme inhibiteurs de FATP4. Les substituants d'ester en position 5 et la substitution en position para du groupe 4-phényle (les groupes optimaux étant -NO₂ et CF₃) ont mené à des composés plus actifs. De plus les études menées sur les deux dérivés les plus actifs (9) et (10) montrent que l'énantiomère (S) est le plus efficace [61].



I-5/ Inhibiteurs efficace d'HIV gp-120-CD4 :

Il est rapporté que plusieurs alcaloïdes contenant le noyau de la dihydropyrimidine, isolés de sources marines, présentent également des propriétés biologiques intéressantes. Parmi lesquels les alcaloïdes de Batzelladine B qui sont identifiés comme inhibiteurs efficaces d'HIV gp-120-CD4 et peuvent être considérés comme nouvelles perspectives vers le développement de la thérapie du SIDA [25].



II/ Réaction de Biginelli :

En 1893, le chimiste italien Pietro Biginelli [62] a mis en évidence, pour la première fois, une réaction simple de cycloaddition à trois composants et en une seule étape qui consiste à faire réagir le benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et l'urée à reflux de l'éthanol et sous l'action de l'acide chlorhydrique concentré (schéma 1). L'adduit de cette nouvelle approche qui précipite après le refroidissement du mélange réactionnel a été identifié comme étant la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (DHPM), connu aussi sous le nom de "produit de Biginelli".

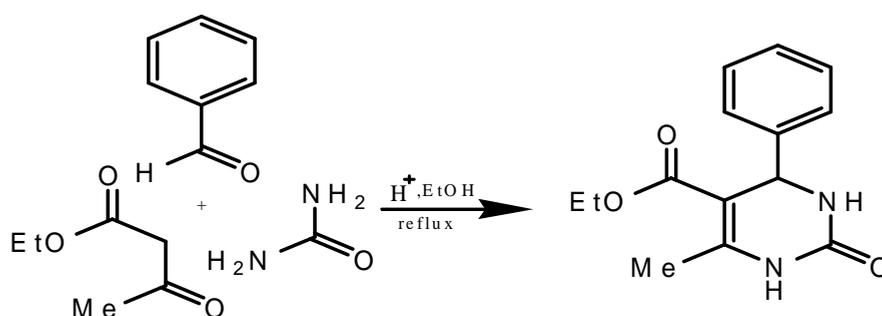


Schéma 1

II-1/ Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli a donné lieu à de nombreuses discussions. En 1933, Folkers et coll. [63] ont proposé un mécanisme où ils suggèrent que le premier intermédiaire est la diamine provenant de la condensation de l'aldéhyde avec deux molécules d'urée. Plus tard, en 1973, Sweet et Fssakis [64] ont proposé un autre mécanisme qui commence par la condensation aldolique de l'acétoacétate d'éthyle sur l'aldéhyde. Alors qu'en 1997, Kappe, qui a publié plusieurs études concernant cette réaction, a proposé une solution généralement admise aujourd'hui, démontrée par la RMN (1H et 13C) [65]. Le mécanisme global est une suite de réactions et dont la première étape consiste en l'addition de l'urée sur l'aldéhyde et permet d'accéder au premier intermédiaire, l'ion N-acylimine. Celle-ci est suivie par une condensation entre cet intermédiaire et l'acétoacétate d'éthyle conduisant à la formation du deuxième intermédiaire, dont la cyclisation intramoléculaire fournit le dernier intermédiaire, l'hexahydropyrimidine correspondant, lequel subit alors une réaction de déshydratation pour offrir le produit final (DHPM) (schéma 2).

Chapitre I

Afin de favoriser la formation et la stabilisation de l'ion N-acyliminium d'autres catalyseurs sont mis en jeu dans la réaction de Biginelli, particulièrement les acides de Lewis: ceci permettra de développer cette réaction (comme nous allons l'illustrer par la suite). Il est intéressant de noter que, suivant ce mécanisme, la réaction de Biginelli avec l'urée (ou la thiourée) N-monosubstituée fournit exclusivement le produit N1-substitué correspondant [30].

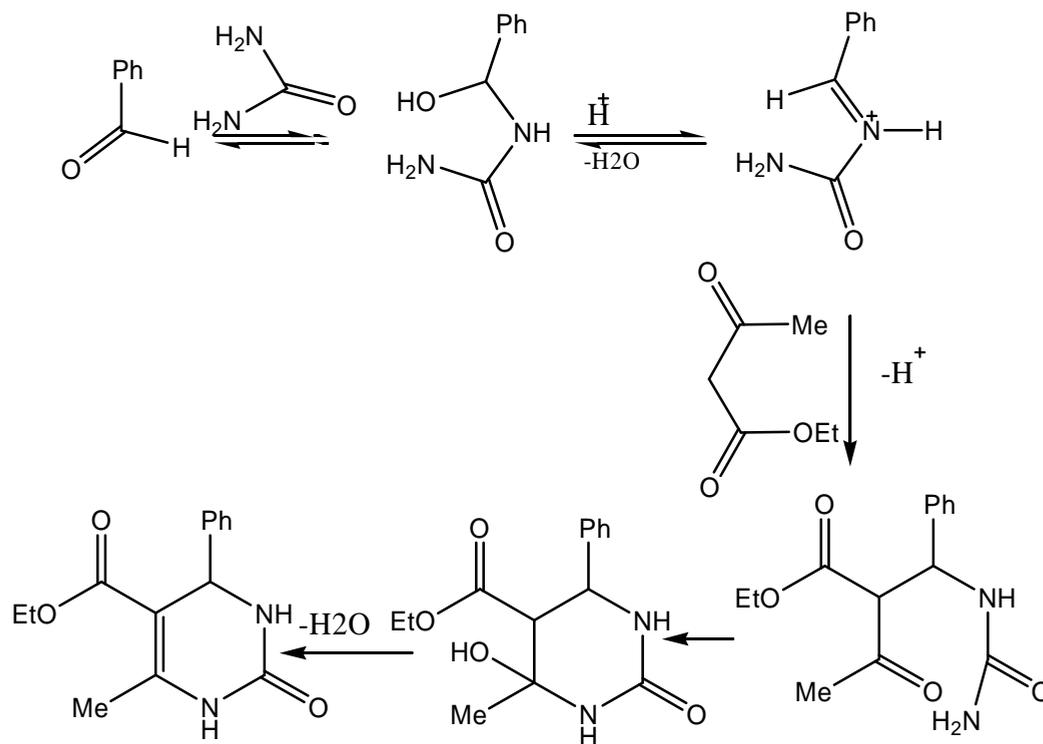
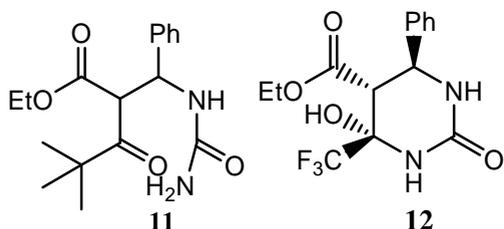


Schéma 2

Toutefois le très réactif intermédiaire N-acylimine n'a pas été isolé jusqu'à présent, alors qu'en utilisant les dérivés d'acétoacétate stériquement encombrés ou des acétoacétates substitués par des groupements électro-attracteurs des intermédiaires de type (11 et 12) ont été isolés [30].



Pendant de nombreuses années, la réaction de Biginelli a connu peu de développement, mais grâce aux propriétés biologiques intéressantes démontrées des 1,4-dihydropyrimidin-2(1H)-

Chapitre I

(thio)ones, notamment l'activité d'antagoniste de canaux de calcium, la synthèse de cette classe de produits est devenue un domaine de recherche très attractif et une nouvelle pulsion a été donnée à cette réaction.

Dans ce contexte, plusieurs variantes ont été appliquées à la réaction de Biginelli et permettent d'atteindre de très bons rendements avec des temps de réactions assez courts. En effet, actuellement plus de 150 différentes conditions expérimentales ont été mises en évidence respectant la simplicité de la réaction originale de Biginelli, par l'utilisation de catalyseurs variés (acides protiques, acides de Lewis, acides conjugués de bases faibles, hétéropolyacides,...), par l'application des techniques de micro-ondes et ultrasons, ou encore par l'application de la synthèse en phase solide, ou avec des liquides ioniques.

Généralement, la condensation de Biginelli est élaborée dans un solvant polaire protique tels que l'éthanol ou le méthanol et, parfois, l'eau. Les solvants polaires aprotiques ont été également utilisés avec succès tels que : tétrahydrofurane, dioxane ou acétonitrile. Par ailleurs, la réaction de Biginelli a aussi été réalisée sans solvant et donne des résultats très performants [30]. Notons que les proportions de quantités de réactifs (aldéhyde, urée, 2,4-dicarbonyle) jouent un rôle très important dans cette réaction ainsi que la quantité de catalyseur (le pourcentage du catalyseur est toujours par rapport à la quantité d'aldéhyde).

Grâce aux impulsions de diverses variantes réalisées, la réaction de Biginelli a été largement étendue et généralisée à tout type d'aldéhydes et de dérivés 1,3-dicarbonylés. En effet de nombreux aldéhydes aromatiques différemment substitués et hétéroaromatiques (furfural, thiophène,...) ont été utilisés avec succès. Les aldéhydes aliphatiques également réagissent et donnent parfois des rendements comparables à ceux de aldéhydes aromatiques, de plus l'utilisation des aldéhydes dérivant de carbohydrates ou aminoacides et des bisaldéhydes a été rapportée.

Traditionnellement, seuls les acétoacétates d'alkyle simples sont utilisés, mais d'autres dérivés de 1,3-dicarbonyle ont été également engagés dans cette réaction tels que : 4-chloroacétoacétate de méthyle, acétoacétamides, 2,4-dicétones, etc.... Divers dérivés d'urée (thiourée) ont été aussi utilisés, mais toutefois l'urée et la thiourée simples restent les plus

sollicités [30]. Dans ce qui suit nous allons essayer de présenter un aperçu général de différentes variantes :

Chapitre I

II-2/ utilisation d'acides de Lewis :

Parmi les variantes de la réaction de Biginelli les plus courantes et les plus efficaces restent l'utilisation des acides de Lewis comme catalyseurs. Ce qui permet d'appliquer cette réaction avec augmentation considérable des rendements, sur un grand nombre d'aldéhydes non seulement aromatiques mais aussi aliphatiques et divers dérivés 1,3-dicarbonylés. La thiourée, moins réactive sous les conditions classiques de la réaction de Biginelli originale, réagit convenablement sous l'action d'acides de Lewis et donne des rendements comparables à ceux de l'urée.

Les réactions de Biginelli catalysées par acides de Lewis, hormis de SbCl_3 [66], se déroulent selon le mécanisme de Kappe et l'amélioration réalisée peut être expliquée par la stabilisation de N-acylimine et de l'ion énolate par la coordination avec l'acide de Lewis [67,68,69,70] (schéma 3).

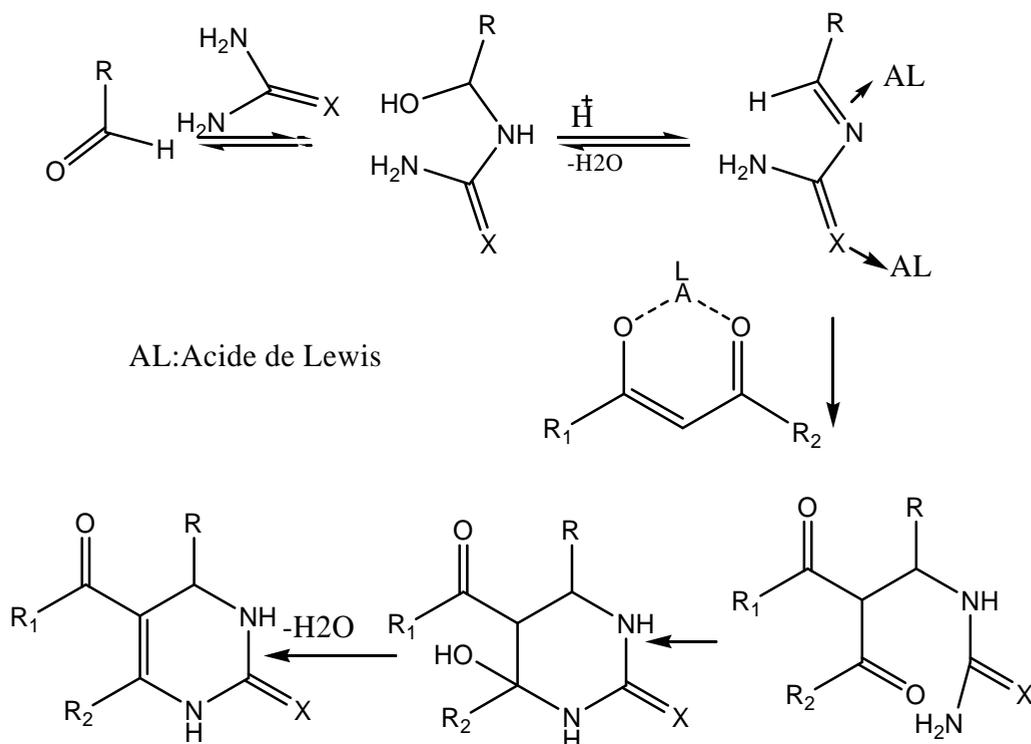


Schéma 3

Généralement, les acides de Lewis engagés dans la réaction de Biginelli sont en général en quantités catalytiques (1-20 mol%), mais certains donnent de meilleurs résultats en quantités stœchiométriques tels que : $\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{CuCl}$ [71], $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [69]. Par ailleurs, avec quelques acides de Lewis comme :

Chapitre I

(BF₃OEt₂/CuCl [71] et FeCl₃ [72]) l'ajout de quelques gouttes d'un acide de Bronsted(HCl) ou bien l'utilisation de l'acide acétique comme solvant (cas de B(OH)₃) [73] est nécessaire afin d'effectuer la condensation. Notant que certains acides de Lewis sensibles à l'eau demandent alors des conditions anhydres et la présence d'azote, comme exemple (BF₃OEt₂/CuCl [71], LiClO₄ [68], InCl₃ [74], Bi(OTf)₃ [75]). Des conditions réactionnelles ainsi variées ont été appliquées. Certaines réactions sont menées au reflux du solvant utilisé ou bien à température ambiante, d'autres se déroulent sans solvant, en chauffant thermiquement ou bien par irradiation de microondes. Dans ce qui suit nous allons exposer quelques exemples :

Sabitha et coll. [76] ont décrit une efficace condensation de divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques avec l'urée (thiourée) et quelques dérivés de 1,3-dicarbonyle, en présence d'une quantité catalytique (10 mol%) de VCl₃, au reflux de MeCN, pendant 2 heures avec des excellents rendements; un exemple de cette réaction a été représenté dans le schéma ci dessous (schéma 4).

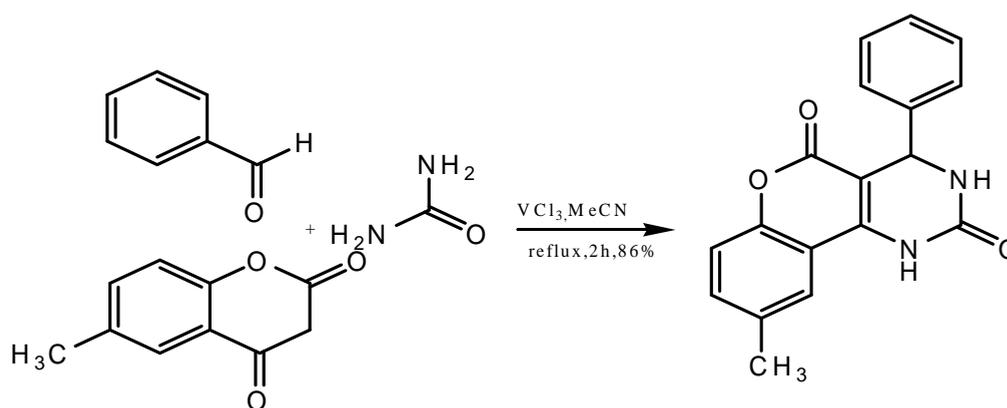


Schéma 4

Un autre acide de Lewis efficace, le triflate d'indium In(OTf)₃, a été également mis en œuvre [77]. En effet l'utilisation juste de 2 mol% de ce catalyseur dans la condensation de divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques avec l'acétoacétate d'éthyle et l'urée (thiourée) en chauffant à reflux de l'éthanol permet d'accéder aux dihydropyrimidin (thio)ones correspondantes avec des très bons rendements (schéma 5).

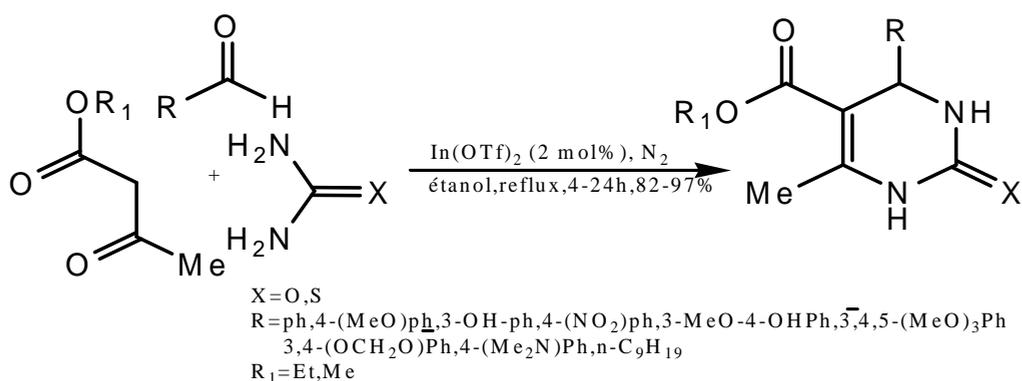


Schéma 5

Quelques dérivés de Bismuth [67, 75, 78] ont été utilisés avec succès, néanmoins le triflate de Bismuth ($\text{Bi}(\text{OTf})_3$) [75] reste le plus efficace car la réaction est menée à température ambiante et les rendements sont en général élevés, et les temps de réaction sont de 1 à 4 heures (schéma 6).

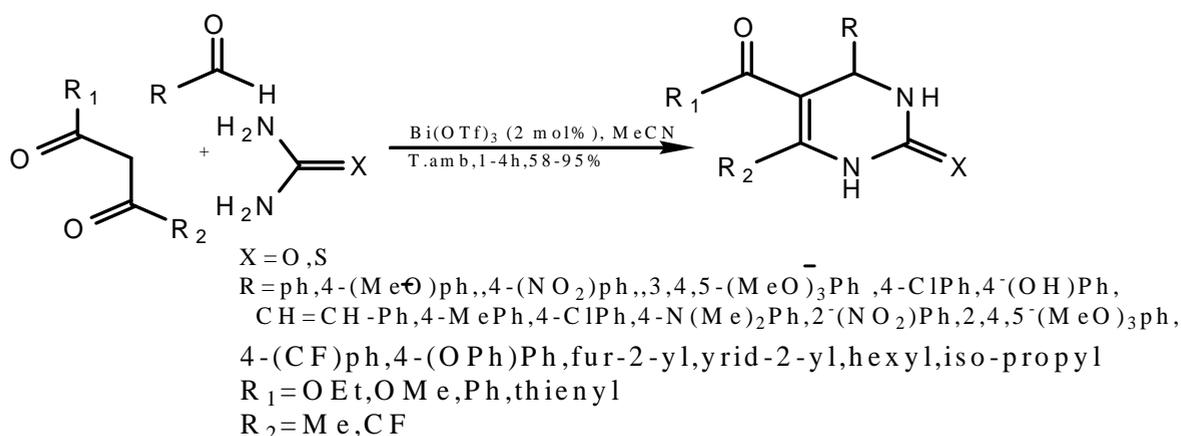
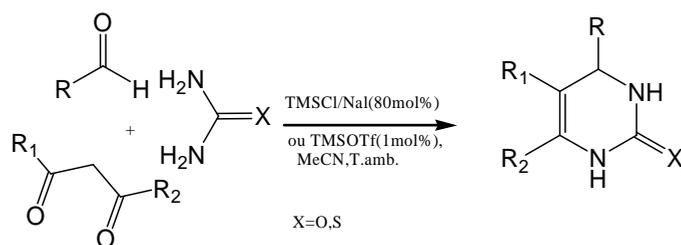


Schéma 6

Il existe d'autres catalyseurs permettant d'effectuer la réaction de Biginelli à température ambiante, dont les deux dérivés de triméthylsilane : TMSCl/NaI [79] et TMSOTf [80]. De plus avec ces catalyseurs les rendements sont excellents et la vitesse de la réaction très rapide, le temps réactionnel est d'ordre de quelques minutes. Il est intéressant de noter que le TMSOTf présente une activité catalytique puissante, et une quantité de 1 mol% donne les meilleurs résultats (schéma 7).



TMSCl/NaI: 30-60 min, 83-98% : R=Ph, 4-(MeO)Ph, 2-(NO₂)Ph, 4-MePh, 4-ClPh, 4-(OH)Ph, CH=CH-Ph, naphth-2-yl, hexyl, iso-propyl

R₁=OEt, Me

R₂=Me, Ph

TMSOTf: 15-20 min, 82-95% : R=Ph, 4-(MeO)Ph, 4-(NO₂)Ph, 4-NMe₂Ph, 2,4-(OMe)Ph, 2,4-(Cl)₂Ph, 2,4-(OMe)Ph, 3-(OH)Ph, CH=CH-Ph, 2-(NO₂)Ph, fur-2-yl, propyl, iso-propyl

R₁=OEt, OMe, Oi-Pr

R₂=Me, Et

Schéma 7

Le groupe de Cepanec [66] a rapporté l'utilisation d'un nouveau catalyseur, le trichlorure d'antimoine, et d'après son étude les dérivés de 1,3-dicarbonylestériquement encombrés tels que l'isobuthylcétate de méthyle, réagissent mal dans la réaction de Biginelli catalysée par certains acides de Lewis comme Cu(OTf)₂ et BiCl₃. Cependant l'utilisation des acides de Lewis suivants : Zn(OTf)₂, Yb(OTf)₃ et SbCl₃ a permis d'augmenter le rendement et le SbCl₃, avec une quantité stœchiométrique ou catalytique (20 mol%), donne les meilleurs résultats comme le montre le tableau 1 et le schéma 8). De plus, Cepanec et coll. [66] ont proposé un mécanisme réactionnel différent de celui de Kappe. En effet, le premier intermédiaire a été obtenu par la condensation de l'urée avec la 2,4-dicétone, lequel ensuite réagit avec l'aldéhyde.

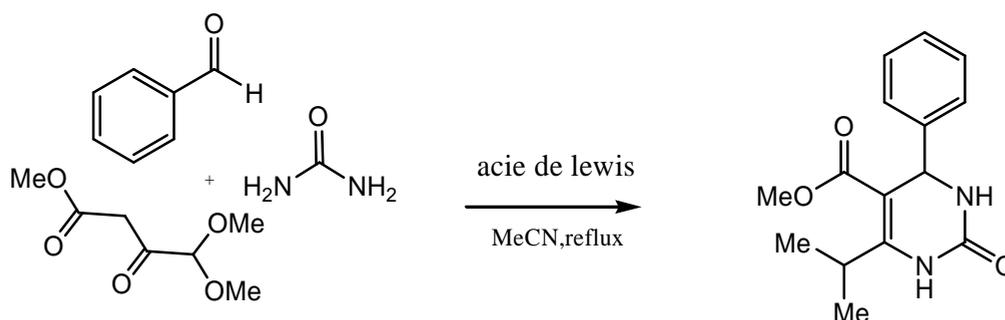


Schéma 8

Chapitre I

Tableau 1 :

Entrée	Acide de Lewis	Temps (heures)	Rendement (%)
1	BiCl ₃ (10 mol %)	20	43
2	Cu (OTf) ₂ (10 mol %)	20	53
3	Zn (OTf) ₂ (10 mol %)	20	64
4	Yb (OTf) ₃ (10 mol %)	20	69
5	SbCl ₃ (OTf) ₃ (20mol%)	18	77
6	SbCl ₃ (OTf) ₃ (100mol%)	18	90

Des efforts considérables ont été consacrés au développement de la chimie verte, par la mise au point de réactions organiques en milieu aqueux. Dans ce contexte Suziki et coll. [81] ont rapporté récemment une étude très importante prouvant que les triflimides de métaux tels que : Ni(NTf₂)₂, Cu(NTf₂)₂ et Yb(NTf₂)₃ exhibent une grande efficacité catalytique dans les réactions de Biginelli réalisées dans l'eau à température ambiante (Tableau 2, entrées: 1, 2 et 3), et supérieure encore que celle des dérivés triflates de métaux correspondants (Tableau 2, entrée : 4). Notant que l'addition d'un acide de Bronsted conduit à l'augmentation des rendements (Tableau 2, entrées : 5 et 6) (schéma 9).

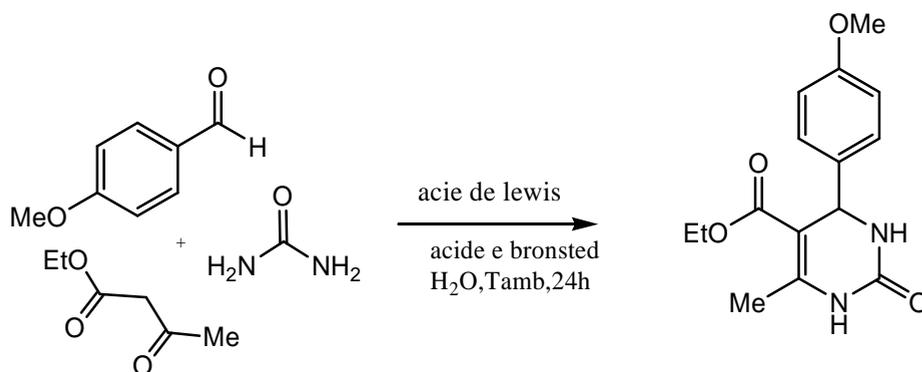


Schéma 9

Chapitre I

Tableau 2:

Entrée	Acide de Lewis (5 mol%)	Additif (5 mol%)	Rendement (%)
1	Cu (NTf ₂) ₂	–	65
2	Yb (NTf ₂) ₃	–	88
3	Ni (NTf ₂) ₂	–	59
4	Cu (NTf ₂) ₂	–	<10
5	Cu (NTf ₂) ₂	CF ₃ CO ₂ H	>95
6	Cu (NTf ₂) ₂	HCL	>95

De plus, l'utilisation de tétrachlorure de Zirconium comme catalyseur dans la réaction de Biginelli a été rapportée pour la première fois par Reddy et coll. [82]. La réaction exécutée en chauffant au reflux de l'éthanol durant 4-6 heures donne des rendements excellents avec l'urée ou thiourée. Une optimisation considérable, surtout au niveau des vitesses de réaction (15-30 minutes), a été rapportée ultérieurement [83] permet de préparer quelques dérivés de la dihydropyrimidithione, en travaillant dans un milieu aqueux (éthanol/eau ou bien eau). Dans le même travail, il est aussi rapporté l'utilisation de ZrOCl₂.8H₂O toujours dans un milieu aqueux; un exemple a été représenté dans le schéma ci-dessous (schéma 10).

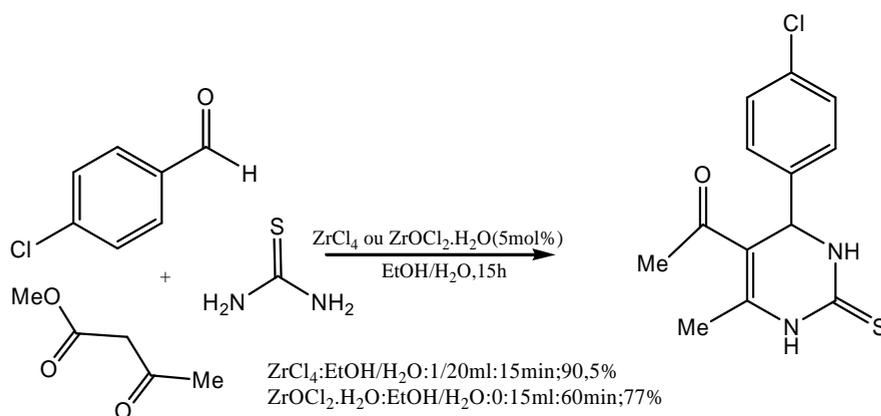


Schéma 10

II-3 / utilisation de hétéropolyacides:

L'utilisation des hétéropolyacides (HPA) comme catalyseurs dans la synthèse organique connaît un intérêt croissant, grâce notamment à leurs propriétés intrinsèques (acidité forte, non toxiques, grande stabilité, recyclage facile...). Pour la réaction de Biginelli, la première utilisation d'un hétéropolyacide sous forme d'un sel d'argent

Chapitre I

(Ag₃PW₁₂O₄₀) a été rapportée par Yadav et coll. [84] qui chauffent leurs mélanges réactionnels, à 80°C, dans l'eau ou l'éthanol. Les rendements sont quantitatifs avec les aldéhydes aromatiques (hétéroaromatiques) ou aliphatiques, avec l'urée et la thiourée et les temps de réactions sont relativement courts (2,5-4,5h). Heravi et coll. [85,86] ont ultérieurement utilisé H₃PW₁₂O₄₀ (acide 12-Tungstophosphorique) ou H₃PMo₁₂O₄₀ (acide 12-molybdophosphorique) dans l'acide acétique à reflux, mais une diminution du rendement et augmentation de temps réactionnel ont été observées comme la montre le tableau 3. De leur côté, Rafiee et Jafari [87] ont travaillé avec H₃PW₁₂O₄₀ ou H₃PMo₁₂O₄₀, ou encore H₄SiW₁₂O₄₀, comme catalyseurs, en chauffant au reflux de l'acétonitrile pendant une heure (tableau 3 : entrées 4, 5 et 6) (Schéma 1).

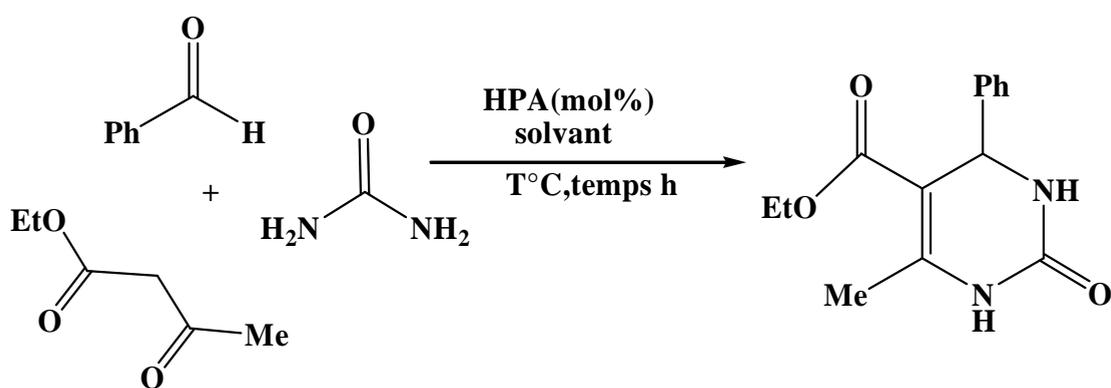


Tableau 3:

Entré	HPA (mol%)	Solvant	Temps (heures)	Rendement (%)
1	Ag ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (10mol%)	H ₂ O ou EtOH, 80°C	4,3	92,95
2	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (2mol%)	AcOH, 100°C	6-7	75
3	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ (2mol%)	AcOH, 100°C	5	80
4	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (5mol%)	MeCN, 80°C	1	92
5	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (8mol%)	MeCN, 80°C	1	87
6	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ (5mol%)	MeCN, 80°C	1	93

Un autre hétéro polyacide a donné d'excellents rendements. ILS 'agit de l'acide 11-molybdo-1-vanadophosphorique (H₄PMo₁₁O₄₀) [88].

II-4/ Utilisation de liquides ioniques :

Chapitre I

En 2001, Peng et Deng. [89] ont élaboré une méthodologie de chimie verte pour la réaction de Biginelli, utilisant les liquides ioniques comme catalyseurs et en absence de solvant, la réaction se déroule à 100°C en présence d'une quantité catalytique du liquide ionique, en l'occurrence de 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium tetrafluoroborate (BmImBF₄) ou 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium hexafluoroborate (BmImBF₆). Cette méthodologie présente les avantages suivants : rendements élevés même avec les aldéhydes aliphatiques et le 2,4-pentadione (85-98%), temps réactionnels relativement courts (30 minutes), une mise en oeuvre facile (schéma 12).

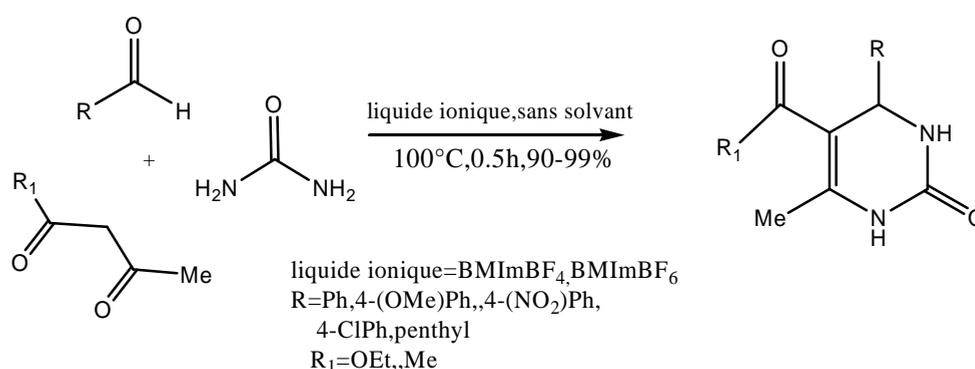


Schéma 12

II-5/ Utilisation d'autres catalyseurs :

D'après le travail de Bhosale et coll. [90], la condensation de Biginelli de divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques, urée et acétoacétate d'éthyle, peut être également réalisée avec succès en utilisant l'iode (I₂) comme catalyseur. De très bons rendements ont été obtenus (69-95%) avec un temps réactionnel de 3 à 7 heures, notant que les aldéhydes aliphatiques donnent les faibles rendements, le (schéma 13) expose un exemple de cette réaction :

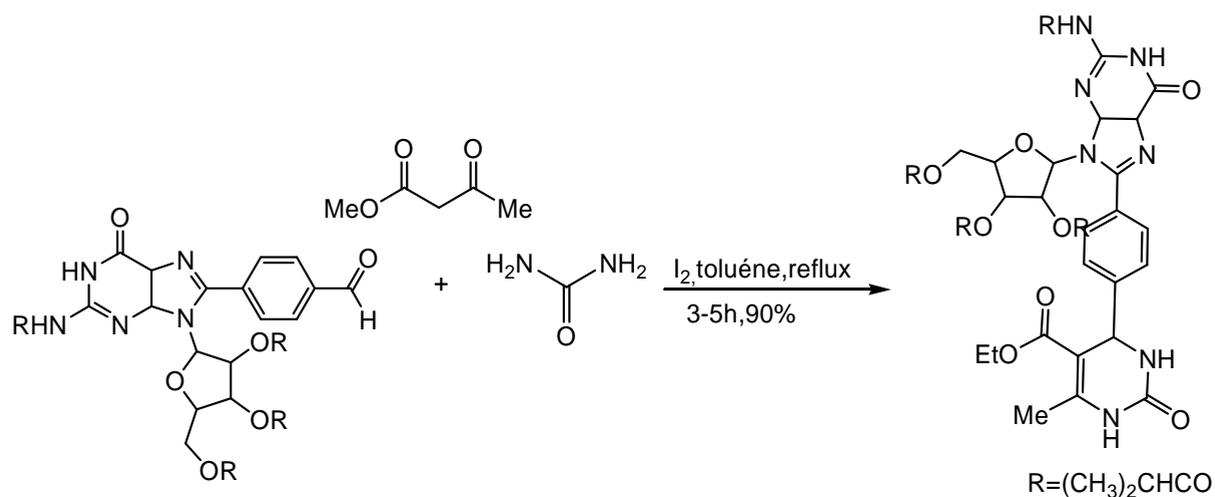


Schéma 13

Le chauffage au reflux de l'éthanol de trois composés de la réaction de Biginelli, pendant 8 à 12 heures, en présence de l'acide de trichloroisocyanurique (TCCA) conduit également à la formation de dihydropyrimidinones avec de très bons rendements. Alors que l'exécution de cette réaction dans l'éthanol ou DMF sous l'influence de micro-ondes permet bien sûr d'accélérer la réaction (3 min) mais conduit à une diminution de 2 à 12% du rendement [91] (schéma 14).

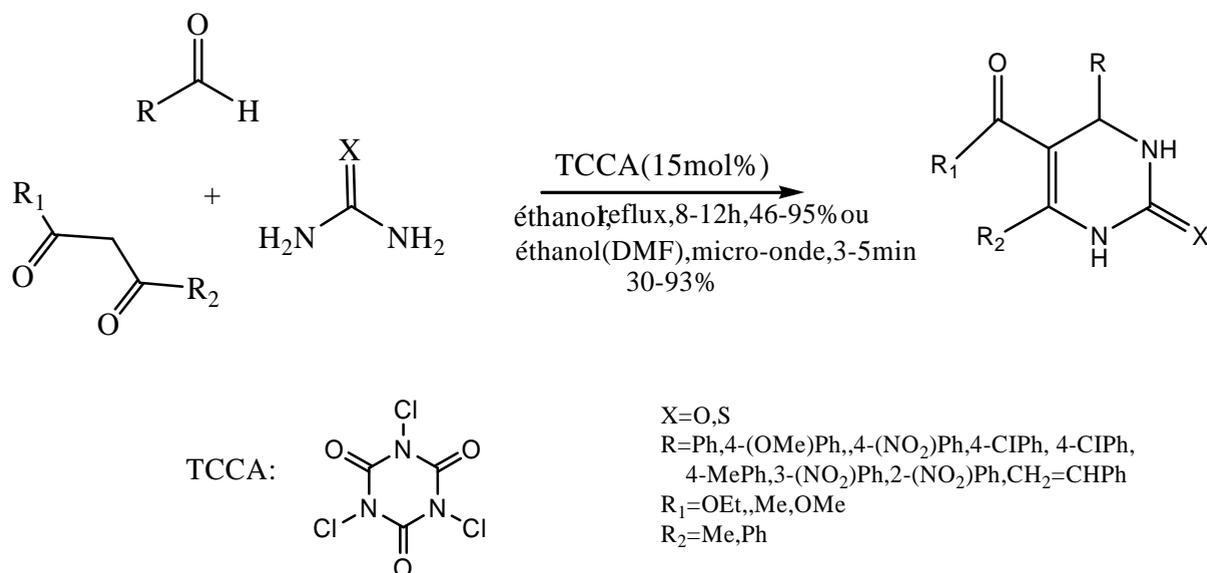


Schéma 14

Chapitre I

Une autre procédure douce et simple rapportée par Zumpe et coll. [92] permet de réaliser la condensation de Biginelli de divers aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques avec l'urée ou thiourée et l'acétoacétate d'éthyle ou la 2,4-pentadione en présence d'une quantité stœchiométrique de l'anhydride propanephosphorique (T3P) en chauffant à reflux de l'acétoacéte d'éthyle pendant 6 heures, le rendement de cette réaction dépend fortement des réactifs utilisés (schéma 15).

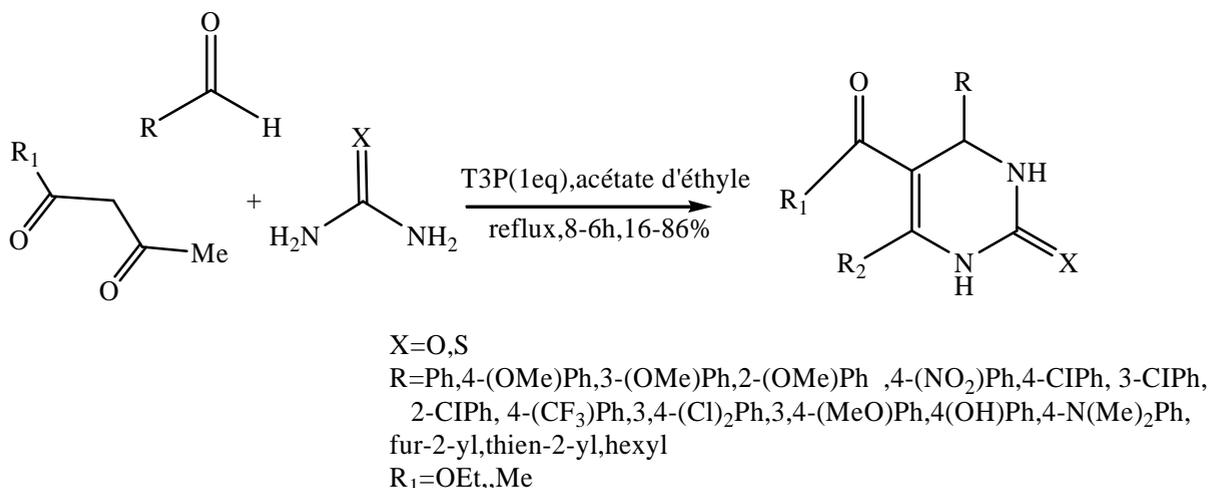


Schéma 15

III/ Synthèse asymétrique de la réaction de Biginelli :

Comme nous l'avons déjà mentionné, la molécule de Biginelli contient un centre asymétrique. Il apparaît, par ailleurs, que l'activité biologique d'une molécule est intimement liée à sa stéréochimie. Par conséquent, il était naturel de tenter de préparer des DHPM énantiomériquement purs et plusieurs tentatives infructueuses ont été décrites en partant d'acétoacétates chiraux [93], d'aldéhydes chiraux dérivant de carbohydrates [94,95] ou des acides aminés [96].

La première synthèse asymétrique a été rapportée, en 2003, par Juaristi et coll. [97] sous catalyse asymétrique. La procédure consiste à faire réagir les trois composés (benzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle et urée), en présence d'un acide de Lewis (CeCl₃ ou InCl₃) et d'un ligand chiral (des amides ou sulfamides). L'excès énantiomérique obtenu, relativement faible de 40% a été amélioré par Huang et coll. [31] en utilisant le Yb(OTf)₃ en présence d'un autre type de ligand chiral facilement accessible (schéma 16): on arrive à des excès énantiomériques de 80 à 99%, avec des rendements excellents.

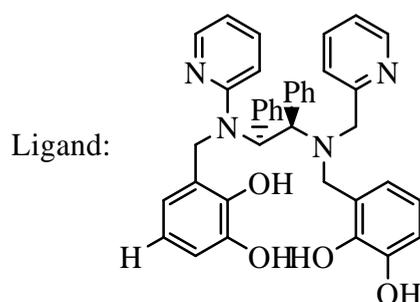
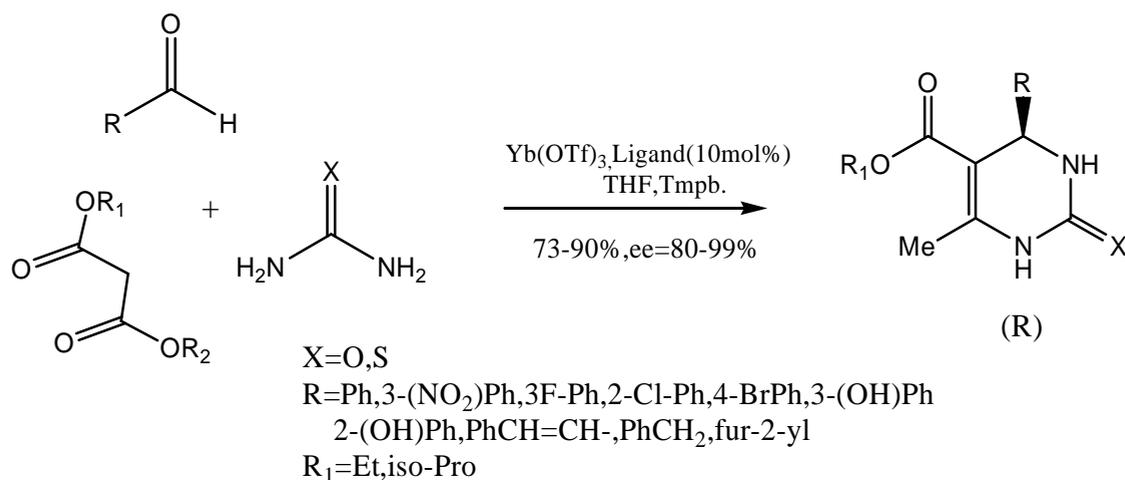


Schéma 16

Des organocatalyseurs chiraux, sous forme de sels d'ammonium, ont été également utilisés mais sans grande réussite. Cependant, récemment, il est rapporté que l'utilisation de trois dérivés de (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptane, sous forme justement de sel d'ammonium, donnaient des résultats prometteurs et, la meilleure énantiosélectivité a été atteinte avec la condensation de la 3,4-diméthoxybenzaldéhyde sur l'urée et l'acétoacétate d'éthyle, dans le mélange isopropanol-méthanol, en présence de 10 mol% de (1*S*, 2*S*)-(2)-[(*R*)-phényléthyl]-(2,5)-diazabicyclo[2,2,1]heptane (schéma 17) [98].

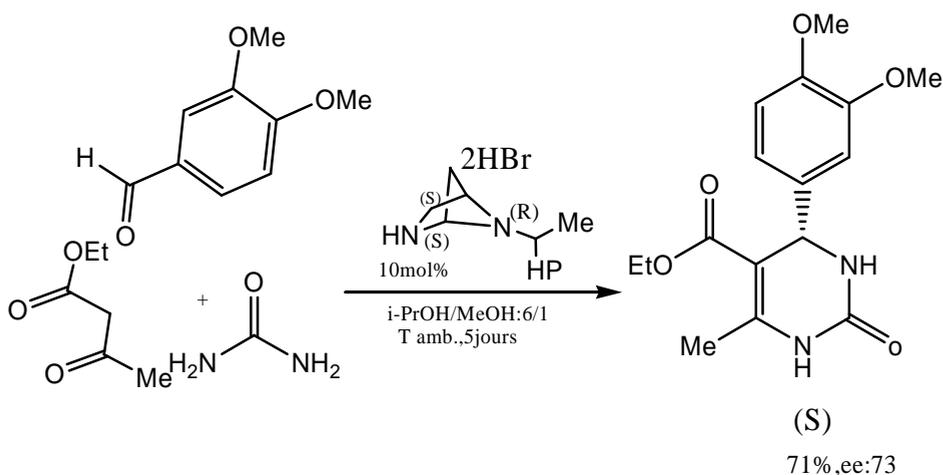


Schéma 17

Chen et coll. [32] ont, pour leur part, pu réaliser une efficace réaction de Biginelli énantiosélective en utilisant un dérivé de BINOL phosphorique chiral comme catalyseur, avec un excès énantiomérique de 88 à 98,5% et des rendements de 40 à 86%; quelques exemples de cette procédure sont représentés dans le schéma ci-dessous (schéma 18).

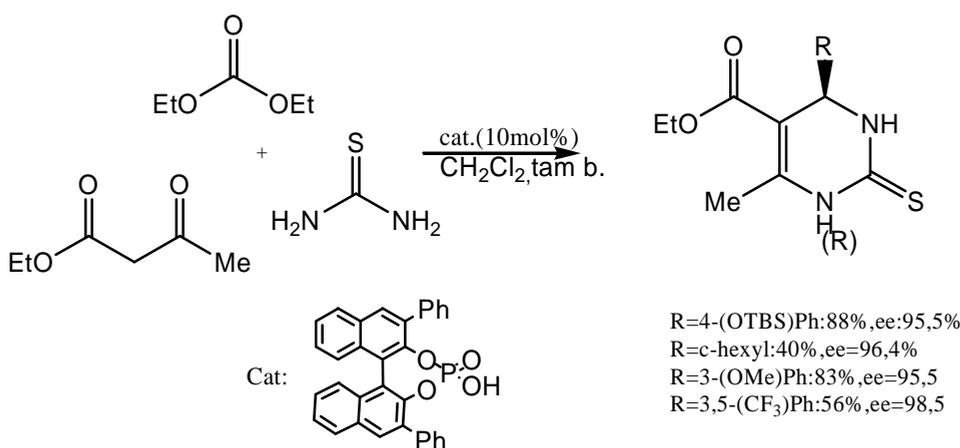


Schéma 18

La synthèse asymétrique de Biginelli reste peu développée, les chercheurs se sont tournés vers la résolution des mélanges racémiques, afin d'obtenir des molécules de haute pureté optique. En effet, diverses techniques ont été appliquées. Parmi lesquelles, nous citons la cristallisation fractionnée avec des sels chiraux, la résolution chimique par condensation sur un réactif asymétrique, et la séparation sur des colonnes chromatographiques préparatives chirales [99-101].

Chapitre I

Dans ce contexte, Kappe et coll. [102] ont décrit une méthode simple et efficace qui permet d'obtenir les dérivés acides des produits de Biginelli optiquement purs par une cristallisation fractionnée du mélange racémique correspondant en utilisant de (*S*) ou (*R*)-*m*-méthylbenzylamine. Le sel chiral obtenu est ensuite transformé en acide correspondant optiquement pur par une réaction d'hydrolyse acide, dont le (*R*)-*m*-méthylbenzylamine permet de séparer l'énantiomère (*S*) et le (*S*)-*m*-méthylbenzylamine donne l'énantiomère (*R*). La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma ci-dessous (schéma 19) :

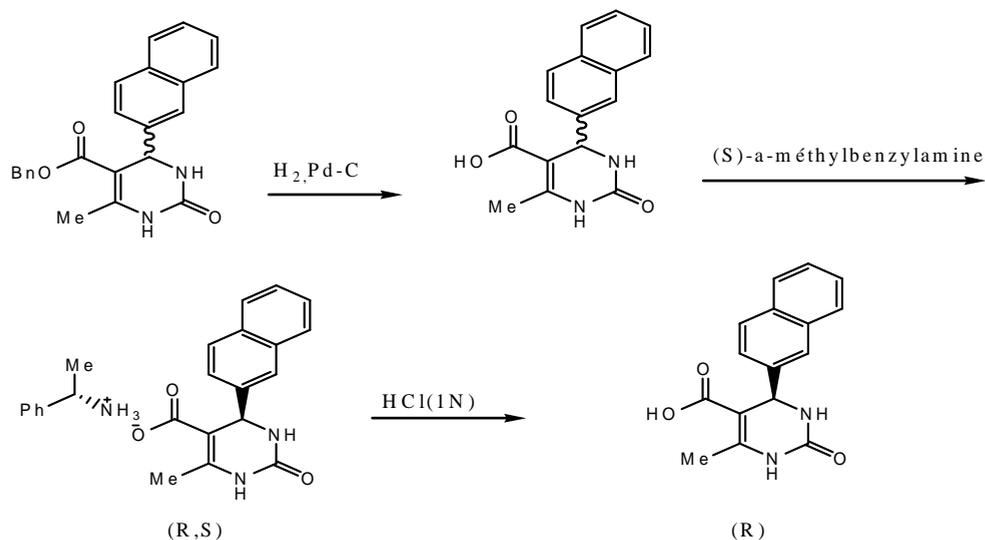


Schéma 19

Le (*S*)-monastrol peut être préparé par différentes stratégies de résolution chimique, parmi lesquelles l'acétylation régiosélective en position N-3 d'un mélange racémique de monastrol O-protégé par un dérivé de chlorure d'acide chiral représenté dans le schéma ci-dessous, suivie par une séparation chromatographique de deux diastéréoisomères résultants, le (*S*)-monastrol est enfin obtenu par un traitement avec l'éthanoate de sodium du diastéréoisomère correspondant [103] (schéma 20).

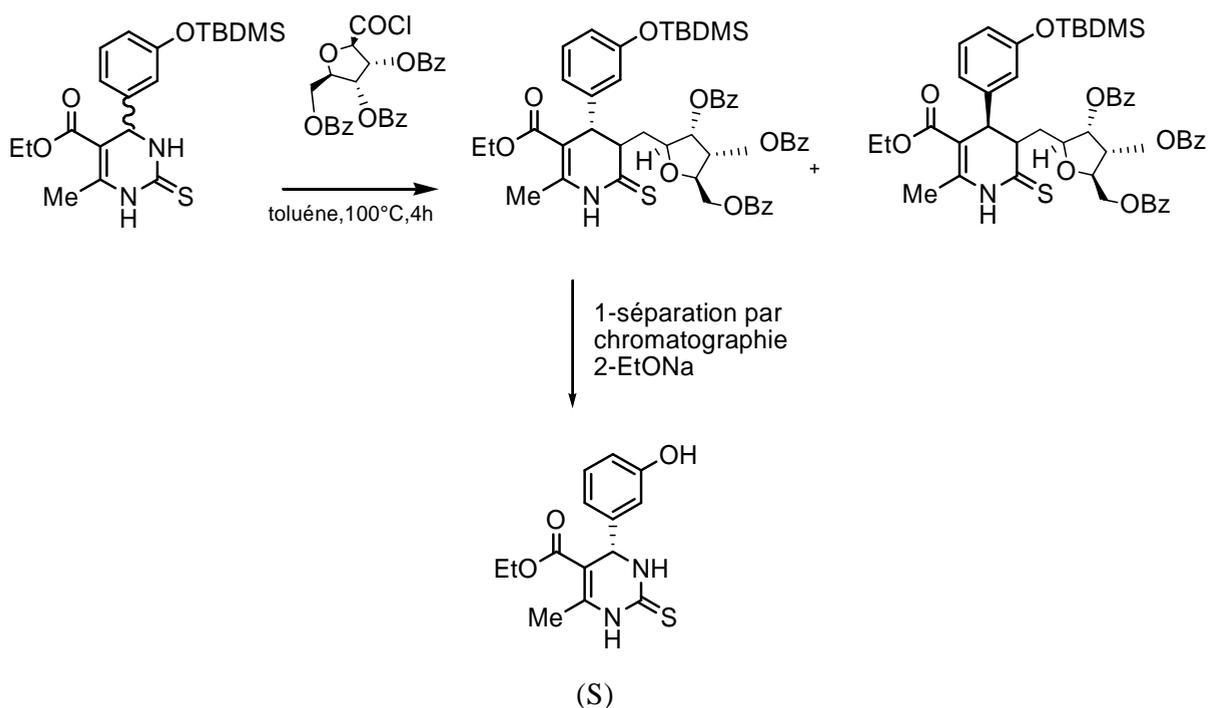


Schéma 20

Il existe une procédure apparentée développée par Atwal et coll. [50] permettant d'aboutir à un agent anti hypertensif (*R*)-SQ 32926. La séquençeréactionnelle suivie est représentée dans le schéma ci-dessous (schéma 21).

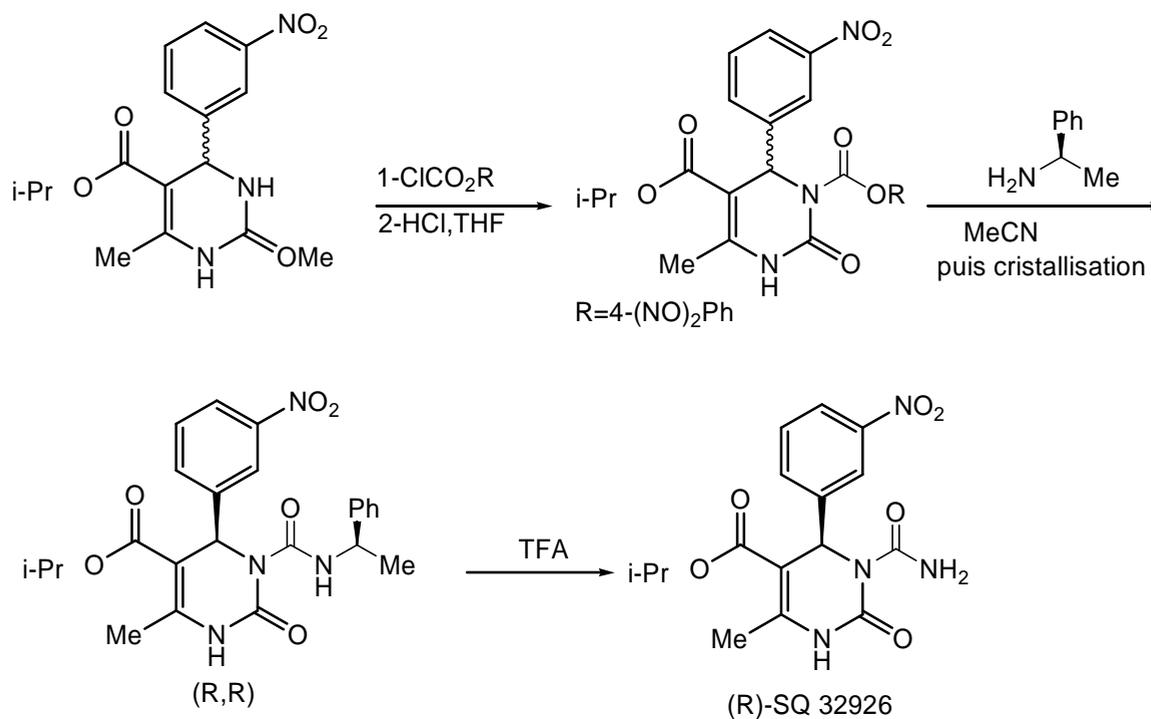


Schéma 21

Chapitre I

La même stratégie a été appliquée pour synthétiser de nombreux dérivés de DHPM énantiomériquement purs [104,105].

En outre, Kappe et coll. [106] ont également proposé une autre méthode conduisant à la préparation de (*R*)-SQ 32926. L'étape clé dans cette synthèse est la résolution enzymatique par *Thermomyces lanuginosus* lipase de dérivé N3-acéthoxyméthyl dihydropyrimidinones, la séquence réactionnelle est représentée dans le (schéma 22).

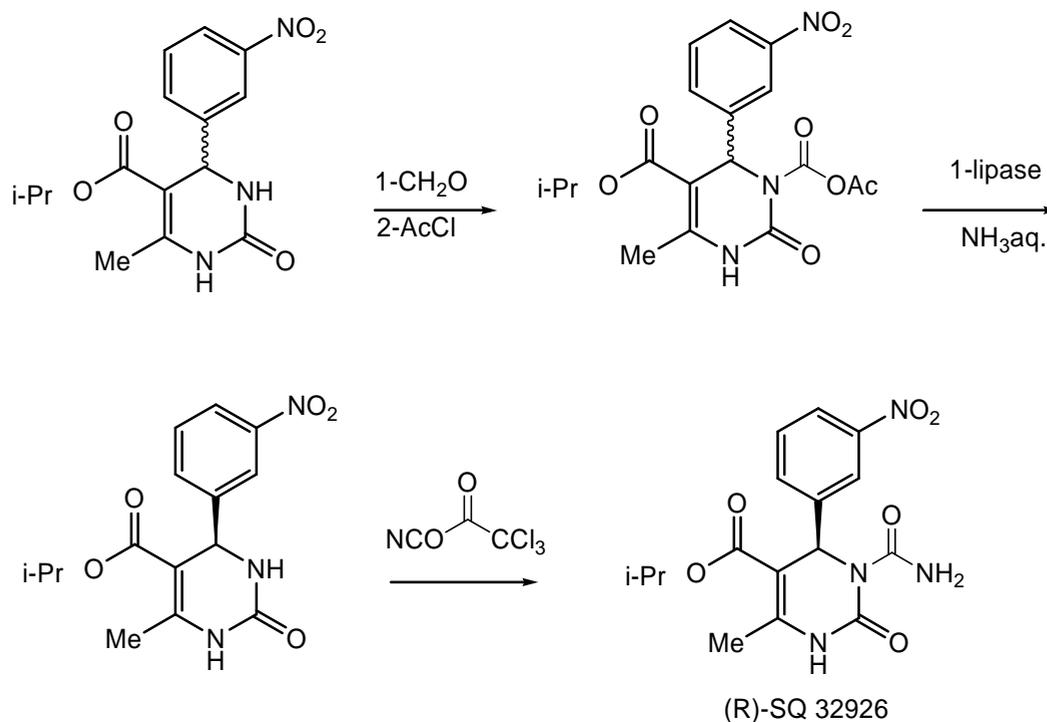
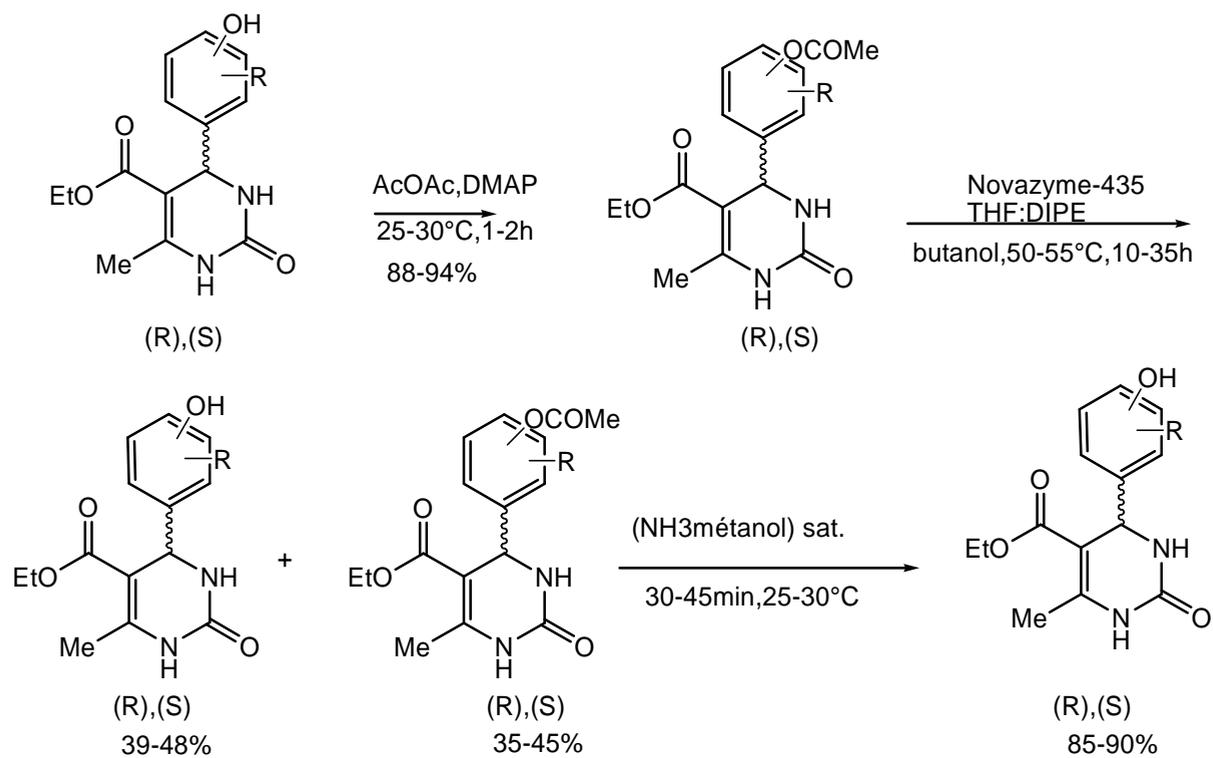


Schéma 22

Prasad et coll. [107] ont également appliqué la résolution enzymatique, sur les adduits de Biginelli dérivant des hydroxybenzaldéhydes, le schéma 53 illustre la séquence réactionnelle suivie (schéma 23).



R=3-(OH)Ph, 3-(OH)-4-(MeO)Ph, 4-(OH), 3(MeO)Ph, 3-(OH)-4(OEt)Ph.

Schéma 23