
INTRODUCTION GENERALE

Introduction

Après la synthèse de P. Biginelli,¹ les dihydropyrimidinones (DHPMs) ont pris une place appréciable parmi les classes de composés à activité thérapeutique et pharmacologique importantes. Plusieurs composés des dihydropyrimidines simples ou bien fonctionnalisés ont montré une gamme étendue d'effets biologiques³, y compris l'activité antivirale, anti-tumorale, antibactérienne et anti-inflammatoire, ..., etc.

En raison de leurs propriétés pharmacologiques, l'intérêt pour la synthèse de nouveaux 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones (ou composés de Biginelli) et leurs dérivés a augmenté énormément ces dernières années.

Du point de vue chimique, les 3,4-dihydropyrimidinones (DHPMs) sont des partenaires clés utilisés largement en synthèse organique comme intermédiaires dans plusieurs réactions d'oxydations, de réductions ou d'alkylations,⁴⁻⁶ ..., etc.

L'avantage d'une synthèse multicomposant par rapport à une synthèse linéaire équivalente réside dans le fait que le volume d'une librairie de molécules obtenue linéairement est fonction du nombre des étapes et des dérivés de chaque composé inclus dans la synthèse. Par exemple, la librairie d'une synthèse en trois étapes avec 10 dérivés dans chaque étape devrait avoir un volume de 103 produits, cependant à partir d'une réaction à trois composants avec 10 dérivés/composant doit fournir le même volume mais en une seule opération chimique.⁷ Cette efficacité est la force majeure conductrice de l'intérêt porté sur les recherches et les observations des MCRs ce qui est traduit par la littérature récente qui montre clairement un très grand nombre de publications par an portant sur les MCRs.⁸ Le pouvoir de ces réactions peut être observé également dans plusieurs processus de la découverte des médicaments.

Alors quel apport a donné aux méthodologies des MCRs une place si prodigieuse parmi les découvertes récentes?

Les points cités ci-dessous résument rapidement quelques avantages liés aux réactions à composants multiples:

¹ P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.

² C.O. Kappe, *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937.

³ C.O. Kappe, D. Kumar, R. Varma, S. *Synthesis* **1999**, 1799

⁴ Y. Ma, C. Qian, L. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3864.

⁵ E.H. Hu, D.R. Sidler, U.H. Dolling, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3454.

⁶ B. Snider, B. Shi, *Z. J. Org. Chem.* **1998**, 58, 3828.

⁷ Armstrong, R. W.; Brown, S. D.; Keating, T. A.; Tempest, P. A. "Combinatorial Chemistry. Synthesis and Application", Wilson, S. R.; Czarnik, A. W., eds.; John Wiley & Sons, New York, **1997**, pp. 153–190.

⁸ Bienayme, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321.

- Le développement de nouvelles structures qui se fait généralement dans plusieurs mois pour une synthèse linéaire à 4-5 étapes, est radicalement réduit en quelques heures.
- La pureté de la librairie doit être supérieure par rapport à celle d'une synthèse linéaire., car les produits secondaires n'ont pas l'opportunité de se former pendant les étapes séquentielles.
- Les réactions en une seule étape sont souvent compatibles avec les phases en solution. Ceci permet de les suivre d'une façon simple et réduit l'automatisation qui est relativement coûteuse.
- Il est souvent assez simple de construire les propriétés physicochimiques désirées dans les librairies dérivées d'une MCR comme par exemple la masse moléculaire, le nombre des liaisons H₂,... etc. Les méthodes à MCRs peuvent produire via plus d'optimisation des médicaments ayant les qualités souhaitées.
- Au delà de l'optimisation menée, le coût enregistré pour la production finale d'un médicament commercial doit être nettement réduit si le produit final est accessible par une MCR, contrairement au chemin à multi-étapes. En effet les méthodes à étapes multiples sont des vrais goulets de la découverte des médicaments. Un excellent exemple est l'inhibiteur protéase du HIV Crixivan 2.⁹

Les MCRs ont mis en place de nouveaux ligands biologiquement très utiles selon les approches orientées vers la diversité des molécules cibles¹⁰ avec de nouvelles structures apparues souvent dans la littérature primaire.

Après un siècle de la première synthèse des DHPMs par Biginelli, une grande reconnaissance a été attribuée à ces composés grâce à leurs propriétés biologiques remarquables, notamment comme modulateurs des canaux de calcium. La réaction de Biginelli est devenue depuis lors, le témoin d'un essor pharmacologique à réputation spectaculaire.¹¹

⁹ (a) Lin, J. H.; Ostovic, D.; Vacca, J. P. *Pharm. Biotechnol.* **1998**, *11*, 233. (b) Reider, P. J. *Chimia*, **1997**, *51*, 306.

¹⁰ (a) Lee, D.; Sello, J. K.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709. (b) Mason, S. J.; Morize, I.; Menard, P. R.; Cheney, D. L.; Labaudiniere, R.; Hulme, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3251.

¹¹ Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.

Aujourd'hui, les composés contenant le noyau DHPM regroupent une large famille de composés à effets médicinaux certains et représentent l'un des plus chimiotypes prolifiques dans la découverte moderne des médicaments.¹² La réaction a été largement utilisée pour mettre en place de nouvelles bibliothèques de composés, et ce par la génération de nouvelles structures, ou bien par l'optimisation des méthodes de leur préparation.¹³

L'importance des réactions multicomposant a renouvelé l'intérêt à la réaction de Biginelli, et un nombre de publications et brevets décrivant la synthèse de nouveaux analogues de la DHPM est constamment en hausse.

Nous allons dans ce chapitre décrire toutes les condensations impliquant les carbonyles à hydrogène acide, les aldéhydes et l'urée suivant le concept de Biginelli. Nous allons également souligner les avancées faites sur la réaction de Biginelli à travers les divers articles et publications apparues dans ce contexte dans les quelques dernières années.¹⁴

Nous allons par la suite, exposer notre propre contribution à cette réaction par l'utilisation de **bentonite** comme un nouveau catalyseur qui va nous permettre de préparer, selon une procédure simple, les DHPMs attendues avec de très bons rendements.

L'objectif majeur de ces travaux de thèse est lié au réexamen et au développement des réactions multicomposant de Biginelli en mettant en jeu de nouveaux catalyseurs moins chers et très bons rendements pour accéder à des variétés de composés hautement actifs.

¹² Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043.

¹³ (a) Wipf, P.; Cunningham, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7819. (b) Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. S. *Synthesis* **1999**, 1799.

¹⁴ (a) Kappe, C.O. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937. (b) Kappe, C.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043. (c) Kappe, C.O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879. (d) Kappe, C.O. *QSAR Comb. Sci.* **2003**, 22, 630. (e) Kappe, C.O.; Stadler, A. *Org. React.* **2004**, 63, 1.